

(주)메지온

May, 2019

- **US FDA에 신약신청 (NDA) 완료 (2015. 01)**
- **Warning Letter**
 - 1) US FDA가 닥터레디 (Dr.Reddy's)社 생산공장을 Audit하는 과정에서 cGMP 시설 관리 취약으로, FDA로부터 문제사항을 보완하라는 Warning Letter를 닥터레디社가 받음 (2015.11.5)
 - 2) 발생원인
 - 2014년부터 2015년에 실시된 FDA Inspection에서 2곳의 API Site와 1곳의 Formulation site에서 품질 위반사항 발생
 - FDA로부터 Form 483 받음
- **NDA review 결과, CMC 외 다른 parts는 모두 OK (2016. 01. 07, US FDA)**
- **2nd CMO 계약 체결 (2016)**
 - API: 폴란드 폴파마 (Pol Pharma)社
 - Formulation: 캐나다 할로 (Halo)社

※ CMO: Contract Manufacturing Organization (생산위탁기업), cGMP: current Good Manufacturing Practice, API : Active Pharmaceutical Ingredients(원료 의약품), Formulation: 제재, CMC : Chemistry, Manufacturing and Control

- 임상 1/2상 완료
- 임상 3상 시험 신청 (IND) 완료, FDA review (2015)
- 임상 3상 시험 SPA (Special Protocol Assessment) 승인 (2016. 03)
 - PD Marker : 환자의 산소포화도 (Max VO₂) 개선효과만으로 승인
 - Pivotal 3상 임상시험 (6개월) 데이터 결과만 가지고 승인
 - Fast Track : 폰탄환자 치료제가 소아희귀질환인 점을 고려하여 6개월의 NDA Review 기간만을 거쳐 승인 판단 (일반 신약의 경우, 검토 기간10개월)
- 임상 3상 최종 IND 승인 (2016. 06)
- 환자 등록(Enrollment) 개시 (2016. 08)
- 프로토콜(Protocol) 변경(2017.07)
 - 1일, 2주, 13주, 24주 방문 : 환자의 4회 병원방문을 2회로 간소화 함
- 환자 등록(Enrollment) 완료 (2018. 06)

- **FUEL 3상 환자모집 완료**

- 400명째 마지막 환자 모집완료 (2018. 06.14)
 - 연내 마지막 환자 6개월 투약 마무리 예정
- FUEL시험과 별개로 OLE시험 모집환자 기존 1년 투약에서 추가 1년 연장

- **EAP(Early Access Program)준비**

- FDA에 관련 필요자료 제출 준비중
 - 최종허가전에 환자가 투약을 중단하지 않도록 하기 위한 조치
 - 실제 최종허가를 받았을 때 그만큼 많은 환자풀(Pool) 유지 가능

- **경영관련사항**

- 닥터레디 재판관할권 소송 승리
 - 2017년 1월 13일 뉴저지 법원에 소송자료 제출
 - 2018년 4월 13일 뉴저지 주법원 판결
 - Dr. Reddy's Limited LLC와 미국 지점 Dr. Reddy's Limited LLC의 부주의한 허위진술 및 계약위반에 대한 판결
 - 현재 당사는 닥터레디의 계약위반에 대한 본소송 진행 중

- 임상 디자인

- 환자수 : 400명
- 투여기간 : 6개월
- Site : 30개 병원(미국 26개 병원, 캐나다 2개 병원, 한국 2개 병원)
- 환자 연령대 : 12세부터 19세 미만의 폰탄수술 환자
- 유데나필 (87.5mg) 1일 2회 6개월 투여
- 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험

- 임상 3상 시험 평가항목

- Primary Outcome
유산소 운동능력 개선정도(Max VO_2)
- Secondary Outcome
수축기 및 이완기 심실기능 지표 개선도 (MPI)
EndoPAT장비를 이용한 혈관(혈액순환)기능 평가지표(PAT Index)
혈장 BNP수치 개선도 (심부전의 Biomarker)

※ Max VO_2 : Maximum Oxygen Consumption(최대산소소모량), PAT : Pulse Amplitude Tonometry, MPI : Myocardial Performance Index(심근 능력변화), BNP : Brain-type natriuretic peptide(B형 나트륨이뇨 펩타이드, 생체의 혈압조절에 관여), Bio marker : 생체지표

- 임상 디자인

- 환자수 : 300명
- 투여기간 : 1년(12개월)
- Site : 30개 병원(미국 26개 병원, 캐나다 2개 병원, 한국 2개 병원)
- 환자 연령대 : 12세부터 19세 미만의 폰탄수술 환자
- 유데나필 (87.5mg) 1일 2회

- 임상 3상 시험 평가항목

- Primary Outcome
장기 안전성 (Safety) 지표 확인
- Secondary Outcome
최대산소소모량 변화측정(Max VO_2)
수축기 및 이완기 심실기능 지표 개선도 (MPI)
혈관(혈액순환)기능 평가지표(lnRH)
건강 기능상태 점검(Peds QL)
혈장 BNP수치 개선도 (심부전의 Biomarker)

※ Max VO_2 : Maximum Oxygen Consumption(최대산소소모량), MPI : Myocardial Performance Index(심근 능력변화), lnRH : Log-transformed reactive hyperemia(혈액순환 기능 평가지표), Peds QL: 건강기능상태 점검, BNP : Brain-type natriuretic peptide(B형 나트륨이뇨 펩타이드, 생체의 혈압조절에 관여), Bio marker : 생체지표

- 임상 디자인

- 환자수 : 100명(OLE Study중 100명에 대한 추가실험)
- MZ101(유데나필, 87.5mg) 1일 2회 1년간 투여

- 임상 3상 시험 평가항목

- Primary Outcome

단심실 청소년 환자의 간 경직도(Liver Stiffness) 에 미치는 영향 확인
간 경직도를 초음파 또는 자기공명영상법(MRI)

- Secondary Outcome

BNP수치에 미치는 약물요법

N-terminal BNP에 대한 약물요법 (NT-proBNP)

MicroRNA 측정에 대한 약물치료 효과

간섬유증에 대한 약물효과 (ELF)

※ Liver Stiffness : 간 경직도를 심초음파(Shear)또는 자기공명영상법(MRI)측정 , BNP : Brain-type natriuretic peptide(B형 나트륨이뇨 펩타이드,생체의 혈압조절에 관여), MicroRNA : Ribo Nucleic Acid(혈장 속의 PCR을 통하여 RNA측정), ELF : Enhanced Liver Fibrosis(간섬유증)

폰탄 치료제 개발 Timeline



- 개발 및 상용화 Plan

Activity	2016		2017				2018				2019			
	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
Clinical	Pivotal Phase 3 study													
		Open-Label study												
		Liver Stiffness												
Regulatory											Pre-NDA	File NDA		
Commercial													Launch	

- 환자수 추정
- 약가 추정
- 유데나필 VS PDE5i 계열 치료제
- 폰탄치료제시장 내 경쟁약 평가
- 희귀병 치료제 전문회사

- Fontan Procedure

- Target treatment Goal

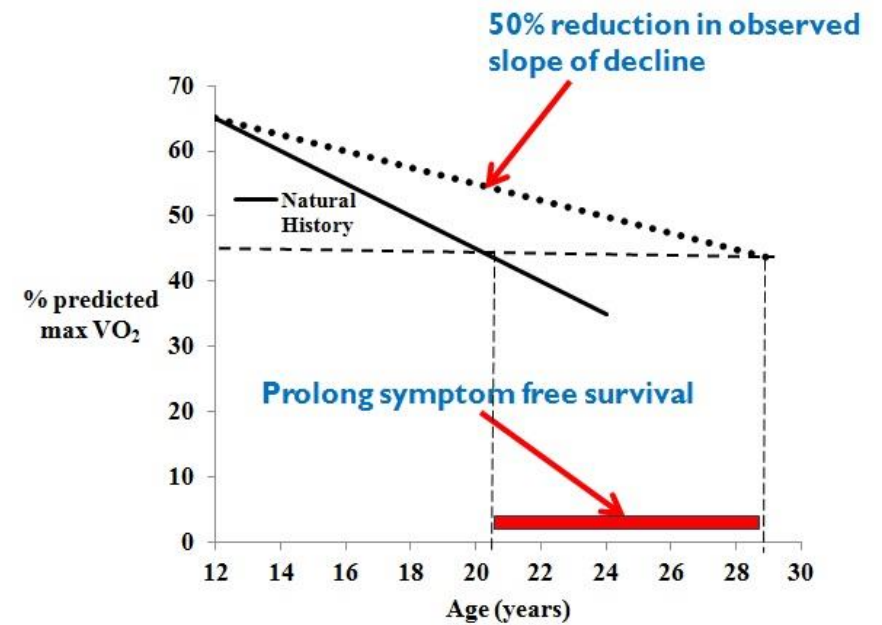
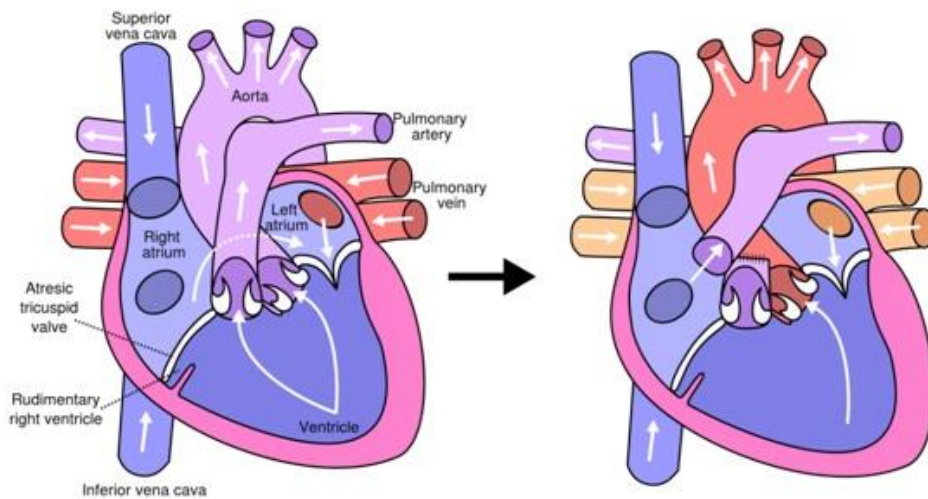
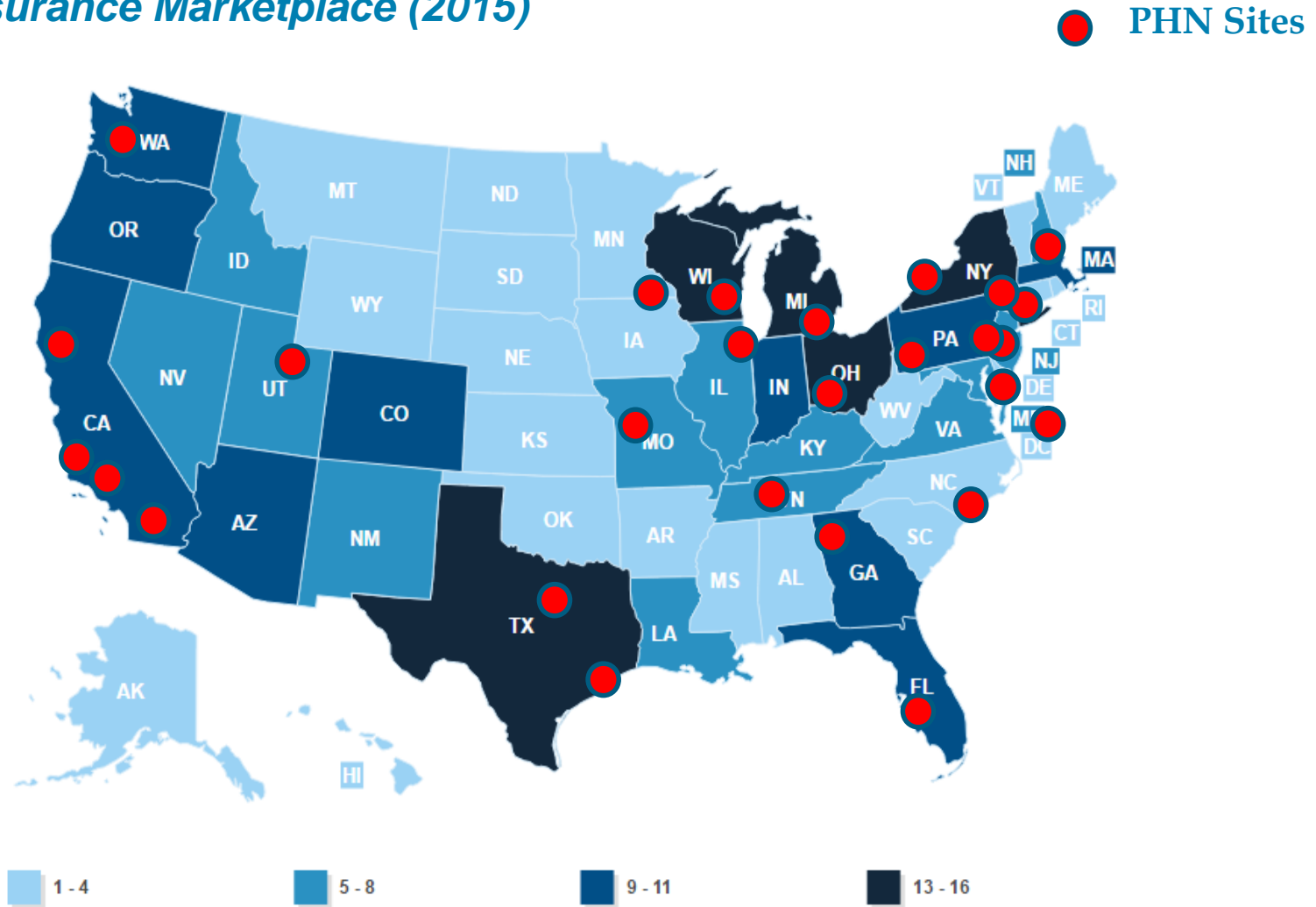


Figure 3. Projected decline in percent predicted max. VO₂ vs. age in years. Comparison of baseline projected rate of decline in percent predicted max. VO₂ (blue) compared to a 50% reduction in the slope (red). Note that there is an approximately 8 year difference between the two conditions for reaching 45% of predicted max. VO₂ (horizontal dotted line).

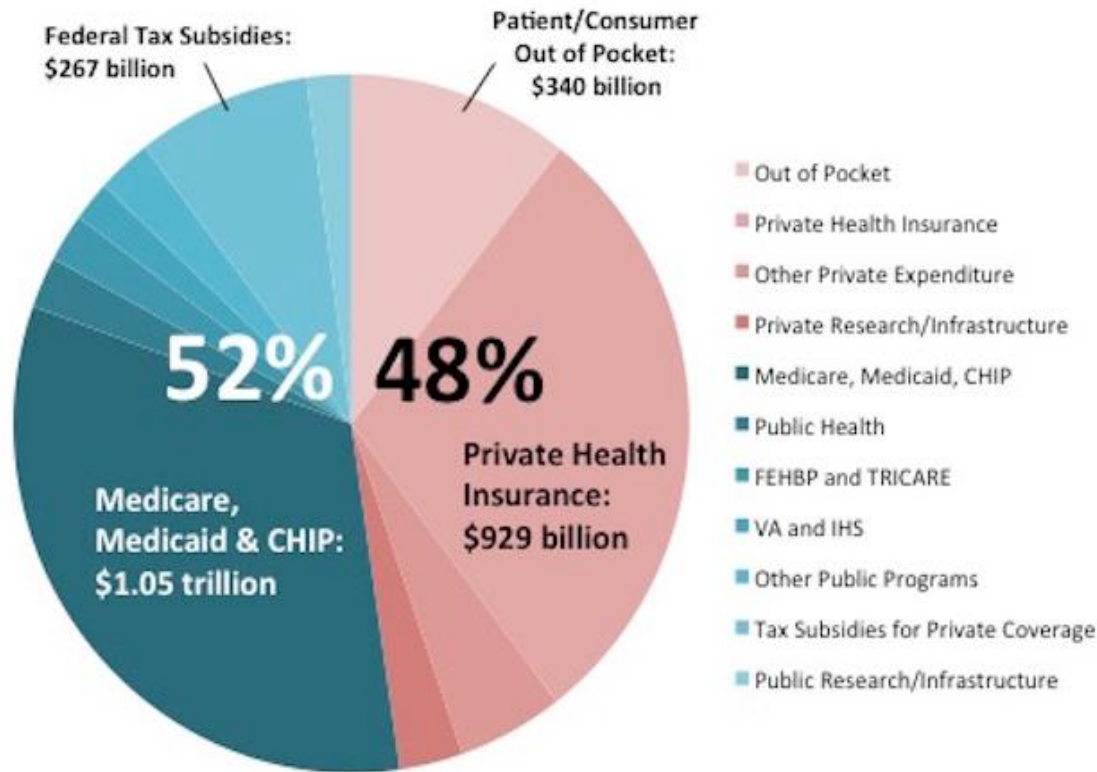
- **단심실증 : 두 개의 심실 중 하나가 없는 선천성 심장기형**
 - 선천성 심장기형의 약 1%를 차지
 - 미국기준으로 1만 명 당 5.3명 단위로 단심실증 환자 출생
 - 현재, 연간 2천명 이상의 단심실증 환자 출생
- **폰탄수술 : 단심실증 유아들에게 최대한 정상적인 심장기능을 수행할 수 있도록 하는 3단계 심장수술 중 마지막 단계의 수술**
 - 보통 2~3세 영유아 시기에 폰탄수술 완료
 - 단심실증 환자의 65%는 폰탄수술을 통해 생존
 - 매년 1,270명 정도의 신규 폰탄수술환자
- **최근 당사가 단심실증환자가 폰탄수술 후 보험급여를 신청한 코드를 집계한 결과 기존 미국내 환자수 3만명 보다 훨씬 상회하는 최소 5만명에서 최대 7만 명 환자수가 있다는 점을 확인**

- 임상대상 환자군 나이 대는 **12세에서 19세** 사이 환자로 정의
 - 이 나이 대의 청소년기대부터 운동능력 감소 등의 증상이 급속도로 진행됨
 - 따라서, 치료제 복용에 의한 약물 효과를 측정하기에 용이함
- 유데나필 치료제 승인 이후 복용 환자 추정
 - 5만~7만명의 환자 중 50% 해당하는 환자 복용 예상
 - 그 중 3/5에 해당하는 환자가 12~19세의 주 복용 환자 군(19세이상 포함)
- 장기적으로는 **19세** 이상의 환자도 지속적으로 복용 예정
 - ➔ 복용 환자수 매년 증가
- 폰탄수술 직후 유아기 환자 대상 임상시험 계획 중

Number of Insurers in the Individual Health Insurance Marketplace (2015)



Source of Payment in US Health Care (2015)



Number of people in U.S. covered by type of insurance (2016)



<http://www.forbes.com/sites/realspin/2015/07/29/for-the-first-time-government-programs-make-up-the-majority-of-u-s-health-spending/#3ed60c1e8e1c>

- **Tier System**

- 약 사용을 위해 미국 보험회사들이 사용하는 system

Tier	Description	Typical Patient Cost
1	Generics Very low cost branded	\$0 to \$25 co-pay
2	Preferred branded	\$15 to \$50 co-pay
3	Non- Preferred branded	\$25 to \$75 co-pay
4	Specialty drugs	50% ~ 60% co-pay

● PAH 적응증으로 보험회사에서 지급

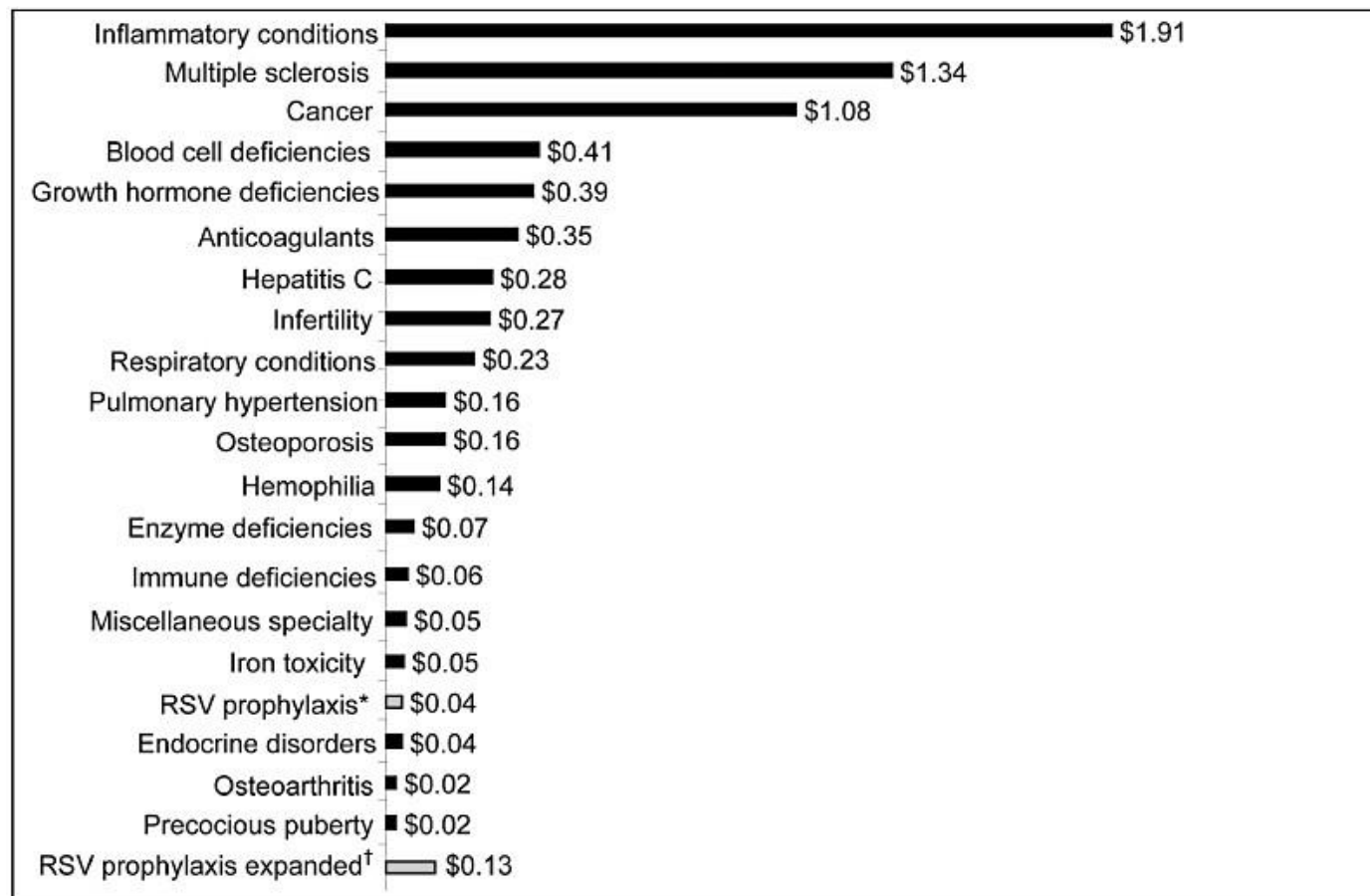
Respondent	Characteristics	Size	Revatio	Viagra	Adcirca	Cialis
National-Health Plan	50% Commercial 50% Medicare	10M	For PAH only, Otherwise Denied	Not covered	For PAH only, Otherwise Denied	Not covered
PBM(Pharmacy Benefit Manager)	66% Commercial 25% Managed Medicare	6M	Generic tier 1, 90 QL/mo	Only with rider, Tier 3,6/mo	Tier 3,30 QL/mo	Only with rider, Tier 3,6/mo
National-Medicare Plan	100 Medicaid	3.5M	Not covered	Not covered	PA Specialty Tier	Not covered
Regional Health Plan	84% Commercial 12% Medicaid	875K	Generic tier 1, Otherwise tier 2 with PA	Not covered	Specialty Tier with PA	Not covered
Regional Health Plan	100% Managed Medicaid	200K	Specialty Tier PA	Step edit, QL 5/mo for ED. Flexibility for PAH	Specialty Tier, PA	Step edit, QL 5/mo for ED. Flexibility for PAH

- Revatio는 미국 지역 특허만료 후에도 PAH 제네릭 제품에 대해 보험 적용을 받고 있음
- Adcirca의 경우 대부분 Tier 3 또는 Specialty drugs를 적용 받고 있음

※ National Medicaid Plan : 정부를 대신하여 보험 업무를 처리해주는 회사, PBM : Pharmacy Benefit Manager 개인가입 보험사, Regional-Health Plan : 지역가입 보험사
 QL : Quantity Limits(수량제한), PA : Prior Authorization(사전승인), PAH : Pulmonary Arterial Hypertension (폐동맥고혈압)

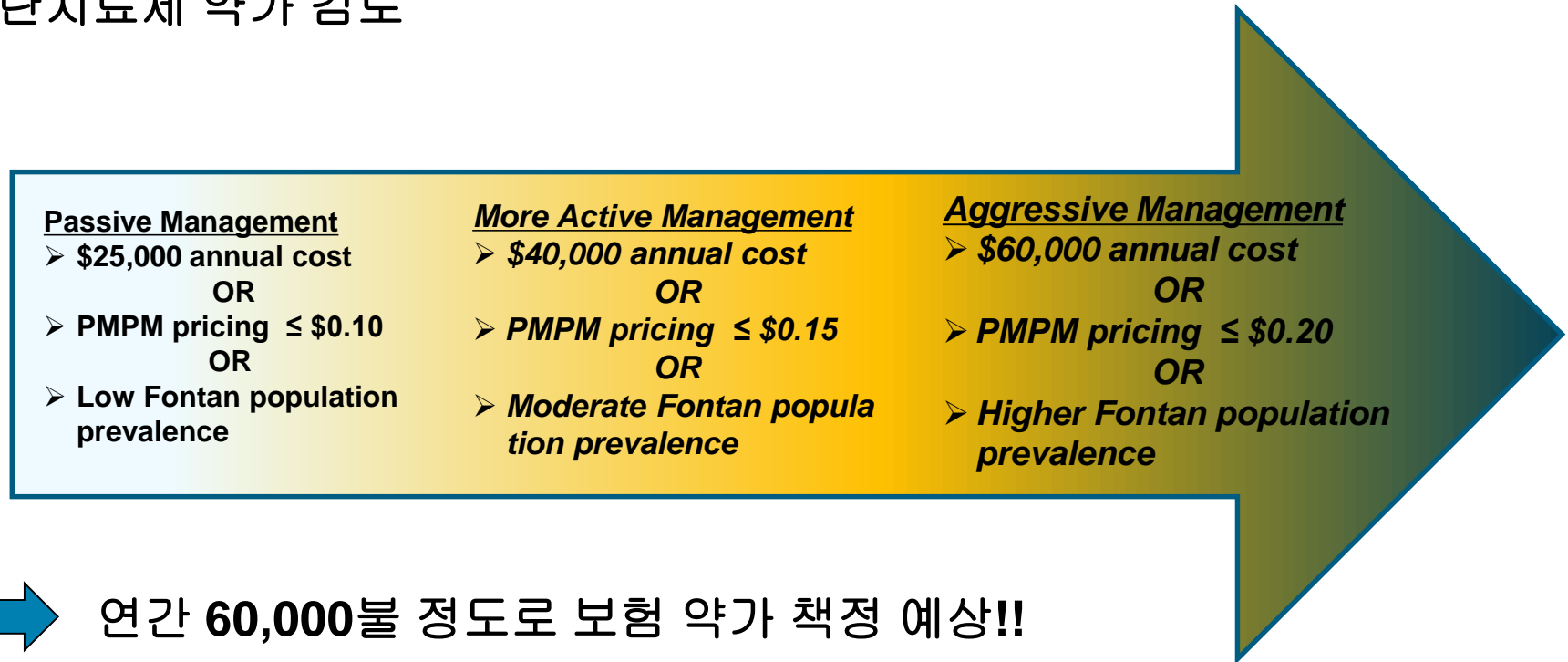
PMPM (Per Member Per Month)

- 현재 미국 **public healthcare system**의 가장 큰 업무 중 하나
- 환자 1명당 월 사용 비용을 파악하여 그 수치 (**PMPM**)를 보험 약가 결정에 사용



* Volume 13, Number 1 Value in Health (2010)

- 폰탄치료제 약가 검토



➔ **연간 60,000불 정도로 보험 약가 책정 예상!!**

- ① 보험사 (국가, 지역, 개인) 전문가들은 희귀의약품 가격으로 보험등록에 긍정적으로 평가
- ② 동종계열 적응증 대비 Tadalafil PAH 가격이 연간 40,000불 책정되고 있는 점을 감안하면 Udenafil의 Co-Pay (Tier 3 or Specialty Drugs) 비용 포함할 때 충분하다는 의견

- **Sildenafil/Tadalafil 폐동맥고혈압(PAH)치료제로 판매 중**
- **Sildenafil 폰탄 임상시험**
 - 임상시험 결과 6주 후에 운동능력 향상이 나타남 (연구자 임상시험)
 - 하루 3번 복용
- **Udenafil이 다른PDE5i 계열보다 우수한 점**
 - Tadalafil은 요통, 근육통 Sildenafil은 시각장애의 부작용이 있지만 유데나필은 그런 부작용이 없거나 거의 나타나지 않음
 - 약효지속성(24hr) 부분에서 Sildenafil(4hr)보다 우수하여 하루에 두번 먹는 약으로 개발이 가능

- **일반적 폰탄수술환자**
 - 폐 혈액의 흐름을 증가 시킬 수 있는 요인 제한적
 - 불완전한 심실운동에 의해 혈류흐름의 기본적 장애요인을 개선시키기 어려움
- **환자의 나이가 사춘기에 도달할 때, 기능 악화 시작**
 - 청소년 시기에 유산소 운동능력 감소가 뚜렷해 짐
 - 심부전 증상이 일상생활을 위협하는 수준으로 변하며, 20대 초반부터 합병증이 나타나기 시작
 - 단백질 관련 병증, 간경변 등 심부전 증상이 진행되며 최종적으로 사망에 이름
- **현재 폰탄환자 치료제 없음**
 - Ace inhibitors, beta blockers, aldosterone Antagonists, inotropic drugs는 심한 심부전증과 같은 합병증 등의 경우 부분적으로 사용
 - 일반적인 폰탄수술환자에게 효과 있는 치료제는 없음

- **Sildenafil/Tadalafil이 폰탄치료제시장 침투가 힘든 이유**

- 다른 계열의 물질은 폰탄치료제로 개발하고 있지 않음
 - Sildenafil, Tadalafil은 기존 치료제(ED, PAH) 시장에서 특허만료 또는 만료를 앞둔 시점이라 개발 니즈가 약했음
- 폰탄환자 치료제로서 신약허가 받지 못한 경우, **off-label**로 처방 후 환자들에게 문제가 생길 경우 의사들 입장에서 소송이슈 있어서 쉽게 처방하기는 쉽지 않음
 - 허가 받은 동일계열 약물이 있을 경우, 그 약물을 처방/사용하는 것이 일반적임
- **Udenafil**은 다른 **PDE5** 계열 약과 비교하여 부작용측면에서 가장 우수하며, 특히 청소년기 폰탄 환자에게 가장 적합한 약이라 할 수 있음

- **Alexion – 발작야간혈색뇨증(상용화)**
 - ※ 발작야간혈색뇨증 : 혈관내 용혈로 인해 발생하는 매우 희귀한 질환
- **Biomarin – 폼페병 (임상 3상 진행 중), 연골부전(임상2상 진행 중)**
 - ※ 폼페병 : 희귀한 유전 대사 질환으로 몸의 에너지 원천인 당원이 축적되어 생기는 병, 연골부전 : 연골의 뼈 형성 능력에 장애가 있는 질환
- **Spark – 망막 이영양증(임상 3상 완료)**
 - ※ 망막 이영양증 : 망막의 바깥에 있는 세포층에 있는 유전자 변이로 인한 희귀 실명 질환
- **PTC Therapeutics – 년센스 변이 뒤센 근이 영양증(임상3상 진행, 미국기준)**
 - ※ 년센스 돌연변이 환자 : 질환의 진행상황이 조금 더 빠르게 진행
- **Acorda Therapeutics – 발작 후 걸음장애 (임상2상완료), 심장질환(1상완료)**
 - ※ 발작 후 걸음장애 : 다발성 경화증 환자의 걸음걸이에 도움을 줌
- **Sucampo Pharmaceuticals - 비미란성 위식도염질환(임상2상완료)**
- **Supernus – 항간전제(상용화)**
 - ※ 항간전제 : 다양한 형태의 간질에서 일어나는 발작의 정도를 완화하거나 발작을 방지하는 약물
- **Retrophin – 사구체 경화증(임상2상 완료)**
 - ※ 사구체경화증 : 신경안의 작은 혈관더미에 흉터가 생기는 것
- **Shire – ADHD, 궤양성대장염, 유전성 혈관부종, 점액류다당류증 등 (상용화)**

희귀병치료제 회사 및 Valuation

(mm USD)	Market Cap (10/05/2017)	PSR	Employees	Sales	OP	NP
Shire	42,326	3.7	23,906	11,396	946	612
Actelion	30,742	12.7	2,624	2,417	788	694
Alexion Pharmaceuticals	27,160	8.8	3,121	3,084	708	399
Biomarin Pharmaceuticals	15,708	14.0	2,293	1,116	-799	-630
Supernus Pharmaceuticals	1,604	7.4	363	215	54	91
PTC Therapeutics	519	6.3	304	82	-132	-142
Retrophin	669	5.0	135	133	-53	-47
Sucampo Pharmaceuticals	490	2.1	139	230	56	18

※PSR : Price per Sales Ratio

Competitive Assessment



Therapeutic Class	Brand(Molecule)	Company
ERAs	Tracleer(Bosentan)	Actellion
	Volibris/Letairis(ambrisentan)	GSK/Gilead
	Opsumit(macitentan)	Actellion
PDE5 Inhibitors	Revatio(sildenafil)	Pfizer
	Adcirca(tadalafil)	Eli Lilly/United Therapeutics
	Udenafil	Mezzion
sGC stimulators	Adempas(riociguat)	Bayer
Prostacyclin derivatives	Flolan(epoprostenol)	GSK
	Veletri(epoprostenol)	Actellion
	Ventavis(iloprost)	Actellion
	Remodulin(treprostinil)	United Therapeutics
	Tyvaso(treprostinil)	United Therapeutics
	Orenitram(treprostinil)	United Therapeutics

감사합니다