

(주)헬릭스미스 개요

- 플라스미드 DNA 유전자치료에서 세계적 리더.
 - 중점 분야: 신경, 근육, 허혈 질환
- 임직원 : 서울 >120, 미국 >50명
- 역할 분담 : 서울 (HQ, R&D), 샌디에고 (임상개발, 생산, QC/QA 등)



HQ and R&D
(서울)



HQ and R&D(Dec. 2019)
(서울)



DNA 생산시설
(샌디에고)

- VM202: 현재 임상 진행 (계획) 중인 질환 -

* **Amyotrophic Lateral Sclerosis**
(루게릭병)

Phase II
Planned in US

* **Claudication**
(허혈성 파행)

Phase II
Ongoing in US

* **Painful Diabetic Peripheral Neuropathy**
(당뇨병성 신경병증)

Phase III
Ongoing in US

* **Diabetic Foot Ulcer**
(당뇨병성)

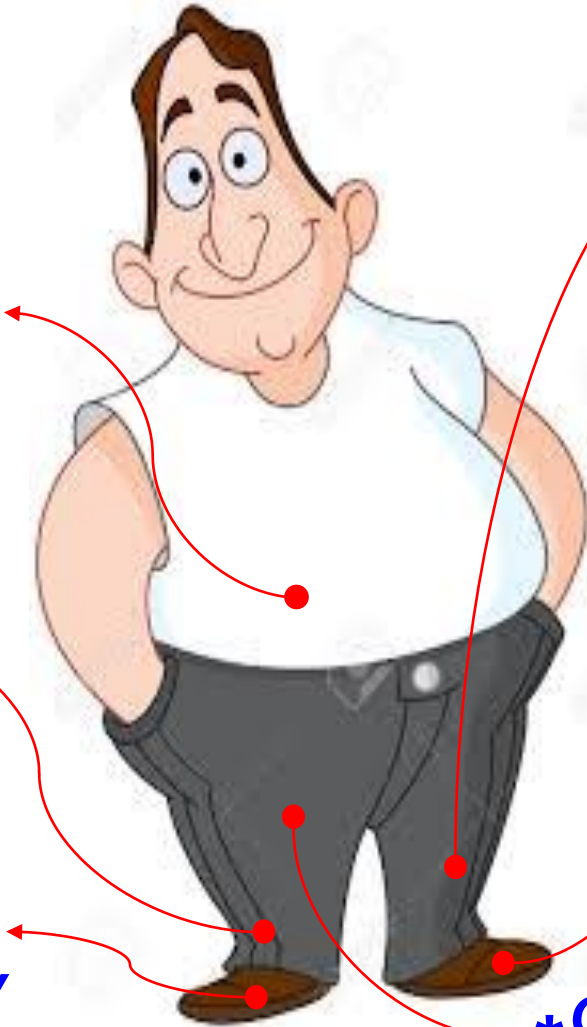
Phase III
Ongoing in US

* **PDPN**
Opioid Sparing study
(마약성 진통제 감소)

Phase II
Planned in US

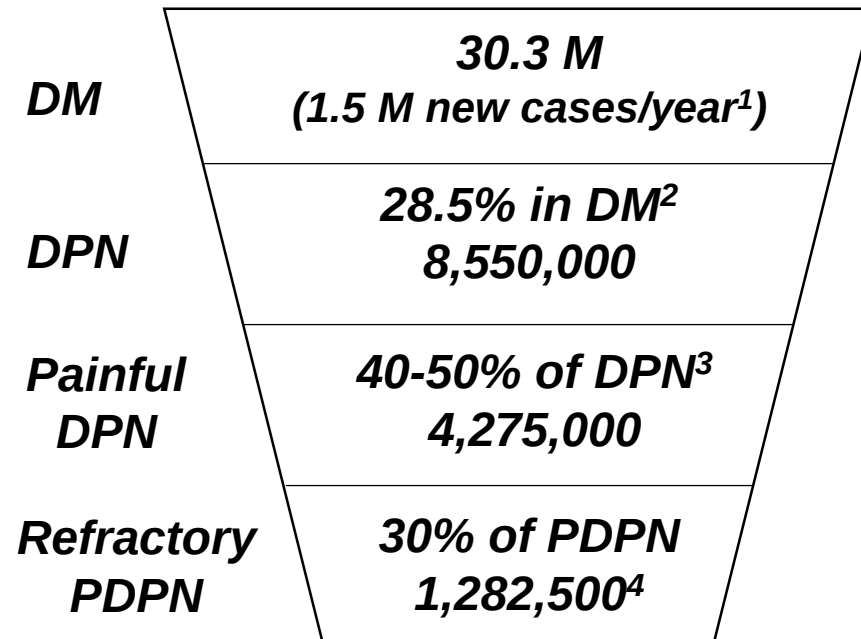
* **Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)**
(샤르코-마리-투스 병)

Phase I/II
Planned in Korea and US



- Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (PDPN) -

- US -



• 환자들이 느끼는 고통의 정도는 불타오르는 느낌 또는 못에 찔리는 느낌과 같음



[현재 사용중인 약물]

- ✓ **Pregabalin (Lyrica[®], Pfizer), Gabapentin (Neurontin, Pfizer)**
- ✓ **Duloxetine (Cymbalta[®], Eli Lilly)**
- ✓ **Tapentadol (Nucynta[®] ER, Depomed)**
- ✓ **Capsaicin (Qutenza, Averitas Pharma)**

1 A Boulton et al. Management of diabetic peripheral neuropathy; Clinical diabetes 2005

2 MJ Young et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993 Feb;36(2):150-4

3 PDPN market research, The Dominion Group 2018,

4 PR Patil et al. Opioid use in the management of diabetic peripheral neuropathy in a large commercially insured population, Clin J Pain. 2015 May

5 Painful diabetic neuropathy drugs market by drug type-growth, future prospects & competitive analysis, 2018-2026, Credence Research, May 2018

6 PharmaPoint: Painful Diabetic Neuropathy-Global Drug Forecast and Market Analysis 2026. GlobalData, January 2018.

- PDPN: 시장에서 신약의 필요성 -

- ✓ 현재 약물들은 모두 단순 진통제
- ✓ 진통 효과 미미
- ✓ 결과적으로 많은 수의 진통제 사용
- ✓ 안전성과 약물 내성 문제 심각
- ✓ 약 40%의 환자는 약물 미복용
- ✓ 상당수의 환자가 마약성 진통제 사용

- DPN 임상 3상 현황 -

- **등록 현황** (2019년 7월 1일 기준) :
 - ✓ 507 randomized
 - ✓ 493 completed day 0 treatment
 - ✓ 433 completed study to full 9 months
- **중도 탈락자:**
 - ✓ 90일 : 40 discontinued study (7.9%)
 - ✓ 270일 : 74 discontinued study (14.6%)
 - ✓ Personal reasons: 36%, Lost: 24%, AE: 19% (전체의 2.8%)
Randomization error: 11%, Non-compliance: 9%
- **리리카와 뉴론틴 사용현황:**

총 507명의 리리카와 뉴론틴 사용 환자 중 :

 - ❖ Receiving Lyrica (40) or Neurontin (216) or Both (4) = **252명**
 - ❖ Not receiving Lyrica and Neurontin = **255명**

- 임상 3상 종료 스케줄 -

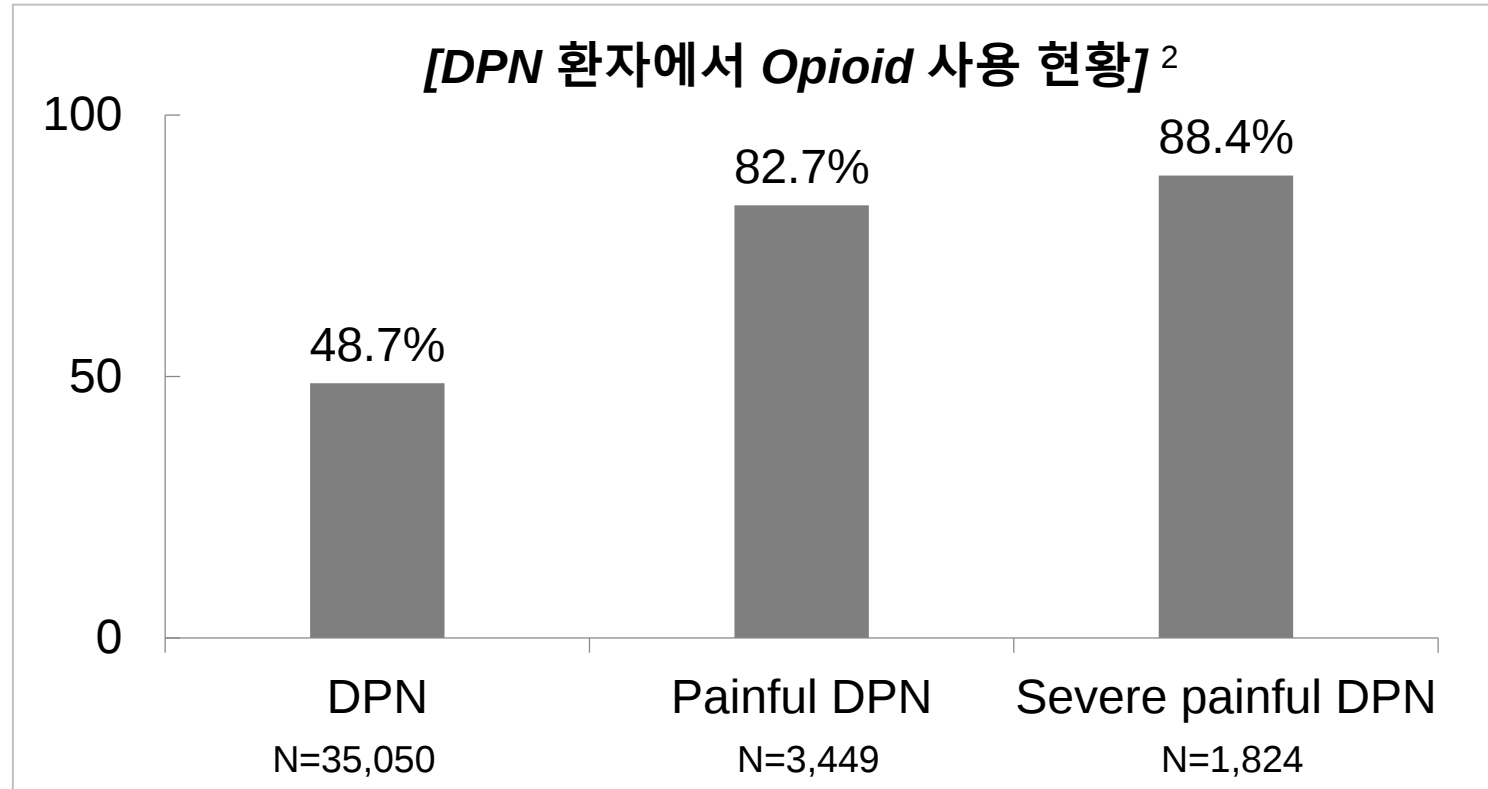
시간	내용	참고
9월 2~6일	Database lock	환자와 관련된 모든 숫자와 정보가 “동결”되는 시점으로서 lock 이후에는 변경이 불가능.
9월 23~27일	중요 데이터 분석과 발표	Top line data를 정리하고 성패 여부를 대중에게 공개
10월 18일까지	데이터 심층 분석 완료	저널 발표를 위한 논문 작성 시작
11월 18~22일	최종보고서 (CSR) 완성하여 FDA에 제출	FDA에 미팅 신청
12월 16~20일	임상3상 관련 모든 자료를 포괄하는 TMF (trial master file) 완성	시판허가 시 필수 자료
2020년 1분기	2020년 1분기에 FDA와의 미팅이 열릴 것으로 예상됨.	

- **Top line data** means a summary of demographic data, the data for the primary endpoint and a summary of safety data, which are based on an unblinded, locked database. All data will be collected in a 21 CFR 11 validated database with full audit trail.

- 마약성 진통제 감소 테스트 (임상 2상) -

1. Target indication
 - Painful DPN
2. Treatment arms
 - 50 (Placebo:VM202 = 1:1)
3. Sites
 - Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School
4. Injection scheme
 - 3번 treatments
 - 16 mg + 16 mg + 16 mg
(Days 0, 14) (Days 90, 104) (Days 180, 194)
5. Follow-up
 - 12개월
6. Primary endpoint
 - Change in Daily Pain and Sleep Interference Diary (6개월)
 - 6개월 째 (24시간) MME의 변화 %
7. Secondary endpoint
 - Safety, change in opioid use, PGIC, etc.

- 미국의 *Opioid Crisis*와 *PDPN* -



- 33%가 opioid를 first line 으로 사용³
- 62%가 short-acting opioid⁴ 사용

¹ Opioid overdose, Understanding the Epidemic, CDC

² An Independent Evaluation of VM202 Market Potential in the United States for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (PDPN), Xcenda, March 2016

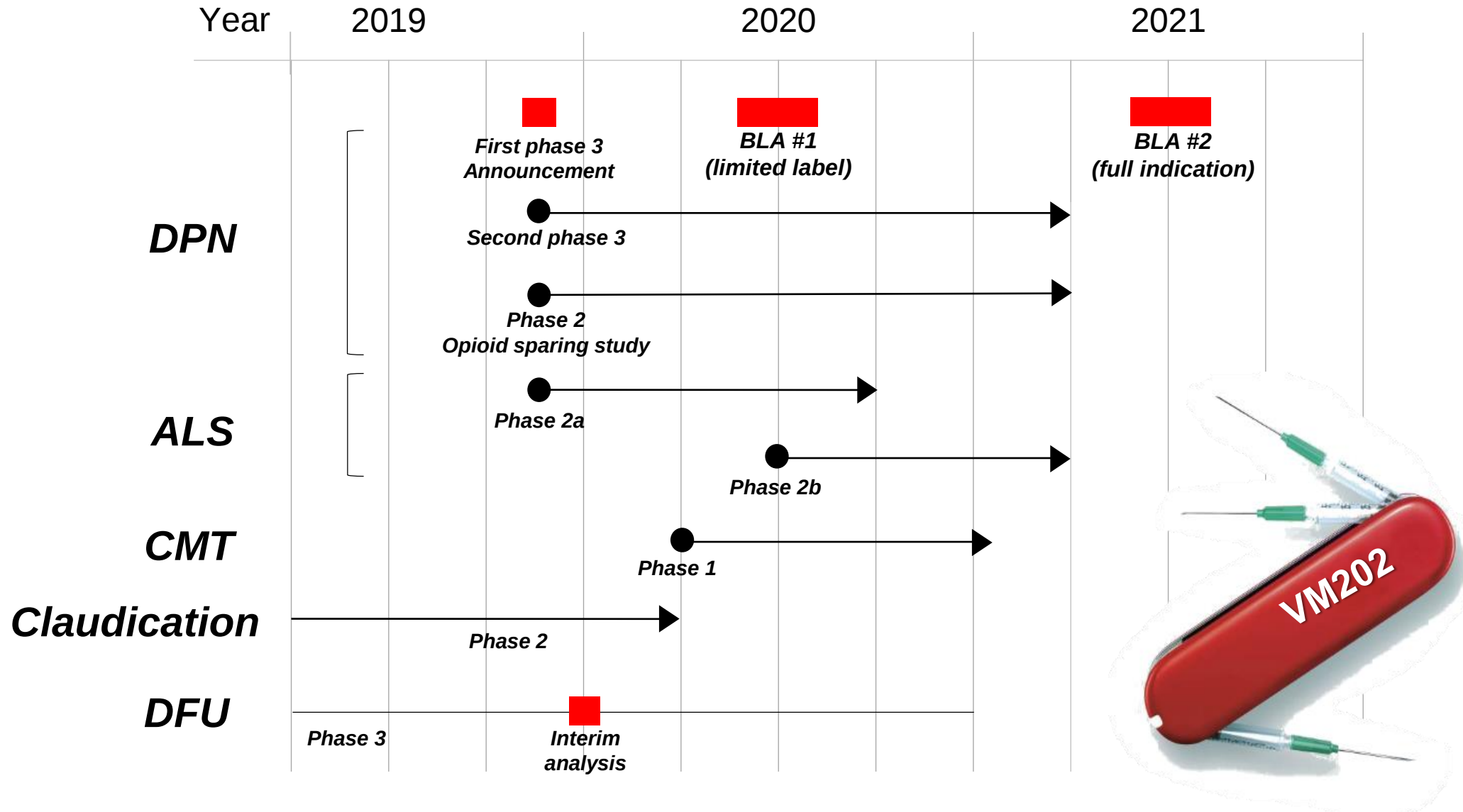
³ Patil PR et al., Opioid Use in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) in a Large Commercially Insured Population, *Clin J Pain*. 2015 May;31(5):414-424.

⁴ Pesa J et al., Opioid utilization patterns among medicare patients with diabetic peripheral neuropathy, *Am Health Drug Benefits*. 2013 May;6(4):188-96

- PDPN 두 번째 임상 3상 요약 -

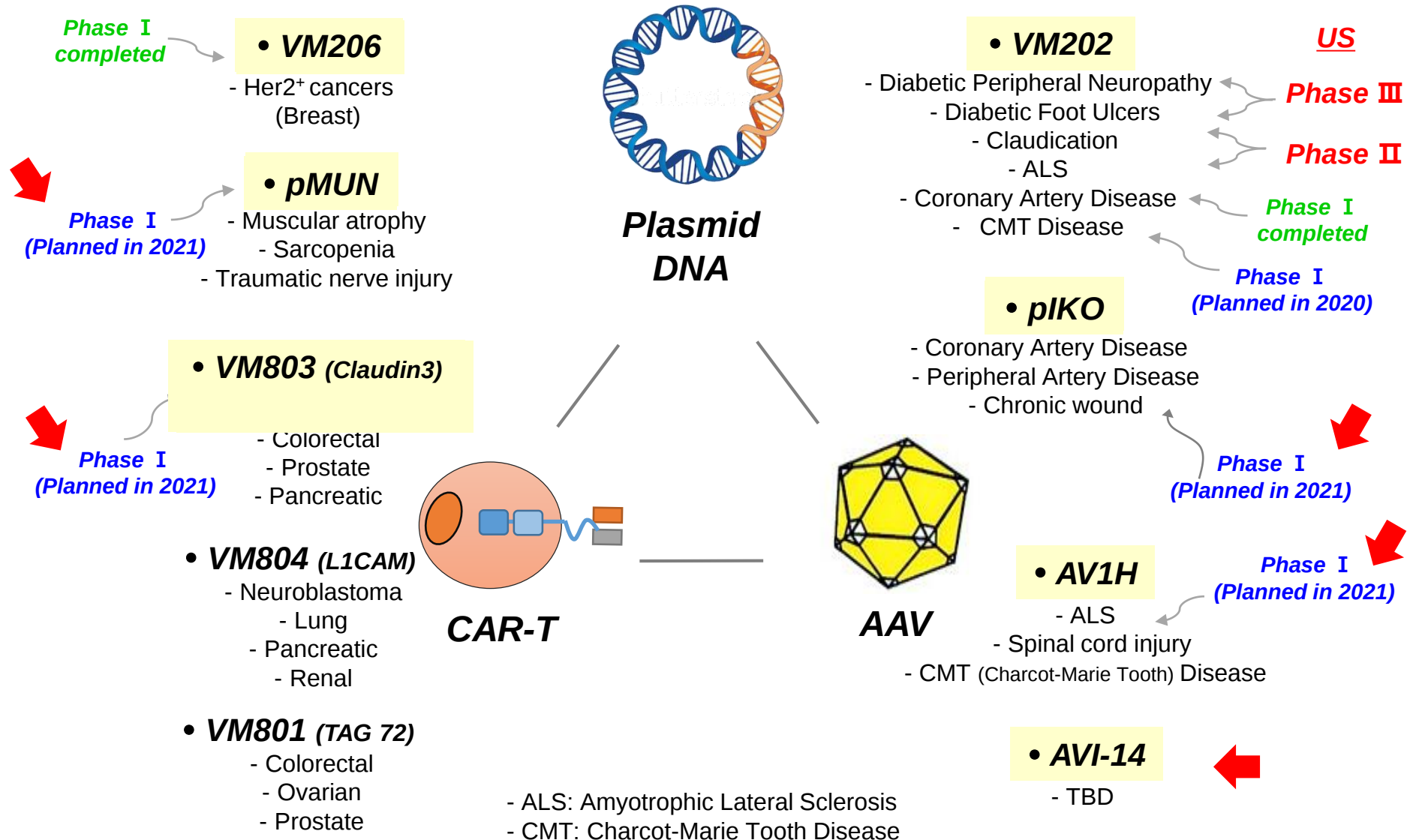
- 1. Target indication**
 - Painful DPN
- 2. Treatment arms**
 - 387명 (Placebo:VM202 = 1:2)
- 3. Sites**
 - 약 25개 병원
- 4. Injection scheme**
 - 3번 treatments
 - 16 mg + 16 mg + 16 mg
(Days 0, 14) (Days 90, 104) (Days 180, 194)
- 5. Follow-up**
 - 12개월
- 6. Primary endpoint**
 - Daily Pain and Sleep Interference Diary (12개월)
- 7. Secondary endpoint**
 - Daily Pain and Sleep Interference Diary (3, 6, 9 개월)
 - Change in Semmes-Weinstein monofilament from baseline to 12 month

- 3 Years Outlook-



(주)헬릭스미스는 플랫폼 기업입니다

- 차세대 유전자 치료제 -

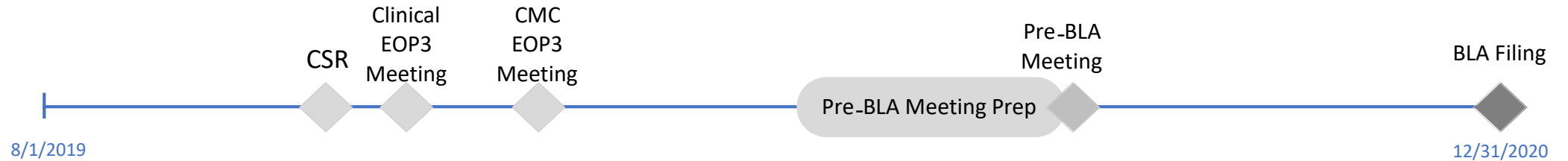


FAQ - 1

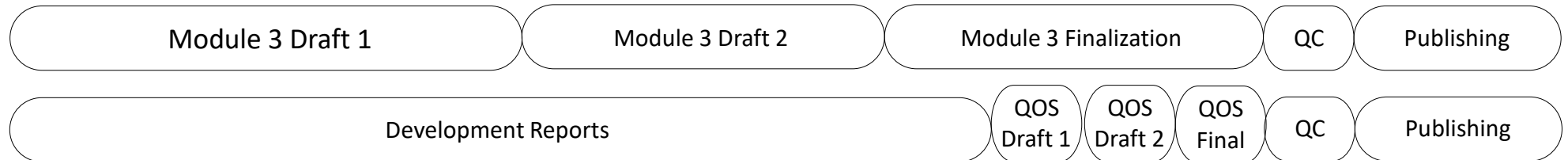
- 가장 자주 묻는 질문들 -

- ① 3상 top line 결과 발표는 언제 어디서 하는지, full data 결과는 어느 학회에서 발표할 계획인지?
- ② 첫번째 3상 이후 BLA를 받을 가능성은 얼마나 되는가? RMAT 지정 또는 opioid 오남용 문제가 도움이 되는지?
- ③ Opioid sparing study 시작 시기 및 임상 내용이 어떻게 되는지?
- ④ 두번째 3상에서는 몇 명의 환자를 모집하고, 결과는 언제쯤 나올 것으로 예상되는지?
- ⑤ 두번째 3상에서 6개월째에 injection을 한번 더 하는 이유는 무엇인지?

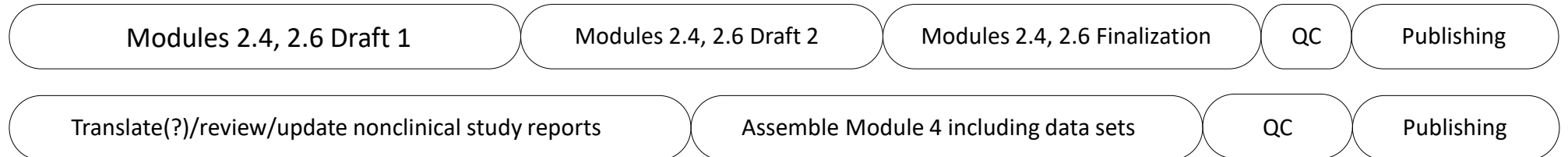
BLA Preparation



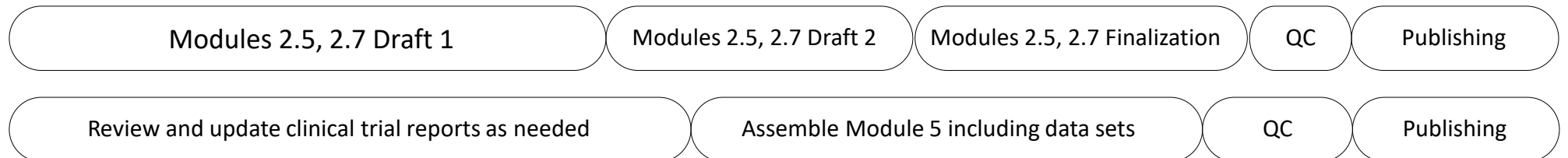
Quality



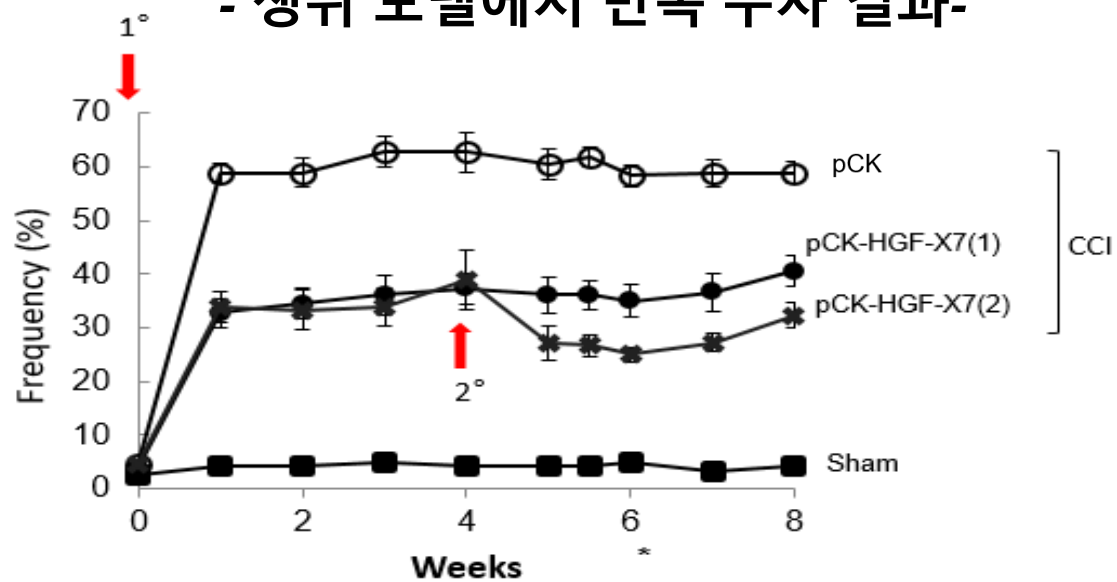
Safety



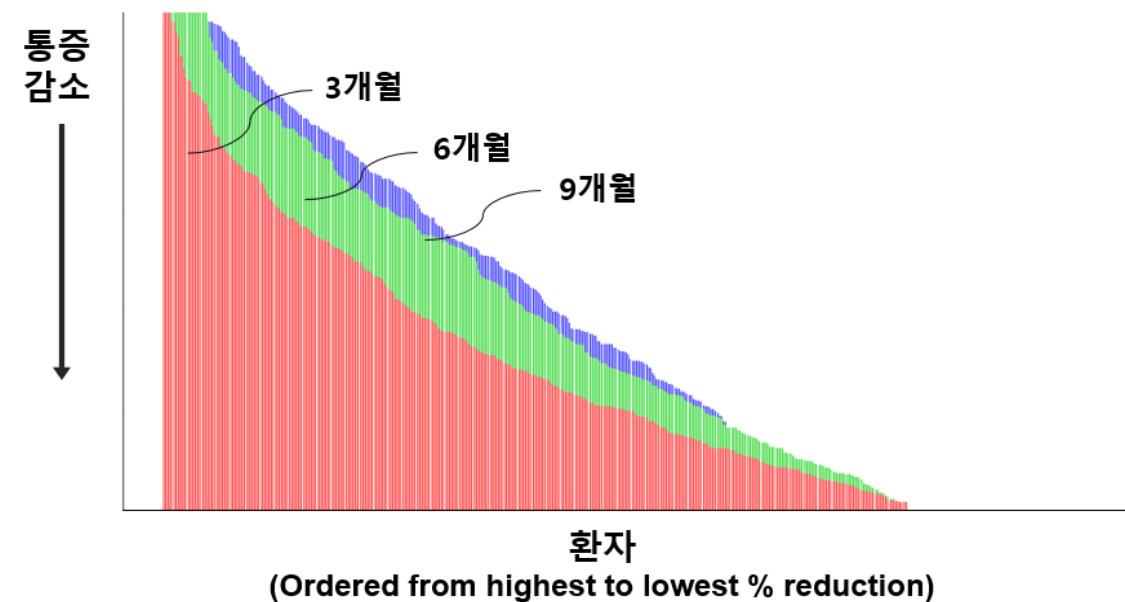
Efficacy



- 생쥐 모델에서 반복 주사 결과 -



- 블라인드 상에서 반복 주사 결과 -



FAQ - 2

- ① 동물모델자료 이외 사람의 신경이 재생되고 신생 혈관이 형성되는 것을 입증하는 자료가 있는지? DMD labeling을 받기위해 필요한 자료는 무엇인지? biopsy를 해야한다면 어떻게 진행할 계획인지?
- ② 16번의 injection에 따른 어려움이나 의사/환자들의 거부감이 없는지?
- ③ DPN 임상 중에 나타난 심각한 부작용이 있었는지?
- ④ HGF는 암세포를 성장시키는 역할을 할 수도 있는데, HGF가 혈관으로 흘러 들어가 온몸에 퍼질 가능성이 없는지?
- ⑤ 사람에서 HGF728, HGF723이 일정한 비율로 발현되는 것을 확인 할 수 있는지?

- 블라인드에서의 안전성 결과 -

		<i>Possibly Related</i>	<i>Probably Related</i>	<i>Definitely Related</i>
AE	<i>No. of events</i>	96 [†]	4 ^{††}	0
	<i>No. of subjects</i>	62 [†]	4 ^{††}	0
SAE	<i>No. of events</i>	2*	0	0
	<i>No. of subjects</i>	2*	0	0

✱ Vitreous hemorrhage at right eye (classified as ‘moderate’)
Myocardial infarction : Recovered with 2 drug-eluting coronary artery stents.

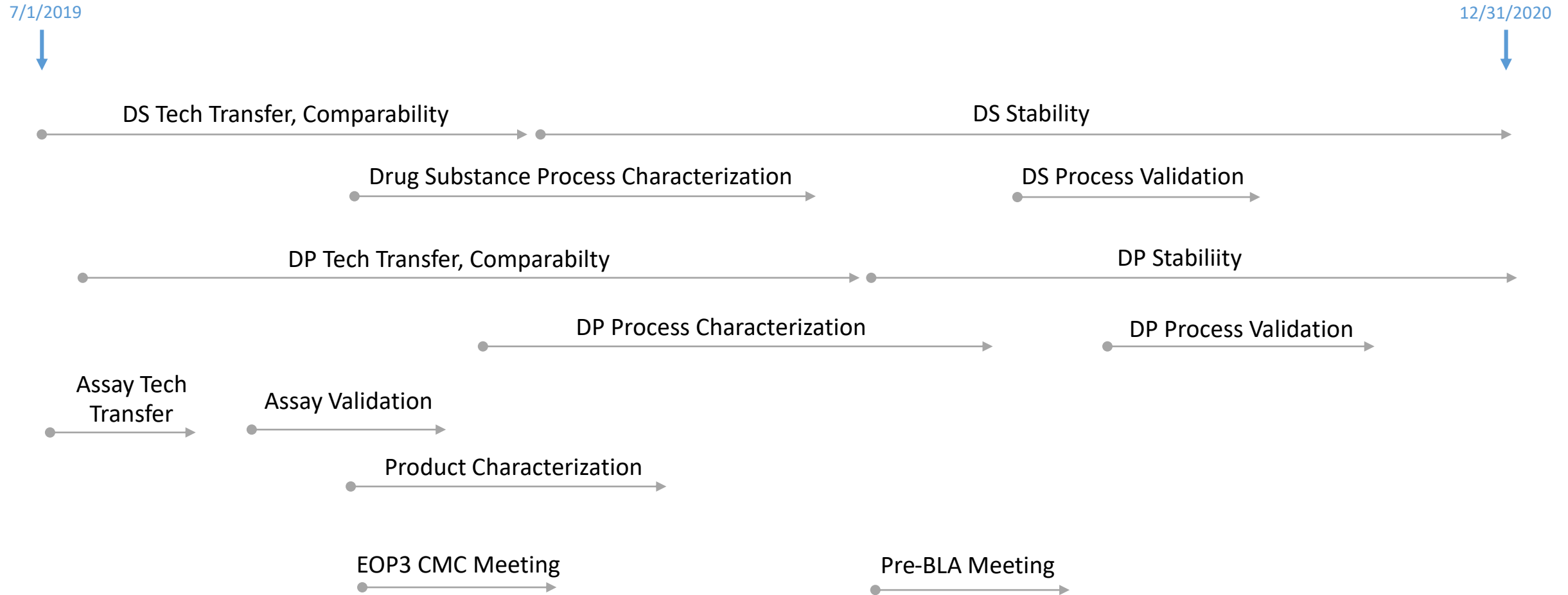
† Example of possibly related AE: Sinus infection, Fever, Diarrhea, Nausea, Headache

†† Example of probably related AE: Fever, Bilateral exertional leg cramps, Intermittent stinging sensation in legs and forearms, Pruritus-itching all over especially scalp

FAQ - 3

- ① 제노피스에 추가 투자는 얼마나, 언제 이루어지고 CMO로서 헬릭스미스 이외 다른 client에 대한 서비스는 언제쯤 시작하는지?
- ② 제노피스의 동등성 입증은 어떻게 진행될 것인지? 시간은 얼마나 걸리는지?
- ③ DP 생산처는 확정되었는지?

CMC Preparation



FAQ - 4

- ① 코오롱의 유전자치료제 「인보사」와 헬릭스미스의 VM202는 어떻게 다른지? VM202 quality control에서 가장 중요하고 신경쓰는 부분은 무엇인지?
- ② 메지온이 data cleanup을 이유로 pivotal study가 끝났음에도 불구하고 결과 발표가 계속 늦어지고 있는데, 헬릭스미스는 data integrity에 아무 문제가 없는지?