

IR Book | Dec. 2023

ST PHARM

Technology Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to xRNA





PART 01

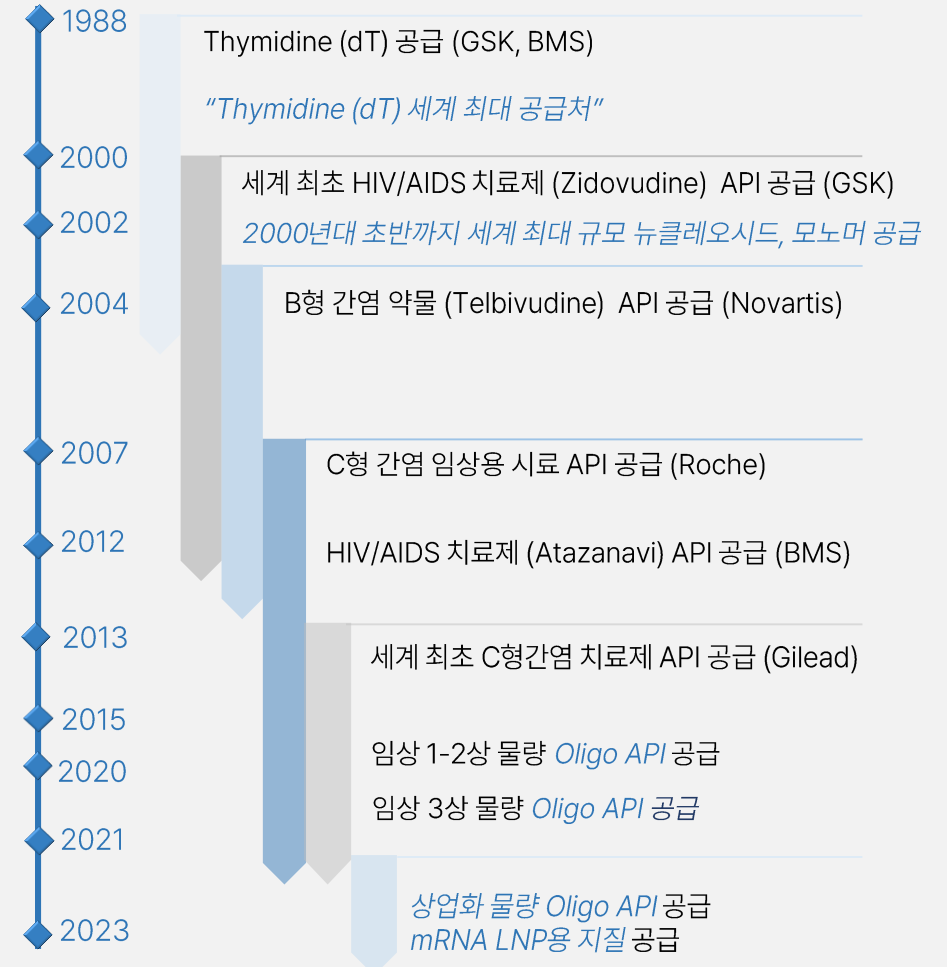
Introduction



ST PHARM 연혁

- 2010 동아쏘시오그룹 편입 (ST PHARM 사명 변경)
- 2011 B형 간염 치료제 세계 일류상품 선정 (지식경제부)
- 2015 반월 1공장 준공, 반월 2공장 인수
FDA (USA), PMDA (Japan) cGMP 인증
- 2016 미국 자회사 STAR (NJ, USA) 설립
KOSDAQ (KOSDAQ: 237690) 상장 (IPO), 혁신기업 대상 대통령상 수상
- 2018 글로벌 성장 우수 리더십상 수상 (Frost & Sullivan)
올리고 전용 신 공장 준공
- 2019 환경관리 우수 사업장 선정 (반월)
유럽 비임상 CRO 업체 인수 (AnaPath Services & Research)
STP1002 (항암제) 임상1상 (USA) IND 승인
- 2020 Roche CDMO Award 2019 수상
STP0404 (AIDS치료제) 임상1상 (EU) IMPD 승인
미국 LEVATIO / VERNAGEN 설립 (mRNA & CAR-NKT 신약개발)
- 2021 mRNA GMP (Mid-scale) 설비 구축 (연 350~1,000만 도즈)
올리고 제 2공장 증설 발표
노사문화우수기업 대통령상 수상
- 2022 아태지역 최고 올리고 CDMO, 올해의 기업상(CDMO) 수상 (Frost & Sullivan)
올리고 1공장 증설 (총 6.4Mole) 완료
반월캠퍼스 NAI (No Action Indicated, 최고 등급) FDA cGMP 인증
- 2023 통합 R&D 연구소 이노베이션 센터 완공 (반월)
FDA cGMP 정기 실사 통과 (반월)
제2올리고동 착공 (2025년 상반기 완공 예정)
mRNA GMP (Commercial scale) 생산설비 완공

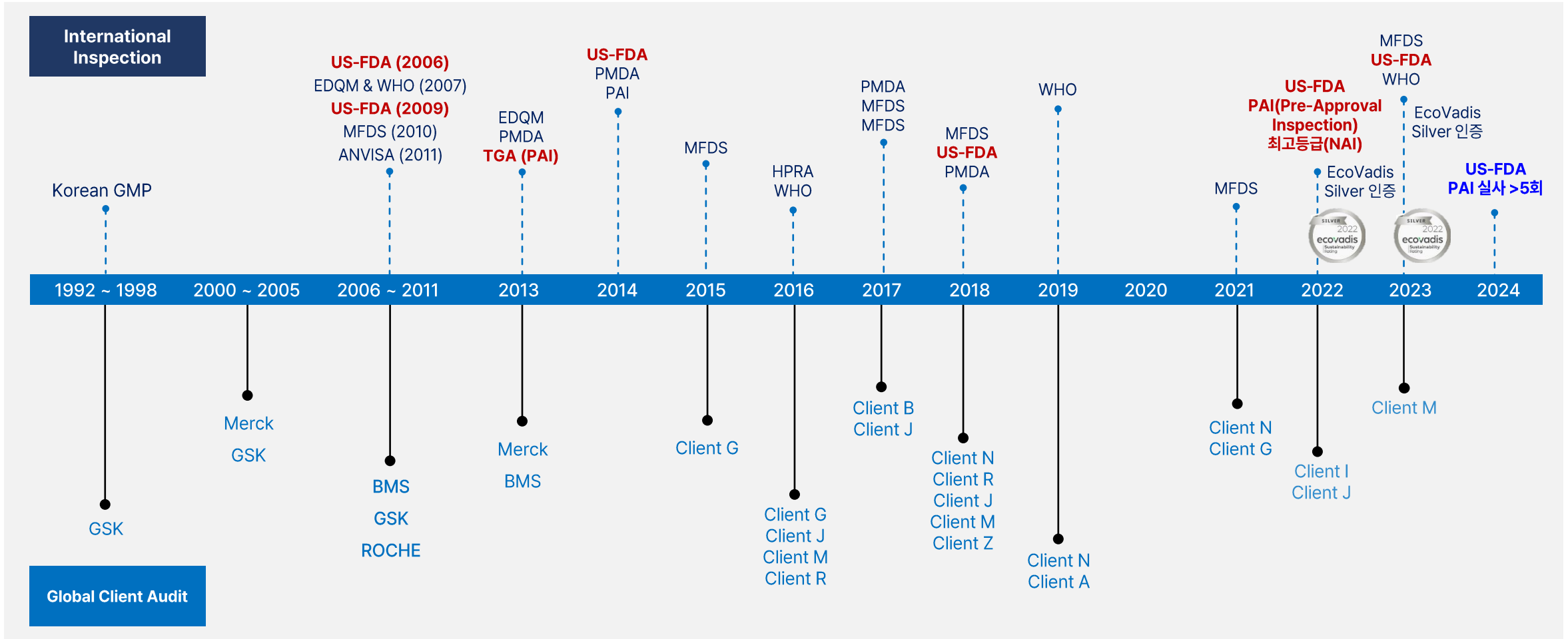
Supply Record



Introduction



글로벌 인증 및 실사



Successfully Inspected by

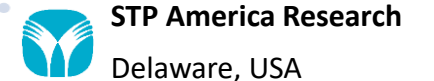
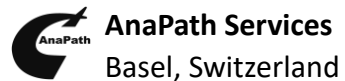
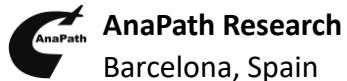


Introduction



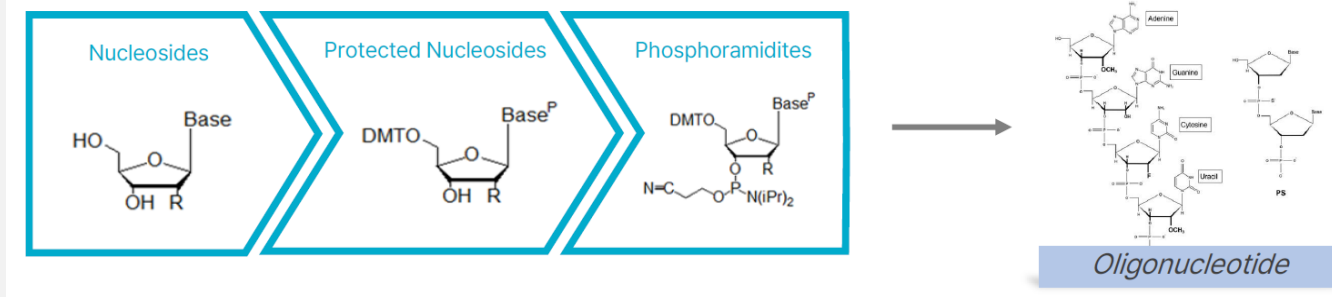
ST PHARM GLOBAL FAMILY

올리고핵산치료제로부터 xRNA까지 유전자치료제 전문 CDMO
비임상 동물실험으로부터 대량생산 CDMO까지 신약 개발의 전 과정을 커버할 수 있는 벨류 체인





ST PHARM CDMO 확장 전략



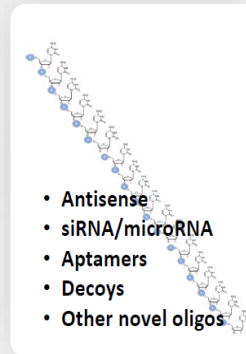
1983. Nucleoside/tide

- Monomer (PNS / PA)
- Zidovudine (에이즈 치료제)
- Sofosbuvir (C형 간염 치료제)



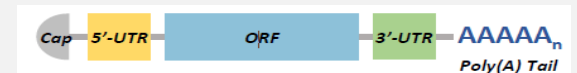
2008. Oligonucleotide

- Antisense (ASO)
- siRNA / miRNA
- Aptamer
- Decoys



2018. Polynucleotide

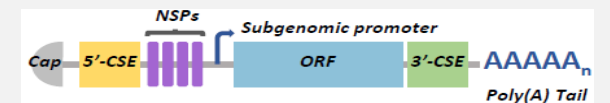
- mRNA



- circRNA (원형)



- samRNA (자가 증폭)





PART 02

Market Overview



Overview

RNA 치료제는 1세대 저분자화합물, 2세대 항체치료제의 한계를 뛰어넘는 3세대 치료제로, 질병의 원인이 되는 단백질의 생성을 차단함으로써 근원적인 치료 가능 DNA 중 mRNA 전사로 단백질이 되는 것은 3%에 불과, 나머지 97%는 RNA로 전사됨 RNA 기능의 대부분이 미규명 ▶ 질병과의 관련 등 치료제 개발의 무궁무진한 가능성

RNA 기반 치료제

- 유전자치료제 하위 개념으로 유전 정보 전달에 관여하는 RNA를 이용한 약물
- 작용 기전: 질병 유발 단백질을 사전에 차단 또는 발현 조절
 - 유형: Anti-sense (ASO), siRNA, miRNA 등
 - 대표 약물: 1. Spinraza (Ionis / Biogen) 척수성근위축증 (연매출 약 2조)
2. Leqvio (Alynlam / Novartis) 유전성 고지혈증

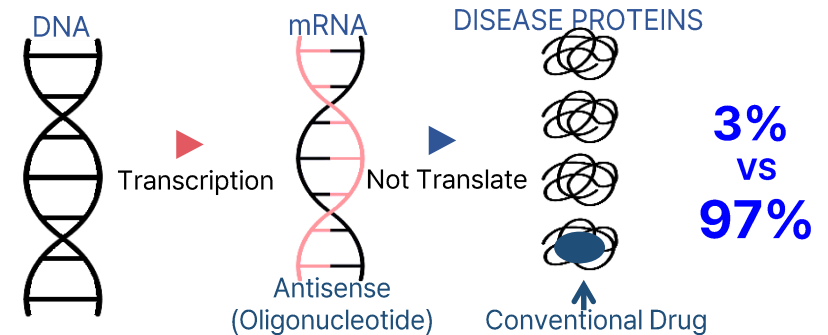
RNA 기반 치료제 특성

강점: 질병 (표적 단백질)에 대한 선택성이 높음
신속한 개발 (간단한 약물 디자인) ▶ 전임상 과정 2년 이내
내성 거의 없음 (단백질 상호작용 없음) ▶ 기존 치료제 단점 극복
피하주사, 약물 지속성 우수 ▶ Leqvio 2회/연, Repatha 1-2회/월
항체 대비 경제성 ▶ Leqvio \$4,000 이하, Repatha \$5,850

약점: 조직 (표적 장기)에 대한 선택성이 낮음, 간, 뇌 이외 장기로 잘 못 감
▶ LNP 등 다양한 전달기술 개발 (폐)
경구, 점안 등 투약방법 개선으로 표적장기 확대 (위장, 안과)
Avidity社 AOC (Antibody oligonucleotide conjugates)
대량생산 난이도 높음, 전문가 부족 ⇒ 소수의 CDMO 과점, Shortage

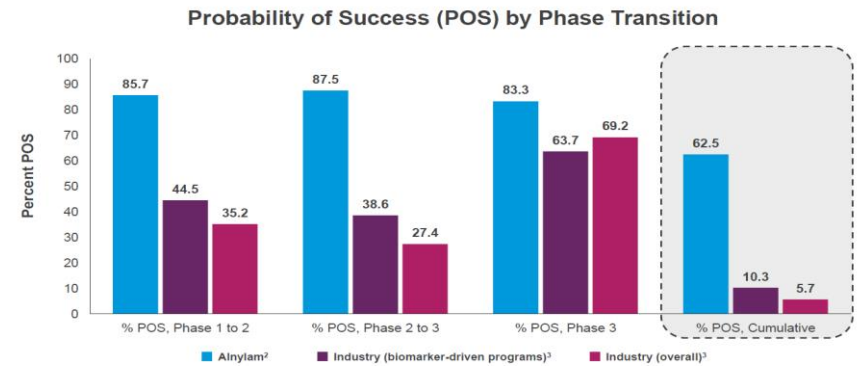
중심원리(Central dogma)와 비번역 DNA

RNA 기반 치료제 (예. ASO) 작용 원리



Alynlam 자체 siRNA 임상 성공율: 62.5%

High-Yield Productivity of Alynlam RNAi Therapeutics Platform
Comparison of Historical Industry Metrics to Alynlam Portfolio¹



¹ Analysis as of December 2020. Past rates of Alynlam and industry respectively may not be predictive of the future.
² Alynlam programs biomarker-driven at all stages of development (100%); figures include ALNY-originated molecules now being developed by partners.
³ Wong et al., *Biostatistics* (2019) 20, 2, pp. 273-286

[출처 : Alynlam]

Market



RNA-based Therapeutics (Oligo 시장)

RNA 기반 치료제 시장의 개화기

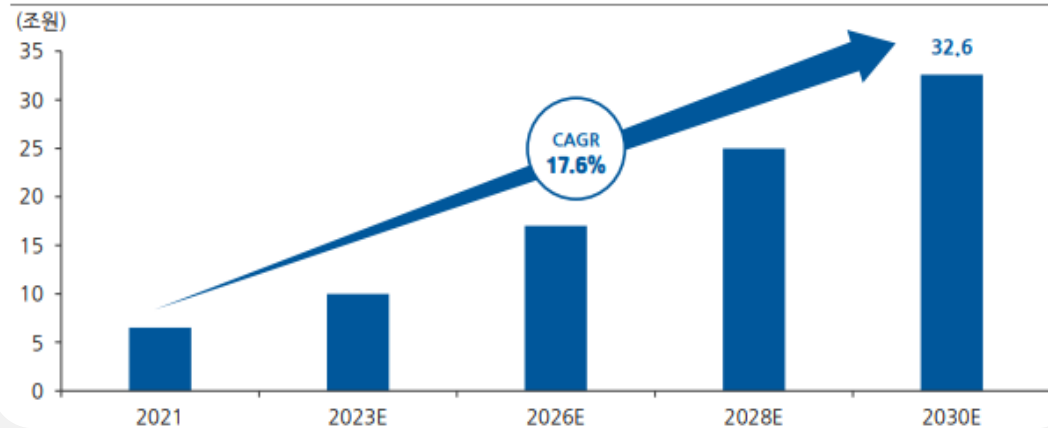
'18년 간세포 투과 기술 (Gal-Nac) 개발로 만성질환으로 치료제 영역 확장, 글로벌제약사들의 RNA 기반 치료제 파이프라인 개발 급증
Leqvio (Inclisiran) 을 필두로 '24년부터 만성질환 RNA 신약 상업화 승인 예상 ▶ 원료 (Oligonucleotide) 수요 급증 전망

시장 현황

RNA 기반 치료제 Global 시장 규모 : '21년, 6.5조원 ▶ '30년, 약 >32.6조원 전망
글로벌제약사 동향: Ionis, Alnylam 등에서 기술도입 ▶ 자체 개발 확대

Global RNA 백신/치료제 시장 전망 (mRNA 제외)

RNA 치료제는 연평균 17.6% 성장세가 예상



[출처: Research & Market, 한국IR협회의 기업리서치센터]

올리고뉴클레오타이드 CMO

올리고뉴클레오타이드 수요 예측 ▶ 상업화 시 연간 약 12 Ton 필

요

만성 질환 관련 올리고뉴클레오타이드 개발 현황 및 필요한 연간 생산량 산출

기업	치료제	질환	타겟	개발 단계	한번 투약 (mg)	투약 간격 (1년)	1인 연간 투약량 (mg)	타겟 환자 수 (1년)*	연간 필요 생산량 (kg)	비고
Ionis	Pelacarsen	심혈관 질환	Apo(a)	P3	80	12번	960	1,000,000	960	Novartis
	Vupanorsen	고지혈증 치료제	ANGPTL3	P2	80	12번	960	1,380,000	1,325	임상 중단
	Olezarsen	심혈관 질환	ApoCIII	P3	50	12번	600	1,000,300	600	
	IONIS-AGT-Lrx	저항성 고혈압	AGT	P2	80	8번	640	540,675	346	
	ION449 (AZD8233)	이상지질혈증	PCSK9	P2	120	2번	360	1,380,000	497	AstraZeneca
	ION224	비알콜성지방간염	DGAT2	P2	80	12번	960	640,000	614	
	IONIS-MAPTxx	알츠하이머, 치매	TAU	P2	100	4번	400	1,500,000	600	Biogen
Bepirovirsen	B형 간염 치료제	HBV	P2	300	6번	1,800	1,000,000	1,800	GSK	
Alnylam	Leqvio (inclisiran)	이상지질혈증	PCSK9	판매 중	300	2번	600	1,380,000	828	Novartis
	Zilebesiran (ALN-AGT)	고혈압 치료제	AGT	P2	600	2번	1,200	1,000,000	1,200	
	ALN-HBV02 (MR-2218)	B형 간염 치료제	HBV	P2	200	2번	400	500,000	200	
Dicerna	DCR-HBVS (RG6346)	B형 간염 치료제	HBV	P2	360	4번	1,440	500,000	720	Roche
	ARO-ANG3	이상지질혈증	ANGPTL3	P2	200	2번	400	1,380,000	552	
Arrowhead	ARO-HSD	비알콜성지방간염	HSD17β13	P2	200	2번	400	1,000,000	400	GSK
	JNU-3989	B형 간염 바이러스	HBV	P2	400	3번	1,200	500,000	600	Janssen
	AMG890 (olpasiran)	심혈관 질환	LP(a)	P2	200	4번	800	1,000,000	800	Amgen

참조: 임상 2상 단계의 물질은 투약 용량 및 투약 간격 변동 가능; 미국, 유럽, 일본, 중국 등 선진국 내 타겟 환자 수의 10-20%로 가정
자료: 각 사 자료, 삼성증권 추정

[출처: 삼성증권]

Market



RNA-based Therapeutics (mRNA 시장)

Overview

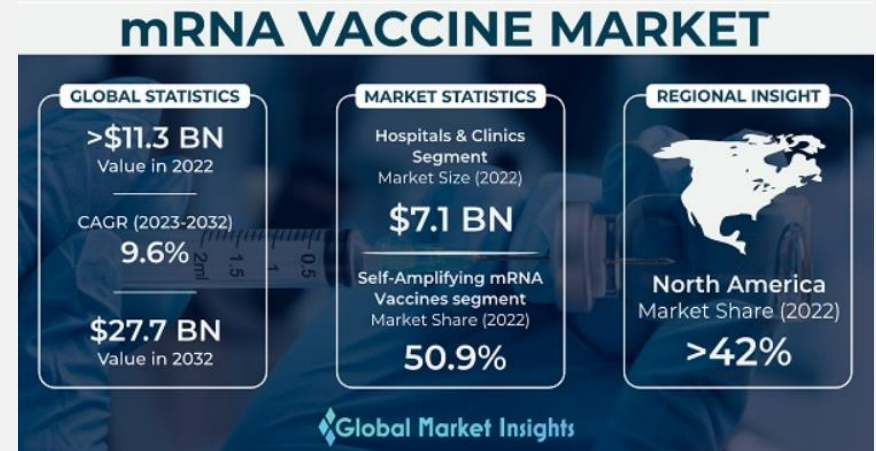
- COVID-19 mRNA 백신의 짧은 개발 기간과 신속한 허가로
범용적인 mRNA 의약품 개발 증가 및 대량생산이 가능해짐
('21년 매출 60조원)

mRNA 백신 시장 전망

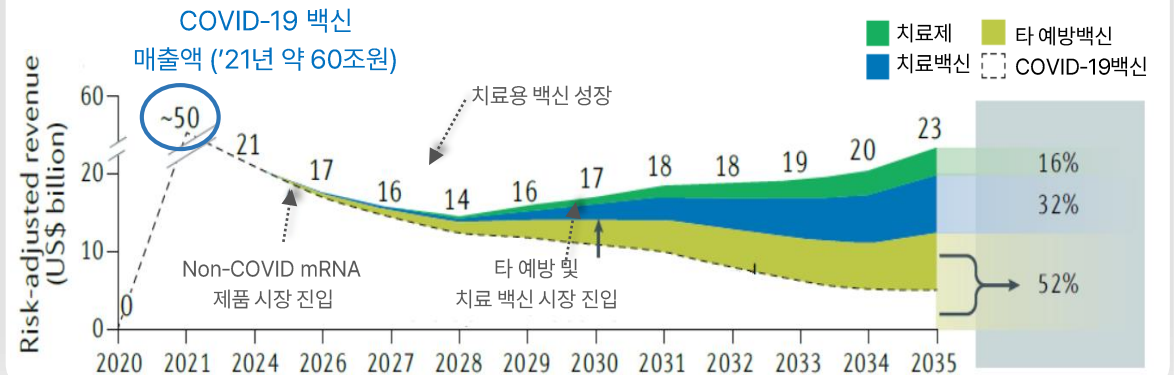
- 글로벌 mRNA 백신 및 치료제 시장 규모
2022년 14조원 ▶ 2032년 36조원 전망 (Global Market Insight)

mRNA 기반 치료제 / 약물 특성

- 안전성/유효성 : 비 감염성, 높은 표적 단백질 선택성
 - ▶ 핵막 투과 불필요 / 유전자 변형 가능성 낮음
- 생산성/신속성 : ▶ 빠른 Scale-up 가능
- 치료제 확장 가능성(Platform 형태)
 - ▶ 항체 의약품 및 유전자 치료제 대체 가능

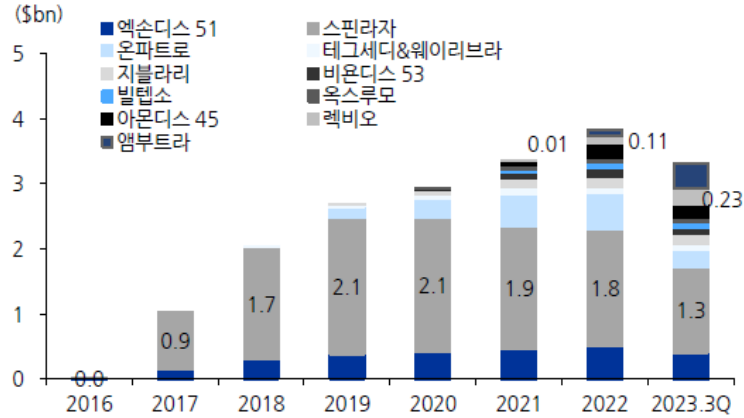


mRNA 백신 및 치료제의 글로벌 매출 추정 (위험 조정)



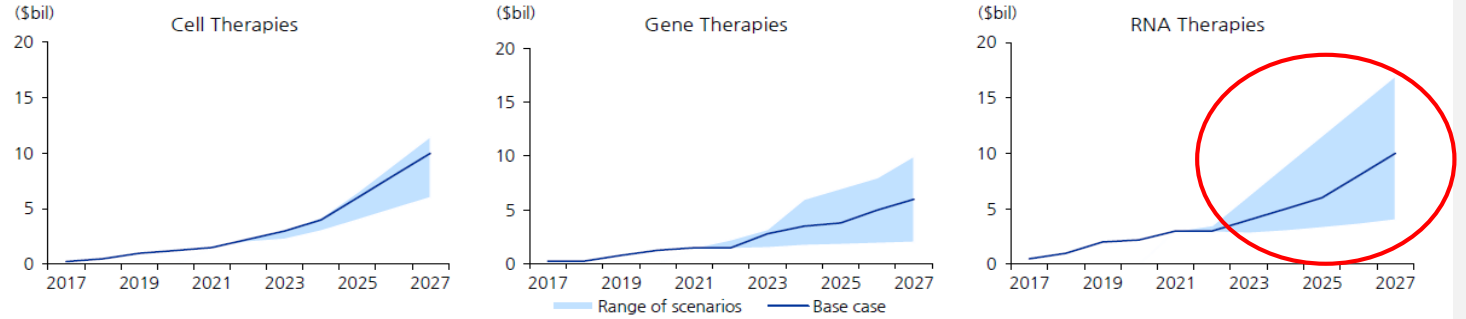


RNA: FDA 승인 제품 14개



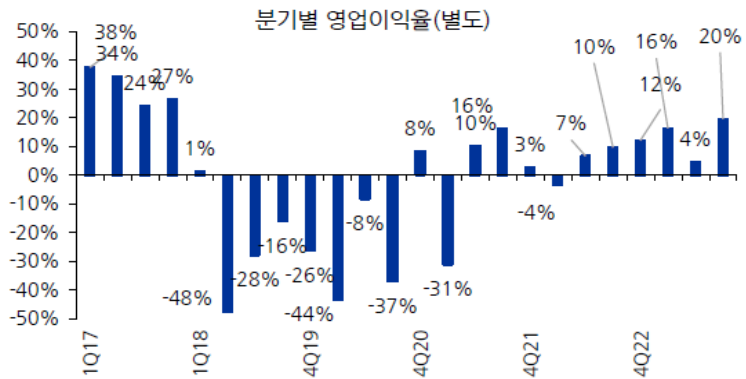
자료: 유진투자증권

2027년 신기전 치료제 지출은 약 270억 달러에 달할 전망



자료: IQVIA Institute (Nov 2022)

분기 영업이익률 (별도 기준) 추이



자료: 에스티팜, 유진투자증권

'24년 신규 프로젝트 추진 중

고객사	적응증	고객사	적응증
글로벌제약사G	B형간염	글로벌제약사H	혈우병
글로벌제약사G	알츠하이머	글로벌제약사I	파킨슨병
글로벌제약사G	헌팅턴	글로벌제약사J	뇌전증
글로벌제약사E	항트립신 결핍	글로벌제약사K	Unknown
글로벌제약사A	Unknown	글로벌제약사L	고지혈증
글로벌제약사A	간 타겟 siRNA(GaINAC)	글로벌제약사M	피부암종

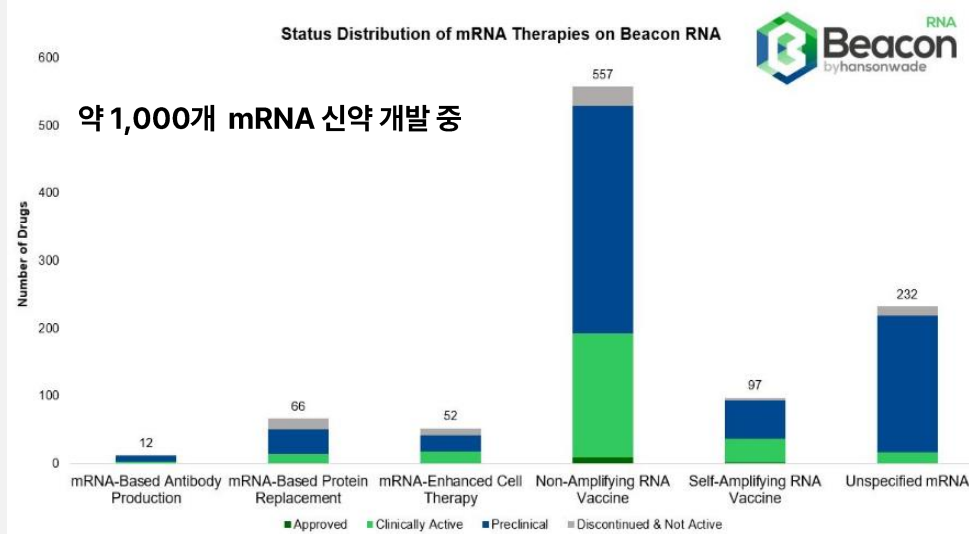
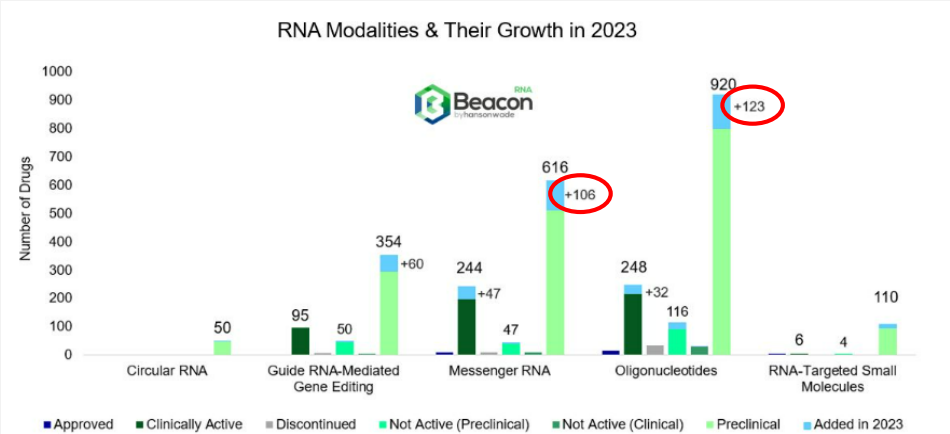


■ 기술융합 + 전달기술 향상 ▶ 타겟 장기 확대, 희귀질환에서 만성질환을 넘어 항암제로 빠르게 확장 중

■ '23년 RNA 기반 치료제 개발 동향

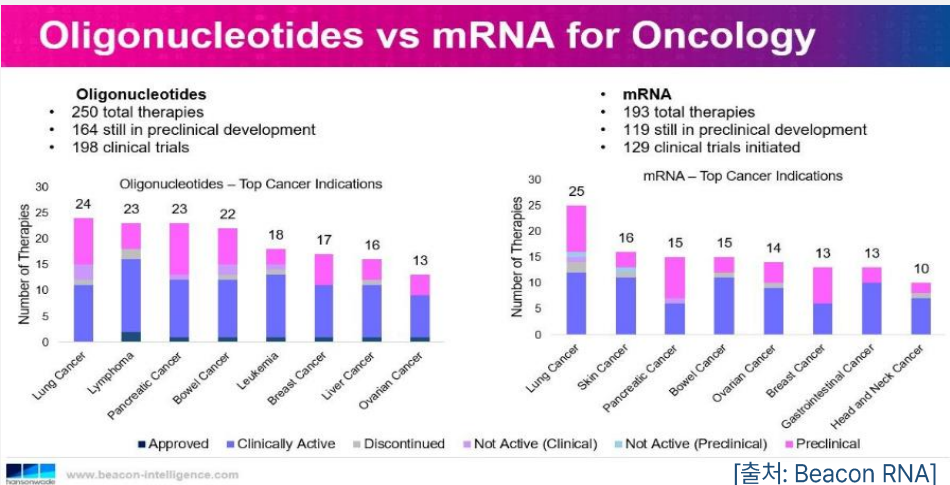
- 모든 단계에 걸쳐 3,150개 이상의 RNA 치료제가 개발 중
- 52%가 2022년 초부터 개발 시작, '23년 한해 RNA 신약 229개 증가 (올리고 +123개, mRNA +106개)
- 1,000개 이상의 mRNA 신약 개발 중 (감염 433개, 항암 301개 등)
- 항암 올리고 신약: 임상 중 198개 등 총 250개 (폐암>림프종>췌장암)
- 항암 mRNA 신약: 임상시작 129개 등 총 193개 (폐암>피부암>췌장암)

2023년 올리고 및 mRNA 신약 후보물질 123개, 106개 증가



[출처: Beacon RNA]

올리고 및 mRNA 신약은 항암제로 빠르게 확장 중



[출처: Beacon RNA]



■ Novartis

- 아이오니스와 Lp(a) 타겟 동맥경화증치료제 Pelacarsen의 후속 심혈관질환 안티센스 올리고 신약 공동개발 협약 체결
- 주요 심혈관질환 신약 3개 중 2개가 올리고 신약 (Leqvio, Pelacarsen) 연 이은 만성질환 블럭버스터 올리고 신약 출시로 (렉비오 '21년, 펠라카르센 '25년 예상) 심혈관질환 치료제 시장의 주도권을 확보하려는 전략
- 지방산+올리고 결합하는 전달 플랫폼을 가진 DTx 파마를 10억달러에 인수

■ Roche

- 엘나일남으로부터 고혈압치료제 Zilebesiran을 3조 6천억원에 L/I (미국 50%, 미국 외 지역 글로벌 판권 100%, 개발비용 투자 60%)
- 질레베시란, 연 2회 피하주사 (효능 6개월 지속), 환자 1명 당 연간 올리고 투여량 1,200mg ⇒ 100만명 투여 시 연 1.2톤의 올리고 필요
- 타겟 환자: 전세계 2억 명 이상, CVD 위험이 있는 고혈압 환자 7,700만명
- 2019년 Dicerna로부터 만성B형간염 올리고 신약을 17억달러에 L/I

■ GSK

- Elsie 바이오테크놀로지의 핵산 인코딩 기술 L/I, 올리고 신약 개발 확대
- 2022년 Wave와 1억 7천만달러 규모 올리고 신약 연구개발 협약 체결

■ Novo Nordisk

- 핵산 인코딩기술을 보유한 Eleven 테라퓨틱스와 파트너십 계약 체결, 심혈관, 대사질환 올리고 신약 개발
- 2021년 GalXC라는 전달기술을 가진 Dicerna를 33억달러에 인수

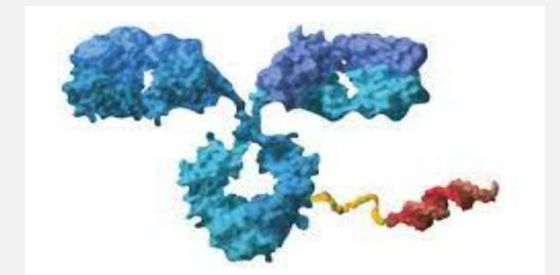
■ Lilly

- ProQR과 12억 5천만달러 규모의 RNA 편집 치료제 후보물질 5개 발굴 계약 체결

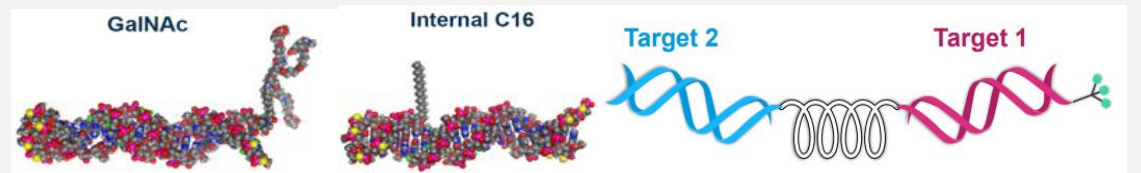
■ DTx의 FALCON (올리고 + 지방산)



■ Avidity의 AOC (올리고 + 항체)



■ Alnylam의 전달기술: GalNAc (간), C16 (뇌, 중추신경계), 이중 siRNA



Market

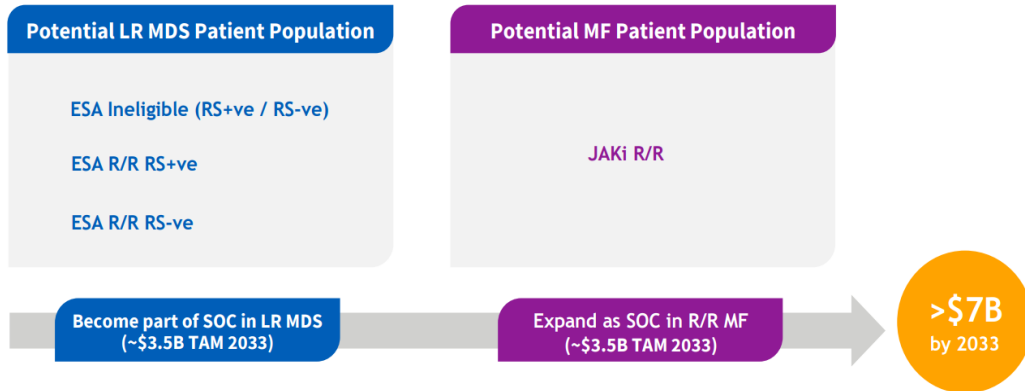


RNA-based Therapeutics 대표적 Pipeline

- 2024년 상업화 예상 : Imetelstat (골수이형성증후군), 골수섬유증으로는 2025년 이후 상업화 예상

Total Addressable Market (TAM) for LR MDS and R/R MF >\$7B by 2033 (US/EU4/UK)*

Driving to establish imetelstat as standard of care in LR MDS and R/R MF



[출처 : Geron 홈페이지]

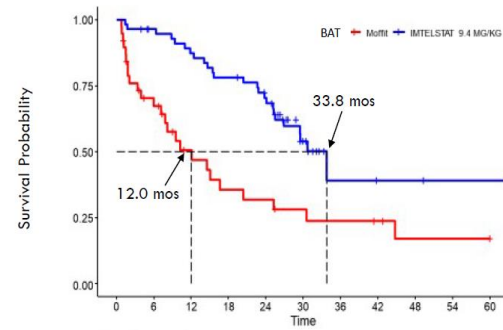
- '24년 6월 MDS(골수이형성증후군)으로 FDA 승인 예상
- 월 1회 7.5mg/kg 투여, 몸무게 70kg 가정 시 1인 당 연간 투여량 6,825mg
- 전체 환자의 42% 8-wk TI (8주 수혈독립비율) 달성, 평균 88주간 수혈 필요 없음
- 미국, 유럽 5개국 환자 >3.3만 명, 2 (4) 만명 투여 시 ▶ 137 (273) kg

OS Improvement in Real-World Data Study of Refractory MF Patients

Median OS More Than Double Compared to BAT Treatment in Real-World Data (RWD)



RWD BAT vs. Imetelstat 9.4 mg/kg



Acknowledging the limitations of such comparative analyses between RWD and clinical trial data, we believe the favorable OS of imetelstat treatment suggested by these comparative analyses in this very poor prognosis patient population warrants further evaluation.

References on slide 32

Study designed to evaluate imetelstat benefit vs. BAT treatment in JAKi refractory MF patients

- IMbark Phase 2 data compared to RWD from a closely-matched cohort of patients at the Moffitt Cancer Center who had discontinued ruxolitinib and were subsequently treated with best available therapy (BAT)

Improvement in overall survival (OS) and lower risk of death for imetelstat vs. BAT in RWD study

- Imetelstat: 33.8 mos median OS
- BAT RWD: 12.0 mos median OS
- 65% lower risk of death with imetelstat compared to BAT from RWD

Data support IMPactMF Phase 3 trial design



[출처 : Geron 홈페이지]

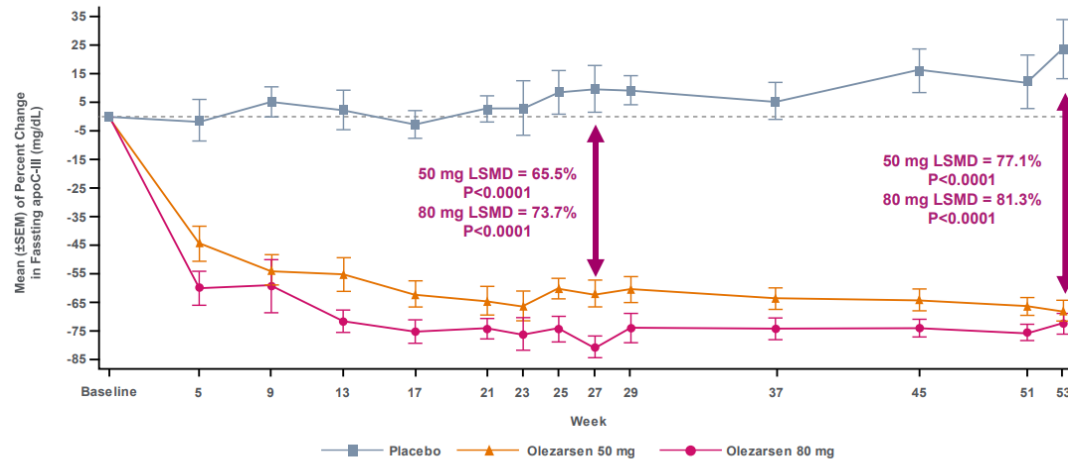
- 임상3상 중, 매 3주 9.4mg/kg 투여, 70kg 가정 시 1인 당 연간 투여량 11,405mg
- 현재 최선의 치료법 OS (전체적 생존기간) 12개월 대비 Imetelstat 33.8개월
- JAKi 불응 및 내성환자의 평균 생존기간 14 ~ 16개월
- 미국 환자 >1.1만 명, 0.5 (1) 만 명 투여 시 ▶ 57 (114) kg



- 2024년 상업화 예상 : Olezarsen (가족성킬로미크론혈증), TG 타겟 심혈관질환으로는 2025년 상업화 예상

Olezarsen (FCS, ASO)

Olezarsen Treatment Resulted in Robust and Significant Reduction in Serum APOCIII Levels at 6 and 12 Months^{1,2}



1. Topline data reported on September 26, 2023. 2. LSMD = Least squares mean difference

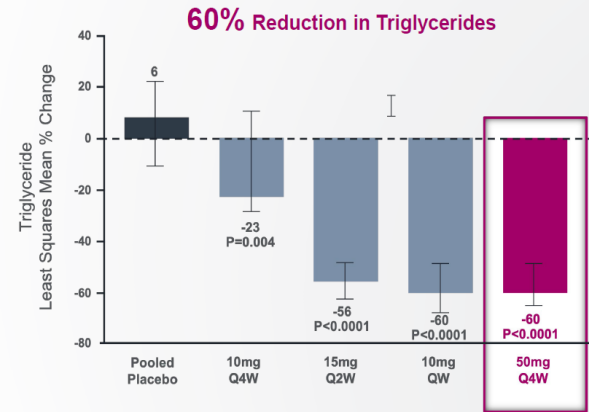
[출처 : Ionis 홈페이지]

- FCS는 triglyceride 수치가 극도로 높아지면서 발생하는 희귀심혈관질환
- 임상 3상에서 6개월 및 12개월 동안 triglyceride 수치를 조절하는 APOCIII의 지속적인 감소 확인, 12개월 후 최대 81.3% 감소

Olezarsen (심혈관질환, ASO)

Olezarsen Phase 2 Results

Setting a New Standard for Triglyceride Management



Phase 2 Study

- Dose-ranging, placebo-controlled study in 114 patients with CVD and TGs 200-500mg/dL
- Primary endpoint: percentage change in fasting triglycerides at 6 months

Results

- Met primary endpoint of significant triglyceride lowering
- Favorable safety and tolerability profile

Next Steps

- Phase 3 studies in FCS and SHTG with 50mg and 80mg monthly dose underway

[출처 : Ionis 홈페이지]

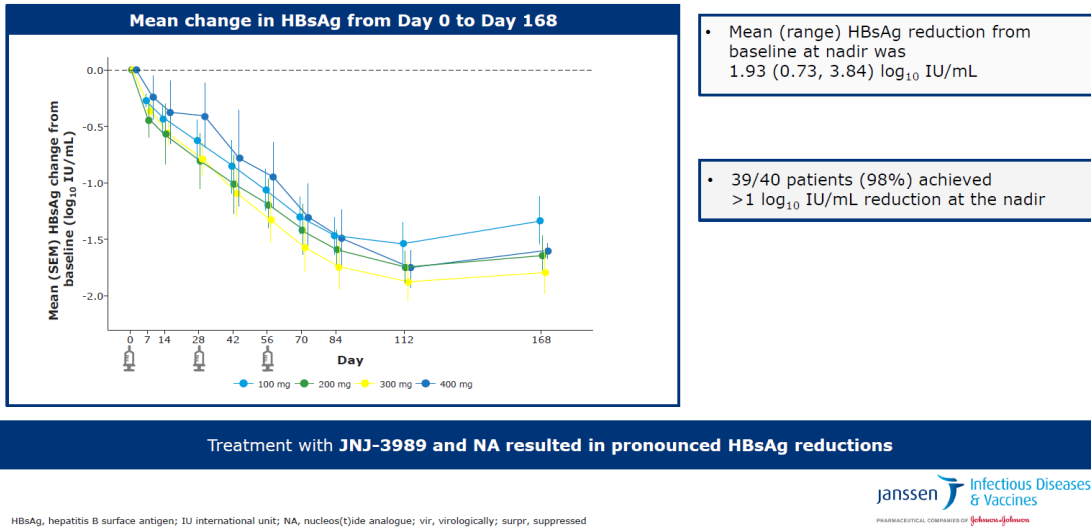
- 임상3상 중, 월 1회 80mg 투여, 1인 당 연간 투여량 960mg
- 임상2상에서 triglyceride 수치 60% 감소
- 미국 환자 >3백만 명, 100 (200) 만명 투여 시 ▶ 1 (1.9) Ton



2025 ~ 2026년 상업화 예상

JNJ-3989 (만성B형간염, siRNA)

AROHBV1001: Effect of JNJ-3989 and NA treatment on reduction in HBsAg



[출처 : Arrowhead 홈페이지]

- 임상2상 완료, 0, 28, 56일 100 ~ 400mg 투여, 1인 당 연간 투여량 1,200mg
- HBsAg (B형간염 표면항원) 90% 이상 감소, 392일 지속
- 전세계 만성B형간염 환자 >3억 명, 100 (200) 만명 투여 시 ▶ 1.2 (2.4) Ton
- GSK에 L/O, GSK는 Bepirovirsen과 교차투여제로 개발, VIR-2218과 양강구도 예상

※ VIR (AInylam)의 HBV 치료제: 임상2상 중, VIR-2218 (siRNA) + GS-9688 (small molecule) + Nivolumab (Antibody)

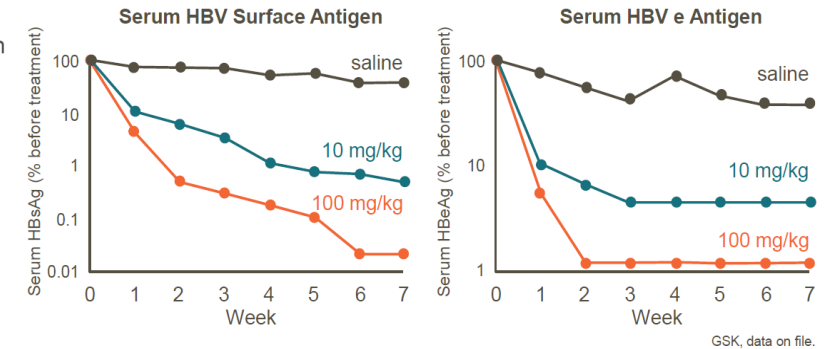
Bepirovirsen (만성B형간염, ASO)

GSK & Isis collaboration targeting next generation of HBV medicines: functional cure



- Antisense approach taken to knock down immune suppressive antigens
- Entered collaboration with Isis Pharmaceuticals in 2010
 - GSK contributed target, Isis provided platform & discovery
- Lead compound GSK3228836
 - Phase II start planned 2016

Reduction of HBV antigen by anti-HBV ASO in mice



[출처 : GSK 홈페이지]

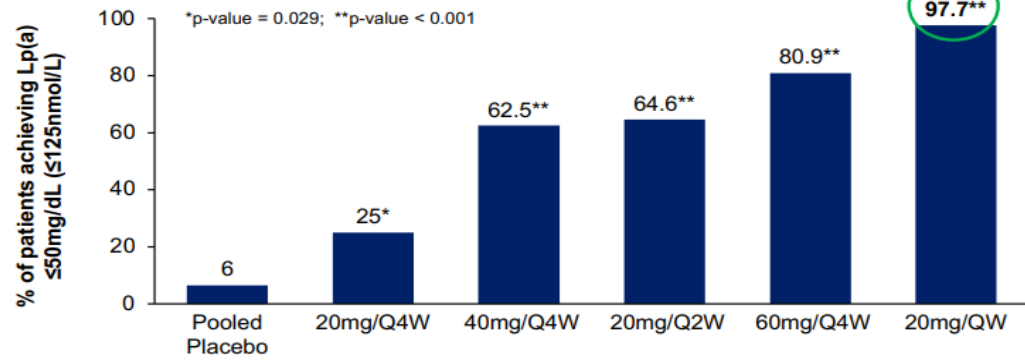
- 임상2b 완료, 1, 78, 168일 300mg x 2회 투여, 1인 당 연간 투여량 1,800mg
- 투약 환자 중 28 ~ 29%에서 HBV DNA 미검출 (사실상 완치)
- 100 (200) 만명 투여 시 ▶ 1.8 (3.6) Ton



- 2025년 말 ~ 상업화 예상 올리고 신약

Pelacarsen (심혈관질환, ASO)

Positive Ph2b results – pelacarsen vs. placebo⁴



Ph2b study demonstrated

- 98% of CVD patients achieved Lp(a) levels ≤50mg/dL (guideline threshold for CVD) with pelacarsen 20mg once a week
- Dose-dependent Lp(a) reductions up to 80%
- Good tolerability and safety profile

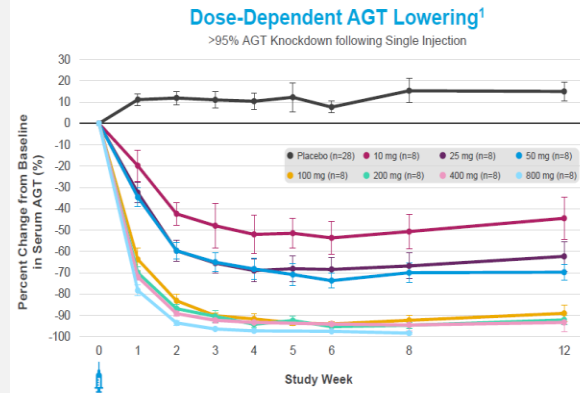
[출처 : Ionis 홈페이지]

- 임상3상 중, 월 1회 80mg 투여, 1인 당 연간 투여량 960mg
- 임상2b상 결과 CVD 유발 인자 Lp(a) 98% 감소
- Lp(a) ↑ & CVD 위험, 글로벌 >8백만명, 100 (200) 만명 투여 시 ▶ 1 (1.9) Ton

Zilebesiran (고혈압, siRNA)

ALN-AGT Interim Phase 1 Results

Potent, Highly Durable Efficacy and Encouraging Safety



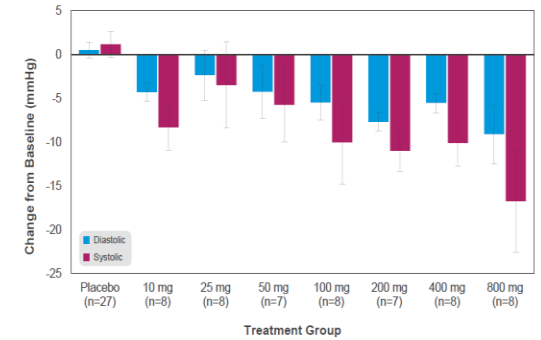
Encouraging safety and tolerability profile

- Most AEs mild or moderate in severity

¹ Data transfer date: 08 Dec 2020
² Data access date: 19 Nov 2020, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Dose-Dependent Reductions in SBP and DBP²

>15 mmHg Systolic BP Reduction at Week 8 following Single Injection



Initiate KARDIA-1 and -2 Phase 2 Studies in mid-2021

[출처 : Alynlam 홈페이지]

- 임상2상 완료, 600mg 연 2회 투여, 1인 당 연간 투여량 1,200mg
- AGT (고혈압 관여 유전자) 95% 감소, 6개월 후 수축기혈압 20mmHg 감소
- 미국 본태성고혈압 환자 >1억 9백만명, 200 (400) 만명 투여 시 ▶ 2.4 (4.8) Ton



PART 03

Business Overview



■ Oligonucleotide CDMO의 핵심 경쟁력

- Global 3 위 내 Oligo CDMO 역량 (생산능력 6.4mol, Global No. 1)
- Global 유일의 Monomer / Oligo 동시 생산 시스템
 - ▶ 중간마진 없는 가격 경쟁력, 품질의 균일성, 안정적인 공급
- Global 최초 Pharma 컨셉의 Oligo 공장
- Strong Track Record (Since 1983)

■ 지속적인 증설

- 1차 : 반월 공장 3,4층 의 60% 규모 ('22년 4월 완공)
- 2차 : 반월 공장 3,4층 의 40% 규모 ('22년 7월 완공)
 - * 글로벌 제약사의 무상지원, 공용 설비로 운영
- 제2올리고동 : 반월 캠퍼스 주차장 부지 ('23년 8월 착공)

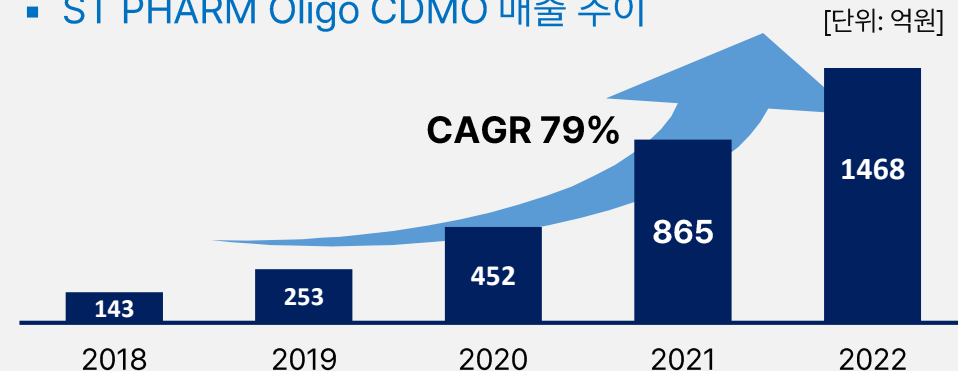
■ 글로벌 인증 수상

- 국내 최초 2018 Global API 제조 성장 우수 리더십 상 수상 (Frost & Sullivan)
- Roche CDMO Award 2019 수상
(Oligo 신약 분야 : Global 최초 / Small molecule 신약 분야 : 아시아 최초)
- 2021년 아태지역 최고 Oligo CDMO 선정, 올해의 기업상 수상 (Frost & Sullivan)
- 반월캠퍼스 NAI(No Action Indicated, 최고 등급) FDA cGMP 인증

■ ST PHARM Oligo Pipeline (전체 프로젝트 >20개)

고객사	적응증	Stage			
		Phase1	Phase2	Phase3	Commercial
글로벌제약사 A	고지혈증	●			
글로벌제약사 B	척수성근위축증	●			
글로벌바이오텍 C	MDS/MF/AML	●			
글로벌제약사 A	동맥경화증	●			
글로벌바이오텍 D	심혈관 질환	●			
글로벌제약사 E	만성 B형 간염	●			
글로벌바이오텍 D	유전성혈관부종	●			
글로벌바이오텍 D	혈전증	●			
글로벌제약사 F	만성 B형 간염	●			
글로벌제약사 G	황반변성	●			
글로벌제약사 G	만성 B형 간염	●			

■ ST PHARM Oligo CDMO 매출 추이





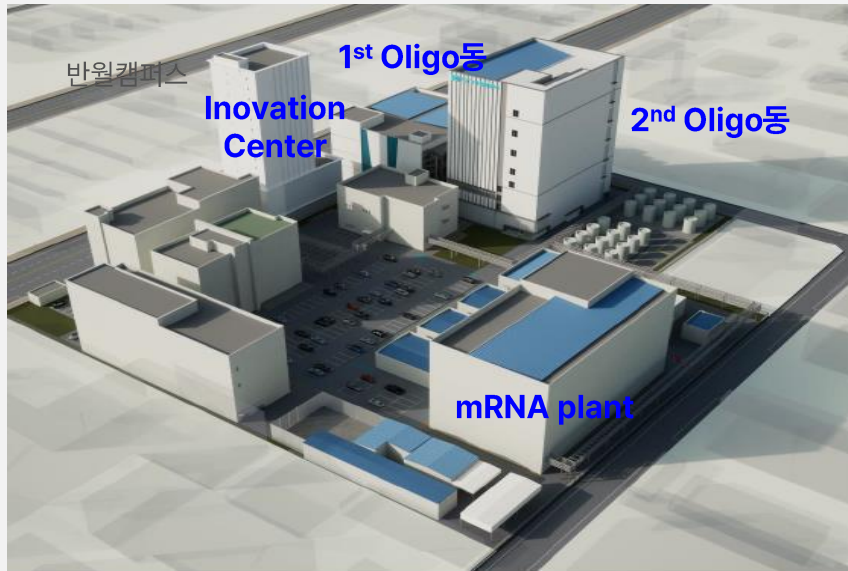
- 9월 제2올리고동 (7층) 착공: 고성장 시장 (High-growth market)의 강력한 수요 (strong demand)에 선제 대응

[1 mole은 약 167kg ~ 500kg]

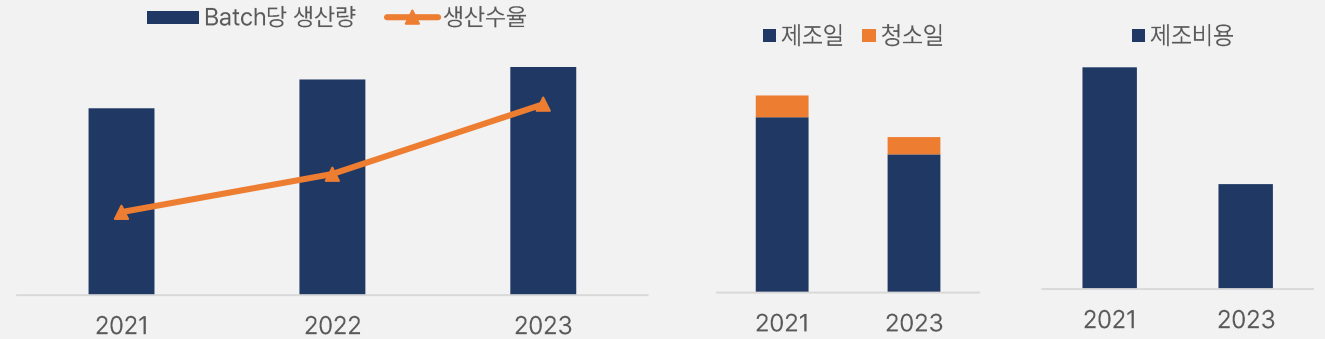
	'21년말	'22년말	'25년 2Q(E)	'26년 2Q(E)
Oligo 생산	제 1동	제1동 1, 2차 증설 (Global 제약사 공용 포함)	제 2동 1단계	제 2동 2단계
총 CAPA 설비 Line (대)	2.0 mole (약 330kg~1t)	6.4 mole (약 1t~3.2t)	9.1 mole (약 1.4t~4.6t)	12~14 mole 14mol 기준 (약 2.3t~7t)
	1	4	7	10
	1배	3.2 배	4.6 배	7.0 배

* 설비Line은 합성기 보유량 기준

- 제2올리고동 조감도



- 올리고 생산 효율성 개선

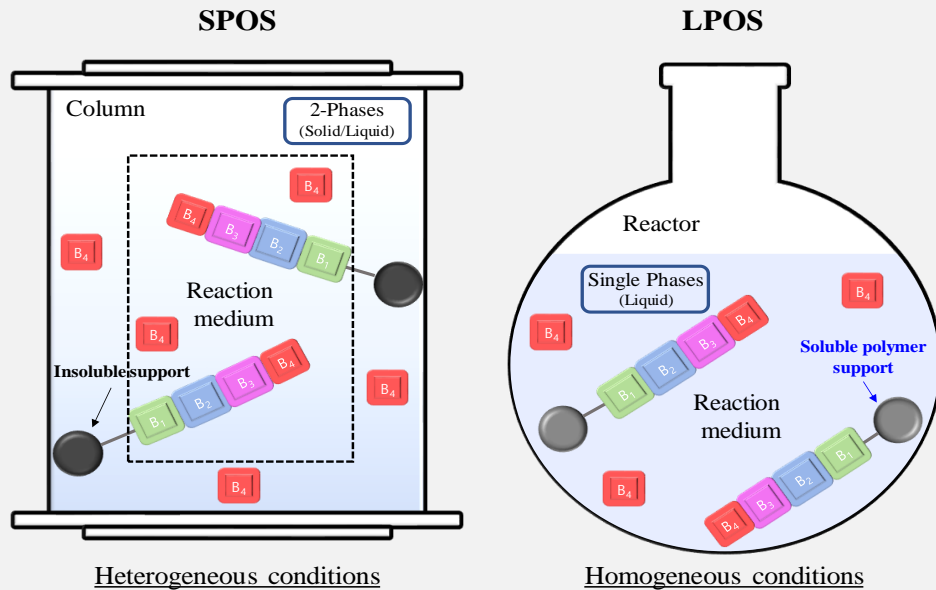


Oligo 생산	'21년말	'23년말	내용
생산량 증가	n배치 43kg	n배치 54kg (25% ▲)	합성 공정 및 순도 개선
생산기간 단축	n배치 합성 및 정제 27일	n배치 합성 및 정제 19일 (29% ▼)	숙련도향상, 클린작업개선, 연속생산



▪ LPOS (Liquid Phase Oligonucleotide Synthesis)

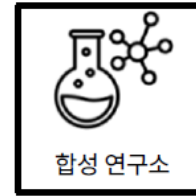
- 올리고의 대량 생산에 용이(배치 사이즈 10배 이상) 하여 상용화에 근접한 고객사의 물량 충족 Need를 만족시킬 수 있음
- 글로벌업체와 기술독점 사용권 계약 체결 중
- 현재 2개의 글로벌제약사와 공동연구 협의 중
- SPOS에 비해 용매 사용량을 현저히 줄일 수 있음 (친환경)



▪ CDMO 기술혁신



- PAT (Process Analytics Technology)
- sgRNA for DNA/RNA editing (CRISPR CasX)
- Protein Oligo Conjugation (similar concept to ADC)
- MsPA antisense (Novel PN chemistry)



- SmartCap® and Lipids for STLNP® and Genevant LNP
- LPOS (Liquid Phase Oligo Synthesis)
- SMB (Simulated Moving Bed)
- CFT (Continuous Flow Technology)



- Plasmid DNA
- circ RNA
- Novel Drug Delivery System (DDS)
- Expedite-100 Days Strategy



- LabManager Pro 등 최신 소프트웨어 활용: 효과적인 물질관리
- DocuSign 등 최신 소프트웨어 사용: 효과적인 문서관리
- 연구원 교육프로그램 강화: 체계적인 인력관리

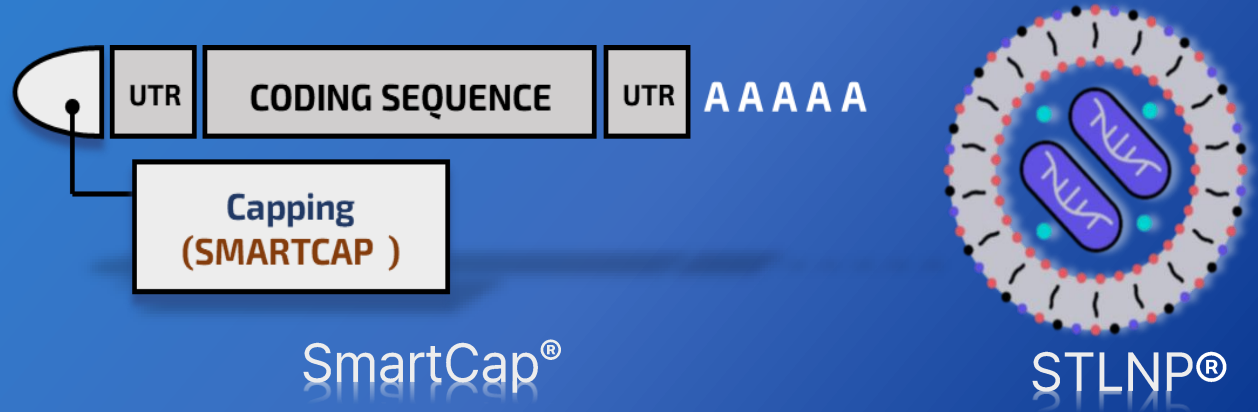


Core Technology

ST PHARM은 mRNA 주요 합성기술을 모두 보유한 유일한 기업

1) 5'capping 2) LNP Platform Technology

ST PHARM 고유의 Capping 기술 SmartCap® 특허
ST PHARM 고유의 LNP, STLNP®특허



➤ SmartCap®

- mRNA 안정화 합성 기술
- '20년 10월, 국내 특허 등록 / 국제 특허 진행 중
- 다양한 Cap analogue 보유 (30종 이상)
- 경쟁사 대비 저렴한 가격

➤ CAP Library Screening System

- 고객 맞춤형 analogue 보유 → 다양한 고객사 확보 용이
- 높은 발현 효율 → 타겟 유전자 조절 용이

➤ LNP 구축 전략

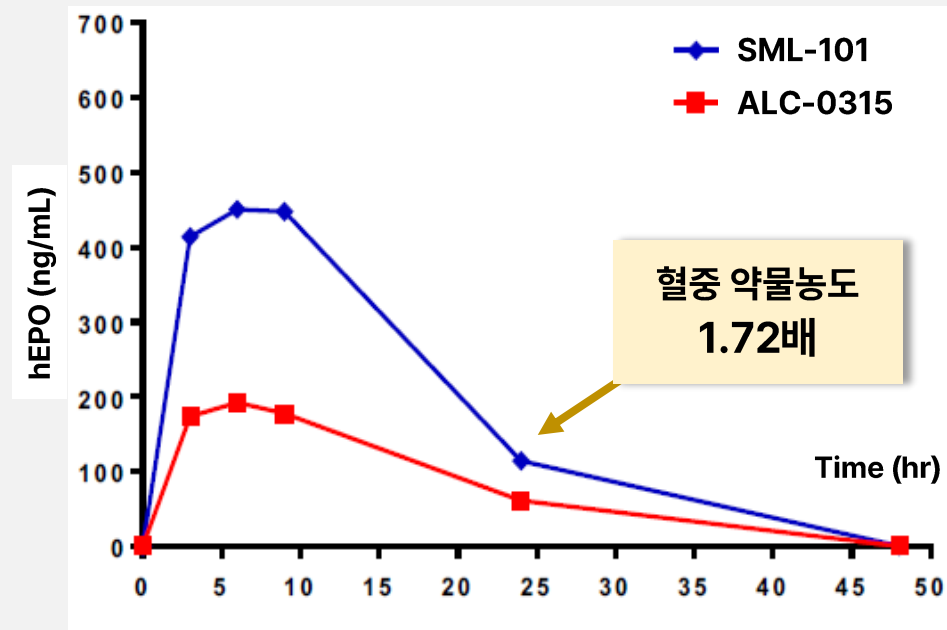
- 1. In-Licensing LNP
 - Global 시장에서 입증된 기술 (GENEVANT)
- ST Pharm 자체 LNP
 - ST PHARM 자체 개발 LNP (국내 특허 출원)
 - mRNA CDMO 사업을 위한 Platform
- Next generation LNP (STLNP®)
 - 이화여대 이혁진 교수 연구팀과의 공동 연구로 후보물질 2종 도출
 - 면역반응 향상과 안정성 개선 목표 (국내 특허 출원)



STLNP 동물시험 결과

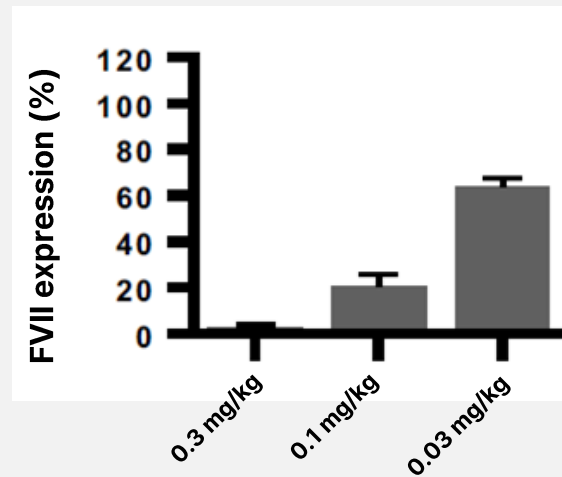
- 화이자 – 바이오엔텍이 사용한 LNP 대비 혈중약물농도 1.7배 이상 높은 mRNA 전달효율 확인
- 화이자 – 바이오엔텍이 사용한 LNP 대비 모든 도즈 용량에서 높은 siRNA 전달 효율 확인

STLNP의 mRNA 전달 효율

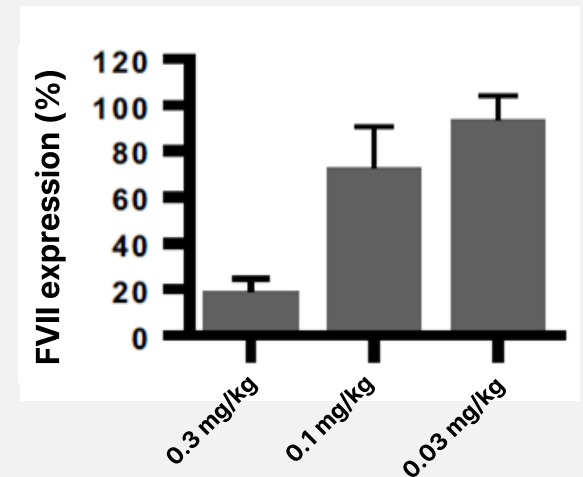


STLNP의 siRNA 전달 효율

STLNP(SML-101)



ALC-0315



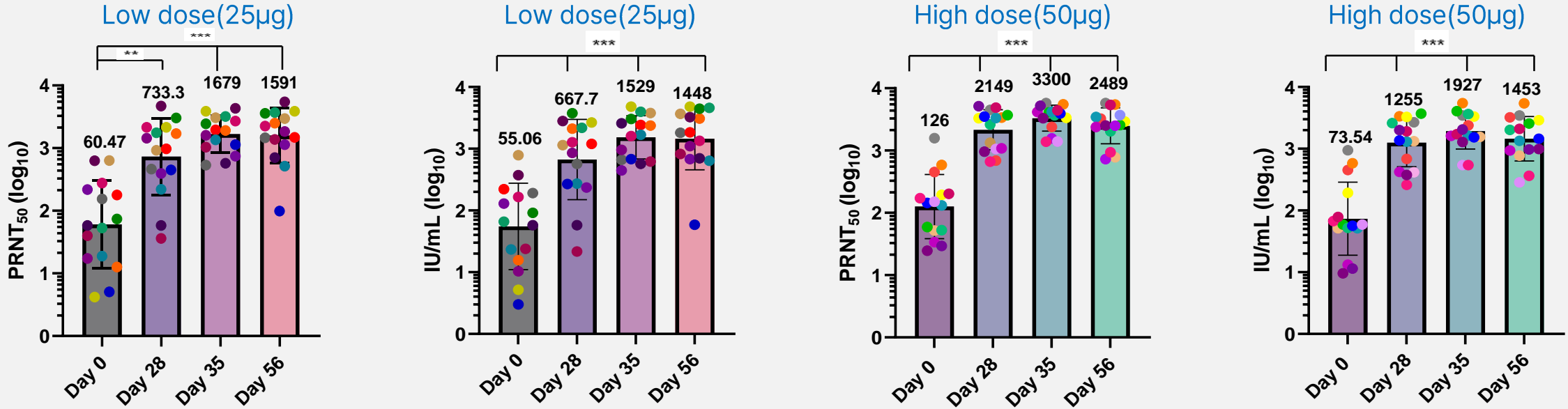
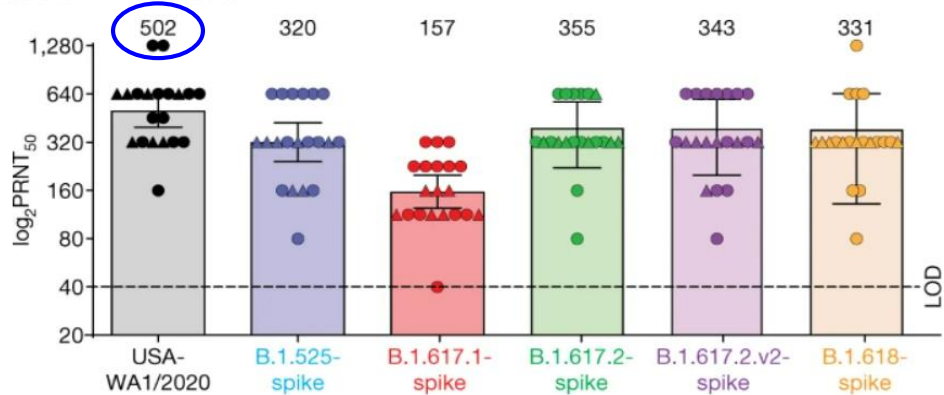


Fig. 1: Neutralization of USA-WA1/2020 and variant SARS-CoV-2 viruses by BNT162b2-induced immune sera.



- Day 0 (1차 접종), Day 28 (2차 접종), Day 35 (2차 접종 1주 후), Day 56 (2차 접종 4주 후)
- 화이자/바이오엔텍 COVID-19 mRNA 백신 (BNT162b2, 30µg)의 2차 접종 후 2주 및 4주 후 중화항체 역가의 PRNT50 평균값 502
- STP2104 중화항체 역가: 2차 접종 4주 후 저용량(25µg) PRNT50 1,591, 고용량(50µg) PRNT50 2,489로 화이자-바이오엔텍보다 각각 3.17배, 4.96배 높게 나타남.
- STP2104 중화항체 양전율: 저용량(25µg) 100%(15명/15명), 고용량(50µg) 93%(14명/15명)

[출처: Nature, 'BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants' (주) 중화항체 양전율: 2차접종후 4주 때 형성된 중화항체가 접종 전보다 4배 이상 증가한 경우



“ From milligram to kilogram scale production ”



> 1. R&D / Small scale production

반월 mRNA공장 (1층)
Completion: 20년 8월
Capacity : 비 임상 연구용

> 2. Mid-scale production (GMP)

반월 mRNA 공장 시설 확충 (1층)
Completion: 21년 5월
Capacity: Milligram to multi-gram /month
1,000만 도즈 /년

> 3. Large / Commercial scale production (GMP)

반월 mRNA 상업화 대량생산 설비 완공
Completion: 23년 8월
Capacity: 100-120 g /월
3,500만 ~ 1억 도즈 /년

* 고객사 등의 요청에 따라 전용공장으로 활용 가능



▪ Vernagen의 mRNA 백신 파이프라인

Category	Pathogen	Collaborator	Discovery	Preclinical	Phase I		
			2022	2023	2024	2025	
Global Market Vaccines <i>Targeting viral pathogens that infect the global populations</i>	Shingles	Emory University	[Progress bar from 2022 to 2025]				*
	RSV A/B	Emory University	[Progress bar from 2022 to 2025]				*
	Noro Virus	University of Michigan	[Progress bar from 2022 to 2023]				
	HMPV	<i>In-house</i>	[Progress bar from 2022 to 2023]				
Highly Pathogenic and Emerging Virus Vaccines <i>Targeting emerging, neglected, tropical and pandemic potential viral pathogens</i>	Nipah Virus	Duke-NUS	[Progress bar from 2022 to 2025]				*
	YFV/ZKV/CHKV Combi	Simile Ltd.	[Progress bar from 2022 to 2025]				*
	Heartland Virus	US-CDC	[Progress bar from 2022 to 2025]				*
	SFTSV	Junbuk University	[Progress bar from 2022 to 2025]				*
	Monkeypox Virus	<i>In-house</i>	[Progress bar from 2022 to 2023]				
	Sarbecovirus	CoV BIO	[Progress bar from 2022 to 2023]				
	Influenza A/B	<i>In-house</i>	[Progress bar from 2022 to 2023]				
Cancer Virus Vaccines <i>Targeting viral pathogens inducing cancer potential</i>	Epstein-Bar V	<i>In-house</i>	[Progress bar from 2022 to 2023]				
	HPV-9	<i>In-house</i>	[Progress bar from 2022 to 2023]				

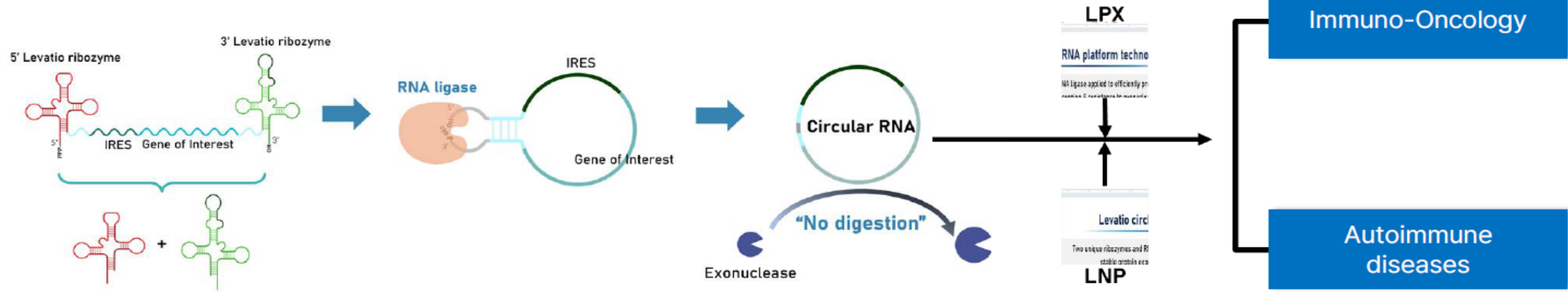
* Candidates ready for Phase 1 by 2025

* WHO & CEPI Priority viruses



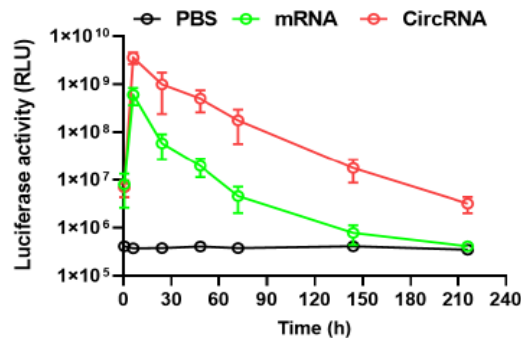
■ circRNA 플랫폼 개발

- Unique ribozymes & RNA ligase are applied to efficiently produce circRNA

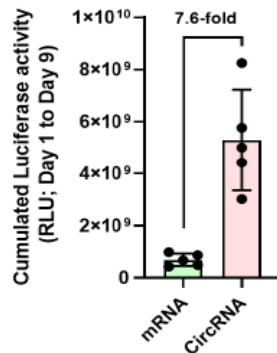


- Levatio's circRNA has a 7.6 folds higher cumulated Fluc activity (9days) than mRNA

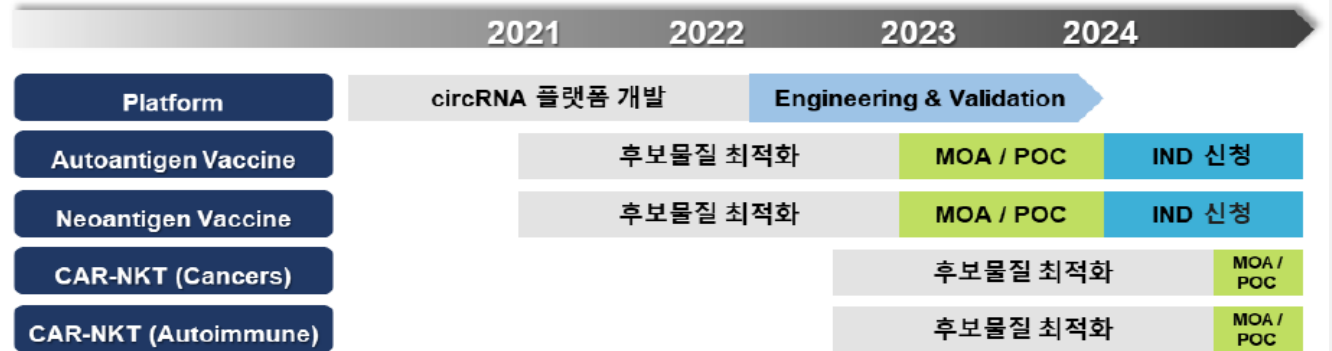
▶ Luc activity kinetics



▶ Cumulated Luc activity



- Levatio's circRNA pipeline & milestones



* MOA(활동 매커니즘 규명, Mechanism of Action), POC(개념 정립, Proof of Concept)

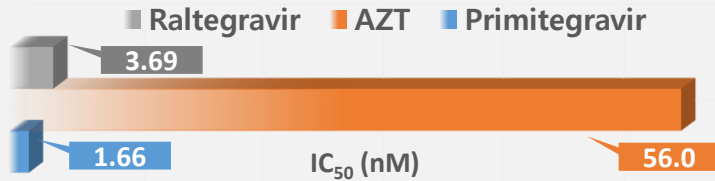


PART 04

Pipeline



■ 항바이러스 효과 (MT-4 세포주)



■ 내성이 발생한 HIV에 대한 항바이러스 효과

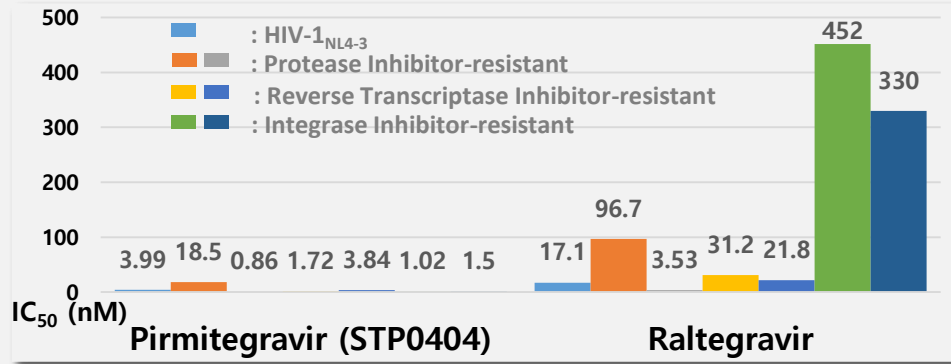


Table 3. Antiviral activity in Raltegravir-resistant strains

Compounds	Average IC ₅₀ (range, nM)	
	PBMC	MT-4
STP0404	0.08 (0.02~0.22)	2.49 (0.95~3.48)
Zidovubine	7.96 (0.22~20.7)	37.94 (29.7~57.8)
Raltegravir	1,227.70 (12.5~3,038)	2525 (351~4,322)
Elvitegravir	-	2751.5 (276~10,000)
Dolutegravir	-	4.57 (3.07~8.54)

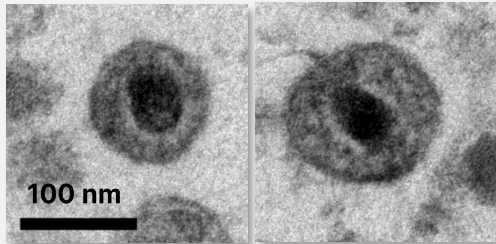
RAL-resistant strains: 4736_2, 4736_4, 8070_1, 8070_2, 1866_1

- ❖ 단독투여 만으로도 경쟁약물 대비 2 ~ 33배 높은 항바이러스 효능 확인
- ❖ HIV-1에 대한 높은 안전성 확인
치로지수 (TI, Therapeutic Index):
- STP0404 >6,020, 라테그라비르 >2,710
- ❖ 기존 에이즈치료제들은 HIV 활동을 누르는 억제제
- ❖ 만성질환화, 10년 이상 새로운 기전의 신약 부재
- ❖ 내성이 발생한 HIV에 대해서도 라테그라비르 대비 4 ~ 400배 이상 높은 항바이러스 효능 확인
- ❖ 대표적인 인테그라제 억제제
- 라테그라비르, 엘비테그라비르, 돌루테그라비르
- ❖ 경쟁약물 '22년 글로벌 매출
- 돌루테그라비르 (GSK 티비케이) 약 2.3조원
- 엘비테그라비르 (길리어드 젠보야) 약 3.2조원
- 라테그라비르 (MSD 이센트리스) 약 0.8조원

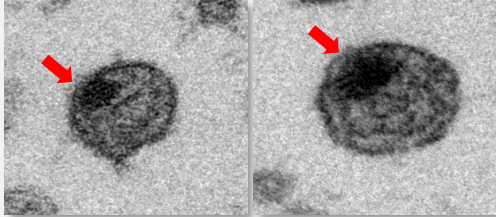


STP0404의 신규 MOA(작용 메커니즘)

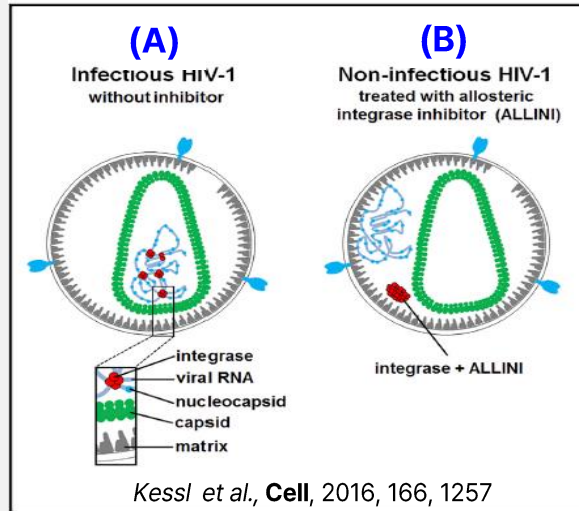
처치 없음 (A)



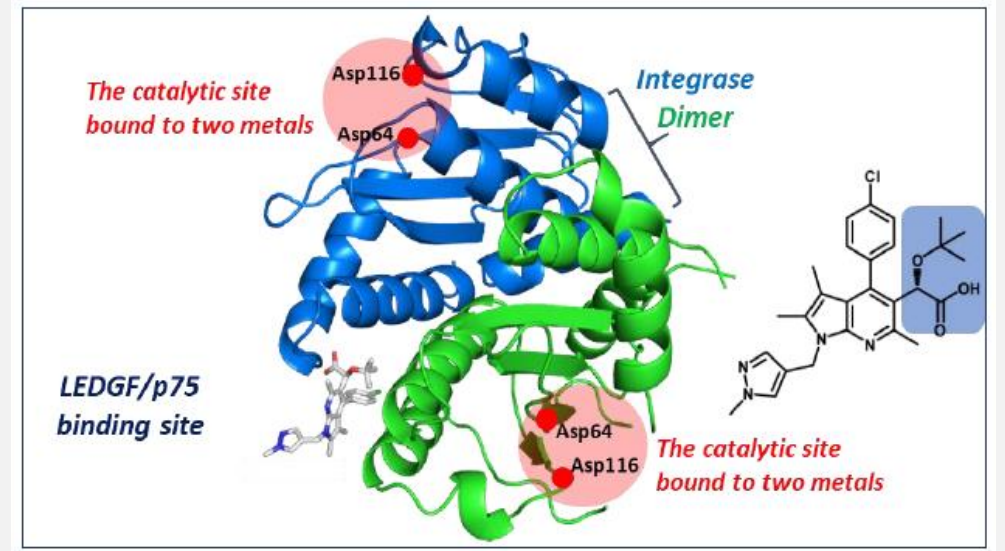
STP0404 0.2 마이크로몰 (μM) 투여 (B)



TEM study in Emory Univ.



STP0404의 X-ray 결정 구조



- 미국 콜로라도 대학 M. Kvaratskhelia 교수가 ALLINI (Allosteric integrase inhibitor)의 신규 작용 메커니즘을 발견, '16년 발표
- 인테그라제 효소는 에이즈 바이러스의 RNA를 숙주 세포에 전달하여 통합하는 것을 촉진하며, virion화 (숙주세포가 완전히 감염되어 외막으로 보호받고 있는 상태) 핵심 역할 (A)
- ALLINI는 인테그라제 효소가 바이러스의 RNA와 결합하는 것을 억제하여 인테그라제 효소의 비정상적인 올리고머화를 촉진하며, 바이러스 RNA의 불국소화 (정위치 상실, mislocalization)를 유도함 (B)
- STP0404 투여 (B)는 에이즈 바이러스의 RNA를 바이러스를 보호하는 외막인 캡시드 밖으로 유도하여 비감염성 편심 입자를 형성함
- New MOA for HIV-cure as "maturation inhibitor" - "Divide and Conquer", not 'Shock & Kill' or 'Block & Lock'
- ALLINI 신규 메커니즘 규명을 위해 '18년 미국 국립보건원 (NIH) 연구 지원 과제로 선정, 에모리 대학, 콜로라도 대학과 공동연구 진행 중



■ 학술논문 게재 및 학회 발표

- '23.12.18 외신 뉴스에 2024년 주목해야 할 HIV 치료제 임상 3건에 포함

PLOS PATHOGENS

July, 2021

RESEARCH ARTICLE

A highly potent and safe pyrrolopyridine-based allosteric HIV-1 integrase inhibitor targeting host LEDGF/p75-integrase interaction site

Tatsuya Maehigashi^{1*}, Seohyun Ahn^{2*}, Uk-II Kim^{2*}, Jared Lindenberger^{2*}, Adrian Oo^{1*}, Pratibha C. Koneru², Bijan Mahboubi¹, Alan N. Engelman^{4,5}, Mamuka Kvaratskhelia^{3*}, Kyungjin Kim^{2*}, Baek Kim^{1,4*}



The Drug-Induced Interface That Drives HIV-1 Integrase Hypermultimerization and Loss of Function

Matthew R. Singer,^a Tung Dinh,^b Lev Levintov,^c Arun S. Annamalai,^b Juan S. Rey,^c Lorenzo Briganti,^b Niclan A. Taylor,^d Kyungjin Kim,^e Alan N. Engelman,^{f,g} Baek Kim,^{h,i} Juan R. Perilla,^c Mamuka Kvaratskhe

Features |

HIV: Three trials to watch in 2024

After a pivotal vaccine trial failed earlier this year, research into treatment and prevention of HIV continues to be vital.

Abigail Beaney | December 18, 2023

Share this article



Longer-acting, less resistant treatment is needed in HIV

ST Pharm's Pirmitegravir is a first-in-class potent HIV-1 allosteric integrase inhibitor (ALLINI) that targets the noncatalytic sites of the viral integrase and interferes with the integrase-viral RNA interaction during viral maturation.

The novel MoA could help in the fight against resistance and could be longer lasting than current therapies which would improve the quality of life for HIV patients.

The Phase IIa, randomised, double-blinded, placebo-controlled, study (NCT05869643) is investigating the antiviral effect, safety, tolerability, and pharmacokinetics of pirmitegravir in treatment-naïve adults.

"This was the first therapy with an ALLINI mechanism of action to reach clinical development," Chisholm says. "In Phase I, pirmitegravir was shown to be well tolerated with a consistent pharmacokinetic profile supporting once-daily dosing. With Phase II data eagerly anticipated, pirmitegravir will be one to watch in 2024."

RETROINTEGRATION 2023

7th INTERNATIONAL CONFERENCE ON RETROVIRAL INTEGRATION

July 31 – August 4, 2023, Boulder, Colorado, USA

SESSION 4:

East End/West End Conference Room
HIV-1 INTEGRASE INHIBITORS AND NOVEL ANTIRETROVIRAL COMPOUNDS

Chairperson: **Daniel Adu-Ampratwum, The Ohio State University**

8:00 AM – 10:00 AM

Kyungjin Peter Kim
 ST PHARM, Seoul, Republic of Korea.
 The Fellowship of the Ring: Quest to develop Pirmitegravir, a novel potent and safe HIV-1 allosteric integrase inhibitor (ALLINI).

38

Discovery and development of novel pyrrolopyridine derivatives as a highly potent and safe allosteric HIV-1 integrase inhibitor

Uk-II Kim¹, Ill Young L

¹ ST PHARM, New Drug Innovation, Seoul, Republic of Korea
 * Corresponding Author

The Nonclinical & Clinical Development of a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, Pirmitegravir

Xue Meng¹, Uk-II Kim¹, Baek Kim^{2,3}, Kyungjin Kim^{1*}

¹ ST PHARM, New Drug Innovation, Seoul, Republic of Korea, School of Medicine, Department of Pediatrics, Children's Healthcare of Atlanta, Center for Drug Disc States
 * Corresponding Author

Thank You

ST PHARM

Technology-Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to xRNA

