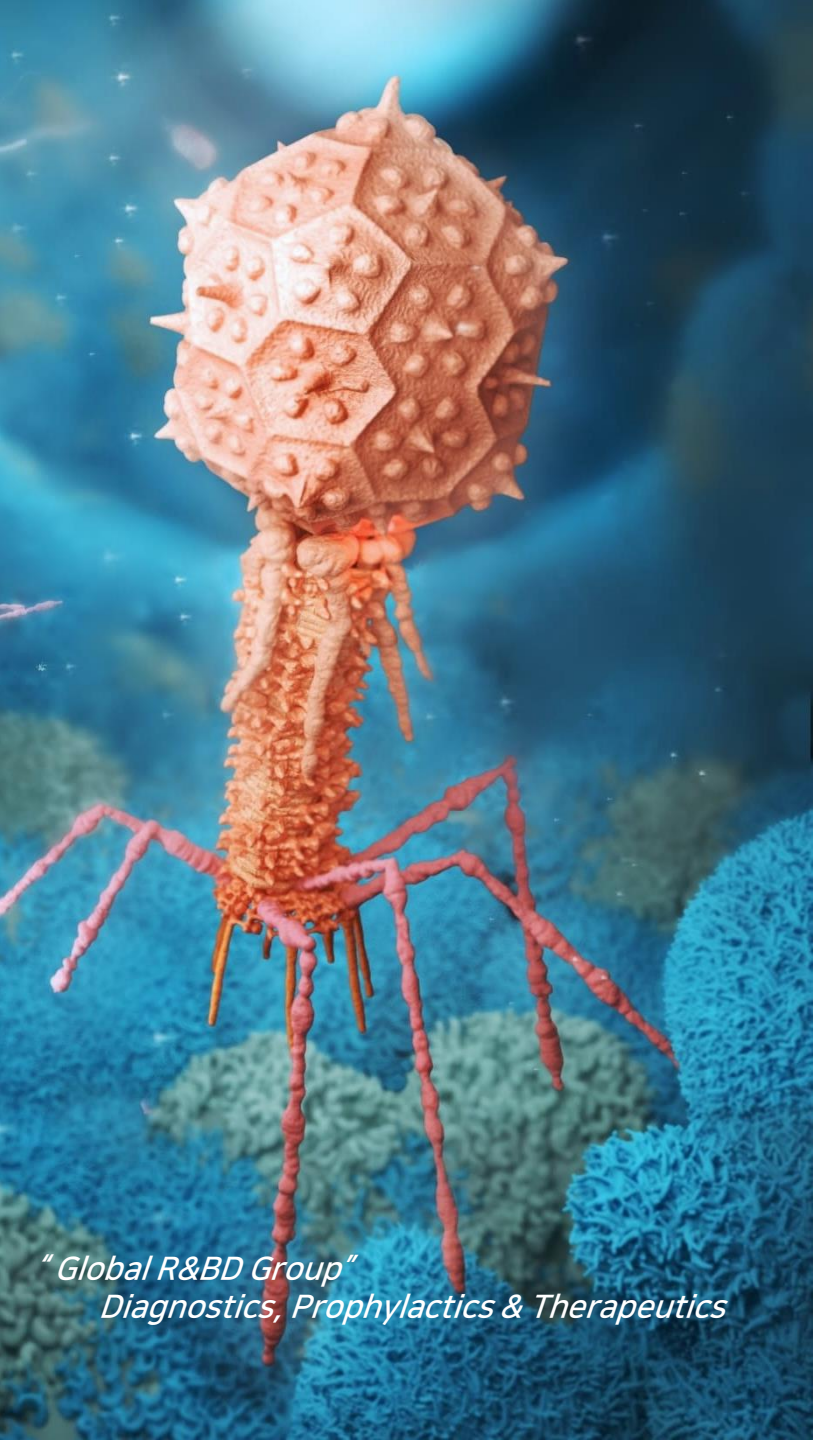


SAL200 (TONABACASE) 향후 계획

Global R&BD Group

iNtRON Biotechnology



*"Global R&BD Group"
Diagnostics, Prophylactics & Therapeutics*

PART I : PROLOGUE

- FACT & ANALYSIS
- BACKUP & DECISION
- EFFECT & PLAN

FACT

- (1) 미국 FDA 임상 2상 IND 신청 (2021년 12월)
- (2) 미국 FDA 임상 2상 승인 (2022년 1월)
- (3) 임상시험용 의약품 GMP 제조 완료
- (4) 연구자 미팅 개최
- (5) 임상시험기관 확보 (미국 27개 임상시험센터)
- (6) 임상시험기관 환자 투여 직전
- (7) 계약 해지 요청 및 수락 (2022년 6월)

ANALYSIS

- (1) SAL200 약물의 효과 (Efficacy) 및 안전성 (Safety) 문제 없음.
- (2) SAL200 Asset 자체의 문제 및 이슈가 아님.
- (3) 향후 Clinical Budget (임상비용)의 이슈 (돈의 문제).
- (4) R社, 초기 예상보다 높은 투자 비용 및 그로인한 추가예산 배정에 어려웠을 것으로 판단됨.
- (5) L社는 계속 임상 진행을 희망했으나, R社 이사회에서 전격적 결정.

BACK-UP

- (1) First-in-Class 신약기술로서 안전성 (Safety) 및 CMC 부분의 검증이 매우 중요하여, 이 부분에 양사간 계획보다 오랜 시간 및 큰 비용이 소요되었음.
- (2) R社は 내외부의 상황을 종합적으로 고려하여 결정하였을 것으로 보이며, 여러 요인을 검토하여 R社가 향후 임상비용을 부담하기 어렵다고 판단한 것으로 보임.
- (3) L社は 향후 임상비용을 i社가 부담하여 본 프로젝트를 지속하는 것을 제안해 옴.

DECISION

- (1) L社 제안에 대해, 당사는 당사의 기본적 전략 방향과 다르기에 수용하지 않음.
 - 임상1상 전후 L/O를 통해 임상 개발 진행한다는 전략.
 - (국내) 회사가 글로벌 후기 임상을 추진하는 것은 비현실적이라는 판단.
 - 이외 다양한 다수 Endolysin 파이프라인도 중요한 투자라 판단.
- (2) 이에, 그동안 기술적 완성도가 높아진 SAL200의 모든 권리를 반환 받고 임상자료 일체를 Tech Transfer 받기로 하고,
- (3) 새로운 글로벌 임상 파트너社를 찾아 새로운 L/O를 추진하여, 향후 임상을 계속 추진하기로 결정.

계약 해지의 효과 (EFFECT)

- (1) 2018년 11월 체결한 양사의 Licensing Agreement의 계약 해지
: Termination for Convenience 조항 (L社の 의지에 따른 계약 해지)
 - SAL200 및 Other Gram(+) Endolysin L/O 조건 해지
 - Gram(-) Endolysin에 대한 first-right of offer 조건 해지
- (2) 모든 권리의 반환 (Asset Return & Licensing Grant Return)
- (3) L社가 현재까지 진행한 임상시험 관련 자료 및 기타 data 일체 i社 반환 (Tech Transfer)
: 2022년 7월부터 T/F팀 구성하여 Tech Transfer 실시.


추진 전략 (PLAN)


- (1) 새로운 임상 파트너社와 L/O 계약 추진 : 글로벌 빅파마 포함
- (2) SAL200의 진척된 임상시험 내용과 보강된 자료들을 바탕으로 US 임상 2상 진행
- (3) Other Gram(+) & Gram(-) Endolysin 별도 L/O 추진

SAL200 Key Development Events Since L/O


2018년 L/O 계약 체결 이후,


- ✓ KFDA Ph1b CSR 발행 (2020년 6월)
- ✓ KFDA Ph2a CSR 발행 (2021년 1월)
- ✓ 각종 Preclinical tests, CMC, Commercial Activities, etc...
- ✓ US FDA Pre-IND Meeting (2021년 3월)
- ✓ US FDA Ph2b IND Approval (2022년 1월)


 US Ph2b IND Approval
Jan'22

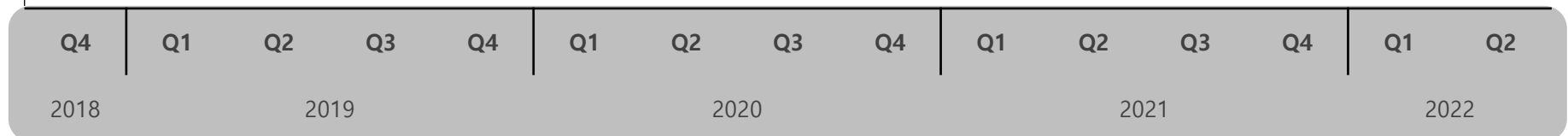
 PIND Meeting
March'21

Preclinical, CMC, Commercial Activities (cont'd on Next Page)

 KR Ph2a CSR 발행
Jan'21

 KR Ph1b CSR 발행
June'20

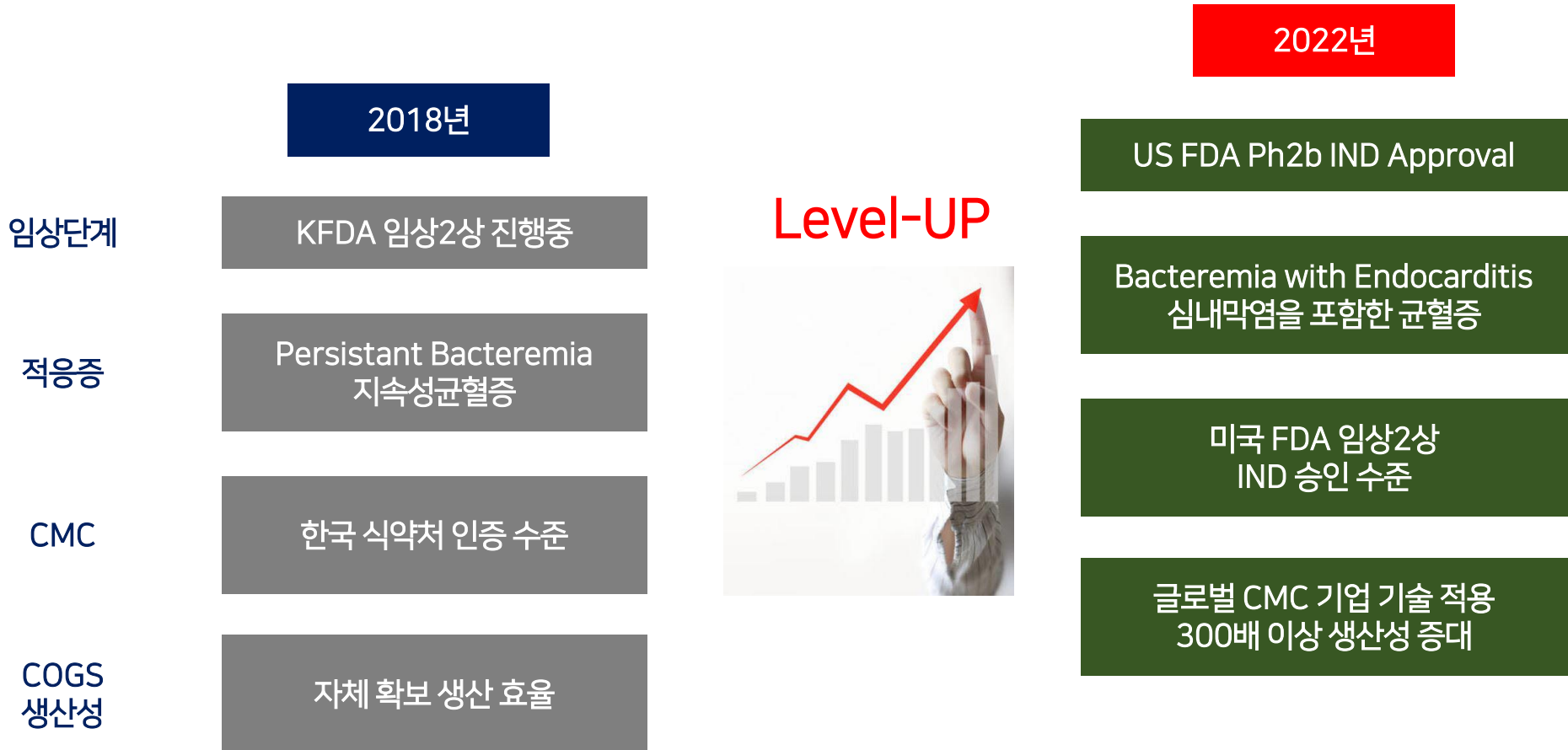
 L/O계약체결
Nov'18



Key Activities Toward the US Phase 2b IND Approval

Category	STUDY	Purpose	Completion
Efficacy	Mouse Bacteremia	임상 유효 Dose 설정	May, 2020
Efficacy	임상분리균주 susceptibility testing (>415 strains)	MSSA 및 CNS 유효성 확인	December, 2020
Efficacy	Rabbit Left-sided Infective Endocarditis Study	임상 유효 Dose 및 Indication 설정	December, 2020
Safety	Mouse TOX study	Dose-limiting Vasculitis 발생 여부 확인	September, 2020
Safety	Mouse TK study	Safety Margin 확보	April, 2021
Safety	Bioassay method development 및 validation 진행	FDA guidance (PIND 미팅 의견)	November, 2021
Safety	NHP TOX Study	FDA guidance (임상 내 high dose 설정)	May, 2022
CMC	CMC Gap 확인	IND Application 준비	September, 2020
CMC	Analytical Method 개발 및 Stability 추가확보	CMC Gap 해결	April, 2021
Commercial	Commercial assessment	시장성 파악 (TRINITY 전문업체)	September, 2020
Commercial	COGS model update	약가 및 임상 비용 설정	April, 2021
Total Investment Since 2018 (L社)		Tens of Million dollars	

- SAL200의 기술자산 가치 증대



The Value of SAL200 has been Significantly Increased

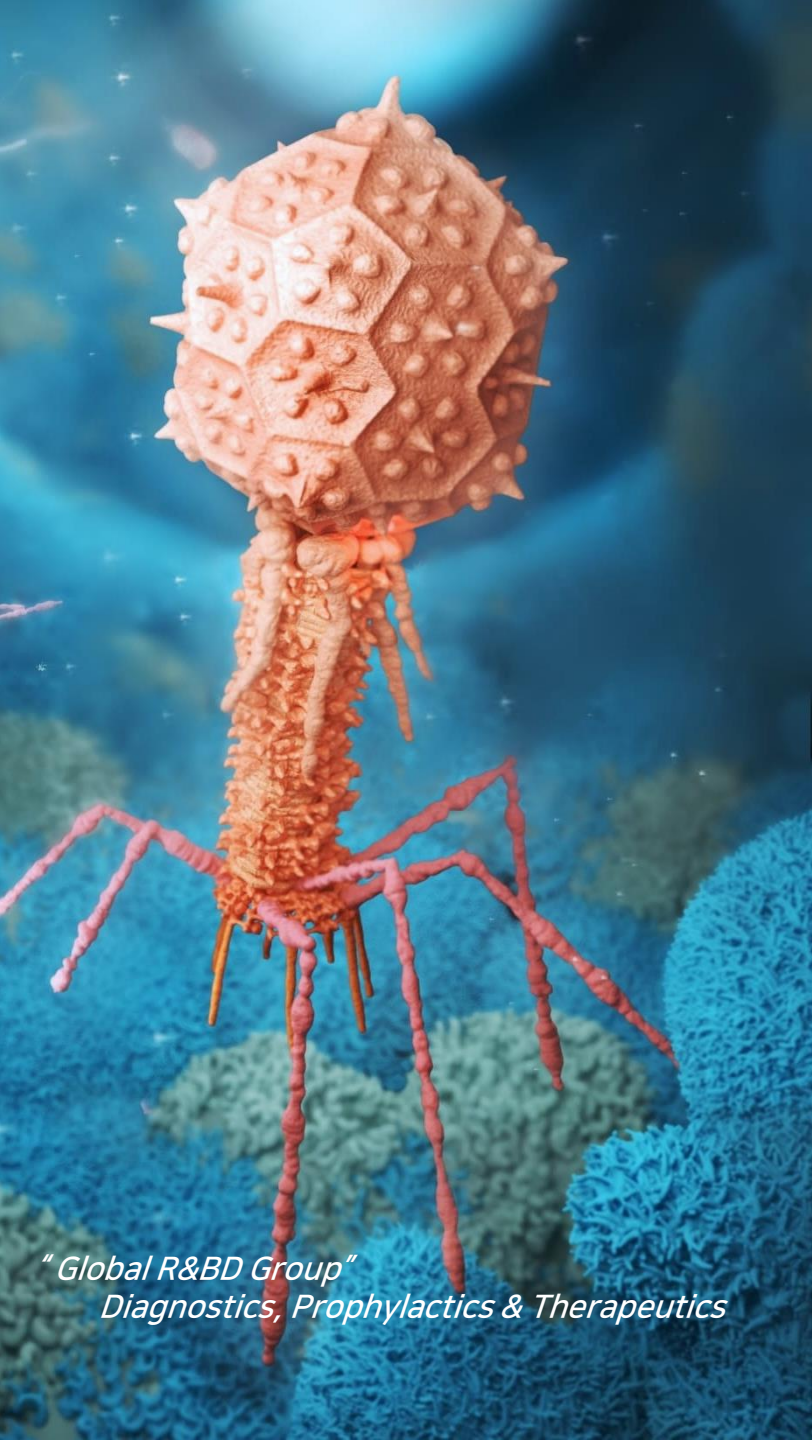
- Target Indication이 여러 검증을 통해 Bacteremia w/ Endocarditis로 Unmet Needs 충족 명확화.
- First-in-Class 신약에 있어 가장 중요한 Safety Margin 및 CMC 부분의 경쟁력 증대.

SAL200 (TONABACASE)		
Year	2018	2022
Development Status	KR Phase 2a Ongoing KR Phase 1b Ongoing	US Phase 2b IND approval
Efficacy Confirmed		
• MSSA	○ (KR CRO)	○ (US CRO)
• MRSA	○ (KR CRO)	○ (US CRO)
• Resistant isolates	○ (KR CRO)	○ (US CRO)
Indication / Label Population		
• Bacteremia	○	○ / 100%
• Right-sided Endocarditis	X	○ / 100%
• Left-sided Endocarditis	X	○ / 100%
CMC	KR-GMP Standard	US-GMP Standard
Dosing / Safety		
• Dose	Medium (up to 3mg/kg/day)	High (up to 10mg/kg/day)
• Multiple	Possible	Possible
Commercial	Not commercial	Commercial (x375 Improve)

새로운 임상 파트너십 추진!

- 앞서 설명과 같이, 2018년 초기 L/O 추진시점에 비해 높아진 완성도 및 약물 경쟁력, 특히 Safety 부분과 CMC 부분은 새로운 임상 파트너를 찾는데 있어서 부족함이 없는 상태라 할 수 있음.
- 특히, 금번 L/O 반환 후 계약에 따라 그간의 여러 DB 등의 기술자료에 대해 Tech Transfer를 위해서, 양사가 관련 T/F를 구성하게 되며, 이를 통해 2~3개월간의 준비기간을 거쳐 L/O 기술자료를 새롭게 구축해 나갈 것임.
- 구축된 DD자료를 기반으로 과거 접촉했던 빅파마들은 물론, 새롭게 관련 분야 전문성 및 자금력을 보유한 글로벌 기업들을 발굴하여 접촉해 나갈 것임.

➔ 보다 좋은 조건으로 새로운 글로벌 임상 파트너와 또다른 L/O 기술수출 계약 추진!



*"Global R&BD Group"
Diagnostics, Prophylactics & Therapeutics*

Part II : SAL200 진척 상황

Part II : SAL200 진척 상황

요약

아래 제시와 같이 2018년 대비 상당한 기술적 진척이 있었음

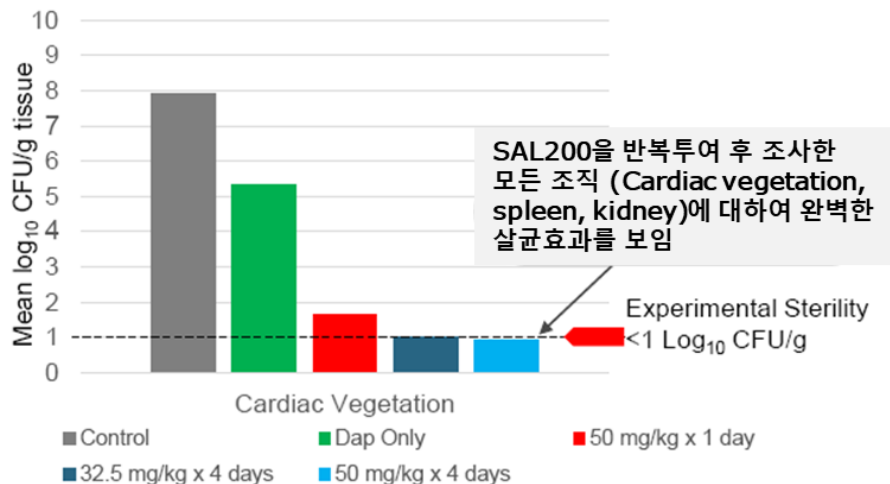
구분	2018	2022	검토
SAL200 가치	현존하는 가장 강력한 항균력을 제공할 수 있는 항-Staph 약물	현존하는 가장 강력한 항균력을 제공할 수 있는 항-Staph 약물	약물 가치는 그대로 유지되고 있음
약물 개발단계	Korea Phase 2 stage drug (국내 임상시험허가 약물)	US Phase 2 stage drug (미국 임상시험허가 약물)	
Korea-US gap	우려사항	US FDA IND 승인으로 완전 해결	
유효성 data	Bacteremia 동물시험 결과	Endocarditis 동물시험 결과 추가 확보; 미국 임상분리주에 대한 효능 추가 입증	약물 가치 up Indication 확장 Indication 명확화
안전성 data	영장류 (NHP) 시험 결과 등 확보	추가 영장류 시험을 통하여 더욱 고용량에서의 안전성 data 확보 (조직병리학적 data 강화)	
제조기술	Clinical Trial 약물 제조 수준	Lonza 개발을 통하여 산업용 제조 까지 대비한 공정 개발	제조 수율의 획기적 향상 제조단가의 현저한 저감
특허권리	미국, 유럽, 한국	추가 특허 출원으로 18개국으로의 특허권리 확장 및 특허권리 존속기간의 연장 달성	

추가 설명

Endocarditis 동물시험

- 토끼를 이용한 감염성 심내막염 모델 (rabbit infective endocarditis model; rabbit IE model)은 오랫동안 사람 심내막염에 대한 표준모델로 구축되어 활용. Rabbit IE model은 바이오필름에 대한 약물의 효력까지도 예측할 수 있는 유용한 모델
- 일반적으로 우측 감염성 심내막염은 대개 항생제 치료에 잘 반응하여 치료에 큰 어려움이 없는 것에 비하여 좌측 감염성 심내막염 (Left-sided infective endocarditis)은 증상이 더 심하고 항생제 치료 효과도 좋지 않아 예후가 나쁨
- 미국 UCLA에서 수행된 SAL200 대상 rabbit Left-sided IE model 시험을 통하여 SAL200이 완벽한 살균효과를 입증. 또한, 본 동물시험을 통하여 사람에게서도 유효한 치료효과를 보일 것으로 기대하는 투여용량 및 용법을 설정

Efficacy of endolysins in rabbit IE model on top of daptomycin



영장류 (NHP; Non-Human Primate 대상 동물시험)

- 기존 수행 시험에 비교하여 보다 고용량의 5-day GLP toxicology study 수행
- 원숭이에게 SAL200을 5일 간 정맥투여 한 후 4주간의 회복기를 거치며 나타나는 독성을 관찰
- 기존 수행 원숭이 시험에 비교하여 일일 최대 투여량을 보다 고용량 (80 mg/kg/day)으로 설정하여 독성 발생 여부 관찰
 - 일반증상, 몸무게, 사료섭취율, 혈액검사, 뇨검사, 안검사, 부검 후 장기검사 등 수행
 - 독성동태학 및 면역원성 분석 수행
 - 조직병리학 (Histopathology) 검사도 실시
- 반복투여로 인한 이상 증상이나 과민증이 관찰되지 않음 (no overt adverse reactions or hypersensitivity)

Pivotal NHP Tox Endpoints

- Clinical observations, BW, food consumption
- Clinical Pathology
 - Hematology, clinical chemistry, coagulation, urinalysis
 - Predose, end of study, end of recovery
- Safety Pharmacology
 - EKG, neurobehavioral observations, ophthalmology
 - Predose, dosing phase, recovery
- Necropsy
 - Macroscopic and microscopic examination
- Histopathology
 - Lesions and target tissue read down
- Toxicokinetics
 - Days 1 and 5
 - 5 min, 1, 4, 8, 12 hr following the first and second daily doses
- Immunogenicity
 - ADA
 - Days 1 and 5
 - Prior to first daily dose
 - Complement Activation
 - Predose, Day 5, Day 29 (recovery)
 - IHC
 - If findings indicative of immune complex are observed by histopathology, IHC for immune complex will be conducted in select tissues and control animals for comparison
 - Target tissues: lung, liver, heart and kidney at the end of the dosing and at the end of recovery, based on previous studies

5-Day GLP Repeat Dose NHP IV Tox/TK Study, with 28-Day Recovery

Group	Daily Total Dose (mg/kg/day)	Dose Conc. (mg/mL)	Number of Animals			
			Main Study		Recovery	
			M	F	M	F
1	0	NA	3	3	2	2
2	20	4.5	3	3	-	-
3	40	9	3	2*	-	-
4	80	18	3	3	2	2

- Both in 5-day treatment and 28-day recovery phases:
 - Body weights and clinical observations within normal limits.
 - No changes related to treatment or of concern at any dose
- Ophthalmic examinations within normal limits.
- Clinical pathology and Histopathology.

Part II : SAL200 진척 상황

제조기술

- 전 세계 바이오 CDMO(위탁개발 생산) 1위 기업인 Lonza와의 협력을 통하여 SAL200의 제조기술 제고
- 고생산 균주 개발 및 고효율 제조 기술 개발
- 기존에 비하여 1개의 바이알에 더 고농도/고부피 SAL200을 탑재할 수 있는 기술을 개발하여 상업적 활용까지 대비
- 개발된 제조 기술을 적용하여 15,000L bioreactor로 상업용 생산을 할 경우를 가정하면, 기존 국내 임상시험용 약물 생산과 비교할 때 300배 이상의 COGs (제조원가) 감소 효과가 있을 것으로 예상

Lonza

Pharma & Biotech



Gene optimization & synthesis



Primary Batch Screening



Secondary fed-batch screening



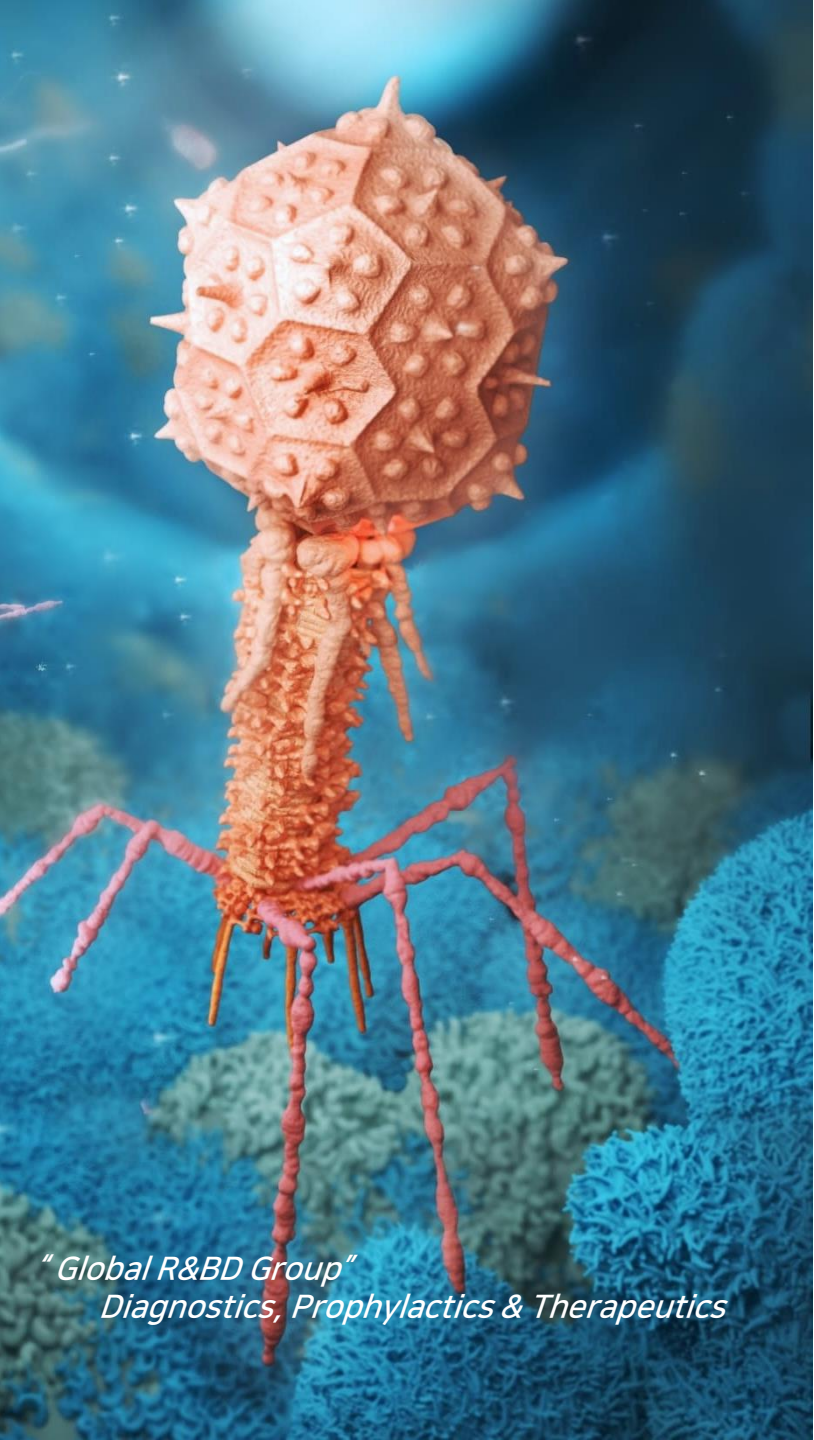
Milligram quantity supply option

특허권리 강화

- 전세계 18개국으로 특허권리국가 확대 (유럽 개별국가까지 고려하면 50개국)
- 특허권리기간 최소 2038년까지로 연장

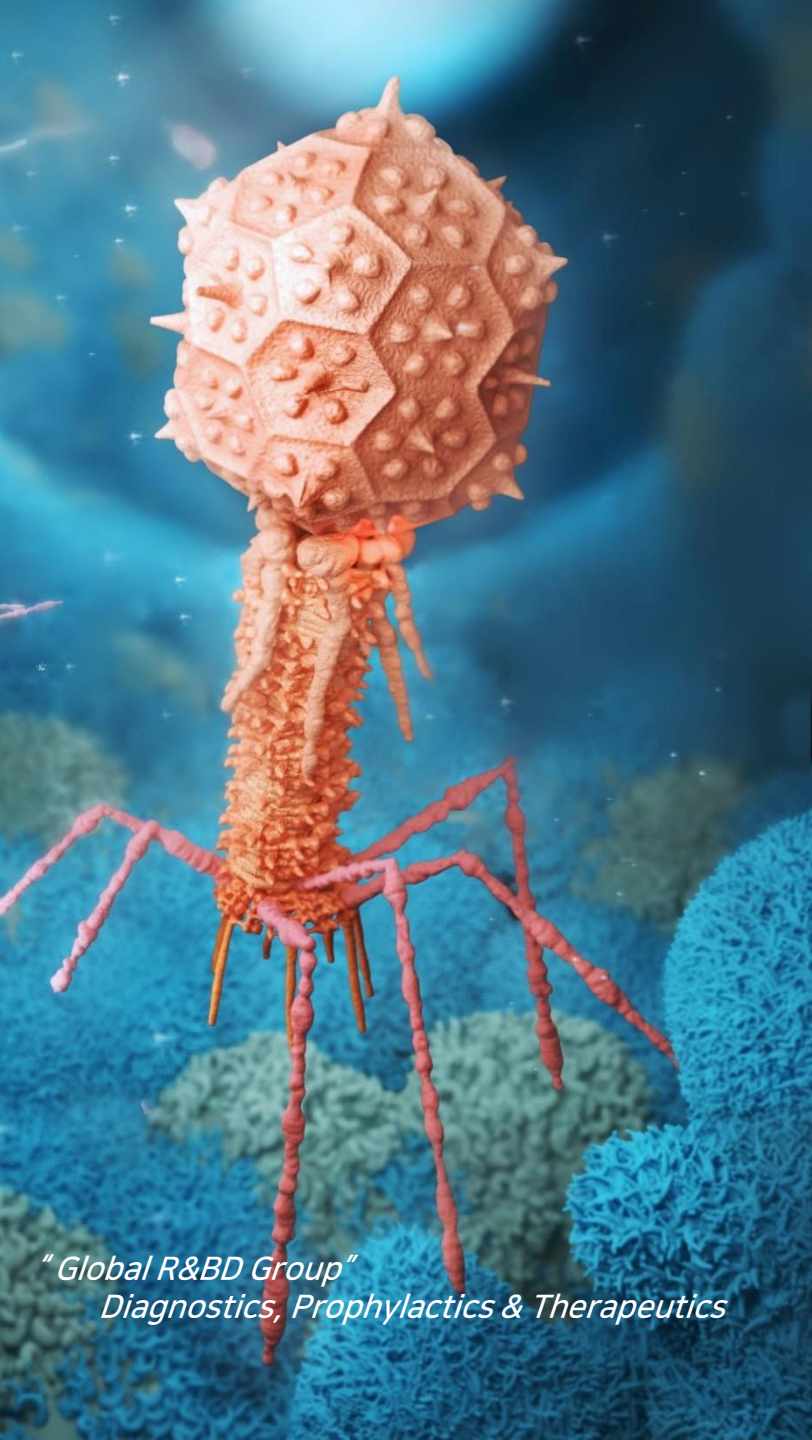
List of Patents and Patent Applications

Category	Patent title	Issued or Application Number	
Bacteriophage	Bacteriophage having killing activity specific to <i>Staphylococcus aureus</i>	US 8,071,352; KR 10-0781669;	PCT/KR2007/002995
Endolysin	Antimicrobial protein specific to <i>Staphylococcus aureus</i>	US 8,232,370; KR 10-0759988;	PCT/KR2007/003629
	An antibacterial composition and a method of treating Staphylococcal infections with the antibacterial composition	US 62/277,506; KR10-2018-7021859; S.AF2018/04013; RUS2707738; MX/a/2018/008545; IN P00201805049; INDIA201827029337; HK19121095.4; NZ749842; MYPI2018002704; SG11201811479R;	US11,229,677; CAD3,010,564; BR 11 2018 014175 5; RUS2729934; AU2017208114; CN201780006444.8; JP 2018-536456; EP17738258.7; UAa2018/13040; PCT/IB2017/050087
Formulation	Composition capable of improving stability of bacteriophage lysis proteins	US 9,603,909; KR 10-1699244; KR10-2014-0135800	KR10-2012-0056615; PCT/KR2012/004204
	Freeze-dried formulations of antibacterial protein	US 62/277,588; US16/300,567; KR10-2018-7021864; S.AF2018/04014; RUS2708393; MX/a/2018/008544; IN P00201805052; INDIA201827029338; HK19120906.3; NZ749843; MYPI2018002703; SG11201811478T;	US17/173,867; CAD3,010,565; BR 11 2018 014181 0; AU2017208117; RUS2734308; CN201780006445.2; JP 2018-536378; EP17738260.3; RSA2018/04014; UAa201813043; PCT/IB2017/050091
Indication/ Treatment regiment	Bacteriophage or lytic protein derived from the bacteriophage which effective for treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> biofilm	US 8,377,431; EP 2200442 (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Monaco, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Netherlands, Turkey, German, United Kingdom, France, Italy); PCT/KR2008/005434	KR 10-0910961;



*"Global R&BD Group"
Diagnostics, Prophylactics & Therapeutics*

Q & A



*"Global R&BD Group"
Diagnostics, Prophylactics & Therapeutics*

Thank you!
it is iNtRON.

www.intron.co.kr iNtRON BIOTECHNOLOGY, Inc. ALL RIGHTS RESERVED