HELIXMITH

DPN 3상 (3-1B) 결과 설명회

㈜ 헬릭스미스

- DPN 3-1B 경과 보고
- DPN 3-1B Topline 결과
- 향후 계획
- 질의/응답

DPN 임상 3상: 3-1과 3-1B

HELIXMITH

임상3상

- **3-1** [NCT: 02427464] (N=500) 9개월

안전성, 유효성 장기 (12개월) 추적 실시 결정

↓

별도 임상시험 계획서 FDA 제출

↓

승인

↓

[NCT: 04055090]독립 NCT 부여

↓

사이트 별 IRB 통과

↓

사이트와 별도 계약

↓

3-1 임상에서 (9개월이 되지 않은) 환자 중에서 모집 시작

3-1B (N=101) 12개월

DPN 임상 3상: 3-1과 3-1B

HELIXMITH

임상3상

- **3-1** [NCT: 02427464]

(N=500) 9개월

안전성, 유효성 장기 (12개월) 추적 실시 결정

별도 임상시험 계획서 FDA 제출

승인

[NCT: 04055090]독립 NCT 부여

사이트 별 IRB 통과

사이트와 별도 계약

3-1 임상에서 (9개월이 되지 않은) 환자 중에서 모집 시작

3-1B (N=101) 12개월

HELIXMITH

DPN 임상 3상(3-1B) 경과 보고

2018년 12월:	미국 FDA와 Type B 미팅 실시 후, 전문가 회의를 거쳐 12개월 안전성 및 유효성 데이터 수집 결정
2019년 1월:	FDA에서 임상 승인
2월:	미국 12개 병원과 계약 완료, IRB 심사, 임상 시작
9월 11-26일:	CRO 데이터 분석
9월 27일-10월5일:	내부 전문가 분석 및 재검 실시
10월 5-6일:	미국 전문가 검토 및 승인
10월 7일	FDA에 topline data 보고

결론(요약)

HELIXMITH

① **안전성:** DPN 3-1 임상과 마찬가지로 뛰어난 안전성을 보였다.

② **유효성 (통증 감소 효과):** ITT 집단 (N=101)에서 6, 9, 12 개월에서 플라시보와 VM202의 통증 차이, 즉 델타(Δ)값은 각각 1.1, 0.9, 0.9로서 p 값은 0.010, 0.044, 0.046 이었다.

③ **가바펜틴(뉴런틴)과 프리가발린(리리카)을 미복용 집단:** 미복용자 그룹(N=53)에서 6, 9, 12 개월에서 Δ 값은 각각 1.3, 1.2, 1.5로서, 전체 그룹인 경우보다 더욱 높았고 p 값도 0.031, 0.050, 0.016으로서 통계적 유의미성 역시 매우 높았다.

④ **재생의약 잠재력:** 이번 임상의 종료 시점은 마지막 (Day 104) 주사 후 8.7개월이 지난 때로서 약물이 없어진 지 8개월 후 시점이다. 이는 VM202가 재생의약임을 다시 한번 보여주는 결과이다.

HELIXMITH

DPN 임상 3-1B 등록 최종 결과

- 기존 3-1 임상시험의 피험자 중에서 처음 (Day 0) VM202 투여 후 270 일이 지나지 않은 환자들을 모집.

- DPN 3-1 임상 사이트 중, 가장 활발하면서도 체계적으로 임상에 참여한 12 곳 선정하여 진행.

- 총 500명의 3-1 등록 환자 중에서 101명이 등록 (2명은 중도 탈락). (ITT = 101)

- 플라시보 36명 (36%), VM202 65명 (64%)

- 총 101명 중:
  뉴론틴/리리카 사용자: 48명 (48%)
  뉴론틴/리리카 미복용자: 53명 (52%)

※ 3-1B는 DPN 임상 2상 보다 규모가 큼.

Demographics and Baseline Characteristics

항목	Placebo (N=36)	Engensis (N=65)	Overall (N=101)
나이 (Mean ± SD)	61.4 ± 8.98	61.6 ± 8.87	61.5 ± 8.86
성			
Female	8 (22.2%)	25 (38.5%)	33 (32.7%)
Male	28 (77.8%)	40 (61.5%)	68 (67.3%)
인종			
White	28 (77.8%)	53 (81.5%)	81 (80.2%)
Black or African American	5 (13.9%)	9 (13.8%)	14 (13.9%)
Asian	1 (2.8%)	1 (1.5%)	2 (2.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Other	2 (5.6%)	2 (3.1%)	4 (4.0%)
BMI (kg/m^2)	33.23 ± 5.59	32.86 ± 4.93	32.99 ± 5.15
당뇨병 유형 N (%)			
Type 1	2 (5.6%)	2 (3.1%)	4 (4.0%)
Type 2	34 (94.4%)	62 (95.4%)	96 (95.0%)

※ Placebo와 VM202 간의 특별한 차이가 없음.

안전성 (Safety)

HELIXMITH

AE/SAE 발생 건수

		Placebo (N=36)	Engensis (N=65)	Overall (N=101)
AE	No. of events	25 (53%)	22 (47%)	47 †
	No. of subjects	9 (25.0%)	14 (21.5%)	23
SAE	No. of events	2 (50%)	2 (50%)	4 ††
	No. of subjects	2 (5.6%)	1 (1.5%)	3

SAE 발생과 Study Medication과의 연관성

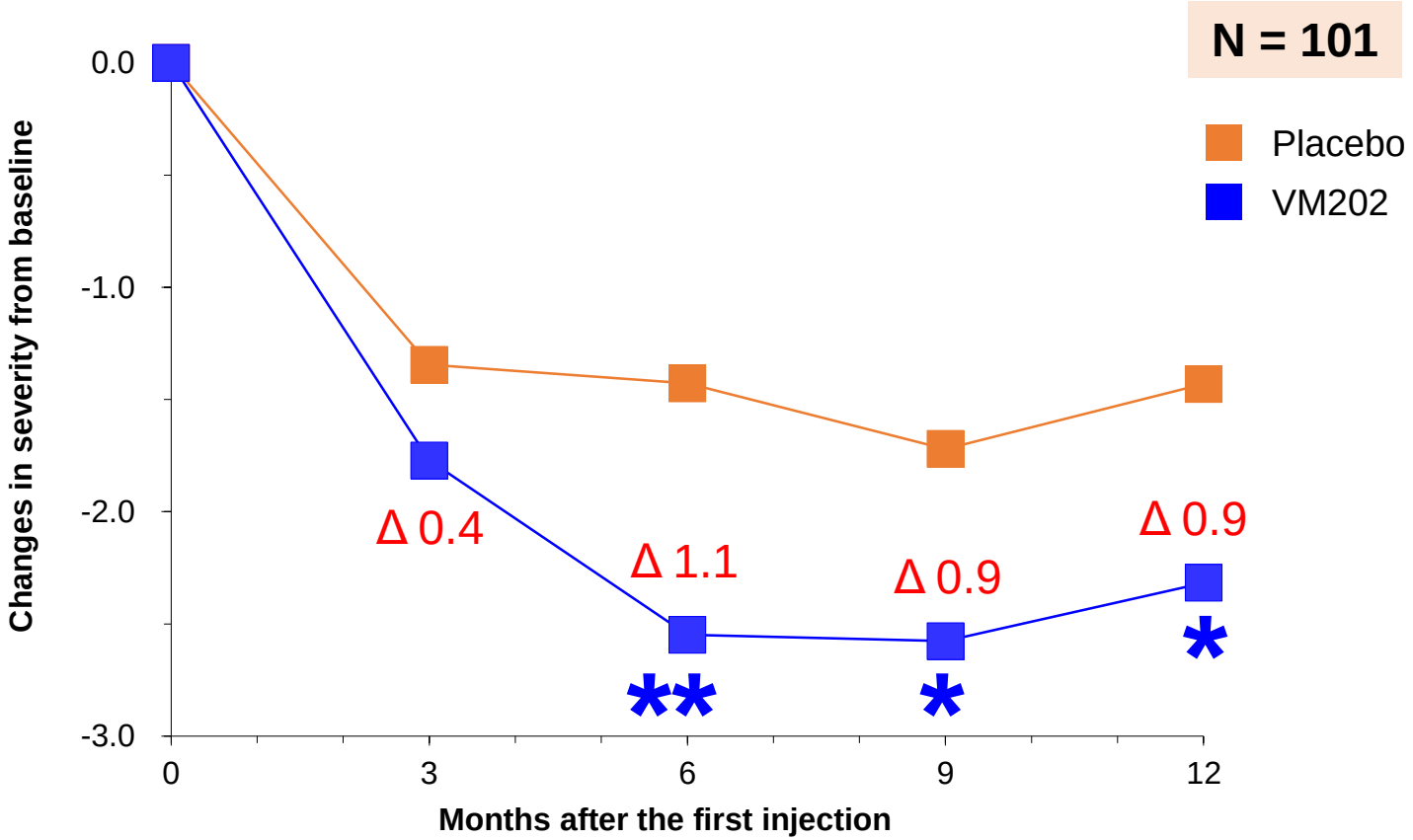
		Placebo (N=36)	Engensis (N=65)	Overall (N=101)
No. of events	Not related	2	2	4 ††
	Possibly related	0	0	0
	Probably related	0	0	0
	Definitely related	0	0	0

† AE 예시: Fever, Bilateral exertional leg cramps, Intermittent stinging sensation in legs and forearms, Pruritus-itching all over
†† Coronary artery disease, Transient ischemic attack, Acute Diastolic Heart Failure Initial Episode, Chest pain (Ruled Out Myocardial Infarction), Palpitations (Ruled Out Myocardial Infarction)

- Placebo와 VM202 간 AE 빈도와 정도는 유사.
- 약물 관련 SAE는 없었음.

유효성 분석

통증 감소 효과 - Daily Pain Diary (ITT)



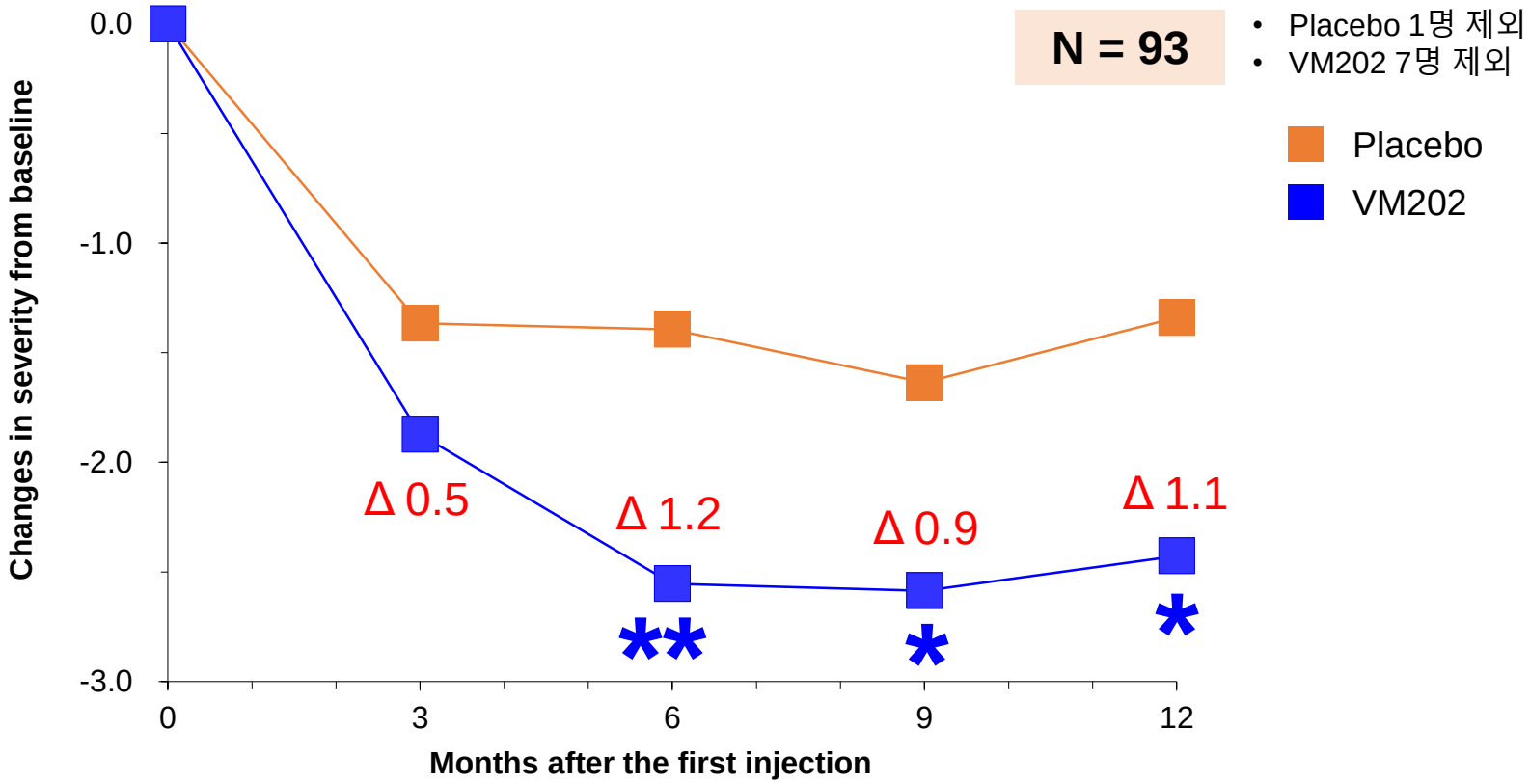
*p<0.05, *vs.* placebo group

**p<0.01, *vs.* placebo group

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

3-1B에서 Non-compliant 환자가 효과에 미치는 영향

– ITT에서 Non-compliant 환자 8명 데이터 제외 –



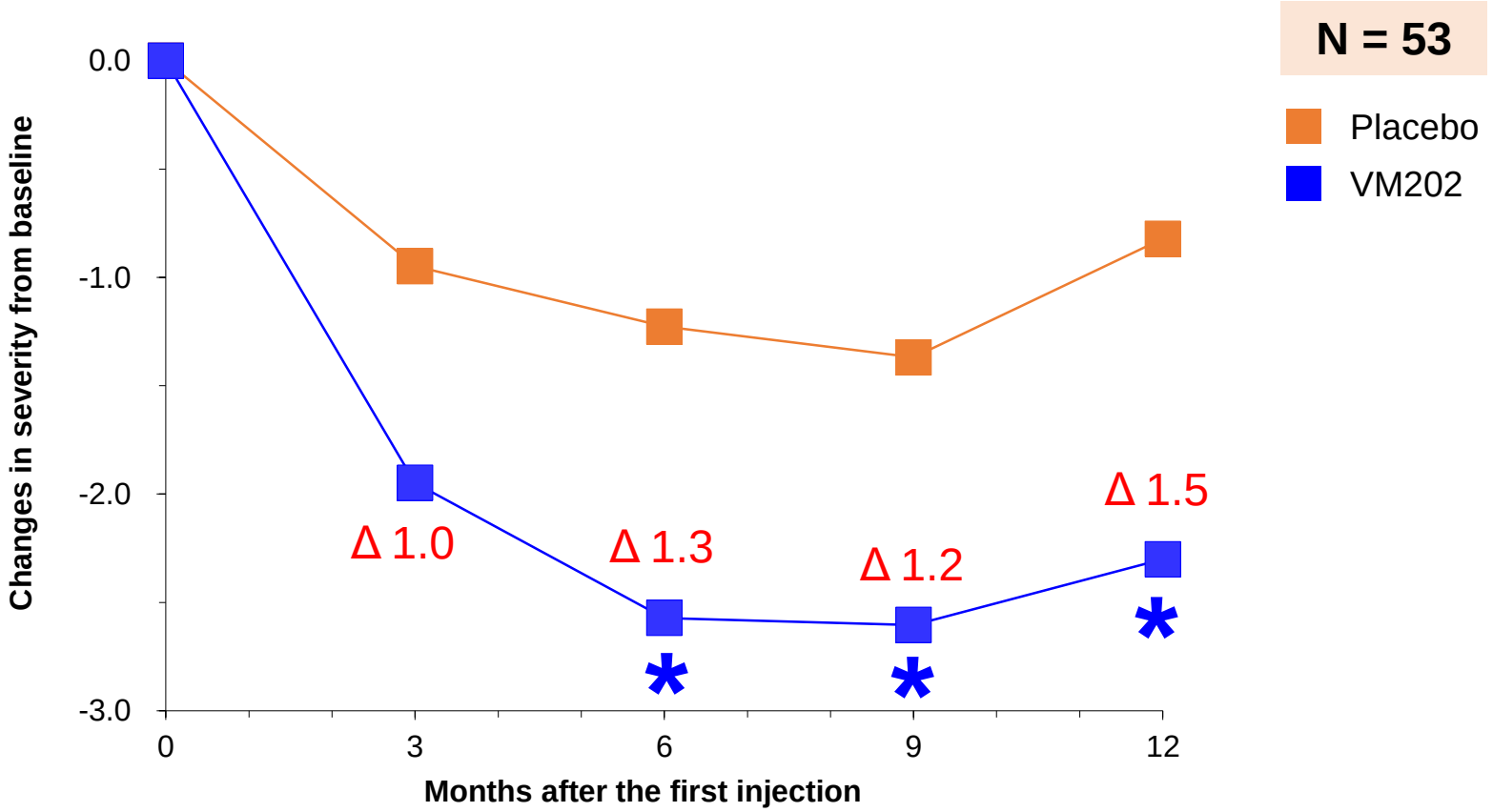
*p<0.05, *vs.* placebo group

**p<0.01, *vs.* placebo group

※ Data Quality 개선으로 인해 ITT 대비,
더욱 강력한 통증감소 효과 및 통계적 유의성 관찰.

Gabapentinoids 미사용자에서의 통증 감소 효과

- Pregabalin (리리카) 혹은 Gabapentin (뉴런틴)을 사용하지 않는 환자에서의 효과 -



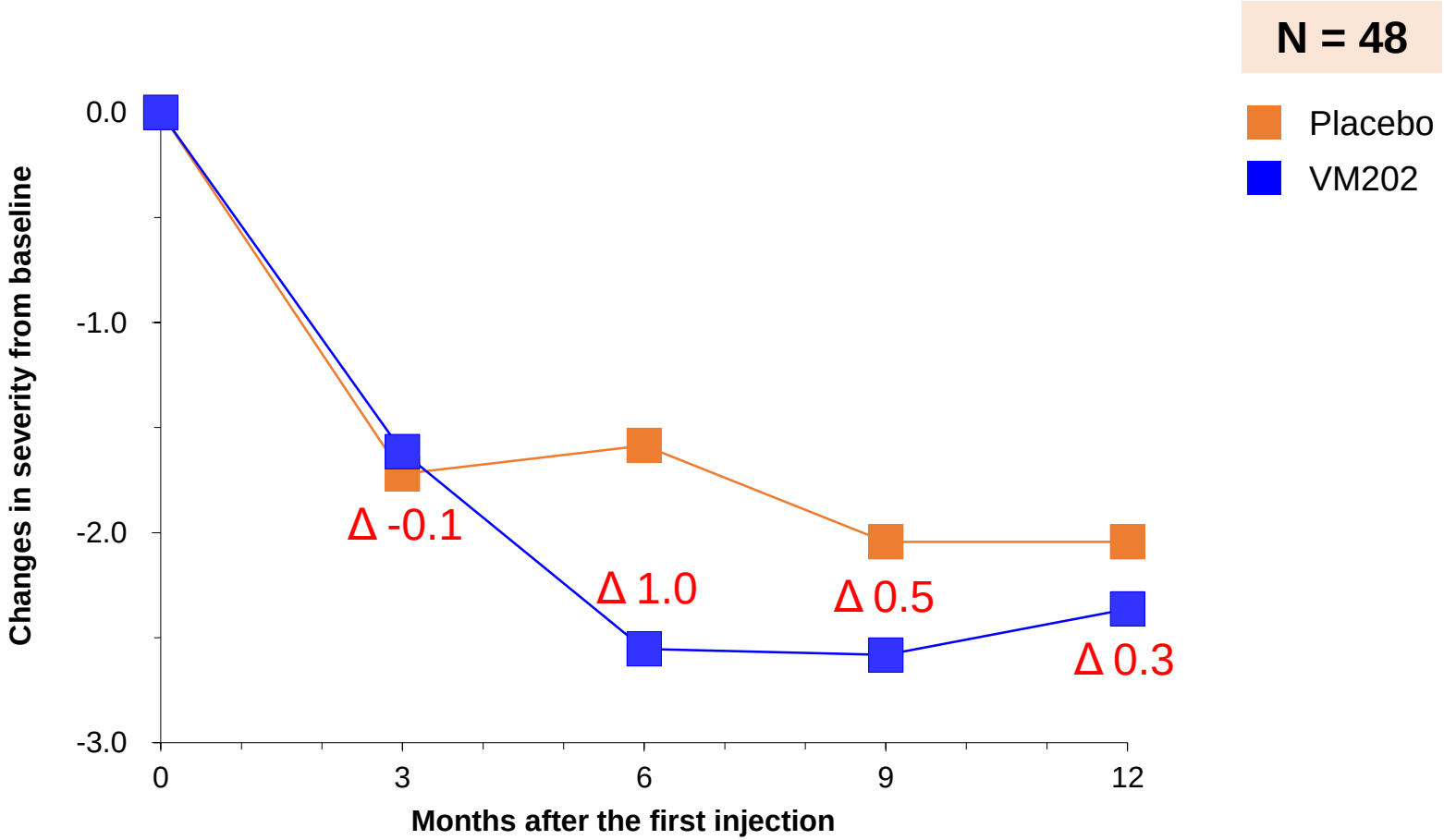
*p<0.05, *vs.* placebo group

**p<0.01, *vs.* placebo group

- Gabapentinoids를 복용하지 않은 환자에서는 효과가 더욱 큼.
- 작은 N수에도 불구하고 통계적 유의미성 관찰.

Gabapentinoids 사용자에서의 통증 감소 효과

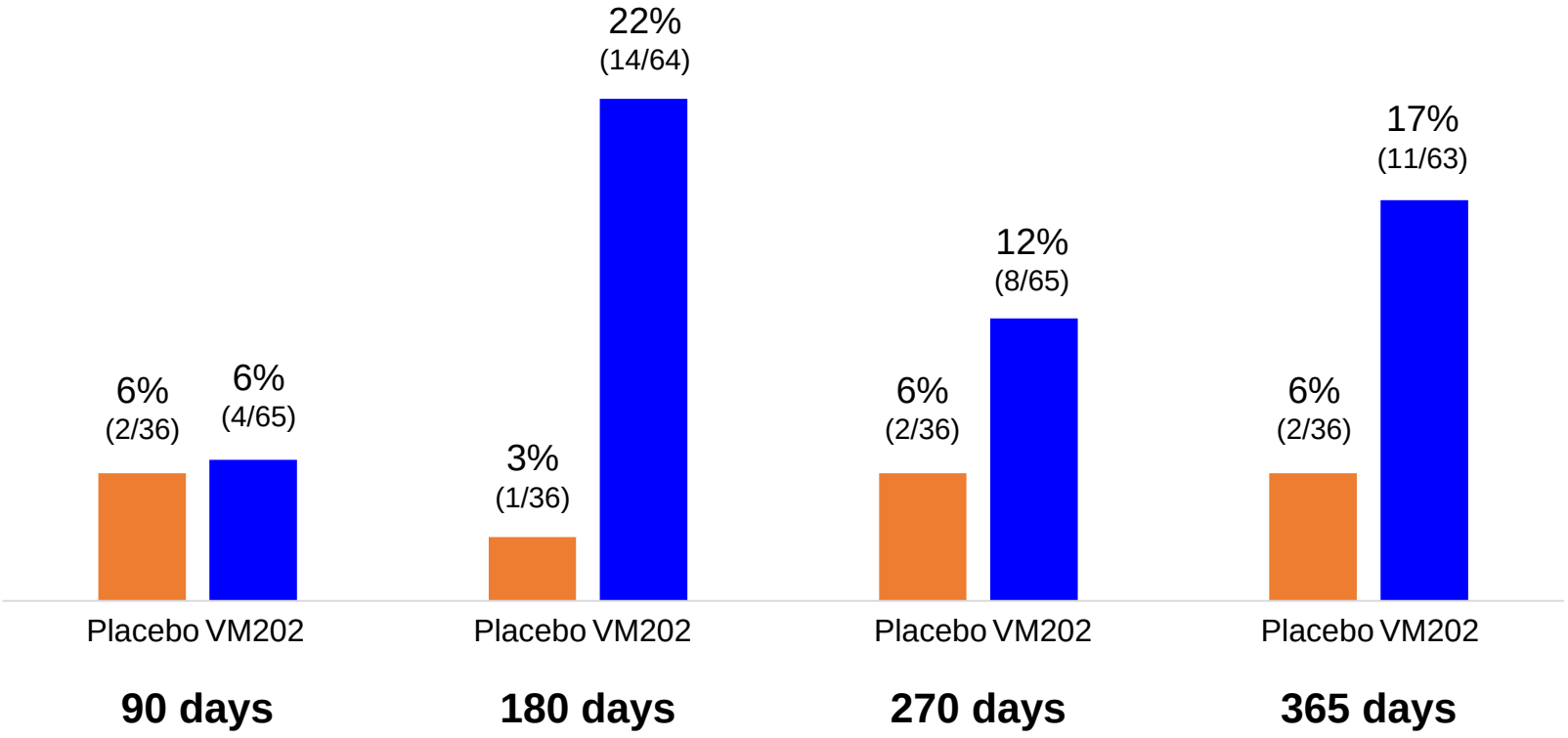
- Pregabalin (리리카) 혹은 Gabapentin (뉴런틴)을 사용하는 환자에서의 효과 -



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

High Responder의 분포

– 통증감소가 >5 인 피험자 –



※ VM202 투여군에서 高감소자가 현저히 많음.

결론 및 의미

HELIXMITH

① **뛰어난 안전성:** VM202와 위약 간 AE의 빈도와 정도에 큰 차이가 없었고, VM202 관련 SAE도 관찰되지 않았다. AE가 발생한 피험자의 수는 오히려 VM202 그룹이 작았다.

② **유효성 (통증 감소 효과):** ITT 집단 (N=101)에서 6, 9, 12 개월에서 플라시보와 VM202의 Δ값은 각각 1.1, 0.9, 0.9로서 p=<0.05였다.

③ **가바펜틴(뉴런틴)과 프리가발린(리리카) 미복용 집단에서의 유효성:** 미복용자 그룹 (N=53)에서 6, 9, 12 개월에서 Δ값은 각각 1.3, 1.2, 1.5로서 더욱 높았고, 모두 p=<0.05로서 통계적 유의미성 역시 매우 높았다.

④ **재생의약 잠재력:** VM202 DNA와 이로부터 만들어지는 HGF 단백질이 전혀 없이 8개월이 지난 후에도 통증감소 효과가 유지되었다. 이는 각종 MOA 데이터와 더불어, VM202가 재생의약임을 다시 한번 보여주는 결과이다. 이는 약가 결정에 중요한 요인으로 작용할 수 있다.

⑤ **후속 임상3상 규모 예측:** 가바펜티노이드 미복용자 결과를 기준으로 할 때 ~150명 선으로 예상된다.

⑥ **BLA 제출 시점:** (5)는 BLA 제출 시점이 원래와 같거나 더 앞당겨질 수 있음을 의미한다.

향후 계획

HELIXMITH

DPN 후속 임상 3상 및 BLA 전략

- **2-3개의 mid-sized 3상 임상 진행, 2021년 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 미국 임상조직 재구성 Data quality를 확보를 위한 모든 방안 동원**
  - High quality, meticulousness, responsibility, creative

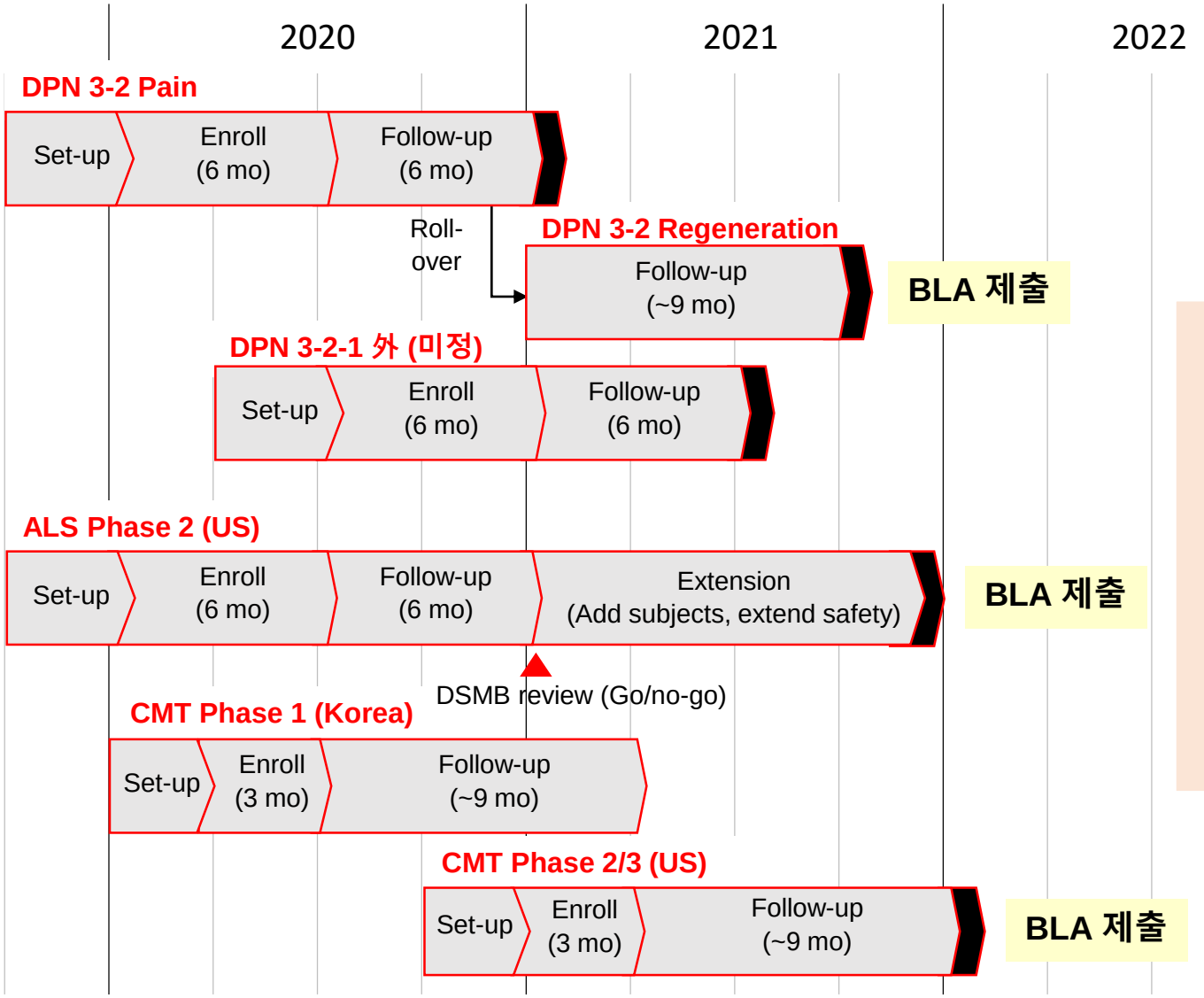
HELIXMITH

후속 임상시험에서 Placebo 효과 통제 및 Data Quality 최고 수준 달성 방안

- **Enrollment 기준 강화:** ① Pain 변동성이 높은 환자 제외.
  ② DPN 약물 복용자 관리.
  ③ AI 활용 심리 효과 최소 피험자 선별.
  ④ 필요시 제외 및 선정 기준 변경
- **Validated 교육 프로그램 적용:** 임상 사이트 및 환자 대상
- **임상 사이트 교육 강화**
- **임상 QC/QA 강화:** 수(상)시 파견
- **E-pain diary 실시:** 실시간 모니터링 가능
- **Rescue medicine E-diary:** 실시간 모니터링
- **Data and Safety Monitoring 위원회 분기별 미팅:** Data Quality 리뷰

HELIXMITH

DPN 및 희귀질환 임상과 BLA 종합 로드맵



① BLA 제출 시기를 원래와 같거나 앞당김

② ALS와 CMT 등 희귀질환에 대한 임상 진행 가속화

③ 약가 결정에 유리한 고지 선점

질의 / 응답

※ 엔젠시스(VM202) 사용 다른 질환 임상시험 계획 - 1

□ 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 ½상 시작: 2019년 3월 (한국 → 미국)

- ~30명 규모 (open label)

※ 엔젠시스(VM202) 사용 다른 질환 임상시험 계획 - 2

□ **DFU: 12월 중간 분석:** 2019월 12월

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

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

- 날짜 미정

※ (엔젠시스 外) ALS 임상개발 계획

□ **임상 1상 시작:** 2021년 (미국)

완치 환자- Daily Pain Diary

3-1 완치 환자 수

Daily Pain Diary (6개월)	
VM202	4.65% (14/301)
Placebo	1.46% (2/137)

※ VM202에서 완치 환자가 ~3배 많음

VAS (6개월)	
VM202	7.31% (22/301)
Placebo	1.46% (2/137)

※ VM202에서 완치 환자가 ~5배 많음

3-1B 완치 환자 수

	3개월	6개월	9개월	12개월	총 환자 수
VM202 (N=65)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2
Placebo (N=36)	0	0	1 (2.8%)	0	1
합계	1	1	2	1	3

※ VM202에서 3명의 완치 환자가 나왔어야,
3-1과 동일한 수준의 비율

※ Sample size가 작아서 통계적인 의미를 찾기에 불가능.

이 종목의 더 많은 IR정보 확인하기

IR GO 주주와 기업을 연결하고 응원합니다.