

World Class

혁신신약을 연구개발하는 세계 최고의 Bio Pharma
전 세계 환자의 건강증진에 기여하는 존경받는 기업



Global HANALL



Trust
Reliability



Explore
Innovation

한올바이오파마(주) IR: R&D 파이프라인 중심으로

주의문(Disclaimer)

본 자료는 기관투자자와 일반투자자들을 대상으로 실시하는 당사의 IR 프리젠테이션을 통한 정보 제공의 목적으로 한올바이오파마(주)에 의해 작성되었으며, 이의 복사, 반출 또는 타인에 대한 재배포는 금지됩니다. 본 IR 프리젠테이션에의 참석은 위와 같은 제한사항 준수에 대한 동의로 간주될 것이며, 제한사항에 대한 위반은 관련 증권 법령에 대한 위반에 해당할 수 있음을 유념해 주시기 바랍니다.

본 자료에 포함된 당사의 경영실적 및 재무현황과 관련된 정보는 기업회계기준에 따라 작성되었습니다. 아울러 본 자료에 포함된 당사의 경영실적 및 재무현황, R&D 파이프라인과 관련된 '예측정보'는 개별 확인 절차를 거치지 않은 정보입니다. 이는 과거가 아닌 미래의 사건과 관련된 사항으로 당사의 향후 예상되는 경영실적 및 재무현황, R&D 파이프라인의 개발 전망을 의미하고, 표현상으로 '예상', '전망', '계획', '기대' 등과 같은 단어를 포함합니다. 위 예측정보는 향후 경영환경 변화 및 R&D 결과에 따라 본질적으로 불확실성을 내포하고 있는 바, 이러한 불확실성으로 인하여 실제 미래실적은 본 자료의 '예측실적'에 기재되거나 암시된 내용과 중대한 차이가 발생할 수 있습니다. 또한 향후 전망은 본 IR 프리젠테이션 실시일 현재의 정보를 기준으로 작성된 것이며, 향후 시장환경의 변화와 R&D 전략 수정 등에 따라 사전 별도의 고지 없이 변경될 수 있음을 양지하시기 바랍니다.

본 자료의 활용으로 인해 발생하는 손실에 대하여 당사나 당사의 대리인들은 과실이나 기타의 경우 포함하여 어떠한 책임도 부담하지 않음을 알려드립니다. 본 자료는 주식의 모집 또는 매매 및 청약에 위한 권유의 목적으로 구성되지 않았으며, 자료의 어느 부분도 관련 계약 및 약정 또는 투자 결정을 위한 기초 또는 근거가 될 수 없음을 알려드립니다.

HL161 호주/캐나다 임상1상 순항, 7월 중간결과 발표, 4Q 완료 예정

Roivant, 면역질환(HL161) 전문 자회사 Immunovant 설립

HL161 일본지역 판권 라이선스 아웃 추진 중

HL036 안구건조증 임상2상 완료, 10월 미국 시카고 OIS 학회발표

HL036 안구건조증 치료제 글로벌 파트너링 진행 중

HL036 포도막염, 황반변성 동물모델에서 효능 확인, 전임상 개발 착수

Immunomet, 총 2000만불 펀딩, IM156 임상1상 순항, 6월 ASCO 학회발표, 4Q 종료 예정

주요 요약 재무제표 (연결)

요약 손익계산서

(단위: 백만원)




구 분	2015	2016	2017	2018 상반기
매출액	80,023	82,882	84,231	44,624
매출원가	43,122	44,379	41,552	20,470
매출총이익	36,900	38,502	42,679	24,154
판매관리비	35,114	29,214	29,349	15,148
경상연구비	6,066	9,003	9,790	7,123
영업이익	(4,280)	285	3,540	1,882
법인세차감전 순이익	(4,825)	1,674	2,627	3,792
당기순이익	(7,077)	2,026	5,813	3,418

요약 재무상태표

(단위: 백만원)

구 분	2015	2016	2017	2018 상반기
유동자산	92,769	96,436	138,372	130,978
비유동자산	24,357	28,294	30,323	31,181
자 산 총 계	117,126	124,731	168,696	162,158
유동부채	14,082	14,394	52,788	42,212
비유동부채	7,827	5,980	4,709	5,097
부 채 총 계	21,909	20,373	57,498	47,309
자본금	25,767	26,120	26,120	26,120
기타불입자본	101,922	108,469	109,009	109,265
기타포괄손익누계	34	37	523	62
이익잉여금	(32,507)	(30,268)	(24,455)	(20,597)
자 본 총 계	95,216	104,357	111,198	114,849

한올바이오파마 바이오신약 파이프라인

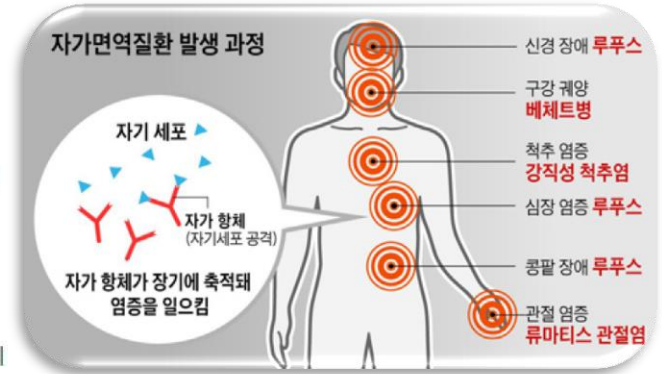
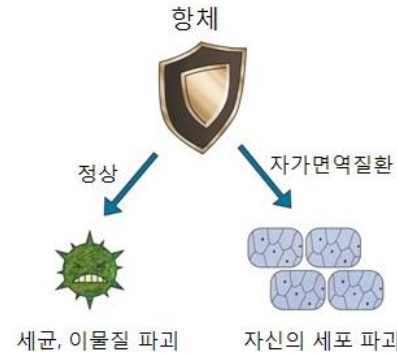
구분	제품	적응증	탐색	전임상	임상1	임상2	임상3	허가	파트너
면역질환 프로그램	HL036	안구건조증							 대웅제약 www.daewoong.co.kr 
	HL161	자가면역질환							
	HL189 /HL190	포도막염, 황반변성							
항암제 프로그램	IM156	대사조절 항암제							
	HL186	면역항암항체 Combination							
	HL187	면역항암항체 Combination							

한올의 면역질환 프로그램 I

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189/HL190 포도막염, 황반변성 바이오신약

자가면역질환 (Autoimmune Disease)

- 세균, 바이러스 등 외부 침입자로부터 내 몸을 지켜줘야 할 항체와 면역세포가 자기 자신의 몸을 공격하는 병
- 항체가 몸의 어느 부위를 공격하는가에 따라 증세가 다양하게 나타나 100여 가지 질병으로 구분됨.
- 원인은 분명하지 않지만 유전적, 환경적, 호르몬 등의 요소가 결합되어 있는 것으로 알려져 있음.
- 여성이 남성에 비해 4배 정도 많으며, 유럽과 북미의 경우 전체 인구의 5%가 자가면역질환을 가지고 있음.



자가면역질환의 예

시신경척수염 (NMO)

- 항체가 시신경과 척수를 손상시켜 시력상실과 사지마비 유발



천포창 (Pemphigus vulgaris)

- 항체가 피부세포를 공격하여 피부가 벗겨지는 면역질환



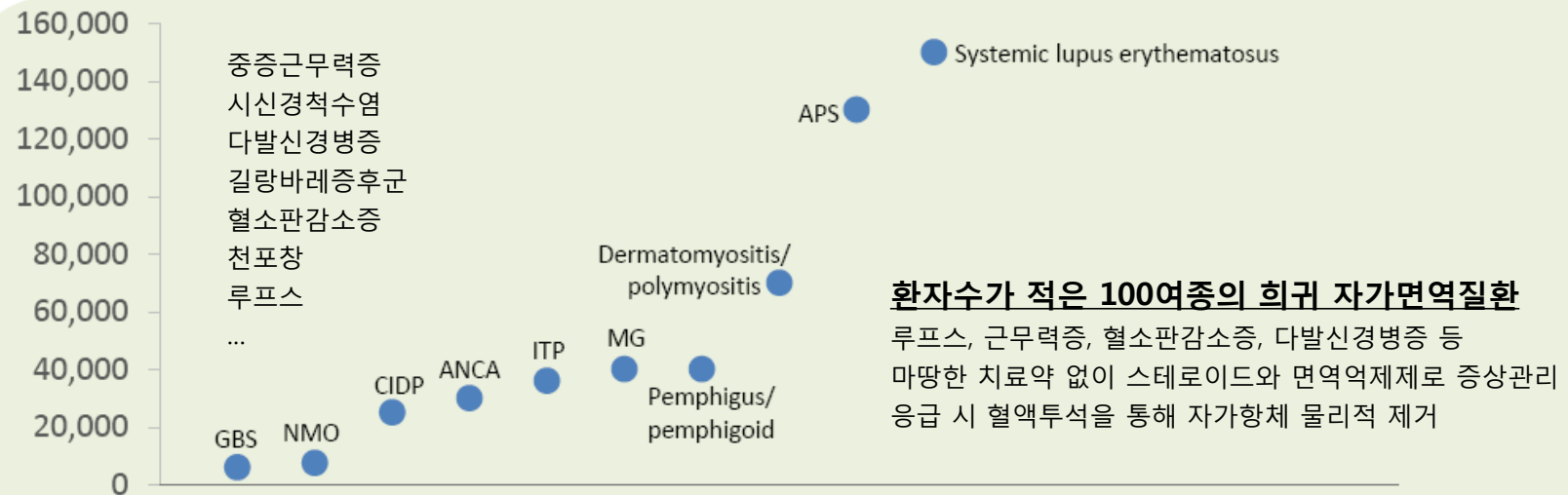
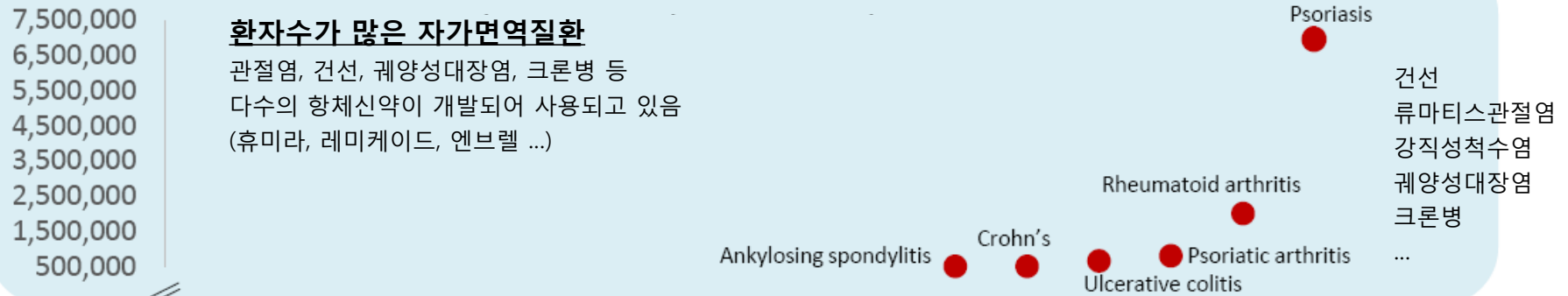
중증 근무력증 (Myasthenia gravis)

- 항체가 근육세포를 공격하여 근육수축의 장애를 초래하며, 횡격막 침범할 경우 생명을 위협하는 질환



주요 자가면역질환의 미국 내 유병율(환자수)

미국 내 진단 환자수



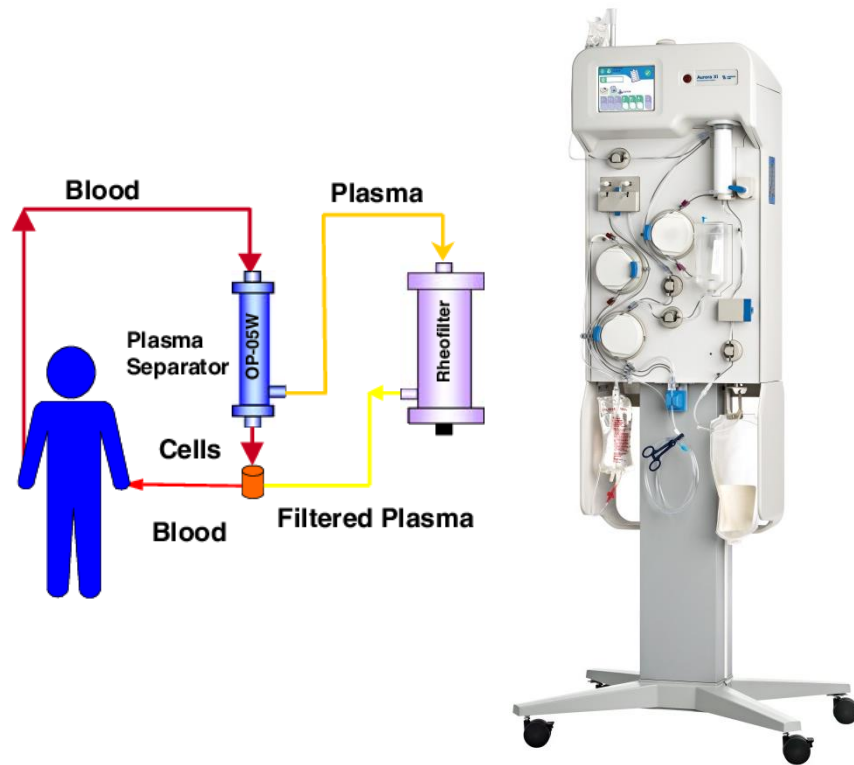
GBS, 길랑바레증후군; NMO, 시신경척수염; CIDP, 다발신경병증; ANCA, ANCA 혈관염; ITP, 혈소판감소증; MG, 중증근무력증; Pemphigus, 천포창; Dermatomyositis, 피부근육염; APS, 항인지질증후군; Systemic lupus erythematosus, 전신 홍반성 루프스

현재의 치료방법: 신약개발이 절실히 요구됨

- 1차적으로 고용량 스테로이드나 면역억제제를 투여하여 증세 관리
- 위급해지면 응급 혈액투석(혈장분리반출술) 또는 고용량 면역글로불린 주사(IVIg) 시행

혈장분리반출술 (Plasmapheresis)

- 장비를 사용해 혈액을 체외로 빼낸 후 혈 중 자가항체를 제거한 후 다시 넣어주는 시술
- 고비용(1회 10만불), 혈액투석 부작용, 단기적 효과

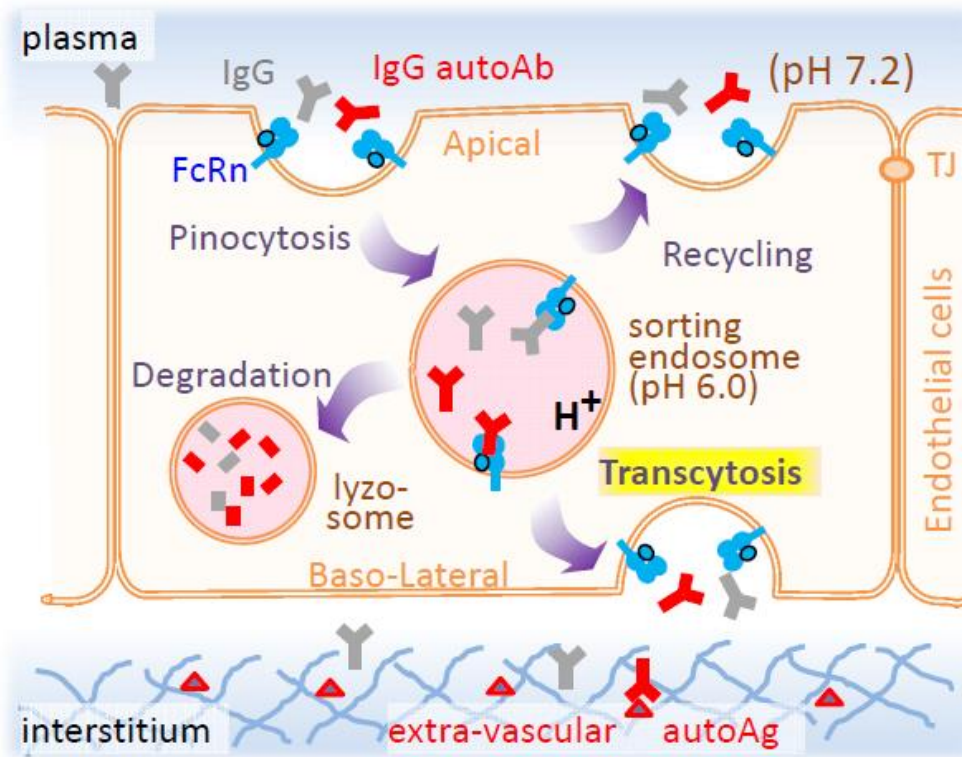


면역글로불린 정주요법 (IVIg)

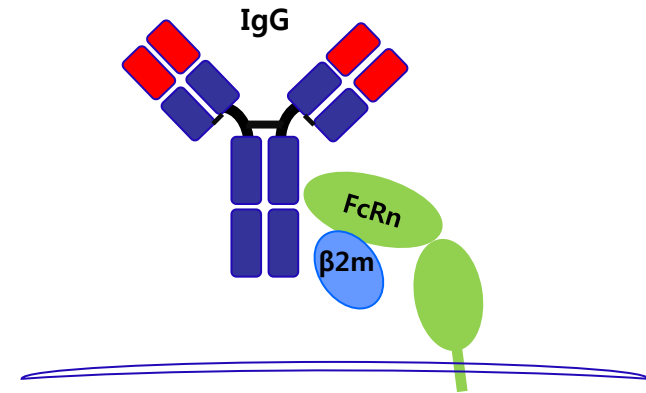
- 다량의 혈액에서 분리한 면역글로불린을 고용량으로 정맥 정주 주사하여 자가항체를 희석시켜 증세를 완화시키는 방법
- 고비용(1회 \$78,000), 제한적 효과, 부작용 빈발 (뇌수막염, 급성 신부전, 쇼크 등), 장기사용 불가



HL161의 타겟, FcRn - 항체로 항체를 다스린다, 以夷制夷



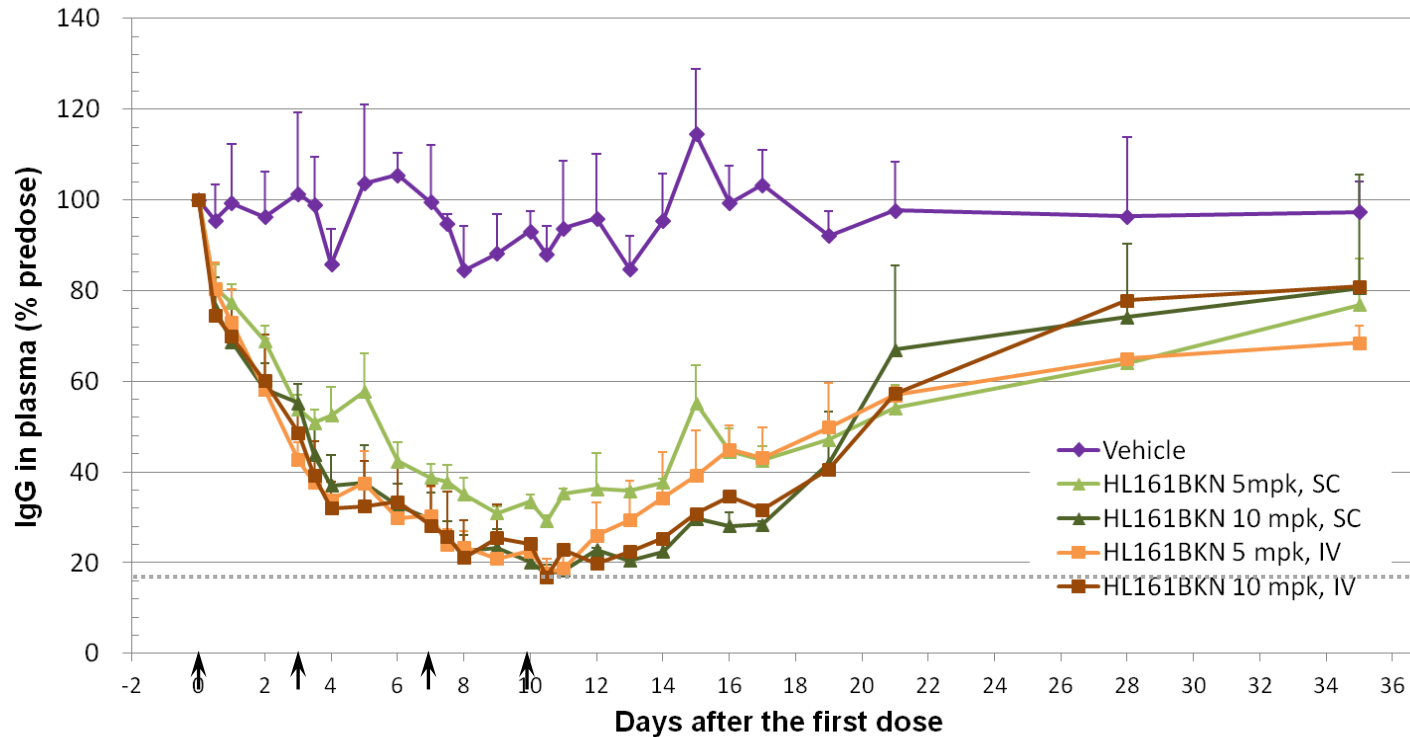
Dr. Borza, D.B..



- FcRn은 단핵구나 혈관내피세포, 간세포에 존재하는 IgG 수용체
- FcRn은 세포 내로 들어온 IgG를 되돌려 보내거나 (Recycling), 세포 반대편으로 이송(Transcytosis)
- FcRn이 억제되는 경우 IgG의 세포 내 분해가 증가하고 IgG가 조직 내로 분산되는 것이 억제됨

한올의 HL161, FcRn을 완벽히 제압하는 완전 인간항체

혈액 내 면역글로불린 G (IgG) 농도의 변화

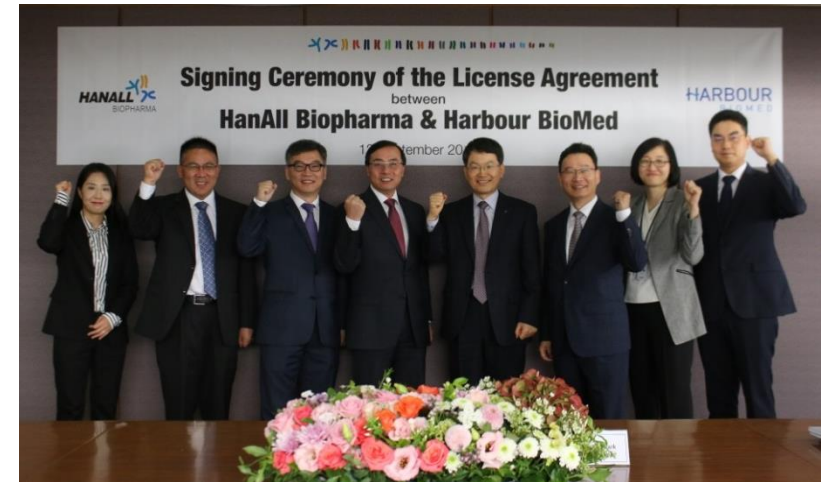


➤ 원숭이 실험에서 HL161은 피하주사와 정맥주사 모두에서 IgG level을 최대 80%까지 낮춤

Global Alliance for HL161/RVT-1401/HBM9161

개발 일정

- 글로벌 개발 (Immunovant)**
- 2017 4Q, Roivant(스)에 북미와 유럽, 중남미 판권 라이선스 계약 (계약금 \$30M, 연구비 \$20M, 마일스톤 \$452.5M, 로열티 별도)
 - 2018 1Q, 임상1상 프로토콜 변경 (SAD only → SAD/MAD)
 - 2018 3Q, Immunovant 설립 및 임상1상 중간결과 발표
 - 2018 4Q, 임상1상 SAD/MAD 종료
 - 2019 1Q, 제1 적응증 임상2상 착수
- 중국 개발 (HBM)**
- 2017 3Q, Harbour Biomed(중)에 중국지역 판권 라이선스 계약 (계약금 \$4M, 마일스톤 \$77M, 로열티 별도 (HL036 포함))
 - 2018 2Q, 중국 SFDA에 임상1상 IND 제출
 - 2018 4Q, 중국 임상 1상 착수



HL161 개발의 최적 파트너 Roivant (Immunovant)

ROIVANT
SCIENCES

● Roivant 기업개요

- 2014년 설립된 신약개발 전문기업
- 신약후보를 도입하여 임상개발 및 사업화하는 전문 기업
- 충분한 자금여력: 투자금 약 2조원 ('17년 Softbank Vision Fund에서 1.2조 투자)
- 질환영역 별로 특화된 자회사 설립 (현재까지 12개 자회사)
- Listed 자회사: Myovant (NYSE), Arbutus (Nasdaq), Axovant (Nasdaq)

↓
Market cap: \$1.5B
(Aug 24)

↓
The biggest U.S.
biotech IPO (2015)

- 자회사인 Enzyvant 에서 DiGeorge 증후군(희귀질환) 치료제 (RVT-802) 허가신청 (BLA submission) → Roivant의 첫번째 제품

● 최적의 파트너인 이유?

- 블록버스터 신약 개발 경력의 개발팀 구성
- Vant 별 작은 조직화를 통한 빠른 의사결정 구조
- 개발 과정을 투명하게 모니터링하고 참여 가능한 Partnership 모델
- HL161을 핵심 사업아이템으로 집중할 수 있는 기업 구조






● 면역질환 특화된 Immunovant 설립

- HL161(RVT-1401) 개발을 위한 자회사, (Immunovant) 설립 (7/10)



COMPANY	COMPOUND	INDICATION	PRECLIN	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
MYOVANT	RELUGOLIX	Uterine Fibroids Endometriosis Prostate Cancer				
	MVT-602	Female Infertility				
ENZYVANT	RVT-801	Fabry Disease				
	RVT-802	Complete DiGeorge Anomaly				
AXOVANT	AXO-LENTI-PD	Parkinson's Disease				
	AXO-AAV-OPMD	Oculopharyngeal Muscular Dystrophy				
	NELOTANSERIN	REM Sleep Behavior Disorder				
	RVT-104	Dementia				
METAVANT	IMEGLIMIN	Diabetes				
	RVT-1502	Diabetes				
UROVANT	VIBEGRON	Overactive Bladder Overactive Bladder in Men with BPH				
		IBS-Associated Pain				
DERMAVANT	TAPINAROF	Psoriasis, Atopic Dermatitis				
	LOTAMILAST	Atopic Dermatitis				
	CERDULATINIB	Atopic Dermatitis, Vitiligo, Alopecia Areata				
	RVT-503	Acne Vulgaris				
	RVT-504	Primary Focal Hyperhidrosis				
IMMUNOVANT	RVT-1401	Autoimmune Disorders				
ALTAVANT	RVT-1201	Pulmonary Arterial Hypertension				
SINOVANT	LEFAMULIN	Community-Acquired Bacterial Pneumonia				
	DERAZANTINIB	Intrahepatic Cholangiocarcinoma				
	NARONAPRIDE	IBS-C				
GENEVANT	5 mRNA Programs	Rare Diseases				
	Additional pan-RNA Programs	Genetic Disorders				
ARBUTUS	ARB-1467	Hepatitis B				
	AB-506	Hepatitis B				
	AB-452	Hepatitis B				
	AB-729	Hepatitis B				
OTHER	RVT-701	Autism				
	RVT-702	Undisclosed				

Anti-FcRn Blocker 경쟁현황 및 HL161의 경쟁우위 포인트

회사					
제품명	HL161	ARGX-113	UCB7665	SYN001	M281
물질구조 (인간 상등성) (면역원성 우려)	완전 인간항체 (92%/98%) (낮음)	항체 Fc 변형체 (-) (낮음)	인간화 항체 (87%/76%) (높음)	인간화 항체 (79%/81%) (높음)	완전 인간항체 (91%/94%) (낮음)
개발단계	SC (임상1) IV (임상1)	IV (임상2) SC (임상1)	IV (임상1b/2a) -	IV (임상1b/2a) -	IV (임상1) -
용법용량	2.5~5.0 mg/kg 1주1회 자가투여	10mg/kg 1주1회	5.0~10mg/kg 1주1회	Unknown	10~15mg/kg 1주1회
IgG 감소 효과	최대 ~80% 감소	최대 ~80% 감소	최대 ~80% 감소	최대 ~80% 감소	최대 ~80% 감소

* All competitive assessments based on publicly available information (publications, clinical trial registries, and etc.)

- 1) HL161은 제일 앞서 개발되고 있는 자가투여 가능 피하주사 제품입니다.
- 2) HL161은 유일하게 생체면역(in vivo) 시스템을 이용해 개발한 완전 인간항체 입니다.
- 3) HL161은 경쟁품 대비 1/2~1/3 용량에서도 충분한 효과를 발휘합니다.

Anti-FcRn 항체의 Value: ARGX-113의 NPV, \$6.5B

Top 20 Most Valuable R&D Projects (Ranked by Net Present Value)

Rank	Product	Company	Phase (current)	Pharmacological Class	WW Product Sales (\$m) 2024		Today's NPV (\$m)
1.	VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor	Vertex Pharmaceuticals	Phase III	Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) potentiator & corrector	3,485	New Entry	13,070
2.	Upadacitinib	AbbVie	Phase III	Janus kinase (JAK) 1 inhibitor	2,570		9,878
3.	Aducanumab	Biogen	Phase III	Anti-beta-amyloid (Abeta) MAb	2,245		8,414
4.	Brolucizumab	Novartis	Phase III	Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody fragment (Fab)	1,800	New Entry	8,123
5.	GSK2857916	GlaxoSmithKline	Phase II	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) antibody-drug conjugate	1,367	New Entry	7,498
6.	Lanadelumab	Shire	Filed	Anti-plasma kallikrein MAb	1,569		7,476
7.	ARGX-113	argenx	Phase II	Anti-neonatal Fc receptor (FcRn) MAb	1,941	New Entry	6,496
8.	Semaglutide Oral	Novo Nordisk	Phase III	Glucagon-like peptide (GLP) 1 agonist	1,994	New Entry	6,452
9.	JCAR017	Celgene	Phase II	Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy	1,154	New Entry	6,258
10.	BAF312	Novartis	Phase III	Sphingosine-1-phosphate (S1P) 1 & 5 modulator	1,541	New Entry	5,814
11.	Elafibranor	Brokers Forecasting an Undisclosed Licensing Partner	Phase III	Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) alpha & delta agonist	1,670	New Entry	5,691
12.	Risankizumab				2,114	New Entry	5,495
13.	AVXS-101				1,788	New Entry	5,453
14.	Elafibranor				1,200	New Entry	5,422
15.	Luspatercept				1,168	New Entry	5,050

금년 6월 EvaluatePharma社의 분석에 의하면 HL161의 경쟁품인 argenx ARGX-113의 현재가치(NPV)는 약 65억불로 전세계에서 개발되고 있는 모든 신약 중 7위에 해당함.

(Source) EvaluatePharma: World Preview 2018, Outlook to 2024 (June 2018)

Market Value of Players in Anti-FcRn Treatment

<p>HANALL BIOPHARMA KRX: 009420</p> <p>27,600 KRW +450 (1.66%) ↑ Aug 21, 3:14 PM GMT+9 - Disclaimer</p> <p>1 day 5 days 1 month 6 months YTD 1 year 5 years Max</p> <p>Dec. 19 2017 License agreement of HL161</p> <p>27,150 KRW Aug 20, 2018</p>	<p>argenx SE EPA: ARGX</p> <p>74.90 EUR +1.00 (1.35%) ↑ Aug 20, 5:35 PM GMT+2 - Disclaimer</p> <p>1 day 5 days 1 month 6 months YTD 1 year 5 years Max</p> <p>Dec. 11 2017 Positive Phase2 data of ARGX-113</p> <p>73.90 EUR Aug 17, 2018</p>	<p>Momenta Pharmaceuticals, Inc. NASDAQ: MNTA</p> <p>27.20 USD -0.40 (1.45%) ↓ Closed: Aug 20, 4:25 PM EDT - Disclaimer After hours 27.20 0.00 (0.00%)</p> <p>1 day 5 days 1 month 6 months YTD 1 year 5 years Max</p> <p>Jan. 5 2018 Positive phase1 data of M281</p> <p>27.20 USD Aug 20, 2018</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Market cap: 1.4조원 • Listed on KOSPI • Revenue: 842억원 • Net income: 58억원 • Main pipeline <ul style="list-style-type: none"> ➤ HL161 (Anti-FcRn) ➤ HL036 (Anti-TNF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Market cap: \$2.9B (3.1조원) • Listed on Euronext Brussels* • Revenue: €41.3 M (537억원*) • Net income: -€28.1 M (-365억원) • Main pipeline <ul style="list-style-type: none"> ➤ ARGX-113 (Anti-FcRn) ➤ ARGX-110 (Anti-CD70) <p>* ADRs are listed on Nasdaq</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Market cap: \$2.2B (2.4조원) • Listed on NASDAQ • Revenue: \$139 M (1,529억원**) • Net income: -\$88.1 M (-969억원) • Main pipeline <ul style="list-style-type: none"> ➤ M281 (Anti-FcRn) ➤ M923 (Humira biosimilar)

주) 8월 21일(해외 20일) 기준, 원/유로 환율 1300원, 원/달러 환율 1100원 적용

한올의 면역질환 프로그램 II

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189/HL190 포도막염, 황반변성 바이오신약

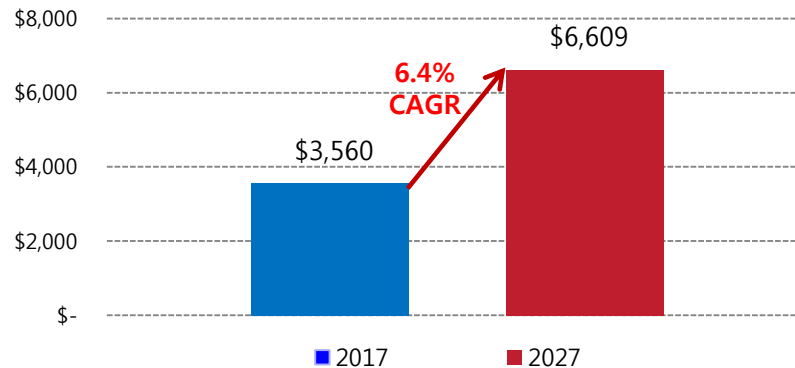
안구건조증 (Dry Eye Disease)

- **정의:** 눈물이 부족하거나 과도하게 증발하여 눈물 구성성분의 균형이 맞지 않아서 안구 표면이 손상되고 눈이 시리고 자극감, 이물감, 건조감 같은 자극증상을 느끼게 되는 눈의 질환
- **유병률:** 인구의 5~6%가 영향받음, 폐경기 이후 여성 유병율은 9.8%
- **원인:** 노화, 여성호르몬 감소, 관절염이나 쇼그렌 증후군과 같은 동반질환, 부교감신경 차단제, 항히스타민제, 베타차단제, 수면제, 피임약 등과 같은 약물복용, 갑상선 질환, 만성결막염, 환경적 요인 등

Global market for dry eye disease treatment

(Source) Future Market Insights 2017

(Unit: \$ in millions)



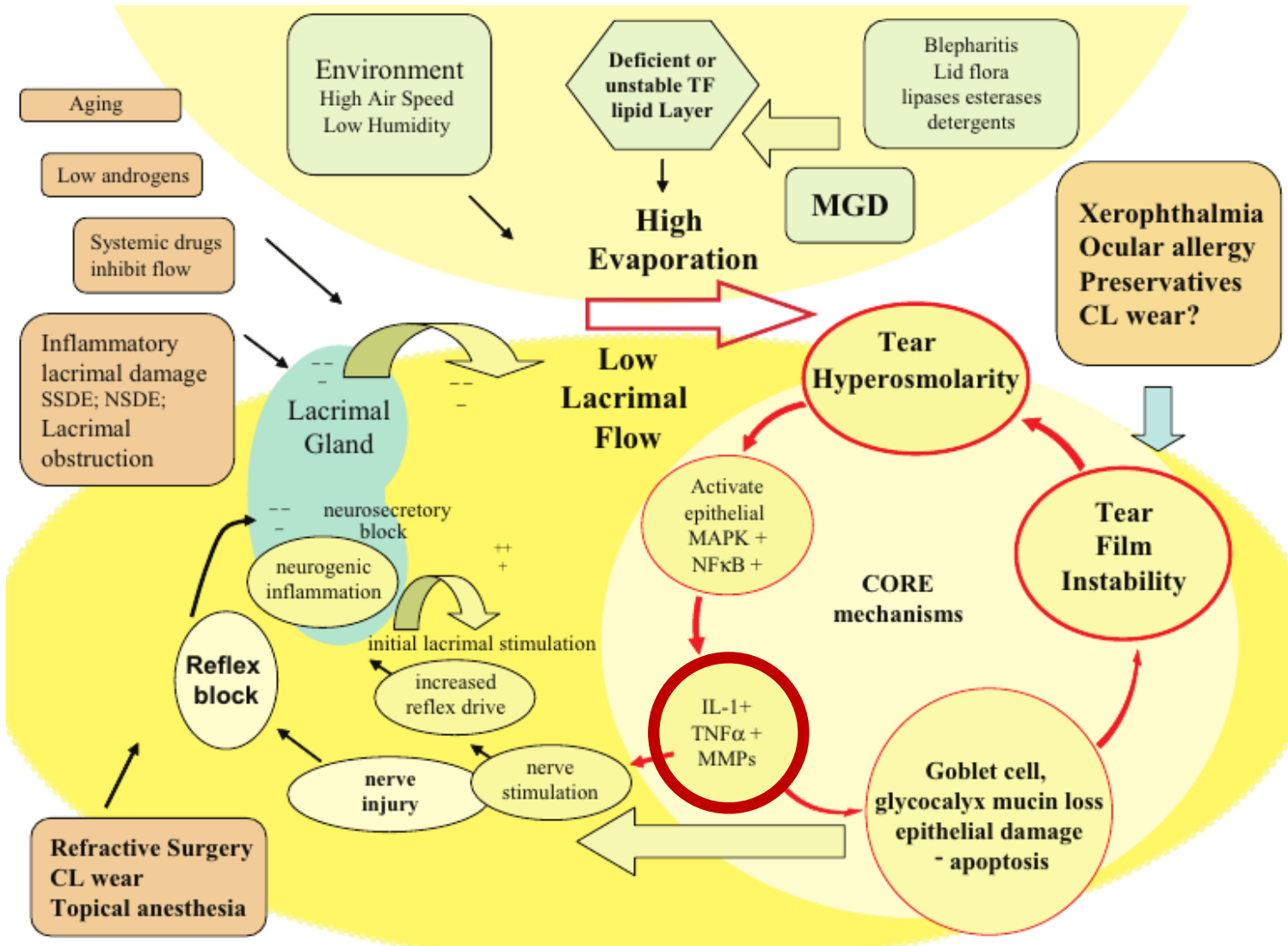
주요제품 매출 (\$ in million)

Product	2015	2016	2017	2018 (E)
Restasis (Allergan)	1,535	1,781	1,962	1,766
Xiidra (Shire)	-	110	441	660

(Source) IMS Global 2018



안구건조증의 발병 및 악화 기전



(Source) DEWS Definition and Classification, (2007)

HL036 점안액 (Anti-TNF 바이오신약)

● HL036 개요

- 국소투여에 최적화된 Anti-TNF 단백질
- **HL036의 특징**
 - 1) 최적의 분자크기 (150→19kDa)
 - 2) TNF 중화능력 260배 증가
 - 3) 탁월한 조직분포/잔류 능력
 - 4) 대장균을 이용한 저가 생산
- 점안액으로 투여시 안구건조증과 황반변성, 포도막염 동물모델 실험에서 효력 확인

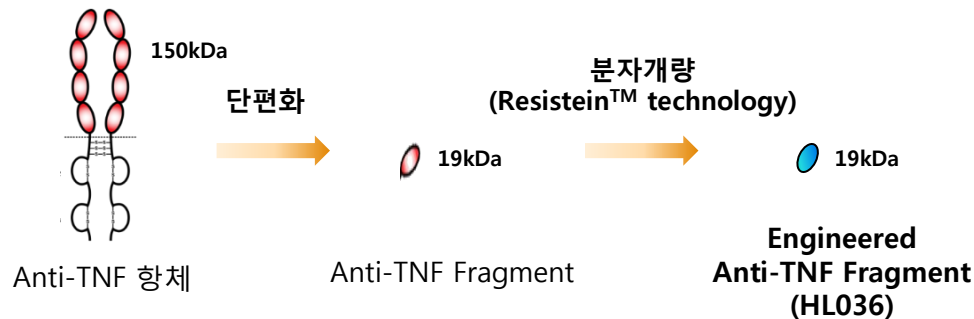
● Target질환

안구건조증, 황반변성, 당뇨병성망막증, 포도막염 등

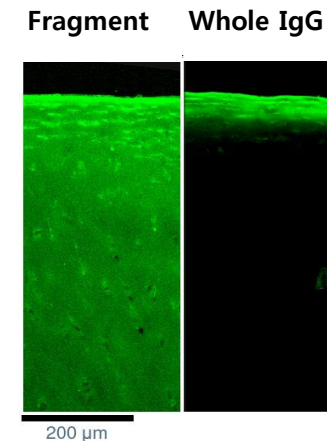


TNF blocker는 염증과 면역질환*을 유발하는 TNF α 의 활동을 막아 면역체계를 억제함. 대표적인 치료제는 엔브렐, 휴미라, 레미케이드 등이 있음. 그러나 이들 제품은 분자가 커서 국소 투여 시 효과가 불충분하며, 전신 투여 시 말초조직 분포 효율이 낮고 전신부작용의 우려가 커져서 안과용과 같은 국소투여 제품으로 사용에는 한계가 있음

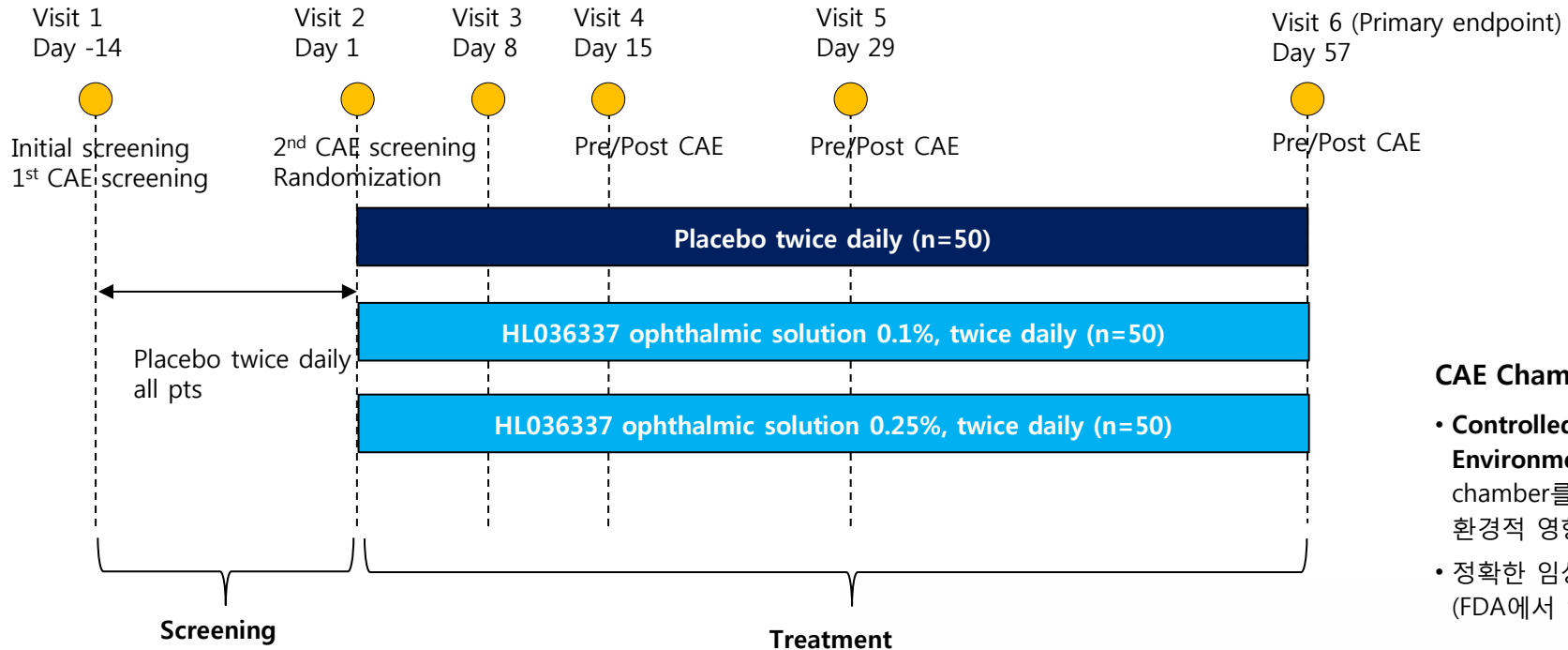
HL036 분자개량 과정



분자크기에 따른 조직분포율 차이



HL036 점안액의 안구건조증 임상2상 시험



CAE Chamber

- **Controlled Adverse Environment(CAE)** chamber를 이용하여 환경적 영향 최소화
- 정확한 임상 효과 확인 가능 (FDA에서 인정한 임상 방법)

Ora사의 CAE chamber를 이용한 임상 사례

- Shire Xiidra의 임상2상 및 임상3상(1차)
- Mimetogen MIM-D3의 임상2상 및 임상3상(1차)
- GtreeBNT RGN-259의 임상2상, 임상2/3상 및 임상3상

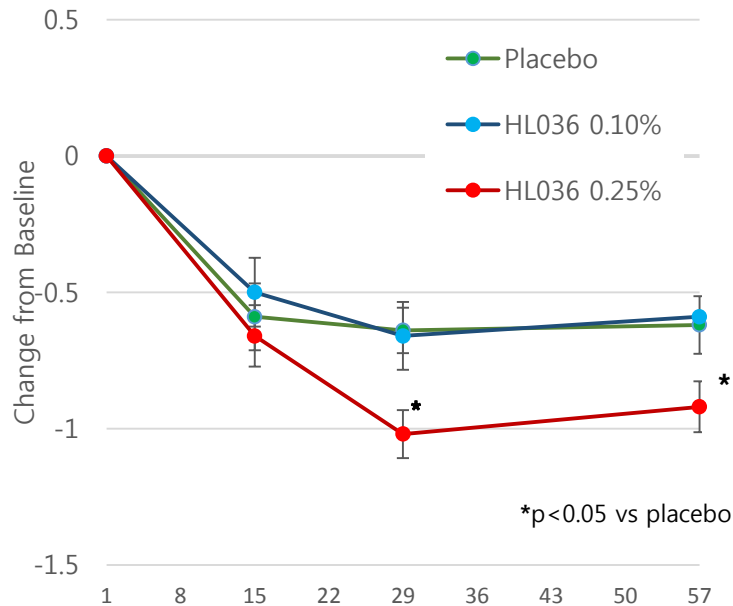


Sign과 Symptom 모두에서 유의성 있는 결과 확인

ICSS, Inferior Corneal Staining Score
ODS, Ocular Discomfort Score

[Sign: 의사가 측정하는 객관적 지표]

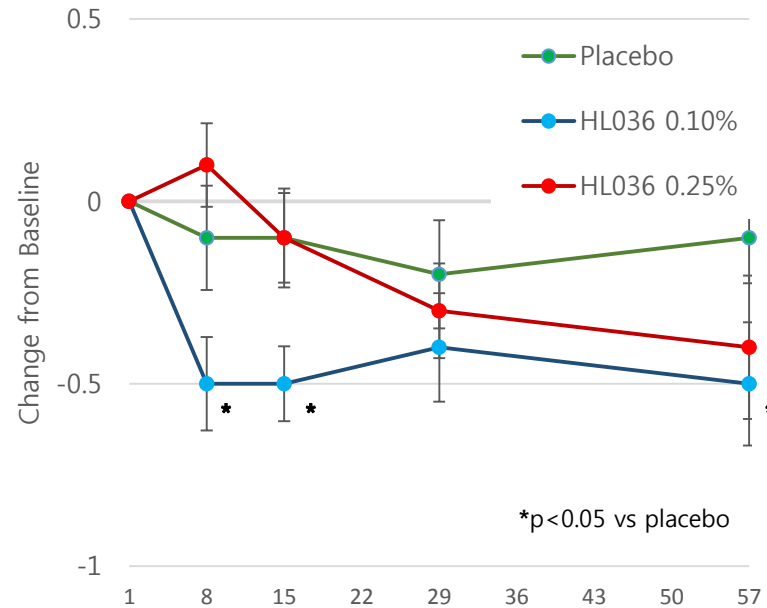
ICSS (Inferior corneal staining score) 변화량



- ✓ 건조환경에서 각막을 보호하는(각막 손상을 억제하는) 임상적 효과를 확인하는 ICSS 변화량 지표에서 HL036 점안액은 투약 4주 후 부터 placebo와 비교하여 유의적인 효과를 보임

[Symptom: 환자가 느끼는 주관적 지표]

Ocular Discomfort Score (ODS)

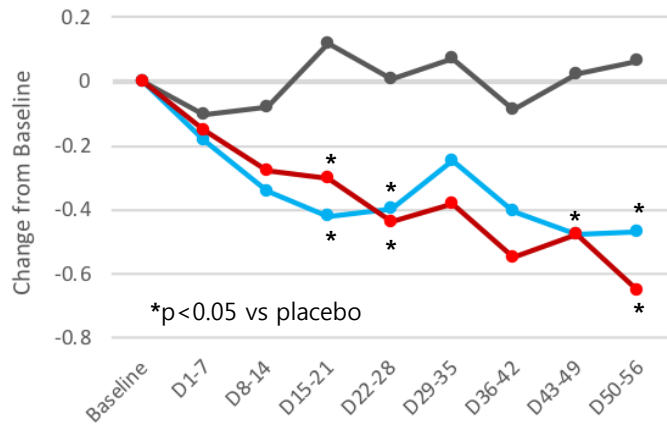


- ✓ 환자가 느끼는 건성안 증세(symptom)를 측정하는 ODS 지표에서 HL036 점안액은 투약 1주 후 부터 Placebo와 비교하여 통계적으로 유의적인 효과를 보임

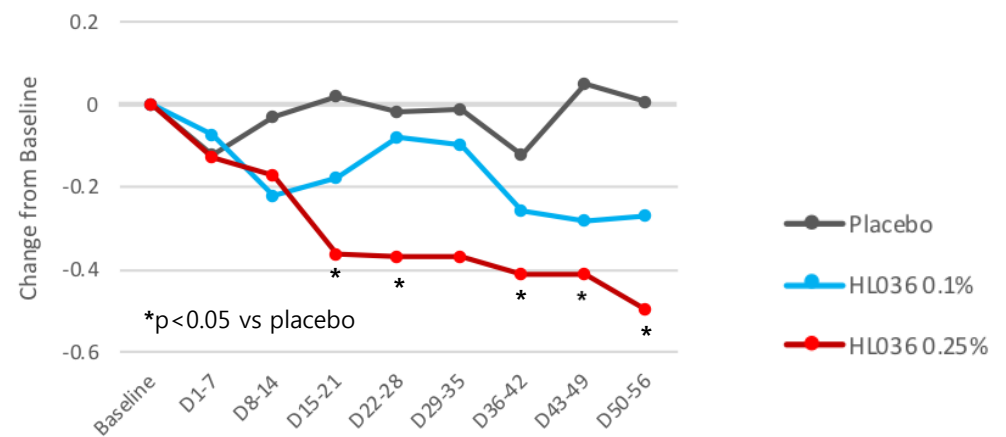
환경변화에 민감한 환자에게서의 더욱 뚜렷한 증세 개선

* CAE chamber 내에서 20분 이내에 증세(symptom) 변화가 나타나는 환자 Sub-group Analysis 결과 (전체 환자의 약 40%)

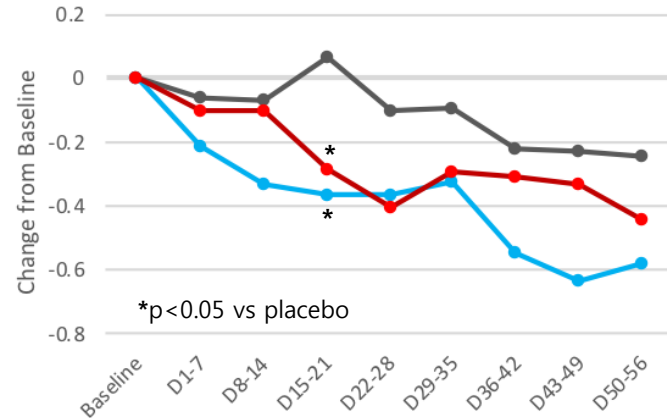
타는 느낌 (Burning)



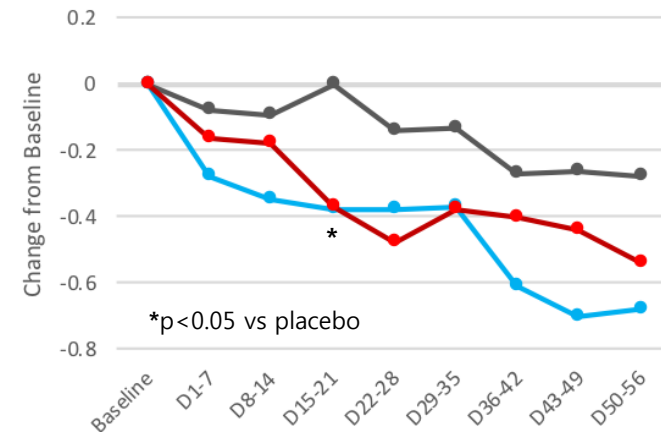
찌르는 느낌 (Stinging)



건조감 (Dryness)



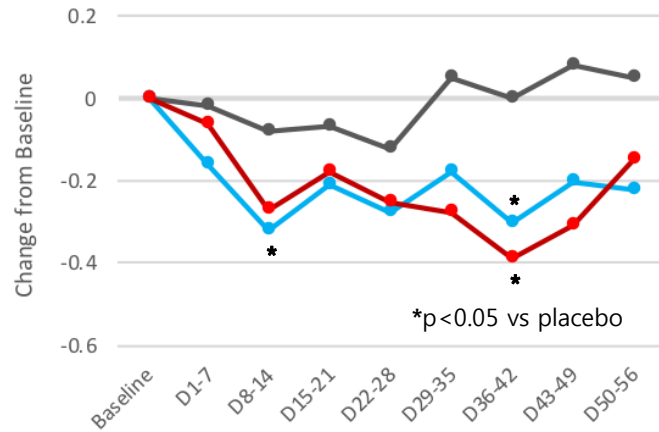
가장 불편한 증세 (Worst symptom)



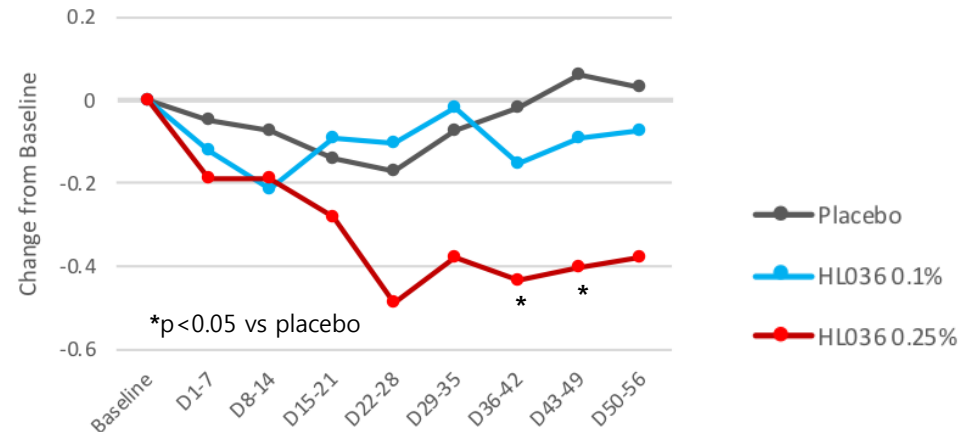
증세 10년 미만된 환자에게서 더욱 뚜렷한 증세 개선

* 안구건조증 증세가 나타난 지 10년 미만인 환자 Sub-group Analysis 결과 (전체 환자의 약 40%)

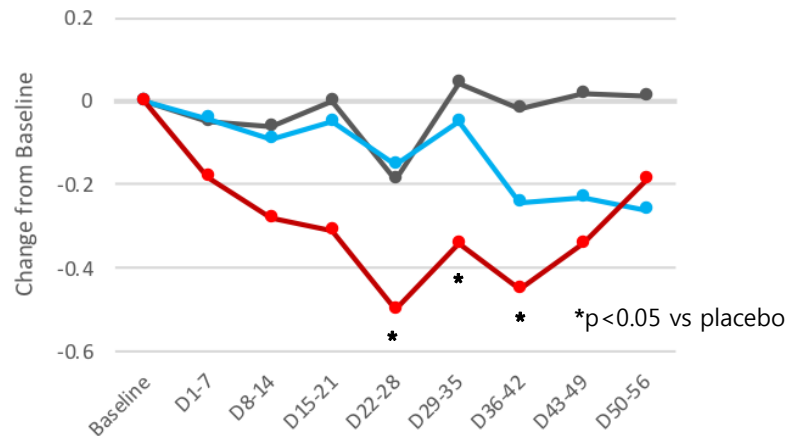
타는 느낌 (Burning)



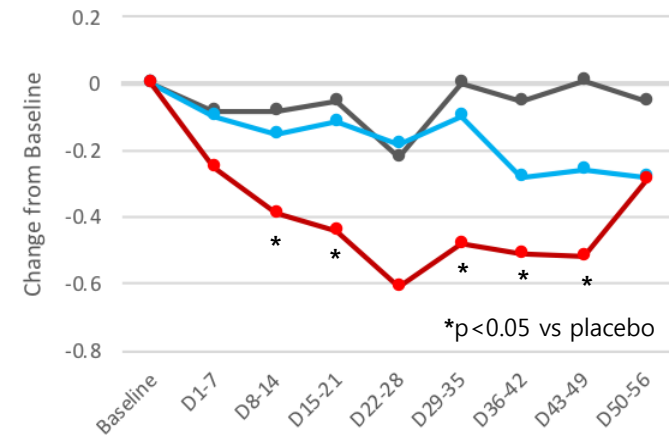
찌르는 느낌 (Stinging)



건조감 (Dryness)



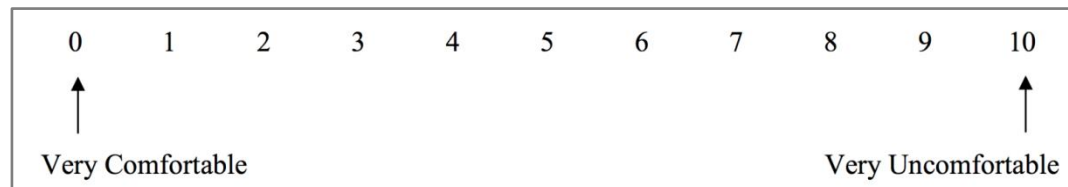
가장 불편한 증세 (Worst symptom)



HL036과 Xiidra의 임상2상에서의 이상반응 비교

		HL036 임상2상			Xiidra 임상2상	
		Placebo (n=50)	HL036 0.10% (n=50)	HL036 0.25% (n=50)	Placebo (n=58)	Lifitegrast 5.0% (n=58)
총 이상반응 (TEAES)		9명 (18%)	15명 (30%)	13명(26%)	30명 (52%)	48명 (83%)
안구 이상반응 (Ocular TEAEs)		1명 (2%)	10명 (20%)	8명 (16%)	15명 (26%)	40명 (69%)
심각한 이상반응 (SAEs)		없음			없음	
안구부위 이상반응	점적 부위 이상반응	1명 (2%)	3명 (6%)	6명 (12%)	9명 (16%)	37명 (64%)
	기타 이상반응		각막 알러지 3명	각막 알러지 4명	가려움증 1명	결막출혈 3명 충혈 2명 안구통증 1명 눈물 분비 2명
Ora's Calibra® Drop Comfort Scale Score		2.0 ~ 3.3	1.6 ~ 3.2		4.0 ~ 6.0	

Ora Calibra® Drop Comfort Scale



(점안 후 1~2분 사이에 안구 불편감을 측정)

임상2상 결과로 확인되는 HL036과 기존 제품과의 차별점

■ 기존 치료제 (Restasis/Xiidra)

- 불충분한 임상적 효과
→ Restasis는 15% 미만 환자에서 임상적 효과 확인됨.
- 느린 약효 발현
→ 표준용법: Restasis는 1일 2회 42주 투약,
Xiidra는 1일 2회 12주 투약
- 부작용 이슈 있음
→ Restasis는 다수의 환자가 작열감과 통증을 호소하며,
Xiidra의 경우 출혈, 충혈 등의 부작용 발생
- 점안 시 안구 불편감이 매우 큼
→ Restasis의 경우 대부분의 환자가 불편감을 호소하며,
Xiidra도 점안 후 환자가 느끼는 불편감(DCS) score가
4~6로 높음

■ HL036 (바이오의약품)

- 높은 임상적 효과
→ 임상2상 결과, Sign(객관적 증후)와 Symptom(주관적 증세) **모두에서 유의적인 개선 효과** 확인,
→ 유사한 프로토콜로 시험했던 경쟁품들의 임상2상 결과와 비교하여 월등한 효과임
- 빠른 약효 발현
→ HL036의 표준용법: **1일 2회 8주** 투약
- 높은 안전성
→ 외래 단백질에 의한 가벼운 알러지 반응 외에 **특별한 부작용 없이 안전함**
- 점안 시 불편감이 없음
→ HL036의 경우 점안 후 환자가 느끼는 불편감(DCS)이 **인공눈물과 유사한 수준**으로 매우 편안한 약물임

안구건조증 신약 라이선스 계약 사례

- 2015년 11월, Allergan이 Mimetogen의 MIM-D3를 임상3상에서 라이선스: Upfront \$50M, 비공개 마일스톤과 로열티
- 2017년 5월, Shire가 Parion Sciences의 P-321을 임상2상에서 라이선스: Upfront \$20M, 마일스톤 총 \$535M, 별도 로열티
- 2017년 6월, Novartis가 Lubris의 ECF843를 임상2상 단계에서 라이선스: 계약조건 비공개

안구건조증 신약 개발 현황 및 HL036 개발 일정

제품	개발사	작용기전	개발단계	용법	개발상황
HL036	한올/대웅/HBM(중)	TNF 억제제 (protection)	Phase 2 종료 Phase 3 준비 중	1일2회 8주	<p>[글로벌개발] by 한올바이오파마/대웅제약</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2017 3Q, 미국 FDA에 임상2상 IND 제출 • 2017 4Q, 미국 임상2상 착수 • 2018 3Q, 9월 임상2상 보고서, 10월 미국 OIS학회* 발표 • 2018 4Q, FDA 임상 3상 IND 제출 • 2019 1Q, 안구건조증 미국 임상3상 착수 <p>[중국개발] by HBM</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2017 3Q, HBM(중)에 중국지역 판권 라이선스 계약 (계약금 \$4M, 마일스톤 \$77M, 로열티 별도 (HL161 포함)) • 2018 2Q, 5월 SFDA에 임상 2상 IND 제출 • 2019 1Q, 중국 임상 2상 착수 (Ora와 협의 중) <p>• Ophthalmology Innovation Summit (OIS) at American Academy of Ophthalmology 2018 (Oct. 25 2018, Chicago, USA)</p>
MIM-D3	Mimetogen/ Allergan	TrkA agonist (regeneration)	Phase 3 종료 NDA (?)	1일2회 4주	<ul style="list-style-type: none"> • 2015 4Q, Allergan이 P3에서 라이선스 받아 개발 (Upfront \$50M, 마일스톤/로열티 비공개)) • 2017 1Q, 2건의 임상3상 종료, 허가진행 불명
RGN-259	ReGenTree	thymosin β -4 (regeneration)	Phase 3 종료 추가 Phase 3 계획	1일4회 4주	<ul style="list-style-type: none"> • 2015 RegeneRx 기술 인수하여 개발 착수 • 2018 4Q, 임상3상 시험 종료 • 2018 4Q, 추가 임상3상 준비 중
P-321	Parion/ Shire	ENaC inhibitor (tear increase)	Phase 2 종료 Phase 3 (?)	1일3회 4주	<ul style="list-style-type: none"> • 2017 Shire가 P2에서 라이선스 받아 개발 (Upfront \$20M, 마일스톤 \$515M, 로열티 비공개) • 2017 3Q, 임상2상 종료, 임상3상 여부 불명
ECF843	Lubris/ Novartis	rh-lubricin (protection)	Phase 2 종료 Phase 3 (?)		<ul style="list-style-type: none"> • 2017 Novartis가 P2에서 라이선스 받아 개발 (계약조건 비공개) • 후속 개발여부 불명

한올의 면역질환 프로그램 III

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189/HL190 포도막염, 황반변성 바이오신약

염증성 사이토카인인 TNF에 의해 유발되는 안구 질환의 예

❖ 안구건조증(DED)

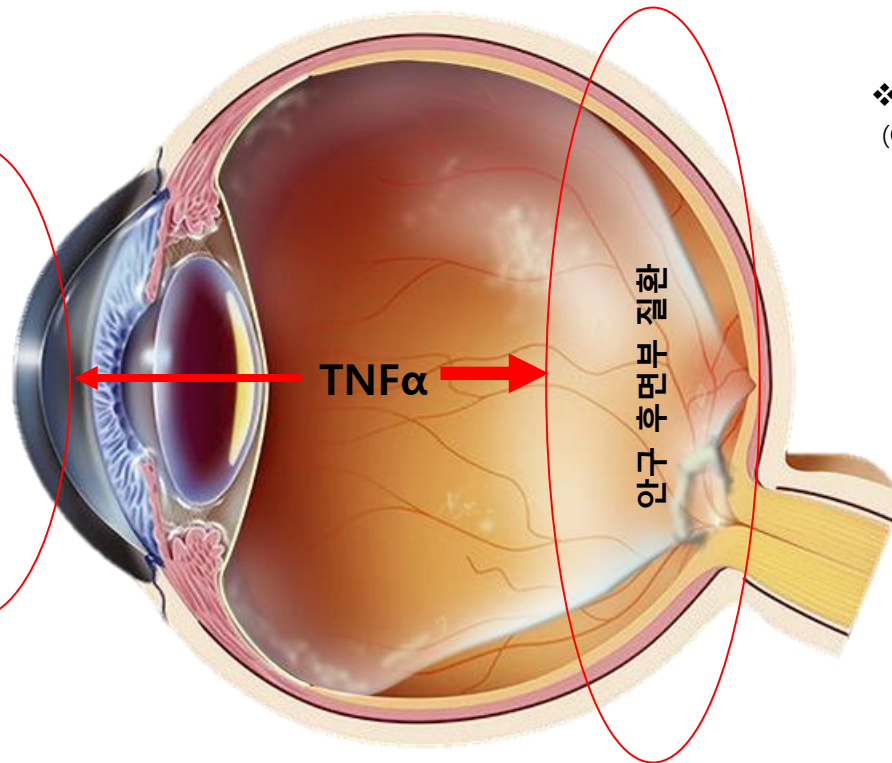
(Global market: \$3.5B)

- 점안액
- 임상3상 준비

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

HARBOUR BIOMED

안구 전면부 질환



❖ 황반변성(wAMD)

(Global market: \$4.0B)

- 안구주사/점안액
- 전임상 시험

❖ 당뇨병망막증(DR)

(Global market: \$7.0B)

- 안구주사/점안액
- 전임상 시험

❖ 비감염성 포도막염 (Non-infectious Uveitis)

(Global market: \$1.0B)

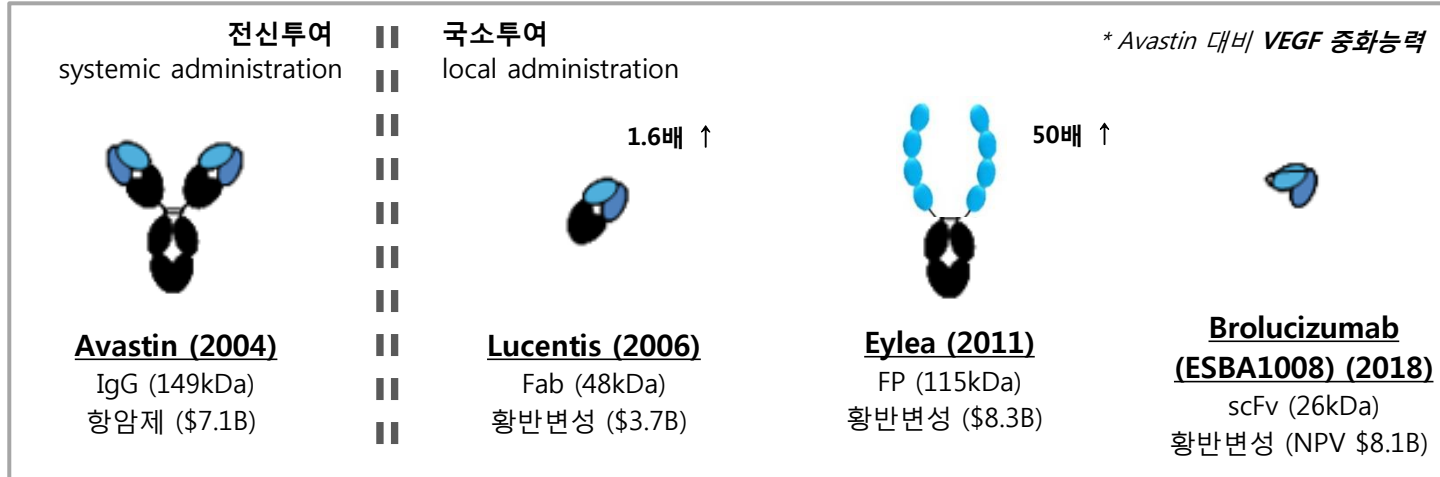
- 안구주사/점안액
- 전임상 시험

SENJU

Research Collaboration

전신투여 항체와 국소투여 제품의 차이

Anti-VEGF 항체 제품의 진화



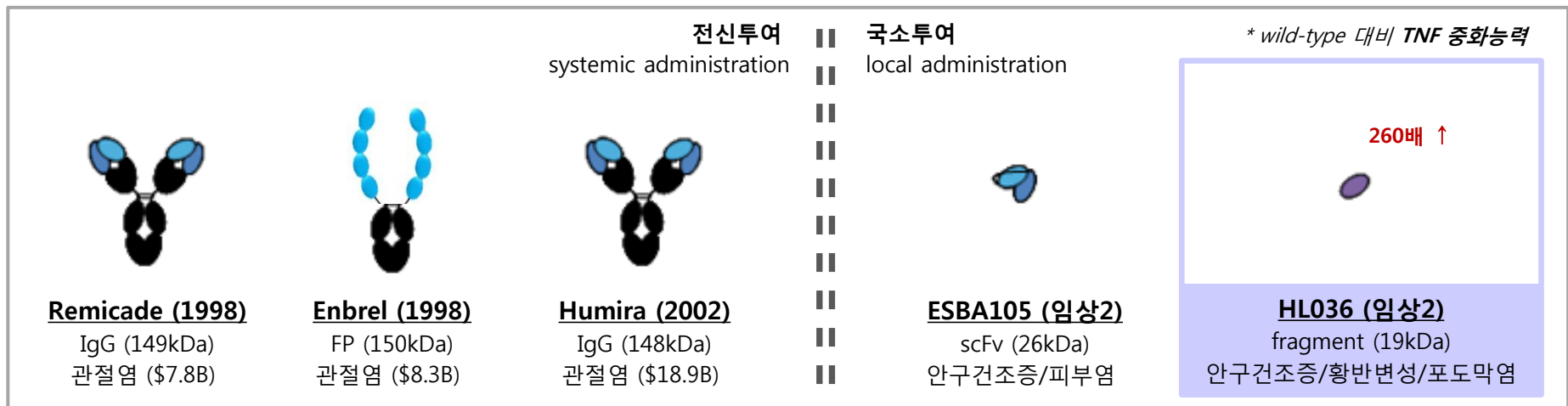
국소투여에는 Fragment가 적합

- 조직분포 효과 탁월
- 전신부작용 우려 없음
- 대장균을 이용한 저가 생산

But, Fragment의 기술적 난제

- Potency issue
- Stability issue

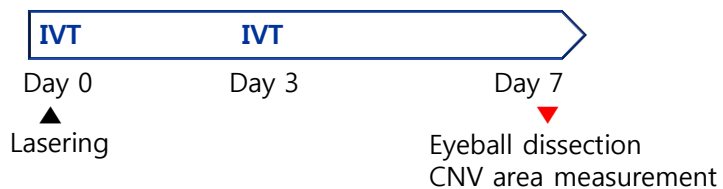
Anti-TNF 항체 제품의 경우는?



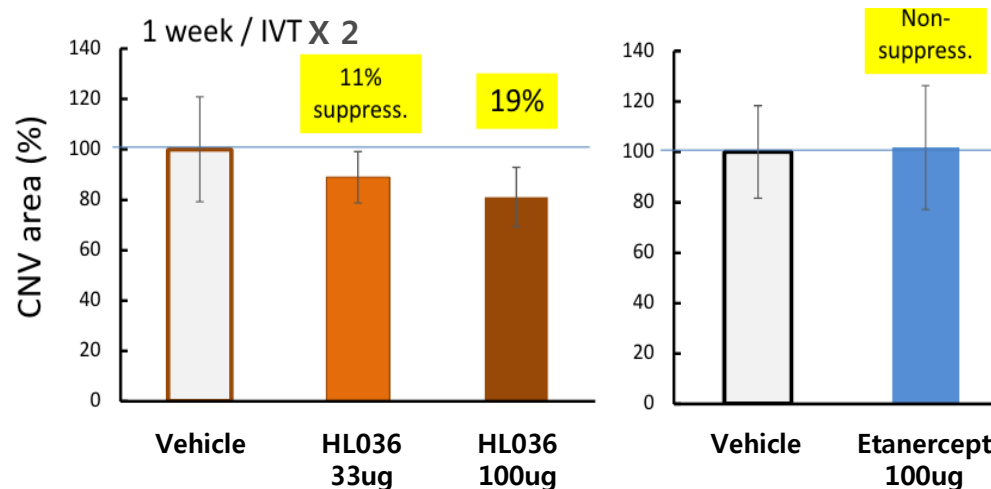
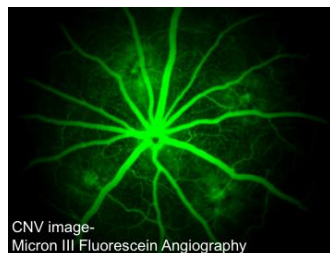
Rat CNV Wet-AMD Model에서 HL036의 효능 평가

Effect of intravitreal HL036 in early phase of CNV development
Laser-induced choroidal neovascularization (CNV) model for wet-AMD on rat

Intravitreal administration with HL036



- Lasering 당일과 3일에 총 2회 IVT injection,
- Lasering 7일 후 CNV area measurement

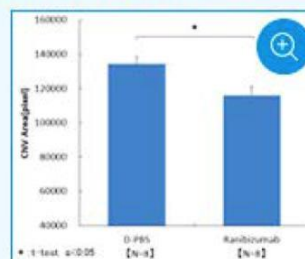


Rat CNV model Ranibizumab(Lucentis®)

[Intravitreal injection]

Dose level : 50µg/eye
Dose volume : 5µL/eye

Lucentis
12% suppress

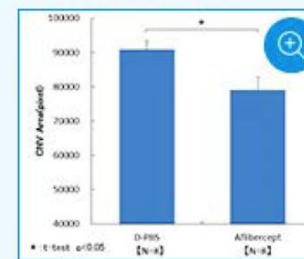


Rat CNV model Aflibercept(Eylea®)

[Intravitreal injection]

Dose level : 200µg/eye
Dose volume : 5µL/eye

Eylea
15% suppress

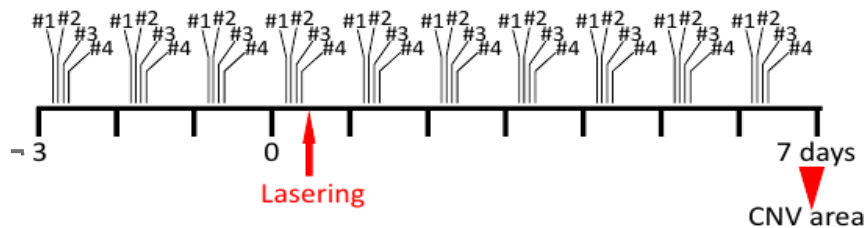


Rat CNV Wet-AMD (습식 황반변성) Model에서 HL036의 효능 평가

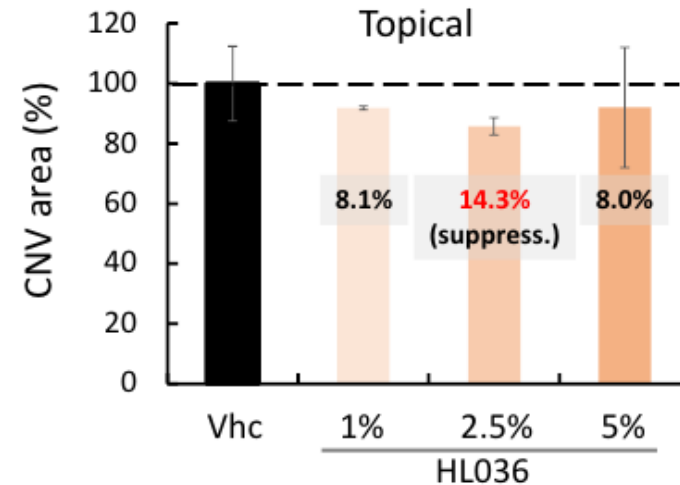
Effect of **topical HL036** in early phase of CNV development

Laser-induced choroidal neovascularization (CNV) model for wet-AMD on rat

Multi-day topical administration with HL036



- Lasering 3일전부터 7일후까지 매일 4회씩 Eye drop,
- Lasering 7일 후 CNV area measurement

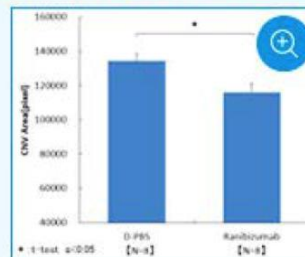


Rat CNV model Ranibizumab(Lucentis®)

[Intravitreal injection]

Dose level : 50µg/eye
Dose volume : 5µL/eye

Lucentis
12% suppress

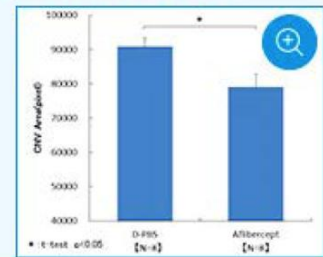


Rat CNV model Aflibercept(Eylea®)

[Intravitreal injection]

Dose level : 200µg/eye
Dose volume : 5µL/eye

Eylea
15% suppress

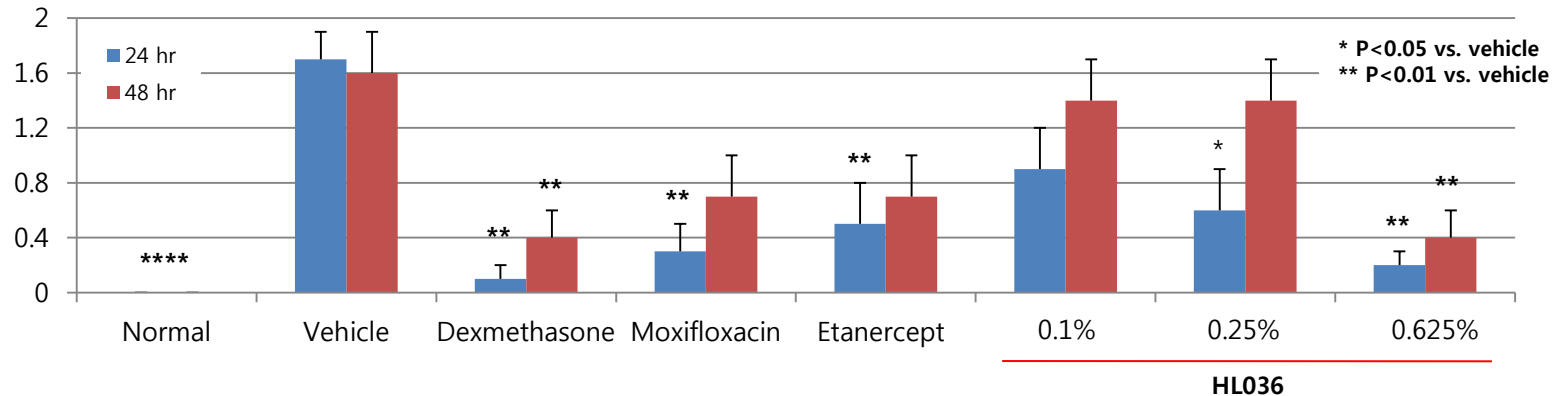


Rat LPS-induced Anterior Uveitis(포도막염) Model 에서 HL036의 효능 평가

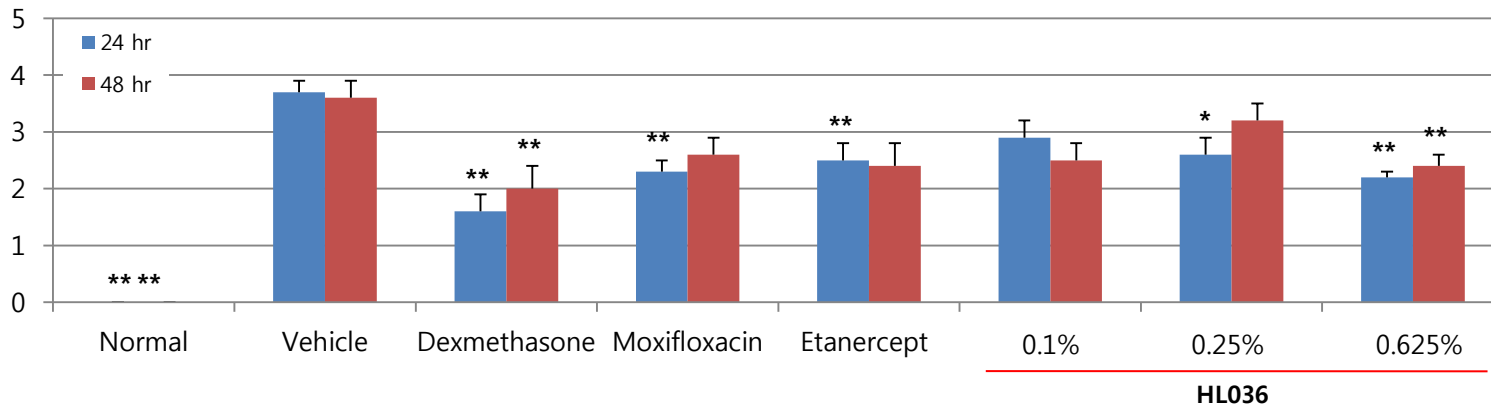
✓ Study group

- **HL036:** 0.1, 0.25, 0.625% (1일4회 2일간 점안)
- **Etanercept:** 0.625% (1일4회 2일간 점안)
- **Moxifloxacin:** 0.5% (1일4회 2일간 점안)
- **Dexamethasone:** 1 mg/kg (1일2회 2일간 경구투여)

Miosis (동공축소)



Hypopyon (전방축농)



150kDa
Anti-TNF
항체



19kDa
Anti-TNF
Fragment

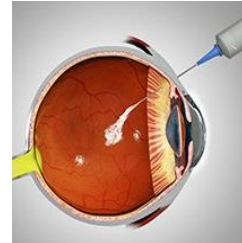


19kDa
**Engineered
Anti-TNF
Fragment
(HL036)**



HL036, 일반 점안제 (대웅제약 공동개발 중)

- 안구전면부 질환: 안구건조증, 결막염
- 2018 3Q, 미국 임상2상 완료
- 2018 4Q, 미국 임상3상 IND 제출
- 2019 1Q, 미국 임상3상 시험 착수



HL189, IVT 주사제 (한올 단독개발 중)

- 안구후면부 질환: 포도막염, 황반변성
- 2019 3Q, PK 및 비임상 독성시험 완료
- 2019 4Q, 임상1상 IND 및 시험 착수



HL190, 고농도 특수점안제 (일본 Senju 공동연구 중)

- 안구후면부 질환: 포도막염, 황반변성, 당뇨병망막증
- 2019 2Q, 고농도 흡수촉진 점안제제 개발
- 2020 1Q, PK 및 비임상 독성시험 완료
- 2020 2Q, 임상1상 IND 및 시험 착수



Q&A

IR Contact

한올바이오파마 경영기획팀

장준석 과장

Tel) 02-2204-1901

E-mail) jangjunseok@hanall.co.kr