



# Mezzion Pharma

April, 2021

# Mezzion Pharma

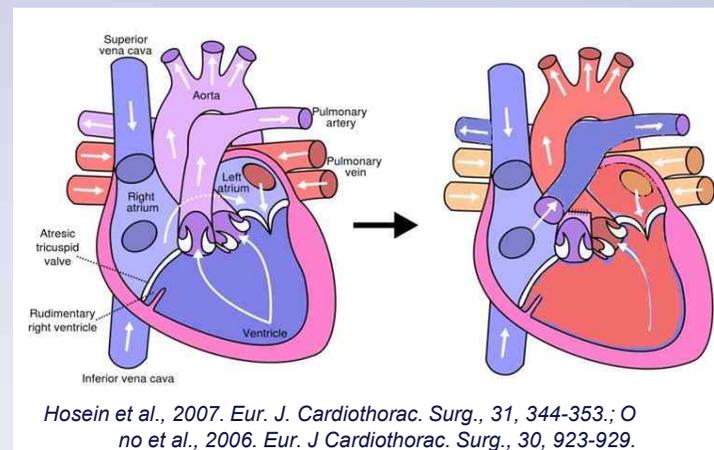
---

- Mezzion Pharma Co., Ltd.은 한국 코스닥 거래소에서 상장되었고, 시장가치는 04/20/21 USD 1.25 billion임.
- 2002년 설립된 Mezzion은 폰탄수술(Fontan Palliative Surgery)을 받은 단심실증(SVHD) 환자들의 유데나필 사용에 초점을 맞추고 있는 희귀의약품 바이오테크 회사임.
- Mezzion Pharma Co., Ltd.가 완전소유한 미국 자회사인 Mezzion Pharmaceuticals Inc.를 통해 운영되고 있음.
- 2009년 11월에 폰탄수술 환자들의 운동 능력과 심근기능의 명백한 향상을 입증하는 3상 임상시험을 성공적으로 완료하고, 미심장협회(American Heart Association) 연례 학회 때 발표함.
- 메지온의 3상 임상시험 결과는 미국 심장학회의 2019년 10대 심혈관 분야의 의학적 진보로 선정됨.



# 폰탄 수술이란?

- 폰탄수술은 일반적으로 “Blue Babies”라고 알려진 단심실의 선천성 심장기형의 아이들에 대해 수행되는 외과적 수술임.
- 폰탄수술은 단심실의 효율을 극대화하기 위해 순환을 재구성하는 것으로 구성됨.
  - “폰탄순환(Fontan Circulation)”은 단심실이 폐에서 몸으로 가는 혈액을 펌프 할 수 있을 때 달성됨.
  - 몸에서 돌아오는 혈액은 심장을 우회하고 우심실 펌프 없이 직접 혈관을 통해 폐로 이동함.
- 폰탄수술의 목표는 체순환과 폐순환을 분리하는 것과 정맥의 피를 폐로 직접 방향전환함으로써 산소 수준을 향상시키는 것임. 이렇게 함으로써, 두개의 별도 순환을 만들어 심장의 부담을 감소시킴.



# 폰탄 수술 관련 배경 정보

---

- 폰탄 수술은 단심실증 환자들의 급성 사망을 최소화하기 위해 몇 년에 걸쳐 수행하는 세 번의 수술 중 마지막 수술임.
- 단심실증 신생아 중 약 **65%**가 폰탄 수술의 개입을 통해 살아남고 있으며, 대부분의 손실은 생후 처음 몇 주 동안 발생하는 것임.
- 마지막 단계인 폰탄 수술은 단심실증으로 출생한 대부분의 아이들에게 적용됨:
  - 폰탄 수술은 일반적으로 **2~5세** 때 실시됨
  - 미국에서는 매년 약 **1,100**건의 폰탄 수술이 시행되고 있음 (외과의사협회 자료에 따르면 수술센터에서 **95%** 이상을 담당함)
  - 메지온은 현재 미국에서 **12세** 이상의 폰탄 수술한 **SVHD** 환자들을 약 **25,000**명으로 추정하고 있음.

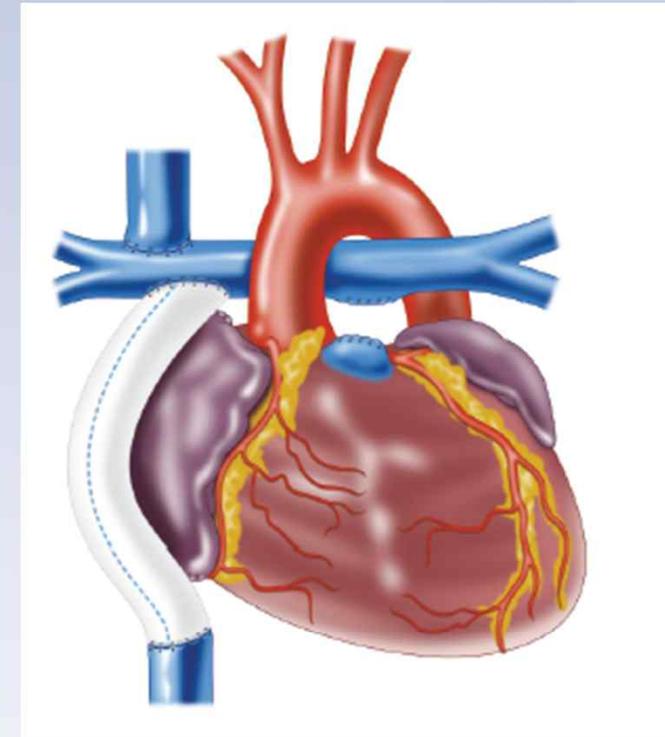
# 폰탄 수술받은 단심실증 환자들은: 의료적 도움이 절실

- 폰탄 수술을 받은 단심실증 환자들에 관한 사실들:
  - 폐에 직접 혈액을 공급하는 별도의 심실이 없어 폐혈류를 증가시키는 능력이 제한됨
  - 유산소 운동 능력은 10대 초반에 악화되기 시작하고, 그 후에는 현저히 감소됨
  - 입원과 심부전에 의한 사망 위험은 20대 그리고 특히 30대에서 크게 상승함
  - 폰탄순환은 평상시 그리고 특히 운동하는 동안의 중심정맥압(Central Venous Pressure)이 정상적일때 비하여 더 높은 것과 관련이 있기 때문에, 환자들에게 단백 소실성 장질환, 증식성 기관지염 및 간부전과 같은 비심장 합병증이 나이가 들어가면서 점점 더 흔하게 나타남
  - 35세의 폰탄환자는 정상적인 생리를 가진 75세와 같은 사망률을 가짐
- 현재까지 승인된 의약품이 없음
  - 폰탄 수술을 받은 단심실증 환자들 대상의 승인된 약이 없음

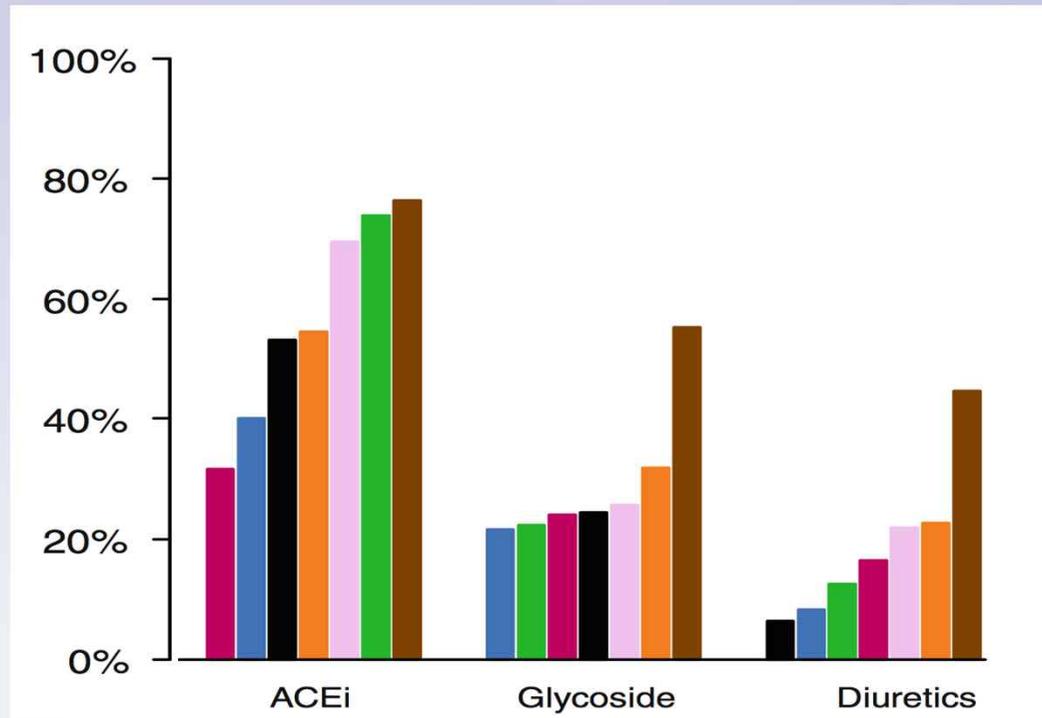
# 의학적 치료법의 필요성

---

- 폰탄순환은 근본적인 결함이 있음
- 높은 중심정맥압과 낮은 심박출량은 삶의 질과 수명을 제한하는 상당히 장기적인 후유증을 유발함
- 성인의 심부전에 사용되는 의학 치료법은 시도되었지만 장기적인 내약성, 안전성, 효능을 증명하지 못함



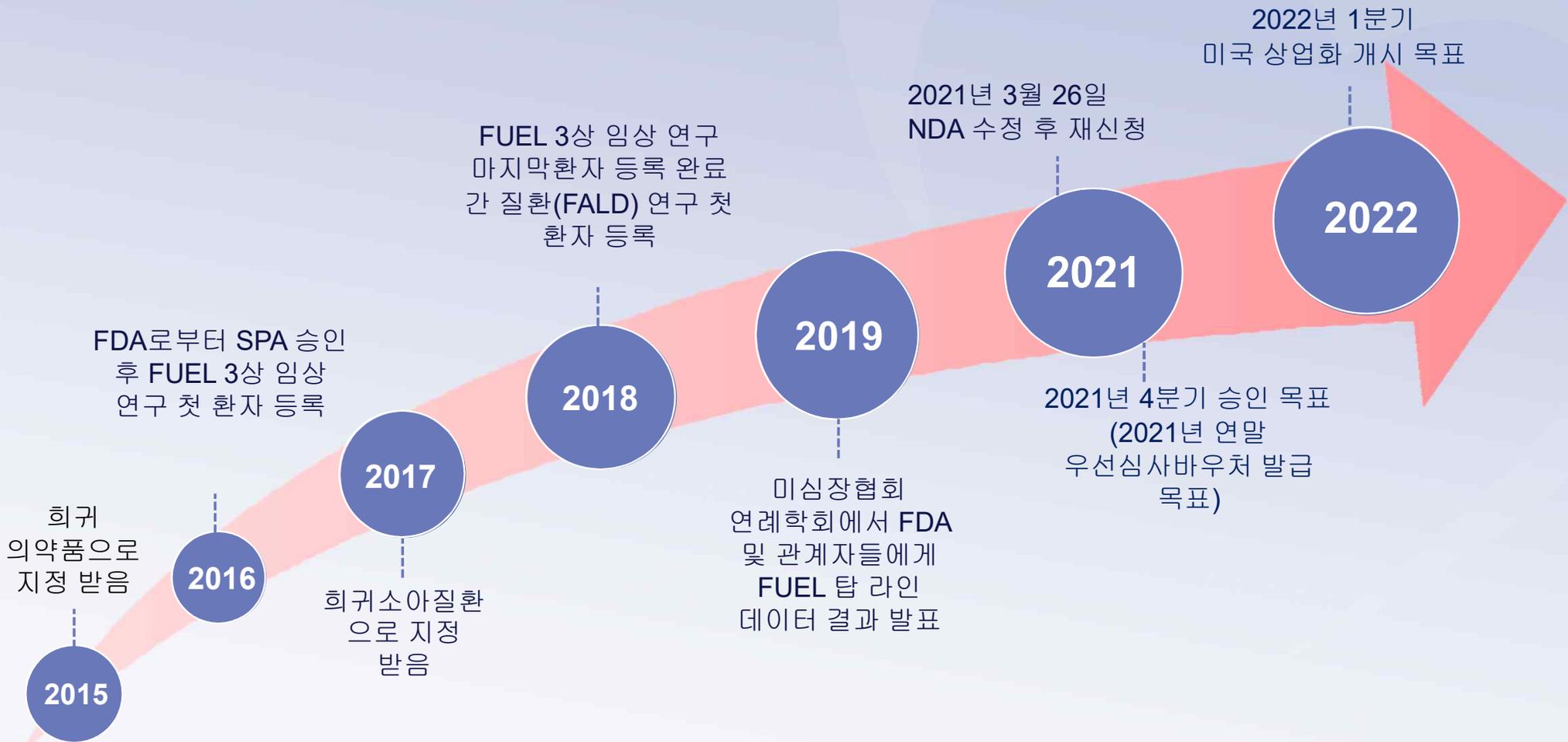
# 혈압약은 효과가 없음



## 결론

10주간 Enalapril의 위약-대조군, 이중맹검 연구를 통해 폰탄 수술 후에 치료받은 환자들이 Enalapril을 복용했음에도 비정상적인 체혈관저항성, 휴식 심박출량지수, 수축 기능 또는 운동 능력을 향상시키는데 실패했다는 것을 보여주었음. 이러한 연구 결과는 최적의 치료제가 개발되기 위해 이상 반응들의 병태생리학을 계속하여 연구할 필요가 있다고 강조하고 있음.

# 유데나필 임상 개발 프로그램 및 NDA 제출 일정



FUEL – Fontan Udenafil Exercise Longitudinal Assessment

MEZZION™

# 폰탄수술 단심실 청소년들의 치료제

## • 주요 날짜

- 2014년 4월 29일 FDA와 pre-IND meeting가짐
- 2014년 5월 27일 IND 제출 및 IND 번호(121648) 부여
- 2014년 12월 30일 Phase ⅓ PK/PD study 완료
- 희귀의약품 지정: 2014년 8월 11일 제출; 2015년 8월 31일 미FDA로부터 지정
- EU로부터 2016년 12월 12일 희귀의약품 지정
- 2016년 6월 24일 미FDA측과 수행계획사전평가(SPA) 승인
- 2015년 11월 27일 희귀소화질환으로 신청 "유데나필은 단일 심실 선천성 심장병 치료를 위한 약" 2017년 4월 20일 희귀소아질환으로 지정
- FUEL 3상 임상 시험:
  - 2016년 6월 첫 환자 첫 방문
  - 2018년 12월 26주차 마지막 환자 등록 마무리
  - 2019년 3월 39주차 마지막 환자 마지막 방문
- FUEL OLE 3상 임상 장기복용 안전성: 2017년 1월 첫 환자 첫 방문 – 현재진행중인 연구
- FALD 간기능 개선 연구: 2018년 2월 첫 환자 첫 방문
- 2019년 10월 9일 미FDA측과 FUEL 연구 탑 라인 데이터 결과 발표
- 2019년 11월 17일 필라델피아에서 개최한 미심장협회 연례학회에서 FUEL 연구 데이터 발표
- 2020년 6월 29일 NDA 제출 및 신청
- 2021년 3월 26일 NDA 재 제출 및 재신청
- 2021년 4분기말 NDA 승인 목표

# 신약 규정 허가 절차

---

- 제505조(b) (1)항에 따른 신약 개발 및 제출
- 신약신청
  - FDA와 SPA 승인하에 협의한 임상 프로그램
    - 3상 임상 시험에 400명 폰탄환자 참여 – The FUEL Study
    - 3상 임상 장기 안전성 연구에 300명 폰탄환자 참여 – The FUEL-OLE Study
  - 폰탄 청소년 인구 안에서의 약동학
  - 광범위한 비임상약리학 및 독성학
  - CMC (제조 및 관리)
    - cGMP 인증된 의약품 및 완제의약품을 제조하는 제조업체

# FDA와의 주요 교류

---

- Fontan 수술을 받은 단심실증 환자들을 대상으로 한 치료제의 부족으로 인해, FDA의 심장학 부서는 심장질환의 적응증을 확대한 유데나필을 개발하려는 메지온의 노력을 지지해 옴
- Pre-IND Meeting
  - FDA는 유효성 효능 평가 지표가 약 역학 표지자(PD marker)를 근거로 한다는 데 동의 함
  - FDA는 운동 능력 개선에 있어서 정해진 퍼센트를 요구하지 않는 것에 동의 함
  - FDA 담당부서 총책임자인 Dr. Stockbridge는 SPA 프로세스를 통해 프로토콜을 검토하라고 제안하고 이에 메지온도 동의 함
- 희귀 의약품 개발부
  - 유데나필은 희귀의약품으로 지정 됨
  - 유데나필은 희귀소아질환 치료제로 지정된 선천성 단심실 질환 치료제이기 때문에 우선 심사바우처(PRV)를 받을 수 있음

# 접수거절 통지서

---

- 2020년 6월 29일 NDA 서류 제출 및 신청
- 2020년 8월 27일 FDA로부터 접수거절 통지문을 수취함
  - FDA가 요청한 사항들에 맞춰 재신청 준비
- NDA Resubmission
  - 2021년 3월 26일 NDA 자료 수정 후 재 제출 완료

# 견고한 유데나필 임상시험 프로그램

## SVHD NDA 승인을 위한 임상연구들

## 추가적인 임상 연구들

### Ph1/2 PK/PD Study

- 36명 환자들을 대상으로 한 Dose escalating 안전성 연구
- 유효성 평가를 위해 PD마커를 사용함

### Fontan Udenafil Exercise Longitudinal (FUEL) Study

- 임상3상 효능 및 안전성 연구
- 12-19세 사이의 400명 폰탄수술받은 환자들 참여
- 이중맹검, 위약대조 연구방법
- 6개월간 복용
- 미국, 캐나다, 대한민국등 국가에서 30개 병원에서 진행

### FUEL OLE Study

- 장기 안전성 연구
- 300명의 환자들 참여
- FUEL 연구에서 롤오버한 환자들 및 신규 환자들 대상
- 48개월간 복용
- 52주간 안전성 결과 및 효능 평가

### Fontan- Associated Liver Disease (FALD) Study

- FUEL OLE에 대한 추가연구
- 최대 100명 환자들 대상
- Shear-Wave Ultrasound Elastography 혹은 Magnetic Resonance Ultrasound로 측정 한 baseline 및 52주의 간경직도를 측정평가
- 간병증의 직접적인 측정

### Pediatric Study (<12 y/o)

- PK Study
- 36명 환자들 참여
- PK Parameters

# 폰탄 유데나필 운동 종단 평가 (FUEL 임상시험)

# FUEL 임상시험

---

- 소아심장학에서 실시된 약물 연구 중 역사상 가장 큰 랜드마크 약물 연구
- 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험
- 무작위로 26주간 하루에 두 번 87.5mg씩 복용 vs 위약복용
- 폰탄 생리군인 12-18세 사이 400명 참여
  - 2016년 7월 25일부터 2018년 6월 30일
  - 미 FDA SPA 프로그램하에 실시
  - 미국립심장폐혈액연구소의 지원 및 미소아심장네트워크 산하의 미국, 캐나다 병원들과 한국 병원들 총 30곳에서 임상시험 실시함
- 폰탄 생리작용으로 청소년기에 유산소 운동 능력에 영향을 미치는 유데나필 (87.5mg, 하루 두 번 복용)을 이용한 6개월 치료의 효과를 평가함
- *가설*: 유데나필을 복용한 참가자들은 위약을 복용한 참가자들보다 6개월 후에 유산소 운동능력이 훨씬 더 향상될 것



# FUEL 임상시험의 주요 목표

---

- 6개월간의 유데나필 치료 이후 운동 능력의 향상을 입증
- FUEL 임상시험에서 평가변수인 최대산소섭취량( $VO_2$  at Max)의 개선을 보여주었으나,  $P_v = 0.07$ 로 나타난 지표는 미리 지정된 통계적 유의성 지표인  $P_v = 0.05$ 보다 약간 낮음
- FUEL 연구는 운동능력 측정지표인 유산소에서 무산소 운동으로 바뀌는 시점에서의 산소 소비량( $VO_2$  at VAT), 운동량(work rate), 환기효율성(ventilatory efficiency)에서 통계적으로 유의미한 수치가 나옴
- FUEL 연구진행 중에 PHN에서 전에 진행한 폰탄 Cross-Sectional 연구 결과를 발표하였고, 그 발표내용에 따르면  $VO_2$  at VAT 지표가 폰탄 수술을 받은 환자들에게 있어서 더 잘 보존되어  $VO_2$  at Max 보다 더 적합한 평가 지표라는 것이 증명됨

# FUEL 임상시험 – 결과 척도

---

## 1차 주요 결과 지표:

- **Baseline**에서 6개월 후 최대 분당 산소 소비량의 변경



## 2차 결과 지표: 6개월 후 변경치

- **VAT(Ventilatory Anaerobic Threshold)** 에서 분당 산소 소비량
- **VAT** 에서 운동량
- **VAT** 에서 이산화탄소배출의 **ventilatory equivalents**
- 최대치운동일때 호흡량 및 분당 환기량
- 최대 운동량(**work rate**)
- 심근기능지수(**MPI**)

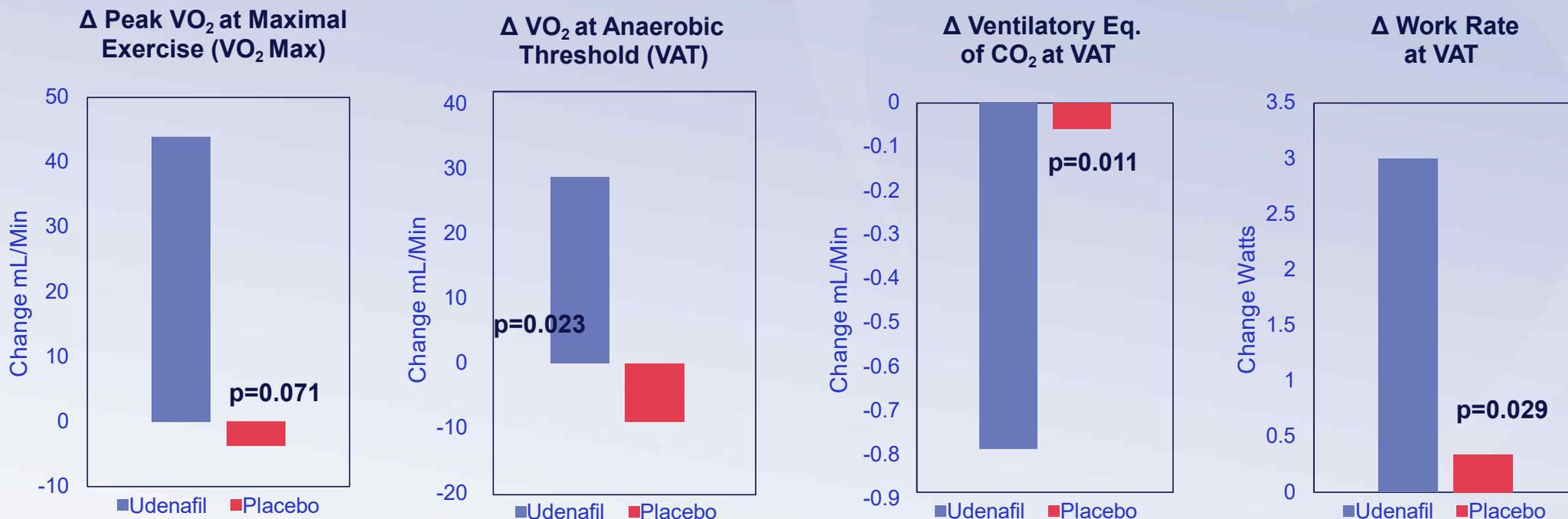
## 효능 결과: 운동 데이터 ± 표준편차 (환자수)

	Udenafil		Placebo		p
	Baseline	Change	Baseline	Change	
Peak VO <sub>2</sub> (ml/min)	1562±437 (200)	44.4±238 (200)	1627±414 (200)	-3.7±222 (200)	0.071
VO <sub>2</sub> at VAT (ml/min)	1039±301 (170)	29.7±177 (155)	1021±280 (181)	-8.0±183 (162)	<b>0.023*</b>
Work rate at VAT (W)	66.2±26 (167)	3.46±15.1 (152)	66.1±23 (177)	0.31±13,2 (157)	<b>0.029*</b>
VE/VCO <sub>2</sub> at VAT	34.3±4.9 (170)	-0.8±3.7 (155)	34.8±5.2 (181)	-0.05±2.9 (162)	<b>0.011*</b>
MPI	0.45±0.21 (150)	-0.02±0.11 (122)	0.45±0.16 (155)	0.01±0.13 (128)	<b>0.028*</b>

P-value represents between group difference. \* Statistically significant

MPI – myocardial performance index as determined by velocities obtained from blood pool Doppler assessment of the inflow and outflow tract of the dominant ventricle.

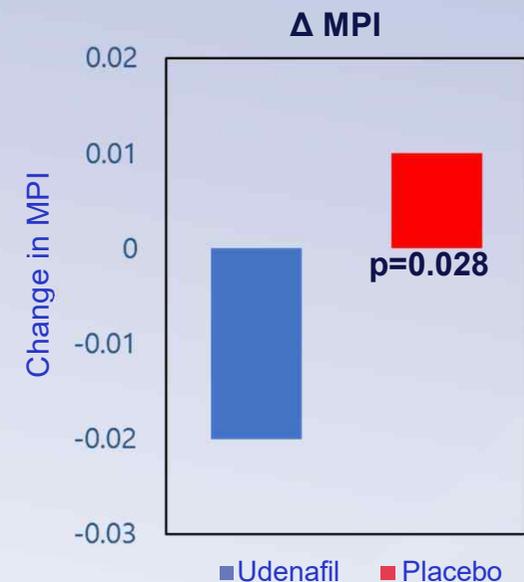
# 1차 및 주요 2차 평가지표



- ✓ 최대치 운동량에서 임상적으로 의미 있는 산소소비량이 향상됨
- ✓ 무산소 한계점에서 산소 소비와 운동량이 통계적이고 임상적으로 현저히 향상됨

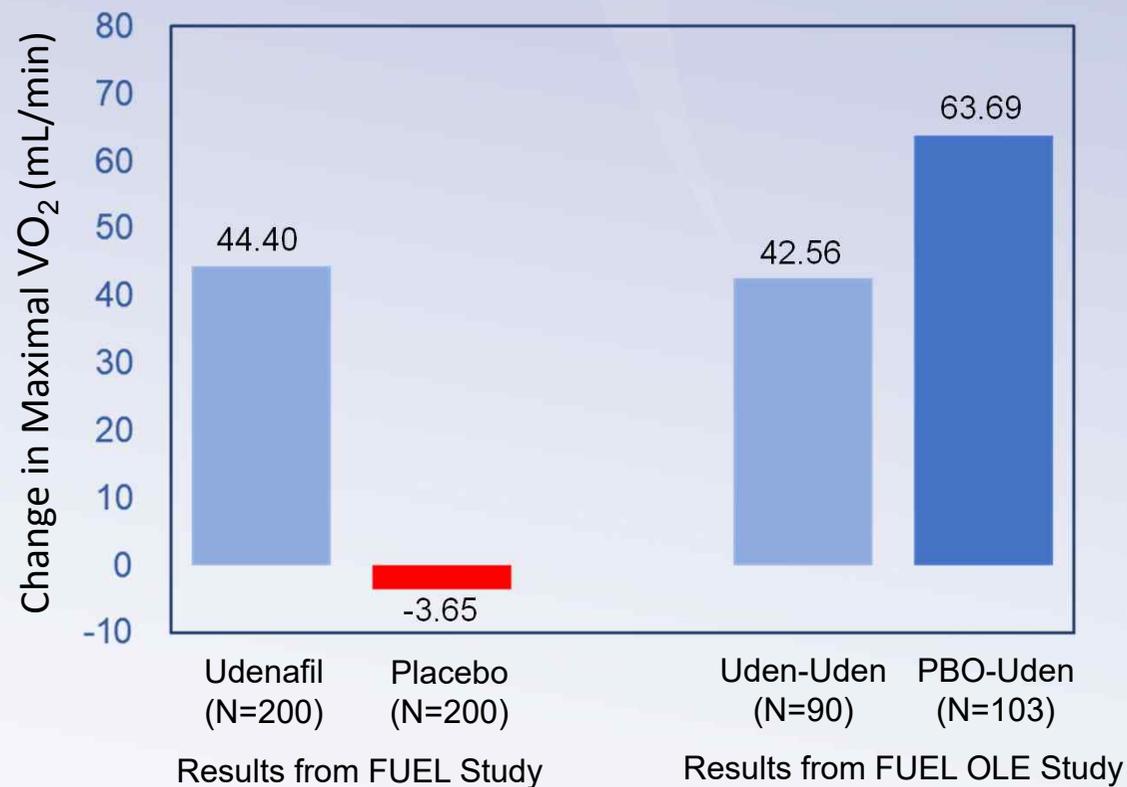
# 1차 및 주요 2차 지표의 심근기능지수(MPI) 향상

- 심근기능지수(MPI)는 심장 해부학과 독립적으로 심실의 효율성을 쉽게 포착할 수 있는 초음파 심장학 데이터를 기반으로 하는 수학적 계산 지표임
- MPI에 미치는 유데나필의 긍정적인 효과는 기계적으로 분리되고 폐혈관 관류에 미치는 긍정적인 영향을 보완함
- 메지온은 위 두 가지 효과 모두 운동 능력에 미치는 유데나필의 긍정적인 영향에 기여한다고 생각함
- 오른쪽 표에 보이는 것처럼 MPI의 감소는 폰탄 수술한 환자들이 의존하는 단심실 기능에 대한 개선을 나타냄. 이 차이는 통계적 유의성이 있었음



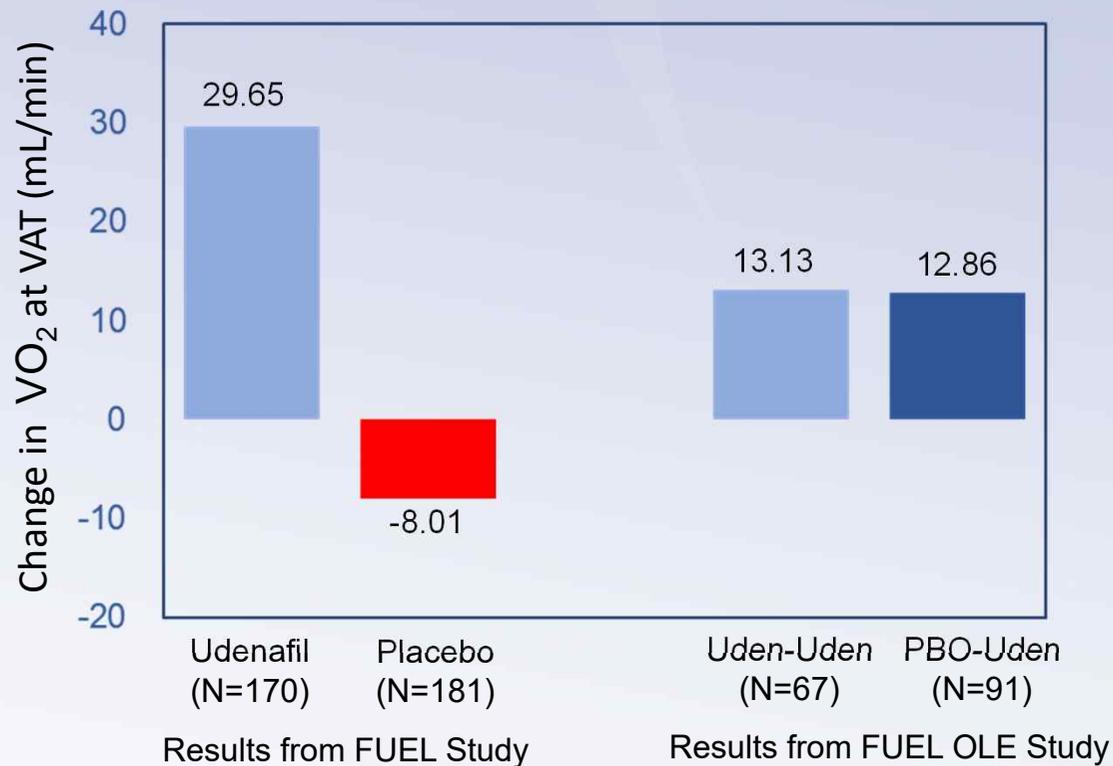
# Type C 미팅에서 요청한 추가 데이터

FUEL 과 FUEL-OLE에서 Baseline으로부터의 최대산소섭취량( $VO_2$  at Max) 변화 값 비교



# Type C 미팅에서 요청한 추가 데이터

FUEL 과 FUEL-OLE에서 Baseline으로부터의  $VO_2$  at VAT 변화 값 비교

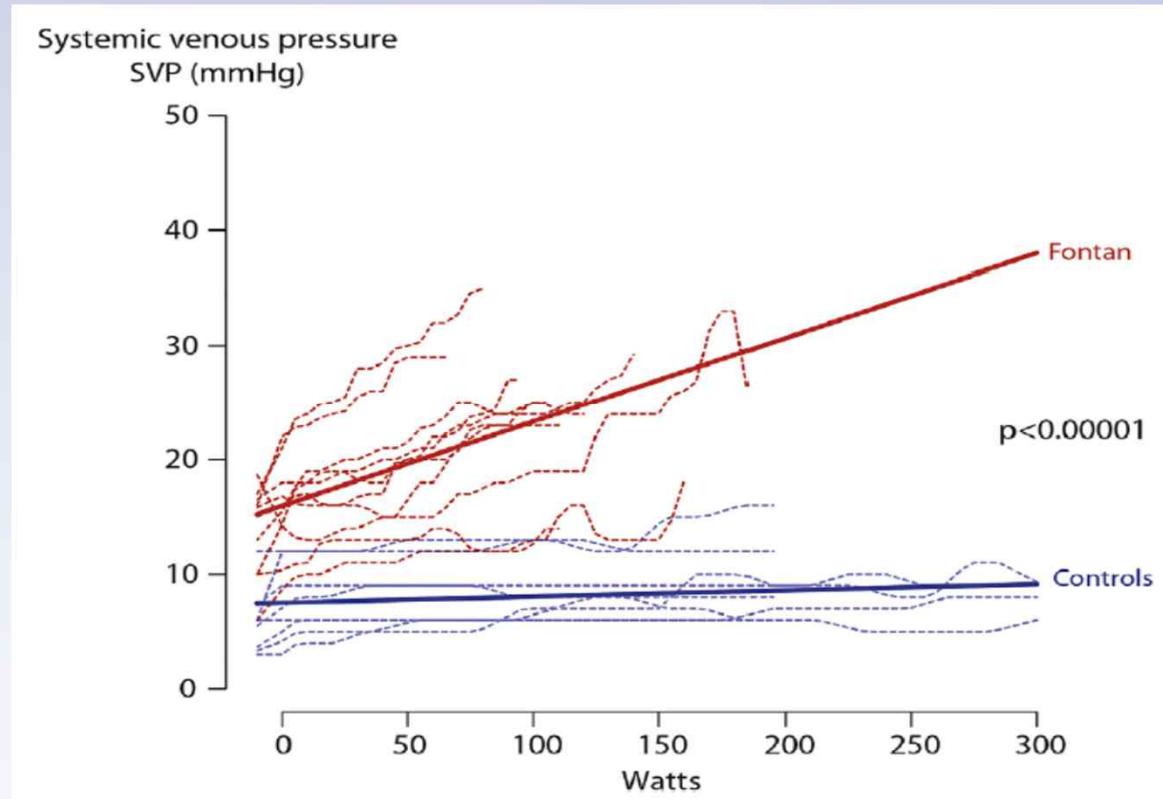


## 임상적 효과의 근거자료

---

- $VO_2$  Max 또는  $VO_2$  at VAT 지표를 사용한 subgroup 분석은 모든 하위 그룹에 걸쳐 긍정적인 약물 효과를 균등하게 확인함.
- FUEL OLE 장기 안전성 연구에서 약물에 대한 52주 후의 효능 데이터는 약물의 효과와 약효의 지속성에 대한 확증적인 증거를 제공함.

# 폰탄 환자의 운동능력은 높은 중심정맥압에 의해 제한됨



Navaratnam et al: Am J Cardiol 2016;117:1667e1671

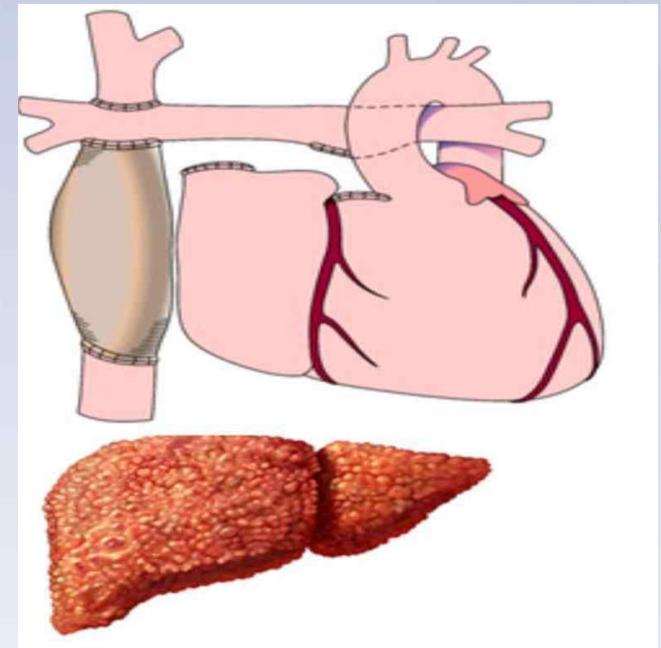
# FALD 임상시험- 2018년 2월 시작

---

- 폰탄 수술과 관련된 간질환

- 모든 폰탄 환자들은 동일하게 간성 간경변증으로 시작되어 간 섬유증과 간경변 상태로 이어짐
- 간섬유화의 진행
- 합병증: 간경변성 복수, 식도정맥류, 국소결절성과증식 및 간세포암종

- **FUEL-OLE** 연구의 100명 환자들에 대한 하위 연구



# 의약품 원료 제조 및 완제품 생산

---

- 의약품 위탁 생산 업체 계약
  - 세계 최고 수준의 CMO인 Polpharma 및 Cambrex는 의약품 원료와 Udenafil 경구용 약을 확보해 놓고 있음



# 상업적인 측면에서의 기회



환자 수

- 미전역에서 연간 **1,100** 폰탄수술은 받은 환자들이 있음
- 승인되는 표시기재사항에 따라 **25,000**여명의 환자들
- 초기 폐동맥고혈압 시장을 연상시킴



유데나필의 이점 vs.  
현재의 표준치료

- 폰탄 수술 환자들을 위해 **FDA**에서 공식적으로 승인된 유일한 약이 될 것임.
- 견고하게 또는 큰 규모로 수행된 연구는 메지온 말고는 없었음. (**FUEL** 연구에서 400명의 환자)
- **FUEL-OLE** 연구는 표적 인구집단에 대해 여타 연구와는 비교할 수 없는 장기적인 안전성 자료를 확보하기 위해 48개월로 연장함



매력적인 가격과 접근성

- 유데나필의 임상적 효능으로 인해 이전 폐동맥고혈압 치료약보다 훨씬 높은 가격으로 책정될수 있음
- 미국 의료보험사 등은 일반적으로 맹검 위약대조로 임상시험을 실시한 희귀 질병치료약들에 대하여 재정적으로 지원해줌



전문 상업화 세일즈 팀

- 150개 미만의 미국 병원들만 폰탄 수술을 실시함
- 강한 환자 옹호 단체들이 있음
- 상대적으로 적은 숫자로 직접방문, 가상영업담당자 및 의학중개자로 홍보가능

# 상업화 주도 전략

---

- **FDA로부터 치료 승인을 받은 환자수 및 연령**
  - 예상되는 라벨을 기준으로 미국내 약 25,000여명의 환자가 확보될 것을 추정
  - 일본 및 독일을 포함한 미국 이외의 다른 주요 추가 시장들
  - 또한, 이 프로그램은 12세 이하 연령때까지 확장하도록 진행중임
- **시장 진출 속도 및 정도**
  - 메지온이 FUEL 연구 병원들을 연결하고 개발 예산에 기여한 미국립보건원(NIH)의 소아심장 네트워크(PHN)와의 협력을 통해 현재 폰탄 환자 확보 우위에 있음
  - 현재 FUEL-OLE 연구에 참여중인 환자들은 상업 의약품인 **Jurvigo**로 전환할 것임
  - 대부분의 핵심 오피니언 리더들과 주요 소아심장학 센터들은 이미 이 의약품에 매우 익숙함
- **의약품 가격 (WAC Pricing)**
  - 의논중임
- **독점 기간**
  - 2029년부터 2040년까지 만료되는 심층 특허 분야 개발
  - 여타 exclusivities
- **경쟁사**
  - 현재와 미래 – 자세한 내용은 “미래” 관련된 슬라이드 참조

# 여러가지 기회들

---

- 폰탄수술을 받은 단심실증 환자들 대상 **FDA** 최초 승인 단심실증 치료제가 될 것임
  - 안전성을 기반으로 한 유의한 임상 3상 결과
  - 환자들의 삶을 향상시킬 수 있는 중요한 기회
- 대규모 상업화 기회
  - 초기 **PAH** 시장이 연상됨
  - 단심실증 환자들 치료에 집중하고 있는 고도로 숙련된 소아심장 치료 센터들이 효율적인 상업화 노력을 가능케 함
- **FUEL OLE** 및 **FALD** 등의 장기적인 연구 시행 및 기타 연구들에 대해 적극적으로 검토 중
- 2040년까지 희귀의약품과 신약의 독점권 및 강력한 특허권 위치 확보
- 유데나필이 1차 치료 기준약이 될 가능성 있다는 여론이 형성되고 있는 중임
- 승인 시 우선심사권바우처를 받을 수 있음