CURACLE

CURACLE

GLOBAL LEADING R&D INNOVATOR

Blood vessel-based innovative drug development company

INVESTOR RELATIONS 2022

Dec. 2022

Disclaimer

본 자료는 제안된 투자자들을 대상으로 실시되는 Presentation에서의 정보 제공을 목적으로 주식회사 큐라클(이하 "회사")에 의해 작성되었습니다.

본 자료에 포함된 "예측정보"는 개별 확인 절차를 거치지 않은 정보들입니다. 이는 과거가 아닌 미래의 사건과 관계된 사항으로 회사의 향후 예상되는 경영현황 및 재무실적을 의미하고, 표현상으로는 '예상', '전망', '계획', '기대', '(E)' 등과 같은 단어를 포함합니다.

위 "예측정보" 는 향후 경영환경의 변화 등에 따라 영향을 받으며, 본질적으로 불확실성을 내포하고 있는 바, 이러한 불확실성으로 인하여 실제 미래 실적은 "예측정보" 에 기재되거나 암시된 내용과 중대한 차이가 발생할 수 있습니다.

또한, 향후 전망은 Presentation 실시일 현재를 기준으로 작성된 것이며, 현재 시장상황과 회사의 경영방향 등을 고려한 것으로, 향후 시장환경의 변화와 전략수정 등에 따라 별도의 고지 없이 변경될 수 있음을 양지하시기 바랍니다.

본 자료의 활용과 관련하여 발생하는 손실에 대하여 회사 및 회사의 임직원들은 과실 및 기타의 경우 포함하여 그 어떠한 책임도 부담하지 않음을 알려드립니다.

회사의 사전 승인 없이 본 자료의 내용을 변경하여 무단 배포 및 복제를 할 경우 법적인 제재를 받을 수 있음을 유념해 주시기 바랍니다.

TABLE OF CONTENTS

1. 큐라클 소개
2. CU06 개발경과
3. 글로벌 차세대 혈관질환 파이프라인
4. 큐라클 성장전략

CURACLE

1. 큐라클 소개

신약 개발을 위한 R&D 인프라 역량을 갖춘 바이오벤처

전문성을 갖춘 리더십팀

만성 난치성 혈관질환 중심의 신약 개발 파이프라인

주요 파이프라인별 개발 단계

신약 개발을 위한 R&D 인프라 역량을 갖춘 바이오벤처

- 고령화에 따른 혈관질환 및 암 증가
- 신개념 저분자 **"내피기능장애차단제"**

- 2016년 설립
- 2021년 7월 코스닥 상장 **'AA grade (the highest) technology evaluation'**

- 2021년 10월 **Global License Out** 및 글로벌 임상시험 공동 수행 계약 체결 **(Théa Open Innovation)**

연구개발 중심 인력

2022년 11월 기준

큐라클

임상개발
비임상/임상 시험

중앙연구소
분석연구팀

바이오연구소
혈관 전문 기초 및 질환동물 연구

본사
사업 개발, 경영관리, 전략기획

신약개발연구소
합성과 공정 등 신약연구

연세대 신학협력 바이오Lab

기술수출

전문성을 갖춘 리더십팀

Founder

권영근 이사회 의장

혈관질환연구 분야 최고 수준 전문가
국제혈관학회 의장
(International Vascular Biology Meeting)
SCI 논문 225, 특허 15, 기술이전 3

- 연세대학교 교수, 생명시스템대학 학장
- 한국혈관학회 회장
- 국가과학기술자문회 전문위원
- 한국과학기술한림원 정회원
- 록펠러대학교 전임연구원, 미국

CEO

유재현 대표이사/사장

- 서울대학교 제약학과
- Specialty 사업부 총괄전무, 얀센 북아시아
- 글로벌 전략마케팅, 존슨앤존슨, 미국
- 아시아 전략마케팅, 얀센 아시아태평양
- 마케팅 임원, 시안 얀센, 중국

CFO / 부사장
박 종현
- 서울대학교 국제경제학과
- NH투자증권 리서치센터장
- NH투자증권에퀴티세일즈본부장,
- 프라임브로커리지본부장

바이오 연구본부장 / 이사
신 주현
- KAIST 생명과학과 박사
- 일동제약 사업개발 이사
- 환인제약 외부협력연구실
- 레고켐바이오사이언스 항암제 총괄팀장

연구개발본부장 / 이사
표 정인
- 연세대학교 이학박사(의약화학)
- ㈜인트론바이오테크놀로지 팀장
- 삼육대 특임교수
- KIST, 박사 후 연구원(당뇨병 치료제, 항히스타민제, 요실금 치료제 등)

신약연구본부장 / 상무
이 원일
- 서울대학교 약학대학 박사
- 대원제약 신약연구부 이사
- 제일약품 신약연구부 책임연구원
- 젬백스앤카엘 연구개발본부 이사
- C&C 신약연구소 책임연구원

임상개발본부장 / 상무
김 수정
- 한양대학교 의학과 박사
- 한양대학교 생명의학 & 공학과 겸임교수
- 파마리서치 연구위원
- 크리스탈지노믹스 임상 개발 & 의약품 허가 책임자

임상개발본부 / 이사
김 판경
- 경북대학교 의학과 석사
- 유영제약 임상팀장
- 현대약품 임상팀장
- 한미약품 임상팀장
- LG생명과학 Clinical Study Leader

만성 난치성 혈관질환 중심의 신약 개발 파이프라인

파이프라인	적응증	투여경로	Discovery	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	Launch
CU06	Diabetic Macular Edema (당뇨병성 황반부종)	경구	미국 임상 2a 진행 중, Oct. 2022				아시아 제외 전 세계 지역 기술수출 (2021.10.27)	
	Wet Age-Related Macular Degeneration (습성 황반변성)	경구	미국 임상 2상 IND 제출 예정, 2023*					
CU101	Myocardial Infarction (심근경색)	경구/정맥주사	미국 임상 1상 완료, June 2022					
CU102	Acute Lung Injury (급성 폐손상)	경구	미국 임상 1상 완료, June 2022					
CU103	Stroke (뇌졸중)	정맥주사	미국 임상 1상 완료, June 2022					
CU104	Ulcerative Colitis (궤양성 대장염)	경구	미국 임상 1상 완료, June 2022					
CU105	Hereditary Angioedema (유전성 혈관부종)	경구	미국 임상 1상 완료, June 2022					
CU106	Immuno-Oncology Combination (면역항암제 병용)	경구/정맥주사	미국 임상 1상 완료, June 2022					
CU01	Diabetic Nephropathy (당뇨병성 신증)	경구	임상 2b 상 시험계획 승인					
CU03	Wet-AMD (습성 황반변성)	경구	임상 2a 상 CSR 보고서 완료, Jan 2022					
CU04	Cancer (항암제)	경구	후보물질 평가					
CU05	Cancer (항암제)	경구	후보물질 평가					

CU06 확장 적응증

* DME 임상일정에 따라 유동적

주요 파이프라인별 개발 단계

Preclinical					Clinical		
Lead finding	Profiling	*In-vitro* PoC	*In-vivo* PoC	Toxicology	Phase 1	Phase 2 a+b	Phase 3

당뇨병성 황반부종 CU06 Angioedema, inflammation inhibitory effect	미국 임상 2a 상 FDA 개시 (2022년 10월)	유럽 Théa사와 라이선싱 계약 체결 (아시아 제외 전세계 판권)
습성 황반변성 CU06 Angioedema, inflammation inhibitory effect	미국 임상 2a 상 예정	
궤양성 대장염 CU104 Inflammation inhibitory effect	미국 임상 1상 완료	글로벌 임상 2상 진입 준비 중
유전성 혈관부종 CU105 Angioedema inhibitory effect	미국 임상 1상 완료	임상 2상 진입 준비 중
면역항암제 병용요법 CU106 *TME modify & **VLS targeting inhibitory effect	미국 임상 1상 완료	글로벌 공동개발 추진 중
당뇨병성 신증 CU01 Diabetic vascular mutation and renal fibrosis inhibitory effect	국내 임상 2b상 계획 승인	

* TME: Tumor Micro-Environment, **VLS: Vascular Leakage Syndrome

CURACLE

2. CU06 개발경과

고령화 시대 난치질환의 시작, 모세혈관

혈관 내피기능 장애란?

혈관 내피기능 장애 및 혈관 질환 발전과정에 대한 큐라클의 연구성과

난치 질환의 핵심 병인기전인 모세혈관 내피기능장애

큐라클 약물개발 전략

CU06-1004 개발 과정

CU06-1004 의 작용기전

고령화 시대 난치질환의 시작, 모세혈관

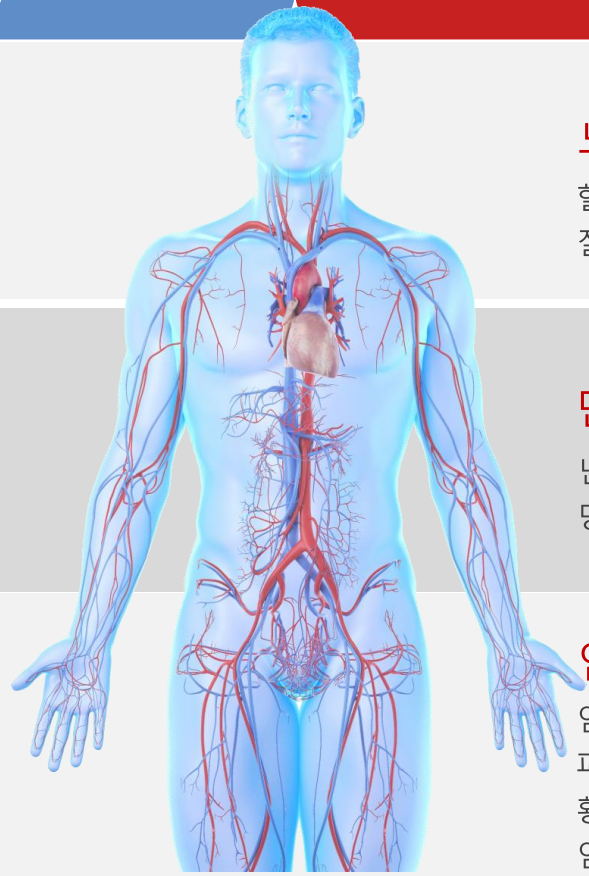
"모세혈관이 건강해야 무병장수할 수 있다"

혈관, 생명의 강 (The River of Life)

인체 혈관의
총 길이 약 12만 Km

인체 혈관 중
95%가 모세혈관

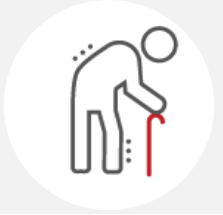
인체의 모든 혈액
세포들의 통로
(세포와 조직에 산소,
영양분 공급 및 노폐물 처리)



고령화에 따른 모세혈관 문제 발생

노화에 의한 전신 기능 저하

혈관성 치매, 장기기능 저하로 인한 노인성 질환 유발



만성 대사성 난치질환의 원인

난치성 질환의 근본적 원인은 혈관기능 이상
망막질환, 신장질환 등 각종 질병 유발

염증의 제 1관문은 모세혈관

염증 세포에 의한 조직공격으로 모세혈관
파괴가 시작되고 이로 인해 당뇨병성
황반부종, 궤양성 대장염을 비롯한 여러
염증 질환이 일어난다.

혈관 내피기능 장애(Endothelial Dysfunction) 란?

혈관 내피기능 장애는

- **손상된 혈관 확장, 혈관 신생 및 장벽 기능 장애로 구성된** 심혈관 질환의 초기 발병 요인이다.
- 심혈관 질환과 연결되는 당뇨병, 비만 또는 대사 증후군과 같은 **대사 질환과 관련**이 있으며,
  산화 스트레스와 염증이 혈관 내피기능 장애 발병원인에 주요한 역할을 한다.

(*Int. J. Mol. Sci 2022;* emphasis added)

혈관 내피기능 장애 연구

1986 — 1998 — 2003 — 2021

NEJM

Ludmer et al.
Introduction of Endothelial Dysfunction in relation to coronary atherosclerosis

노벨의학상

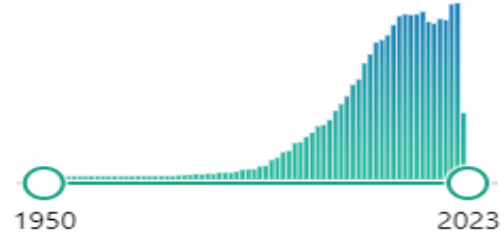
Furchogott, Ignarro and Murad
Discovery of Endothelial-Derived Relaxing Factor (EDRF) being nitric oxide (NO) and signaling molecule in the cardiovascular system

JACC State-of-the-Art Paper

Widlansky et al.
Clinical utility of endothelial dysfunction as a surrogate marker for evaluation of atherosclerosis & CVD

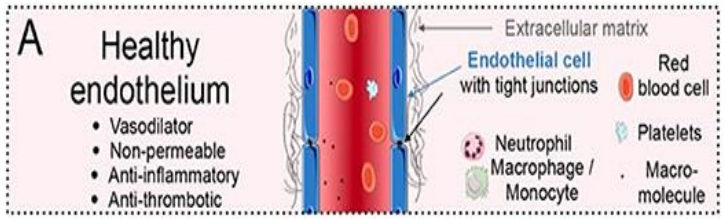
Cells Review Article

Hennigs et al.
Vascular endothelium is the largest organ in the human body
Reviews heterogeneity and targeting approaches of vascular endothelial cells



PubMed의 "Endothelial Dysfunction 검색 결과"

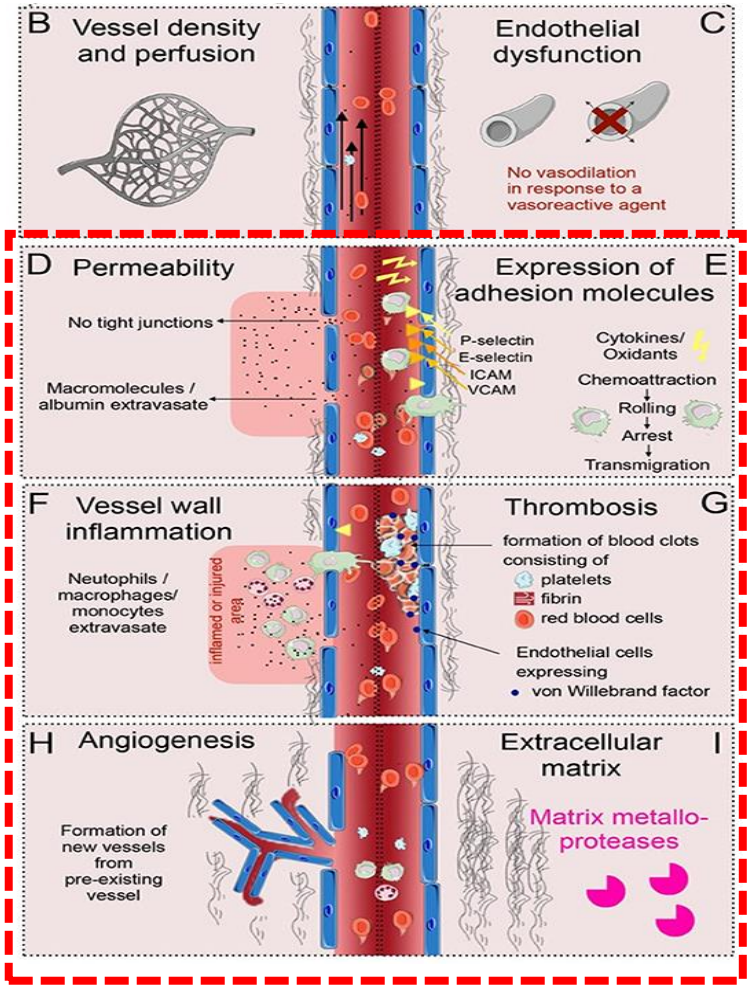
혈관 내피기능 장애 및 혈관 질환 발전과정에 대한 큐라클의 연구성과



Our publications on Permeability
Blood (2009b)
J Neuroinflammation (2020)
Exp Mol Med (2020)

Our publications on Inflammation
Circ Res (2005)
J Neuroinflammation (2020)
Exp Mol Med (2022)

Our publications on Angiogenesis
Circ Res (2008)
Blood (2009a, 2009b)
J Clin Invest (2011)
Biochem Biophys Act (2013)
Nat Commun (2015)
J Cell Biol (2015)
J Clin Invest (2017)

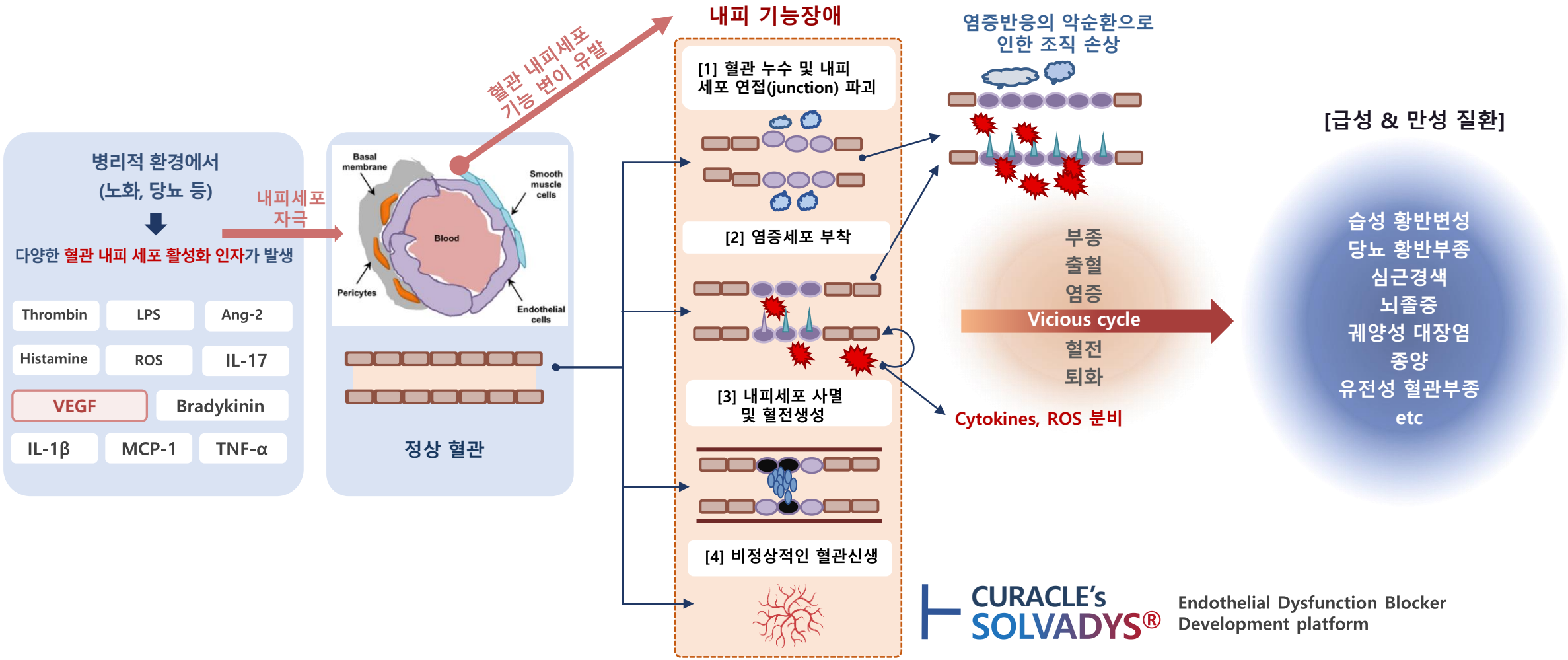


Adapted from Frontiers in Medicine (2022)

난치 질환의 핵심 병인기전인 모세혈관 내피기능장애

혈관 내피 기능장애 (Endothelial dysfunction)

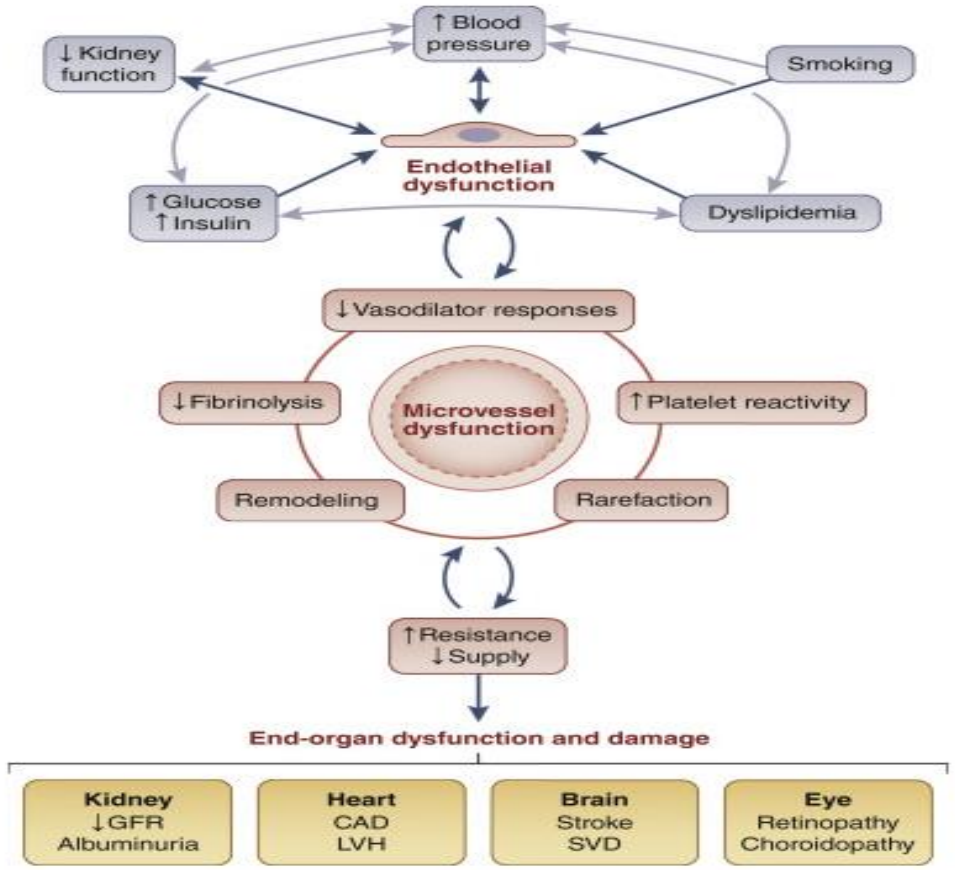
- 병리적 환경에서 분비되는 다양한 활성인자에 의해 유도되는 혈관 내피세포의 사멸, 장벽 파괴, 염증 유발 내피세포 활성화
- 다양한 조직의 부종, 급성 및 만성 염증질환의 시작과 진행에 핵심적 병인 기전



CURACLE's SOLVADYS® Endothelial Dysfunction Blocker Development platform

내피기능 장애 개선을 통한 치료제는 아직 미개발

내피기능장애 및 관련질환에 대해 세계적으로 연구가 진행중

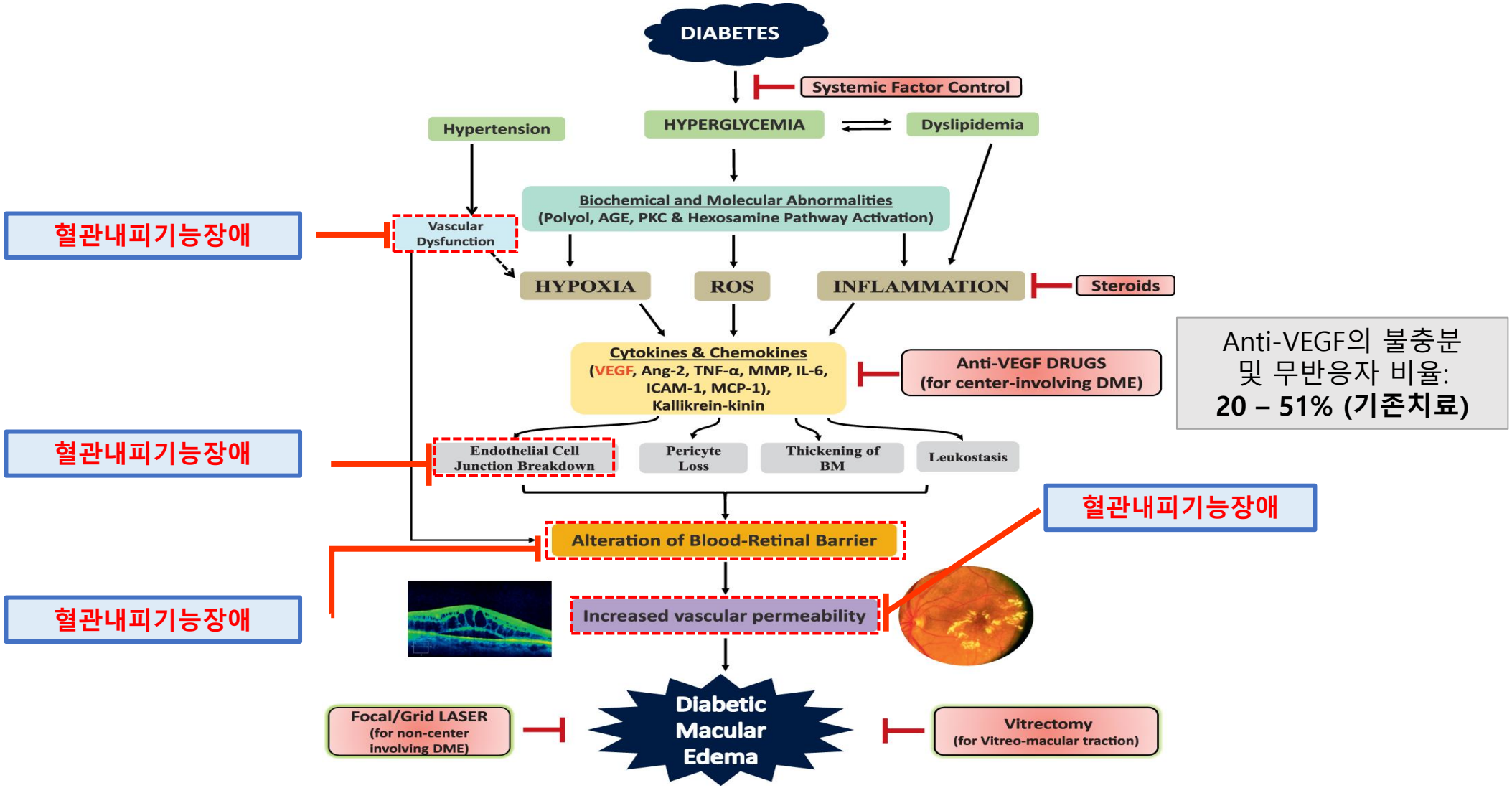


내피기능 장애 차단을 통한 치료 전략은 현재 부재

적응증	작용기전(MoA)
당뇨병성 황반부종	Anti-VEGF
	Anti-VEGF & Ang 2 inhibitor
심근경색	P2Y12 platelet inhibitor
	HMG-CoA reductase inhibitor
	factor Xa inhibitor
뇌졸중	P2Y12 platelet inhibitor
	HMG-CoA reductase inhibitor
궤양성 대장염	5-ASA
	Anti-TNF
	JAK inhibitor

Source: Kidney International (2020)

단일 타겟 치료 전략의 한계점 : 당뇨병성 황반부종의 사례

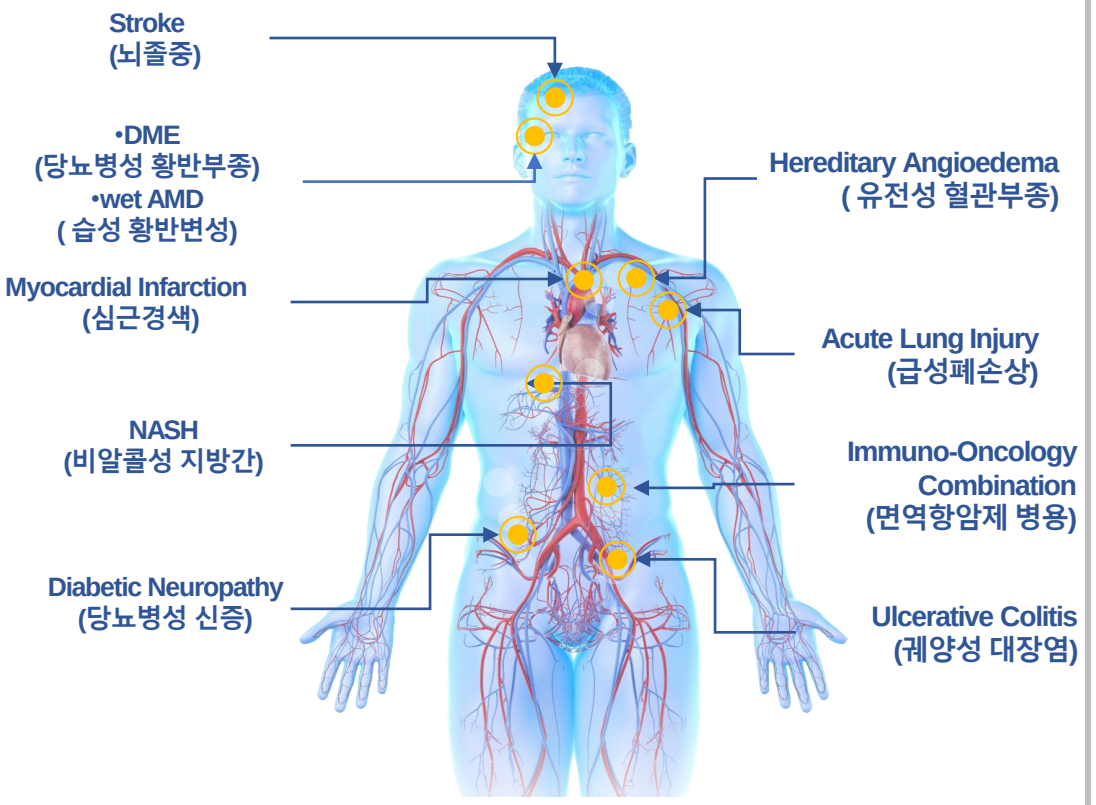


Source: IOVS (2016), Statistics from CATT, VIEW I, VIEW II Studies

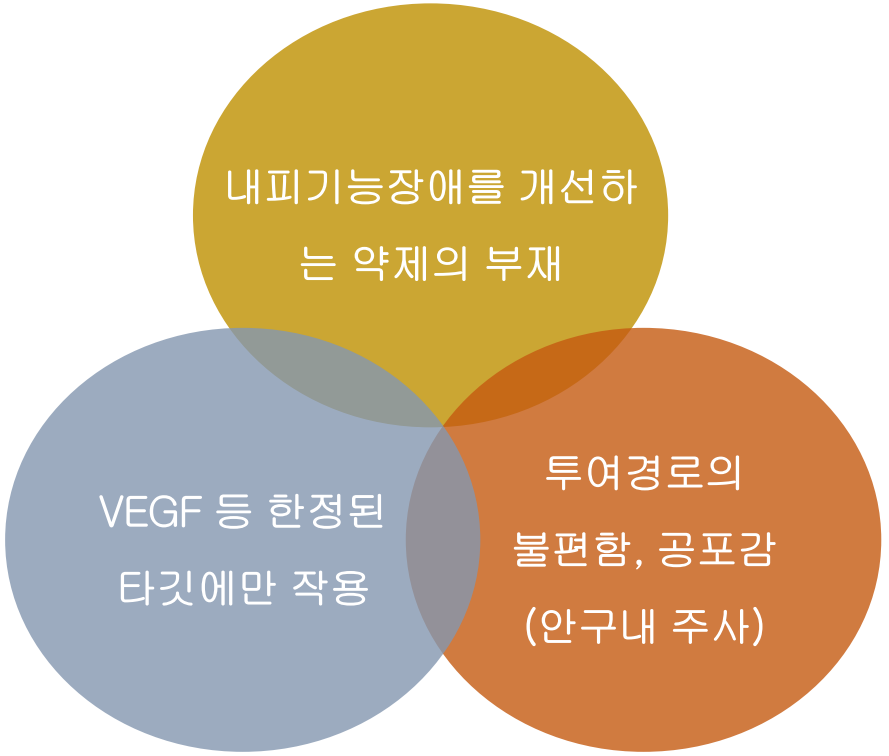
미충족 의료 수요가 큰 혈관질환 시장

모세혈관 연구 난이도가 높아 Global Player 부재한 혈관질환 시장

모세혈관 이상으로 발생하는 질병



혈관질환 Global Player 부재



Retina 질환의 경우

큐라클 약물개발 전략 (Curacle SOLVADYS® Strategy)

혈관내피 기능 장애 후보물질 개발과정 솔바디스 플랫폼에서 질병 표현형 스크리닝을 통해서 개발

기존 개발 방식
Bench to human

- 질환 타깃 발굴
- Hit → 선도물질
- 개발 후보물질 선정

- 장기간의 Discovery 연구
- 낮은 임상 성공률
- 높은 개발비용

Thrombin	LPS	Ang-2
Histamine	ROS	IL-17
VEGF	Bradykinin	
IL-1β	MCP-1	TNF-α

?

큐라클 개발 방식
Human EC to human

- **질병 표현형**[1] 스크리닝
- 적응증 개발 및 기전분석
- 개발 후보물질 선정

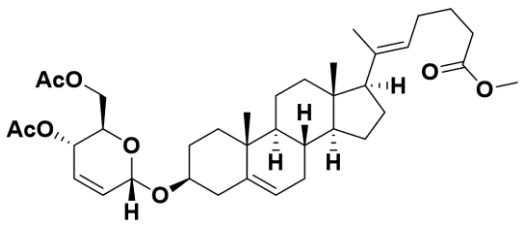
- **인간 초대배양 내피세포 기반 연구**
- 전임상 과정 중 다중 안전성 확인 → 빠른 임상 진입
- 높은 임상 성공률
- 높은 재현성 → 적응증 확대 용이

CU06-1004 개발 과정 (스크리닝 → 합성 → In-vitro → 동물모델 효과 확인)

CU06, 저분자 내피기능장애 차단제로 내피 장벽을 강화함

디자인 및 합성

활성 있는 천연 화합물의 구조 및 활성 분석을 기반으로 화합물을 합성



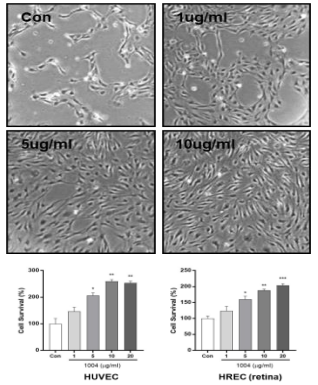
Bioorg Med Chem 2010
Arch Pharm Res 2012
Eur J Med Chem 2014

- ✓ 내피세포 사멸 저해
- ✓ 다양한 유도인자에 대한 과투과성 차단
- ✓ 내피세포 연접 안정성 회복
- ✓ 염증 억제
- ✓ 혈관 정상화 유도
- ✓ 내피세포 노화 지연

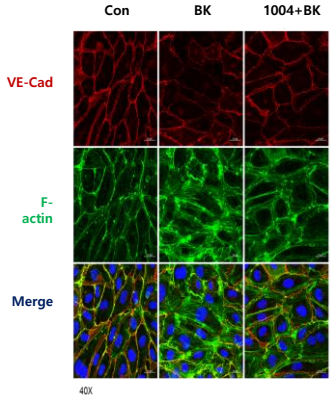
In vitro

1단계 스크리닝 → **2단계 스크리닝** → **3단계 스크리닝** → **4단계 평가**

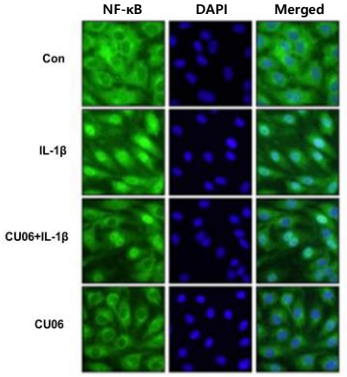
내피세포 생존 평가



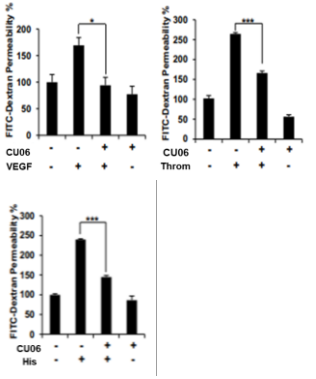
내피세포 액틴 구조 및 연접 안정화 & 투과성 평가



내피 세포 염증 억제 평가

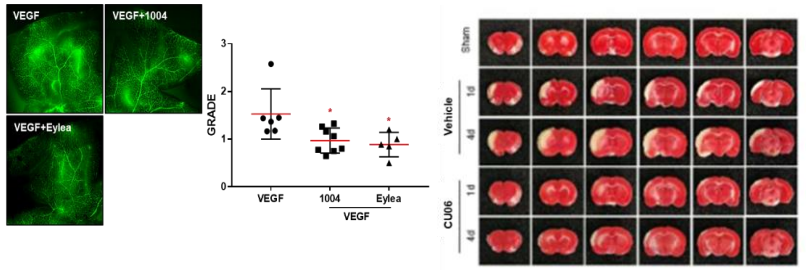


다양한 활성인자에 대한 차단효과 검증



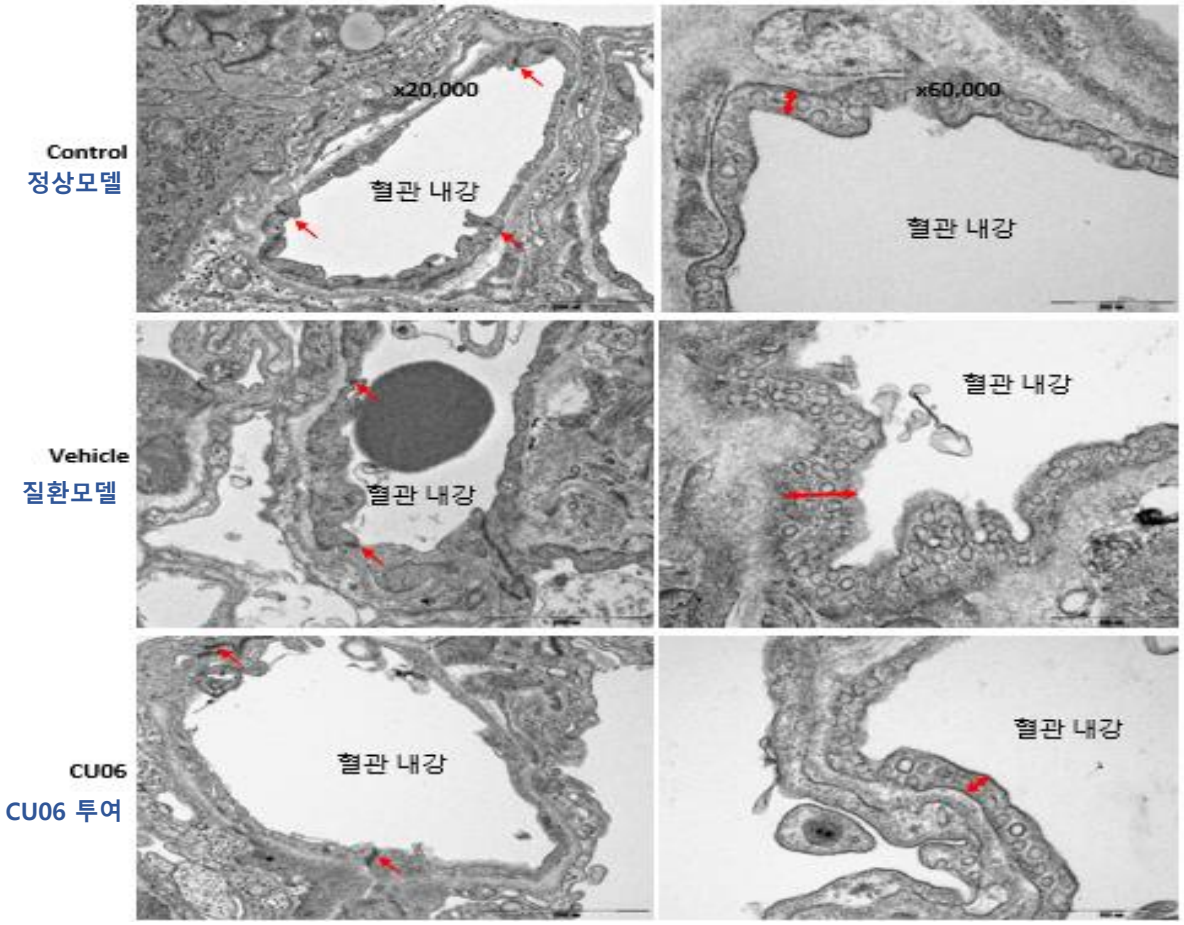
동물 모델에서의 효과 확인

-다양한 혈관 질환 모델



CU06-1004 의 작용기전

LPS 유도 급성 폐손상 동물 모델 – 투과 전자현미경 사진

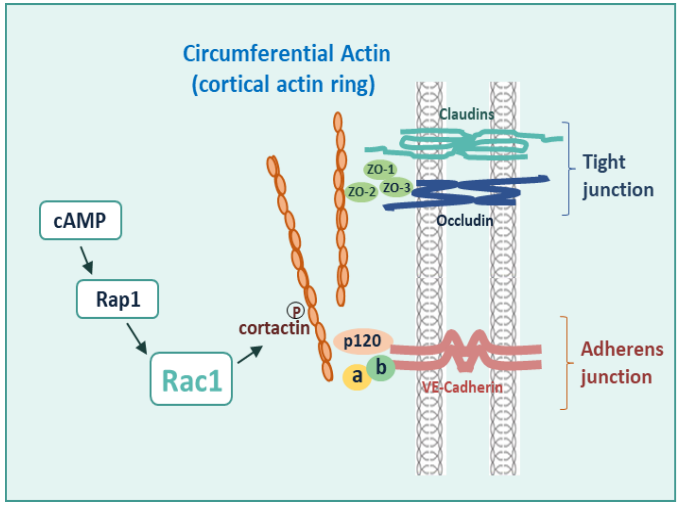


LPS : LipoPolySaccharide

- ✓내피세포 팽창(swelling) 억제
- ✓접합 완전성(integrity) 유지
- ✓LPS 로 인한 비 정상적 내피세포
- ✓caveolae & vesicle 형성 억제

CU06-1004 의 작용기전

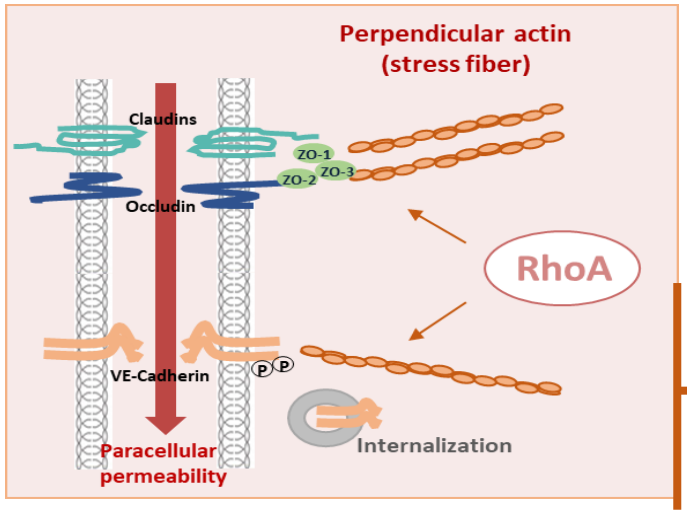
혈관벽 안정화 (장벽유지)

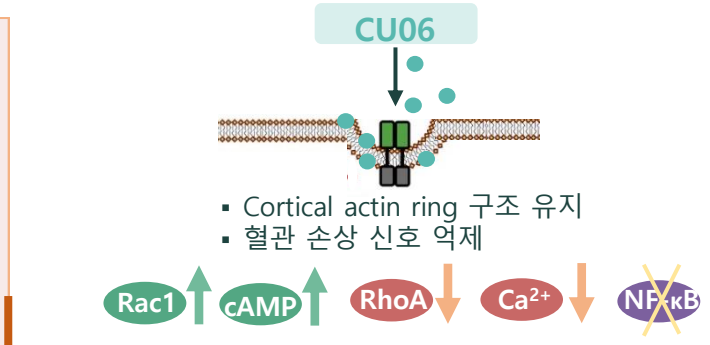


내피세포 활성인자

- VEGF
- Thrombin
- Histamine
- TNF-a
- IL-1b
- Ang-2
- Mcp-1
- LPS
- Bradykinin etc

혈관벽 불안정화 (장벽파괴)





장벽 강화 신호

- 세포막 접합 안정화 관련 small GTPases **Rac1 활성화**
- **Cortactin 인산화로 cortical actin ring 구조 유지**
- VE-cadherin, Occludin 단백질 인산화 억제 및 세포막 안정화

투과성 증가 신호

- **RhoA/Rock** 활성화로 stress fiber의 형성
- **세포 수축관련** 세포질 Ca^{2+} 증가
- **VE-Cadherin 등 연접단백질 인산화 및** internalization

CU06-1004의 작용기전에 대한 큐라클의 연구논문

효능	내피세포 유형	활성인자 또는 조건	관련 신호전달기전	관련 논문
세포사멸 억제	HUVEC, HREC, HBMEC, HCMEC	혈청 제거	AKT, eNOS 활성화	Bioorg Med chem 2010 J Urol 2016 EMM 2022
과투과성 억제	HUVEC, HREC, HBMEC	VEGF, Bradkynin, Histamine, IL-1β, IL-17, MCP-1, Thrombin, TNF-α, H_2O_2	cAMP 활성화 Rac1 활성화 및 RhoA 억제 Cortactin 인산화 세포내 Ca^{2+} 억제	Eur J Pharmacol 2011 BBRC 2013 J neuroinflam 2017 Frontier in Immuno 2022
내피세포 연접 안정화	HUVEC, HBMEC	VEGF, Bradkynin, Histamine, IL-1β, IL-17, MCP-1, Thrombin, TNF-α, H_2O_2	VE-cadhein 인산화 억제 부착(AJ)연접 및 밀착(TJ)연접 단백질 분해 억제	Eur J Pharmacol 2011 BBRC 2013 J neuroinflam 2017 Frontier in Immuno 2022
Cortical actin ring 구조 유지	HUVEC, HBMEC	VEGF, Bradkynin, Histamine, IL-1β, IL-17, MCP-1, Thrombin, TNF-α, H_2O_2	cAMP 활성화 Rac1 활성화 및 RhoA 억제 Cortactin 인산화 세포내 Ca2+ 억제	BBRC 2013 J neuroinflam 2017
염증 억제	HUVEC, HBMEC	IL-1β, TNF-α, LPS	NF-κB 활성화 억제 접착 단백질(ICAM-1, VCAM-1) 발현 감소 염증 세포 부착 억제	J neuroinflam 2017 J Mol Med 2020 Frontier in Immuno 2021
항산화	HUVEC, HBMEC	IL-1β, TNF-α, H_2O_2		J neuroinflam 2017 Submission 2022
내피세포 노화 방지	HUVEC, HBMEC	장기간 계대배양, H_2O_2	β-galatosidase 및 p16, p21 감소	Submission 2022

- HUVEC (Human umbilical vein endothelial cells) :탯줄 혈관으로부터 유래된 내피세포
- HREC (Human Retinal **Endothelial Cells) : 인간 망막혈관으로 부터 유래된 내피세포**
- HBMEC (Human Brain Microvascular Endothelial Cells): 인간 뇌 모세혈관으로 부터 유래된 내피세포
- HCMEC (Human Cardiac Microvascular Endothelial Cells): 인간 심장 모세혈관으로 부터 유래된 내피세포

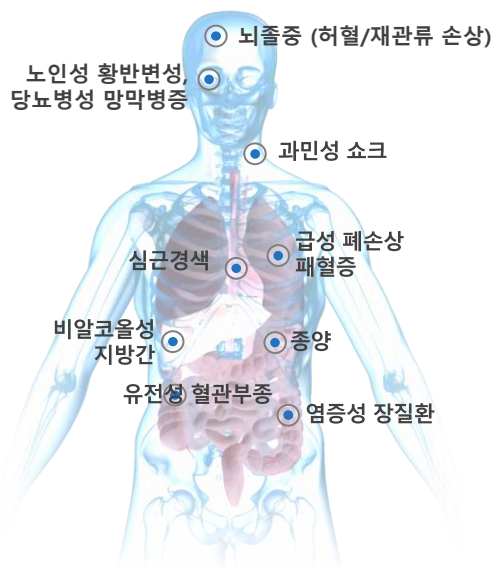
CU06-1004: SOLVADYS®를 통해 발굴한 최초의 저분자화합물 신약

8종의 혈관내피기능장애 관련 질환 동물모델을 통해 효능 입증

약어

ALI: Acute Lung Injury
ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome
LPS: Lipopolysaccharide
IR: Ischemia-Reperfusion
MCAO: Middle Cerebral Artery Occlusion

ST: Streptozotocin
CNV: Choroidal NeoVascularization
KO: Knock-Out
DSS: Dextran Sulphate Sodium
NASH: Non-Alcoholic SteatoHepatitis



CU06 투여
`8종의 혈관 내피기능 장애 관련 질환 동물모델

혈관부종 감소
→ 정상 혈관 구조 및 내피세포 연접 유지

염증 및 조직손상 감소
→ 염증관련 바이오 마커 감소

탁월한 증상 개선 효과
→ 혈관 내피기능장애 차단이
새로운 치료개념으로의 유효성 및 가치 입증

CU06 Efficacy and MOA in disease models related to Vascular Endothelial Dysfunction

질환	동물 종류	질환유도 방법	부종	혈관 구조	염증	염증 바이오마커	증상 개선효과	투여경로
[1] 급성 폐손상	Mouse	LPS	감소	유지	감소	TNF-α, IL1-β 감소	입증	경구
		Cecal ligation			감소	TNF-α, IL1-β, IL-6 감소	입증	경구
	Dog	LPS	감소		감소	TNF-α, IL-6, IL-18, MCP-1 감소	입증	경구
[2] 심근경색 (허혈/재관류 손상)	Rat	Left artery ligation	감소	미세혈관 유지	감소		입증	정맥
	Pig	Left artery ligation					진행중	경구
[3] 뇌졸중 (허혈/재관류 손상)	Mouse	MCAO	감소	유지	감소		입증	경구
	Rat	MCAO	감소	유지	감소		입증	정맥
[4] 황반부종	Mouse	ST-induce diabetes	감소				입증	경구
	Dog	CNV	감소	유지			입증	경구
[5] 유전성 혈관부종	Mouse	Bradykinin C1 inhibitor KO	감소				입증	경구
[6] 궤양성 대장염	Mouse	DSS	감소	유지	감소	TNF-α, IL1-β, IL-6 감소	입증	경구
[7] 비알코올성 지방간	Mouse	High fat diet		섬유화 감소	감소	TNF-α, IL1-β, IL-6 감소	입증	경구
[8] 종양	Mouse	MC-38 syngenic	감소	유지			입증	정맥

CURACLE

3. 글로벌 차세대 혈관질환 파이프라인

[CU06] 당뇨병성 황반부종 및 습성 황반변성

[CU104] 궤양성 대장염

[CU105] 유전성혈관부종

[CU106] 면역항암제(병용)

[CU01] 당뇨병성 신증

[CU03] 습성 황반변성

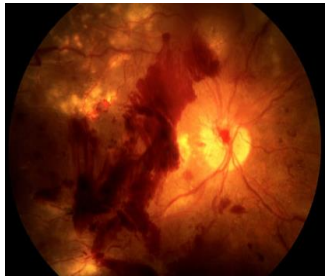
Oncology 파이프라인(CU04,CU05)

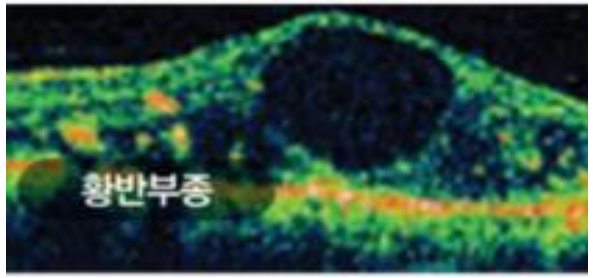
[CU06] 당뇨병성 황반부종/습성 황반변성의 병태생리와 치료법

1 병태생리

당뇨성 황반 부종(DME)

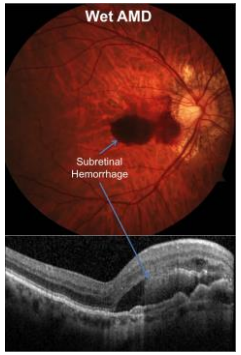
: 당뇨로 인해 모세혈관이 폐쇄되어, 망막의 부종이나 미세 출혈로 인한 시력장애를 일으키는 질환

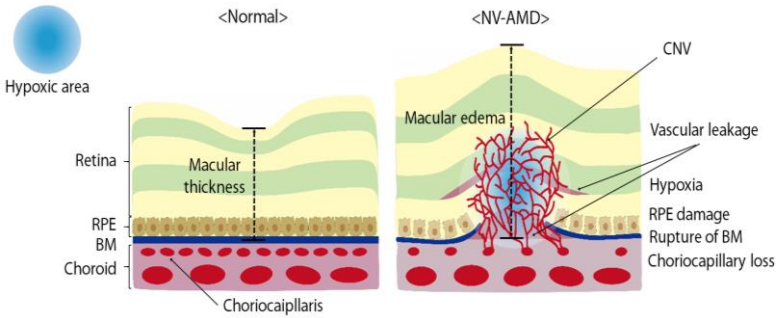




습성 황반변성(wet AMD)

: 노화 등으로 혈관의 비정상적인 성장과 부종 발생으로 시력 장애를 일으키는 질환

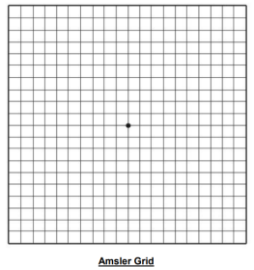




Sci Adv (2019) Sci. Adv. 2019

2 표준 치료*

경증/중등도



AREDS FORMULA

AREDS 2 FORMULA

중등도/중증

약물명	상품명	타겟	투여경로
Ranibizumab	Lucentis	VEGF-A	안구내주사
Aflibercept	Eylea	VEGF-A, PIGF	
Brolucizumab	Beovu	VEGF-A	
Faricimab	Vabysmo	VEGF-A, Ang-2	

* Source: AMD Treatment Guidelines, Dept. of Ophthalmology, Harvard Medical School

3 미충족 의료 수요

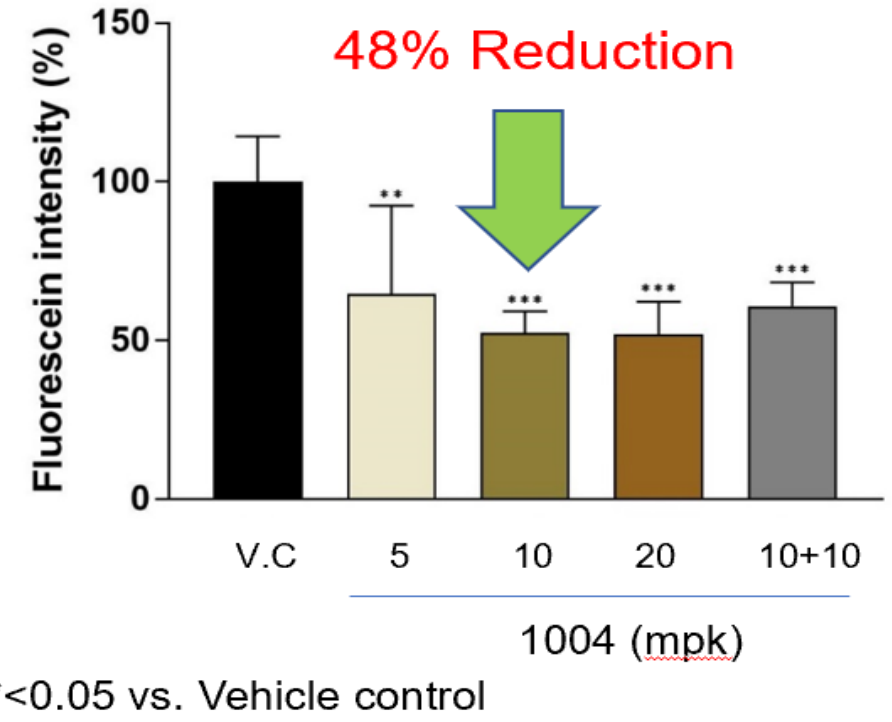
- Anti-VEGF 효과 불충분 / 무반응 비율 40%**
- 안구 직접 주사에 따른 감염위험/공포감/환자 불편
- 주사 투여 횟수 한계 (지속, 장기적인 치료 어려움)
- 경증/중등도 환자를 위한 치료 대안 부족

** Source: Eye (2015) https://doi.org/10.1038/eye.2015.48

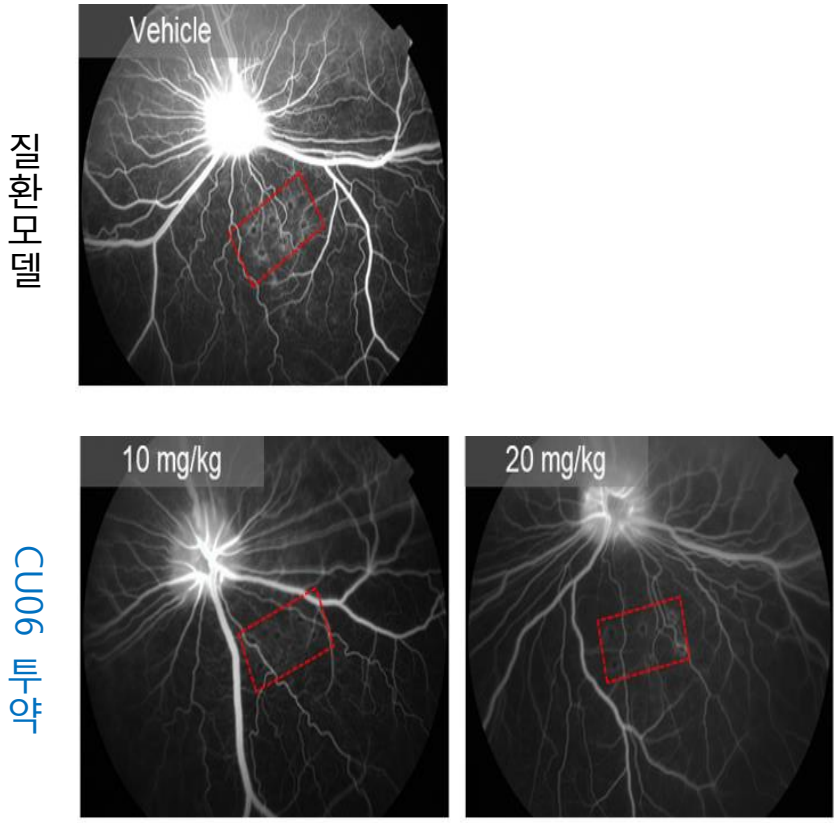
[CU06] 동물모델에서 우수한 효능 입증

4 CU06의 우수한 신생혈관 생성 억제 효과 (비글견모델)

기존주사제(Anti-VEGF 치료제, Eylea) 35% vs CU06(경구 투여) 48%* 우수한 효능
Ang2에 의한 혈관누수도 효과적으로 억제



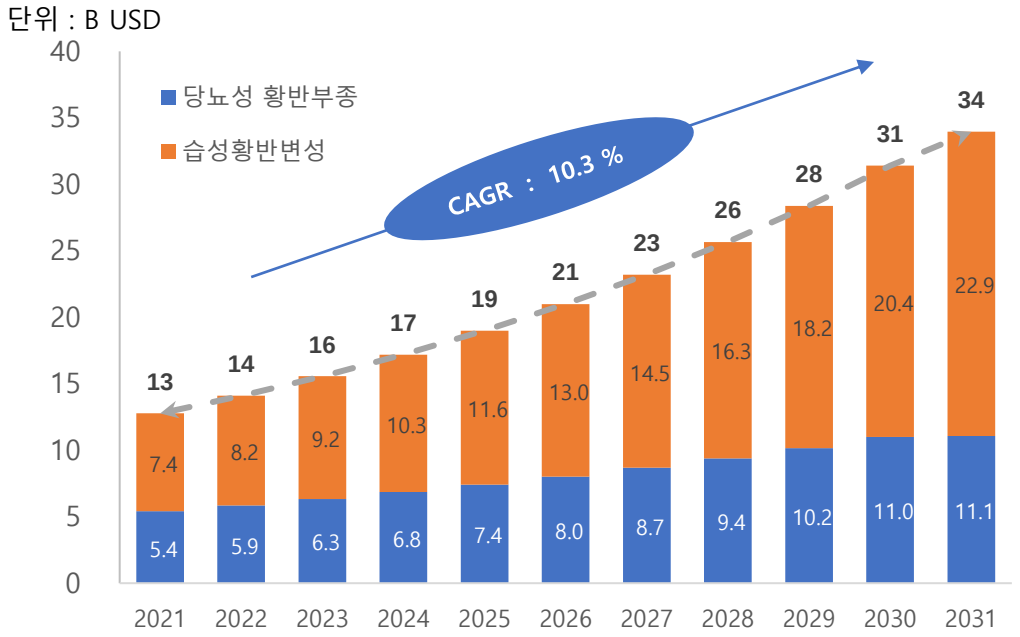
CU06 투약 후 신생혈관 생성억제



*Head-to-Head 연구 결과 아님

[CU06] 고령화 및 당뇨병 증가에 의해 폭발적인 시장 성장 예측

5 시장 현황 및 전망



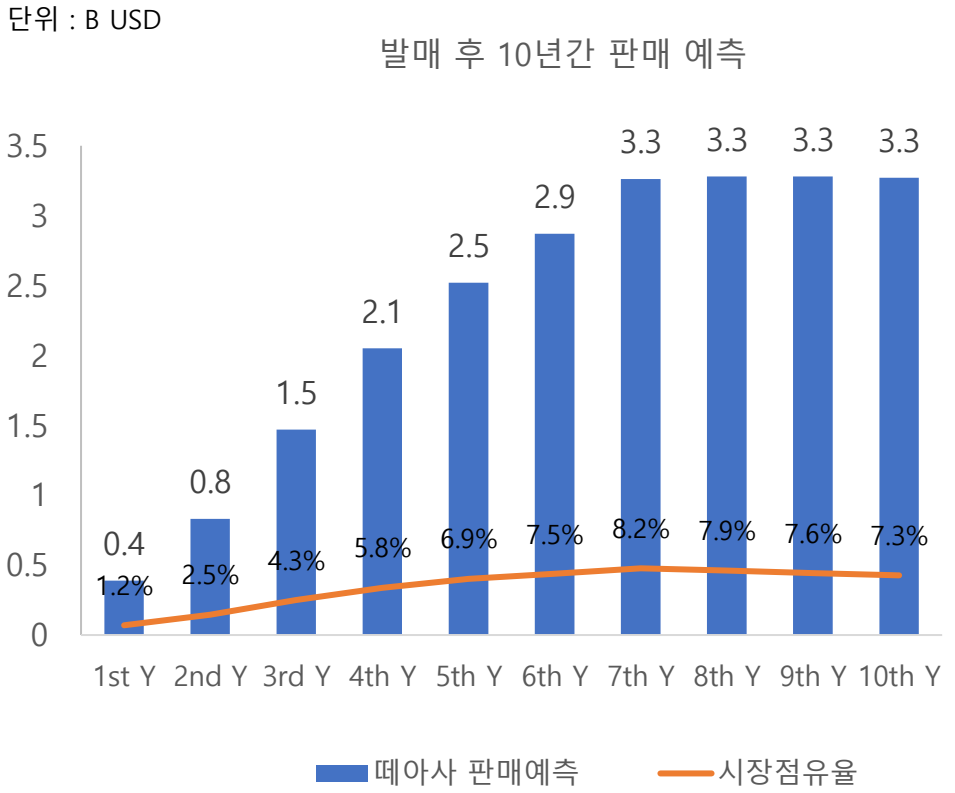
[전체 시장]
- 주요 7개국 : 미국, EU 5국, 일본

[당뇨병성 황반부종]
- 2021년 : 5.4 B USD
- 2031년 : 11.1 B USD
- CAGR : 8.2 %

[습성 황반변성]
- 2021년 : 7.4 B USD
- 2031년 : 22.9 B USD
- CAGR : 12 %

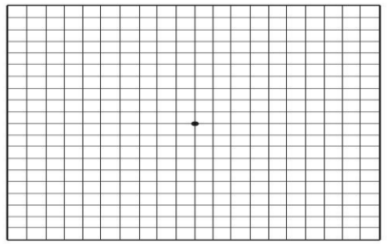
Source: Global Data Market Forecast 2021–2031, 2022

6 Théa 판매 예측 및 예상 시장 점유율 (%)



Source: TOI's Consulting in 2021

[CU06] Treatment Paradigm Shift (당뇨병성 황반부종, 습성 황반변성)



환자 모니터링

경구용
Endothelial Dysfunction
Blocker

안구내 직접 주사제

위 이미지는 실물과 다를 수 있습니다

[CU06] 치료 효과에 따른 CU06 약물 개발 전략 (후기임상 포함)

AREDS formulation

AREDS FORMULA

AREDS2 formulation

AREDS 2 FORMULA

경구용
Endothelial Dysfunction Blocker

안구내 직접 주사제

치료효과 가정	CU06 > 주사제 (동물실험결과)	CU06 =< 주사제	CU06 << 주사제
CU06 약물 개발 전략	CU06: 주치료제	CU06으로 우선 치료 후 효과 부족 환자들은 주사제로 step up	• 병용투여 요법 • 적응증 확장 (mild to severe)

[CU06] 2021년 10월 Théa 로의 License Out(아시아 제외 Global)

Technology Licensing and Collaboration on Development

- CU06 의 당뇨병성 황반부종/습성 황반변성에 대한 기술 이전(2021.10.27)
- 임상개발 및 상업화에 대한 협력
  - 떼아 : 글로벌 과학자문단 구축, 2상 임상을 위한 제반비용 부담
  - 큐라클 : 임상연구 진행, 상업화 과정

SERVICES NEWS EDUCATION ABOUT US

Macular Edema and Wet-AMD

Technology licensing and collaboration agreement signed with Théa, the leading independent European ophthalmology company, for a 'diabetic macular edema and wet-AMD treatment' drug candidate.

- Up to $2 billion in total payments, including upfront payment, payments for development and regulatory milestones, and royalties anticipated to be paid.
- Technology transfer and collaboration targeting all countries of the world except Asia.

October 27, 2021 11:47 AM Eastern Daylight Time

SEOUL, South Korea--(BUSINESS WIRE)--CURACLE, a Korea based biopharmaceutical company, today announced that it has entered into an exclusive license and collaboration agreement with Théa Open Innovation, the sister company of Théa, Europe's one independent ophthalmic company with a 150-year history, for the development and commercialization of CURACLE's CU06-RE, that has the potential to become the first orally administered treatment for diabetic macular edema and wet age-related macular degeneration (wet-AMD).

Under the terms of the agreement, CURACLE will receive an upfront payment of $6 million and could receive up to an additional $157.5 million in potential development, regulatory and sales milestones, as well as royalties on sales of CU06-RE is successfully developed, which will entitle CURACLE to receive up to $2 billion in total payments. Théa and CURACLE will closely collaborate on the clinical development of this novel oral drug. CURACLE will be responsible for the Phase I and II clinical studies with TOI providing its infrastructure support. Further, under the terms of the agreement, CURACLE will retain the marketing rights in all Asia countries and Théa will have the marketing rights in all other countries.

2 Bil USD deal amount

- Upfront : 6 M USD
- Milestone : 157.5 M USD
- Royalty : 8% of net sales (떼아 판매예측 기준, 10년간 약 1.85 B USD)

Global (ex. Asia)

- 떼아 : 아시아를 제외한 전 세계 지역
- 큐라클 : 아시아 지역 판권에 대한 추가 L/O 진행 중

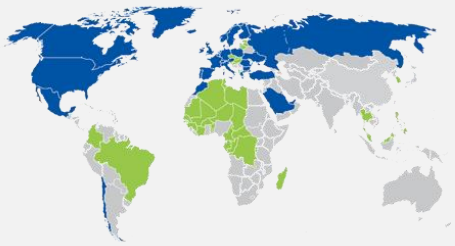
Théa - 150 years dedication to ophthalmology

Théa
let's open our eyes

One of the Global Leaders in Ophthalmology Market

Global Presence

70
countries



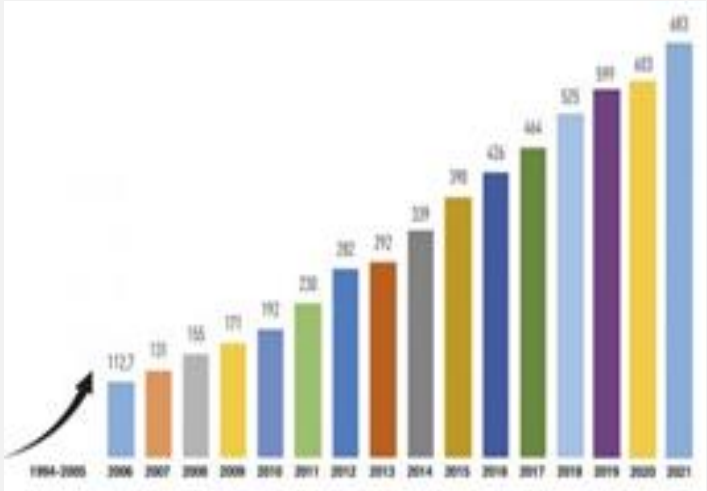
Full Range of Product / All area of Ophthalmology

> 200

- Cornea: allergy, dry eye etc
- Glaucoma
- Retina
- Ocular infections
- Eye surgery

Fast Growing

>10 %
CAGR (2011~2021)



Source: https://www.laboratoires-thea.com/

Théa – 안과영역 리더십을 위해 5가지 적응증에 걸쳐 포트폴리오 확보

Partner	Indication	Technology	Pipeline	R&D Status
큐라클(한국)	• 당뇨병성 황반부종 • 습성 황반변성	저분자 화합물	CU06	당뇨병성 황반부종 임상2a상 진행 중(2022.09) 예상 완료 시기 : 2023년 말
올릭스(한국)	• 건성&습성 황반변성 • 망막하 섬유증&습성 황반변성 • 망막색소변성증	siRNA (짧은 단백질 간섭)	OLX301A OLX301D OLX304C	임상1상 IND 승인(2022.08)
Coave(프랑스)	• 망막색소변성증	유전자 치료 (AAV-Ligand 접합 플랫폼)	CTx-PDE6b	임상1/2상 진행 중(2017.11)) 예상 완료 시기 2022.01- 개시 2026.12 – 종료
Nevakar(미국)	• 망막색소변성증 – 유전성 망막이영양증	AAV-Ligand 접합 플랫폼	NVK-002	임상3상 진행 중(2025년 상용화 예상) *
Ripple(캐나다)	• 당뇨병성 황반부종 • 망막정맥폐쇄 • 비감염성 포도막염	IVT(덱사메타손 방출 임플란트)	IBE-814 IVT	임상2상 진행 중 (2020.10) 예상 완료 시기 2022.04 – 개시 2023.06 – 종료

경구

안구내 주사

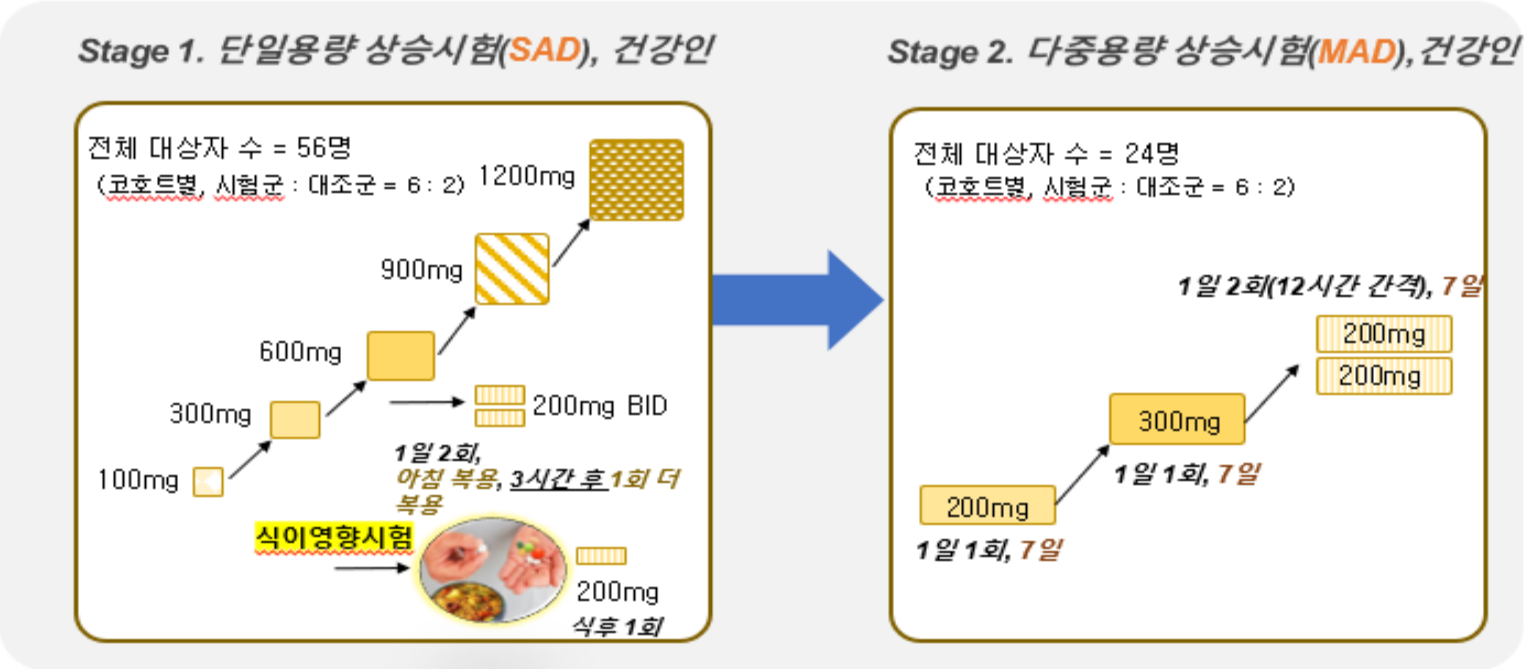
Remarks
* : 희귀질환

source : https://www.laboratoires-thea.com/
https://clinicaltrials.gov/ct2/home

[CU06] 당뇨병성 황반부종(DME) 미국 임상2a상 FDA 승인 및 개시

2022년 6월 미국 임상 1상 (미국) 완료, 9월 임상 2a 상 FDA 승인 및 10월 개시

임상 1상 단일상승용량 시험 (미국) → 임상 1상 다회상승용량 시험 (미국) → 임상 2a상 시험 (미국)



최대 용량 1200mg까지 중대이상반응 (SAE) 없음

※ SAD+food effect study with 56 subjects completed in Nov 2021 and no SAEs or adverse events related to changes in vital signs or EKGs were reported.

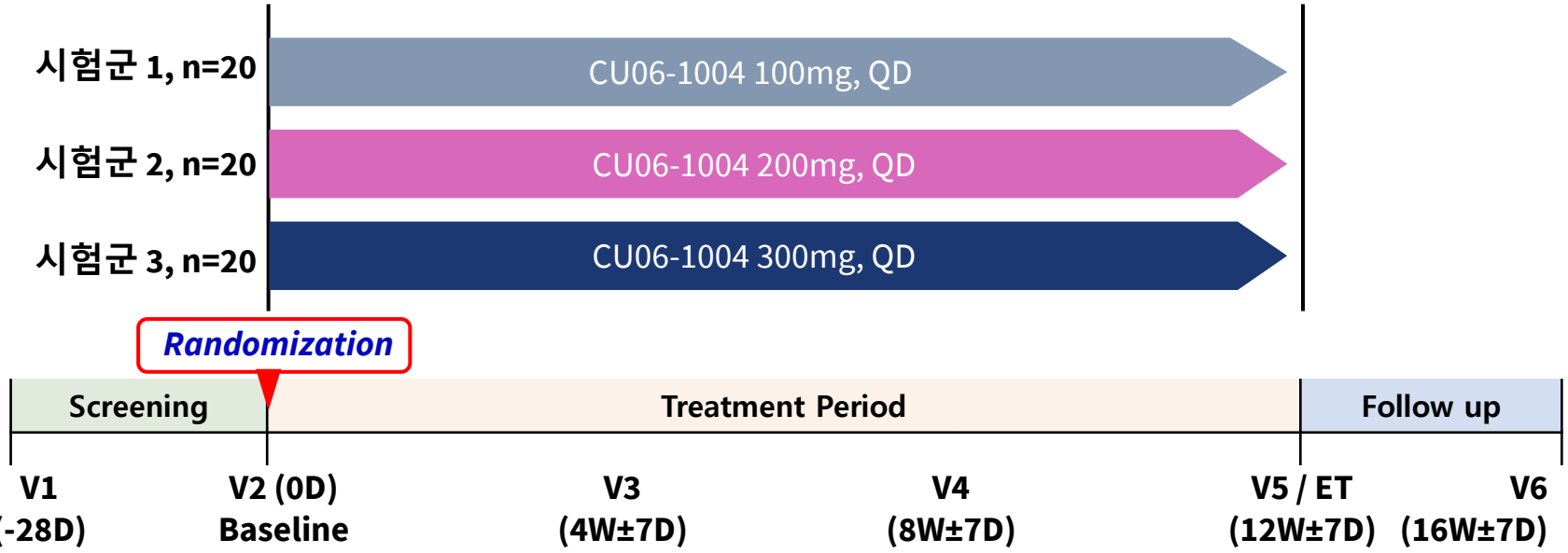
미국 임상2a상 개시 (2022년 10월)

[CU06] 미국 임상2a상 시험 디자인 및 진행과정 (DME)

Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CU06-1004 for 12 Weeks : 당뇨병성 황반부종(DME) 환자 대상

*** Randomized, Open-label, Parallel-group, Multi-center Phase 2a Study**

- Protocol No.: CU06-RE-P2A-01
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05573100



임상연구 마일스톤

- 연구자 미팅
- 첫환자 등록예정
- 중간 분석
- 마지막 환자 등록
- 데이터 분석
- CSR

**[Stratification factor] Treatment-naïve (50%) : Non-treatment-naïve (50%) = 1:1*

[CU06] 글로벌 임상2a상 SAB (Scientific Advisory Board)

David Lally, MD

- New England Retina Consultants

Jeffrey S. Heier, MD

- Co-President & Medical Director, Ophthalmic Consultants of Boston
- Assistant Professor, Ophthalmology, Tufts University School of Medicine

Coordinating Investigator

Charles C. Wykoff, MD PhD

- Retina Consultants of Texas
- Retina Consultants of America
- Houston Methodist Hospital & Blanton Eye Institute

Carl D. Regillo, MD

- Director, Retina Service Wills Eye Hospital
- Professor of Ophthalmology Thomas Jefferson University Philadelphia, PA

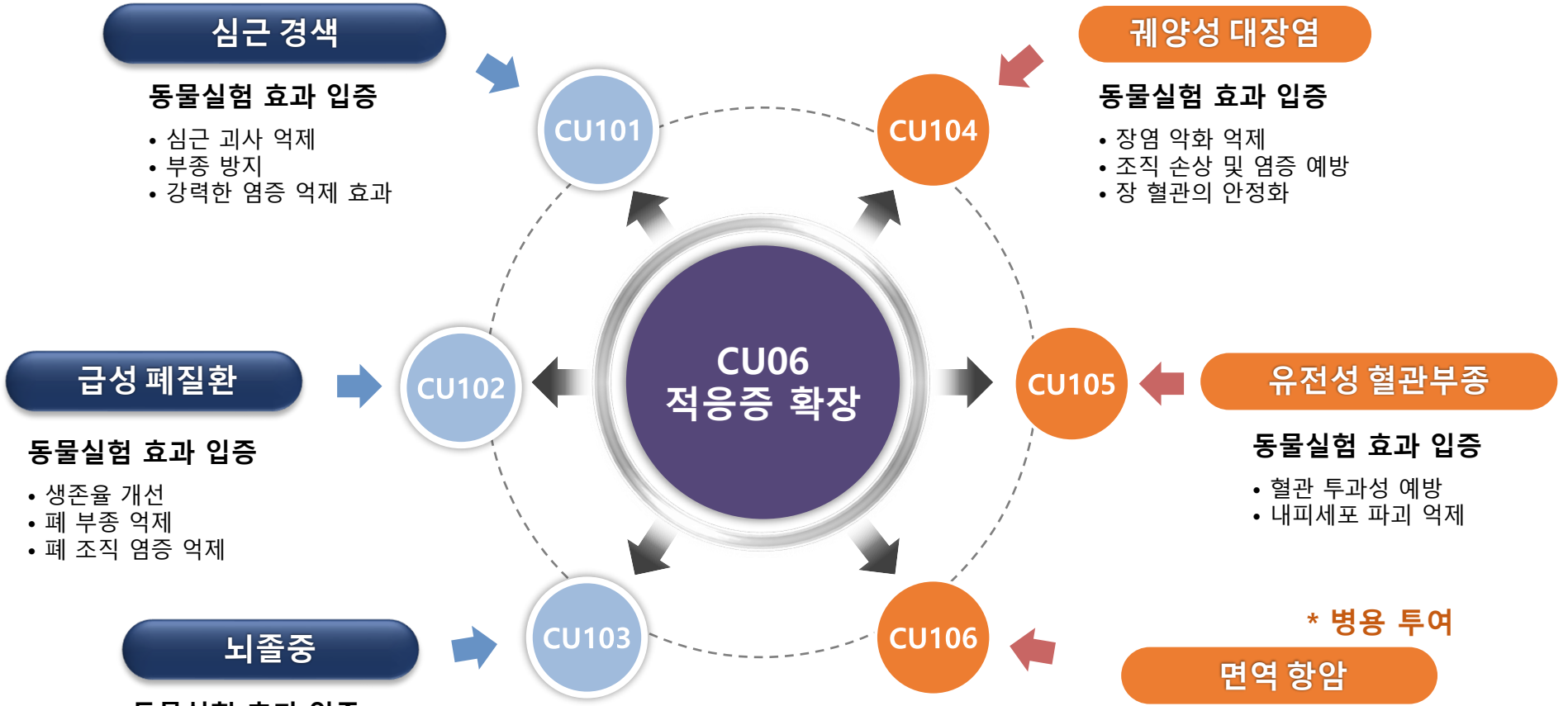
David S. Boyer, MD

- Retina-Vitreous Associates Medical Group
- Cedars-Sinai Medical Center
- PIH Health Good Samaritan Hospital

Se Joon Woo, MD, PhD

- Retina Bio&Data Science Center, Seoul National University Bundang Hospital (SNUBH), South Korea

CU104~CU106: New Project Prioritization



Strategic Prioritization

: 최고 전문가 그룹과 의학적 차별화 가능성과 시장성을 기준으로 우선순위 결정

서울아산병원 Asan Medical Center

SAMSUNG 삼성서울병원

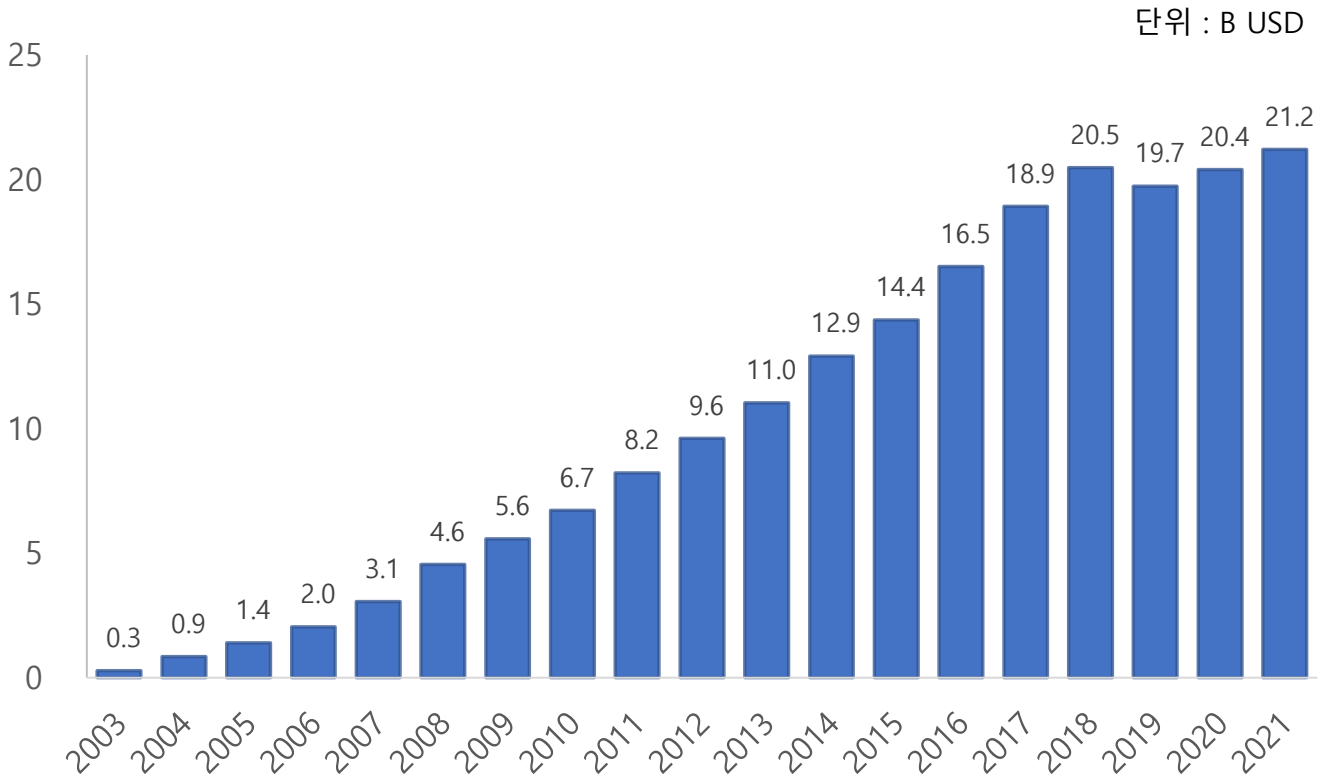
연세대학교 YONSEI UNIVERSITY

서울대학교

IQVIA

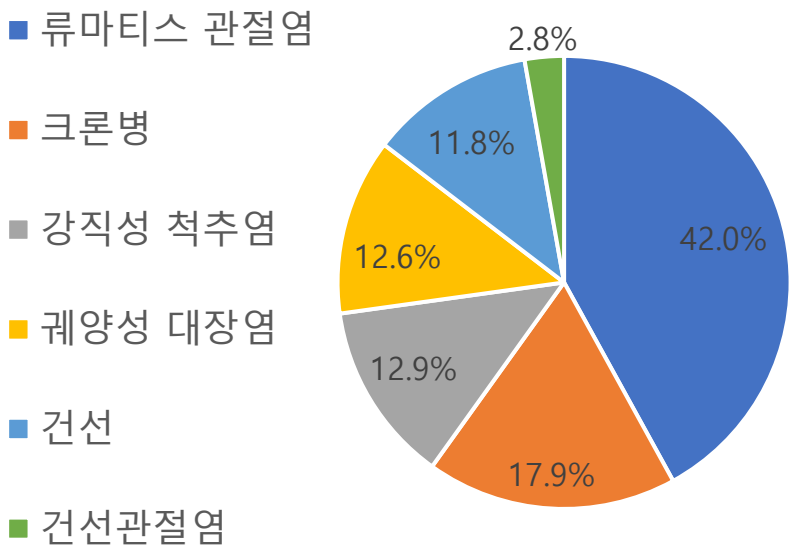
휴미라 (Abbvie) - 적응증 확대 & 지속적인 성장

- 상 품 명 : 휴미라(Humira, adalimumab)
- 성 분 명 : 아달리무맙(adalimumab) , anti-TNF-alfa
- 제 조 사 : Abbvie
- 발매 년도 : 2003년



Source: 하나금융투자 제약 바이오 Overweight, 2019 / Evaluatepharma 2019

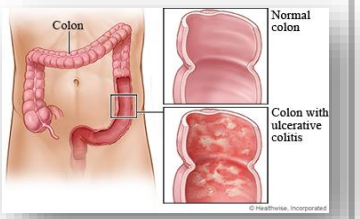
허가 적응증 / 판매 비율



[CU104] 현존 궤양성 대장염 치료법의 한계

1 병태생리

- **<u>대장의 점막 또는 점막하층에 국한된 염증을</u>** 특징으로 하는 원인 불명의 만성 염증성 장 질환
- 반복적인 치료노출에 따라 치료효과가 감소하여 난치성
- 대장암이 위험이 증가
- 주요 증상으로 몸무게 감소, 복통, 설사, 혈변 침 점액변 등



▪ 발병률: 연간 10만명당 9~20건

2 표준 치료제

치료제 종류	2019
Aminosalicylates	24.4%
Steroids	0.5%
Immunomodulators	8.3%
Anti-TNF-alfa	34.8%
Anti-Interleukin Biologics	3.5%
Anti-Integrins	24.4%
Biosimilars	2.8%
JAK inhibitors	1.3%
S1P Receptor Modulator	0.0%

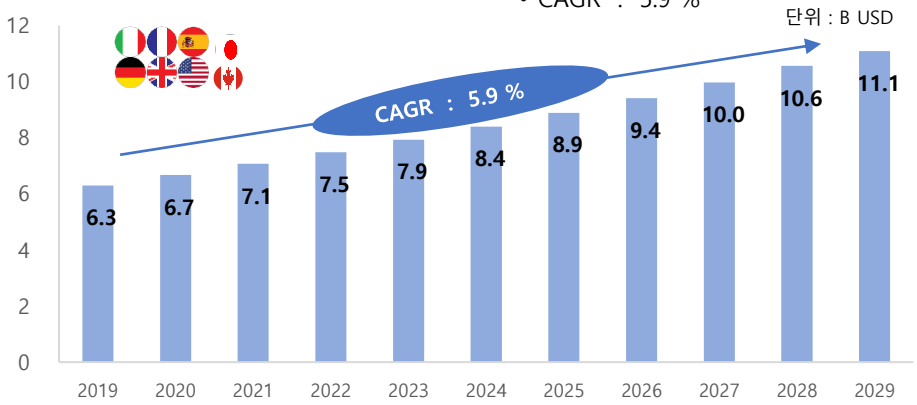
Therapeutic Ceiling

Source: Global Data Market Analysis 2019-2029, 2022

3 시장 현황

[전체 시장]
• 주요 8개국 : 미국, EU 5국, 일본, 캐나다

[궤양성 대장염]
• 2019년 : 6.3 B USD
• 2029년 : 11.1 B USD
• CAGR : 5.9 %



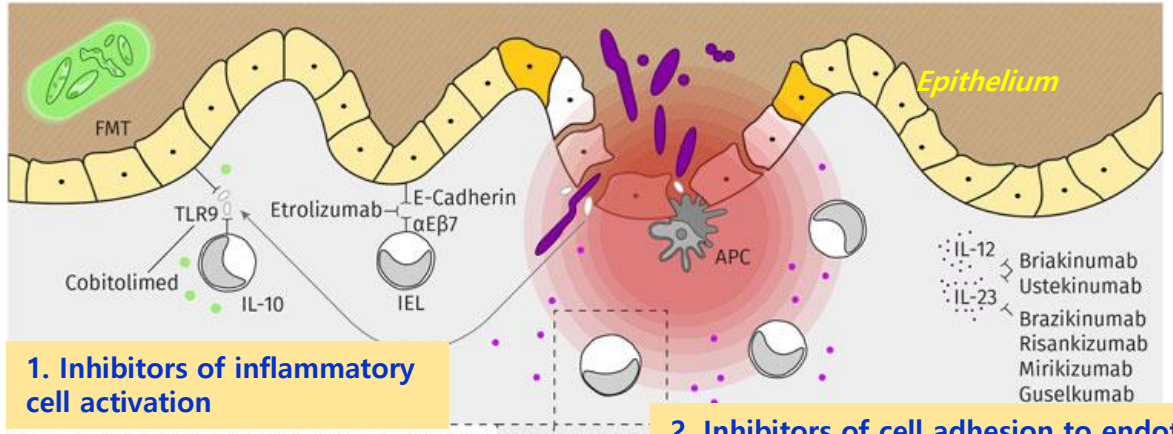
Source: Global Data Market Analysis 2019-2029, 2022

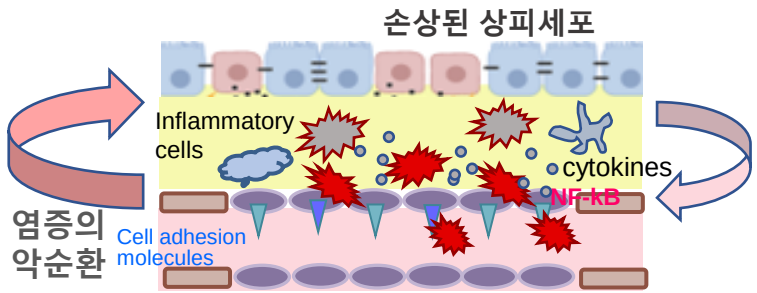
4 현재 치료제의 한계

1.제한된 효능: **관해율(Remission rate) * 은 상한선 20~30%를 넘지 않음**
2. 금기, 부작용, 약물 불내성(intolerance)
3. 환자 별 치료효과에 대한 변동성이 높음 (high variables)

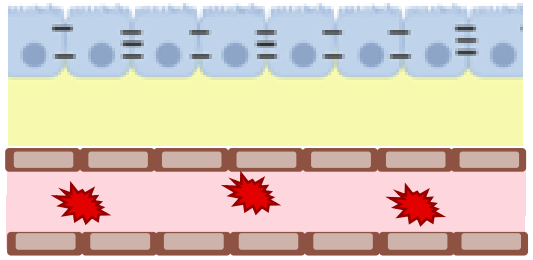
[CU104] 사용/개발중인 약물의 작용기전 모두 혈관과 관련

사용 및 개발 중인 UC의 주요 표적





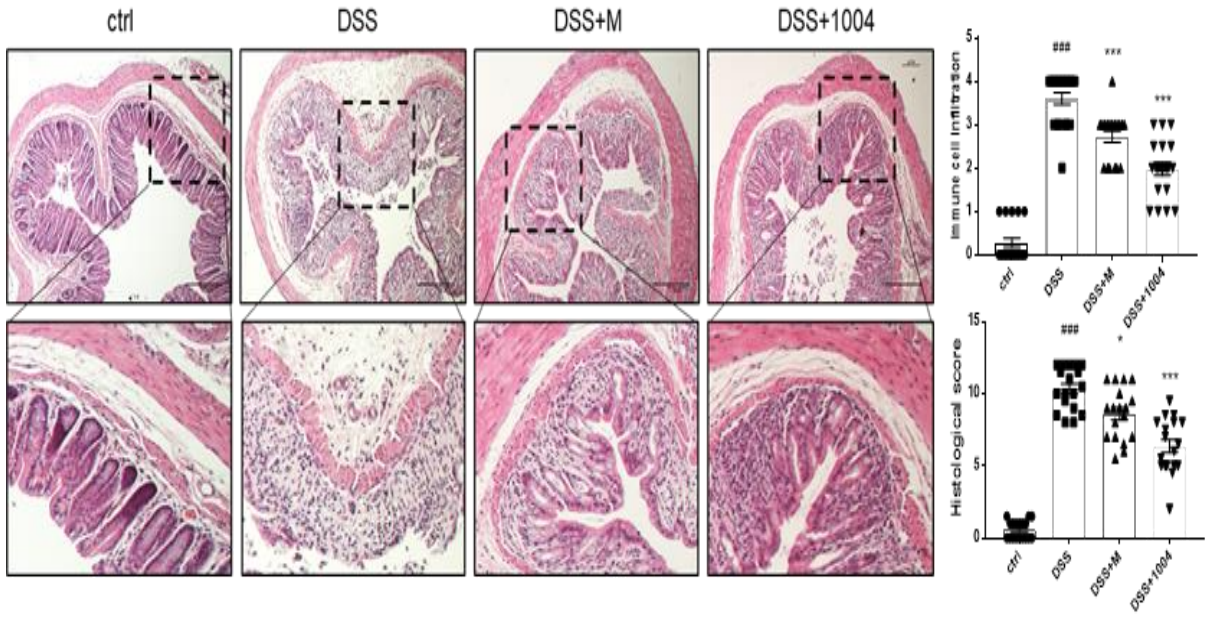
CU104
Endothelial dysfunction blocker
(내피 기능 장애 차단제)



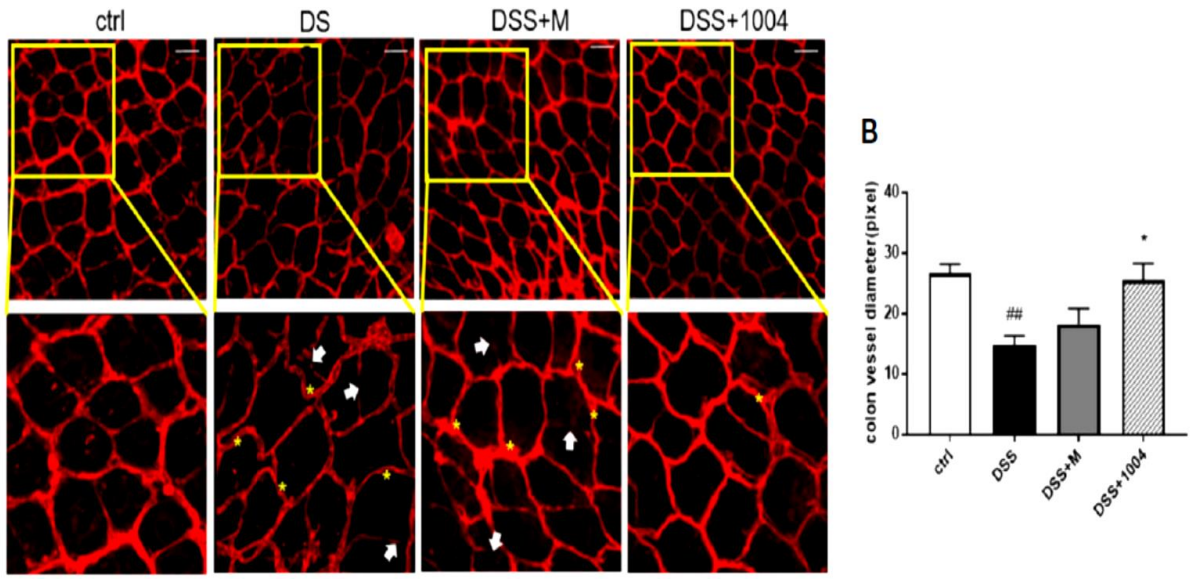
Adopted from Carsten Schmidt et al. Frontier in Pharmacology. 2021

[CU104] DSS 유도 급성 궤양성 대장염 모델

조직손상 방지 및 대장으로의 염증 세포 침윤 방지 효과



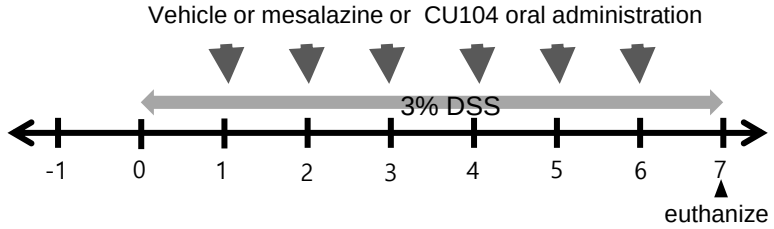
대장 혈관 안정화 효과: 대장 혈관의 직경 증가



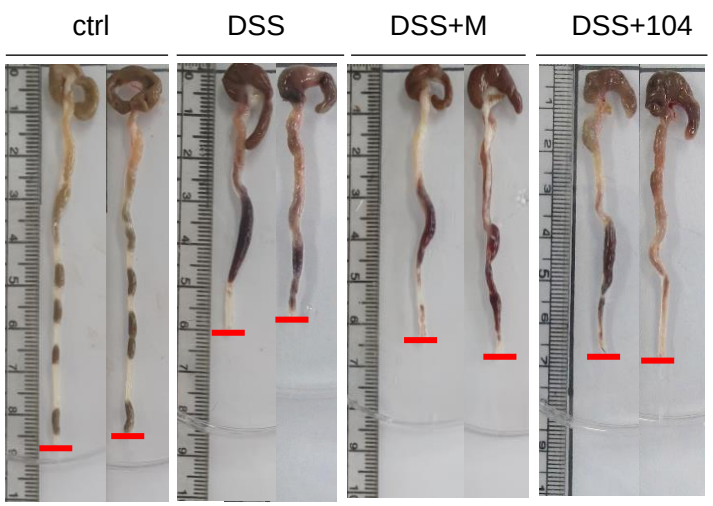
- Ctrl: Control
- DSS: Dextran Sodium Sulfate
- M: Mesalazine
- 1004: CU104

[CU104] DSS 유도 급성 궤양성 대장염 모델

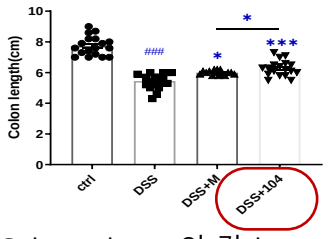
1 DSS (dextran sodium sulfate) 유도 급성 궤양성 대장염 모델



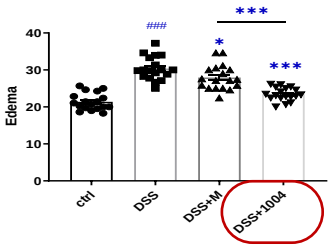
2 대장길이 증가 및 부종의 감소



Colon length 의 회복



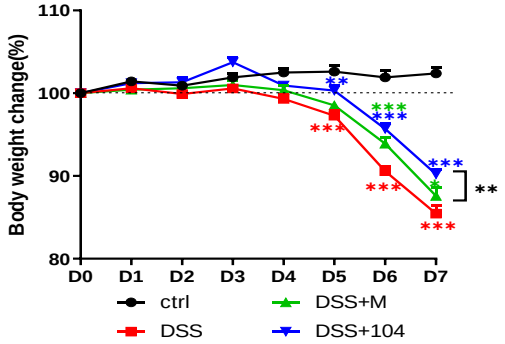
Colon edema 의 감소



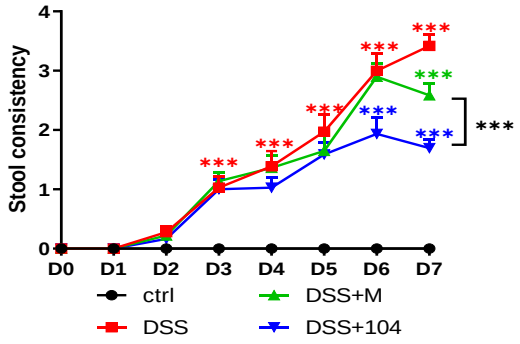
*Edema= Colon weight/length ratio

3 질병 활성 지표 (Disease Activity Index) 의 경감

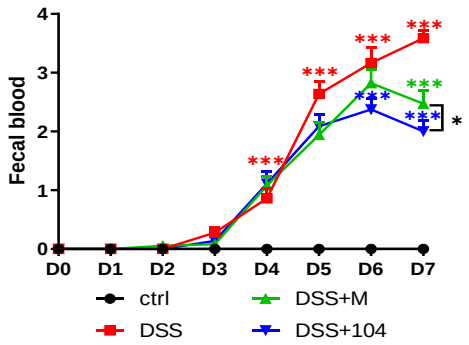
(A) Body weight loss



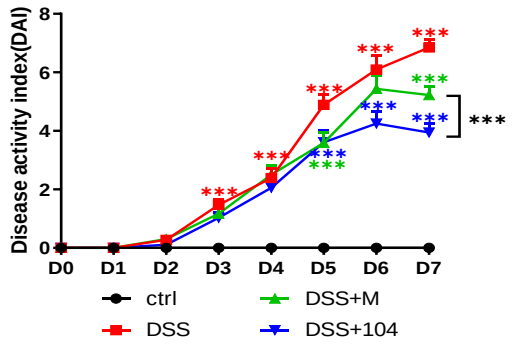
(B) Stool consistency



(C) Fecal blood

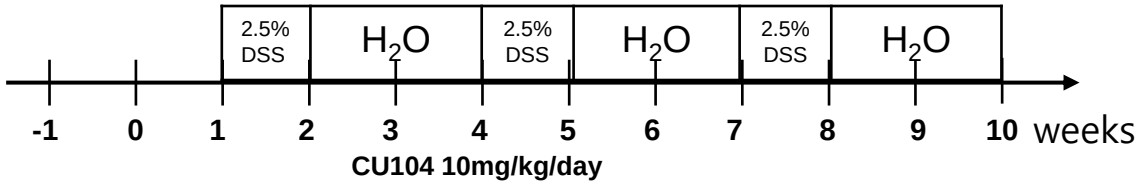


(D) Disease Activity Index

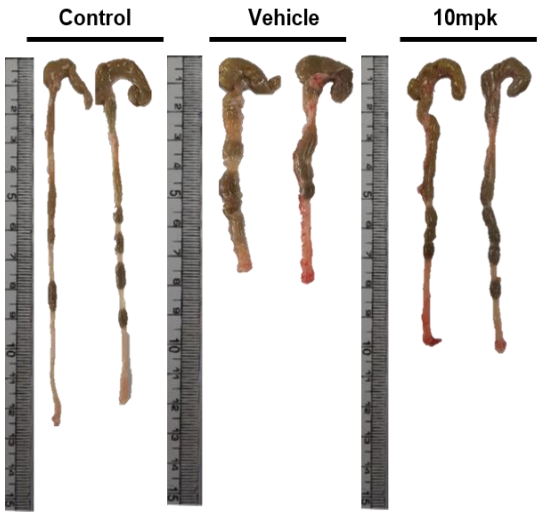


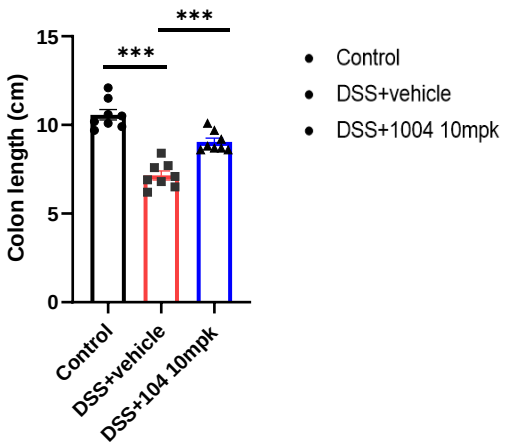
[CU104] DSS 유도 만성 궤양성 대장염 모델 (Chronic Colitis)

1 DSS (dextran sodium sulfate) 유도 만성 궤양성 대장염 모델(Chronic Colitis)

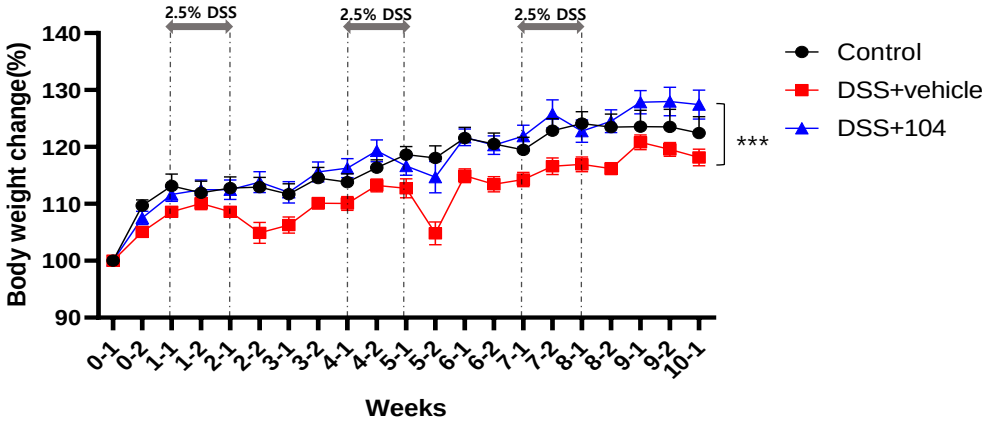


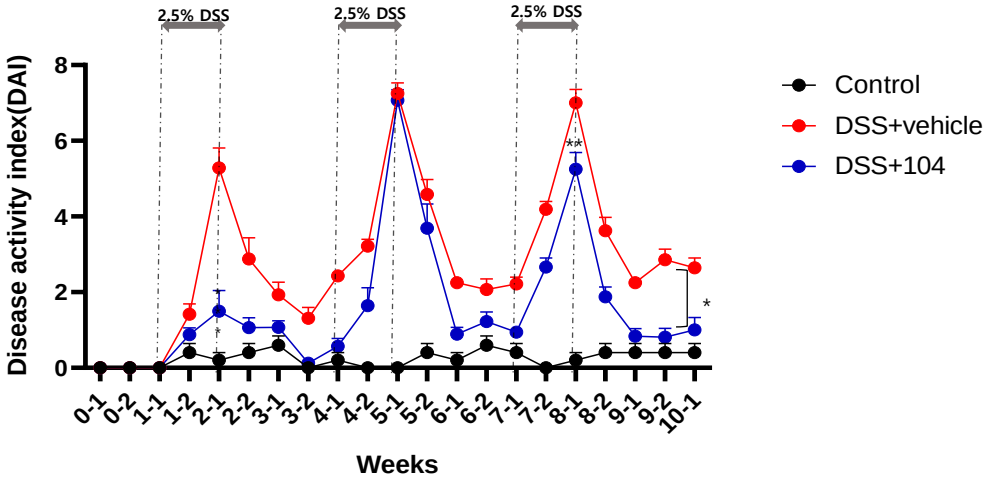
2 대장 길이의 감소





3 질병 활성 지표 (Disease Activity Index) 의 경감





[CU104] DNBS 유도 급성 궤양성 대장염 모델

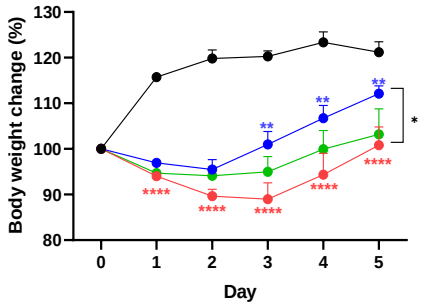
1 DNBS(Dinitrobenzene sulfonic acid) 유도 급성 궤양성 대장염 모델

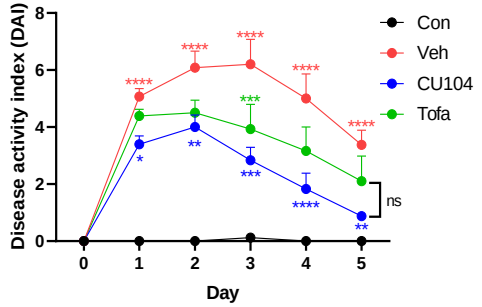
DNBS-induced acute colitis model

Intrarectal injection of 2% DNBS in 50% ethanol

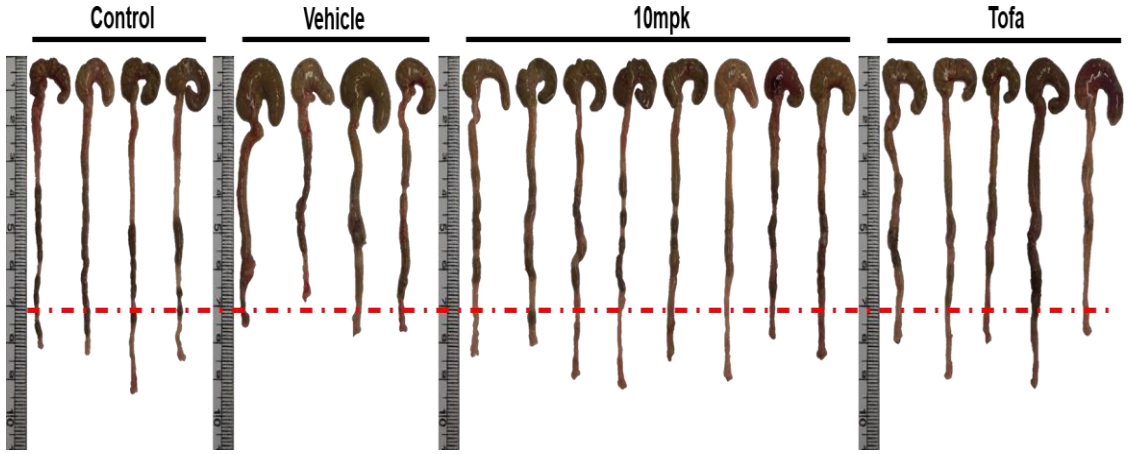
- **Tofa: Tofacitinib**

3 질병 활성 지표 (Disease Activity Index) 의 경감

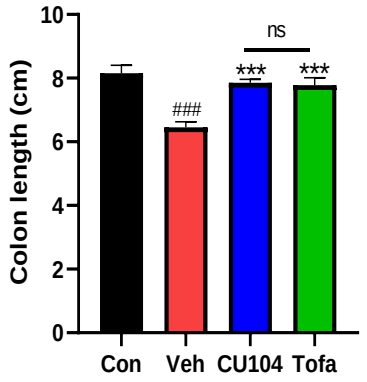




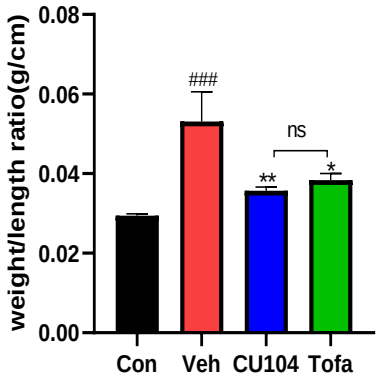
2 대장길이 증가 및 부종의 감소



Colon length 의 회복

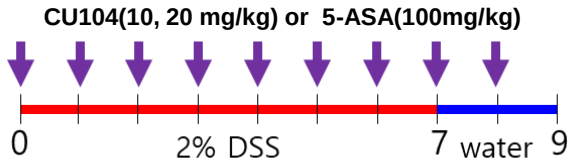


Colon edema 감소

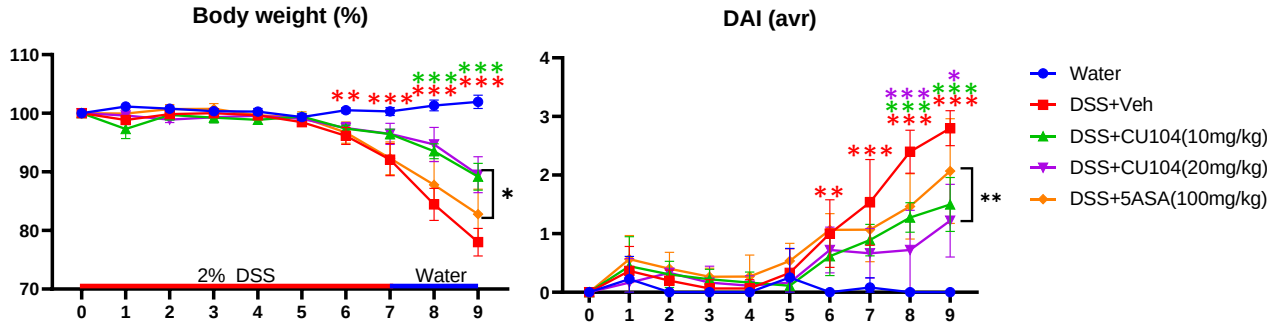


[CU104] IL-10 Knock-Out 마우스 궤양성 대장염 모델

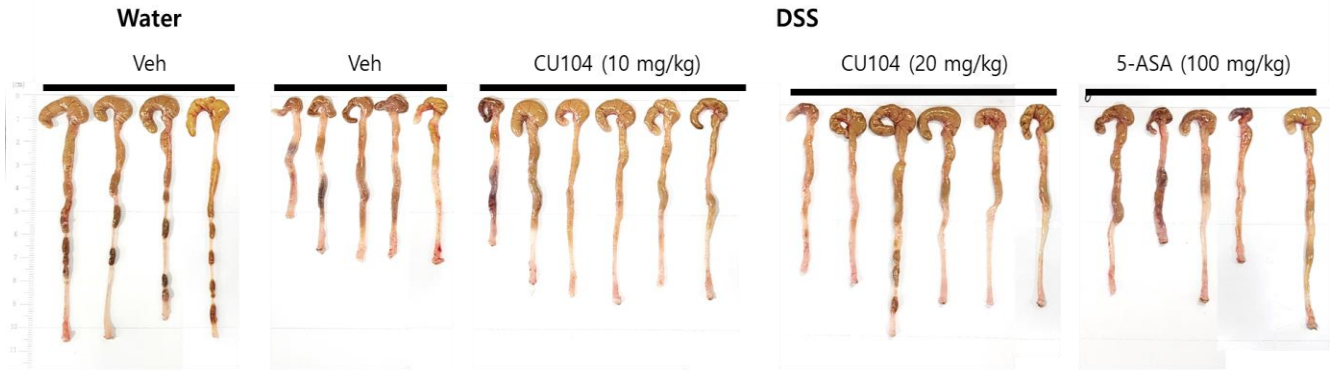
1 IL-10 KO 마우스 궤양성 대장염 모델

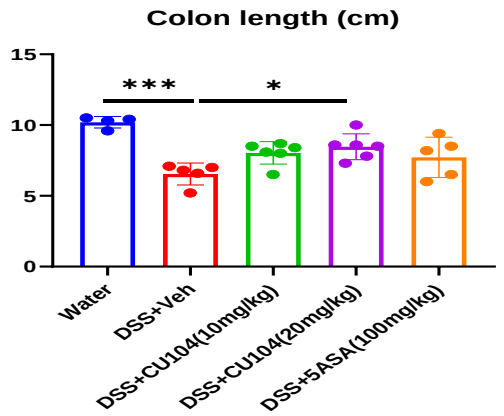


3 질병 활성 지표 (Disease Activity Index) 의 경감



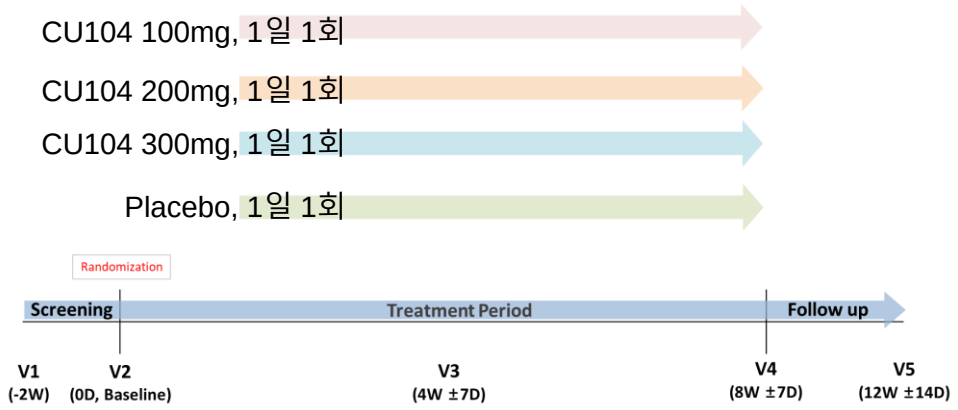
2 대장길이 증가





❖ 세브란스병원 소화기내과 천재희 교수님 연구실과 공동연구 진행 중

[CU104] 임상 2상 연구 디자인

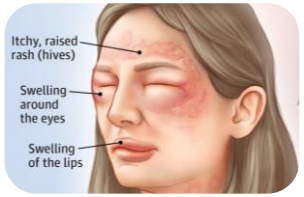
연구제목	활동성 궤양성대장염(Ulcerative Colitis) 환자를 대상으로 CU104의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위(Randomized), 이중 맹검(Double-Blind), 위약 대조(Placebo-Controlled) 임상 2상 시험
연구목적	• 활동성 궤양성대장염(UC) 환자에게 8주 간 CU104 경구 투여 시 안전성(safety)과 유효성(efficacy) 을 평가하고자 함 • 8주 차에 임상적 반응(clinical response), 임상적 관해(clinical response), 점막 치유(mucosal healing)로 측정되는 CU104의 유효성 평가 • 연구기간 중 CU104의 전반적 내약성(tolerability) 평가
연구 설계	
대상자 수	120 명 (각 Group당 30 명 환자)
평가지표	• 8주차에 임상적 관해(Clinical Remission) 에 도달한 환자 수 • 기저치 대비 총 Mayo Score의 변화 (Change from Baseline in Total Mayo Score) • 기저치 대비 부분 Mayo Score의 변화 (Change from Baseline in Partial Mayo Score) • 기저치 대비 조직학적인 평가의 변화 (Change from Baseline in Histologic Assessment) • 치료 유발 이상반응의 수와 중증도 (Number and Severity of treatment-emergent AE (TEAEs)

[CU105] 유전성 혈관부종 모델에서 동물실험 효능

유전성 혈관부종 이란 ?

1 정의

- ✓ C1-esterase inhibitor(C1-INH)의 유전적 결함에 의해반복적인 혈관부종이 발생하는 희귀질환(1:50,000)
- ✓ 깊은 진피, 점막하 및 피하 조직의 반복적인 non-pitting 부종 발작이 특징
- ✓ 사지, 얼굴, 위장관 및 후두에 대한 공격을 포함하고 일반적으로 5일 동안 지속
- ✓ 3가지 유형
  - ✓ Type 1: 환자 중 80-85%
  - ✓ Type 2: 환자 중 15%-20%
  - ✓ Type 3: Super rare



- ✓ 치료되지 않은 대부분의 환자들은 적어도 한달에 한 번의 급성 악화를 경험함

2 시장규모/치료제 현황

- ✓ Firazyr sales $663 million in 2017
- ✓ Kalbitor sales $67.3 million in 2017
- ✓ Ruconest sales $180 million in 2021
  (estimated from the first half sales of 2021)
- ✓ Takhzyro sales $840 million in 2020
  (estimated from the quarterly sales of Q4 2020)

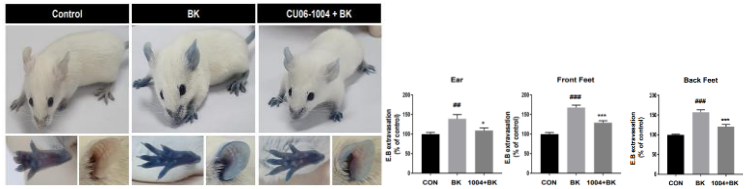
Source
:https://www.genengnews.com/news/fda-approves-shires-projected-blockbuster-hae-treatment-takhzyro/
https://www.prnewswire.com/nl/persberichten/pharming-group-reports-financial-results-for-the-first-half-of-2021-863874136.html
https://clarivate.com/blog/shires-takhzyro-anticipated-to-dominate-the-market-following-on-track-approval-in-hereditary-angioedema/

동물실험결과

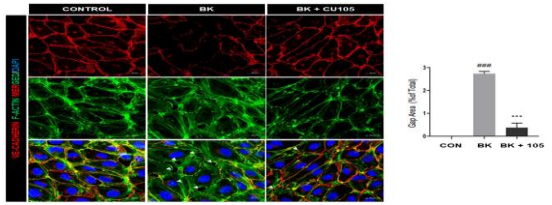
유전성 혈관부종의 새로운 치료방식
: 내피세포 장벽의 정상화를 통한 치유

1 Bradykinin 모델에서 효능 평가

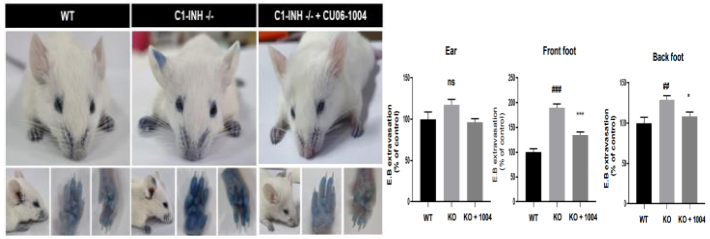
[임상적 지표들의 개선 효과 (혈관누수를 효과적으로 억제)]



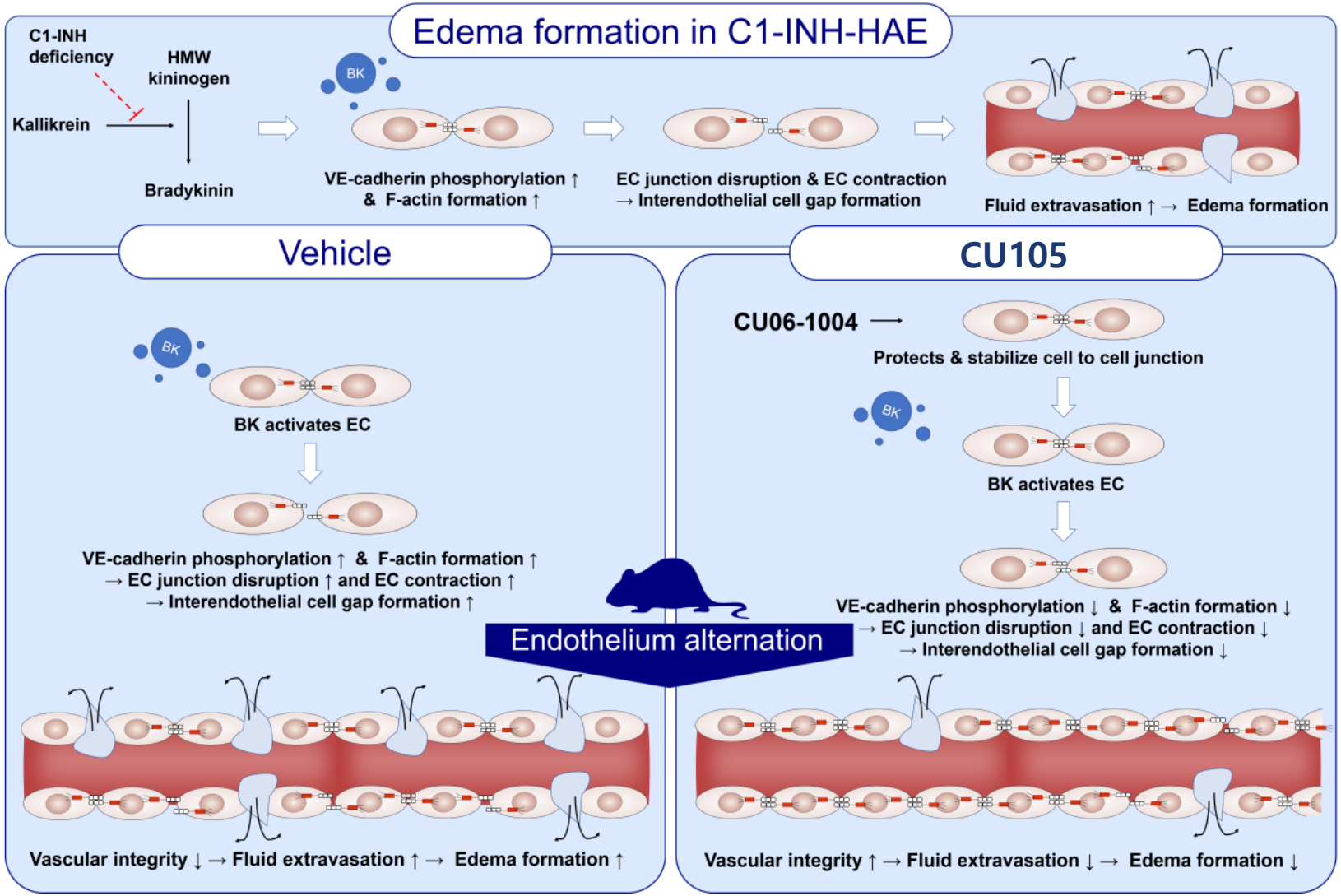
[Bradykinin으로 유도된 모델에서 HUVEC 연접구조 파괴현상 감소]



2 C1-INH 결핍 동물 모델에서 효능 평가



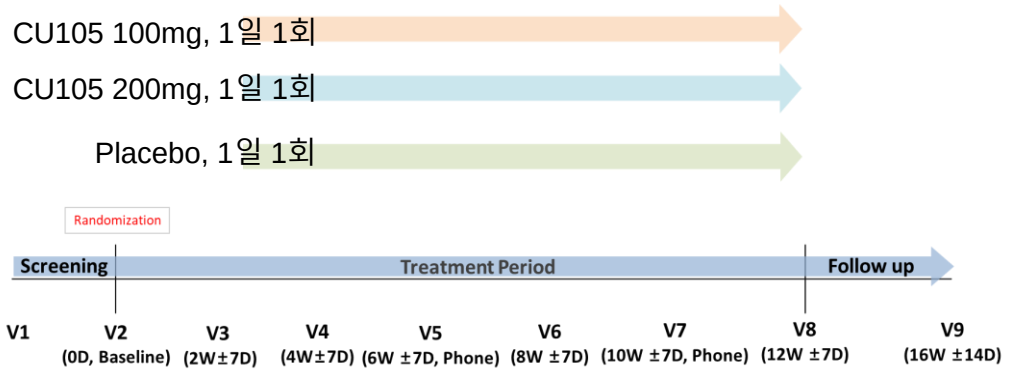
[CU105] 유전성 혈관부종(HAE)에서 CU105의 치료 개념



HAE 치료에서 CU105에 기대하는 치료 장점

1. 경구투여
2. 저비용 부담
3. 편리한 자가관리
4. 안전성
5. 모든 유형의 HAE에서 치료 효과 기대

[CU105] 임상 2상 연구 디자인

연구제목	Type 1과 Type 2의 유전성 혈관부종(Hereditary Angioedema) 환자에서 12주간 CU105의 경구 투약에 의한 급성 혈관부종 발작(HAE attack)의 예방 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기간(multicenter), 무작위(randomized), 이중맹검(double-blind), 위약 대조(placebo-controlled), 평행설계(parallel design)된 임상 2상 시험
연구목적	Type 1과 Type 2의 유전성 혈관부종(HA) 환자에서 12주간 CU105 100mg 1일 1회 경구 투약에 의한 급성 혈관부종 attack 예방 유효성과 안전성을 평가하기 위함
연구 설계	
대상자 수	45 명 (각 Group 당 15명 환자)
연구 평가지표	• 12주에 걸쳐 급성 혈관부종 발작 (HAE attack)의 월별 발생 수 (4주마다 측정) • 12주 간 총 급성 혈관부종 발작 발생 수 • 12주 간 증상, 중증도 기준의 급성 혈관부종 발작 발생 수 • 12주 간 급성 혈관부종 발작으로 인한 on-demand 치료를 받은 환자 비율 • 12주 간 급성 혈관부종 발작을 경험하지 못한 환자 비율 • 첫 급성 혈관부종 발작까지 무증상 기간 • 삶의 질 평가설문 (Quality of Life Assessment Questionnaire, AE-QoL) 지수 변화

[CU106] 면역항암제 병용투여 치료제 개발

면역항암치료

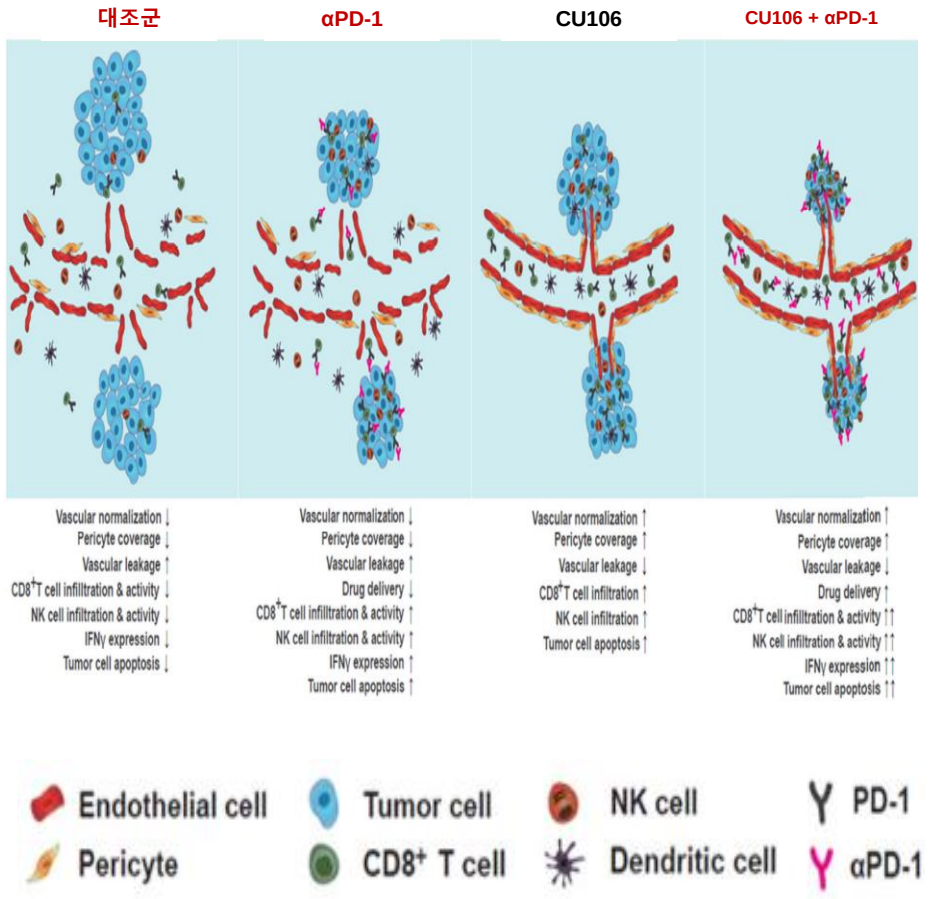
1 종양 미세환경

- 종양미세환경(TME, Tumor MicroEnvironment)은 종양의 진행 과 약물 내약성을 일으키는 주요 원인으로, 비정상적인 종양혈관 기능이 혈관밀도를 낮추고 구조적인 장애를 유발하여 항암치료효과를 제한하는 역할을 함

2 CU106과 면역항암치료제의 병용으로 항암효과 증대

- CU106이 종양 혈관의 이상 및 누출로 인한 약물 전달 장애를 개선할 수 있음
- CU106 이 혈관기능을 정상화하여 면역을 억제하는 종양미세환경을 면역을 지원하는 종양미세환경으로 재편할 수 있음

면역항암치료에서의 CU106의 역할

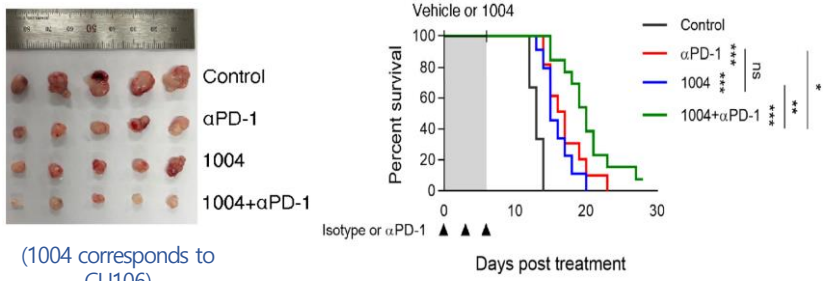


[CU106] 면역항암제와의 병용투여로 항암효과 상승 (동물실험)

1 종양 성장 억제 및 생존율 증가 효과

'CU106 + αPD-1' inhibits tumor growth (colon cancer) and extends mouse survival

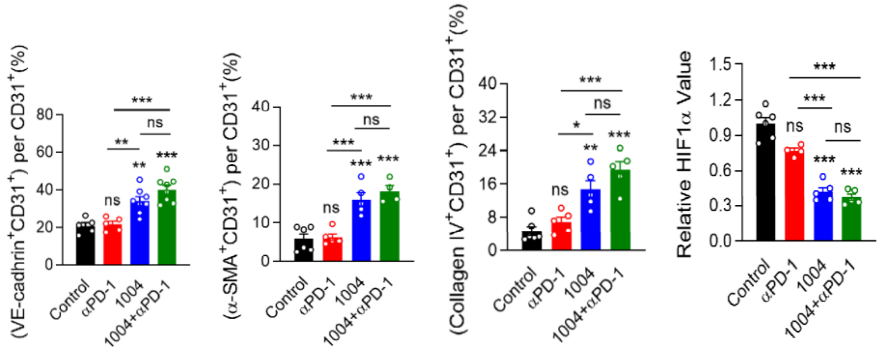
[CU106: 1 mpk, IV, mouse MC38 colon cancer model]



(1004 corresponds to CU106)

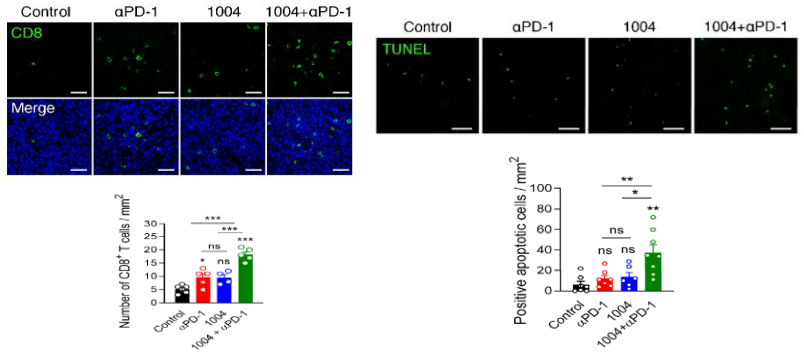
2 종양 성장 억제 및 생존율 증가 효과

'CU106 + αPD-1' improved tumor vascular normalization and decreased hypoxia & abnormal vessel density



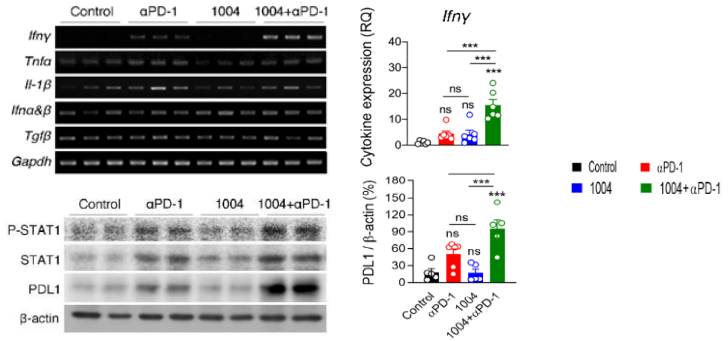
3 암조직에서의 CD8+ T 세포 증가 및 암세포 사멸 증진효과

'CU106 + αPD-1' promotes accumulation of $CD8^+$ T cells and apoptosis in tumors



4 종양 특이적 CD8+ T 세포 반응 증진 효과

'CU106 + αPD-1' improves tumor specific CD8+ T cell response in spleen and tumor tissue (secretion of IFNγ → upregulation of PD-L1 expression by regulating STAT1)

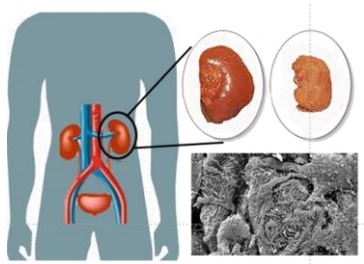


[CU01] 당뇨병성 신증 치료제 - 임상 2b 계획

당뇨병성 신증

1 정의

당뇨병의 합병증으로
신장의 세포와 혈관이
손상되는 질환



2 미충족 의료수요

고혈압 치료제 및 당뇨 치료제를 제한적으로 사용
(현재는 혈압약을 적정 최고용량까지 사용)

개발 중인 신장 섬유화 치료제 부재
(경쟁약물 SGLT-2 억제 당뇨 치료제는 효과 한계)

3 작용기전

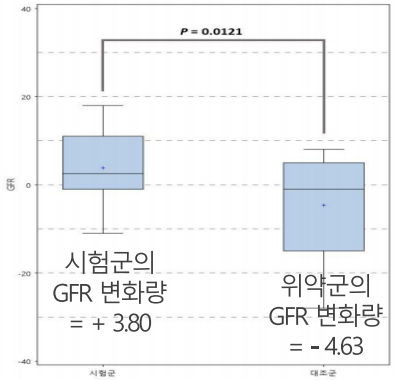
Nrf2 활성화를 통한 항산화, 항염증 작용

TGF-β/Smad3 억제를 통한 섬유화 억제 작용

임상 2상, 우수한 효능 및 안전성 확인

CU01 복용 후, 사구체 여과율(GFR) 기능 향상

기저치 대비 12주 투여 종료 시점의 GFR 변화량 (FAS 분석)



CU01	3.80±8.72mL/min/1.73m²
위약군	-4.63±11.14 mL/min/1.73m²
투여군 간 유의미한 차이 확인 (p-value=0.0121	

기저치 대비 12주 투여 종료시점의 ACR 변화량

ACR 변화량 중앙값: 시험군 -39.65, 위약군 -16.9
→ 즉, 시험군의 ACR 이 더 감소하였음을 확인

- GFR(Glomerular Filtration Rate) : 사구체여과율
- ACR(Albumin Creatinine Ratio) : 알부민 크레아티닌 비율

복용 안전성 확인

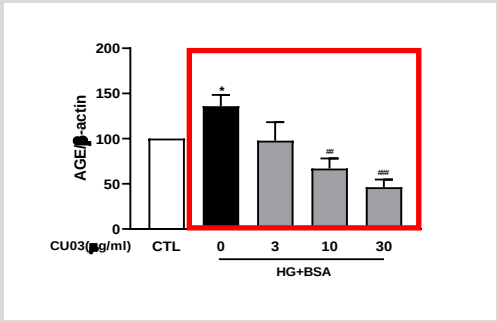
시험약과의 관련성 있는
중대한 약물 이상반응 0건,
사망사례 0건

**22년 7월,
2b 임상연구계획 승인**

[CU03] 습성 황반변성 치료제 - 임상 2a상 종료

전임상

당뇨 및 노화 유발 물질
AGE 과생성을 억제



기존 : 89.50 ± 3.16 mg/mL

CU03 : 13.40 ± 0.32 mg/mL

AGEs의 생성을 약 85% 억제

* 최종 당화산물 생성을 감소시키는 기존 aminoguanidine에 비해 더 높은 활성을 보임

국내 임상 2a상 진행

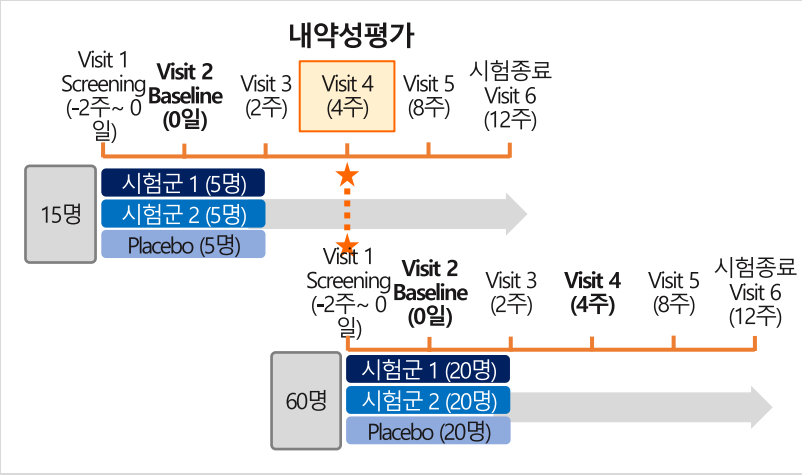
중심 황반 두께 및 최대교정시력 (BCVA)
개선 측정 (75명 환자 모집 완료)

전체 환자 수 75명에게 1일 2회, 총 4정을 12주간 투여

전체 대상자 수 : 75명

내약성 평가
(15명)

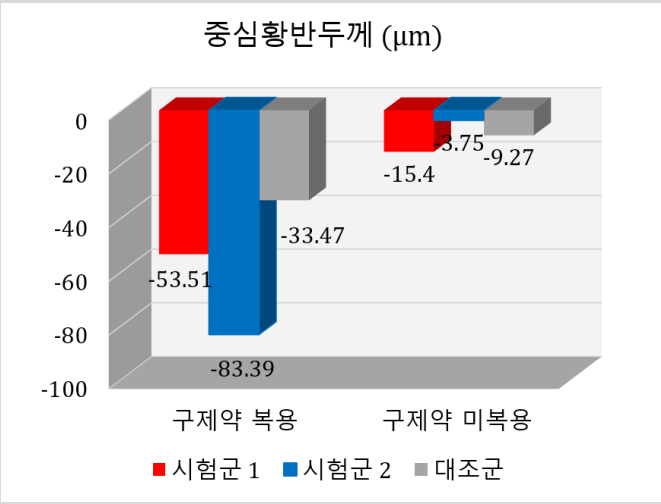
투약 후 4주 시점에서 내약성 평가 결과,
임상적으로 유의한 이상소견 발견되지 않음



임상 2a 결과

12주차 중심 황반두께 변화량

중대한 약물 이상반응 0건,
약품과 관련이 있는
중대한 이상반응 0건

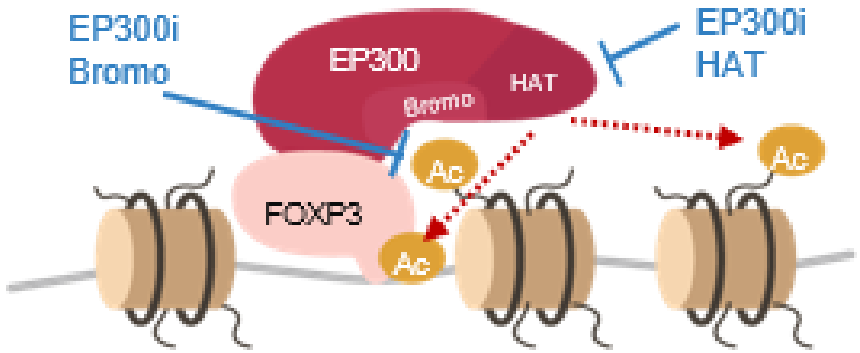


Oncology Pipeline - 신약 후보물질 탐색

CU04 CBP/EP300 Brd 저해제

거세저항성 전립선암 저분자화합물 신약 후보물질

타 면역항암제와 다른 새로운 개념의 Bromodomain (First-in-Class) 치료제
c-Myc 발현 억제

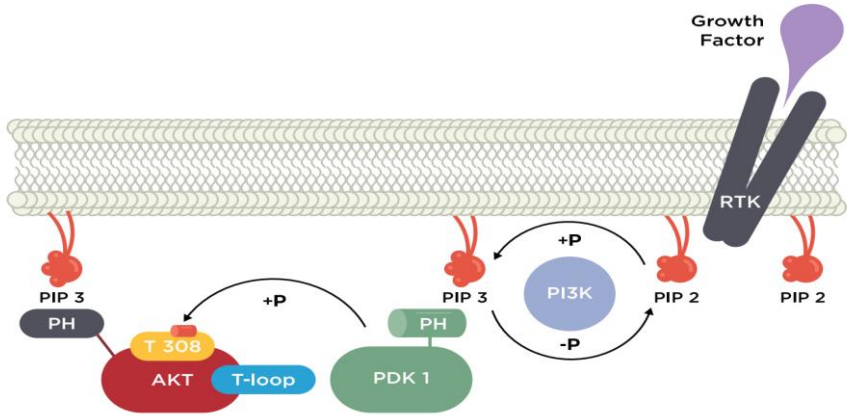


- 기존 표적항암제에 내성이 있는 환자에게 약효를 내는 저분자 후보물질
- TREG 세포를 억제하여 항암 효과를 높이는 투여용 후보물질 개발
- c-Myc 유전자 발현을 감소시키는 후보물질 개발
- 경구 투여 약물 개발 및 저렴한 약가 제공 가능

CU05 신규 Pi3K-AKT 저해제

광범위한 고형종양 저분자 경구용 치료제

PDK1 PH Domain을 고정하는 새로운 기전의
PI3K-AKT Pathway First-in-Class 약물 개발



- 광범위한 고형 종양, 특히 폐암 (소세포, 비소세포), 대장암, 유방암, 췌장암에 대한 효능 기대
- 생존율이 감소하는 proximal-inflammation 단계의 암환자 조직에서 현저하게 발현양을 증가시켜 환자의 생존기간 연장
- 기존 고형종양 치료제에 비해 정상세포에 대한 낮은 독성

큐라클 성장전략

큐라클의 비전 & 성장 로드맵

요약 재무제표

큐라클의 비전 & 성장 로드맵

차세대 혈관전문 글로벌 신약 기업

Stage 1 (~2023)

기업 공개 및 기술수출(L/O)

- 기업공개 (IPO)
- 기술수출 및 마일스톤 수익 창출

주요 파이프라인 임상 진입

- CU06 - 당뇨성황반부종, 습성황반변성
- CU104 - 궤양성 대장염
- CU105 - 유전성 혈관 부종
- CU106 - 면역항암제 병용요법
- CU01 – 당뇨병성 신증

Stage 2 (~2026)

주요 파이프 라인 후기 임상 진입/완료

- CU06 후기 임상 진입 /완료
- CU104 / CU105 / CU106 : 후기임상 진입/완료
- 신약허가 단계 진입

새로운 혁신 신약 후보 개발

- 노인성/난치성 질환에 대한 파이프라인 확대

사업 영역의 확대

- 혈관관련 질환에 대한 사업 영역 확대

Stage 3 (~2030)

글로벌 제품 출시

- CU06 글로벌 출시
- CU104 / CU105 / CU106 :글로벌 출시

글로벌 판매 네트워크 구축

- 글로벌 판매 지역 확대

요약 재무제표

재무상태변동표

(단위: 백만원)

구분	2019	2020	2021	3Q22
유동자산	13,649	10,735	46,522	37,855
비유동자산	1,875	1,952	19,007	21,695
자산총계	15,524	12,687	65,529	59,550
유동부채	321	5,262	2,384	1,111
비유동부채	29,968	699	8,128	8,432
부채총계	30,289	5,961	10,513	9,543
자본금	1,773	5,475	6,844	6,895
자본잉여금	0	45,989	99,848	100,835
기타자본	1,291	1,718	1,650	2,338
이익잉여금	(17,828)	(46,456)	(53,325)	(60,061)
자본총계	(14,765)	6,726	55,017	50,006

손익계산서

(단위: 백만원)

구분	2019	2020	2021	3Q22
영업수익	-	-	6,255	2,544
로열티(매출액)	-	-	6,255	2,544
매출총이익	NA	NA	NA	NA
판관비	5,734	7,853	13,125	10,355
영업이익	(5,734)	(7,853)	(6,870)	(7,811)
기타수익	0	22	84	9
기타비용	(11)	(61)	165	58
금융수익	166	139	363	1,341
금융비용	(8,410)	(20,856)	91	206
세전이익	(13,989)	(28,610)	(6,678)	(6,726)
당기순이익	(13,989)	(28,610)	(6,678)	(6,726)

감사합니다