

# 제약/바이오 업종 진단

## 바이오시밀러 부터 신약 까지

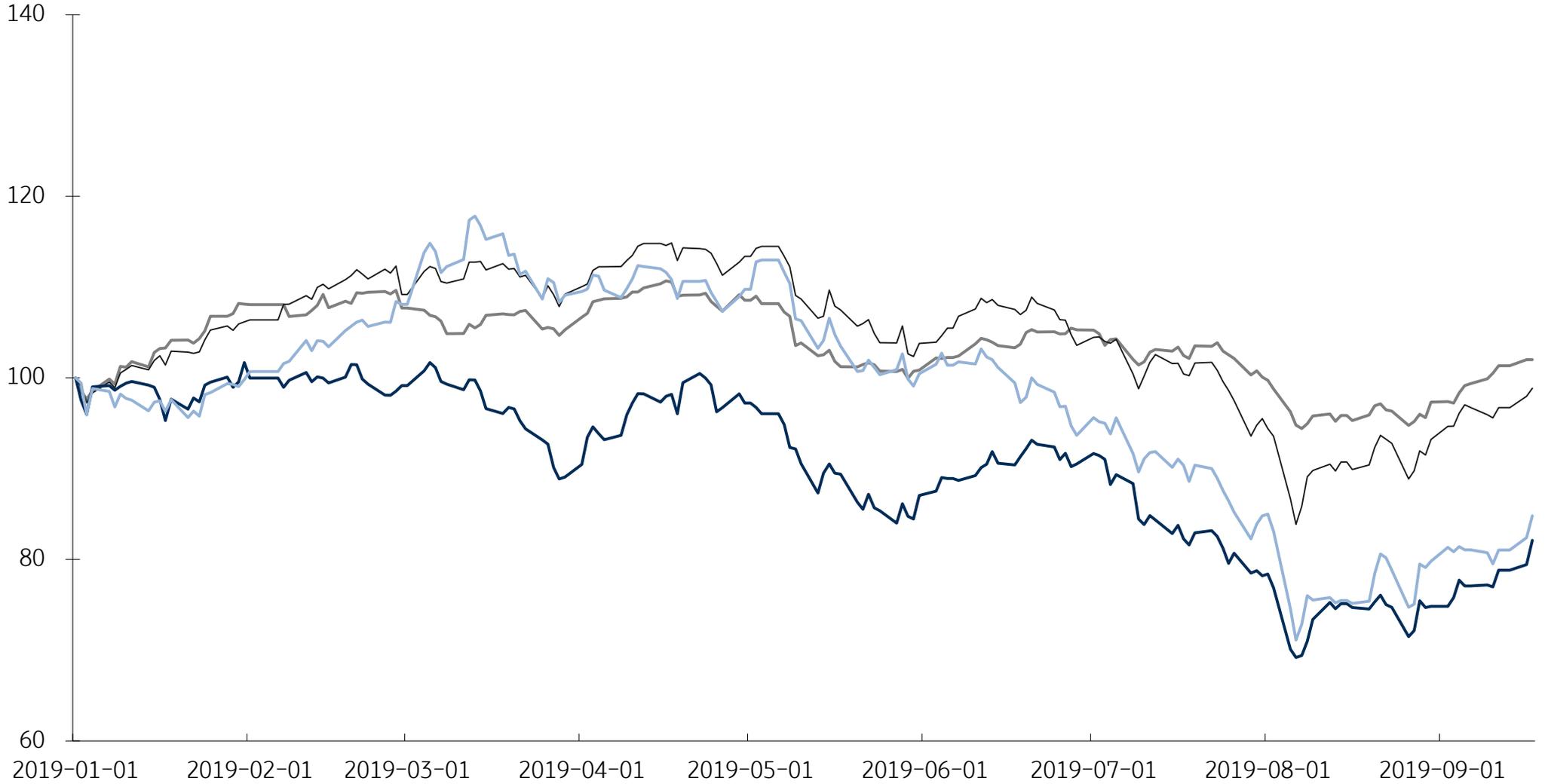
KB증권 제약/바이오 Analyst  
이태영



# 반등의 시작?

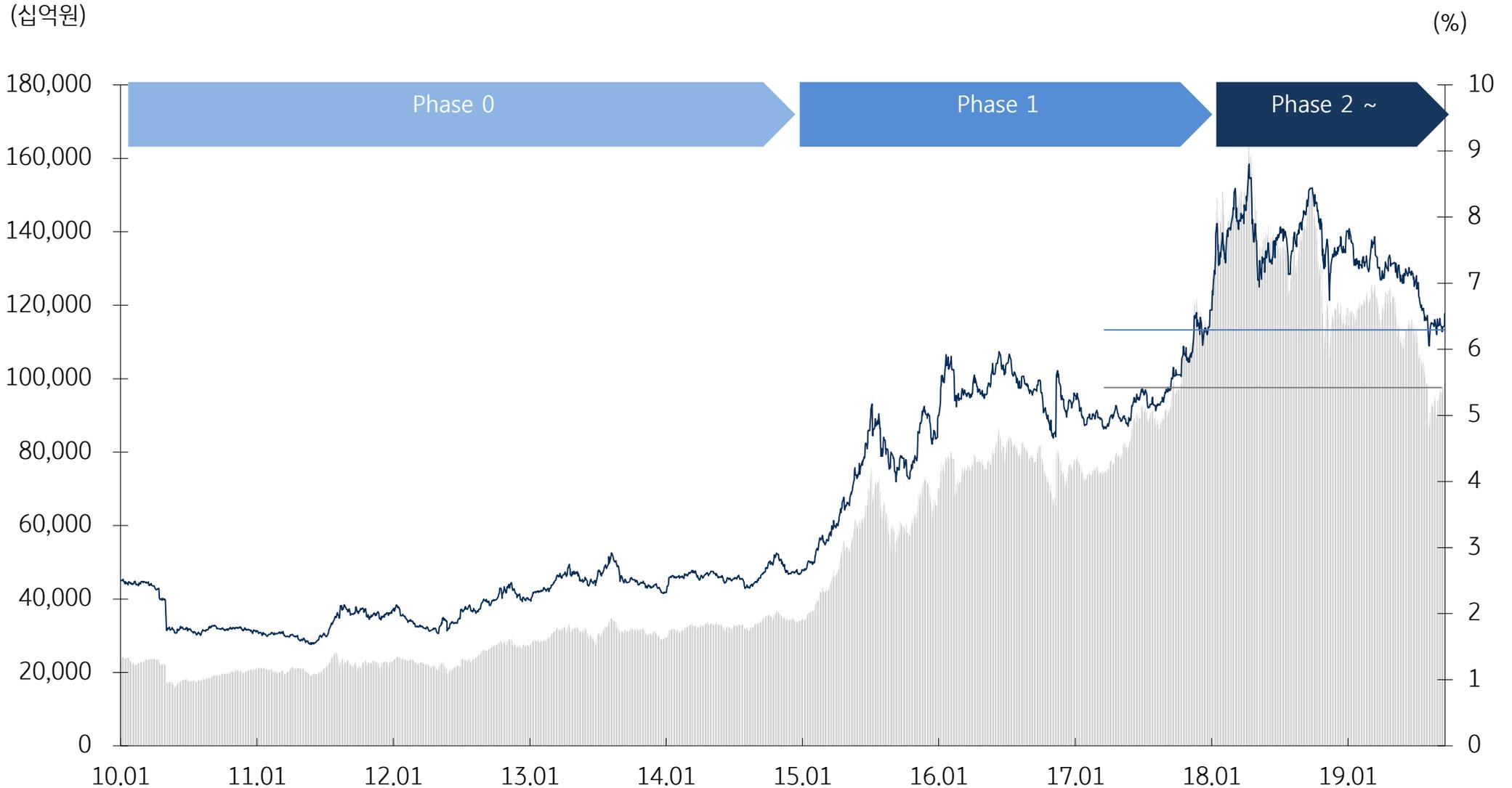
(2019.1.1=100)

— KOSPI — KOSDAQ — KOSPI 의약품 — KOSDAQ 제약



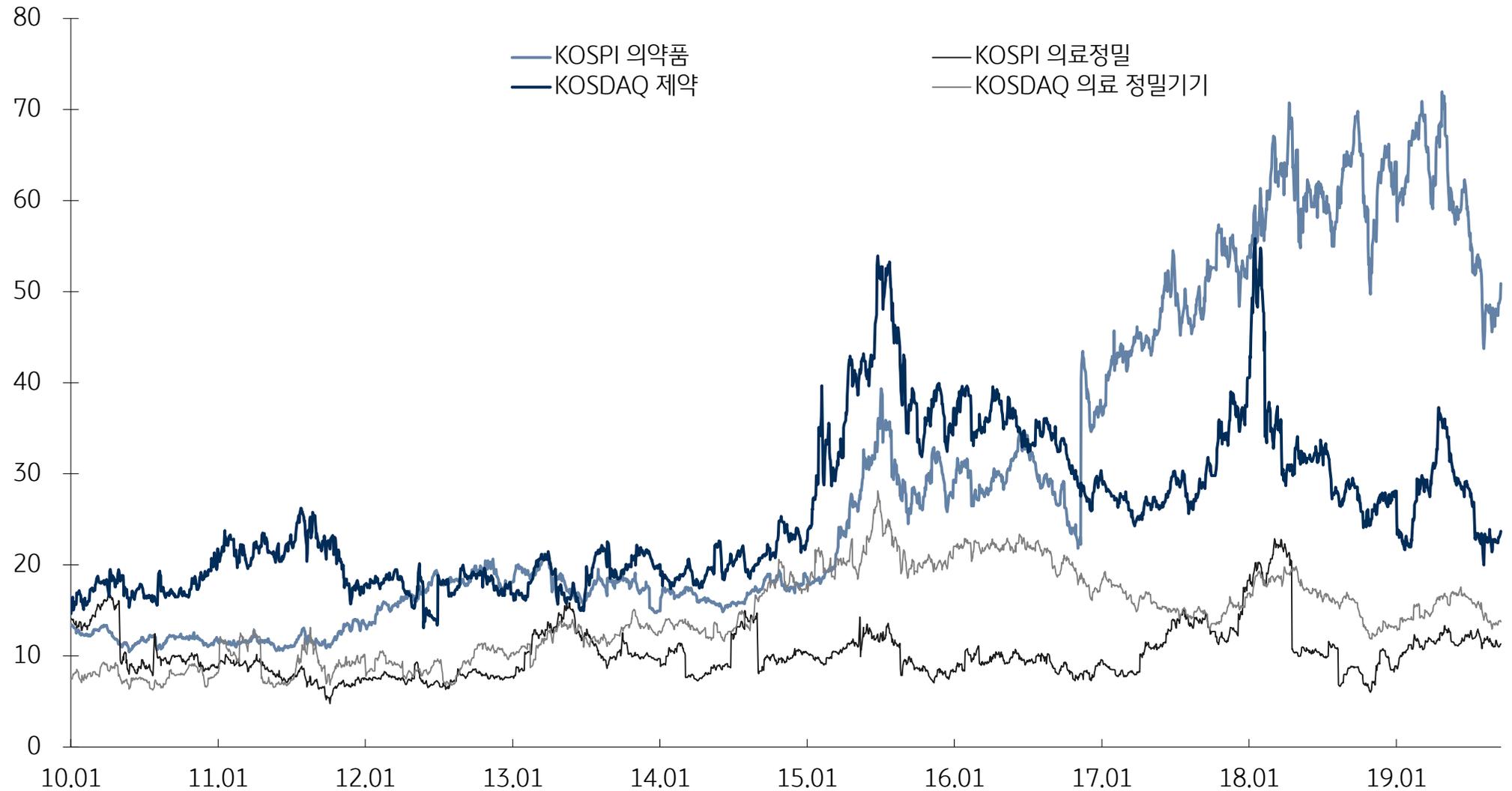
# 새로운 단계 진입? 기존 가치로 회귀?

■ 헬스케어 시가총액(좌)    — 헬스케어 시가총액 비중(우)



# 새로운 단계 진입? 기존 가치로 회귀?

(12m Fwd. PER, 배)

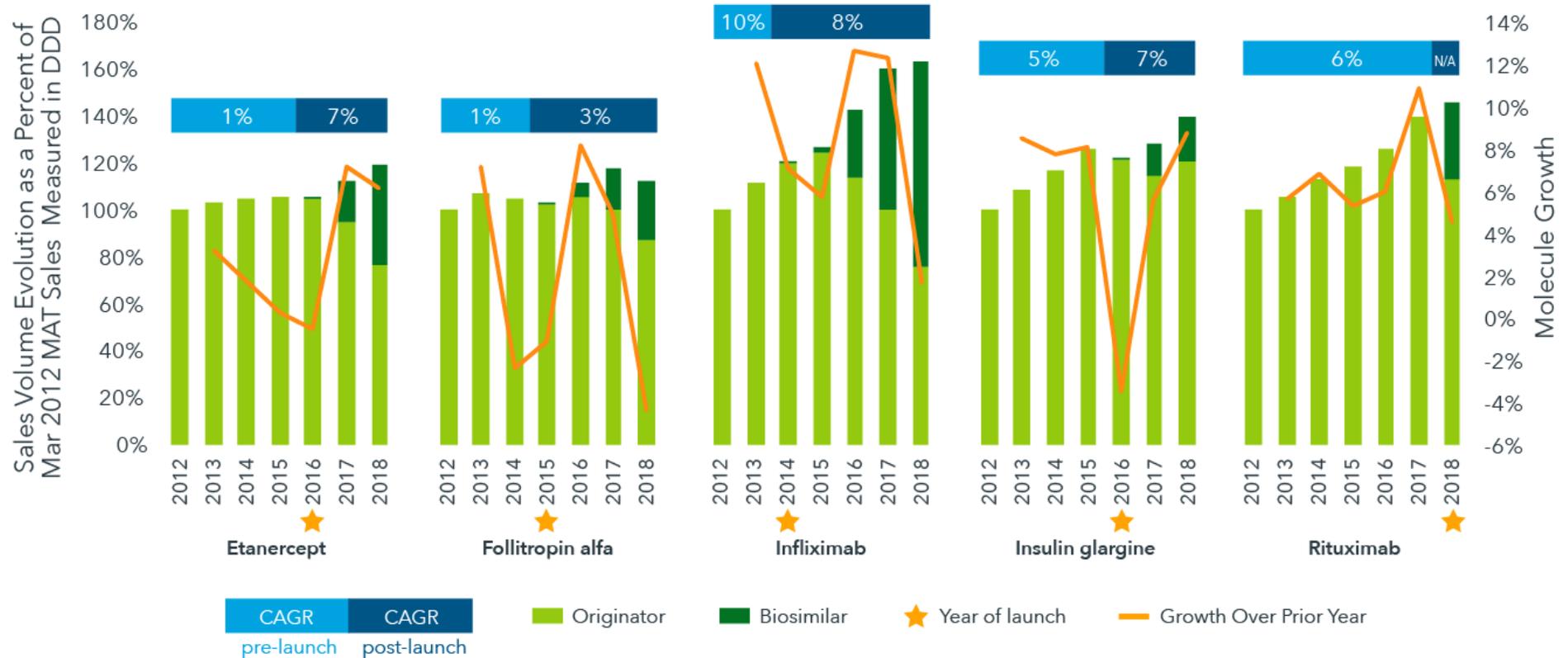




# 바이오시밀러는 무엇을 잘못 보았나?

# 유럽시장 바이오시밀러 vs 오리지널 수량 변화

Growth in Molecule Utilisation Across Countries with Successfully Adopted Biosimilars, as a Percentage of 2012 Values



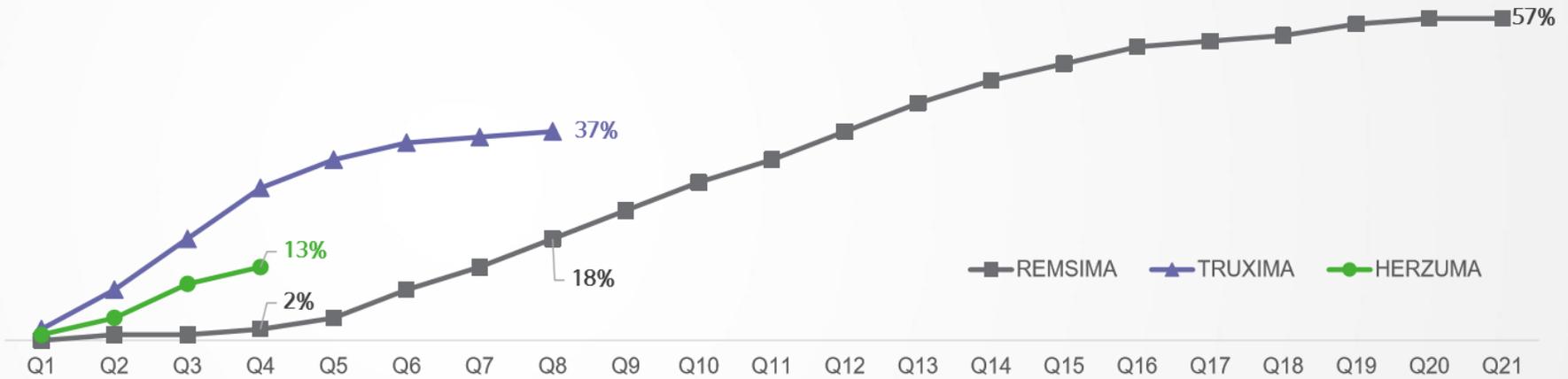
Source: IQVIA MIDAS, MAT Mar 2012 - Mar 2018.

Notes: DDD = Defined Daily Dose. Includes all countries and molecules where >6.6% country penetration of molecule was achieved by MAT 2018; Star indicates appearance of first sales within IQVIA data for countries included. All data shown is a full year moving annual total ending in March of that year. Drops in 2018 may reflect entry of alternative branded drugs or biosimilars with more convenient method of administration.

Report: Advancing Biosimilar Sustainability in Europe: A Multi-Stakeholder Assessment. IQVIA Institute for Human Data Science, Sep 2018

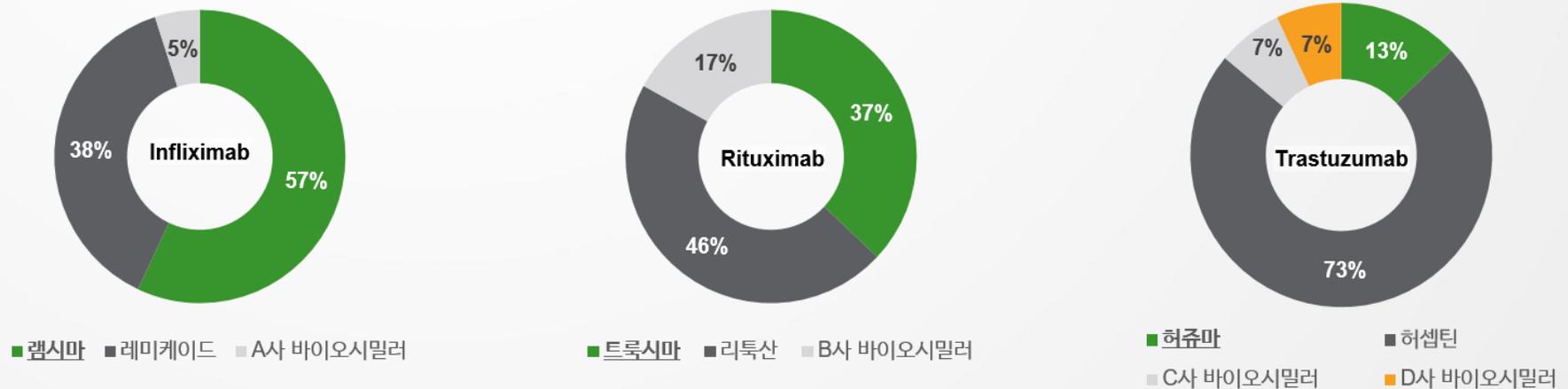
# 셀트리온 3개 제품의 유럽시장 점유율

2019년 1분기 주요 제품 유럽 시장 점유율 추이 (수량 기준)



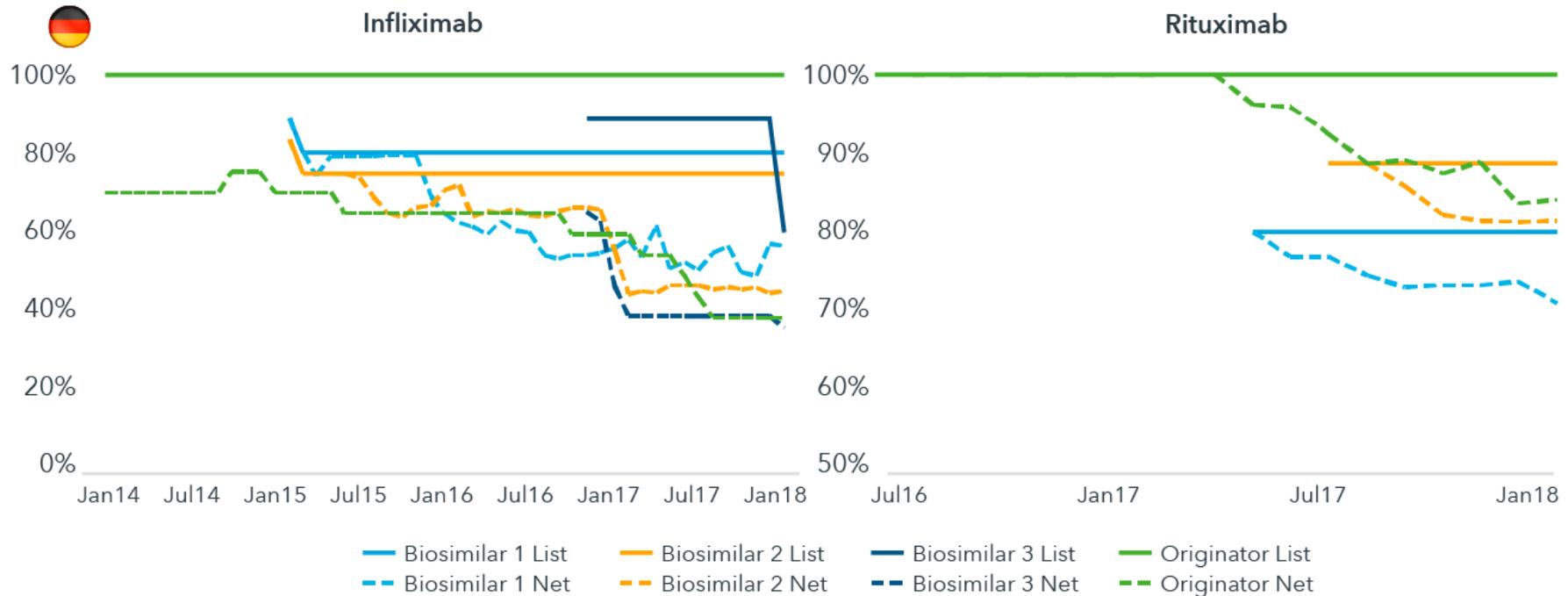
Source: IQVIA, 셀트리온헬스케어

2019년 1분기 유럽 시장 점유율



# 유럽시장 (독일) 바이오시밀러 vs 오리지널 가격 변화

List and Net Prices in Germany, as a Percent of Originator List Price



| Product  | Biosimilar 1 | Biosimilar 2 | Biosimilar 3 | Originator |
|--|--------------|--------------|--------------|------------|
| Product's Net vs. List Price Discount (Jan 2018) | 24%          | 30%          | 24%          | 62%        |

| Product  | Biosimilar 1 | Biosimilar 2 | Originator |
|--|--------------|--------------|------------|
| Product's Net vs. List Price Discount (Jan 2018) | 9%           | 7%           | 16%        |

Source: IQVIA Pricing Insights, Apr 2018; MIDAS Mar 2018

Notes: Analysis is only feasible in Germany and Italy (not depicted) for hospital products, due to data availability. IQVIA Pricing Insights used for list prices. MIDAS prices used for hospital net prices.

Report: Advancing Biosimilar Sustainability in Europe: A Multi-Stakeholder Assessment. IQVIA Institute for Human Data Science, Sep 2018

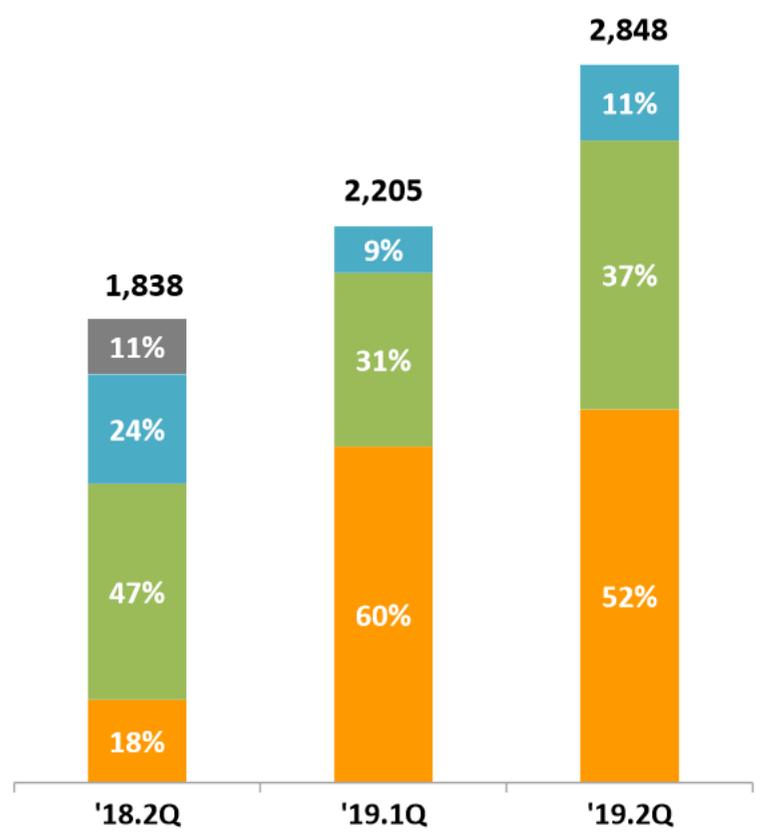


# 셀트리온헬스케어의 매출액 추이

## 제품별

(단위: 억원)

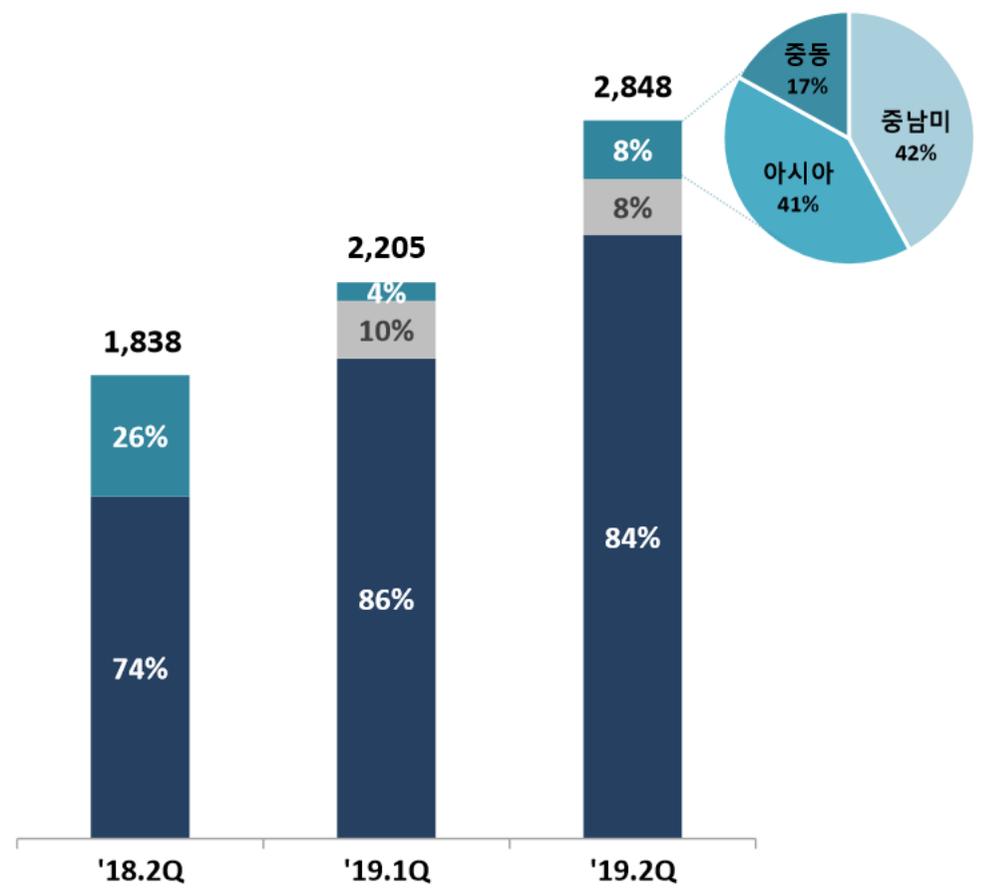
■ 램시마® / 인플렉트라® ■ 트룩시마® ■ 허쥬마® ■ 기타



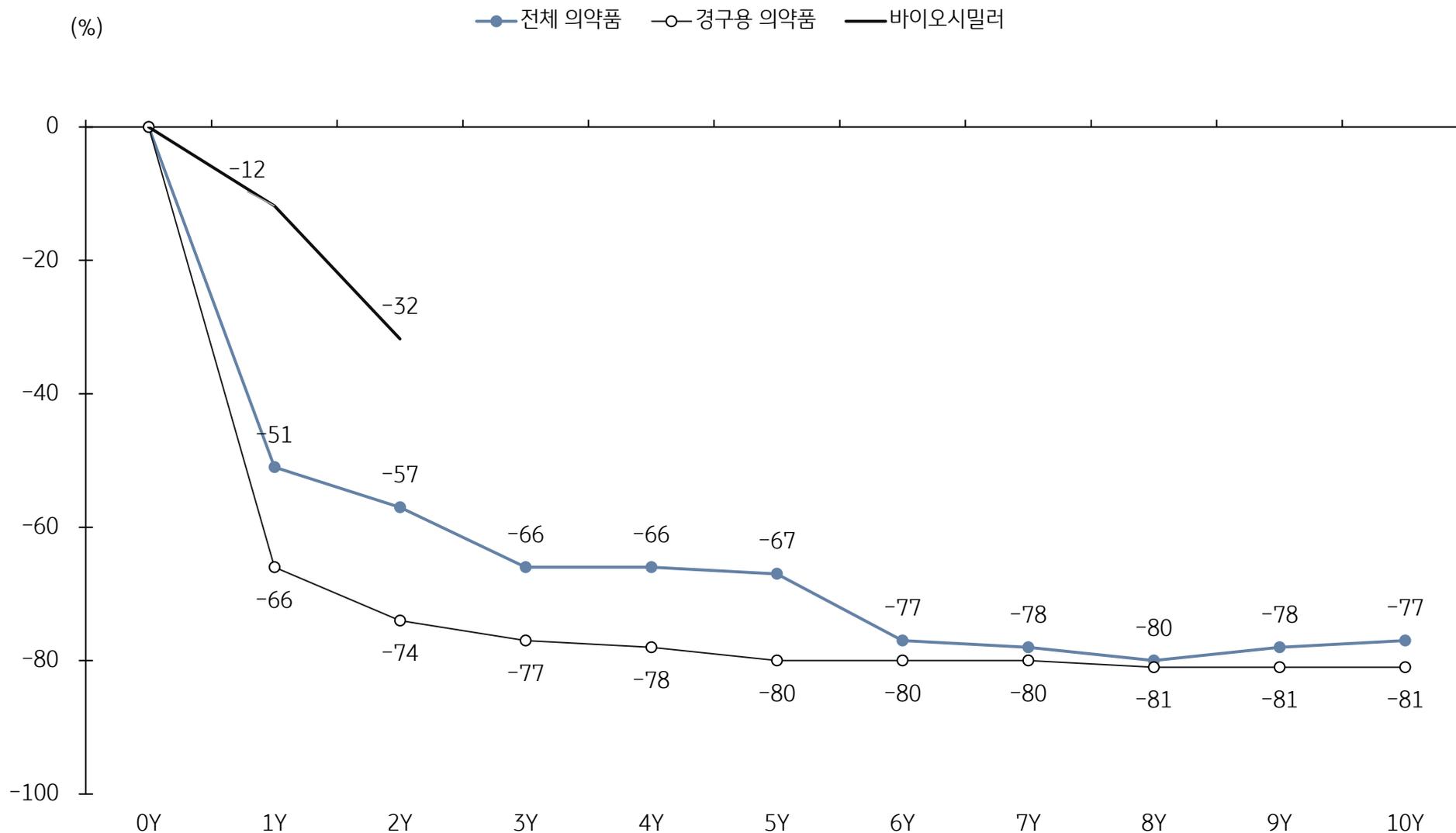
## 지역별

(단위: 억원)

■ 유럽 ■ 북미 ■ 기타



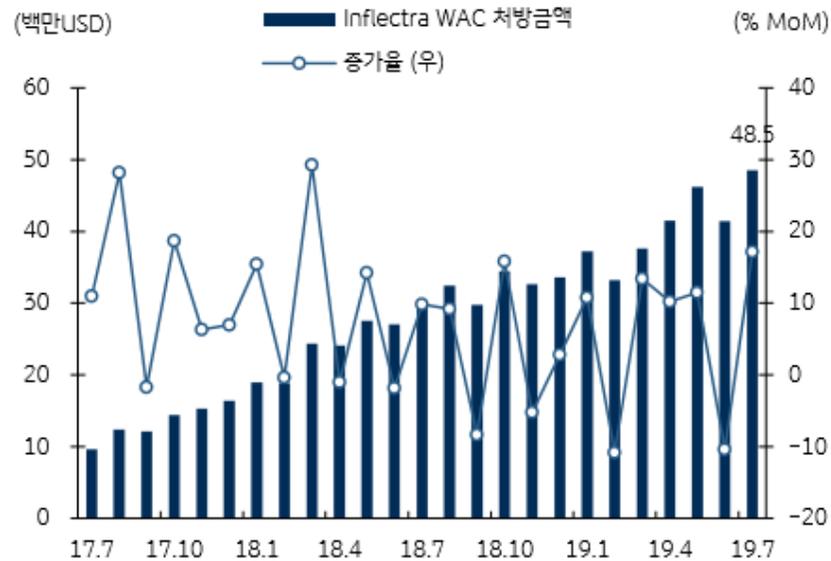
# 문제는 역시나 미국 - 가격은 빠지는데..



자료: IQVIA, CMS, KB증권 추정

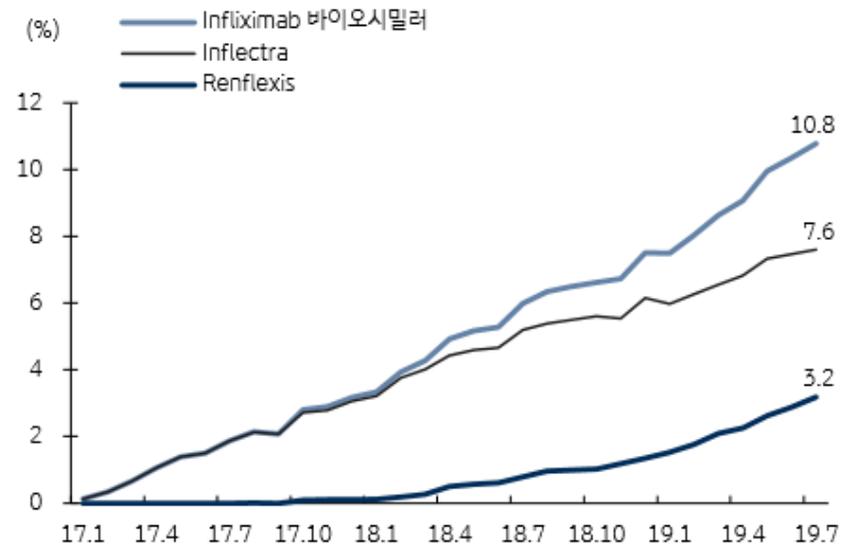
# ... 점유율 느릿 느릿 증가

그림 1. Inflectra의 월별 WAC 기준 처방금액



자료: Bloomberg, KB증권

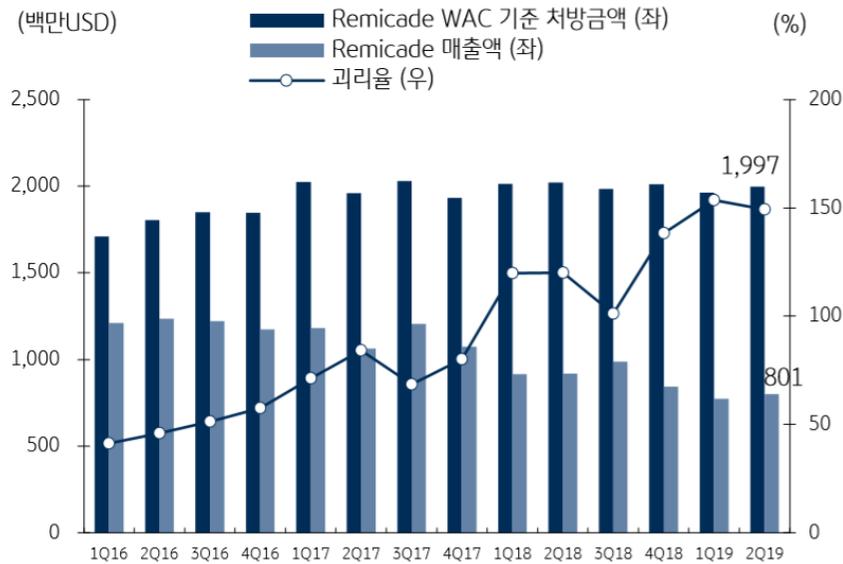
그림 2. 처방수량 기준 점유율



자료: Bloomberg, KB증권

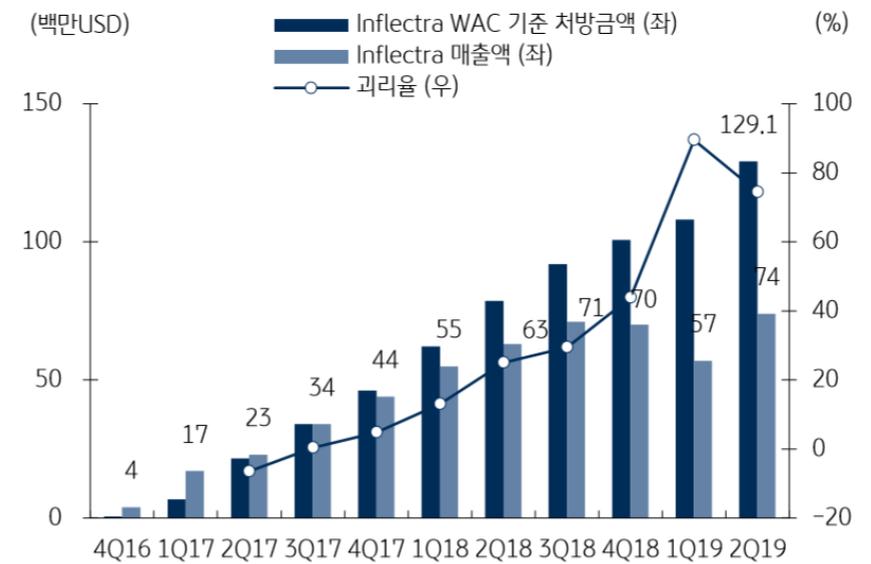
# 최근들어 가격 할인 폭 추가 확대

그림 3. Remicade WAC 기준 처방금액, 매출액 및 괴리율



자료: J&J, Bloomberg, KB증권

그림 4. Inflectra WAC 기준 처방금액, 매출액 및 괴리율



자료: Pfizer, Bloomberg, KB증권

# 추가 가격 하락 가능성 역시 열어 두어야

(2) 당반기말과 전기말 현재 기타부채의 내역은 다음과 같습니다.

| (단위 : 백만원)  |              |           |
|-------------|--------------|-----------|
| 구 분         | 제 20(당) 기 반기 | 제 19(전) 기 |
| 유동부채        |              |           |
| 선수금         | 183,902      | 118,351   |
| 예수금         | 449          | 330       |
| 부가세예수금      | 119          | 276       |
| 선수수익        | 9,663        | 9,499     |
| <b>계약부채</b> | 228,767      | 221,357   |
| 소 계         | 422,900      | 349,813   |
| 비유동부채       |              |           |
| 선수금         | 20,117       | 20,117    |
| 선수수익        | 12,911       | 13,606    |
| 소 계         | 33,028       | 33,723    |
| 합 계         | 455,928      | 383,536   |

# 미국에서 일어난 심상치 않은 변화

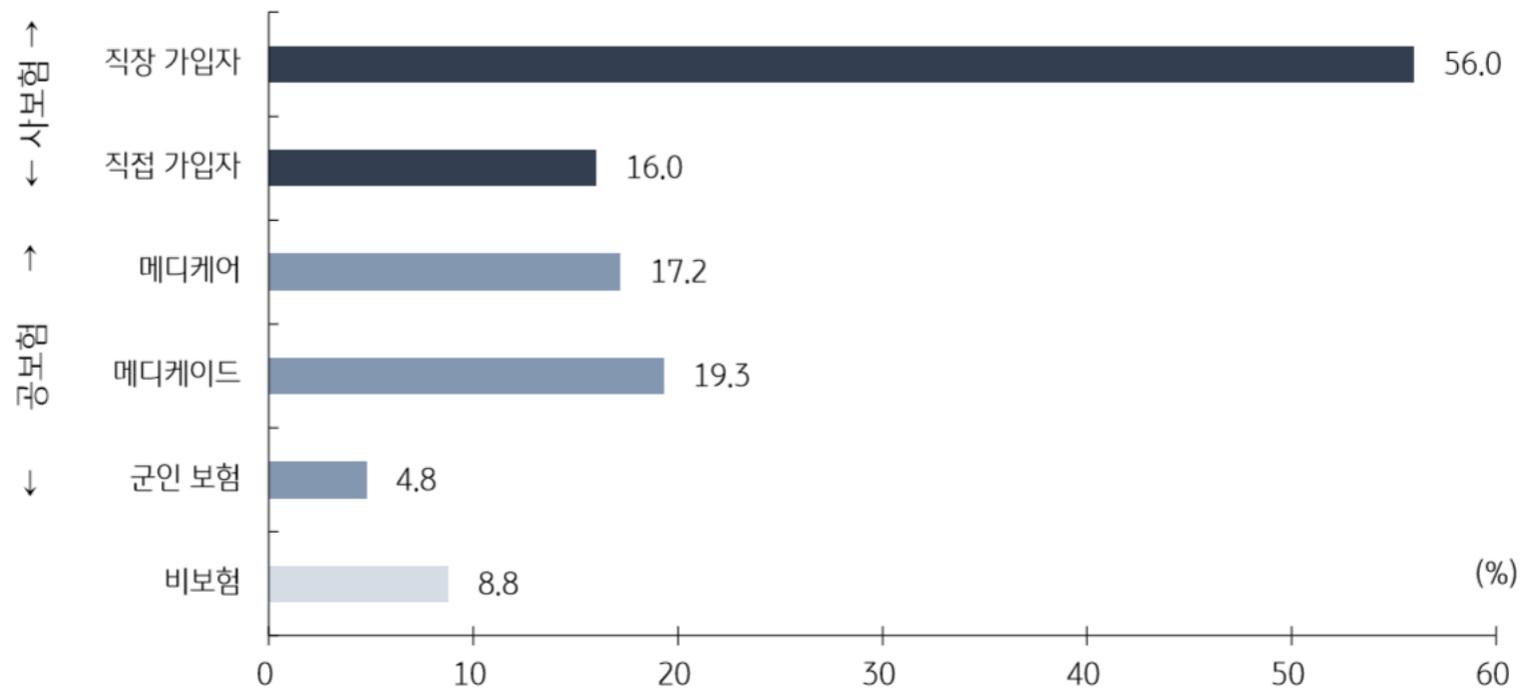
그림 178. UHC의 항암제 의약품 처방 우선순위 변화

| Preferred Oncology Product  | Non-Preferred Oncology Product   |
|-----------------------------|--|
| Mvasi (bevacizumab-awwb)    | Avastin (bevacizumab)<br>Zirabev (bevacizumab-bvzr)  |
| Kanjinti (trastuzumab-anns) | Herceptin (trastuzumab)<br>Herzuma (trastuzumab-pkrb)<br>Ogivri (trastuzumab-dkst)<br>Ontruzant (trastuzumab-dttb)<br>Trazimera (trastuzumab-qyyp) |

자료: UHC, KB증권

# 미국 건강보험 시스템의 이해

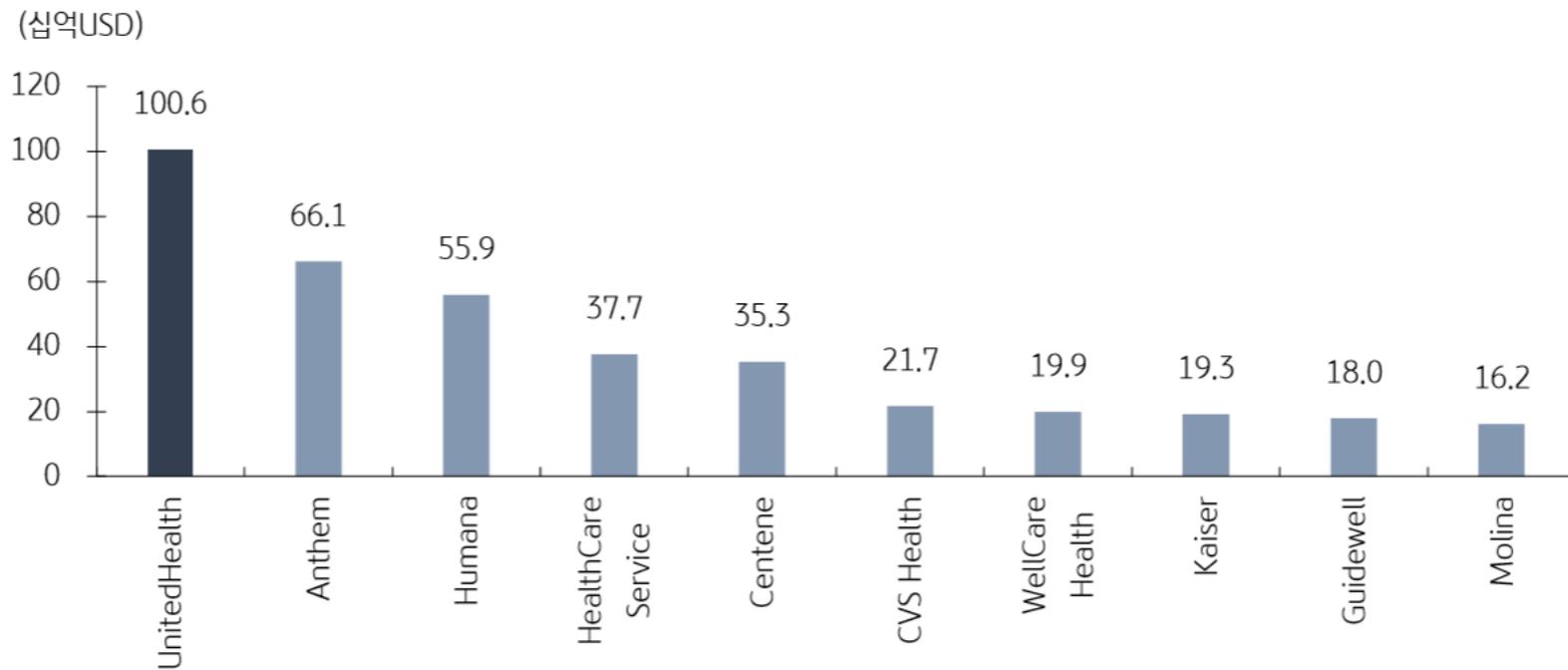
그림 15. 2017년 기준 미국 의료보험 가입자 통계



자료: Census Bureau, KB증권

# 사보험 회사 점유율 순위

그림 16. 보험료 (Premium) 기준 미국 Top 10 의료보험 회사



자료: 각 사, KB증권



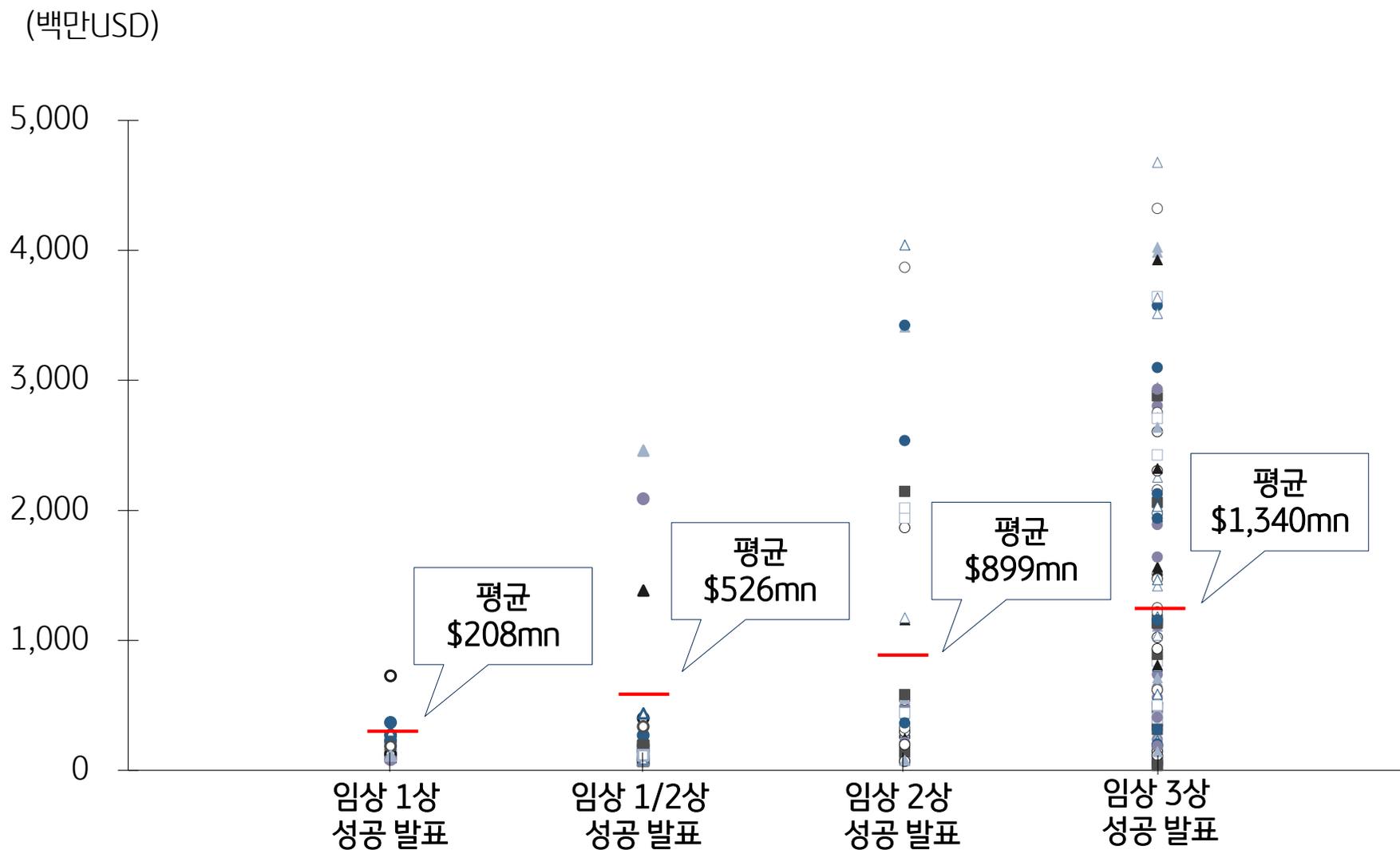
# 드디어!

## Changes to our Drug Policies

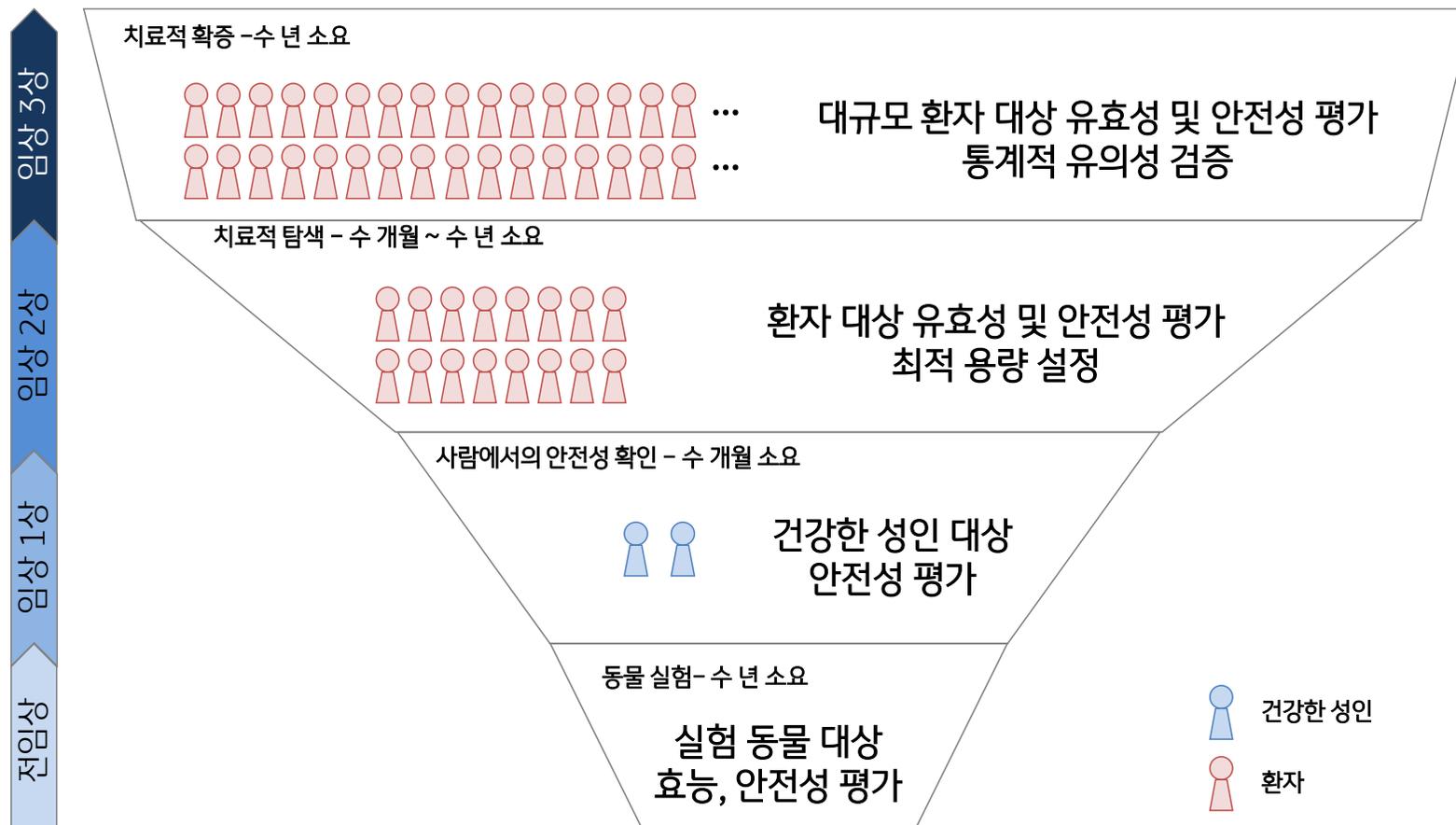
| Drug Name  | Effective Date | UnitedHealthcare Commercial | UnitedHealthcare Community Plan | UnitedHealthcare Medicare Advantage | Treatment Uses  | Summary of Changes   |
|--|----------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| <a href="#"><u>Infliximab (Remicade<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>, Renflexis<sup>®</sup>)</u></a> | Oct. 1, 2019   | X                           |                                 |                                     | Used to treat Crohns disease, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis | Policy update Oct. 1, 2019. We'll no longer require the use of Remicade prior to coverage for Inflectra. |

## 신약 개발 업체, 무엇을 잘못 보았나?

# 임상 결과에 큰 영향을 받는 바이오 기업

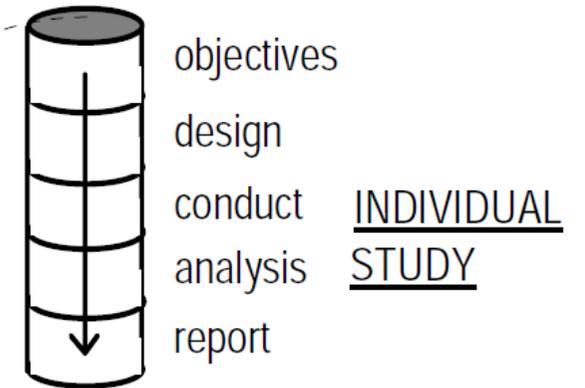
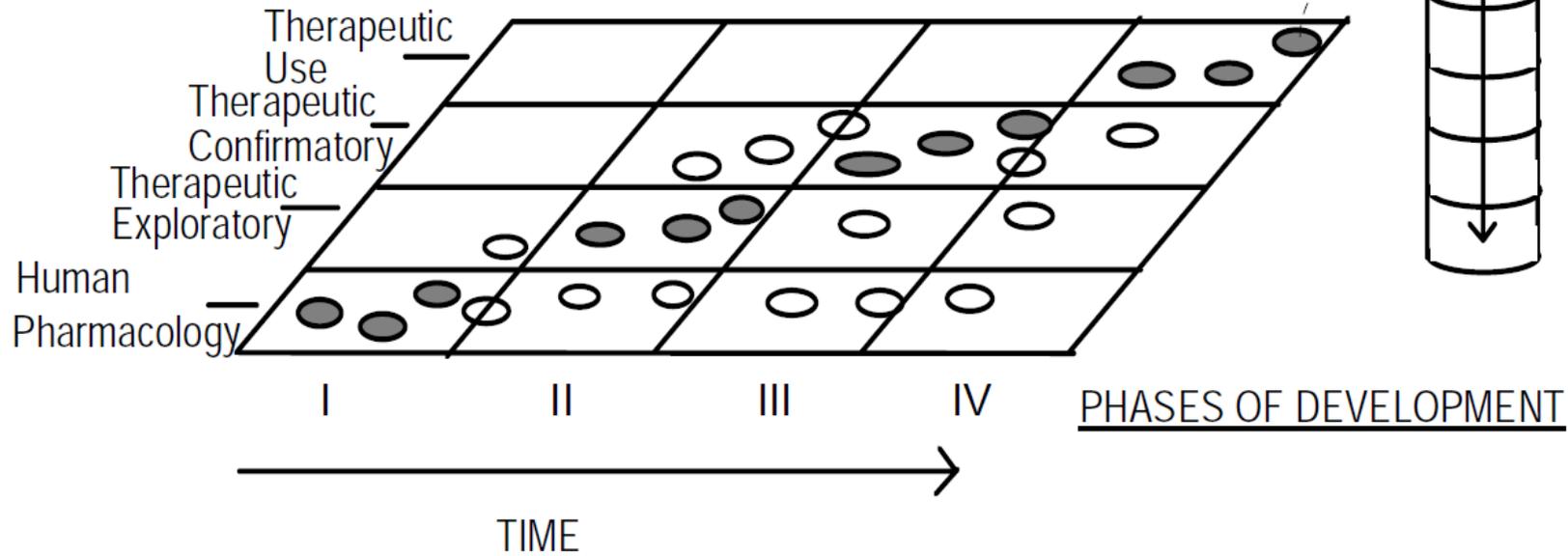


# 임상 시험?

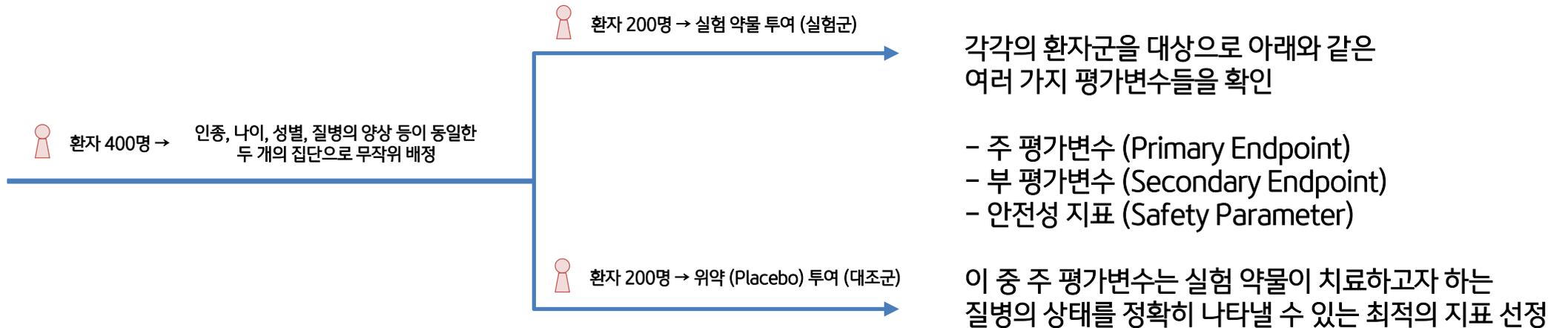


# 여러 개의 임상 시험을 수행하기도

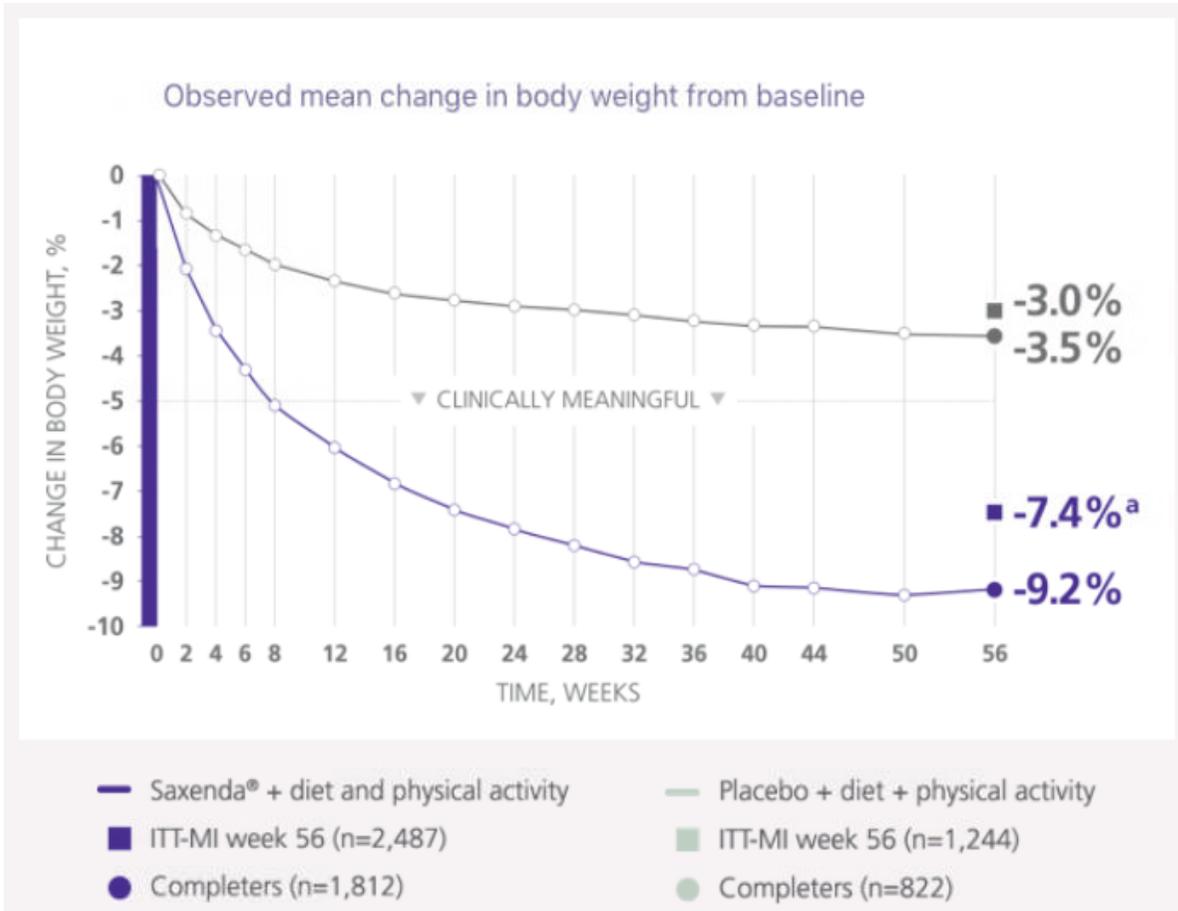
## TYPE OF STUDY



# 유효성 검증 임상 디자인 예시



# 임상 데이터 예시



비만 치료제로 허가된 삭센다의 임상 결과

- 주 평가변수 (Primary Endpoint) 는 체중변화 (%)
- 임상적으로 유의미한 정도 (회사의 목표, FDA의 권고사항) 확인
- 각 수치를 확인하고 각각의 항목의 통계적 유의성 역시 확인해야

# 임상적으로 유의미 하면 된거 아니야?

## 왜 통계적 유의성이 중요한가? - 규제기관 입장에서 바라본 임상 3상 시험

임상시험의 성공은 종종 ‘통계적 유의성이 있다 (statistically meaningful or statistically significant)’, ‘p value가 0.05 이하 ( $p < 0.05$ )이다’, 등으로 표현된다. 이 말은 실험약이 효과 있다고 결론 내렸고, 이 결론이 틀렸을 확률이 5% 미만이라는 뜻이다. 따라서 규제기관 입장에서 임상 3상 결과에 대한 통계 분석을 바라볼 때 가장 중요하게 생각할 수밖에 없는 부분은 ‘해당 임상의 결과 분석이 틀렸을 확률이 5% 미만이고, 이를 신뢰할 수 있는가?’이다. 따라서 최근 쏟아지고 있는 임상 결과들의 ‘임상적 유효성’뿐만 아니라 ‘통계적 유의성’도 면밀히 따져봐야 한다.

## 신약개발 회사를 투자함에 있어 잊지 말아야 할 사실 - 오류를 최소화하고 리스크에 대비해야

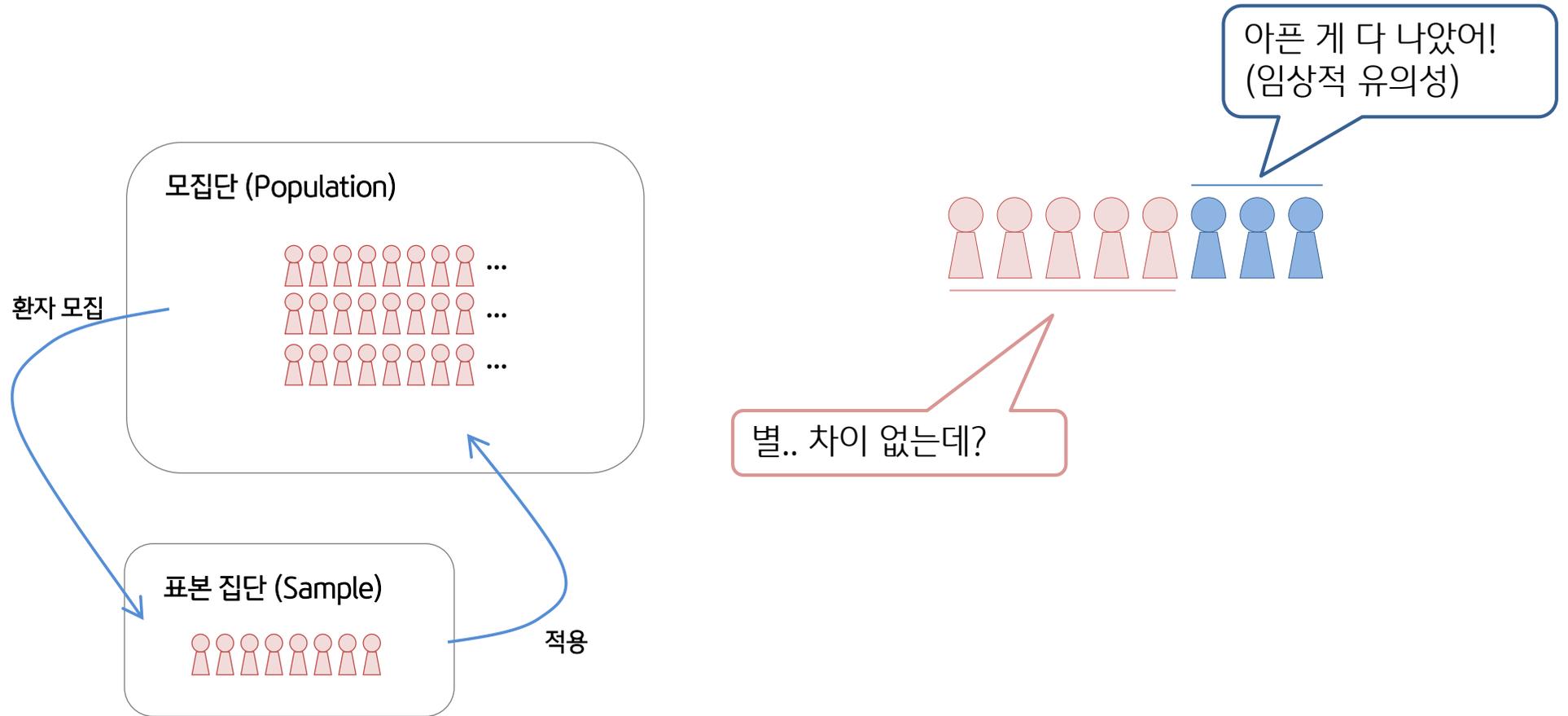
신약 개발 회사에 투자하는 것은 이제까지 확인된 데이터를 분석하여 해당 약물이 ‘성공 가능성이 높다.’라는 가정에 투자하는 것과 같다. 따라서 투자자들 역시 ‘해당 약물이 진짜 약물이 아닌데 투자를 하게 되는 경우’를 최대한 낮추는 방향성에 초점을 맞추어야 한다. 오류를 범하게 될 경우 큰 손실을 감수해야 하기 때문이다. 그런데 안타깝게도 사전에 알려진 정보만을 가지고 오류를 낮추는 것은 사실상 불가능에 가깝다. 이는 임상시험을 진행하고 있는 회사나 관계자 입장에서도 마찬가지다. 사실 가장 안전한 방법은 신약 개발을 하지 않는 것, 그리고 신약 개발 회사에 투자를 하지 않는 것이다. 그러나 그러한 방법은 국가적 손실이며, 포트폴리오 관리의 관점에서는 Upside Risk다. 따라서 발생 가능한 리스크에 대한 높은 이해도를 바탕으로 위험을 사전에 회피하거나, 손실이 발생하였을 경우에 대비한 비중 조절 등 여러 안전 장치를 마련하고 보수적인 관점에서 투자할 것을 권고한다.

## 임상 3상 주요 결과 발표 일정

|          |         |                           |
|----------|---------|---------------------------|
| 6 월 27 일 | 에이치엘비   | 임상 3 상<br>주요 결과 발표        |
| 7 월 31 일 | 메지온     | 임상 3 상<br>주요 결과 발표        |
| 8 월 2 일  | 신라젠     | 임상 3 상<br>무용성 평가<br>결과 발표 |
| 9 월 말    | 헬릭스미스   | 임상 3 상<br>주요 결과 발표        |
| 9 월 말    | 에이치엘비   | 임상 3 상<br>학회 발표 (예상)      |
| 11 월 중순  | 메지온     | 임상 3 상<br>학회 발표 (확정)      |
| 12 월     | 한울바이오파마 | 임상 3 상<br>주요 결과 발표        |

자료: 각 사, KB증권

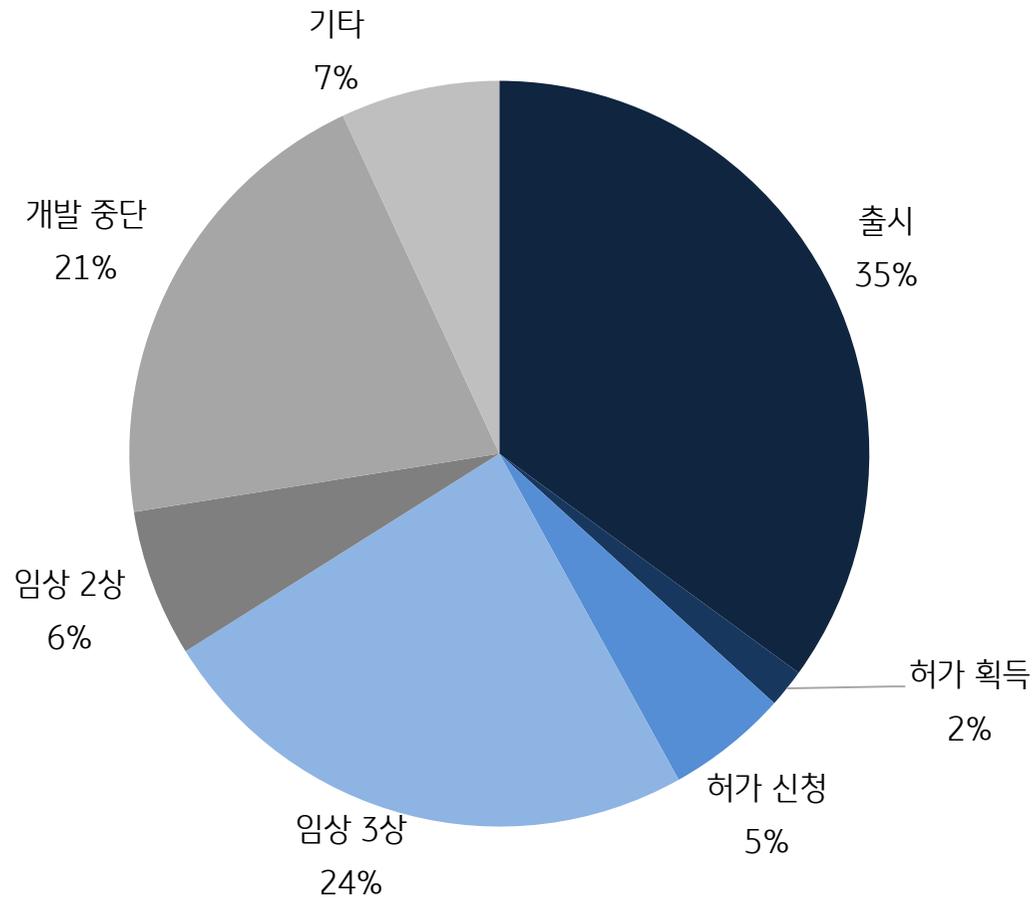
# 통계적 유의성 vs 임상적 유의성



허가 시 표본 집단의 임상 데이터를 토대로 모집단에 적용하므로 신뢰도가 매우 중요



# 임상 3상 단계에서 성사된 Deal\* - 34%가 실패 혹은 지연



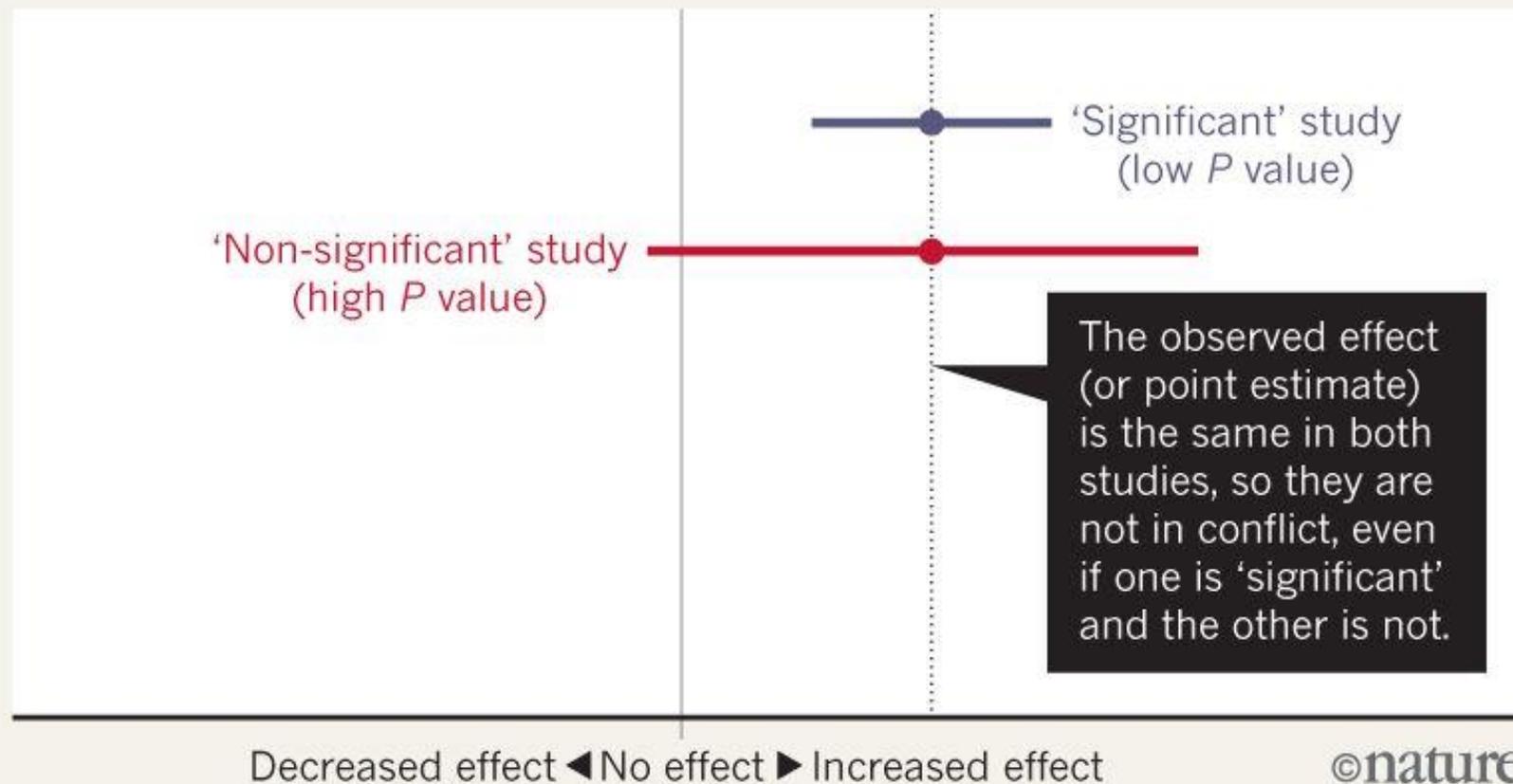
자료: Cortellis, KB증권

\*주: 검색 조건- M&A, License Deal을 포함, 개별 파이프라인에 대한 계약으로 한정, 계약과 관련된 Finance가 공개된 경우에 한정, 딜 성사 당시 임상 3상을 진행 중이었던 파이프라인으로 한정 (총 98,402개의 deal 중 862개로 압축)

# 내가 허가를 해주는 FDA의 입장이라면?

## BEWARE FALSE CONCLUSIONS

Studies currently dubbed 'statistically significant' and 'statistically non-significant' need not be contradictory, and such designations might cause genuine effects to be dismissed.



### 왜 통계적 유의성이 중요한가? - 규제기관 입장에서 바라본 임상 3상 시험

임상시험의 성공은 종종 '통계적 유의성이 있다 (statistically meaningful or statistically significant)', 'p value가 0.05 이하 ( $p < 0.05$ )이다', 등으로 표현된다. 이 말은 실험약이 효과 있다고 결론 내렸고, 이 결론이 틀렸을 확률이 5% 미만이라는 뜻이다. 따라서 규제기관 입장에서 임상 3상 결과에 대한 통계 분석을 바라볼 때 가장 중요하게 생각할 수밖에 없는 부분은 '해당 임상의 결과 분석이 틀렸을 확률이 5% 미만이고, 이를 신뢰할 수 있는가?'이다. 따라서 최근 쏟아지고 있는 임상 결과들의 '임상적 유효성'뿐만 아니라 '통계적 유의성'도 면밀히 따져봐야 한다.

**신약개발 회사를 투자함에 있어 잊지 말아야 할 사실 - 오류를 최소화하고 리스크에 대비해야**  
 신약 개발 회사에 투자하는 것은 이제까지 확인된 데이터를 분석하여 해당 약물이 '성공 가능성이 높다.'라는 가정에 투자하는 것과 같다. 따라서 투자자들 역시 '해당 약물이 진짜 약물이 아닌데 투자를 하게 되는 경우'를 최대한 낮추는 방향성에 초점을 맞추어야 한다. 오류를 범하게 될 경우 큰 손실을 감수해야 하기 때문이다. 그런데 안타깝게도 사전에 알려진 정보만을 가지고 오류를 낮추는 것은 사실상 불가능에 가깝다. 이는 임상시험을 진행하고 있는 회사나 관계자 입장에서도 마찬가지다. 사실 가장 안전한 방법은 신약 개발을 하지 않는 것, 그리고 신약 개발 회사에 투자를 하지 않는 것이다. 그러나 그러한 방법은 국가적 손실이며, 포트폴리오 관리의 관점에서는 Upside Risk다. 따라서 발생 가능한 리스크에 대한 높은 이해도를 바탕으로 위험을 사전에 회피하거나, 손실이 발생하였을 경우에 대비한 비중 조절 등 여러 안전 장치를 마련하고 보수적인 관점에서 투자할 것을 권고한다.

### 임상 3상 주요 결과 발표 일정

|        |         |                          |
|--------|---------|--------------------------|
| 6월 27일 | 에이치엘비   | 임상 3상<br>주요 결과 발표        |
| 7월 31일 | 메지온     | 임상 3상<br>주요 결과 발표        |
| 8월 2일  | 신라젠     | 임상 3상<br>무용성 평가<br>결과 발표 |
| 9월 말   | 헬릭스미스   | 임상 3상<br>주요 결과 발표        |
| 9월 말   | 에이치엘비   | 임상 3상<br>학회 발표 (예상)      |
| 11월 중순 | 메지온     | 임상 3상<br>학회 발표 (확정)      |
| 12월    | 한올바이오파마 | 임상 3상<br>주요 결과 발표        |

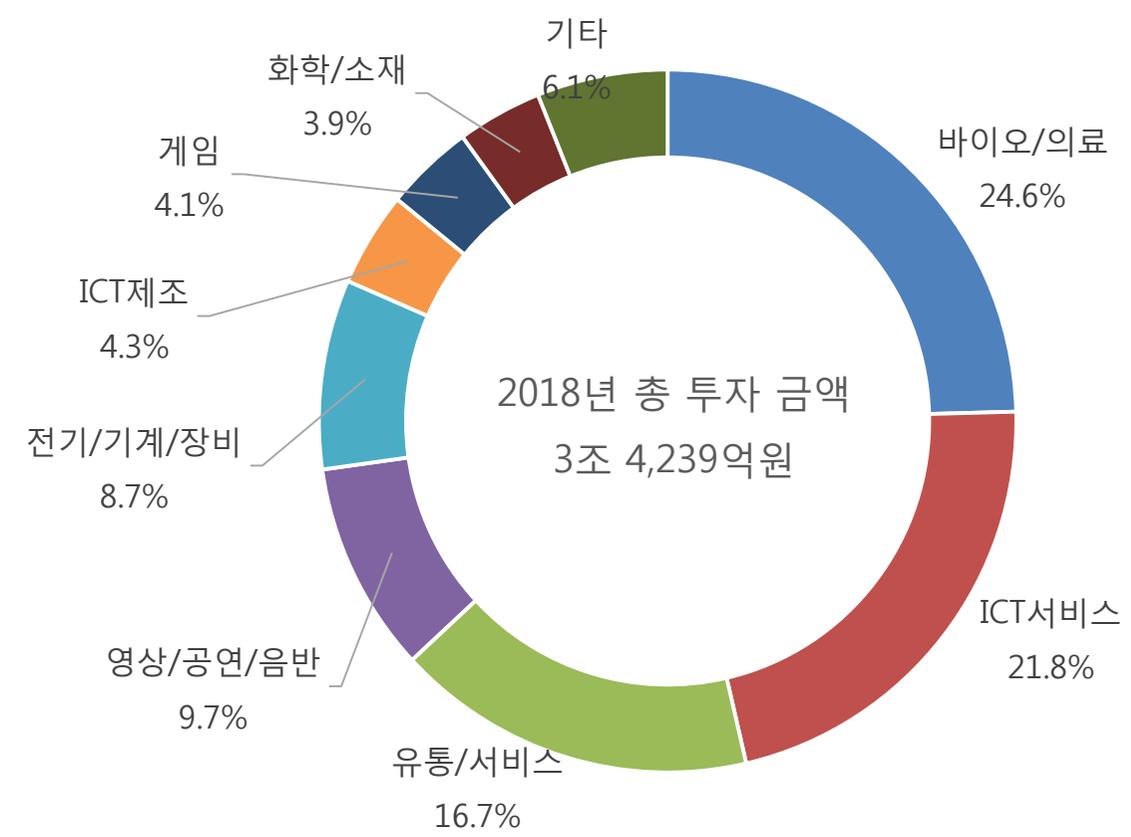
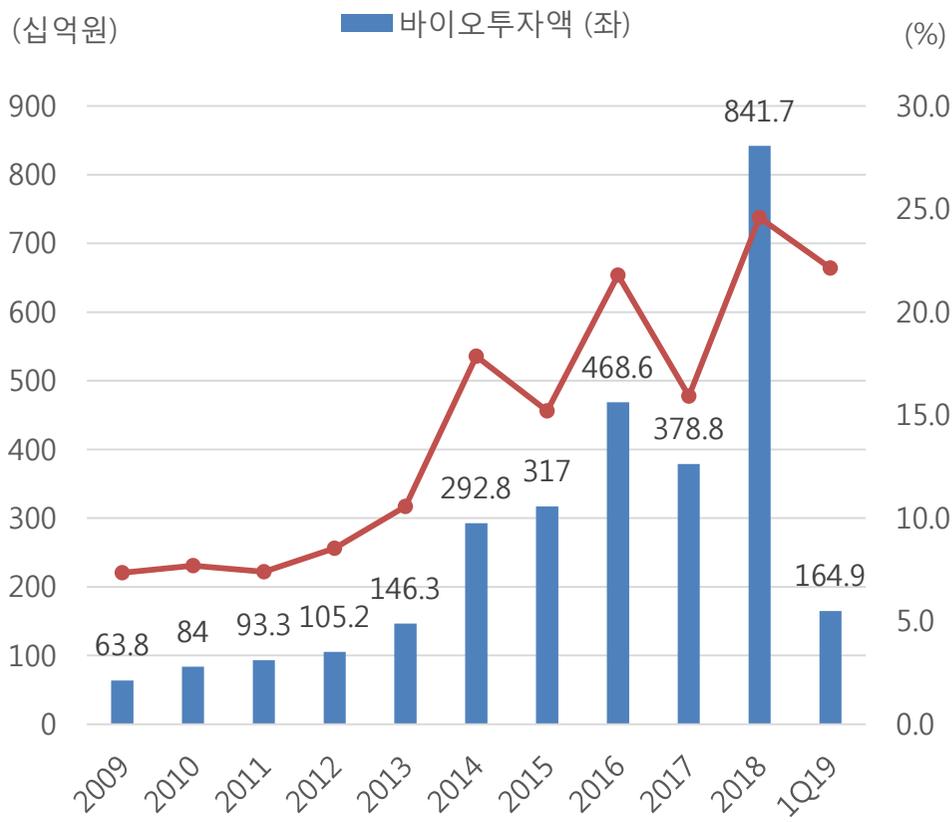
자료: 각 사, KB증권



# 글로벌 시황을 통해 본 국내 바이오기업



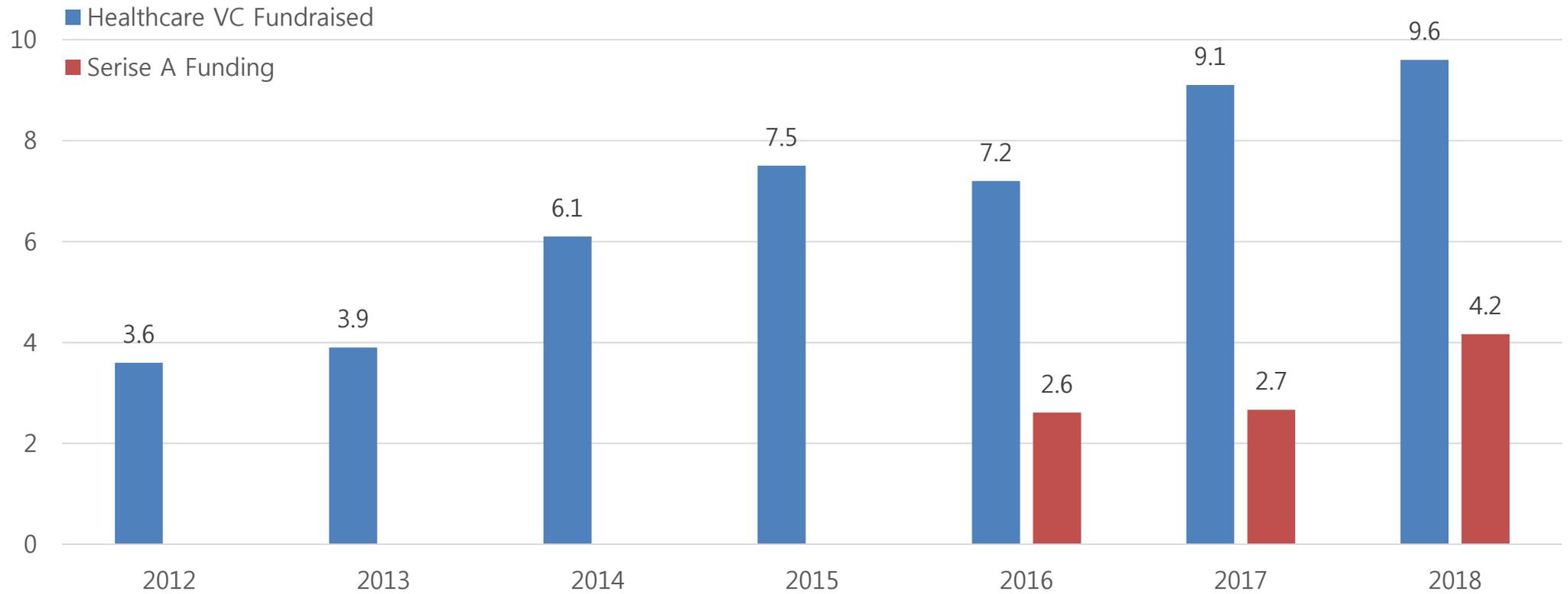
# 2018년 역대 최대 VC 투자규모 경신 후 추세 지속 중



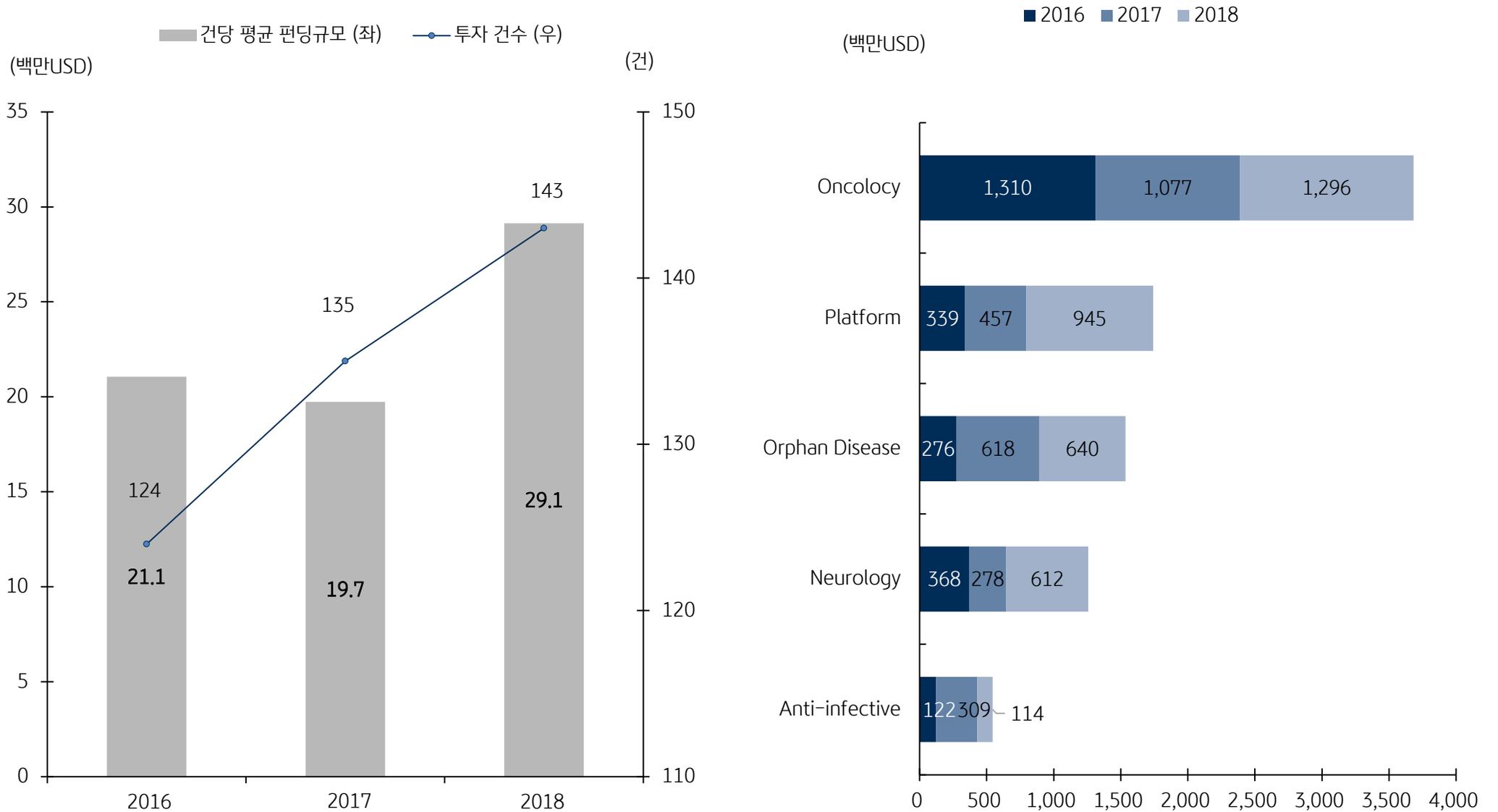
자료: 벤처캐피탈협회, KB증권

# Only in Korea? No!

(Bil USD)

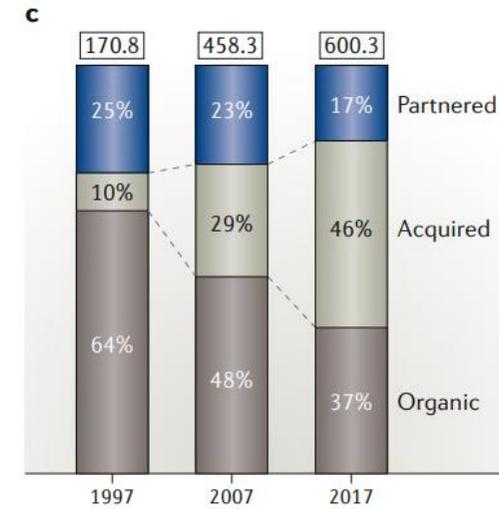
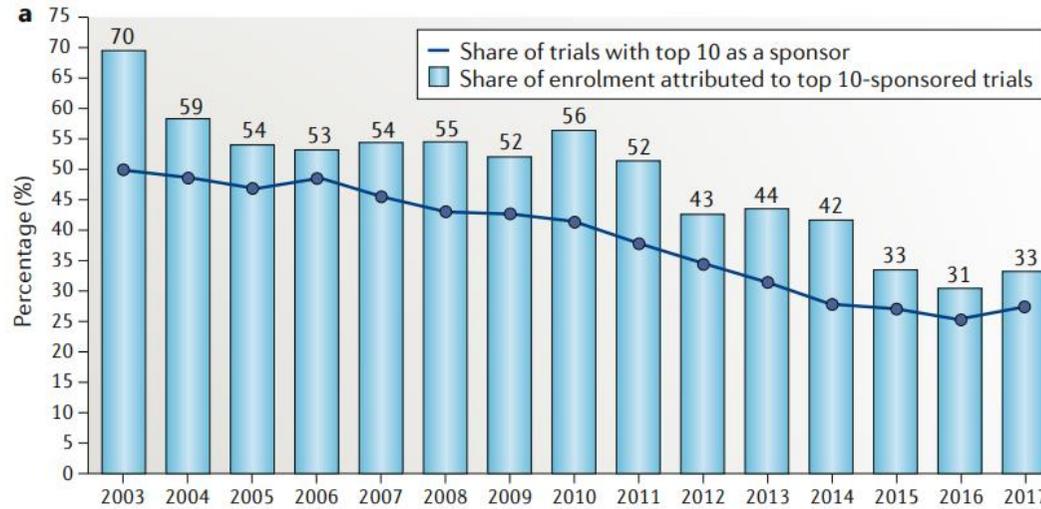


# 점점 더 과감해지는 시리즈 A 투자



자료: SVB, KB증권

# 글로벌 제약사가 무조건 승리한다?

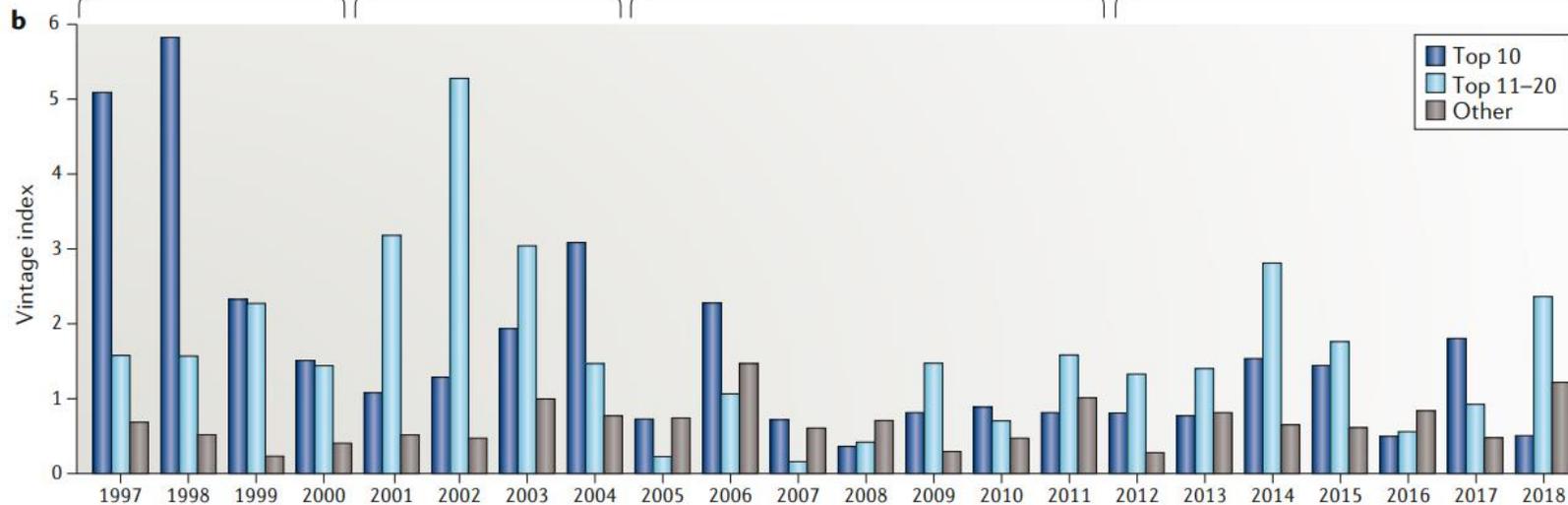


Top 10 outperform all other groups

Mid-sized companies grow in importance

Industry-wide slow-down

Signs of innovation re-emerging across company groups





# Quick win, Fast fail 전략은 이미 너무나 당연한 이야기

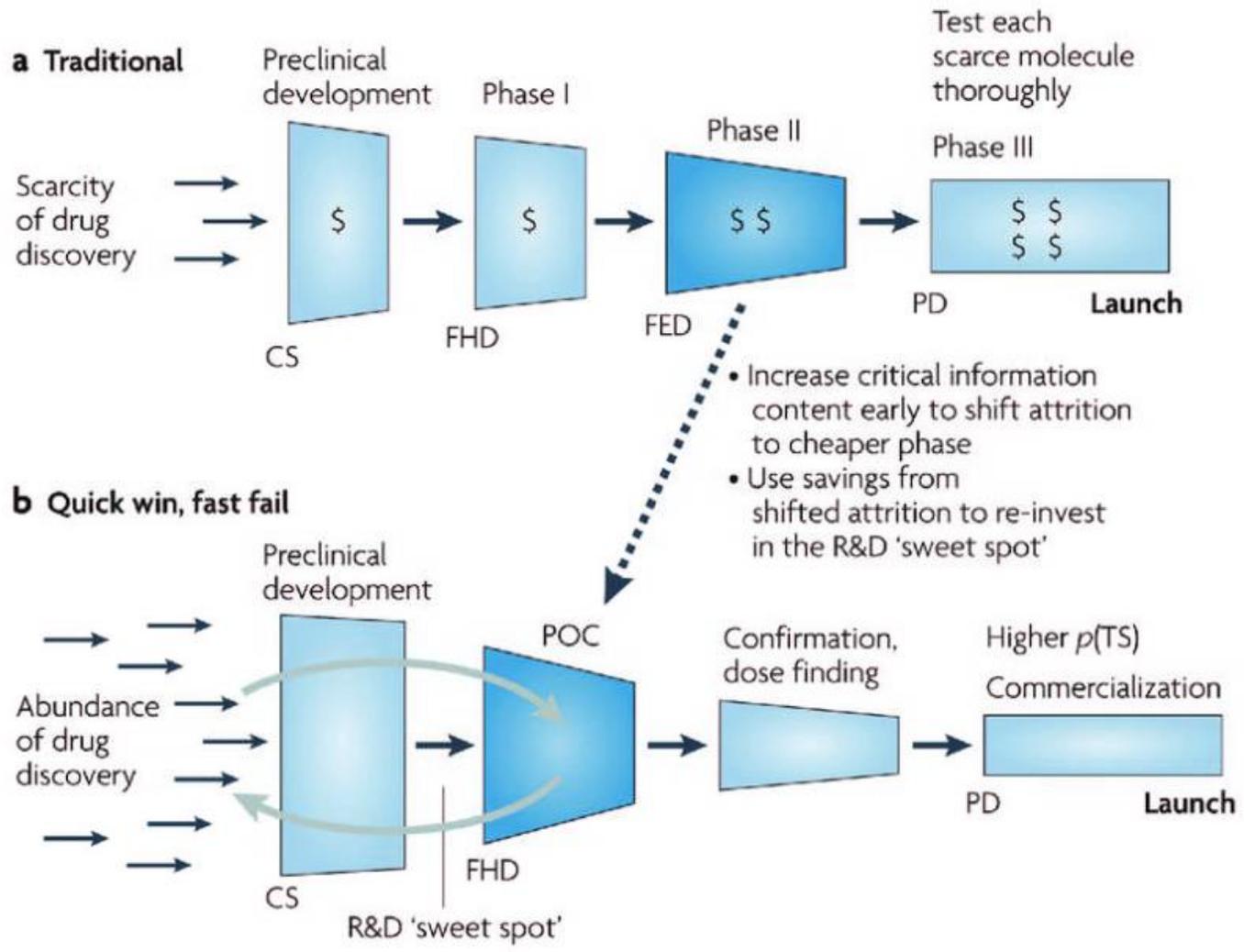


Analysis | Published: 19 February 2010

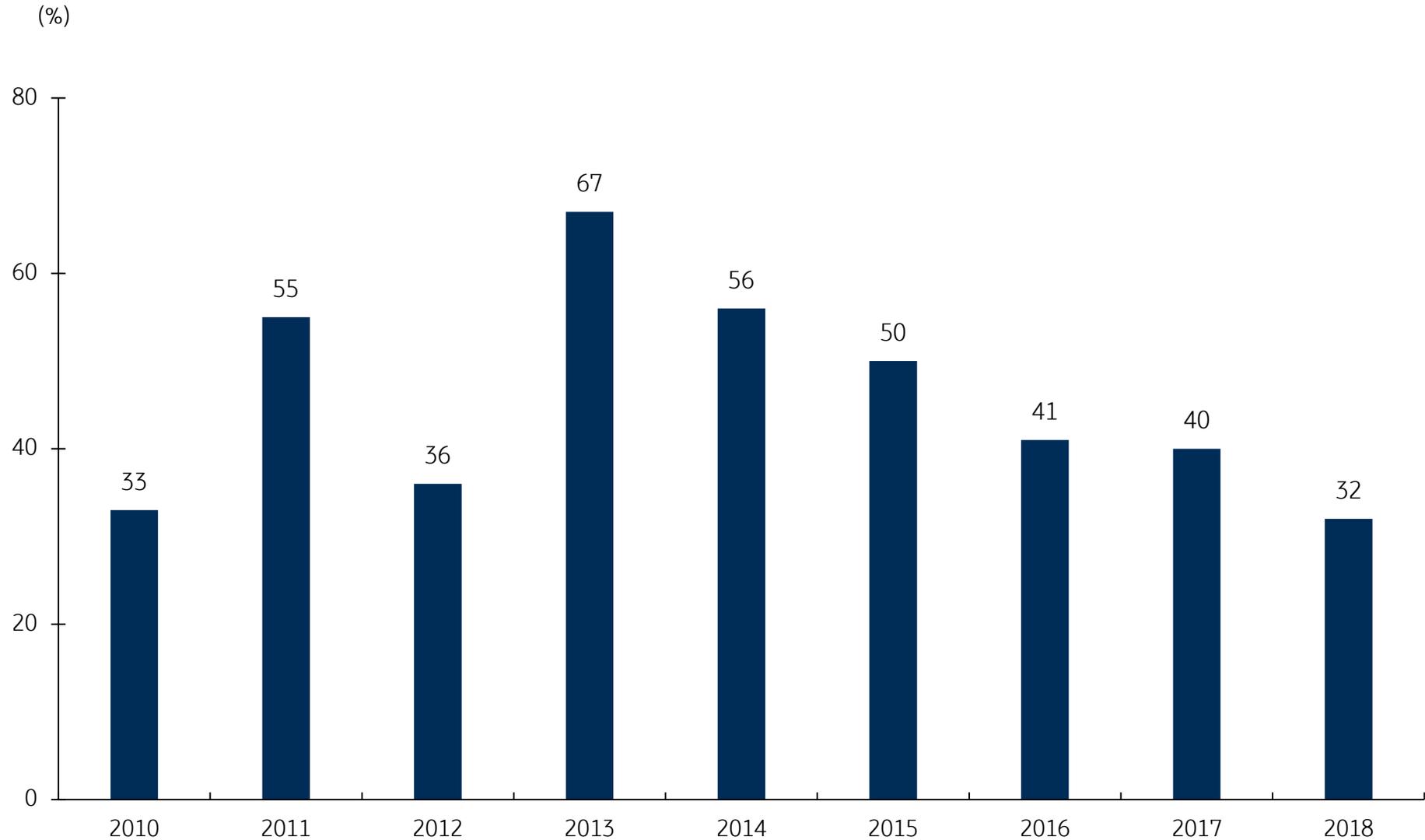
## How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge

Steven M. Paul, Daniel S. Mytelka, Christopher T. Dunwiddie, Charles C. Persinger, Bernard H. Munos, Stacy R. Lindborg & Aaron L. Schacht

Nature Reviews Drug Discovery 9, 203–214 (2010) | Download Citation

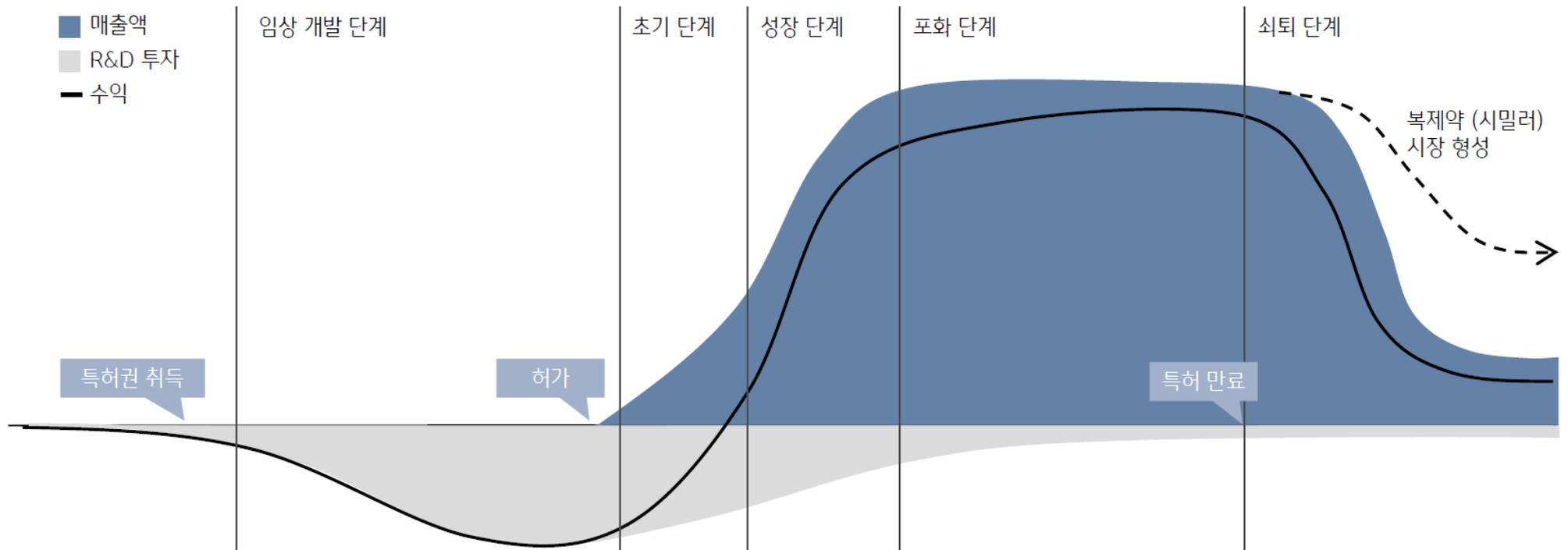


# Top 10 글로벌 제약사에 의한 FDA허가 의약품 비중

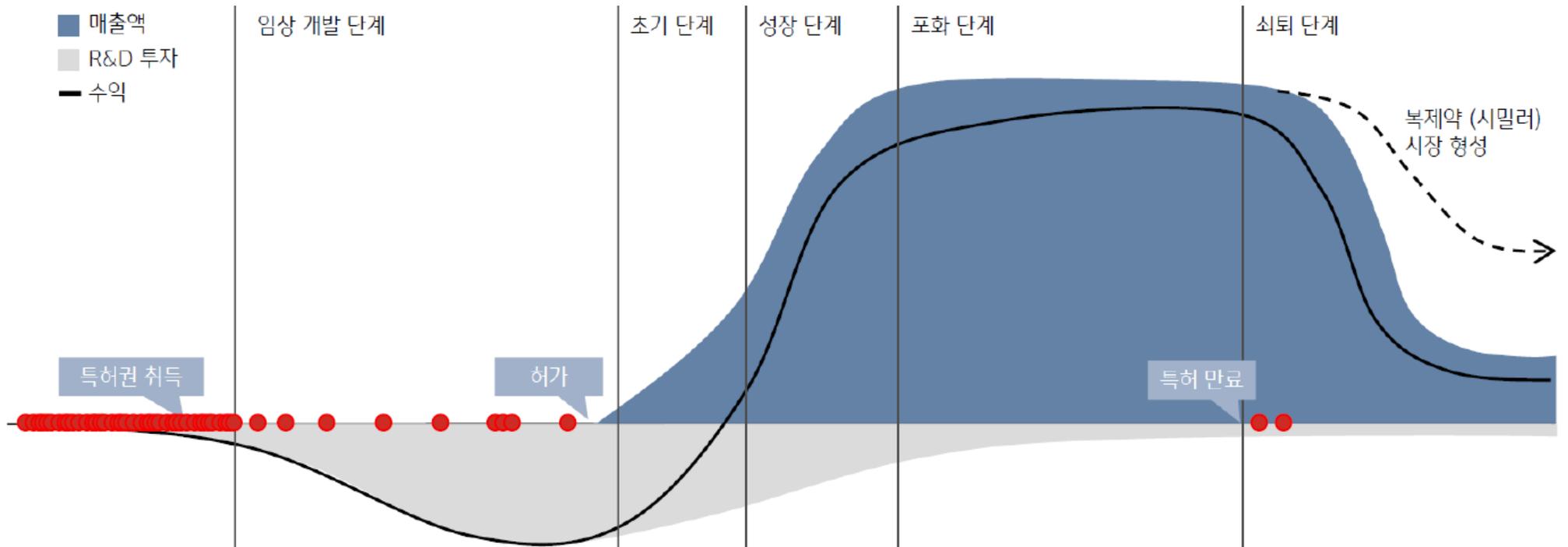


자료: Nature Reviews, KB증권

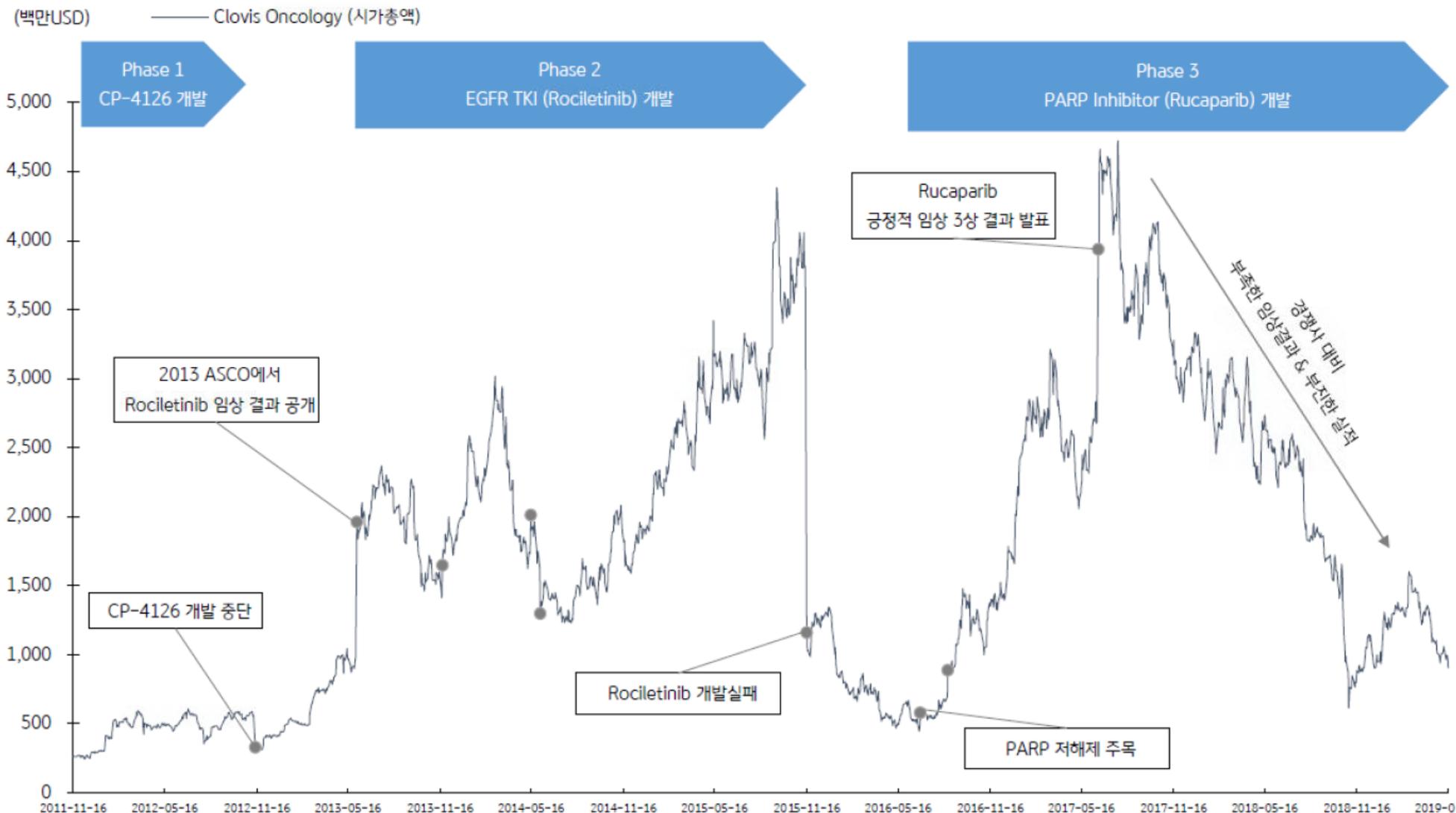
# 의약품의 제품주기(Life cycle)



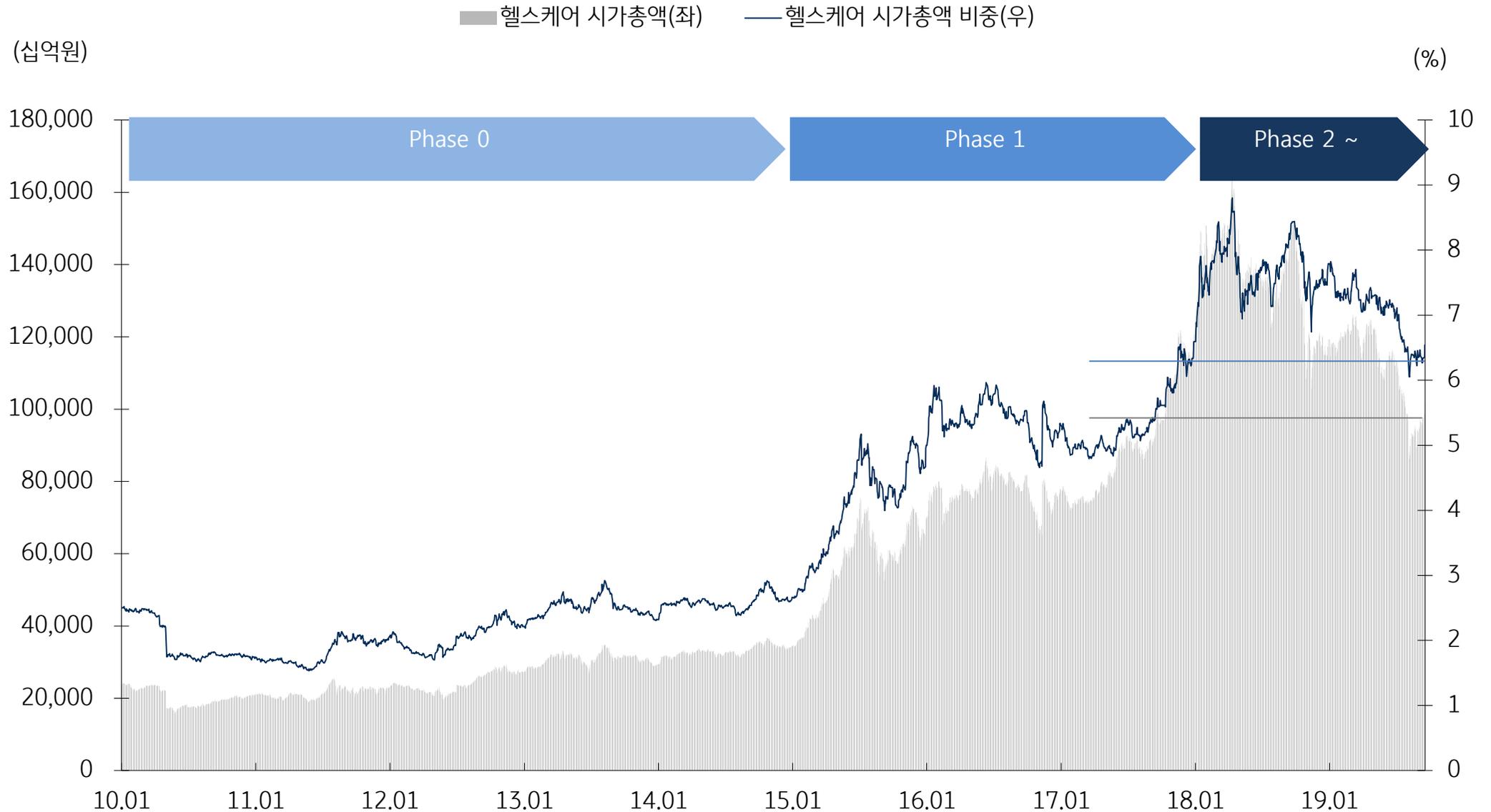
# 국내 바이오 기업의 위치는?



# 실패는 앞으로도 지속될 것 - 개별 회사의 결과 일반화 X



# 새로운 단계 진입? 기존 가치로 회귀?





\*b KB증권