

(주) 헬릭스미스

주주 간담회

2019년 12월 12일

내용

- DPN 임상 3상 경과 보고
- DPN 임상 3상(3-1) 조사 현황
- DPN 후속 임상 3상 (3-2 外) 계획
- DFU 중간 분석 현황
- 2020년 주요 사업
- Q & A

- 첫 번째 임상 3상은 2개로 구성: 3-1과 3-1B -

임상 3상

■ 3-1 [NCT: 02427464]

(총 500명)



9개월

※ 2개 임상 모두
double-blind
placebo
controlled
study..

12개월 안전성, 유효성 데이터
수집이 목표

■ 3-1B [NCT: 04055090]

(총 101명)



12개월

임상 3-1B 허가 과정

임상3상

■ 3-1

[NCT: 02427464]

(N=500)

○ 9개월

안전성, 유효성 장기 (12개월) 추적 실시 결정

별도 임상시험 계획서 FDA 제출

승인

독립 NCT 부여 [NCT: 04055090]

사이트 별 IRB 통과

사이트와 별도 계약

3-1 임상에서 (9개월이 되지 않은) 환자 중에서 모집 시작

총 101명 모집

- 임상3-1과 3-1B 기본정보 비교 HELIUMITH

3-1

3-1B

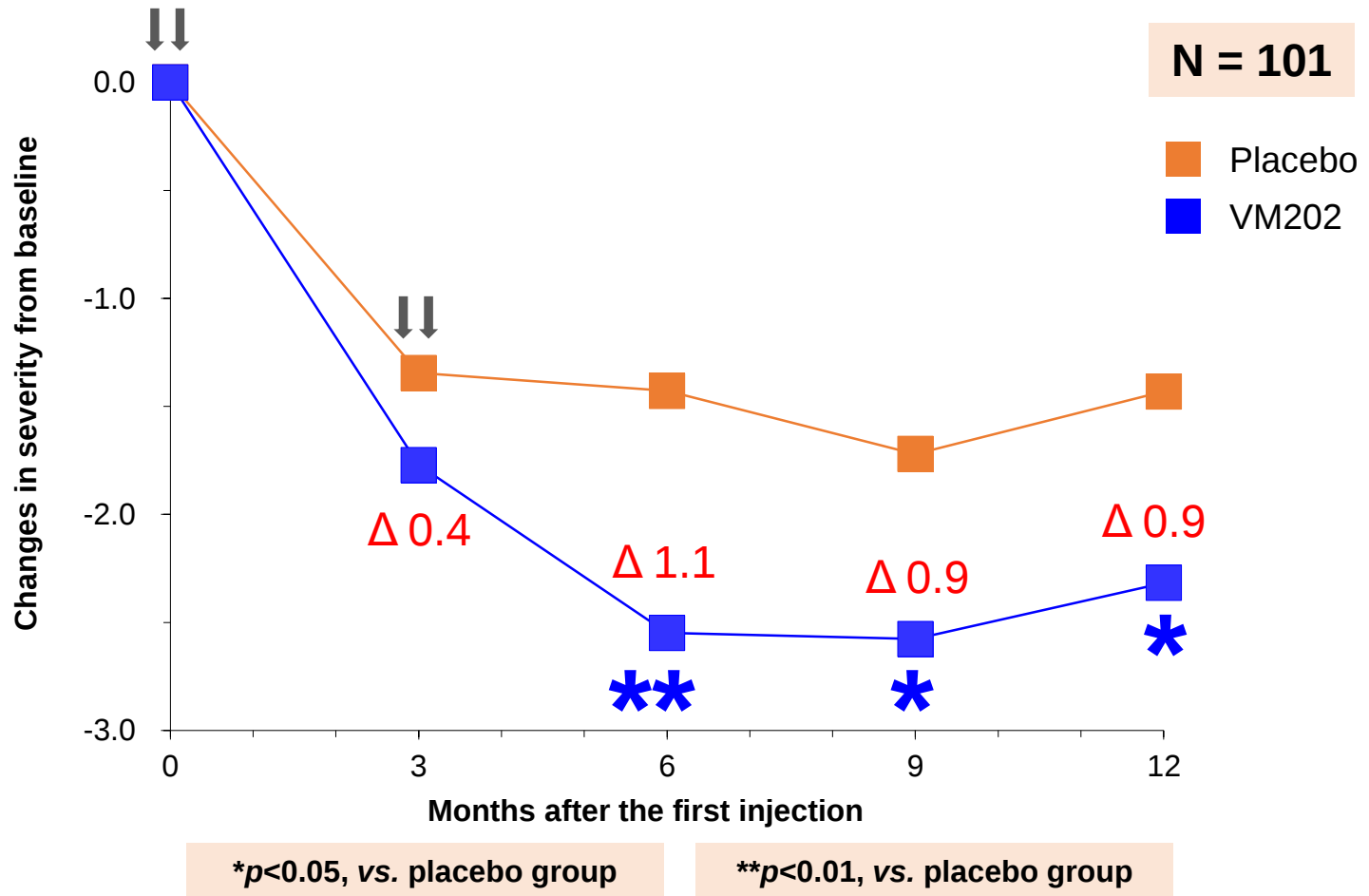
• 피험자 (N):	500 명	101 명
• 임상기관:	25 개	12 개
• 나이 (Mean $\pm$ SD)	61.5 $\pm$ 9.08	61.5 $\pm$ 8.86
• 여성 : 남성	188(37.6%):312(62.4%)	33(32.7%):68(67.3%)
• 인종	백인 372(74.4%)	백인 81(80.2%)
• BMI	32.94 $\pm$ 5.478	32.89 $\pm$ 5.014
• 당뇨병 유형 (1형:2형)	32(6.4%):468(93.6%)	4(4.0%):96(95.0%)
• 당뇨병 기간	7 $\pm$ 1.4년	
• 약물복용자(가바펜티노이드):	348 (49%)	48 (48%)
비복용자:	<u>259 (51%)</u>	<u>53 (52%)</u>
	총 507명	총 101명
• 탈락율:	14.6%	0%

임상 3상 결과

- 3-1에서 PK 이상 현상 발견으로 원인을 조사 중인 바 아직 명확한 결과를 내릴 수 없음.
- 1월, 조사 결과 확정 후 분석 예정
- 3-1B에서는 명확한 유효성 확인

통증 감소 효과 - Daily Pain Diary (ITT) ^{IIITH}

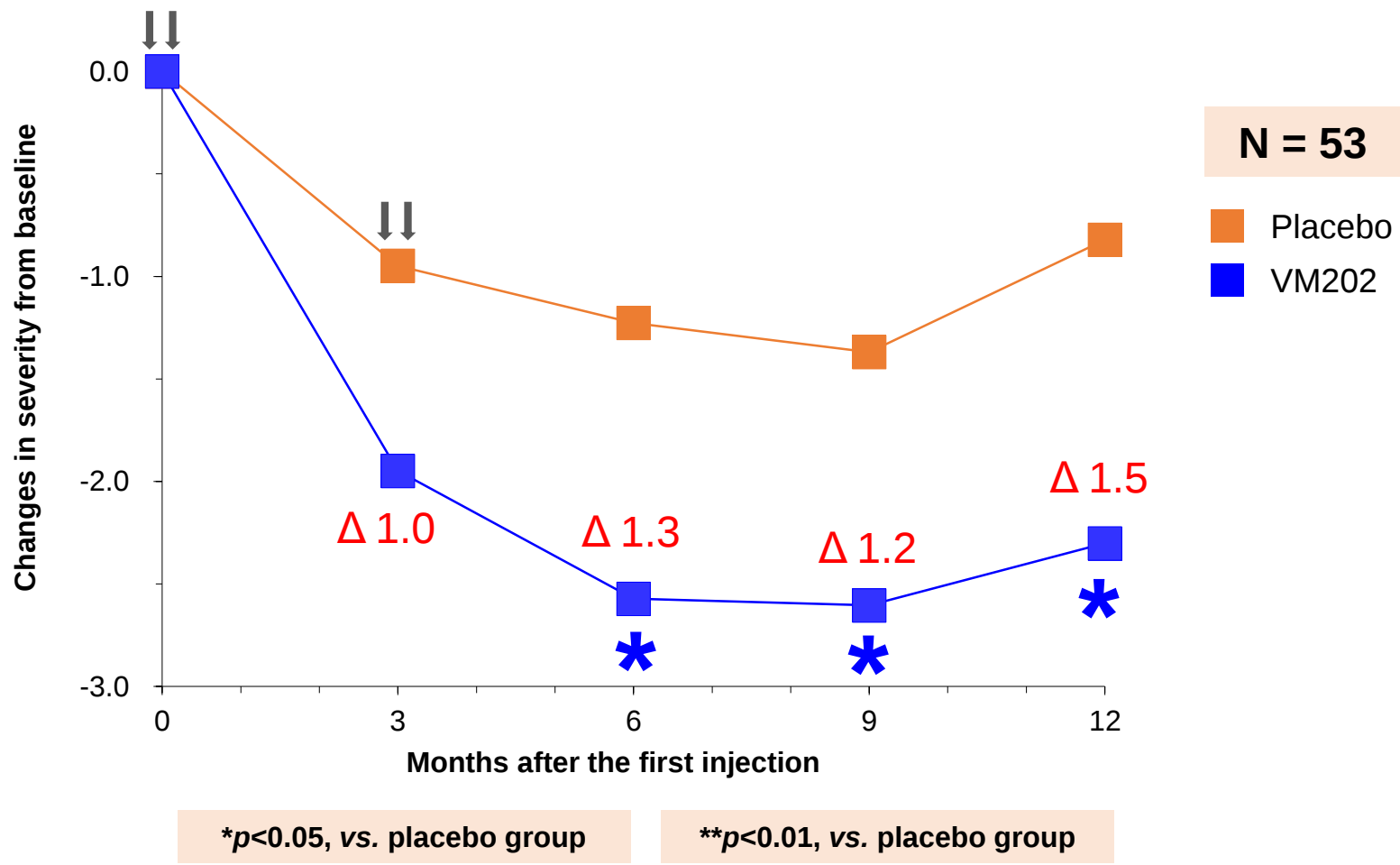
- (임상 3-1B) -



- ① 6, 9, 12개월 시점에서 통계적으로 유의미한 통증감소 효과 보임.
- ② 상대적으로 작은 N수임에도 불구하고 명확한 결과 도출됨.

Pregabalin/Gabapentin 미사용자에서 통증 감소 효과

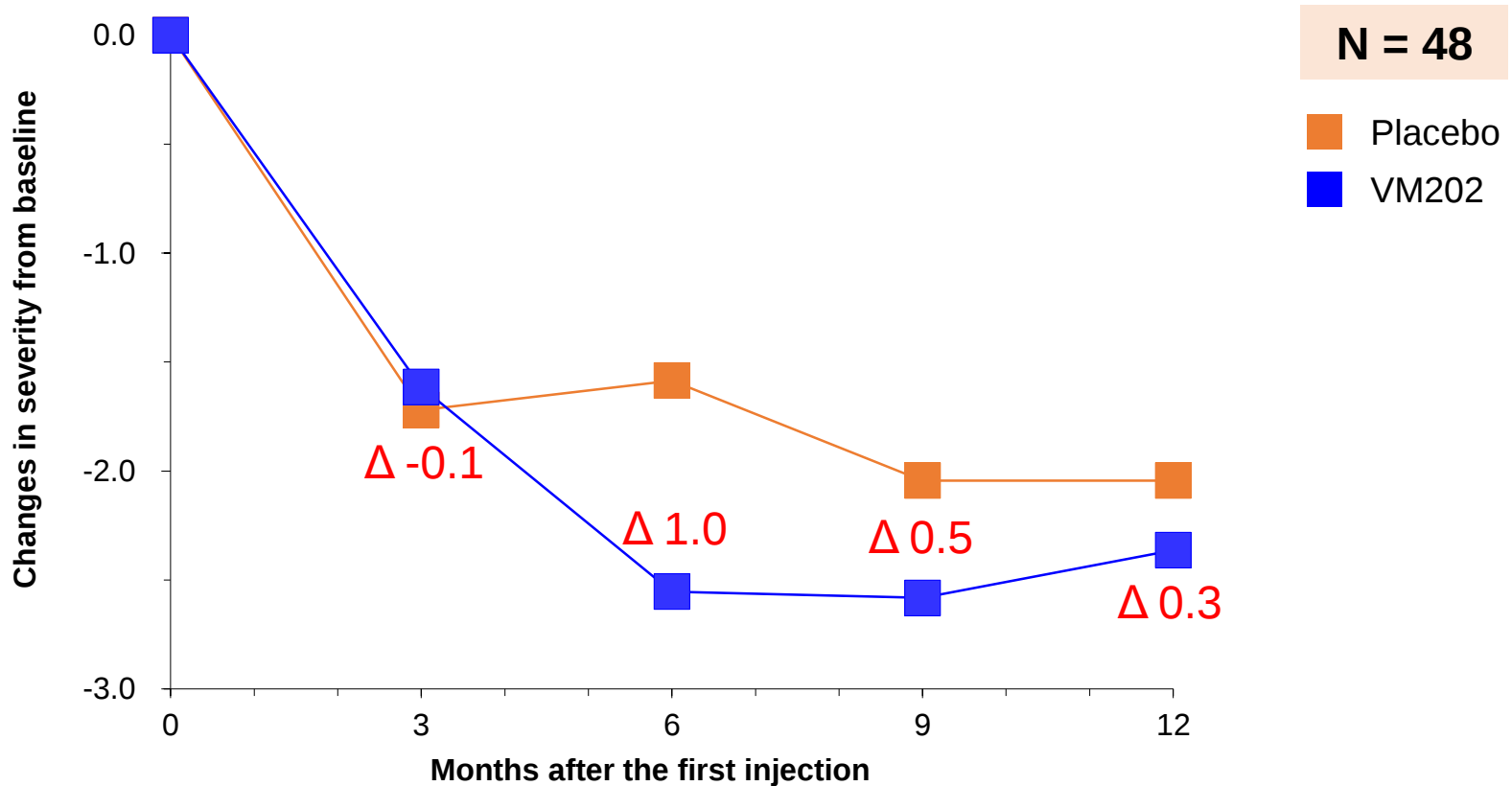
- (임상 3-1B) -



- ① Gabapentinoids를 복용하지 않은 환자에서는 효과가 더욱 큼.
- ② 작은 N수에도 불구하고 통계적 유의미성 명확.

Pregabalin/Gabapentin 사용자에서 통증 감소 효과

- (임상 3-1B) -



※ Gabapentinoids를 복용한 환자군에서도
통증 감소 경향이 보이지만 통계적 의미는 없음.

- ① 뛰어난 안전성 재확인
 - ② 우수한 유효성 재확인: ITT 집단 (N=101)에서 6, 9, 12 개월에서 플라스보와 VM202의 Δ 통증값이 각각 1.1, 0.9, 0.9로서 $p < 0.05$
 - ③ 가바펜틴(뉴런틴)과 프리가발린(리리카) 미복용 집단에서의 유효성 재확인: 미복용자 그룹(N=53)에서 6, 9, 12 개월에서 Δ 통증값이 각각 1.3, 1.2, 1.5로서 더욱 높았고, 모두 $p < 0.05$.
 - ④ 재생효과 가능성 시사: VM202 DNA와 이로부터 만들어지는 HGF 단백질이 없는 상태에서 8개월동안 통증감소 효과 유지
- ★ 이는 임상2상을 거의 정확히 재현한 것으로 VM202 효과를 확증하는 결과임. (즉 2개의 이중맹검 임상에서 동일 결과 획득) #10

DPN 임상 3상(3-1)

PK 이상 현상 조사

- 현황 -

- Documents 추적과 분석 완료: 제조업체, 약물저장소, 임상기관 등에서 모든 GMP 및 GCP 서류 추적
- 분석기관에서 혈액 샘플 및 잔여 DNA 수거
 - 분석 계획 수립
 - IRB 제출 및 승인
 - 분석 개시
 - 주요 내용: 1인당 X개 샘플. 혼용 의심환자에서 복수 샘플 조사하여 동일인 여부 판정
- 임상기관에서 약물 바이알 회수
 - DNA 유무(有無) 조사
 - 주요 내용: VM202 바이알에 VM202가 있나?
위약 바이알에 DNA가 있나?

※1월 15일 완료 예정

가능성 (HYPOTHESIS)

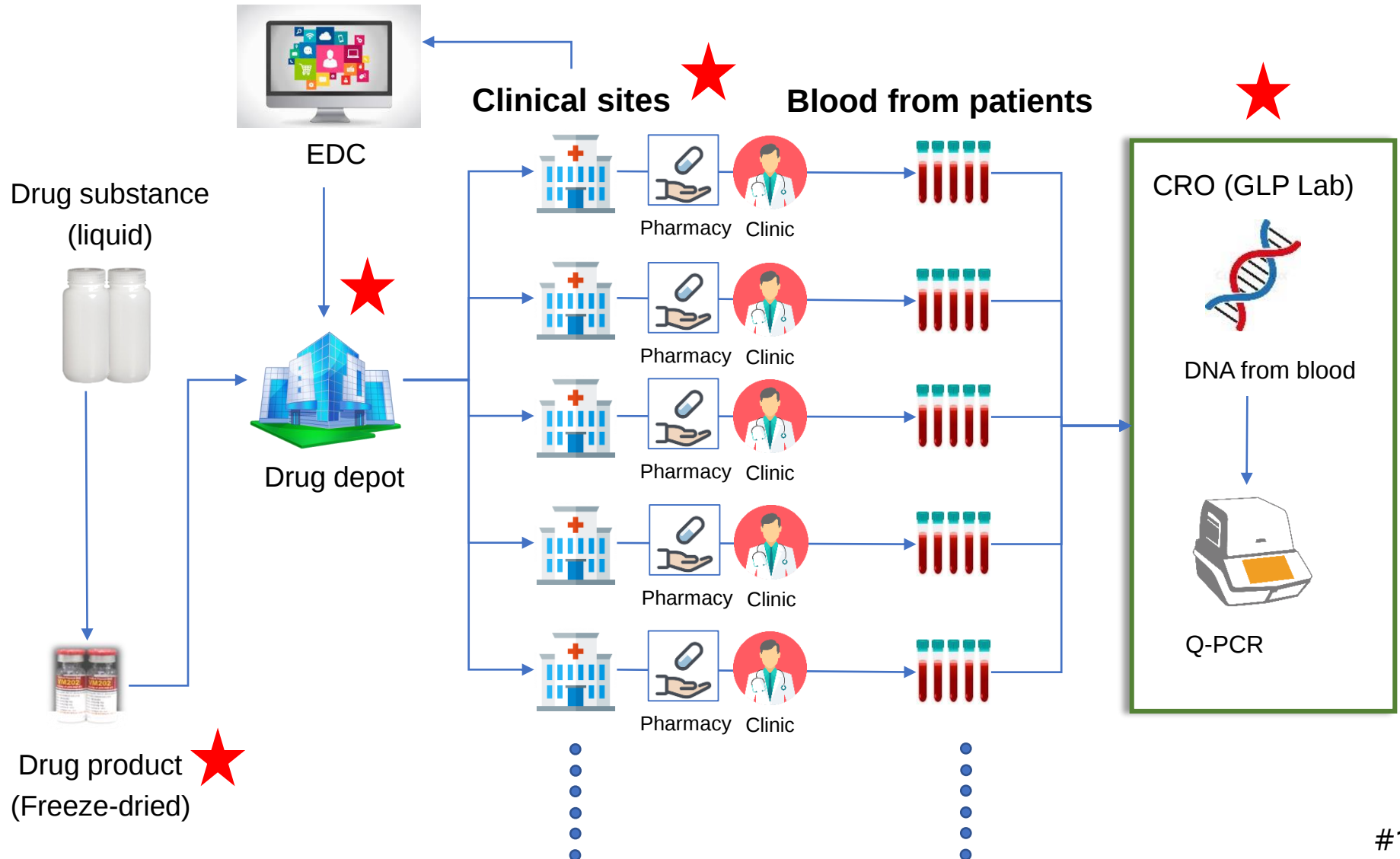
① 위약과 약물의 실제 혼용

- DP 제조업체에서 라벨링 바뀜
- 약물 Depot에서 바뀌어 임상기관으로 전달
- 임상기관에서 바뀜

② 실제 혼용이 아닌 경우

- 분석기관의 기술적 실수 (technical errors)
- 분석기관에서 혈액 샘플 혹은 DNA 샘플 간의 바뀜 (예: 라벨링)
- 임상기관에서 혈액 샘플 간의 바뀜 (예: 라벨링)
- 임상과 분석기관에서의 DNA의 환경적 오염 (environmental contamination)

가능한 사이트



혈액 샘플 분석

번호	혈액 채취일
1.	0일, 투여 전
2.	0일, 투여 후
3.	14일, 투여 전
4.	14일, 투여 후
5.	21일
6.	60일
7.	90일, 투여 전
8.	90일, 투여 후
9.	104일, 투여 전
10.	104일, 투여 후
11.	111일
12.	150일
13.	180일
14.	270일

1인당 총 14회 샘플 채취

- 혈액 샘플 -

- ❖ 1인당 총 14번 혈액 채취
- ❖ 환자 1인당, 방문 때마다 5개 혈액 샘플 튜브 (1인당 총 70개)
- ❖ $70 \times 500 =$ 약 35,000개 샘플



Identity
조사

- DNA 분리와 분석 -

**1인당, 매번 방문 시
5개 혈액 샘플 튜브가 산출됨**

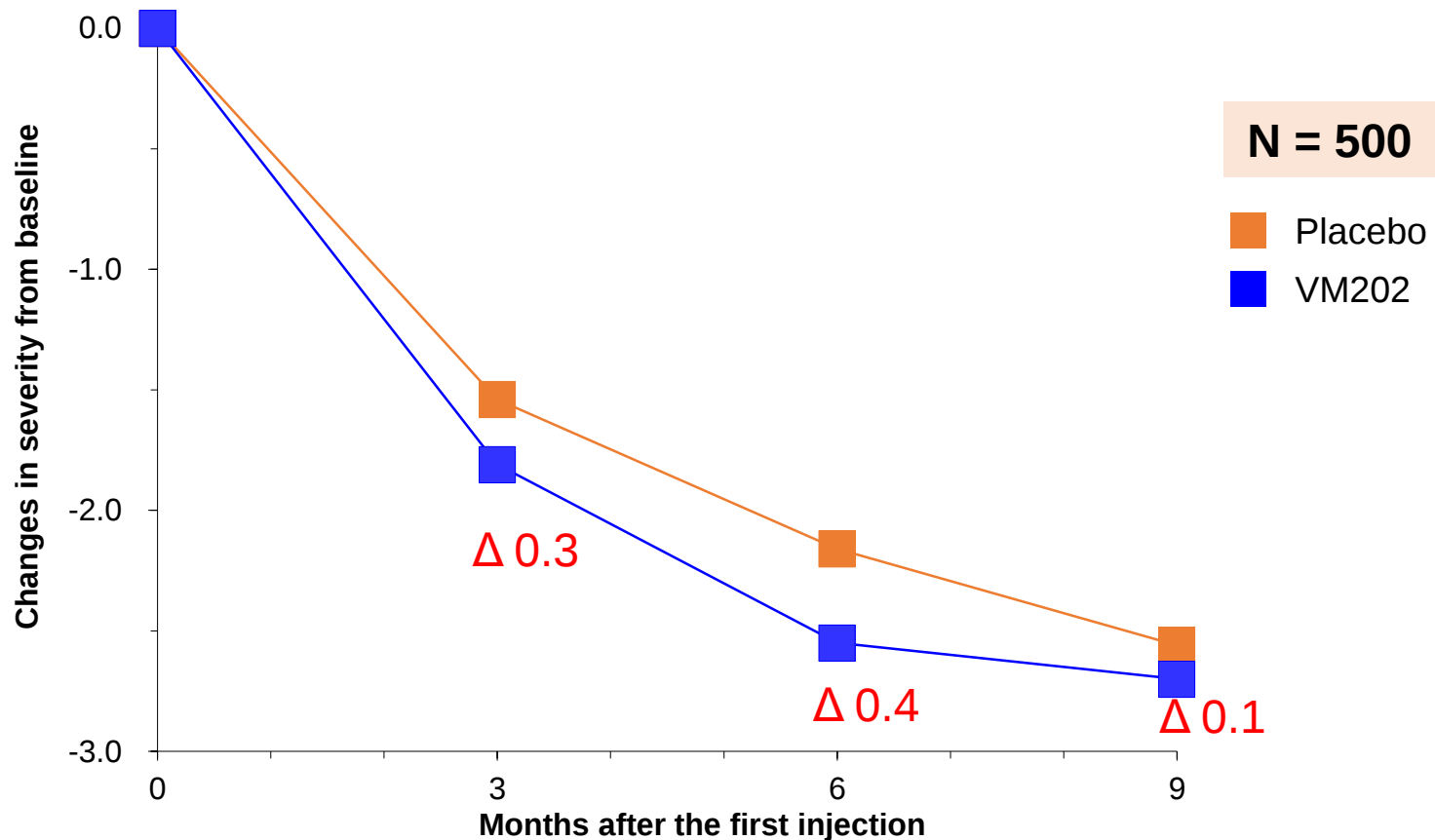
- 분석기관에 배송
- 1개 튜브에서 gDNA 분리 (4개 튜브는 남아 있었음)
- 의심 샘플의 gDNA 를 이용, PCR
- 원래 gDNA가 남아있는 경우, 이를 PCR



PCR 결과
재확인

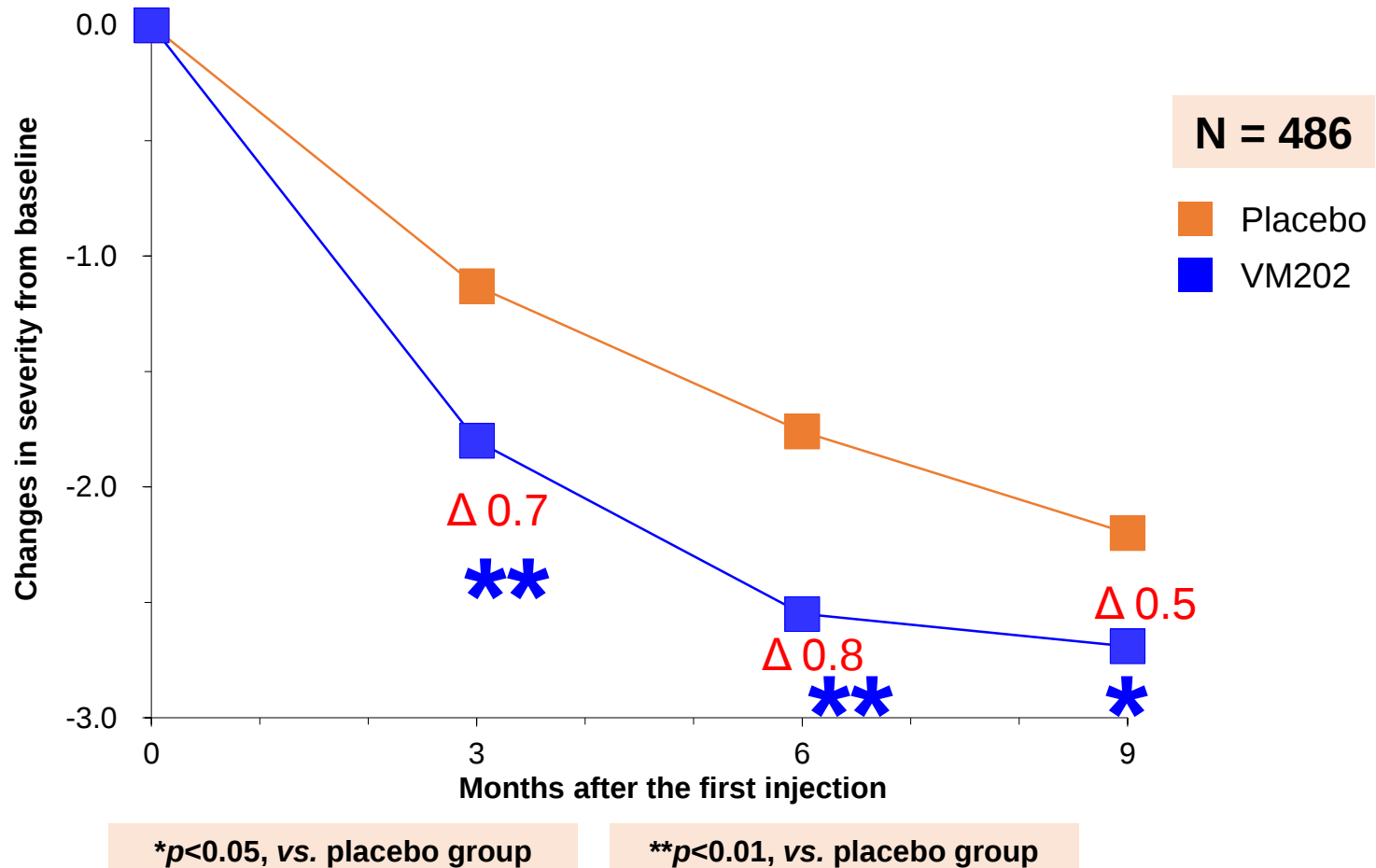
플라시보 효과 관리의 중요성

원래 3-1 전체 ITT 집단에서 통증 감소 효과



* MMRM 모델

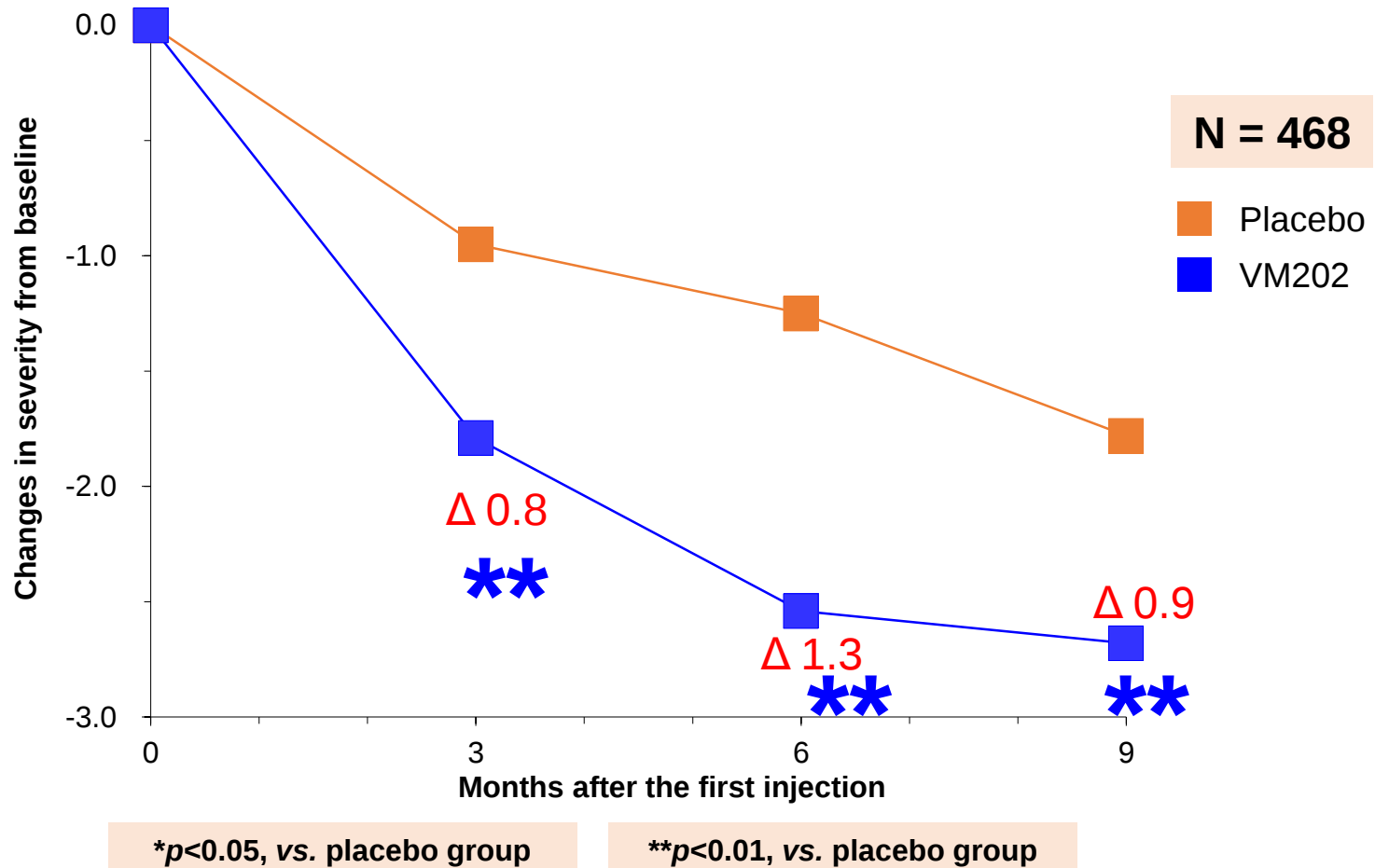
플라시보군에서 관측된 시점 모두에서
통증값이 ≥ 4 인 사람 14명 제외



* MMRM 모델

★ 불과 14명을 제외했음에도 불구하고
의미있는 델타값, 우수한 p값 관찰 (0.001, 0.001, 0.05)

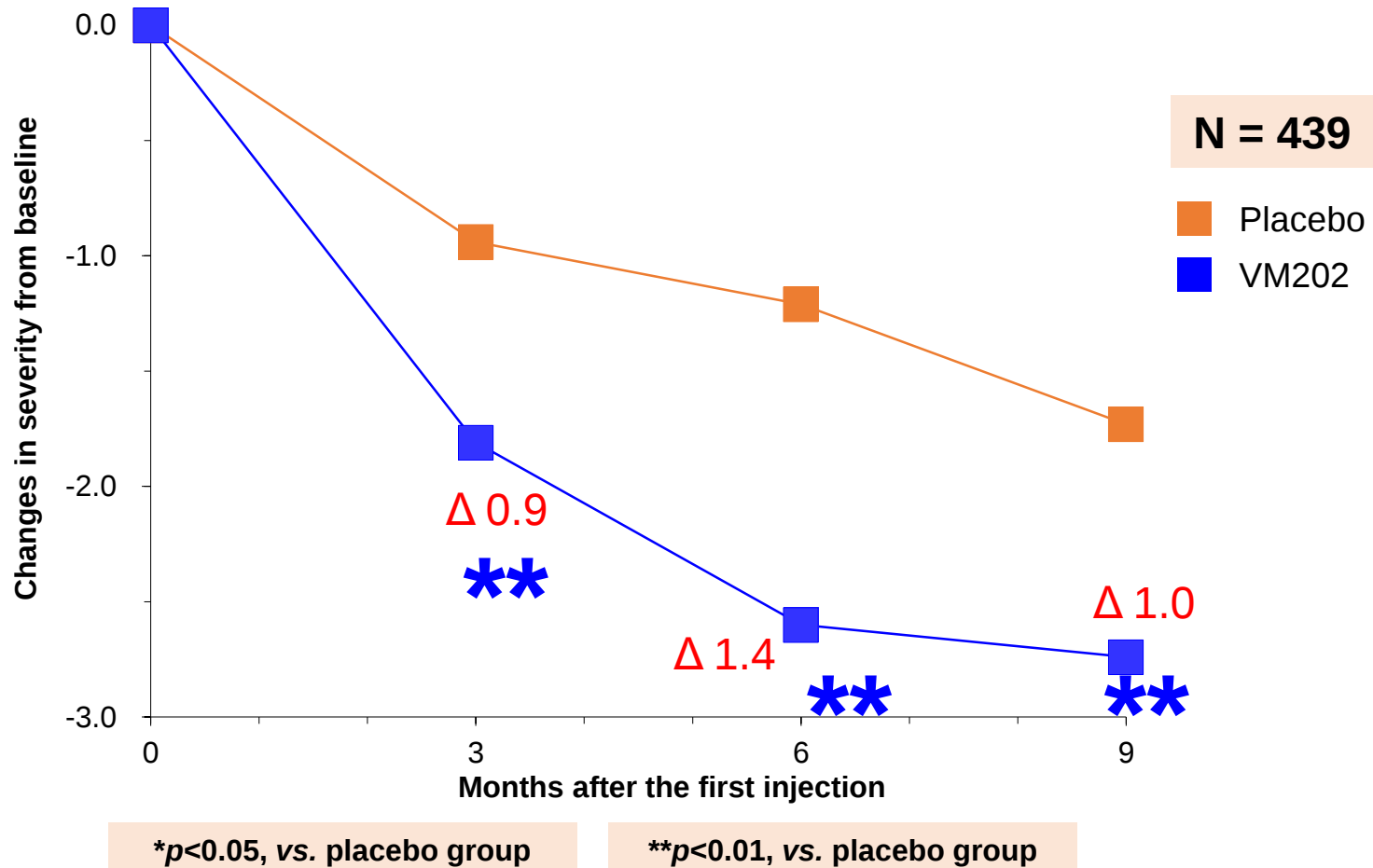
플라시보군에서 관측된 3개 포인트 중 2개에서 통증값이 ≥ 4 인 사람 32명 제외



* MMRM 모델

★ 높은 델타값, 우수한 p값 관찰 (<0.0001 , <0.0001 , 0.0004)

플라시보군에서 관측된 3개 포인트 중 2개에서
통증값이 ≥ 4 인 + non-compliant 피험자 = 61명 제외



* MMRM 모델

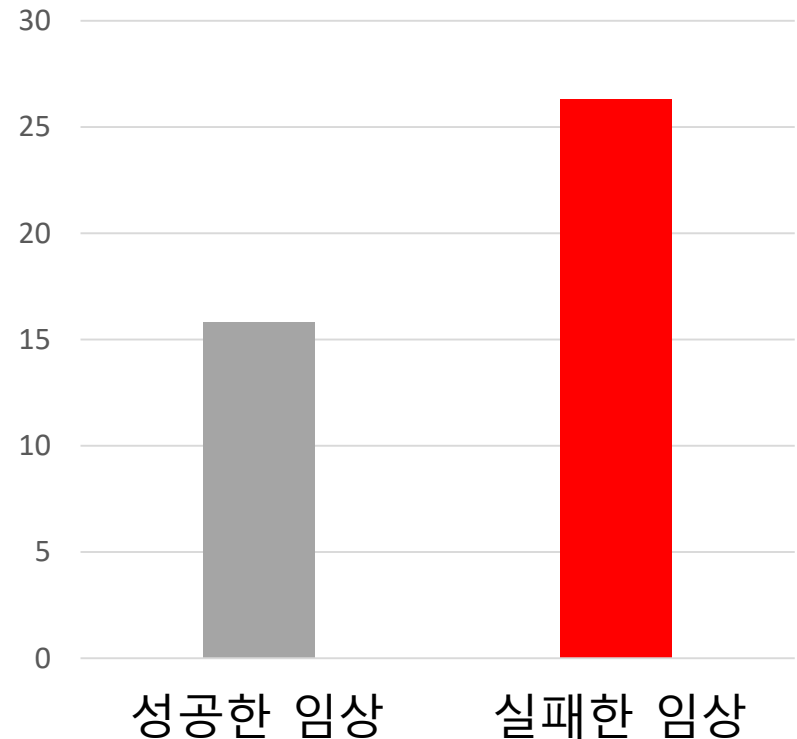
★ 높은 델타값, 우수한 p값 관찰 (<0.0001 , <0.0001 , 0.0002)

1. PK 이상(anomaly)에 영향을 미쳤을 여러 요인들(예: 혼용, 기술적 실수 분석기관 및 임상기관에서의 작업 중 과실)과는 관계없이 플라시보 혹은 compliance 이슈가 큰 영향을 미친 것으로 판단.
2. 이는 VM202의 약물 효과가 매우 높음을 반증.
3. 특히 101명 규모의 이중맹검 임상3-1B에서는 VM202 효과가 명확히 입증되었고, 3-1B는 임상 2상 데이터를 거의 정확히 재현한 것임을 감안할 때 약물의 유효성은 뛰어난 것으로 사료됨.
4. 후속 임상에서는 플라시보 효과와 규정 준수를 잘 모니터링하면 성공할 것임을 의미.

Pain 분야에서 Placebo 관리의 중요성

- 통증 임상 의 경우 placebo를 투여한 군의 통증 감소 효과가 임상 결과에 중대한 영향을 끼침 (“**placebo 효과**”)
- 특히 placebo 효과가 크게 나타나는 경우는,
 - **집중적 의료 행위**를 실시할 경우 (예: 최근 OA 임상, 여러 차례 Injection)
 - **Follow-up 기간이 장기간**일 경우
- Engensis (VM202) DPN 3-1상은 기존 DPN 2상 임상 대비 반복적인 약제 투여로 인해 placebo 효과가 크게 나타나는 문제 대두

Placebo군의 통증 감소 수준 %



Katz, Neurology, 2008

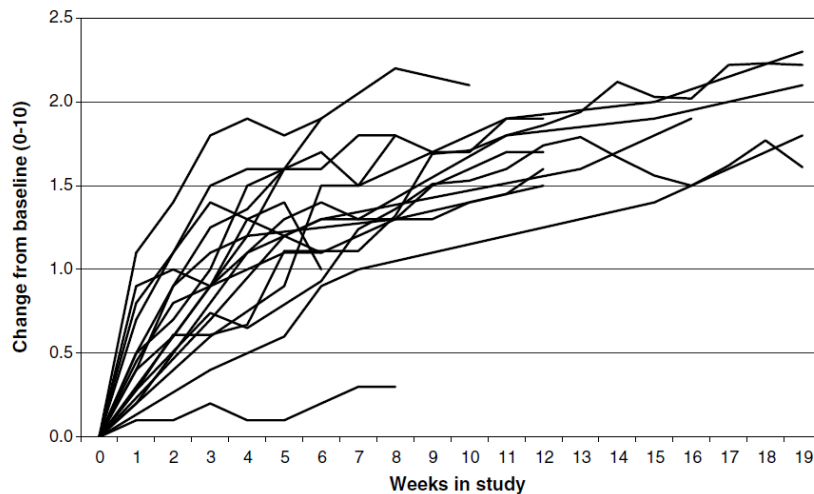
향후 계획

- **2-3개의 mid-sized 3상 임상 진행, 2022년 하반기 BLA 신청**
 - 임상 당 N = ~150 명
 - 임상 당 ~5 개 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
- **“재생효과”를 증명하는 장기 (동시 혹은 별도) 임상 진행**
 - 이미 완료한 임상 환자를 대상으로 roll-over extension study 추진 혹은
 - 최대 18개월까지를 고려한 독립 소규모 (N=50-60) 재생효과 임상연구 모색
- **최고 data quality를 확보를 위한 모든 방안 동원**
 - 미국 임상조직 재구성 (high quality, meticulousness, responsibility, creative)
 - 선정 및 제외 기준 재설정: 통증 수준 (예: 9, 10 제외) 등 고려
 - Placebo 효과 최소화 계획 마련
 - 규제 상황 내에서 follow-up 기간을 최소화
 - Data quality를 실시간으로 점검할 수 있는 electronic 시스템 도입

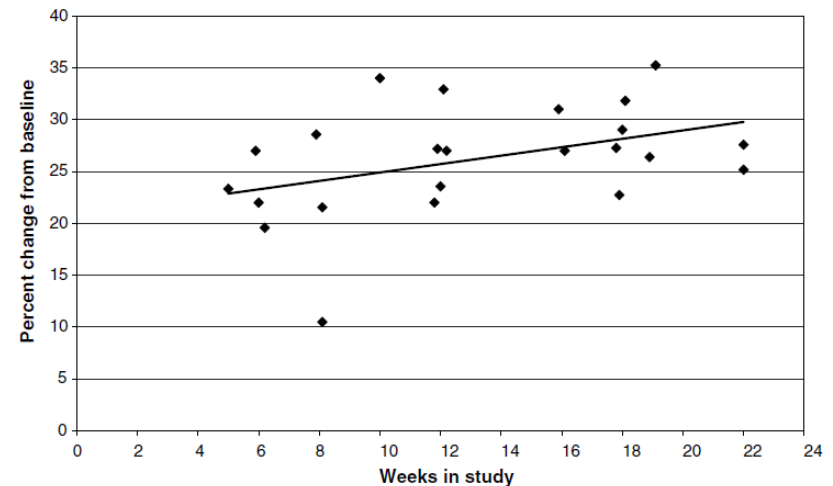
Placebo 효과는 추적 기간에 비례

총 17개의 DPN 임상에서의 Placebo 효과를 분석

시간에 따른 Placebo군 통증감소 수치 변화



Primary endpoint에서의 통증감소 수치



“메타 분석 결과에 의하면 VM202와 같이 여러 차례 의료행위를 장기간 반복하는 임상들은 placebo effect가 특히 높다는 것을 보여준다.”

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

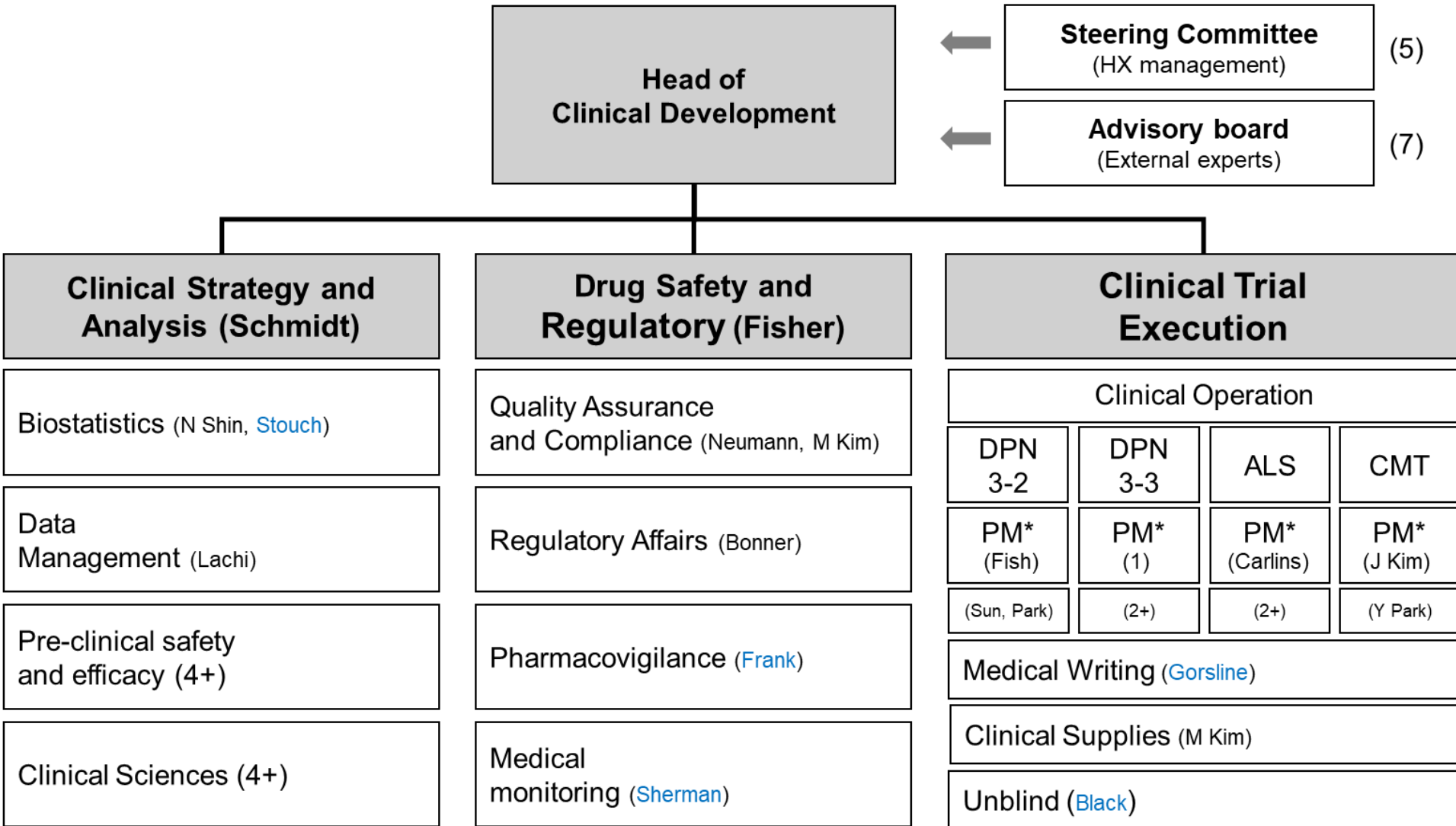
※ 현장 관리 및 교육

- **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

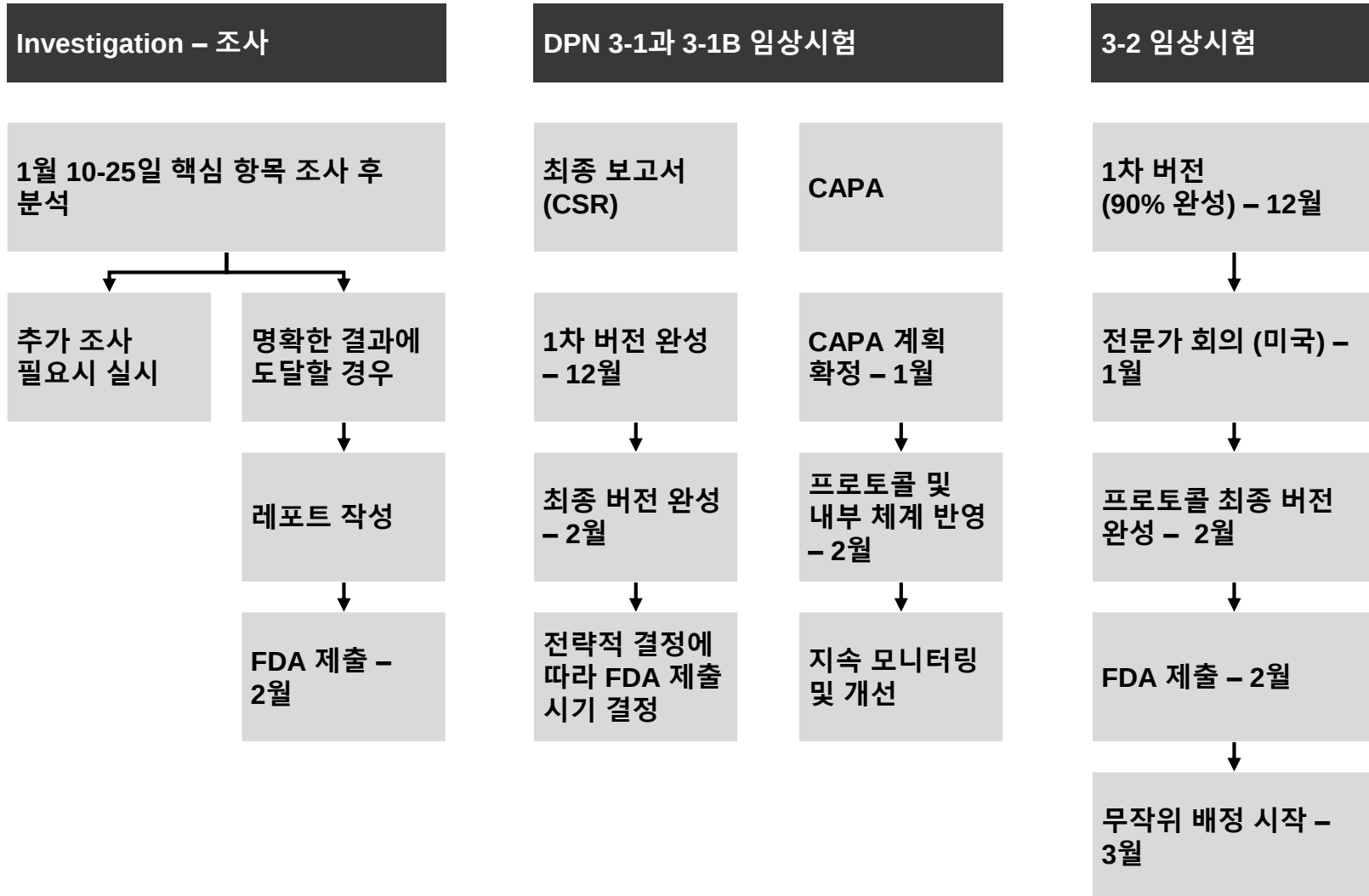
임상개발 조직



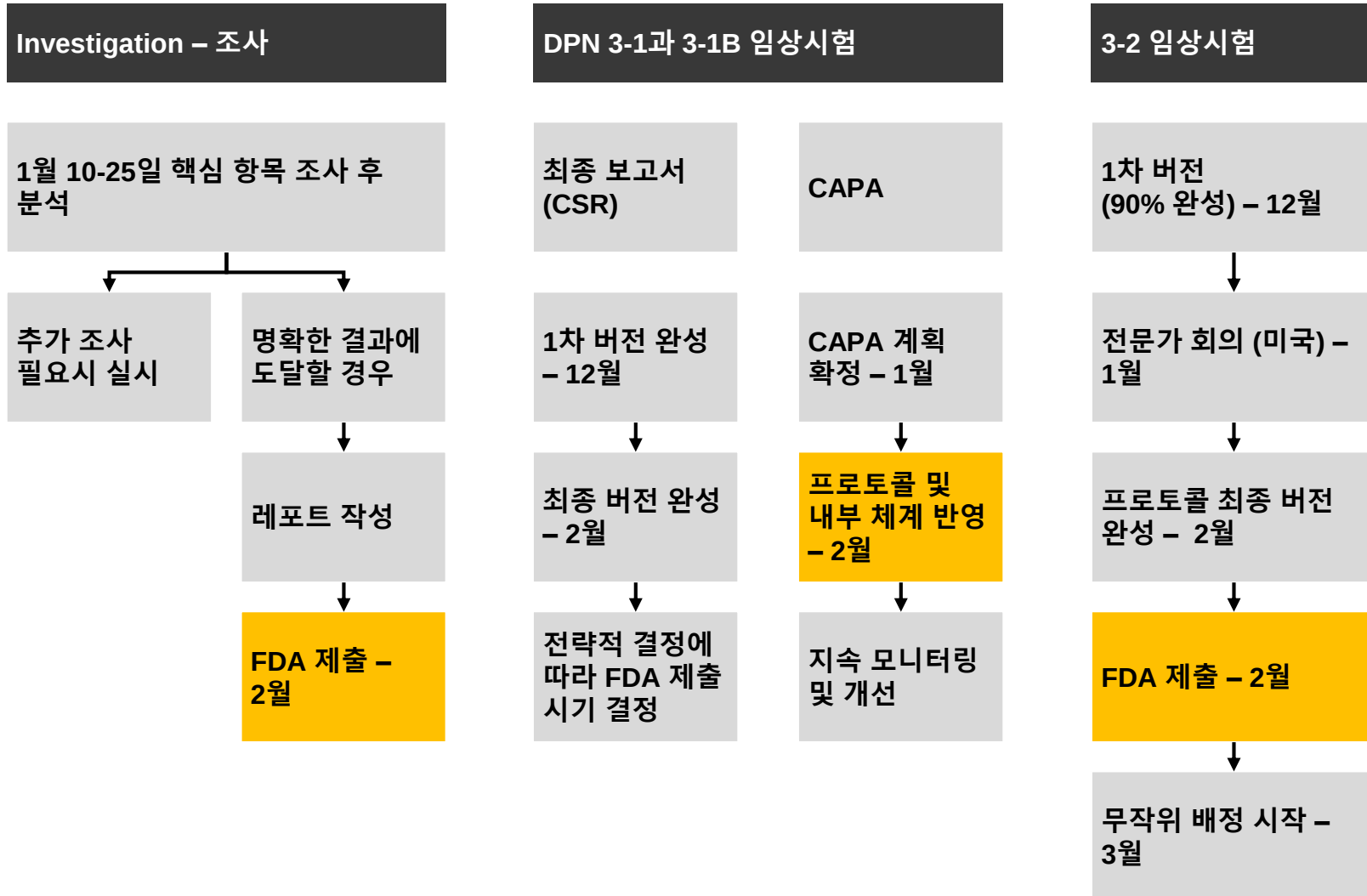
* PM: Project Manager

Note: Some personnel may take on multi-position responsibilities

DPN 3-2상 주요 스케줄



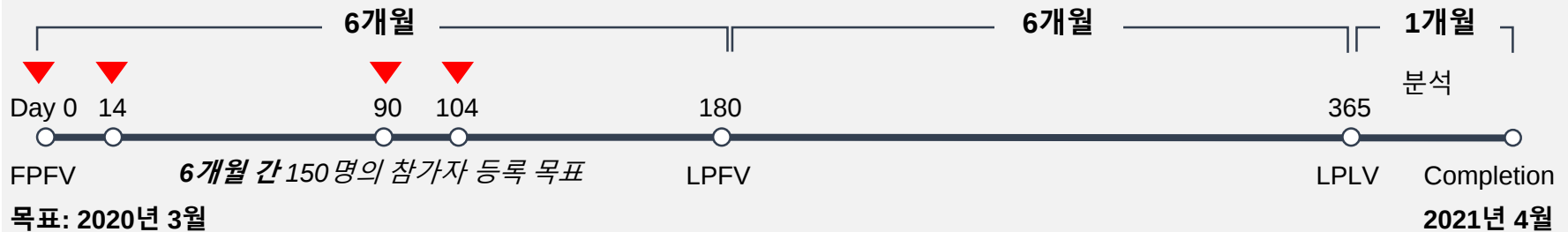
DPN 3-2상 주요 스케줄



DPN 후속 임상 3상 예상 시간표

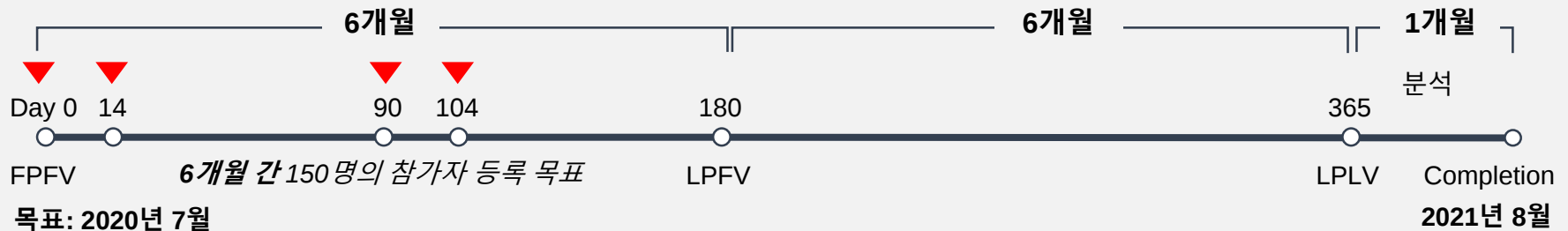
3-2 (확정)

환자 당 6개월, 총 13개월



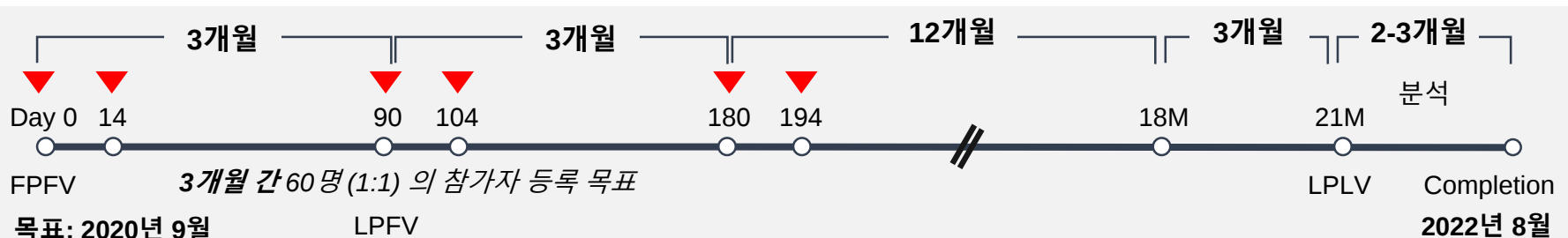
3-3 (구체 프로토콜 미정, 2T vs 3T)

환자 당 6개월, 총 13개월

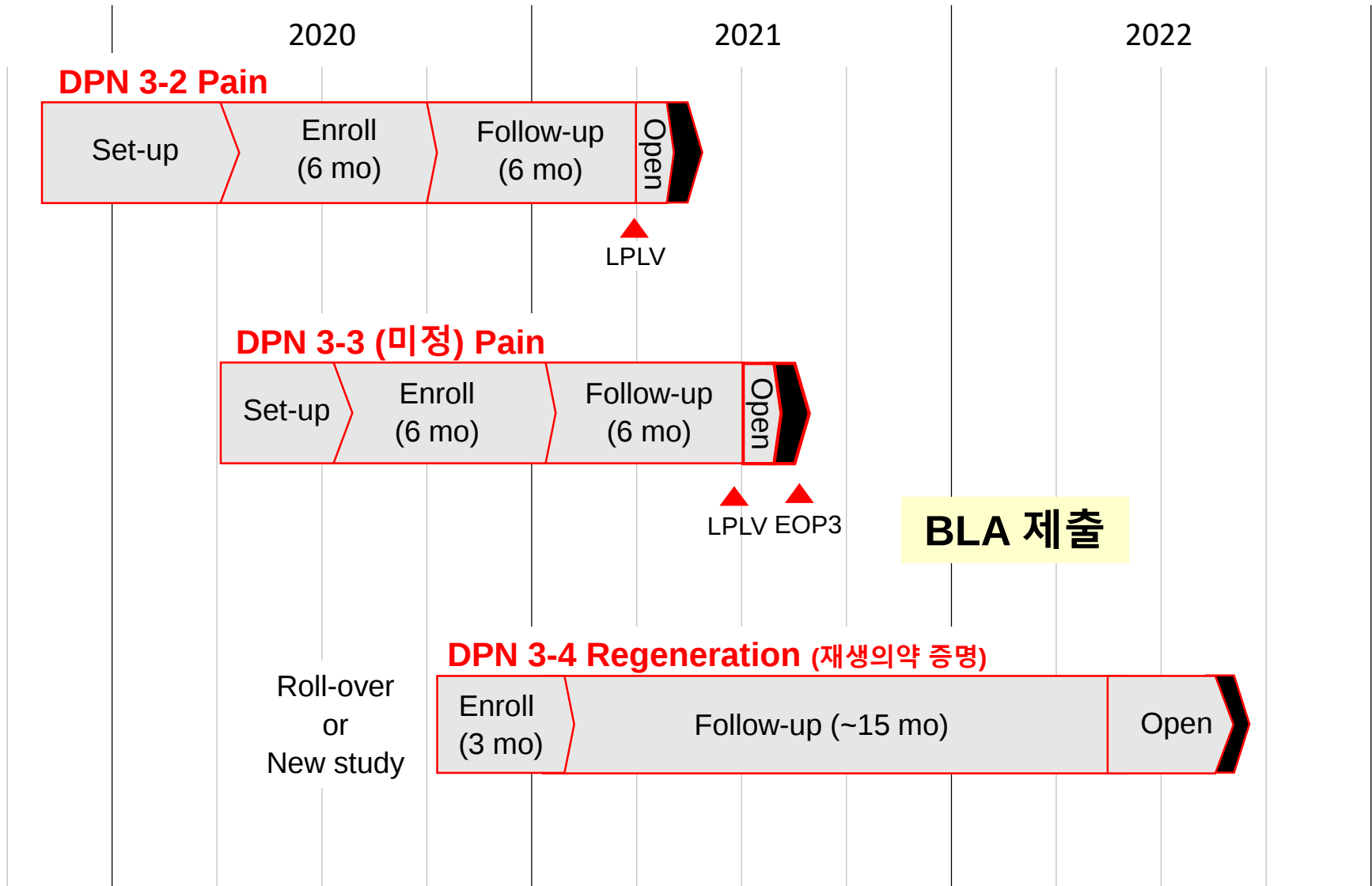


3-4 (목적: 재생 증명, 디자인 중, 2T vs 3T, Methods)

환자 당 18개월, ~24개월



DPN 임상 및 BLA 로드맵 요약



※ ALS와 CMT

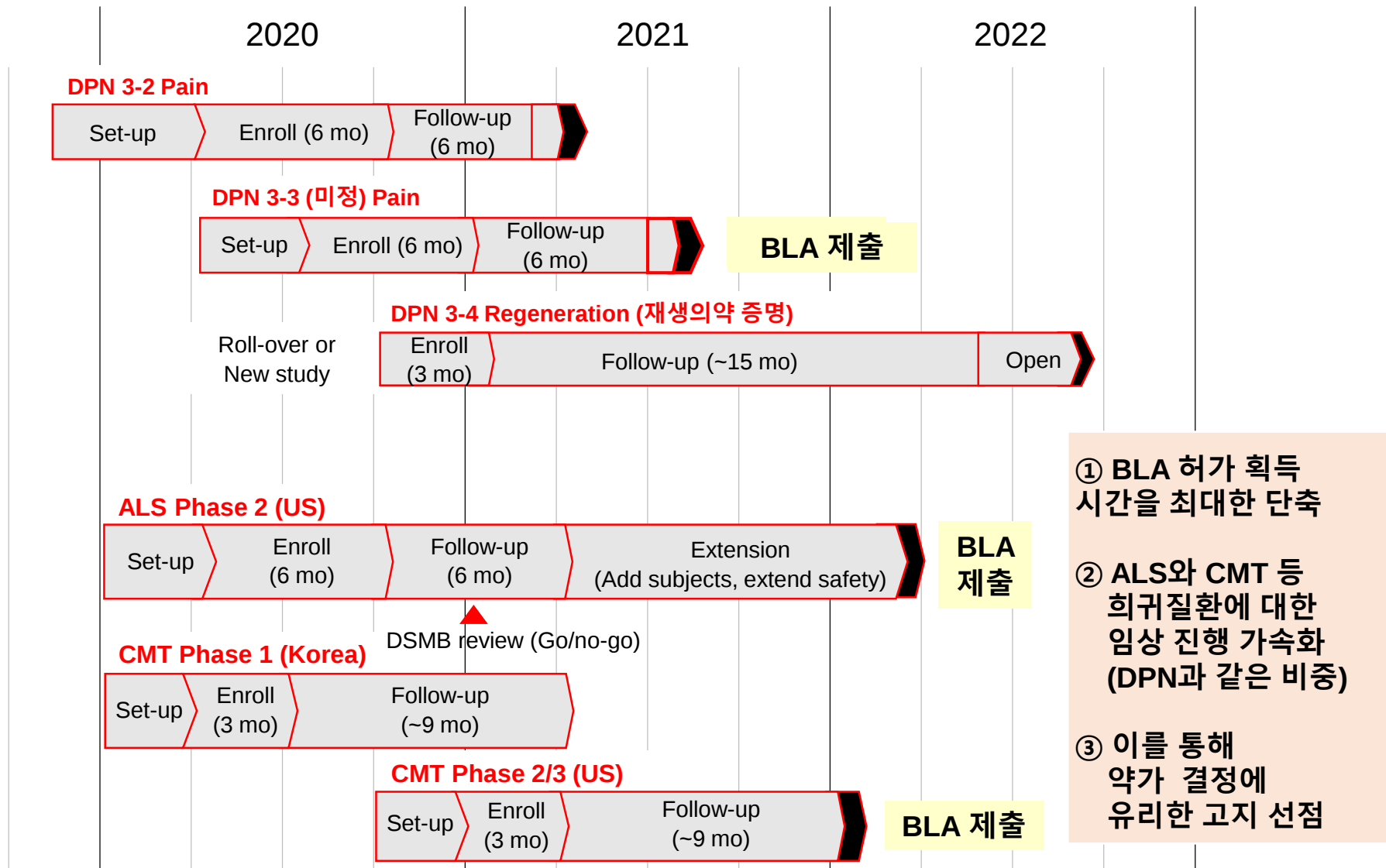
□ **ALS:** 임상 2상 시작: 2019년 12월 (미국)

- ~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)

- ~12명 규모 (open label)

DPN 및 희귀질환 임상과 BLA 종합 로드맵



※ DFU 3상 현황

□ 중간 분석 현황:

- 현재 “soft lock” 상태
(임상 데이터의 모든 숫자와 정보를 동결하고 최종 Review 단계)
- 임상본부 인력 전원이 DPN 3-1 데이터 분석과 정리, QA, 최종 보고서 작성, CAPA 계획 및 실시, 3-2 디자인 및 실시 준비에 투입되어 있어 unblind (hard lock)이 지연되고 있음
- 2020년 0월 경 데이터 공개 예정

□ 향후 계획:

결과에 따라 [허혈성 + 신경병증] 궤양으로 확대하여 진행할 예정이나, 자원 배분에서 최우선을 DPN에 두고 있어 지연 혹은 DPN 3-2상 결과 확신 때까지 후속 임상 연기 가능성 있음.

2020년 주요 사업

1. DPN 3-2 시작
2. DPN 3-2를 성공적으로 시작한 이후 DPN 3-3
3. ALS 2상 시작
4. CMT 임상 1상 시작과 완료 (한국)
5. 제노피스 DS (drug substance) GMP run 완료
6. DP (drug product) 생산 완료
7. 제노피스 CMO 사업 시작
8. VM301 (AAV) 미국 임상 1상 준비
9. 예산 효율화를 위한 일부 사업 spinoff 완료.

Q & A