



Mezzion Pharma

June, 2021

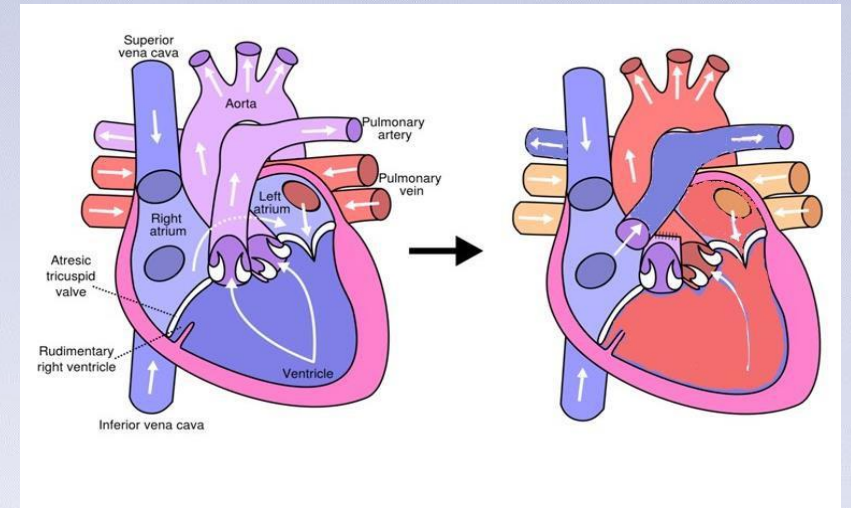
Mezzion Pharma

- 2002년 설립된 Mezzion은 폰탄수술(Fontan Palliative Surgery) 단심실증(SVHD) 환자 치료제 개발 희귀의약품 바이오테크 회사.
- Mezzion Pharma Co., Ltd.의 미국 자회사인 Mezzion Pharmaceuticals Inc.를 통해 미국 개발 진행
- 2019년 11월, 폰탄수술 환자들의 운동 능력과 심근기능의 명백한 향상을 입증하는 3상 임상시험을 성공적으로 완료하고, 미국심장협회(American Heart Association) 연례 학회 발표.
- 메지온의 임상시험 결과는 미국 심장학회 2019년 10대 심혈관 분야의 의학적 진보로 선정됨.
- 2021년 3월 26일 미국 FDA에 NDA를 제출하여 2021년 5월 25일 Filing이 되었으며, PDUFA 날짜는 2022년 3월 26일로 예정.



폰탄 수술

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



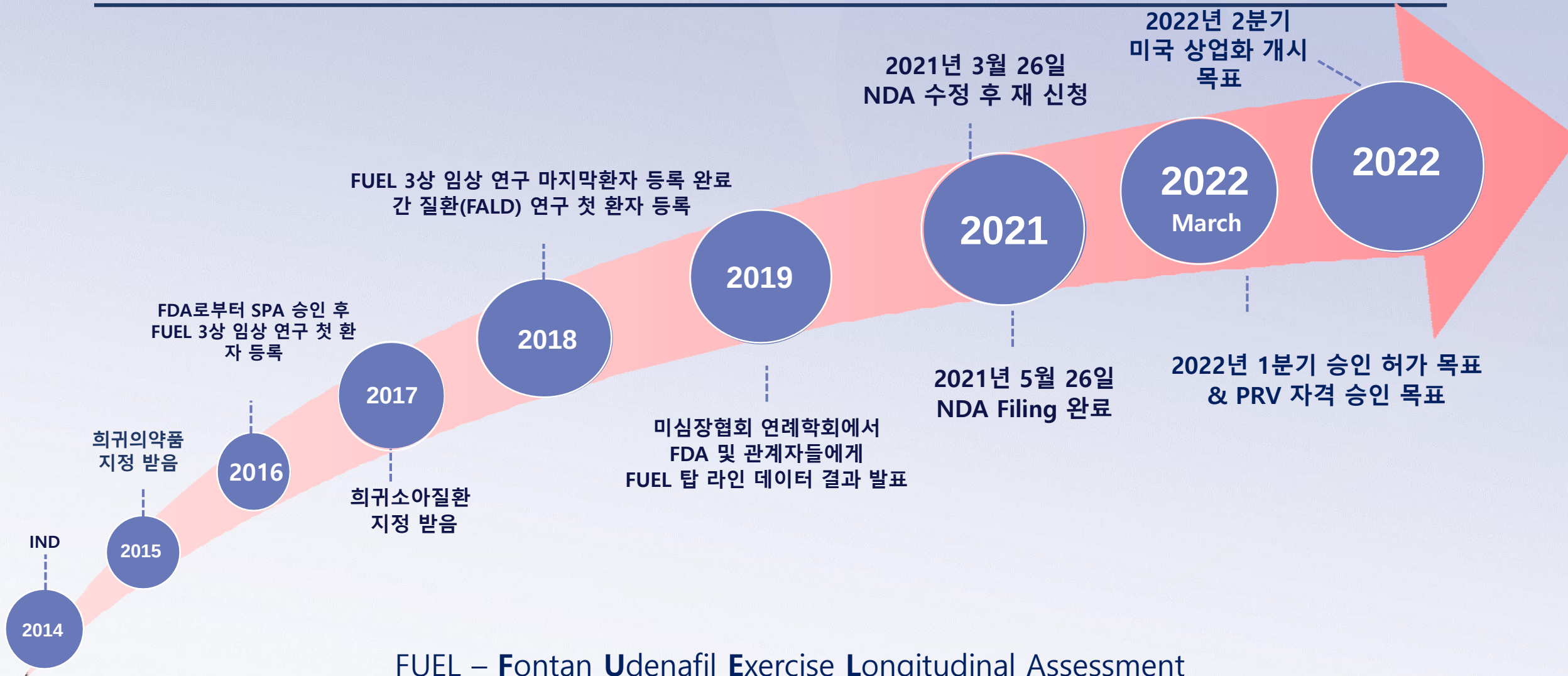
폰탄 수술

- 폰탄 수술은 단심실증 환자들의 급성 사망을 최소화하기 위해 몇 년에 걸쳐 수행하는 세 번의 수술 중 마지막 단계의 수술.
- 단심실증 신생아 중 약 65%가 폰탄 수술의 개입을 통해 살아남고 있으며, 대부분의 사망은 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 1,100건의 폰탄수술이 시행되고 있음 (95% 이상의 수술을 담당하는 외과의사협회 자료)
 - 현재 미국에서 12세 이상의 폰탄 수술한 SVHD 환자들을 약 25,000명으로 추정.

폰탄 환자

- 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 정상인과 비교하여 더 높기 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

임상개발 프로그램 및 NDA 일정



FUEL – Fontan Udenafil Exercise Longitudinal Assessment

개발 연혁

- 주요 날짜

- 2014년 4월 29일 FDA와 pre-IND meeting
- 2014년 5월 27일 IND 제출
- 2014년 12월 30일 Phase ½ PK/PD study 완료
- 희귀의약품 지정: 2014년 8월 11일 제출; 2015년 8월 31일 미 FDA로부터 지정
- 2016년 12월 12일 EU로 부터 희귀의약품 지정
- 2016년 6월 24일 미FDA측과 수행계획사전평가(SPA) 승인
- 2017년 2월 6일 국내 희귀의약품 지정
- 희귀소아질환 지정 : 2015년 11월 제출; 2017년 4월 지정
 - PRV (priority review voucher) 자격
- 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
 - 2021년 3월 임상 종료 & 데이터 분석 진행 중
- 2019년 10월 9일 미FDA측과 FUEL 연구 탑 라인 데이터 결과 발표
- 2019년 11월 17일 필라델피아에서 개최한 미심장협회 연례학회에서 FUEL 연구 데이터 발표
- 2021년 3월 26일 NDA 재 제출 및 재 신청
- 2021년 5월 26일 NDA Filing 완료
- PDUFA date: 2022년 3월 26일

Filing Letter (요약)

<Filing Letter 원문 일부>



FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

NDA 212910

FILING COMMUNICATION –
NO FILING REVIEW ISSUES IDENTIFIED

Mezzion Pharma Co. Ltd.
Attention: James L. Yeager, RPh, PhD
US Regulatory Agent
476 Oakwood Ave
Lake Forest, IL 60045

- 본 심사는 Standard Review로 결정되었으며, 일정은 FDA의 자체 상황 등에 의해 유동적일 수 있으나 최장 2022년 3월 26일까지 목표
- 본 심사 기간중의 FDA 자체내의 Mid-cycle Review meeting은 8월31일 계획되어 있으며, 당사와의 Meeting은 9월 초로 예상.
- 본 심사 기간 중 별도의 결격사유가 발생하지 않는다면, 당사가 제안한 Labeling 및 승인 후 마케팅 등에 대해 12월10일까지 논의를 완료 예정.

=> 현재 Advisory committee meeting(ACM)은 개최할 예정이 없음.

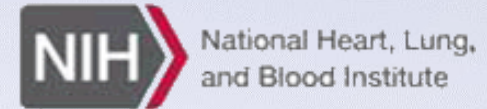
신약 규정 허가 절차

- 제505조(b) (1)항에 따른 신약 개발 및 제출
- 신약신청
 - FDA와 SPA 승인하에 협의된 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

폰탄 유데나필 운동 종단 평가 (FUEL 임상시험)

폰탄 유데나필 운동 종단 평가 (FUEL)

- FUEL 임상 시험은 아래 기관과 공조:
 - NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute)
 - PHN (Pediatric Heart Network)*
- FUEL 임상 시험은 미국, 캐나다, 한국의 30개 병원에서 진행됨.

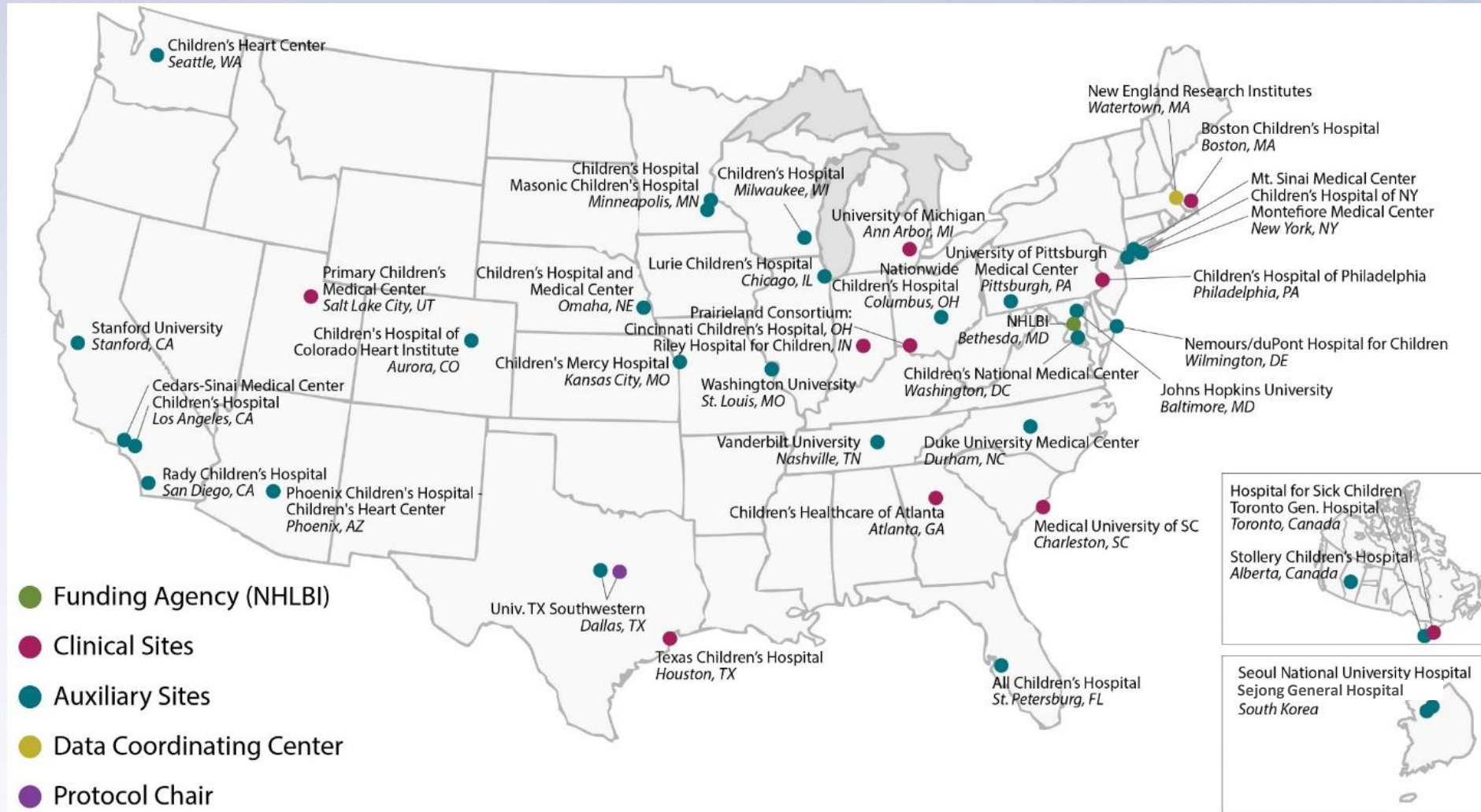


**PHN (Pediatric Heart Network): established in 2001 by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health (NIH). It was created to help doctors and nurses design and carry out clinical research so that children with heart disease can receive high-quality, evidence-based care.*

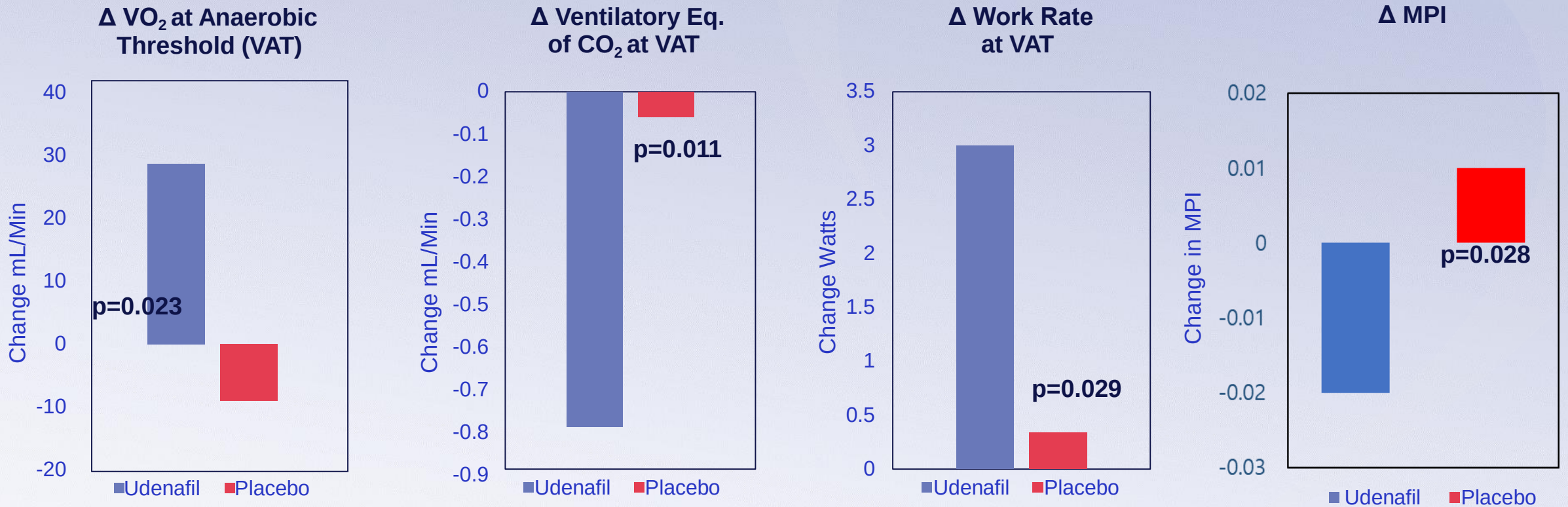
FUEL 임상시험

- 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 실시
- 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

미소아심장네트워크(PHN)



주요 유효성 평가지표



투약에 따른 개선 효과

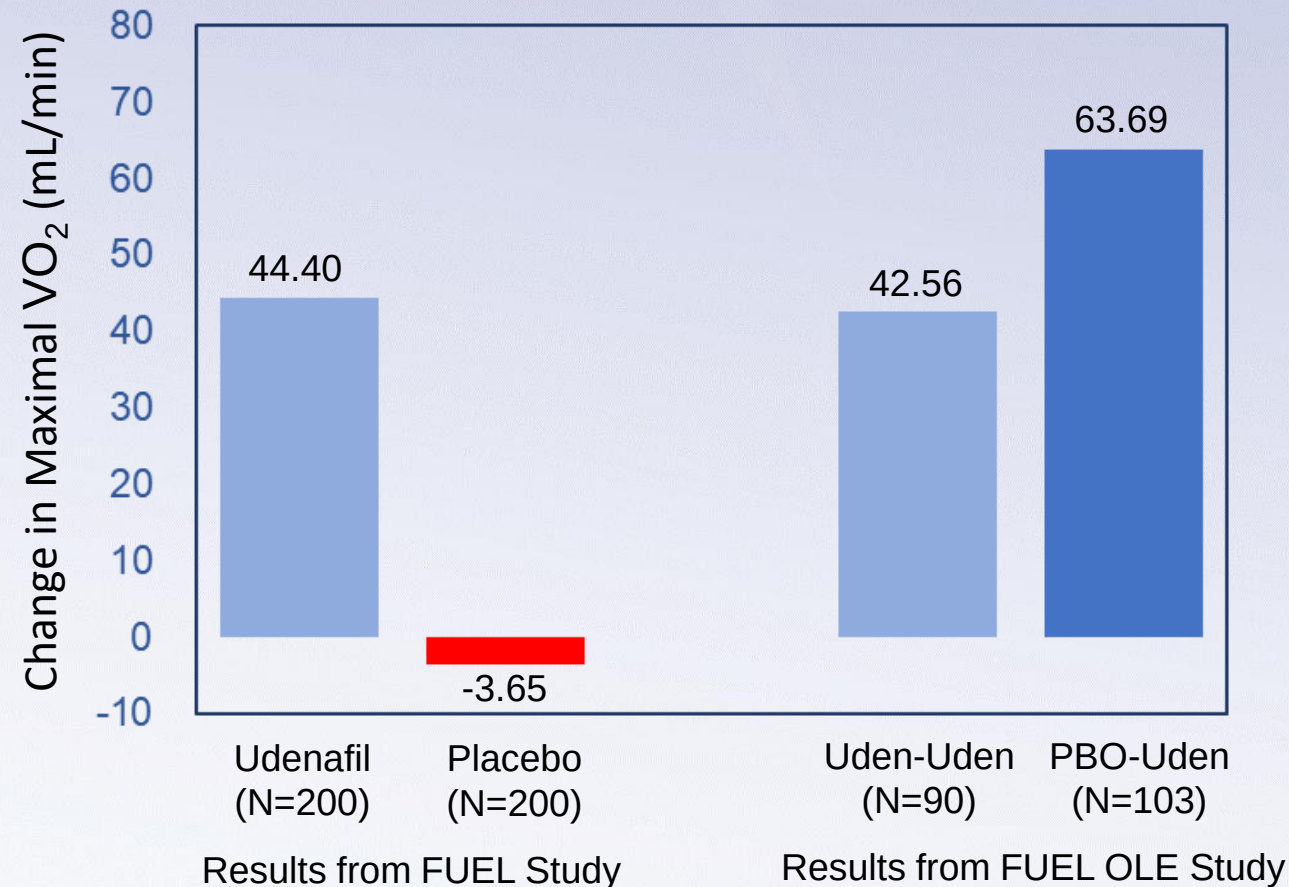
- **운동량 향상 (Work rate Improvement)**
 - 운동 능력에 긍정적인 영향
 - 정서에 긍정적인 영향
 - 일상 생활에 긍정적인 영향
- **산소 섭취량 향상 (Improved Oxygen Consumption)**
 - Fontan 관련 2차 병리학 발생 감소
 - 잠재적 수명 연장

추가 임상 시험

- **Fontan Udenafil Exercise Longitudinal Assessment – Open Label Study (FUEL-OLE)**
 - **진행중**
 - 총 참여 환자 수 : 300명
 - 약 투여 기간: 48 개월 (최초 12개월에서 투여기간 연장)
 - FUEL 연구에서 롤오버한 환자들 및 신규 환자들 대상
 - 주요 결과 : 장기 안전성
 - 부수적인 결과: 효능 평가(open label)
 - 52주간 안전성 결과 및 효능 평가 (총 72주간의 평가 기간)
- **Fontan Associated Liver Disease (FALD) Study - 진행중**
 - FUEL OLE에 대한 추가연구
 - Shear-Wave Ultrasound Elastography 혹은 Magnetic Resonance Ultrasound로 측정간 경직도를 측정평가
 - 간 경직도는 간병증의 직접적인 지표

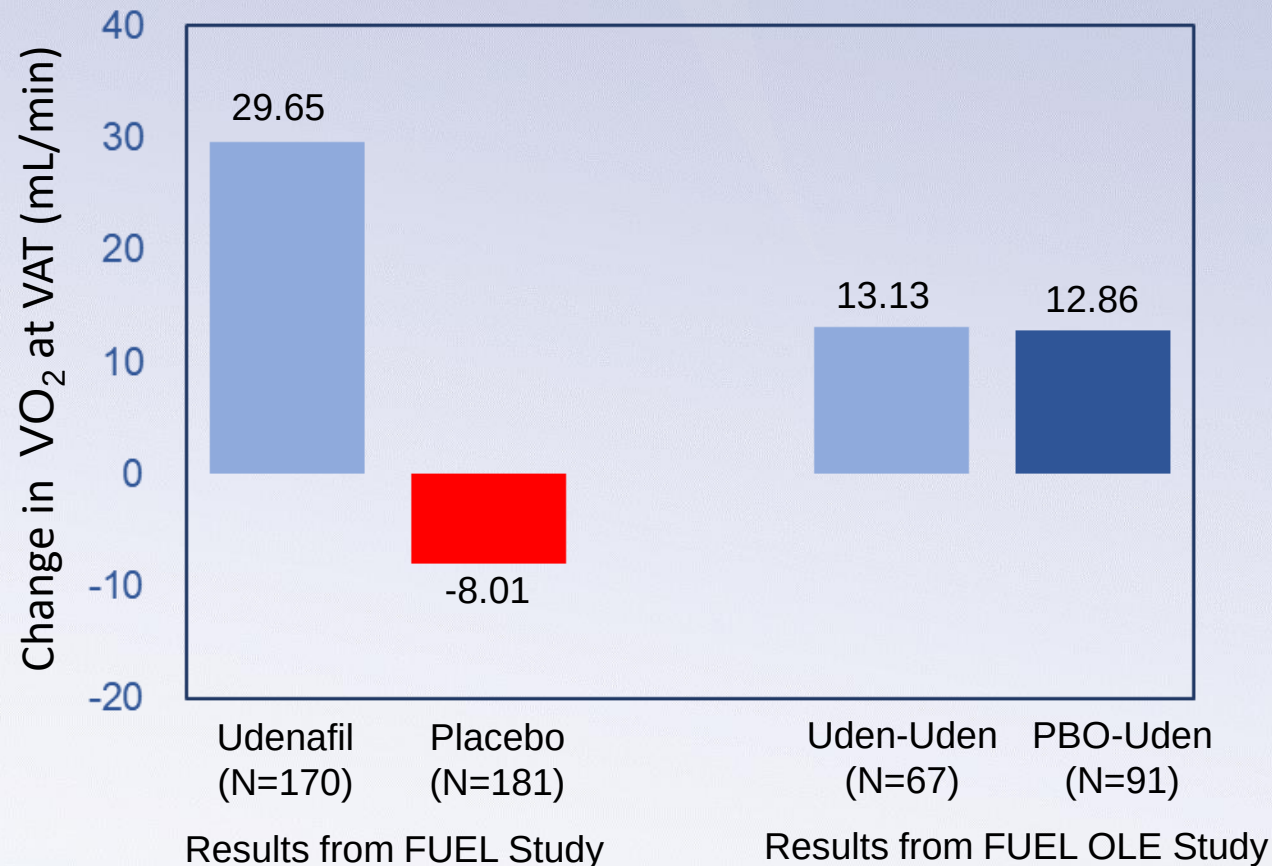
FUEL 과 FUEL OLE 비교

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



FUEL 과 FUEL OLE 비교

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



FUEL 안전성 자료

Adverse Reactions Reported by $\geq 5\%$ of Subjects Treated with JURVIGO™

Adverse Reaction	Placebo (N=200)	JURVIGO™ 87.5 mg BID (N=200)
Headache	22.0%	38.0%
Flushing	6.0%	14.5%
Erection increased (males)	0.8% (n=128)	6.3% (n=111)
Spontaneous penile erection	0.8	6.3
Epistaxis	1.5%	7.5%
Nausea	4.5%	9.5%
Vomiting	3.0%	7.5%
Nasoharyngitis	6.5%	10.0%

FUEL-OLE 안전성 자료

Most Common ($\geq 2\%$ of All Subjects) Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term:	Udenafil-Udenafil (N=128) n (%)	Placebo-Udenafil and De Novo (N=173) n (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE related to study drug	82 (64.1)	117 (67.6)
Cardiac disorders	7 (5.5)	7 (4.0)
Palpitations	3 (2.3)	6 (3.5)
Gastrointestinal disorders	13 (10.2)	20 (11.6)
Abdominal pain upper	2 (1.6)	5 (2.9)
Nausea	4 (3.1)	8 (4.6)
General disorders and administration site conditions	12 (9.4)	10 (5.8)
Chest pain	8 (6.3)	3 (1.7)
Fatigue	4 (3.1)	4 (2.3)
Nervous system disorders	55 (43.0)	80 (46.2)
Dizziness	12 (9.4)	18 (10.4)
Headache	44 (34.4)	65 (37.6)
Migraine	6 (4.7)	8 (4.6)
Reproductive system and breast disorders	5 (3.9)	12 (6.9)
Erection increased ^a	1 (1.4)	3 (2.7)
Spontaneous penile erection ^a	3 (4.1)	8 (7.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (10.2)	17 (9.8)
Epistaxis	7 (5.5)	5 (2.9)
Nasal congestion	5 (3.9)	5 (2.9)
Vascular disorders	24 (18.8)	28 (16.2)
Flushing	22 (17.2)	27 (15.6)

TEAE=treatment-emergent adverse event

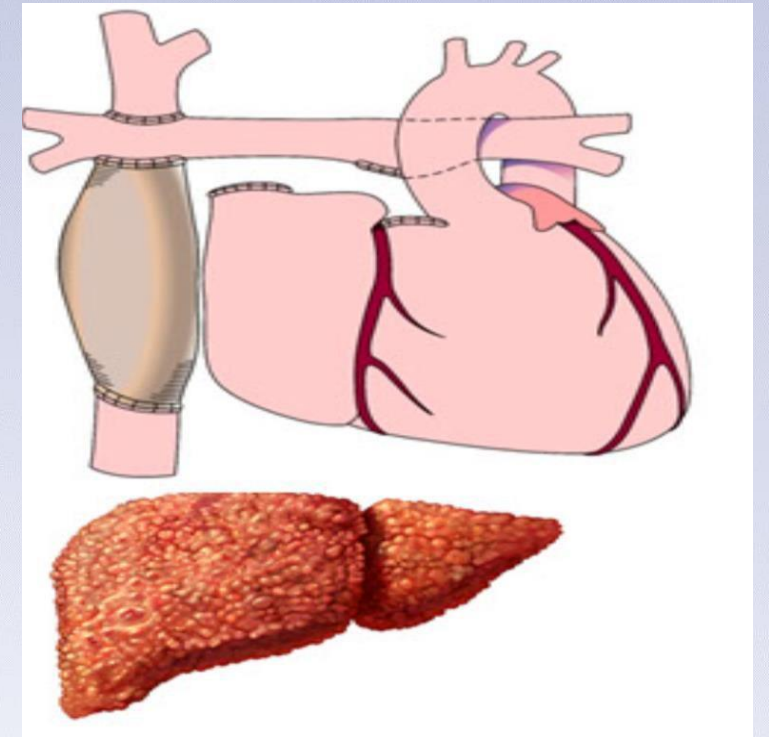
^a Percentage calculated based on number of male subjects in each treatment group.

임상적 효과의 근거자료

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

FALD 임상시험

- **폰탄 수술과 관련된 간질환**
 - 모든 폰탄 환자들은 예외없이 간성 간경변증으로 시작되어 간 섬유증과 간경변 상태로 이어짐
 - 간섬유화의 진행
 - 합병증: 간경변성 복수, 식도정맥류, 국소결절성과증식 및 간세포암종
- **FUEL-OLE 연구의 100명 환자에게 대한 하위 연구**
 - 2021년 3월 임상 종료
 - 데이터 분석 중



제품 생산

- 의약품 위탁 생산 업체 계약
 - 세계 최고 수준의 CMO인 Polpharma 및 Cambrex에서 의약품 원료와 Udenafil 경구용 약 제조



상업적 기회



환자 수

- 미 전역에서 연간 1,100건의 폰탄 수술
- 12세 이상 25,000여명의 환자들
- 초기 폐동맥고혈압 시장을 연상시킴



유데나필의 이점 vs. 현재의 표준치료

- 폰탄 수술 환자들을 위해 FDA에서 공식적으로 승인된 유일한 약이 될 것임.
- FDA 승인하에 이렇게 큰 규모로 수행된 연구는 유데나필 외에는 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 효능 및 유일한 치료제로서 이전 폐동맥고혈압 치료약보다 훨씬 높은 가격으로 책정될수 있음
- 미국 의료보험사 등은 일반적으로 망검 위약대조 임상시험을 실시한 희귀 질병치료약들에 대하여 환자 지원



전문 상업화 세일즈 팀

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

*Medical Science Liaison : 제약사, 의료진, 해외지사 담당자 및 유관부서 등의 사이에서 '연결' 역할

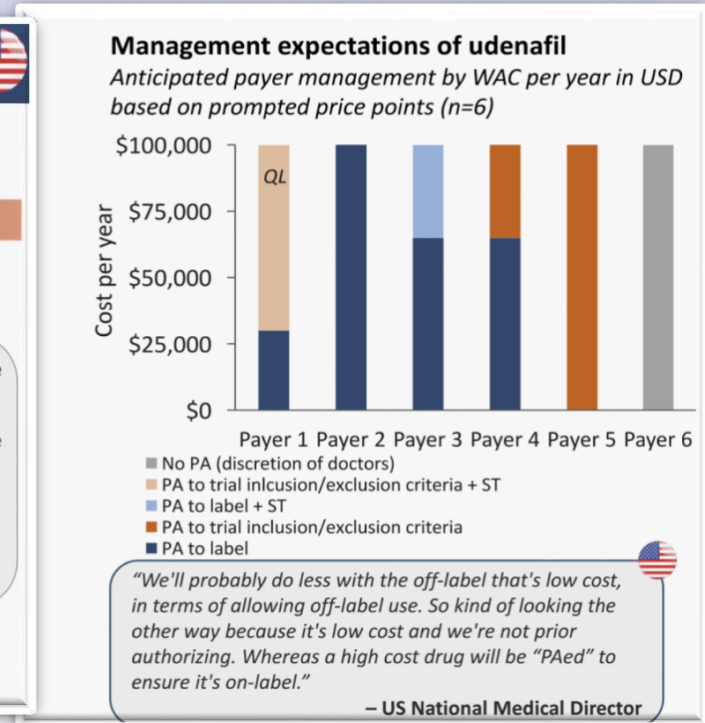
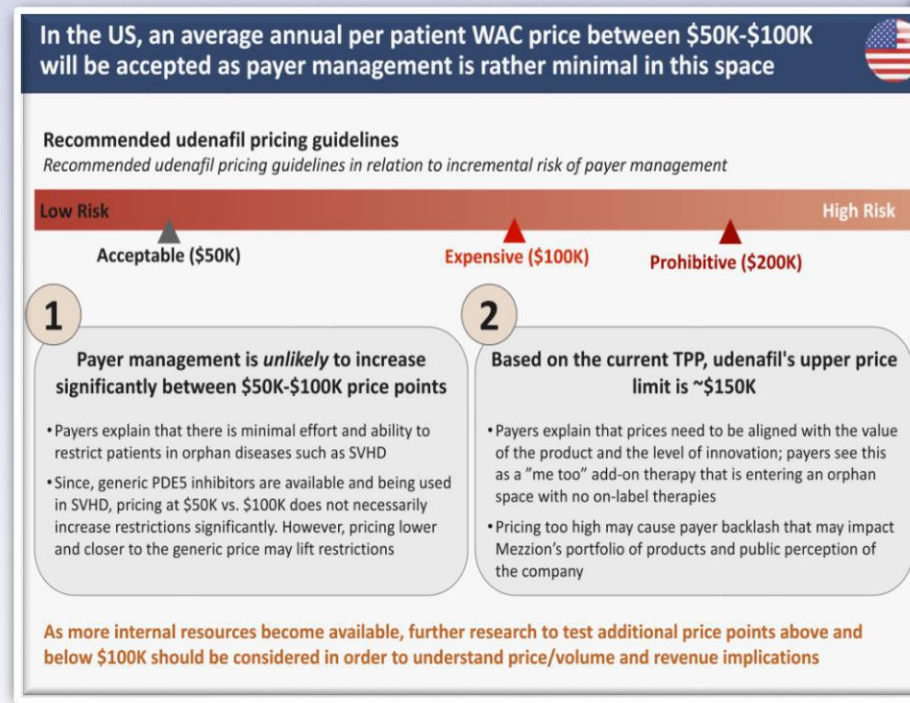
상업화 주도 전략

- **FDA로부터 치료 승인을 받은 환자수 및 연령**
 - 예상되는 라벨을 기준으로 미국내 약 25,000여명의 환자가 확보될 것을 추정
 - 일본 및 EU 포함한 미국 외 다른 주요 시장들 추가 진입
 - 또한, 이 프로그램은 12세 이하 연령 대까지 확장하도록 진행중
- **시장 진출**
 - 미국립보건원(NIH)의 소아심장 네트워크(PHN)와의 협력을 통해 폰탄 환자 확보 우위
 - ① FUEL 임상시험 참여 ② 연구비 지원
 - 현재 FUEL-OLE 연구에 참여중인 환자들은 상업 의약품인 Jurvigo로 전환할 것임
 - 대부분의 핵심 오피니언 리더들과 주요 소아심장학 센터들은 이미 이 의약품에 매우 익숙함
- **의약품 가격 (WAC Pricing)**
 - 다음 슬라이드 참조
- **독점 기간**
 - 최장 2040년까지 만료되는 특허 등록 및 출원
 - 여타 exclusivities

WAC Pricing - Earlier Payor Comments

미 공보험과 사보험은 Udenafil 출시 시에 완벽하게 이용 가능하게 준비하고 있다.

- 보험사들은 Udenafil이 Specialty tier에 배정되고, 그들의 보험으로 지정하여 Pay하는 데에 있어 이의없이 만장일치로 동의함.



Strengths (강점)

- 폐탄수술을 받은 단심실증 환자들 대상 FDA 최초 승인 치료제가 될 예정
 - 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 특화된 소아심장 치료 센터들이 효율적인 상업화 노력을 가능케 함
- FUEL OLE 및 FALD등의 연구가 진행 중이고, 기타 연구들에 대해 적극적으로 검토 중
- 최장 2040년까지 희귀의약품과 신약의 독점권 및 강력한 특허권 확보
- 유데나필이 표준치료제가 될 것으로 기대
- 승인 시 우선심사권 바우처(PRV)를 받을 수 있음

유데나필(Jurvigo™) 침투율 가정

< 유데나필(Jurvigo™)과 유사 희귀의약품 >

회사명	GW Pharmaceuticals	Pfizer	Mezzion
신약	cannabidiol	Tafamidis	Udenafil
상품명	Epidiolex	Vyndaqel/Vyndamax	Jurvigo™
환자대상	영유아 희귀질환	희귀 심장질환	소아 희귀 심장질환
연간약가	\$32,500	\$225,000	\$50,000 ~ \$100,000
임상결과	2018 년 AHA(미국심장학회) 10 대 과학적 진보 연구 선정	2017 년 AHA(미국심장학회) 10 대 과학적 진보 연구 선정	2019 년 AHA(미국심장학회) 10 대 과학적 진보 연구 선정
판매허가	2018 년 6 월	2019 년 5 월	2022 년 3 월 예정
판매개시	2018 년 4Q	2019 년 2Q	2022 년 8 월 예정

유데나필
(Jurvigo™)
침투율 가정

판매개시

~

2027년



8% ~ 36%

< Epidiolex® US 분기별 침투율 >

구분	2019 1Q	2019 2Q	2019 3Q
진단환자수	19,940 ~23,940	19,940 ~23,940	19,940 ~23,940
처방환자수	7,600	12,000	15,000
침투율	38%~32%	60%~50%	75%~68%

< Vyndaqel/Vyndamax® 분기별 침투율 >

구분	2020 1Q	2020 2Q	2020 3Q	2020 4Q
진단환자수	23,500	15,000	17,500	20,500
처방환자수	17,000	10,000	12,000	14,500
약구매환자수	10500	6200	7300	8500
침투율-처방기준	72.3%	66.7%	68.6%	70.7%
침투율-구매기준	44.7%	41.3%	41.7%	41.5%

(GW Pharmaceuticals 와 Pfizer IR 공시자료 재구성)

미국 환자 분포

미국내의 환자 분포는 (1) 지역적으로도 산재되어 있지 않고 (2) 치료 병원도 집중되어 있으며 (3) 연령별 구분없이 치료를 담당하는 병과가 거의 단일화 되어 있음.

- 전체 환자의 66%는 10개 주에 거주
- 전체 환자의 52%는 25개 기관에서 치료
- 전체 환자의 69%는 사보험 가입
- 환자의 대부분은 소아심장과
 - 12~18세 환자의 99%
 - 19세 이상 환자의 55%
 - 35세 이상 환자의 33%

일본 시장 진입 추진

- 미국 시장 다음으로 큰 시장

- 10,000 여명의 환자 수
- 매년 400 여건 수술
- 5개 병원 2,600 여명 환자

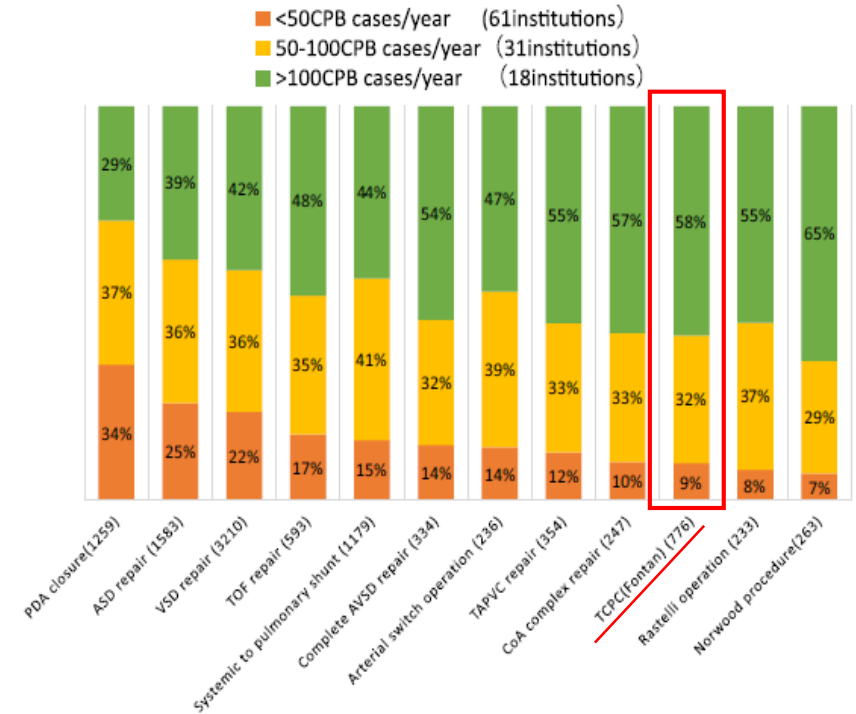
- Regulatory Exclusivity = 10년(+IP exclusivity)

- 약가 기준

- Reference 국가(미국)의 70 ~ 120 % (Innovative Drug)

- 2024년 출시 예정

Fig. 1 The distribution of various types of operations performed by three groups of institutions (grouped by cardiopulmonary bypass cases per year)



(Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016: a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database.)

표 설명)

상위 20 여개의 병원에 전체 폰탄 환자의 2/3가 접근이 용이
=>환자 접근 용이 (상업화)

EU 시장 진입 추진

- EU 주요 국가 환자 수: ~일본 환자 수
- 국가별 약가 협상
- Regulatory Exclusivity = 12년(+ IP Exclusivity)
- 2023년 출시 예정