



Shaping the Future of the Fontan Community

Non-Confidential Deck

2025

Executive Summary



First-to-Market Late-Stage Rare Disease Product

- 폰탄 수술을 받은 단심실증 환자들을 위한 최초의 치료제(현재 임상 3상)
- 장기 안전성 및 유효성을 임상적으로 평가한 유일한 PDE5i 계열 치료제
- 단심실증에 의한 합병증 예방, 운동 능력 저하 개선



Strong Global IP Position

- 2042년까지 보호되는 16개의 글로벌 특허와 29개의 출원 중인 애플리케이션을 갖춘 강력한 IP
- 글로벌 폰탄 라이선스 사전 승인
- 2042년까지 지속가능한 규제 및 특허에 의한 시장 독점권 보유



High Unmet Need

- 폰탄 치료제로 개발/임상 중인 유일한 치료제



Priority Review Voucher (PRV)

- 소아 희귀 질환으로 분류, NDA 승인에 의한 PRV 획득(\$150M+ value)



Global Commercial Opportunity

- 2045년까지 연간 최대 매출액 \$2.4B, 총 순매출액 \$33B 예상¹
- 글로벌 폰탄 환자 약 70,000여 명, 미국 내 폰탄 환자 약 30,000여 명²



Life Cycle Management

- 12세 이하의 폰탄 환자
- 간 섬유화 예방
- 병용 투여 요법

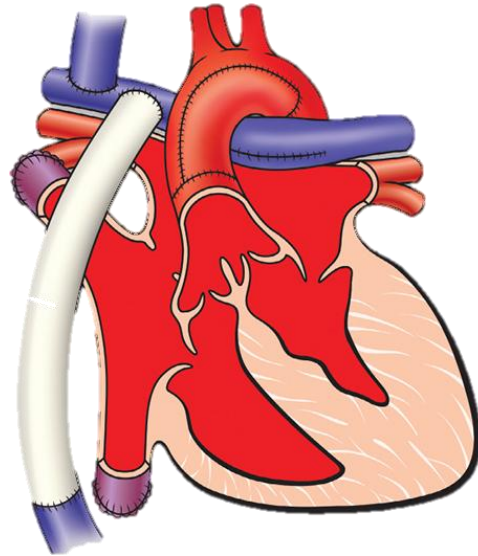
Fontan Physiology Leads to Complications and Early Mortality

단심실증(SVHD)

- 심실이 제기능을 하지 못하는 상태로 태어나는 선천성 심장 질환
- 산소 함량이 낮은 혈액과 높은 혈액이 혼합되어, 출생 시 신체가 파란색으로 보이는 특성(청색증)
- 대부분의 단심실 환자는 신체에 충분한 산소가 공급되지 않기 때문에 수술 없이는 사망에 이르게 됨

폰탄 수술

- 선천적 질환인 단심실증으로 태어나는 환자에게 권장되는 3차례의 심장 수술 중 마지막 수술의 명칭
- 산소가 부족한 정맥혈을 폐동맥으로 직접 전환하여 혈액 내의 산소 수준을 향상시키는 기능



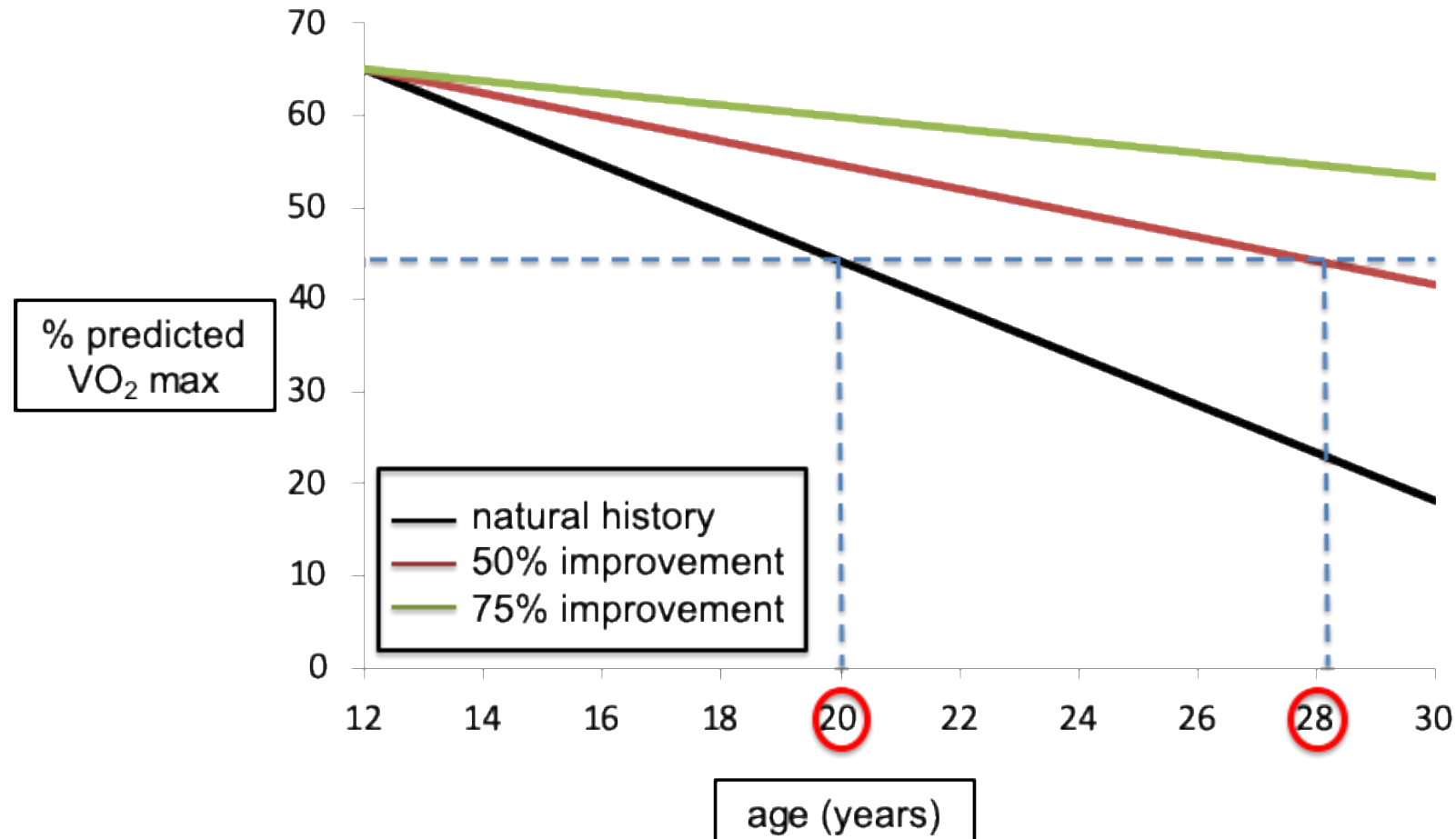
단심실증에 의한 합병증 유발^{1,2}

- 심장 부정맥
- 만성 간질환
- 단백질 손실 장병증(PLE)
- 혈전색전증 합병증
- 심부전증
- 심실 및 판막 기능 장애
- 신부전증
- 플라스틱 기관지염

심폐기능의 손상으로 시간이 지남에 따라 높은 확률로 심각한 합병증 발생²

Clinical Rationale for the FUEL Trial:

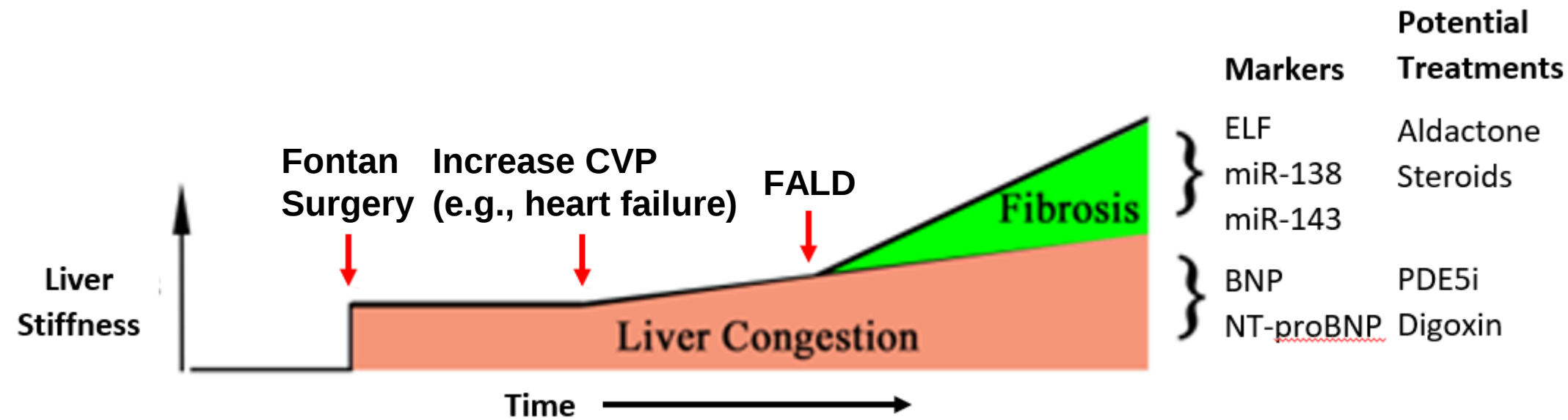
Conducted by the NHLBI / Pediatric Heart Network



Fontan Associated Liver Disease (FALD)

폰탄 수술 이후,

- 정맥혈과 폐동맥의 직접 전환으로 중심정맥압(CVP)이 상승하게 되며, 높아진 CVP에 의해 간정맥 역시 상승
- 지속적으로 간정맥에 울혈이 발생하여 간 흉터 및 간 섬유화가 발생
- 시간이 지남에 따라 문맥 고혈압, 간 경변증, 말기 간 질환 증상이 나타나 장기 이식이 필요하거나 심각한 경우 사망할 수 있음



Fontan Patients Have High Unmet Need for Safe and Effective Treatment

폰탄 환자들의 운동 능력 저하 예방 및 합병증을
예방/지연하기 위한 최초의 FDA 승인 치료제

70K

전세계 폰탄 환자 인구¹

35-45
years

폰탄 환자들의 기대수명³

55%

30대 초반 사망/이식/추가적
수술이 필요한 확률²

100%

간 합병증 발병률⁴

peak VO₂ 운동 능력의 개선에 의한 폰탄 환자들의 사망, 이식, 입원의 단기 위험 감소⁵



FUEL Trial

**FUEL-Open Label Extension
(OLE) Trial**

FUEL-FALD Trial

FUEL-1 and FUEL-OLE (including FALD) Trial Designs

Study Population

FUEL-1

- 만 12세 – 18세 폰탄 환자 (400명)

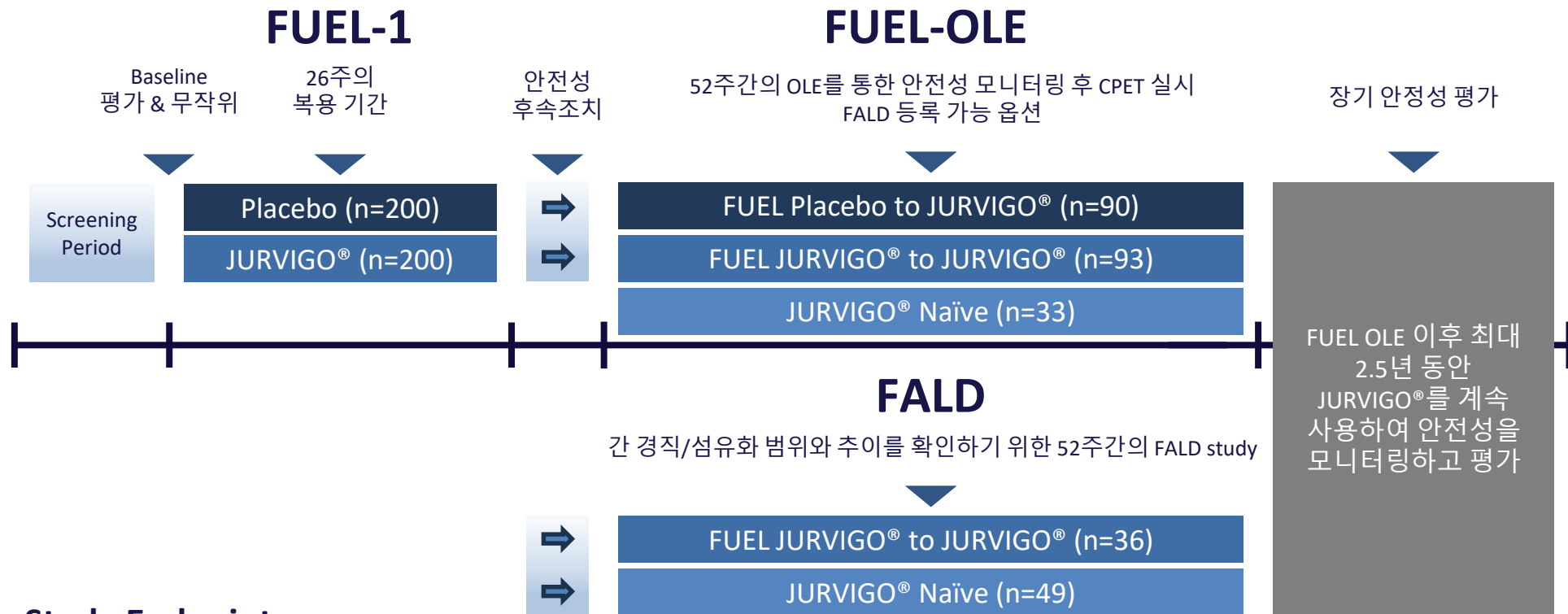
FUEL-OLE

- FUEL-1 위약군 인원의 45%
- FUEL -1 JURVIGO® 투약 인원의 47%
- 신규 참여 인원 33명

FALD

(Fontan Associated Liver Disease)

- 85명의 폰탄 환자
- FUEL-1 JURVIGO® 투약군 36명, 신규 참여 인원 49명



Study Endpoints

FUEL Primary Endpoint:

- Baseline으로부터 26주차까지 최대 운동 능력의 변화

FALD Endpoint:

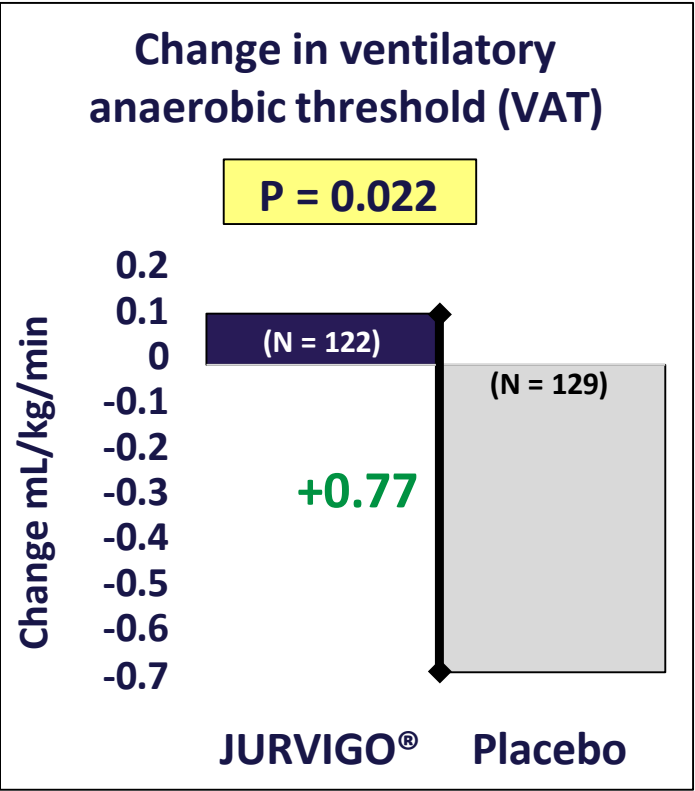
- 복용 52주 후 간의 경직도 감소

FUEL Secondary Endpoints:

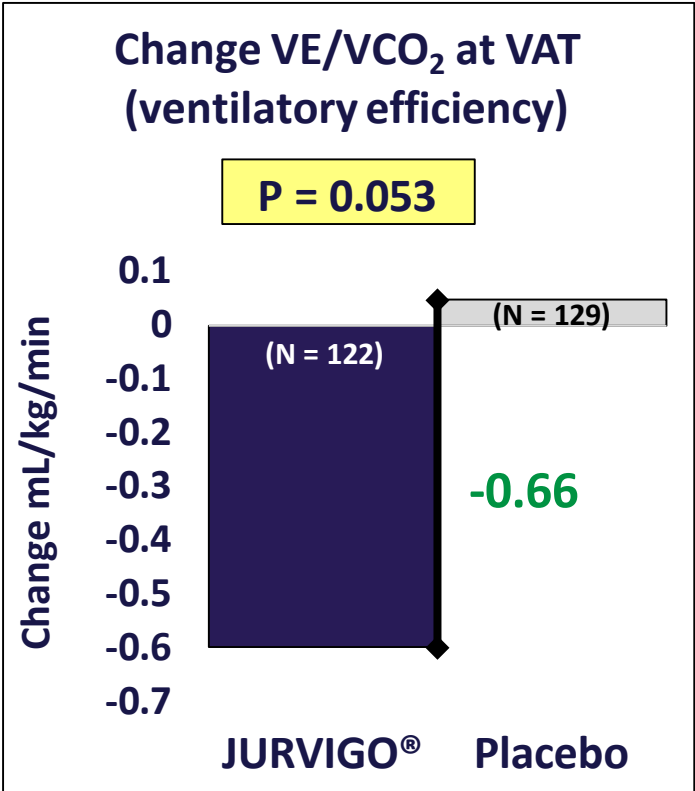
- 환기성 무산소 역치(VAT)에서의 VO_2 (mL/kg/min)
- 환기 효율성 (VE/VCO₂)
- 운동 강도
- 로그 변환 반응성 총혈 지수 (lnRH)
- 혈청 뇌형 나트륨 이노 펩티드 BNP

All Secondary Endpoints Improved in FUEL

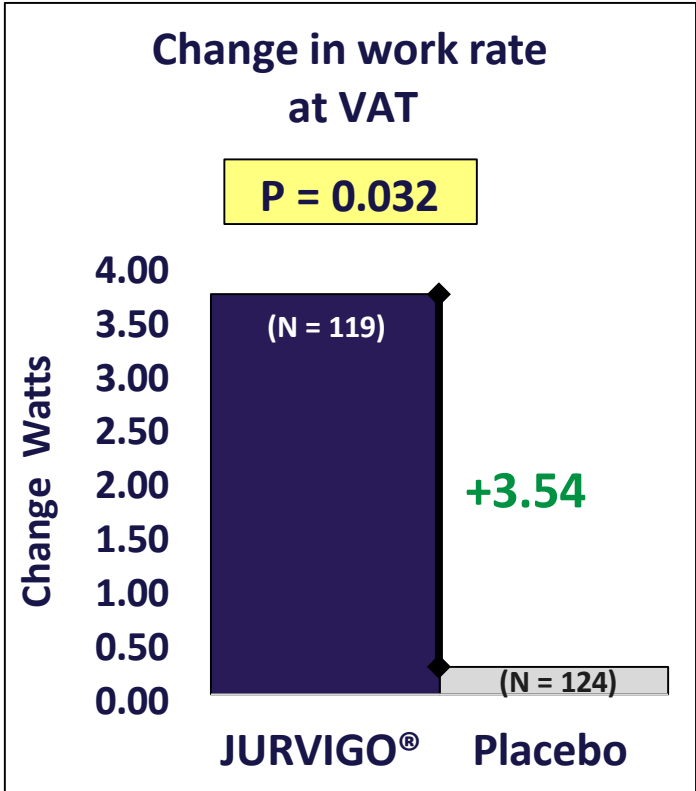
JURVIGO® : 심폐 활동 개선 효과 (peak VO₂ < 80%)



일상 활동 수행 한계 설정 가능



신체에 가해지는 스트레스 감소
→ 더 효율적인 호흡 가능



활동 효율성 증가

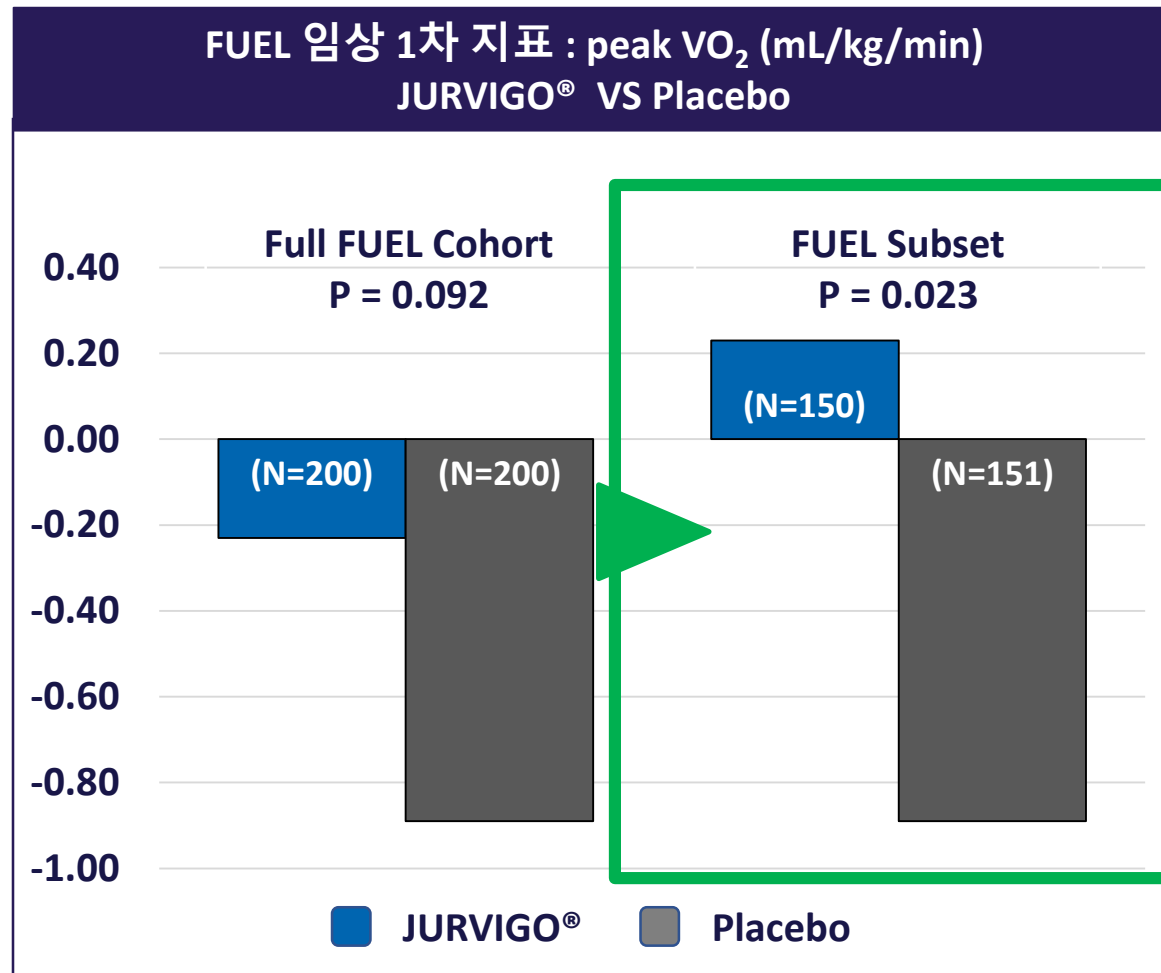
FUEL Showed JURVIGO[®] was Safe and Demonstrated Clinical Benefits

JURVIGO[®] 복용 피험자의 $\geq 5\%$ 에서 보고된 이상 반응

이상 반응	Placebo (N=200)	JURVIGO [®] 87.5 mg BID (N=200)
Headache (두통)	22.0%	38.0%
Flushing (홍조 현상)	6.0%	14.5%
Erection increased (males) (발기 증가 (남성))	0.8% (n=128)	6.3% (n=111)
Spontaneous penile erection (자발적 음경 발기)	0.8%	6.3%
Epistaxis (비출혈)	1.5%	7.5%
Nausea (메스꺼움)	4.5%	9.5%
Vomiting (구토)	3.0%	7.5%
Nasoharyngitis (비인두염)	6.5%	10.0%

➔ FDA의 NDA 검토 후, Safety 문제 없음을 확인

JURVIGO® Improves Peak VO₂ for Fontan with Peak VO₂ < 80%



- 슈퍼 폰탄 환자 제외할 경우, JURVIGO®의 통계적 유의성 **충족 (p=0.023)**
- 주요 학습 포인트 & FDA 합의 사항 : JURVIGO®를 복용한 슈퍼 폰탄 환자는 위약 대비 변화가 일어날 가능성이 낮음 ^{1,2,3,4}
- FUEL-2 : 임상 참여 대상자 중, 슈퍼 폰탄 환자 제외

JURVIGO® Improves Peak VO₂ for Fontan with Peak VO₂ < 80%

Super Fontan : 정상인의 운동 능력을 가진 폰탄 환자

Fontan



- Peak VO₂ < 80%
- 낮은 운동 능력
- Higher risk profile

Super Fontan

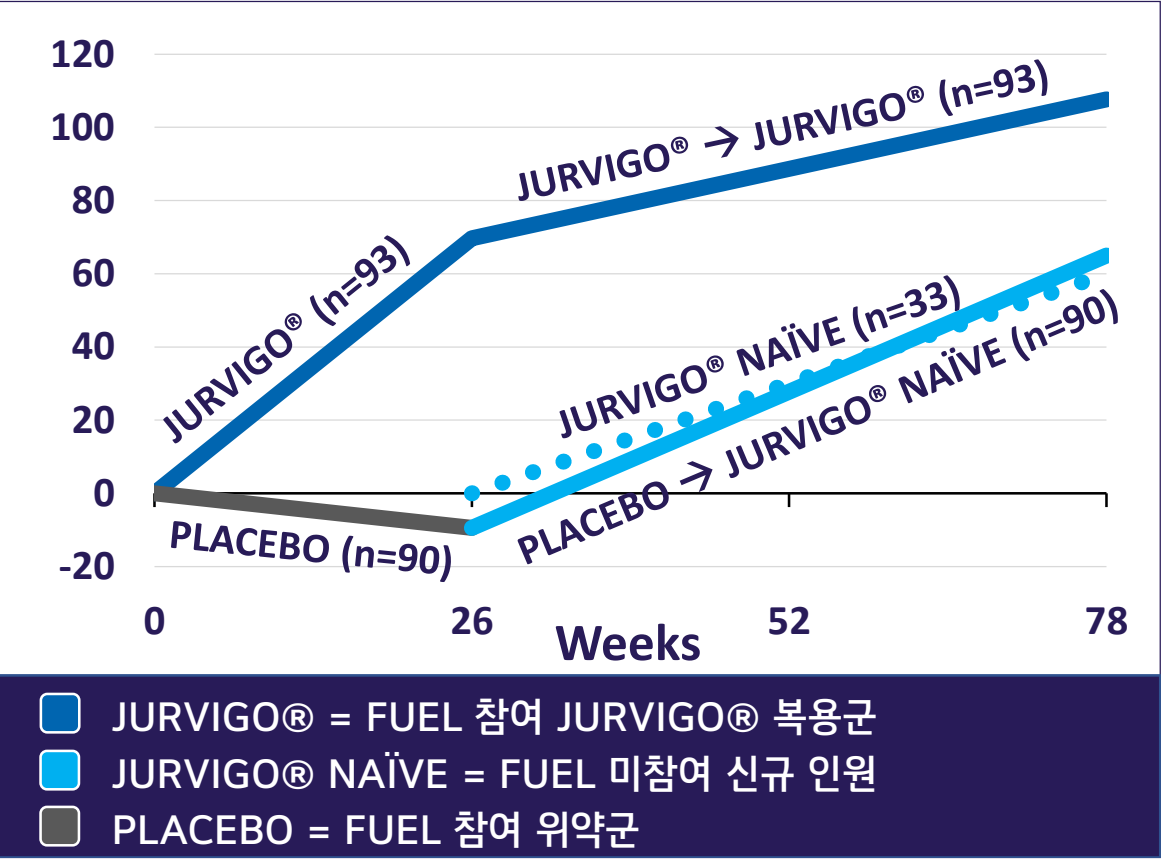


- Peak VO₂ ≥ 80%
- 일반적 수준의 운동 능력
- FUEL-2 임상에서 제외

- FUEL 시험의 25%가 Super Fontan으로 확인
- 임상시험 개시 후에 Super Fontan 연구 결과들이 발표됨^{1,2,3,4,5}
- Super Fontan을 제외한 환자군 (n=301)에서 확실한 유효성 확인 (p-value = 0.02)
- FDA는 위의 상황에 대해서 충분히 인지하지만, 이는 post hoc analysis이기 때문에 바로 승인은 어렵고 추가 임상시험 요구

FUEL Open Label Extension a Success in Safety and Efficacy

기준선으로부터의 peak VO₂ (mL/min) 변화량

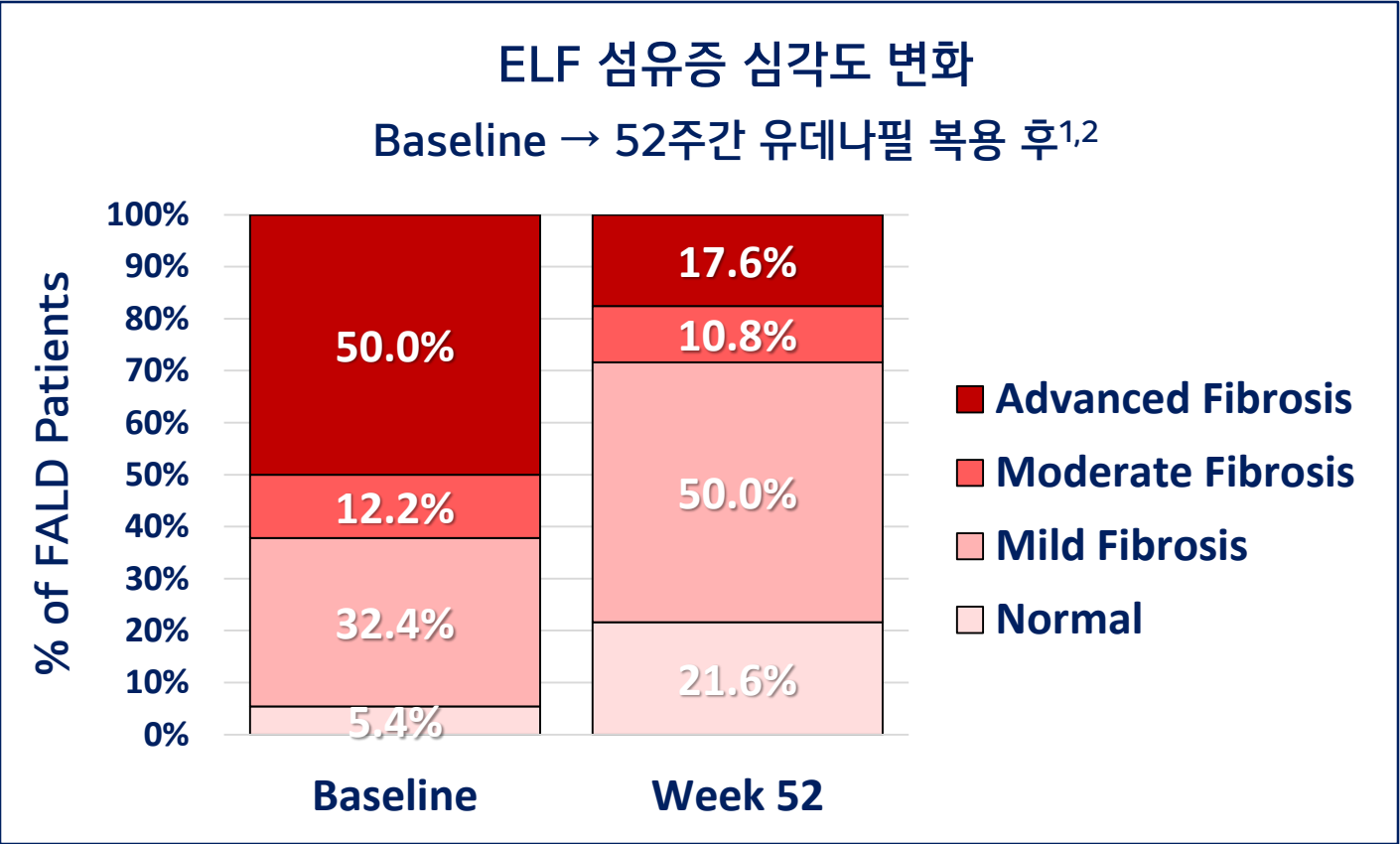


- OLE 임상시험에서 복용을 계속한 JURVIGO® 환자들의 지속적인 개선
- 26주차에 치료군으로 전환한 위약군 환자들은 주요 지표에서 즉시 개선
- 3년 이상의 안전성 데이터를 생성하고 효능을 보여준, 폐탄 환자를 대상으로 한 유일한 PDE5i 시험

FALD Results Signal Potential for Improvement in Fontan Liver

Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score 혈액 검사로 확인할 수 있는 간 섬유화 수치

- ELF는 여러 간 관련 질환(예: NASH, ASH, HCV, HBV)에서 검증
- ELF의 구성 요소는 간의 대사 및 분해에 따라 달라질 수 있음



- 간 섬유증의 혈청 바이오마커, 진행 중인 간 섬유증 침착과 관련된 바이오마커의 감소와 유의미한 관계를 보임
- FALD의 잠재적 치료제로서의 가능성 존재

1. Mezzion data on file. 2. Day et al., Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2019.



FUEL-2 Confirmatory Trial ***World's Largest Fontan Study***

**Phase III JURVIGO® for
Fontan patients with peak
 $\text{VO}_2 < 80\%$**

FUEL Learnings Applied to FUEL-2

Type B meeting 주요 내용(FDA) :

- 예측값 대비 baseline peak VO2에서의 변화 값에 대한 p-value에 대해 기존의 <0.05 대신 0.1에 가까운 값을 수용할 수 있음
- Peak VO2 $< 80\%$ 인 환자에 대해, 예측값 대비 baseline peak VO2 에서의 변화 값이라는 주요 평가 지표를 바탕으로 승인을 검토할 것
- 약의 효과에 대한 확인은 필요하지 않음
- 안전성에 대한 확인은 필요하지 않음

Next Steps: FUEL-2의 완료와 NDA 제출

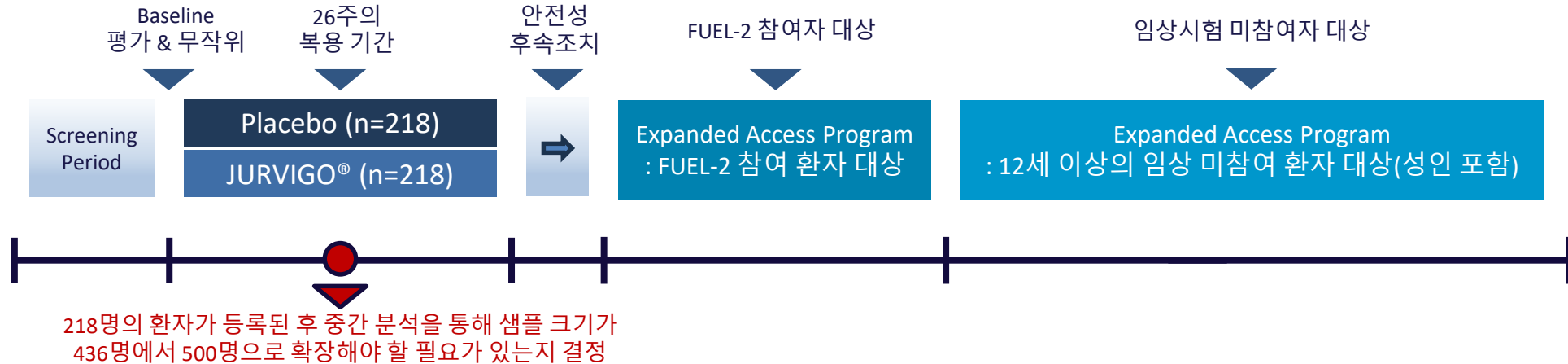
Upcoming FUEL-2 Confirmatory Phase 3 Trial Design

Study Population

- peak VO₂ <80% 의 만 12세 – 18세 폰탄 환자 (436명)
- 50%의 인원 등록 시, 표준편차 확인 후 임상 참여 인원의 증가 여부 결정
- 전 세계 40개의 주요 소아 병원이 연구 사이트로 참여
- 첫 환자 등록일부터 2년 이내에 전체 등록 완료 예정
(CRO로부터 최초 수령한 일정이며 향후 업데이트 예정)

FUEL-2

Adaptive design with one interim analysis powered at 90% with a 10% two-sided alpha



Study Endpoints

Primary Endpoint:

- 기준선에서 26주까지 최대 심폐 운동 검사(CPET)를 통해 측정된 최대 분당 산소 소비량(VO₂, mL/kg/min) 의 변화

Secondary Endpoints:

- 환기성 무산소 역치(VAT)에서의 VO₂ (mL/kg/min)
- 향상된 간 섬유화(ELF) 점수
- VAT에서의 운동 강도
- VAT에서의 환기 효율성(VE/VC02)

FUEL-1 data reanalysis

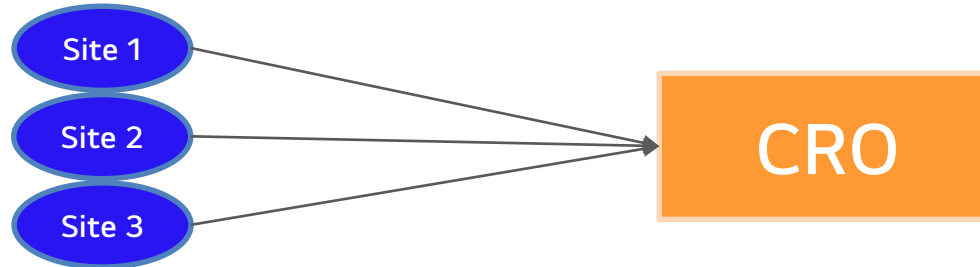
Participants	Udenafil			Placebo			Treatment Effect		
Peak VO ₂ (mL/kg/min)	N	26 Wk - Baseline	SD	N	26 Wk - Baseline	SD	N	Udenafil -Placebo (effect size)	p- value
ITT 집단	200	-0.23	4.06	200	-0.89	3.67	400	0.66	0.092
peak VO ₂ <80%	150	0.23	4.17	151	-0.89	3.75	301	1.12	0.023
≥45% to <80%	141	0.17	4.05	140	-1.09	3.75	281	1.26	0.007

FUEL-1 임상 데이터의 재분석 결과

- 슈퍼폰탄 환자 포함 (400명) : effect size 0.66, p-value 0.092
- 슈퍼폰탄 환자 제외 peak VO₂<80% (301명) : effect size 1.12, p-value 0.023
- FUEL-2 임상 대상 환자 peak VO₂≥45% to <80% (281명) : effect size 1.26, p-value 0.007

Central LAB for CPET

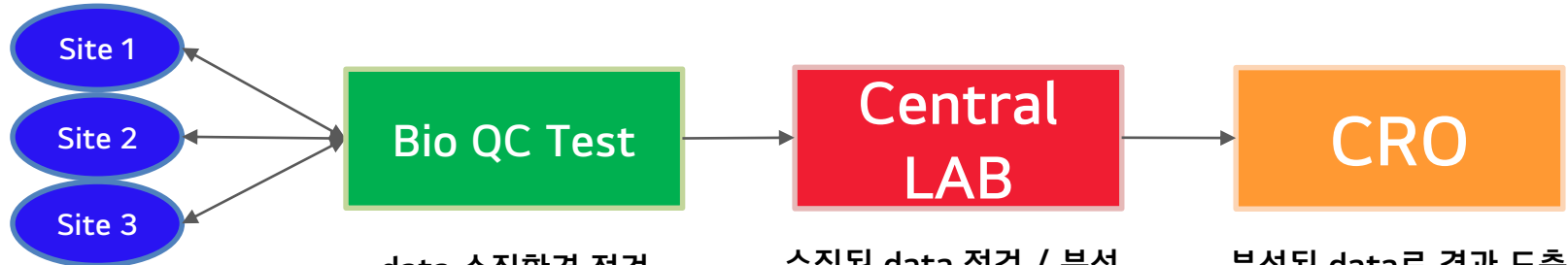
■ FUEL-1



환자별 data수집 및 분석자료 송부

전체 data 분석 및 가공 : 결과 도출

■ FUEL-2



환자별 data수집 / 송부

data 수집환경 점검

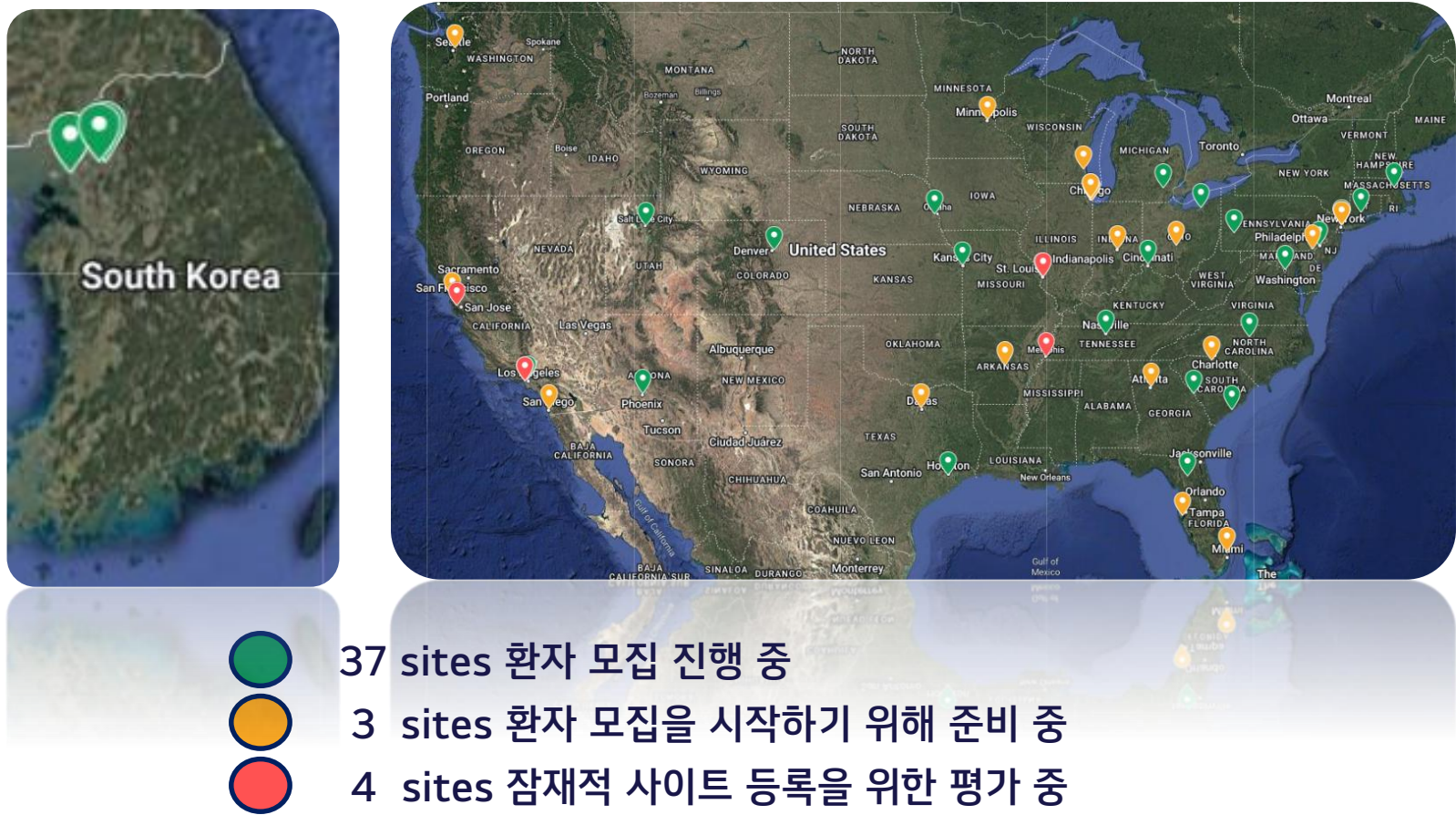
수집된 data 점검 / 분석

분석된 data로 결과 도출

- 각 Site는 Central Lab이 요구하는 Bio QC test를 2회에 걸쳐 진행, 통과된 Site는 환자 모집 실시
- Bio QC 를 통해 데이터 수집 환경이 검증된 Site는 Enroll된 임상 환자의 (raw)data를 Central Lab으로 전송
- 전송된 표준 기초 데이터를 Central Lab에서 점검 / 분석 : 신약허가신청에 필요한 결과물(p-value) 도출에 큰 역할

FUEL-2 Active and Proposed Sites

30개 FUEL-2 연구 사이트에서 보고된 폰탄 환자 수 = 약 12,000명 (11세 - 18세 : 4,000여명)



medical expenses of the Fontan patient

폰탄 환자를 위한 이식 수술에는 대부분 심장과 간 이식이 모두 포함

입원 등 병원비



\$0.3 – 0.5M¹

출생 후 만 18세까지

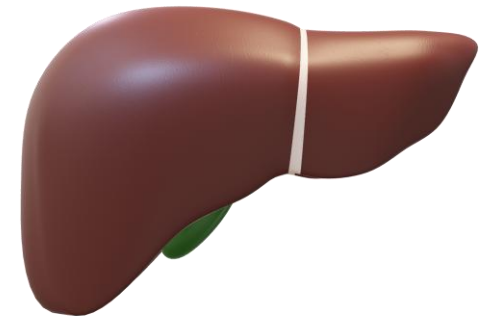
심장 이식



\$1.6M²



간 이식



\$0.9M²

JURVIGO® Market Can be Captured with Limited Resources

폰탄 전문의/환자 : 소아 병원에 집중



FUEL-2 sites have identified 11.5K+ Fontan patients within their systems



4.5K attendees representing the majority of global Fontan providers



0.7K attendees representing the majority of U.S. Fontan providers

제한된 전문의 네트워크 내 식별 용이
→ 비교적 광범위하지 않은 시장 형성

확립된 폰탄 환우회 등 네트워크와 협력



Conquering CHD



sistersbyheart

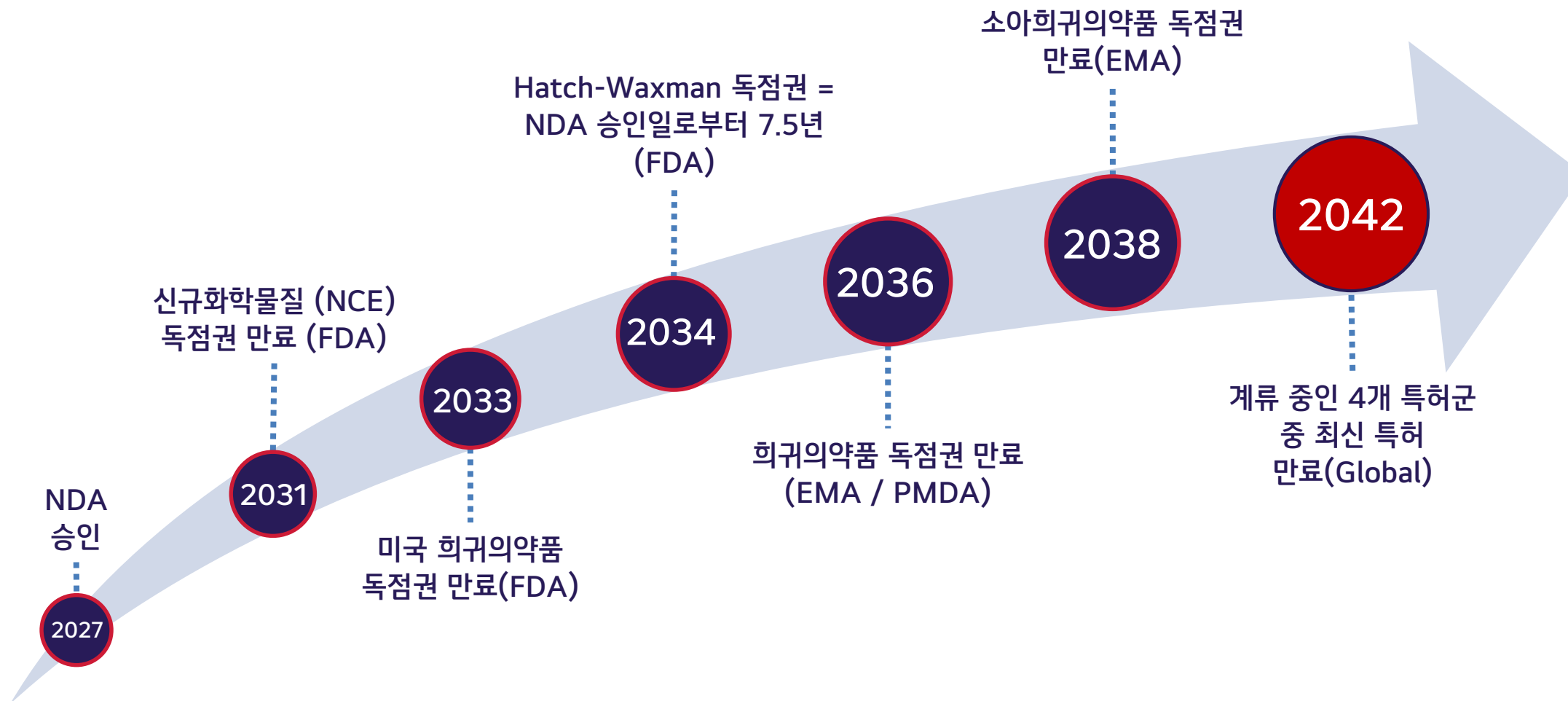


ADDITIONAL VENTURES

현재 확립된 네트워크를 통해 미국 내 환자, 보호자 및
전문의의 85% 이상과 접촉 가능

JURVIGO® Exclusivity

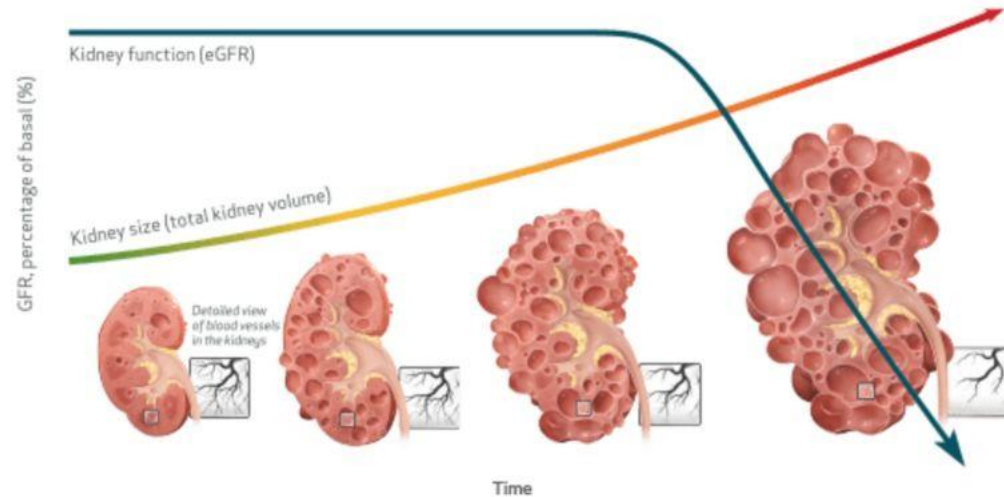
2042년까지의 강력한 글로벌 규제 독점권 및 특허 독점권 포트폴리오



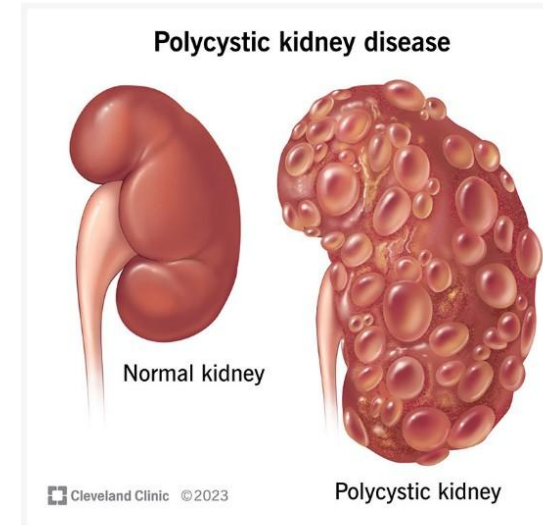
Udenafil Pipeline : Expansion of indications

상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD)

- 신장에 수많은 낭종이 생기는 유전 질환
- 발생한 낭종은 점차 커지면서 신장 조직을 손상, 시간이 지남에 따라 신장 기능을 저하



Adapted from Grantham JJ, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(10):556-566.



Polycystic kidney disease causes large, fluid-filled cysts to form on your kidneys and leads to kidney damage.

전임상 시험 진행 중 : Mayo Clinic(Dr. Fouad Chebib)

- ADPKD의 미국내 환자수 약 14만명 추정
- Jynarque ®(톨바탄) : 2024년 Jynarque®(톨바탄) 매출 : \$1.8B(약2.6조원)
- 전임상 시험 중, In vitro 결과를 기반으로 美 특허출원 예정(25년 10월 중하순경)