

DPN 3-1상 결과 설명회

(주) 헬릭스미스

- DPN 3-1상 경과 보고
- DPN 3-1상 Topline 결과와 분석
- 향후 계획
- 질의/응답

DPN 임상 3-1상 경과 보고

- 7월 26일: DPN 3-1b 최종 환자 방문 (LPLV)
- 9월 10일: 임상 데이터베이스 Hard lock
- 9월 11~15일: CRO 통계 분석
- 9월 16~19일: CRO 통계 접수 후
외부·내부 전문가 정밀 분석
(미국 시카고: 외부 7인, 내부 4인)

DPN 임상 3-1상 등록 상황 최종 결과

■ 등록:

- 500명 무작위 배정: ITT (Intent-to-treat) 군
- 493명 Day 0 주사 완료
- 433명 Day 270 추적 관찰 종료

■ 중도 탈락: 74명 (14.8%)

다른 DPN 약물의 중도 탈락율

- 뉴런틴 8주 - 18%
- 리리카 6주 - 38%
- 리리카 13주 - 31%

■ 병용 약제

- 리리카 (36), 뉴런틴 (210), 둘 다 사용 (3) = 249
- 리리카 혹은 뉴런틴을 사용하지 않은 경우 = 251

Demographics and Baseline Characteristics

항목	Placebo (N=164)	Engensis (N=336)	Overall (N=500)
나이 (Mean ± SD)	62.1 ± 9.07	61.3 ± 9.09	61.5 ± 9.08
성			
Female	45 (27.4%)	143 (42.6%)	188 (37.6%)
Male	119 (72.6%)	193 (57.4%)	312 (62.4%)
인종			
White	125 (76.2%)	247 (73.5%)	372 (74.4%)
Black or African American	29 (17.7%)	71 (21.1%)	100 (20.0%)
Asian	4 (2.4%)	11 (3.3%)	15 (3.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
Other	5 (3.0%)	6 (1.8%)	11 (2.2%)
당뇨병 유형 N (%)			
Type 1	6 (3.7%)	26 (7.7%)	32 (6.4%)
Type 2	158 (96.3%)	310 (92.3%)	468 (93.6%)
당뇨병 기간 (Years, Mean ± SD)	7.1 ± 1.4	7.0 ± 1.3	7.0 ± 1.4

안전성 (Safety)

※ AE/SAE 발생 건수

		VM202 (N=332)	Placebo (N=161)	Overall (N=493) [†]
AE	No. of events	71	29	^{††} 100
	No. of subjects	44	20	^{††} 64
SAE	No. of events	^{†††} 2	0	2
	No. of subjects	^{†††} 2	0	2

※ SAE 발생과 Study Medication과의 연관성

		VM202 (N=332)	Placebo (N=161)	Overall (N=493)
No. of events	Not related	45	30	75
	Possibly related	2	0	2
	Probably related	0	0	0
	Definitely related	0	0	0

† ITT 500명 중에서 주사를 투여한 적이 있는 493명 대상

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

††† Vitreous hemorrhage at right eye (classified as 'moderate')
Myocardial infarction : Recovered with 2 drug-eluting coronary artery stents

임상 3상 PK 데이터에서 중대 결함 발견

1. 유효성 결과 검토 중, PK (약동학) 데이터에서 중대한 결함이 발견되었습니다.
2. 일부 플라시보군 환자의 혈액 샘플에서 VM202가 검출되었고, 일부 VM202군의 환자에서는 VM202 DNA의 양이 기대치 보다 매우 낮게 나와 플라시보와 VM202가 혼용된 가능성을 보였습니다.
3. 이는 플라시보 효과를 크게 증가시키는 반면, VM202 약물의 효과는 크게 감소시키는 결과를 초래하여 명확한 결론 도출을 불가능하게 만들었습니다.
4. 데이터가 어떻게 왜곡되었는지를 보여 드리겠습니다.
5. 원래의 통계 분석법에 따르면 ITT 집단에서 유의미한 차이가 보이지 않지만, ITT를 보정하면 약물 효과가 뚜렷이 보이기도 합니다. 하지만 보정은 환자를 선별하는 작업을 거치기 때문에 이로부터 나온 데이터는 regulatory(인허가) 차원에서는 사용할 수 없는 가능성이 높음을 미리 알려 드립니다.
6. 이 분석 결과는 다음 임상 3상을 디자인하고 운영/관리하는데 참고자료로 사용될 예정입니다.

※ 정확한 결론은 그간 계획해 왔던 후속 임상 3상(3-2)이 종료된 이후에 내려지게 되었으니 송구함을 금할 길이 없습니다.

Placebo와 VM202 혼용 가능성: 혈중 DNA 검사 (for PK)

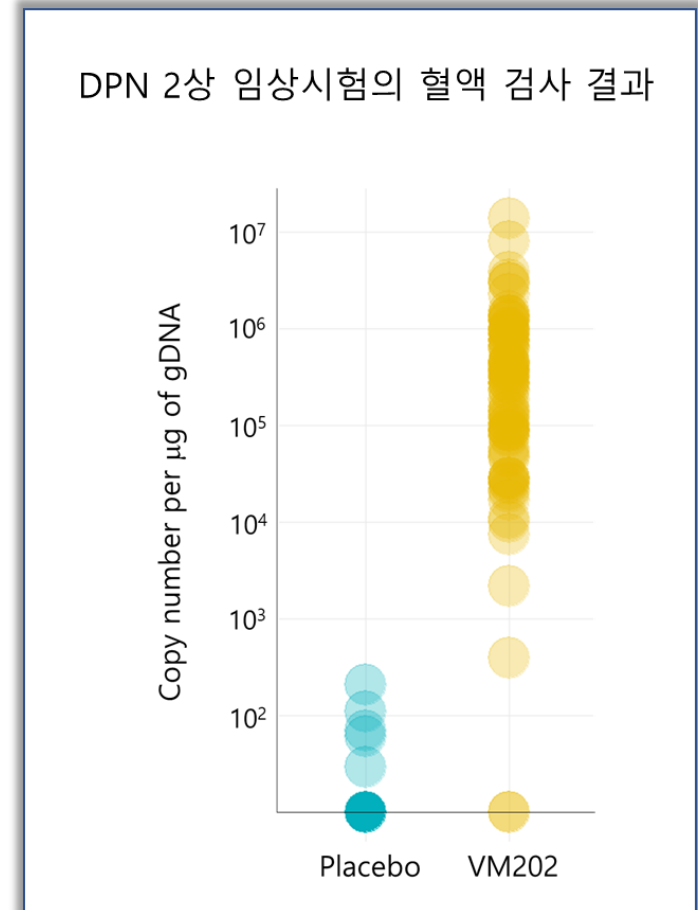
※ Placebo군에서 VM202 DNA 고농도 검출 사례

VM202 concentration	Day 0	Day 14	Day 90	Day 104	Total*
$\geq 10^5$ copies/mg gDNA	9	1	0	1	11
$\geq 10^4$ copies/mg gDNA	13	5	1	1	20
$\geq 10^3$ copies/mg gDNA	18	12	9	6	36

※ Active군에서 VM202 저농도 검출 사례

VM202 concentration	Day 0	Day 14	Day 90	Day 104	Total*
Not detectable	11	3	4	1	19
$< 10^2$ copies/mg gDNA	12	3	4	1	20
$< 10^3$ copies/mg gDNA	14	8	4	6	32

* 중복되는 경우 고려하여 계산

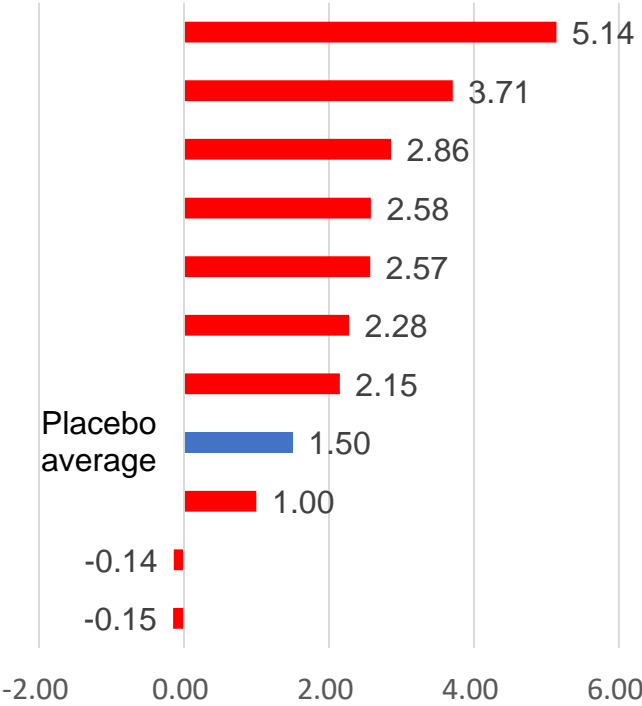


Placebo군에서 VM202 DNA가 고농도($\geq 10^4$ copies)로 검출된 환자의 90% (18/20)가 Day 0와 Day 14 주사 후 샘플에서 검출.

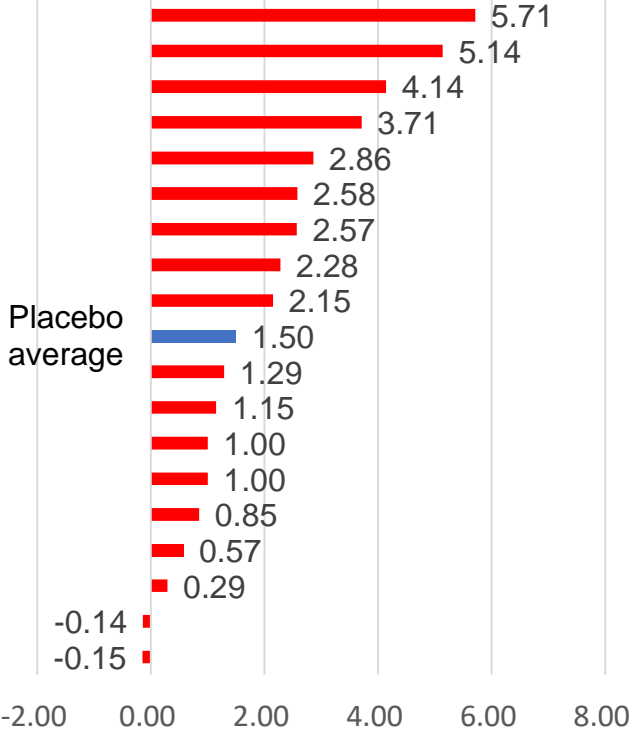
☞ Day 90 및 Day 180의 Pain diary 결과에 큰 영향을 주었을 가능성을 시사

Placebo군의 Day 0, 14에서 VM202가 DNA 高농도로 검출된 환자에서 Day 90 통증 감소 수치가 높음

DNA 농도 10^5 이상인 환자

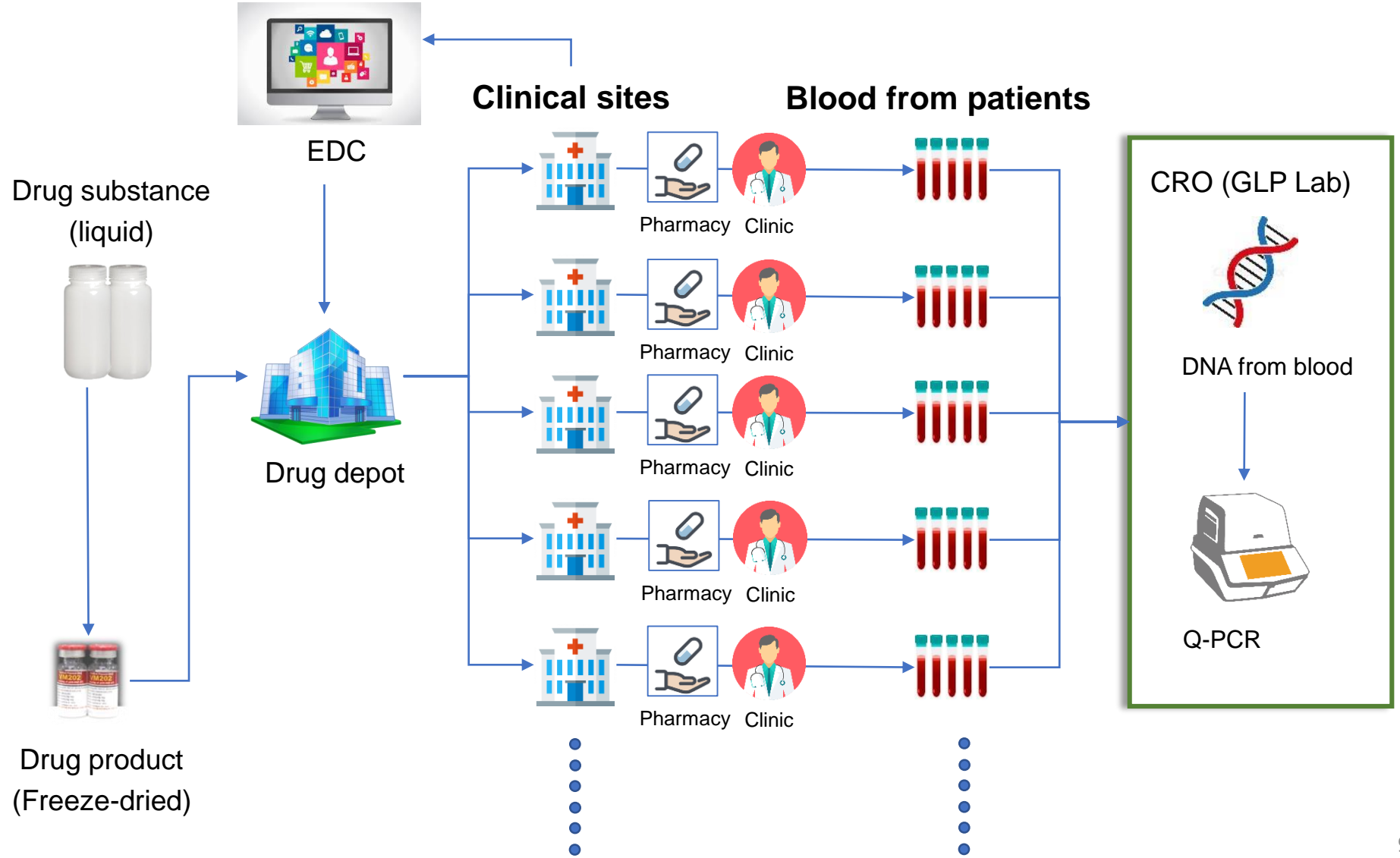


DNA 농도 10^4 이상인 환자



※ 본 데이터는 VM202와 플라시보의 혼용 가능성을 강력히 시사.

Placebo-VM202 혼용 가능성 추적 중



미국 시카고 전문가 회의 의견 (9/16-18)

전문가

전문가 코멘트

외부 전문가

- Jack K. (Investigator)
- Lee T. (Trials expert)
- Amy R. (Trials expert)
- Nat K. (Data expert)
- Diana B (DM expert)
- Bruce S. (Biostat)
- Bob F. (Biostat)

“**Placebo 환자에서 DNA가 검출**되었다는 것은 약물이 혼용되었다는 것을 명확히 보여주는 증거” (JK)

“정확히 어떠한 환자에서 뒤바뀌었는지를 알 수 없기 때문에 이번 임상3상에서 **유효성 결과를 해석하는 것은 매우 어렵거나 불가능할 것으로 생각됨**” (BS)

“이 데이터를 **slice and dice**하여 분석하는 것은 **위험**하므로 이를 통해 결론을 내리려 하지 말 것을 권고” (LT and NK)

내부 전문가

- W. Schmidt (Clinical)
- C. Fisher (Regulatory)
- L. Fish (Quality)
- N. Shin (Biostat)

“**이번 3상 결과가 2상과 실험실 연구 결과와 너무 달라 놀랐는데** 이 PK 데이터를 보니 이해가 됨” (JK)

“다양한 가능성을 감안하더라도 **안전성은 매우 뛰어나다**는 결론에 동의함” (LT)

“향후 **placebo 효과를 최소화**할 수 있는 임상 설계 및 실제 operation의 관리가 **성공의 열쇠**임” (NK)

**임상 3상 데이터에 영향을 미쳤을 가능성이 있는
요인들에 대한 조사/분석**

중요 변수
 통상적 수준의 변수

가능한 원인

조사 사항

1. 무작위 배정 코드 혼선	Randomization code 전수 조사
2. Placebo-VM202 군 Baseline 차이	Covariate 분석 (변수 보정)
3. 임상 사이트 간 차이	사이트 별 임상 결과/운영 지표 분석
4. 주사 투여 시 차이	환자 BMI/체중 별 분석, 전문가 논의
5. Pain diary: Compliance (규정 준수)	미국 외부 전문기관 분석 (2019.2Q - 3Q)
6. 병용 약제 문제	상세 분석 진행 중
7. 임상 시료 간 quality 차이	Lot 생산 및 유통 자료 재검토
8. Placebo와 VM202 혼용 가능성	혈액 샘플 전수 조사 (DNA 농도 by Q-PCR)
9. 통계분석 코드	제 3 전문가에 의한 validation

※ Placebo군과 VM202 군에서 DNA 농도의 비정상적 수치가 임상결과 분석에 가장 큰 영향을 미치는 결과를 초래

□ 안전성:

- 500명의 대규모 임상, 9-12개월 장기 추적 관찰 결과 약물과 직접 관련 SAE 없음.
- 주사 부위 이상 반응은 단 1건을 제외하고는 모두 경미 (Grade 1)

□ 유효성:

- 플라시보와 VM202의 혼용 (혹은 분석 시 오류) 가능성 때문에 **regulatory 관점에서 최종 결론을 도출하는 것이 불가능한 상황**
- 명백히 잘못된 환자를 제외하거나 잘 관리된 사이트를 선별하여 분석하면
 - 90, 180 혹은 270일에서 통계적으로 유의미한 결과가 나오는 경우가 있고
 - Gabapentin/Pregabalin 복용자와 비복용자의 차이가 보이는 경우도 있음.
 - 그러나 이는 환자를 선별하여 분석하는 것이기 때문에 **확실성을 담보할 수 없음.**

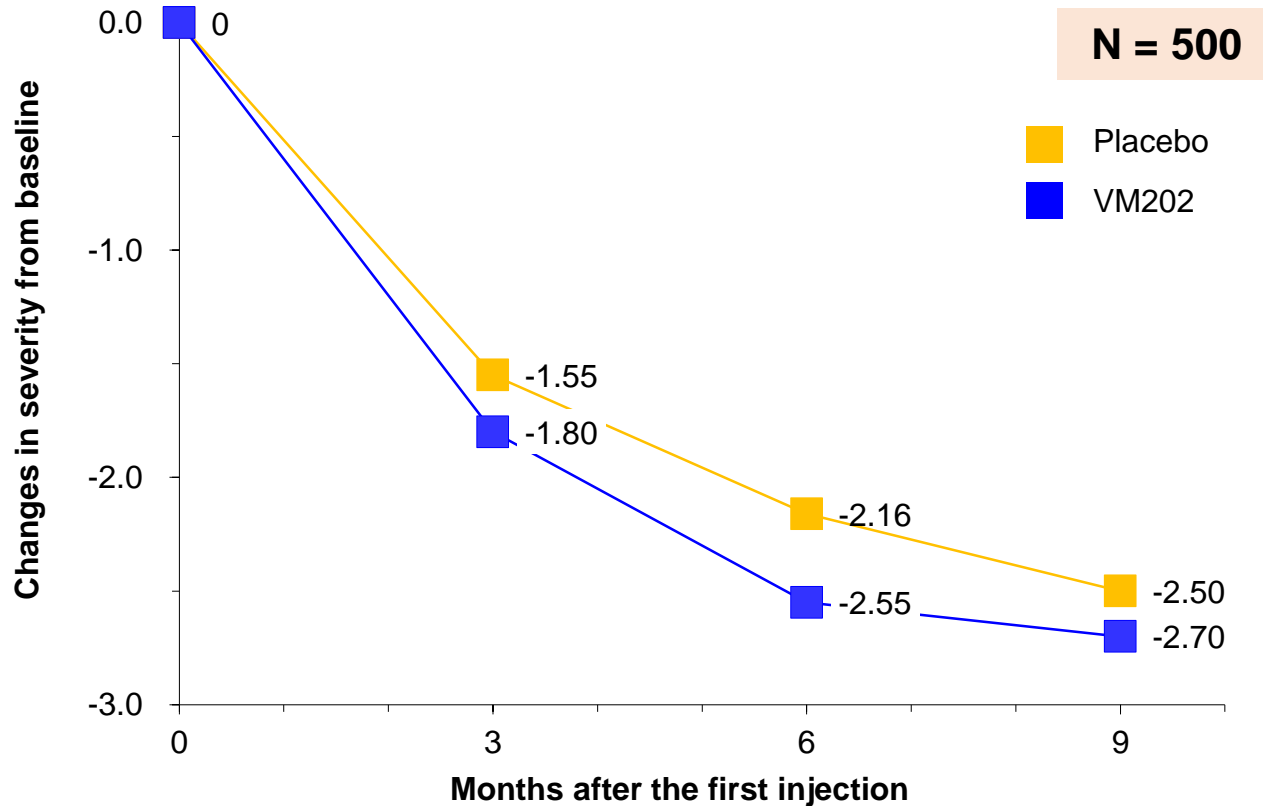
□ 결론:

- 임상 1,2 상 및 실험실 결과와 MOA를 감안하고, 이번 3상의 adjusted ITT 결과를 볼 때 후속 3상은 반드시 진행하는 것이 바람직.
- 편향된 해석을 경계하며 3-1상 결과를 철저히 분석하여 최대한 많은 정보 수집하여 다음 3상 개선
- 후속 3상에서 프로토콜 정비 (예: BMI 등 고려), 철저한 clinical QA 적용, 플라시보 효과 최소화 등을 고려한 임상운영 체계 도입하여 실행

유효성 분석:

- 플라시보와 약물의 혼용되었을 가능성이 매우 높지만,
제한된 범위에서만나마 유효성을 파악하고,
다음 임상(3-2)의 디자인과 운영체계의 개선을 위해서
3-1상의 데이터를 분석하였습니다.
- 비록 명백하게 오류가 있는 환자들을 제거하고 분석하는 것이지만,
이는 피험자를 선별하는 작업이기 때문에 이 결과를 시판허가에
사용할 수 있는 가능성은 낮음을 미리 알려드립니다.
 - 현재 조사가 진행 중이기 때문에 이 결과들은
추후 변경될 가능성이 있습니다.

통증 감소 효과 - Daily Pain Diary (ITT)



- Primary endpoint인 3개월에서 통계적 유의성 미달.
- 임상 2상 대비 진통 효과 낮음.

명백한 오류에 해당하는 환자를 제외한 분석 (Adjusted ITT)

- 500명 ITT 그룹에서 Data Quality에 악영향을 미친 환자들을 제외:
 - ① Placebo와 VM202 혼용이 의심되는 환자
 - Placebo군에서 VM202 DNA가 $>10^4$ 검출된 환자 (20)
 - Active군에서 VM202 DNA가 전혀 감지 되지 않은 환자 (19)
 - ② Pain diary에서 규정을 준수하지 않은 환자 (32) – 뒷장에서 설명
 - ③ Placebo 군 내 통계적 outlier (5)

- 이를 통해 “Adjusted ITT” (n = 438) 환자군을 설정
 - * 중복되는 경우 고려하여 계산

※ 이 분석은 후속 3상 진행 여부와 프로토콜 및 운영 체계 개선을 위한 차원에서 실시한 것으로서 이를 통해 최종 결론을 도출할 수는 없습니다.

3상 Data Quality 전문기관 조사:

- Pain diary에서 Non-Compliant Subjects 발견 -

- 배경**
- 2019년 상반기 미국 마취통증의학 데이터 전문기관에 의뢰해 DPN 3-1상의 데이터 quality 검증
 - 최소 32명의 “명백히 잘못된“ Daily pain diary 환자 발견 (반복적 오류)

- 제외 기준**
- 1. Zero variability in Daily pain diary**
7일간 작성한 daily pain diary 수치를 모두 동일하게 작성한 환자 - 2회 이상
 - 2. High variability in Daily pain diary**
7일간 작성한 daily pain diary 수치의 변동성이 극심한 환자 (표준편차 2.0 이상) - 2회 이상
 - 3. Discordance between BPI-DPN and Daily pain diary**
부차 통증지표인 BPI-DPN과 daily pain diary 간의 평균 수치가 크게 다른 환자 (30% 이상 차이) - 2회 이상
 - 4. Discordance between VAS and Daily pain diary**
부차 통증지표인 VAS와 daily pain diary 간의 평균 수치가 크게 다른 환자 (30% 이상 차이) - 2회 이상

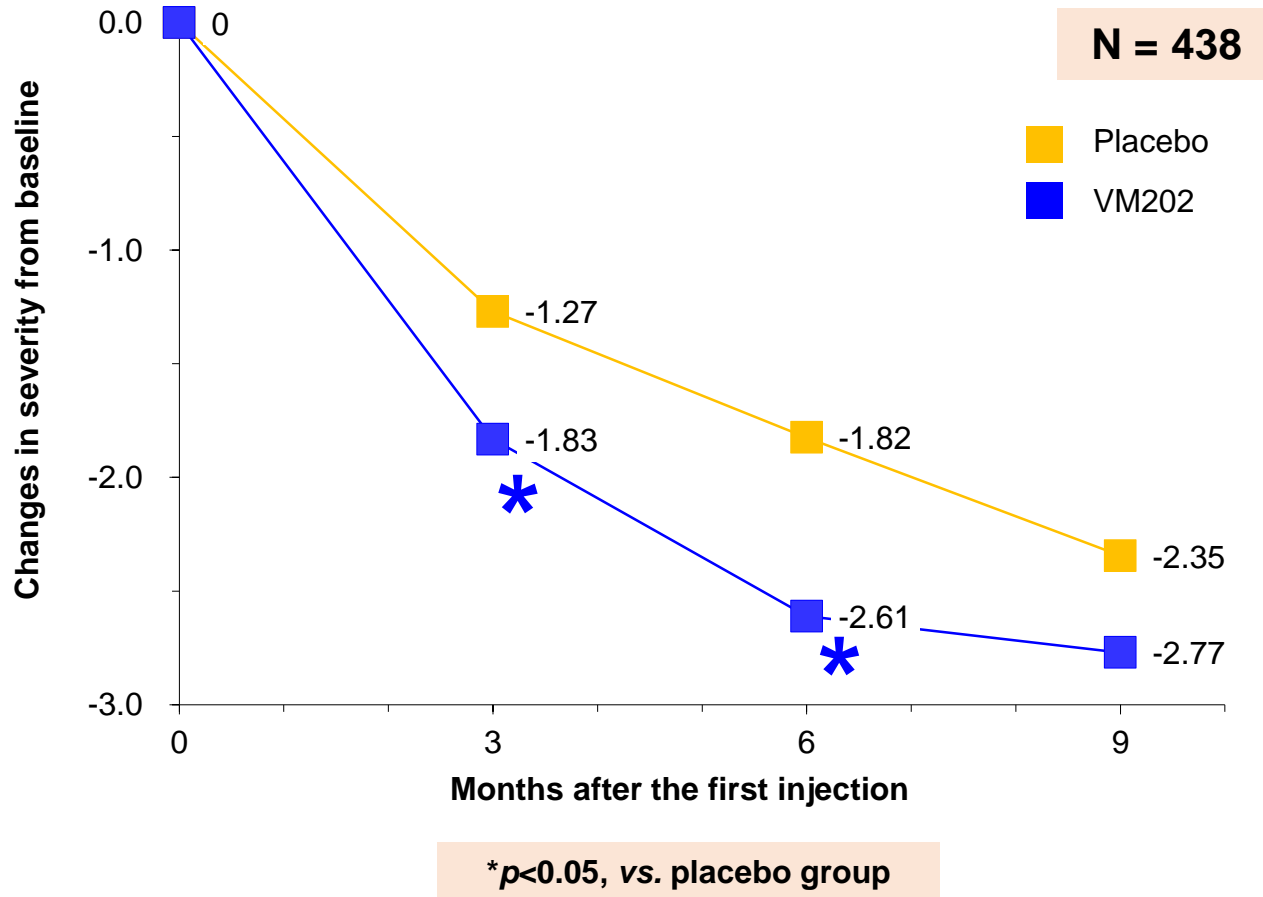
※ 분석 결과

- 전반적인 data quality는 pain 임상의 일반적인 범위에 들어 있음

- 명백히 잘못된 32명의 환자 케이스 확인

통증 감소 효과 - Daily Pain Diary (Adjusted ITT)

※ 이 분석은 후속 3상 진행 여부와 프로토콜 및 운영 체계 개선을 위한 차원에서 실시한 것으로서 이를 통해 결론을 도출할 수는 없습니다.



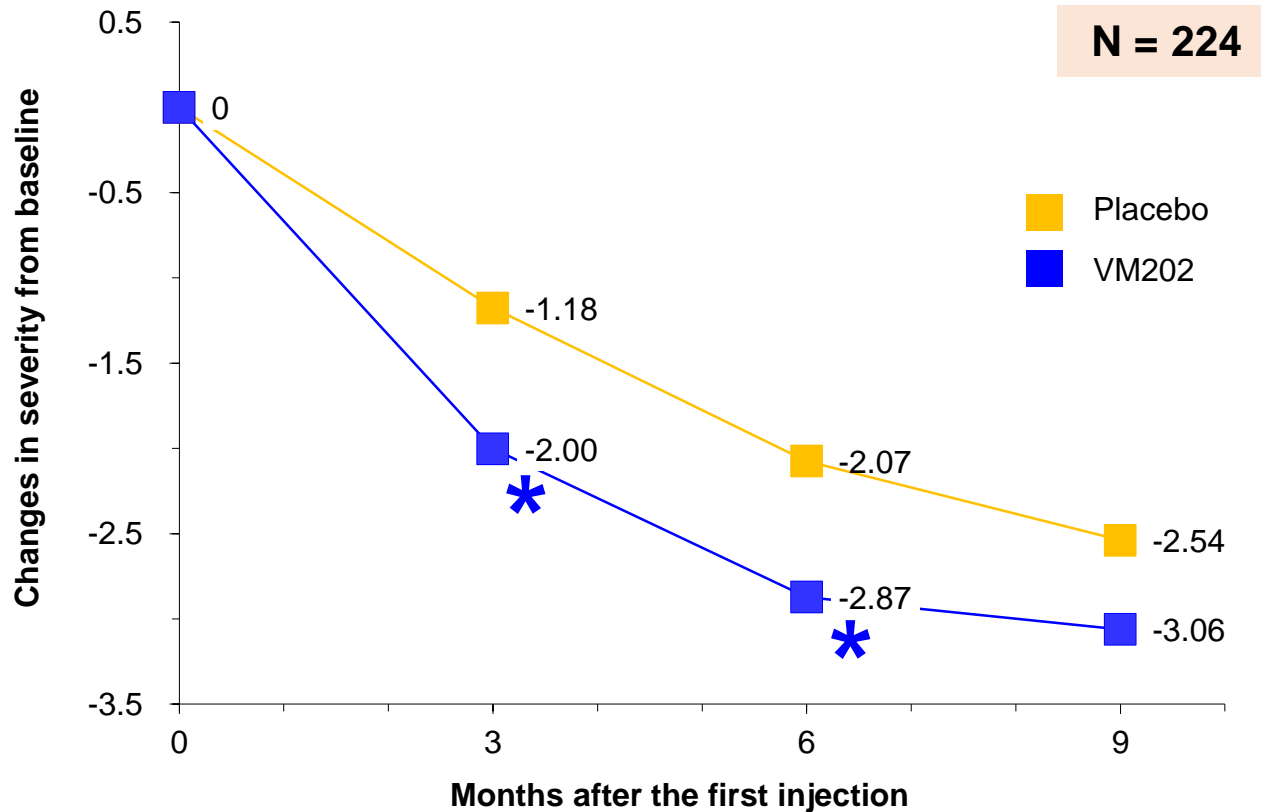
※ 3개월, 6개월 시점에서 통계적으로 유의한 차이.

통증 감소 효과 - Daily Pain Diary (Adjusted ITT)

- Not on medication (gabapentin/pregabalin) -

※ 이 분석은 후속 3상 진행 여부와 프로토콜 및 운영 체계 개선을 위한 차원에서 실시한 것으로서

이를 통해 결론을 도출할 수는 없습니다.



N = 224

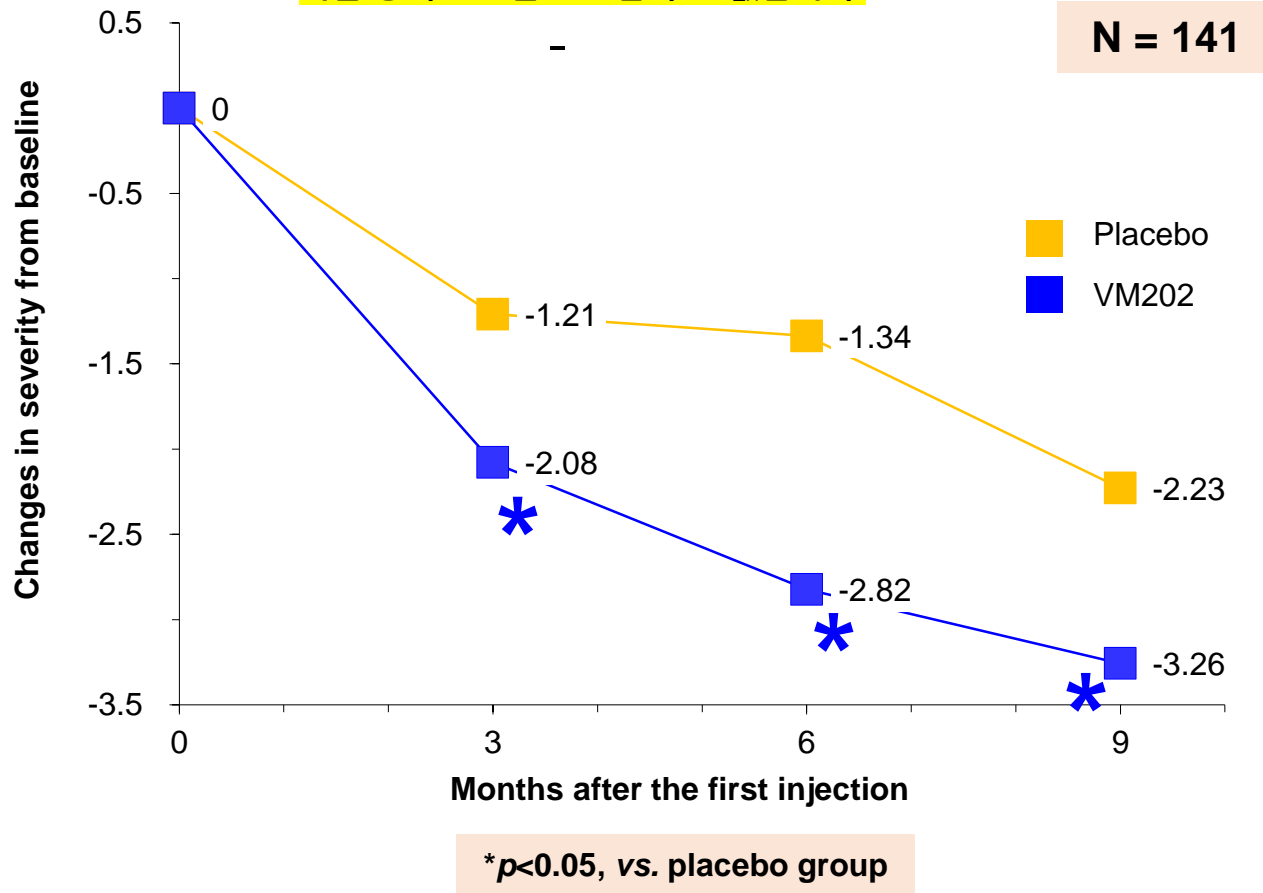
* $p < 0.05$, vs. placebo group

※ DPN 2상과 마찬가지로 리리카/뉴론틴을 복용하지 않는 환자군에서 더 강한 통증 감소 효과

통증 감소 효과 - Daily Pain Diary (Adjusted ITT) HELIXMITH

- Top 3 Enrollment Sites -

※ 이 분석은 후속 3상 진행 여부와 프로토콜 및 운영 체계 개선을 위한 차원에서 실시한 것으로서 이를 통해 결론을 도출할 수는 없습니다.



※ 등록 환자수가 많고 Data Quality가 우수한 사이트에서는 통증 감소 효과가 강력함.

향후 계획

DPN 임상 및 BLA 전략

- **2-3개의 mid-sized 3상 임상 진행, 2022년 하반기 BLA 신청**
 - 임상 당 N = 150 - 200 명
 - 임상 당 5 - 10개 사이트에서 진행
 - 모든 사이트에서 최고 데이터 quality 유지
 - 올해 연말 FDA 미팅 이후, 신속 진행
- **“통증 감소 효과”를 명백하게 확인하는 전략 구사**
 - 1차 지표: 180일 통증 감소
 - 통증 감소 효과 극대화를 위해 gabapentin/pregabalin 복용 환자 제외 고려
- **“재생효과”를 증명하는 장기 (동시 혹은 별도) 임상 진행**
 - 이미 완료한 임상 환자를 대상으로 roll-over extension study 추진
 - 최대 18개월까지를 고려한 장기 추적을 통해 재생효과 조사
- **최고 data quality를 확보를 위한 모든 방안 동원**
 - 미국 임상조직 재구성 (high quality, meticulousness, responsibility, creative)
 - Placebo 효과 최소화를 위한 계획 마련
 - Data quality를 실시간으로 점검할 수 있는 electronic 시스템 도입
 - 선정 및 제외 기준 재설정: BMI, 나이, 통증 수준 (예: 9, 10 제외) 등 고려

향후 임상에서 Placebo 효과 통제 및 Data Quality 최고 수준 달성 방안

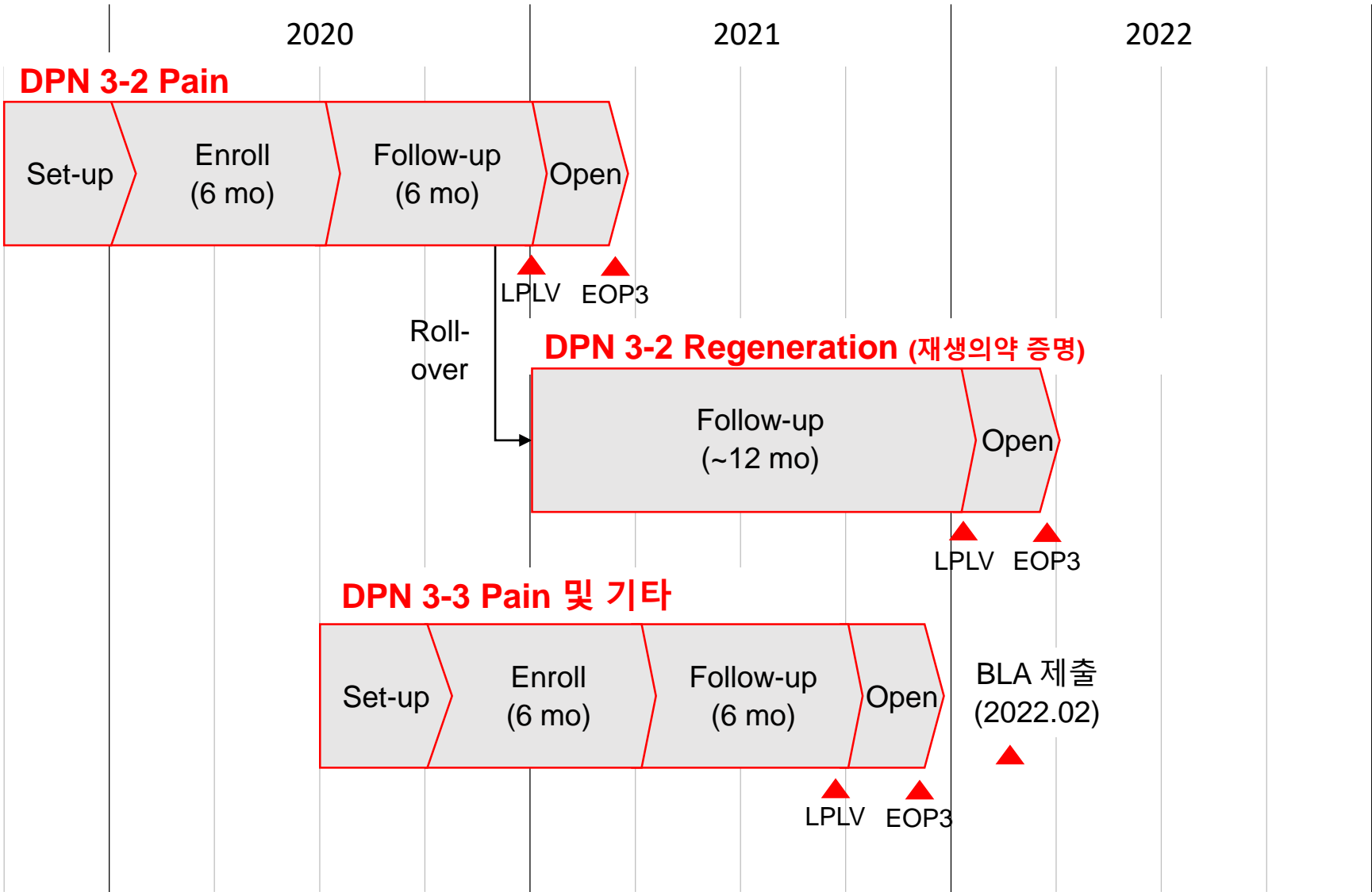
※ 현장 관리 및 교육

- **Enrollment 기준 강화:** ① Pain 변동성이 높은 환자 제외.
② DPN 약물 복용자 철저 관리.
- **Validated 교육 프로그램 적용:** 임상 사이트 및 환자 대상
- **임상 사이트 Training & QC staff :** 수(상)시 파견

※ 데이터 모니터링

- **E-pain diary 실시:** 실시간 error check 가능
- **Rescue medicine E-diary:** 사용 여부 실시간 tracking
- **Data and Safety Monitoring 위원회 분기별 미팅:** Data quality 리뷰

DPN 임상 및 BLA 로드맵



※ 엔젠시스(VM202) 사용, PDPN 외 임상개발 계획

□ **ALS: 임상 2상 시작:** 2019년 12월 (미국)

- ~80명 규모: (2:1= VM202: Placebo),
- 2개월 간격, 총 3번 주사 (0, 2, 4개월)
- 6개월: DSMB 검토 결과에 따라 플라시보를 active로 전환하여 총 120~150명 규모까지 진행
- 결과에 따라 2021년 하반기에 BLA 신청하고 임상 3상 진행

□ **CMT: 임상 1/2상 시작:** 2019년 3월 (한국 → 미국)

- ~30명 규모 (open label)

□ **DFU: 12월 중간 분석:** 2019년 12월

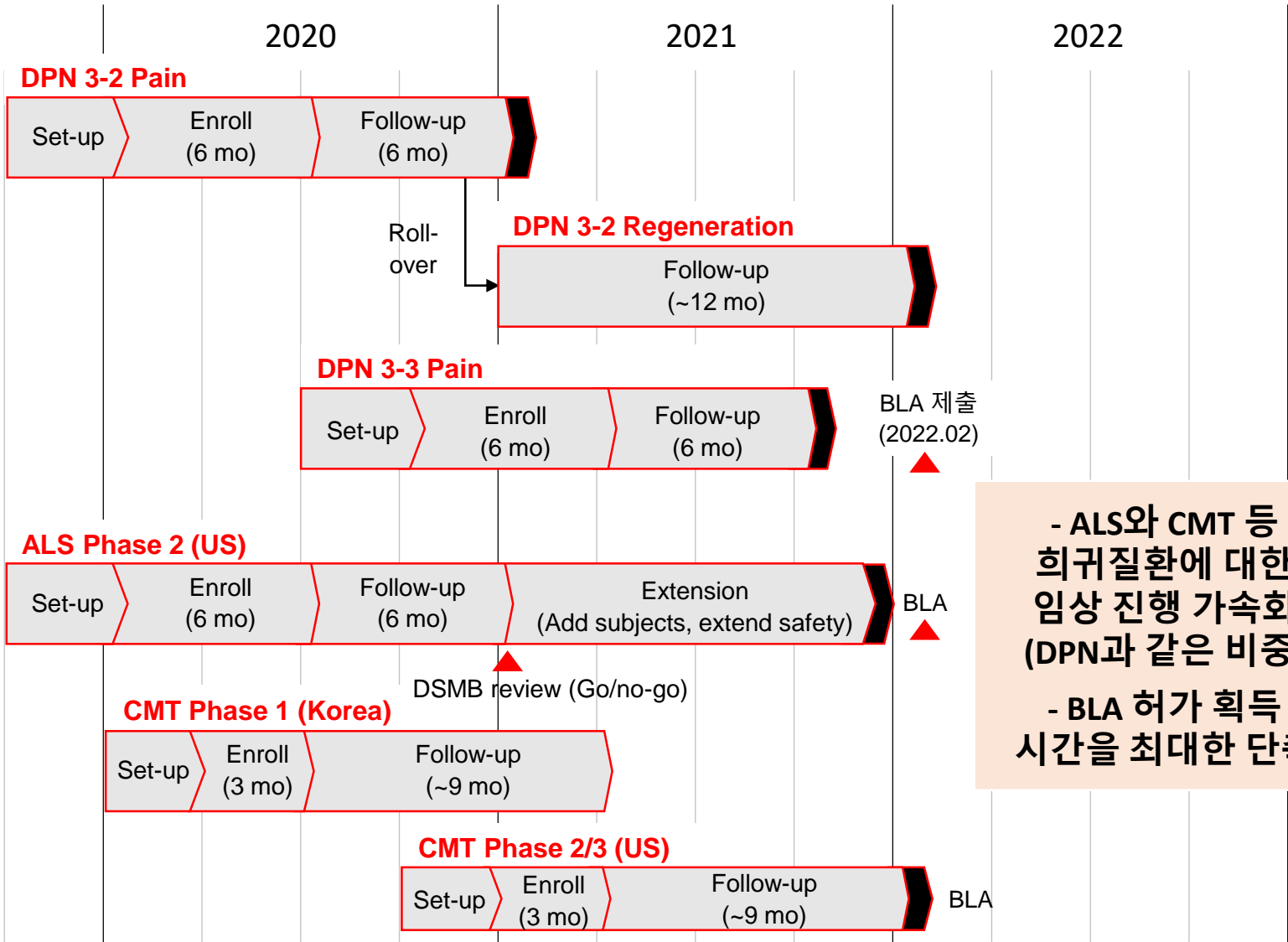
- 결과에 따라 [neuropathic + ischemic ulcer]로 확대하여 진행 (규모 미정)

□ **Chemotherapy-induced neuropathic pain (항암치료 중 통증):** 날짜 미정

※ (엔젠시스 외) ALS 임상개발 계획

□ **임상 1상 시작:** 2021년 (미국)

DPN 및 희귀질환 임상 및 BLA 종합 로드맵



- ALS와 CMT 등 희귀질환에 대한 임상 진행 가속화 (DPN과 같은 비중)
- BLA 허가 획득 시간을 최대한 단축

- ① 이런 불상사가 발생하여 송구함을 금치 못합니다.
- ② 특히 문제가 된 피험자를 제외할 때에는 좋은 결과가 나왔기 때문에 더욱 애통합니다.
- ③ 향후 후속 임상에서는 이런 일이 발생하지 않도록 철저히 관리하겠습니다.
- ④ 후속 임상의 효율적 관리를 위해 작은 임상 3상 2-3개를 진행할 예정이며 성공의 극대화를 위해 다양한 전략을 구사하겠습니다.
- ⑤ 원래의 시판허가 목표 시점과 큰 차이가 나지 않도록 최선의 노력을 다하겠습니다.
- ⑥ 희귀질환 2개에 대한 임상개발도 같은 비중으로 진행하여, DPN 보다 먼저 BLA를 받아 약가에서 유리한 환경을 조성해 보겠습니다.
- ⑦ 이를 통해 전화위복(轉禍爲福), 새옹지마(塞翁之馬)가 실현되도록 최선을 다하겠습니다