

Sector comment

Korea / Pharmaceutical/Biotech

11 February 2016

OVERWEIGHT



Stocks under coverage

Company	Rating	Price	Target price
셀트리온 (068270 KS)	Not Rated	119,400	N/A
(주: 2 월 5 일 종가 기준)			

제약/바이오

바이오시밀러, 미국 시장으로의 진일보

Event

2월 9일(미국 현지 시각) 미국 FDA 관절염 자문위원회가 셀트리온의 CT-P13(Remsuma)의 허가 승인을 권고했다. 승인 권고안은 오리지널 제품인 Remicade가 가지고 있는 모든 적응증에 대한 것이며, 21(찬성):3(반대)으로 대부분의 자문위원단이 허가 승인에 찬성했다.

Impact

바이오시밀러 승인에 있어서 중요한 것은 오리지널 제품과의 유사성

미국 FDA가 351(k)를 통한 바이오시밀러 승인 과정에서 가장 중점적으로 평가하는 부분은 기존 오리지널 제품과의 유사성이다. 바이오의약품 승인 과정인 351(a)가 임상 1~3상을 통한 안전성과 효능에 초점을 둔 것과는 일부 차이가 있다. CT-P13의 승인을 위해서 셀트리온은 분자구조(primary, secondary, tertiary structure), post-translation profile, in vitro functional characteristics, 순도와 안정성, 효능(TNF- α binding and neutralization) 등에 대한 자료를 제출했다.

바이오시밀러 시장 확대 가속화

FDA 자문위원회의 승인 권고안이 FDA의 최종 승인으로 반드시 이어지는 것은 아니지만, 통상적으로 볼 때 승인 가능성이 높다고 판단할 수 있다. 미국 FDA의 CT-P13에 대한 최종 승인은 4월 전후로 예상된다. 미국 FDA는 지난 2015년 10월 2일 Sandoz의 GP2015(Enbrel 바이오시밀러), 2016년 1월 25일 Amgen의 ABP501(Humira 바이오시밀러)에 대한 허가 신청서도 접수했다. 미국에 바이오시밀러 허가 신청이 확대되고 있으나, 허가 이후 오리지널 업체와의 특허 공방과 시장점유율 확대 추이를 확인해야 할 것이다.

Action and recommendation

한국 바이오시밀러 업체에 대한 재조명

글로벌 바이오시밀러 선두 업체로서 셀트리온의 사업 확대가 기대된다. 삼성바이오에피스도 유럽을 중심으로 제품 허가를 늘리고 있다. 동아쏘시오홀딩스, LG생명과학, 바이넥스(에이프록젠, 슈넬생명과학), 종근당 등은 일본 업체와의 협력을 바탕으로 일본 시장을 중심으로 바이오시밀러 사업을 확대하려는 전략을 가지고 있다는 점도 주목하자.

박재철, Analyst

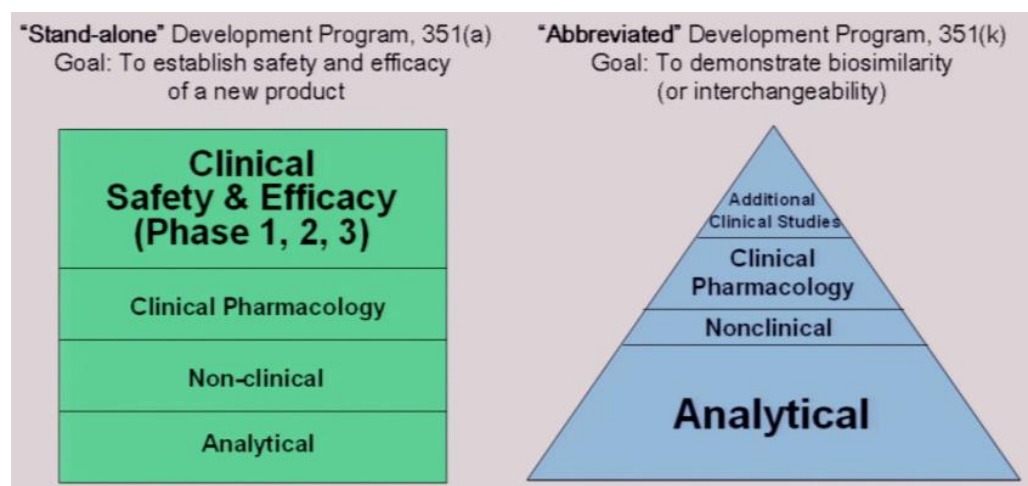
3774 7165 jaechul.park@miraeasset.com

Figure 1 FDA 관절염 자문위원회



자료: FDA, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 2 FDA의 일반적인 바이오의약품(351(a))과 바이오시밀러(351(k))의 개발 중점사항 비교



자료: FDA, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 3 CT-P13(Remsima)의 351(k) BLA 신청 개요

구분	내용
Applicant	Celltrion, Inc.
Product	CT-P13, proposed biosimilar to US-licensed Remicade, the reference product (RP)
Dosing and rout of administration	Same as the RP
Indications	Same as the RP - Rheumatoid Arthritis (RA, 류머티스 관절염) - Ankylosing Spondylitis (AS, 강직성 척추염) - Psoriatic Arthritis (PsA, 건선성 관절염) - Plaque Psoriasis (PsO, 판상형 건선증) - Adult and pediatric Crohn's Disease (CD, 크론병) - Adult and pediatric Ulcerative Colitis (UC, 궤양성 대장염)

자료: FDA, 미래에셋증권 리서치센터

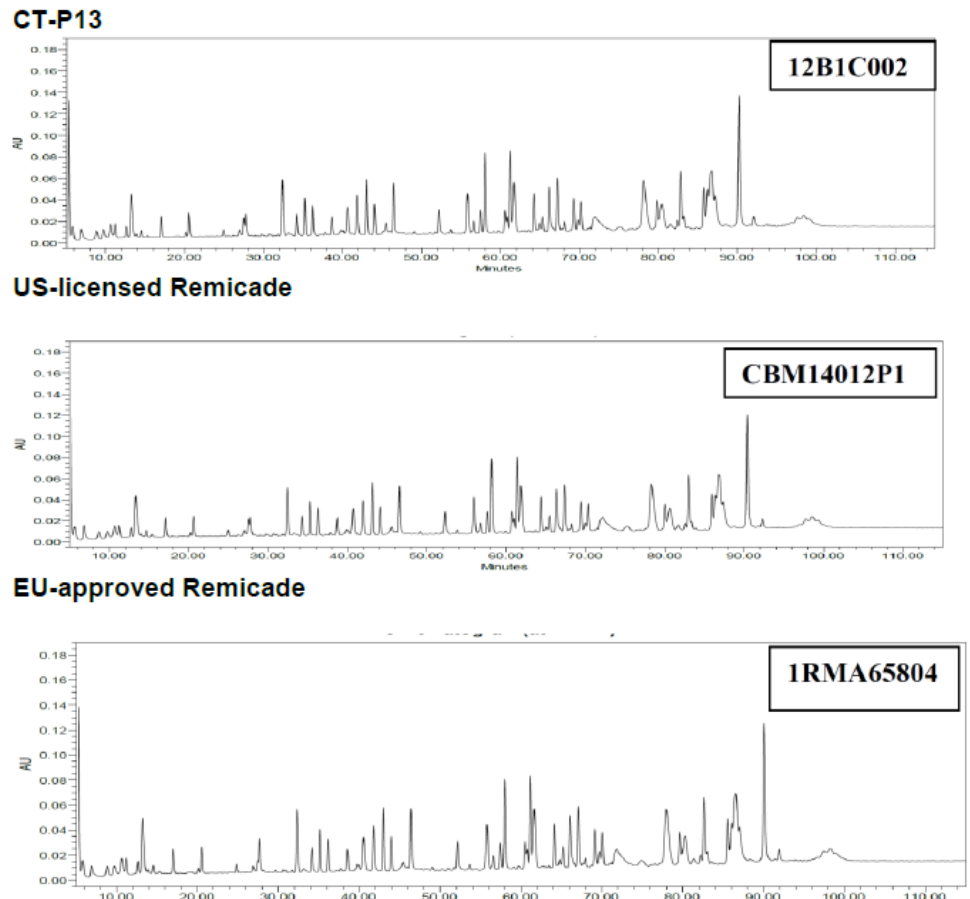
Figure 4 CT-P13의 임상시험 개요

Category	Protocol	Patient Population	Design/ Objectives	Duration	Sample size/ Randomization	Treatment arms
Controlled studies	Study 1.4	Healthy subjects	R, DB, PG, SD, 3-way PK bridging safety & IG	Single dose	N=250/1:1:1	CT-P13/EU-Remicade US-Remicade
	Study 1.1	AS	R, DB, PG, PK, Efficacy, Safety & IG	54 weeks	N=250/1:1	CT-P13 EU-Remicade
	Study 3.1	RA, MTX-IR	R, DB, PG, Comparative clinical study	54 weeks	N=606/1:1	CT-P13 + MTX EU-Remicade + MTX
	B1P13101 Japan	RA, MTX-IR	R, DB, PG, PK and efficacy	54 weeks	N=108/1:1	CT-P13 + MTX EU-Remicade + MTX
	Study 1.2 Philippines	RA, MTX-IR	R, DB, PG, Pilot study	54 weeks	N=19/1:1	CT-P13 + MTX EU-Remicade + MTX
	Study 3.3 Russia	RA, MTX-IR	R, DB, PG, Pilot study	54 weeks	N=15/1:1	CT-P13 + MTX EU-Remicade + MTX
Extension studies	Study 1.3	AS, enrolled from controlled study 1.1	OLE, Safety & IG	Wks 62-102 (~1 year)	N=174	CT-P13 → CT P-13(n=88) EU-Remicade → CT P-13(n=86)
	Study 3.2	RA, enrolled from controlled study 3.1	OLE, Safety & IG	Wks 62-102 (~1 year)	N=302	CT-P13 → CT P-13(n=158) EU-Remicade → CT P-13(n=144)
Inflammatory Bowel	Study 4.1	IBD	Open-label safety & efficacy	Ongoing	N=10	CT-P13
Disease	PMS study Korea	IBD	PMS, Safety & efficacy	Ongoing	N=173	CT-P13
	Study 3.4	IBD	R, DB, PG, Efficacy, Safety, IG	Ongoing	N=99	CT-P13/EU-Remicade US-Remicade

자료: FDA, 셀트리온, 미래에셋증권 리서치센터

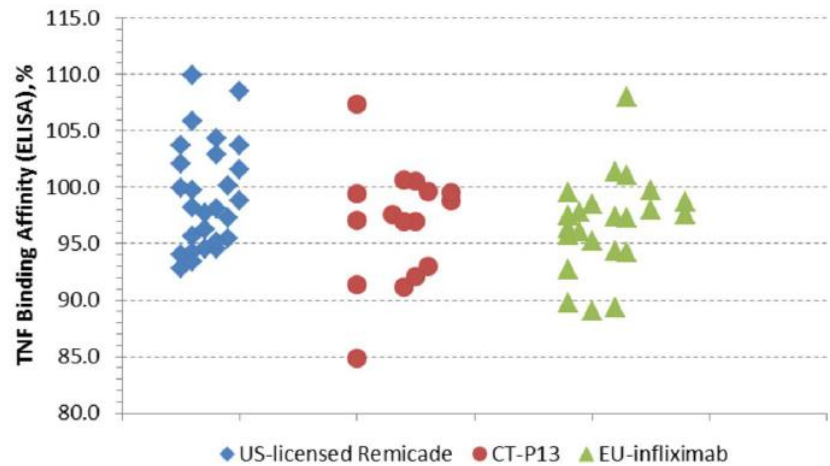
주: R(Randomized), DB(Double-blind), PG(Parallel group), SD(Single dose), MTX(Methotrexate), IR(Incomplete responder), IG(Immunogenicity), OLE(Open-label extension), PMS(Post-marketing surveillance), IBD(Inflammatory bowel disease)

Figure 5 RP-HPLC를 통한 펩타이드 구조 비교



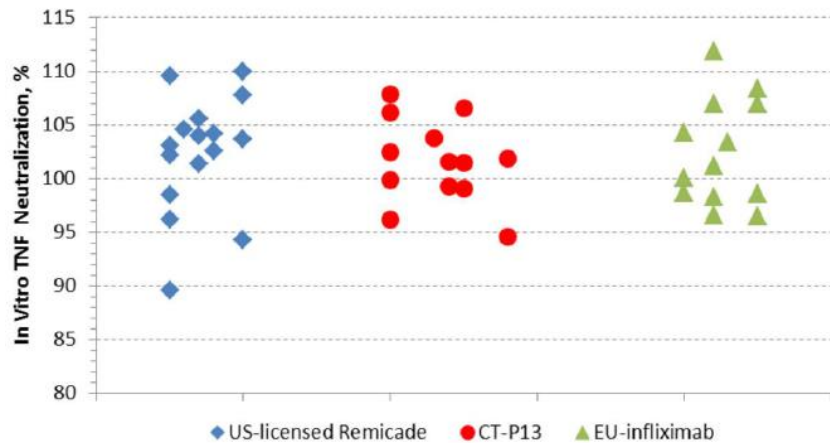
자료: FDA, Celltrion 351(k) BLA submission

Figure 6 TNF-α binding affinity 비교



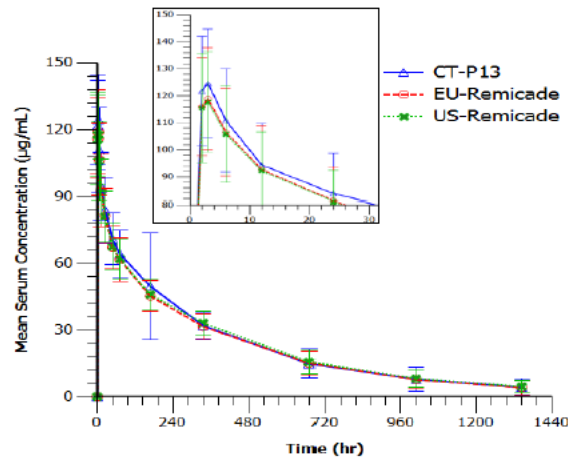
자료: FDA analysis of data from Celltrion 351(k) BLA submission

Figure 7 In vitro TNF-α neutralization 비교



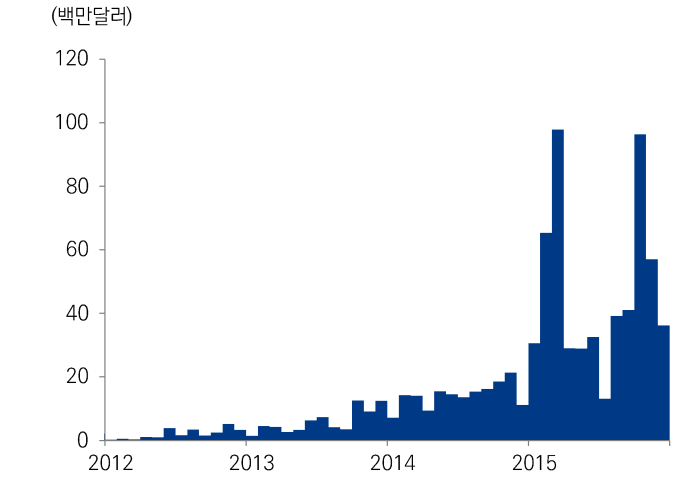
자료: FDA analysis of data from Celltrion 351(k) BLA submission

Figure 8 PK 프로파일 비교



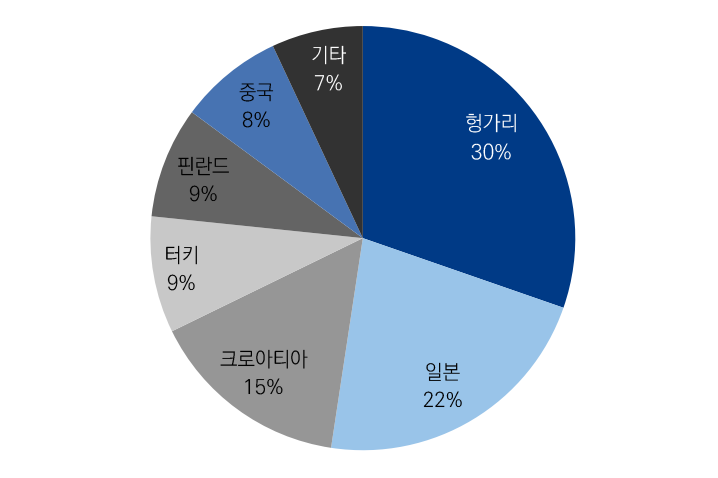
자료: FDA analysis of data from Celltrion 351(k) BLA submission

Figure 9 바이오시밀러 제품(HS: 3002101000 기준) 수출금액 추이



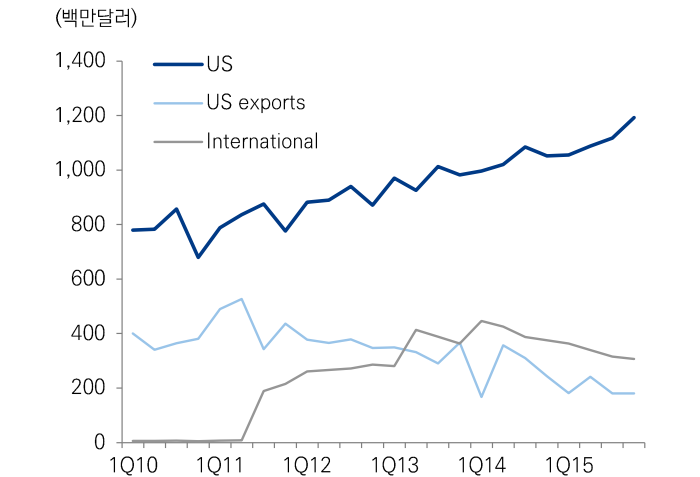
자료: KITA, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 10 바이오시밀러 제품 수출 국가별 비중(2015년 기준)



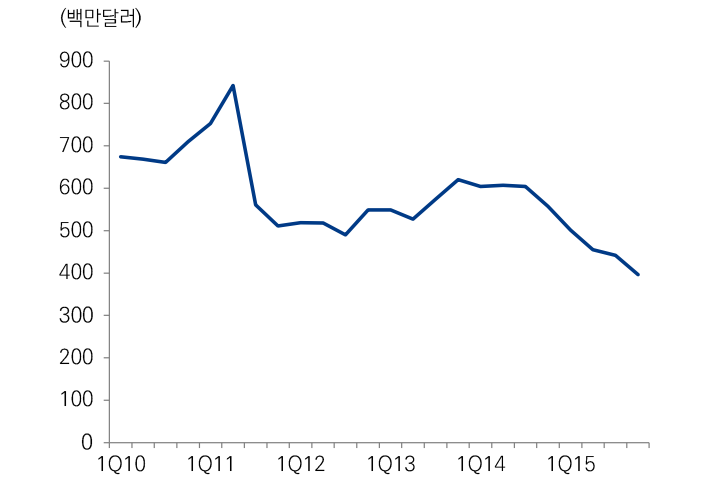
자료: KITA, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 11 분기별 Remicade 매출액 추이: J&J



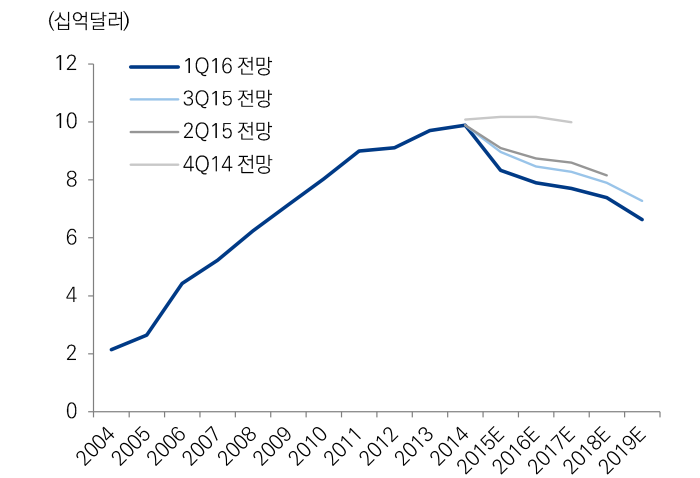
자료: J&J, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 12 분기별 Remicade 매출액 추이: Merck



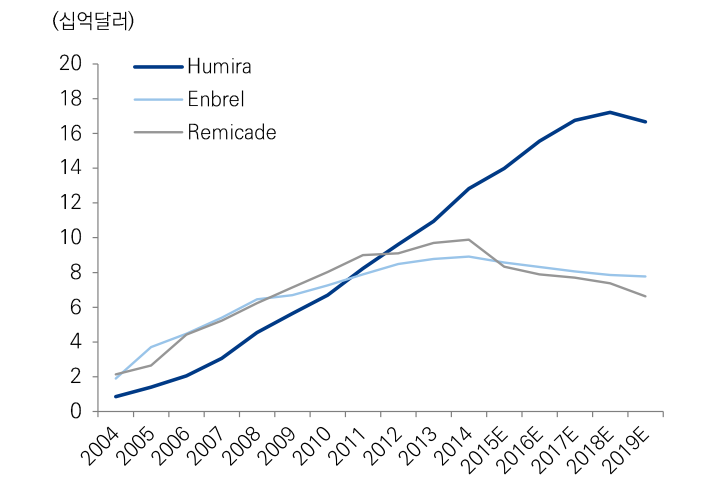
자료: Merck, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 13 Remicade 매출액 전망치 변화 추이



자료: Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 14 TNF- α 억제제 매출액 전망(1Q16 기준)



자료: Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

Figure 15 글로벌 바이오시밀러제품 개발 현황

레퍼런스	날짜	회사	제품	현황
Enbrel(etanercept)	2016-02-01	Samsung Bioepis	Benepali(SB4)	노르웨이 정부를 통한 입찰 신청, 2016년 4월부터 매출 발생 가능
	2016-01-16	Samsung Bioepis	Benepali(SB4)	유럽 승인 취득, 지난 2015년 11월 20일 EMA의 CHMP의 승인 권고 획득
	2016-01-11	Coherus/Baxalta	CHS-0214	글로벌 임상3상시험에서 목표 결과치 도달
	2015-12-08	Sandoz(Novartis)	GP2015	EMA에 허가신청서 제출
	2015-10-02	Sandoz(Novartis)	GP2015	미국 FDA가 Sandoz의 허가신청서 접수(biosimilar pathway)
	2015-09-08	Samsung Bioepis	Brenzys(SB4)	한국 식약처 품목허가 취득
Humira(adalimumab)	2016-01-25	Amgen	ABP501	미국 FDA가 허가신청서 접수(biosimilar pathway)
	2015-11-25	Amgen	ABP501	미국 FDA에 허가신청서 제출(biosimilar pathway)
	2015-11-09	Amgen	ABP501	글로벌 임상3상시험에서 목표 결과치 도달
	2015-07-06	Samsung Bioepis	SB5	임상3상 결과 발표
Remicade(infliximab)	2016-02-09	Celltrion/Pfizer	Remsima	FDA의 관절염 자문위원회의 허가 권고안 취득
	2016-02-05	Celltrion/Pfizer	Remsima	FDA가 관절염 자문위원회에 앞서 Remsima와 Remicade의 유사성 발표
	2015-12-04	Samsung Bioepis	Renflexis(SB2)	한국 식약처 품목허가 취득
	2015-10-22	Merck	Remicade	영국에서 가격 25% 할인
Rituxan(rituximab)	2015-11-10	Celltrion	Truxima(CT-P10)	EMA에 허가신청서 제출
	2015-10-30	Boehringer Ingelheim	BI695500	임상3상 과정 중에 개발 중단
Herceptin(trastuzumab)	2016-01-20	Biocad	BCD-022	러시아에서 처음으로 Herceptin 바이오시밀러로 승인
Avastin(bevacizumab)	2015-09-23	Amgen/Allergan	ABP215	글로벌 임상3상시험에서 목표 결과치 도달
Lantus	2015-12-16	Eli Lilly/BI	Basaglar	미국 FDA의 허가 승인(2016년 12월 판매 가능)
	2015-08-26	Eli Lilly/BI	Basaglar	영국 출시, Lantus(41.5파운드/5개/팩) 대비 15% 저렴, 2014년 9월 EMA 승인
NESP/Aranesp	2016-01-05	CKD	CKD-11101	종근당이 일본 후지제약공업에 기술수출, 계약조건은 미공개

자료: 미래에셋증권 리서치센터

Figure 16 글로벌 바이오시밀러 파이프라인 현황

	Reference Product	Avastin	Enbrel	Herceptin	Humira	Lantus	MabThera/Rituxan	Remicade
	INN	bevacizumab	etanercept	trastuzumab	adalimumab	insulin glargine	rituximab	infliximab
	Indication	Cancer	Autoimmune disease	HER2+ breast cancer	Autoimmune disease	Diabetes	CD20+ B cell MM, RA	Autoimmune disease
	Originator	Roche	Pfizer/Amgen	Roche	Abbvie	Sanofi	Roche	J&J/Merck
	Patent Expiry (US)	Jul. 2019	Aug. 2019	Jun. 2019	Dec. 2016	Feb. 2015	2018 Onwards	Sep. 2018
	Patent Expiry (EU)	Jan. 2022	Aug. 2015	Aug. 2015	Apr. 2018	May. 2015	2014/15 Onwards	Feb. 2015
	Sales (2014, USD m)	7,018	8,915	6,863	12,543	8,428	7,546	9,885
	Sales (2019E, USD m)	6,711	7,766	5,402	16,662	3,965	5,516	6,633
Global	Amgen/Allergan	ABP 215 (US/EU)		ABP 980 (EU/Asia/LatAm)	ABP 501 (US/EU/AU/CA)		ABP 798 (EU)	ABP 710 (AU)
	Boehringer Ingelheim	BI 695502 (US/EU/Asia/LatAm)			BI 695501 (US/EU)	Basaglar w/Lilly (US/EU)	BI695500-halted (US/EU/LatAm)	
	Pfizer	PF-06439535 (US/EU/KR/AU/RU)		PF-05280014 (US/EU)	PF-06410293 (US/EU)		PF-05280586 (US/EU)	PF-06438179 (US/EU/J/P/KR)
	Sandoz (Novartis)		GP2015 (US/EU)		GP2017 (EU)		GP2013 (EU)	
	Coherus		CHS-0214 (US/EU/J/P)		CHS-1402 (US/EU)		Unknown (US)	
Korea	Celltrion	CT-P16 (KR)	CT-P05 (KR)	Herzuma(CT-P06) (KR), US/EU-P3	CT-P17 (KR)		Truxima(CT-P10) (US/EU/LatAm)	Remsima(CT-P13) (US-pre/EU/J/P/KR)
	Samsung Bioepis/Biogen/Merck	SB8 (EU)	Benepali/Brenzys (SB4)-EU/KR	SB3 (EU/KR/India)	SB5 (EU)	SB9 (EU)		Renflexis(SB2) (EUKR-approved)
	Dong-A/Meiji Seika			DMB3111 (KR/J/P)				
	LG Life Science		LBEC0101 (J/P/KR)		LBAL (J/P/KR)		LBRx (KR)	LBIM-0101 (KR)
	Aprogen/Binex Nichi-Iko/Schnell						AP052 (KR)	NI071/GS071 (KR/J/P)
India/ Russia	Biocad	BCD-021 (EU/India)		BCD-022 (Russia/Ukraine)	BCD-057 (Russia)		BCD-020 (EU/India/LatAm)	
	Biocon/Mylan	MYL-1420O (India) EU-Phase1	Unknown (US/India)	Bmab-200 (EU)	BMO2 (US/EU)	Basalog (India)		
	Dr. Reddys						Reditux (India)	
	Epirus	BOW 030 (US)			BOW 050 (US)			BOW 015 (India)
	Intas Biopharmaceuticals		Intacept (India)				Mabtas (India)	
	Reliance Life Sciences	R-TPR-023 (India)		R-TPR-016 (India)	R-TPR-021 (India)		R-TPR-017 (India)	Unknown (India)
Japan	Fujifilm Kyowa/AstraZeneca	Unknown (J/P)			FKB-327 (US/UK)			
	Nichi-Iko							NI-071 (J/P)
China	Hisun-Pfizer		AnBaiNuo (CN)					
	Genor Biopharma (Walvax Biotech)	GB222 (CN)		GB221 (CN/Global)	GB232 (CN/Global)			GB242 (CN)
	Shanghai CP		Reumatocept (CN/India/LatAm)	CMAB302 (CN)				
	Guojian/Cipla							
	Discovery	Preclinical	IND	Phase I	Phase II	Phase III	BLA Submission	Approval

자료: 각 사, 미래에셋증권 리서치센터

Recommendations		Distribution of Ratings
종목별 투자의견 (12개월 기준) BUY : 현주가 대비 목표주가 +10% 초과 HOLD : 현주가 대비 목표주가 ±10% 이내 REDUCE : 현주가 대비 목표주가 -10% 초과 단, 업종 투자의견에 의한 ±10% 내의 조정치 감안 가능	업종별 투자의견 OVERWEIGHT : 현 업종지수대비 +10% 초과 NEUTRAL : 현 업종지수대비 ±10% 이내 UNDERWEIGHT : 현 업종지수 대비 -10% 초과	조사분석자료 투자등급 비율 (기준일: 20160129) BUY (매수) : 85.9% HOLD (중립/보유) : 12.9% REDUCE (매도) : 1.2% 합계 : 100%
Compliance Notice		
· 동 자료의 금융투자분석사와 배우자는 자료 작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다. · 당사는 자료 작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 주식을 기초자산으로 하는 EKW의 발행회사 및 유동성공급자가 아닙니다. 본 자료는 투자자의 증권투자를 돕기 위하여 당사 고객에 한하여 배포되는 자료로서 어떠한 경우에도 복사되거나 대여될 수 없습니다. 본 조사자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터가 신뢰할 만한 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나 당사는 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 따라서, 어떠한 경우에도 본 자료는 고객의 증권투자의 결과에 대한 법적 책임소재에 대한 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 동 자료는 기관투자가 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다. 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다. [작성자 : 박재철]		