



산업분석 | 제약/바이오

Analyst

최석원

02 3779 8446

cseogwon@ebestsec.co.kr

## Overweight

### 제약/바이오 (Overweight)

셀트리온

투자 의견 NR

목표주가 NR

# Eular 2019 참관

## Remsima SC에 대한 임상 데이터 발표

### Eular 2019

Eular(The European League Against Rheumatism)는 유럽 최대의 류마티스 학회이며, 지난 6/12~6/15 스페인 마드리드에서 2019년도 Eular Congress 가 개최되었다. 관련 학회는 1년에 한번 개최되며 유럽에서 최고의 권위를 갖고 있는 학회이니만큼 글로벌 제약사들을 포함하여, 관련 의사들과 연구원들이 참가하고 있다. 셀트리온헬스케어는 이번 학회를 통해 셀트리온이 개발하고 있는 Remsima SC에 대한 임상 데이터를 공개했다.

### Remsima SC에 대한 임상 데이터 발표

Remsima SC에 대한 임상 데이터는 1) Remsima의 IV 제형을 투여 받던 환자들 중 일부에게 Remsima SC 제형을 투여(각기 다른 용량으로)하여 최적의 용량을 찾는 임상, 그리고 2) Remsima SC가 기존 IV 제형과 비교해서 열등하지 않고 안정성에도 문제없다는 점을 증명하기 위한 임상, 이렇게 두 단계로 나누어 진행된 결과 값이다. 첫 번째 임상에서 내린 결론은 SC 제형의 최적 용량은 120mg(2주 간격 투여)이라는 점이었다. 또한 기존 Remsima IV 제형과 비교해봐도 SC 제형이 안정성과 Efficacy 측면에서 유사한 결과를 보인다는 점이었다. 두 번째 임상에서 내린 결론은 DAS28 지표와 ACR 지표 모두에서 Remsima SC 제형이 IV 제형과 비교하여 비열등하다는 점이었다. 부작용 또한 두 제형 모두에서 비슷한 결과를 보였다.

### Remsima SC가 갖는 의미

- 1) 편의성: 기존 IV 제형의 Remsima와 함께 환자의 상황에 맞게 제형을 변경하면서 약물 투여가 가능해질 수 있다는 점이다. 이는 Remicade와 Humira의 단점을 모두 보완한 제품이라는 점에서 큰 의미를 갖는다.
- 2) 오리지널로서 미국 시장 공략 가능: Inflectra는 바이오시밀러이지만, Inflectra SC는 미국에서 '신약'으로 인정받을 수 있는 제품이기 때문에 기존 IV 제형의 Inflectra보다 미국에서 높은 가격을 받을 수 있다. 즉, 편의성 측면에서나 가격 측면에서도(Rebate Trap 극복 가능) 기존 오리지널 제품들과 본격적으로 경쟁할 수 있는 발판이 마련된 것이다.

### Remsima SC가 타켓 가능한 시장

TNF- $\alpha$  inhibitor 시장은 매년 약 20% 성장(신규 환자 유입)하는 가운데, Remsima SC 제형이 시장에 출시된다면 1) 편의성 측면을 고려할 때 기존 오리지널 Remicade가 확보하고 있는 시장, 그리고 2) Humira와 Enbrel을 사용하는 환자 중 ADA 이슈로 이탈되는 수요를 확보할 수 있을 것으로 예상된다.

# Eular (The European League Against Rheumatism)

## Eular 2019 (6/12~6/15)

Eular 란 유럽 최대의 류마티스 학회로 지난 6/12 일부터 6/15 일까지 스페인 마드리드에서 Eular 2019 Congress 가 개최되었으며, 셀트리온은 이번 Eular 2019 에서 총 6 개의 연구결과를 발표했는데, 이 중 주목해서 봐야 할 것은 CT-P13(Infliximab Biosimilar; Remsima / Inflectra)의 SC (Subcutaneous injection; 피하주사) 제형에 대한 임상 데이터 발표이다.

그림1 Eular 2019 (6/12~6/15): 유럽 최대의 류마티스 관련 학회



자료: Eular, 이베스트투자증권 리서치센터

그림2 셀트리온헬스케어 단독 부스



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

그림3 Remsima SC에 대한 임상 데이터 발표



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

## Remsima SC 란?

이번 스페인 마드리드에서 개최된 Eular 2019 를 통해 셀트리온이 공개한 데이터는 크게 두 가지로 요약할 수 있다. 첫 번째 데이터는 기존 CT-P13(Remsima) IV(Intravenous injection; 정맥주사)에 대한 장기 안정성 데이터이며, 결론은 기존 오리지널 제품(Remicade) 대비 장기 안정성에 대해서도 문제가 없다는 것이다. 두 번째 데이터는 현재 임상을 진행하고 있는 CT-P13(Remsima) SC(Subcutaneous injection; 피하주사) 제형에 대한 데이터이다.

### Remsima SC 란?

현재 상업 생산하고 있는 Remsima 는 J&J社 Remicade(Infliximab)의 바이오시밀러이다. 따라서 Remicade 와 마찬가지로 IV 제형으로 환자에게 투여되고 있다. 하지만 IV 제형의 여러 장점에도 불구하고 주기적으로 병원에 가서 약물을 투여 받아야 한다는 단점이 있기 때문에, 환자가 직접 약물을 투여할 수 있는 SC 제형의 Humira, Enbrel 등의 치료제가 각광받고 있는 상황이다. 하지만 이러한 ‘편의성’에도 불구하고 증상이 악화되었을 때 이를 컨트롤 하기 위해 약물의 용량을 늘리기 어렵고, IV 대비 상대적으로 ADA(Anti-Drug Antibody; 면역원성)에 대한 위험성이 높다는 한계가 단점으로 지적되고 있다.

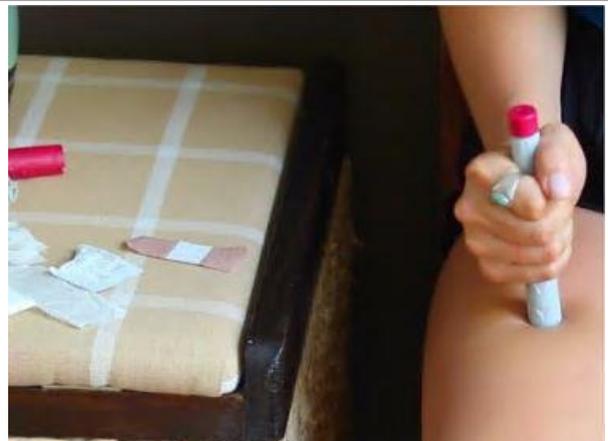
Remsima 의 SC 제형을 개발하게 된 이유는 바로 이러한 IV 의 단점과 SC 의 단점을 한번에 극복할 수 있기 때문이다. 초기에 증상을 빠르게 완화시킬 목적으로 기존 Remsima IV 제형을 사용하다가 증상이 완화되면 SC 제형을 통해 집에서 쉽게 증상을 컨트롤할 수 있는 옵션을 의사와 환자 모두에게 제공해주는 것이다.

그림4 IV 제형인 J&J社의 Remicade



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

그림5 SC 제형인 Abbvie社의 Humira



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

# Remsima SC 에 대한 임상 데이터 발표

Remsima SC 에 대한 임상 데이터는 1) Remsima 의 IV 제형을 투여 받던 환자들 중 일부에게 Remsima SC 제형을 투여(각기 다른 용량으로)하며 최적의 용량을 찾기 위한 임상, 그리고 2) Remsima SC 가 기존 IV 제형의 Remsima 와 비교해서 열등하지 않고 안정성에도 문제없다는 점을 증명하기 위한 임상의 두 단계로 나누어 진행을 한 결과값이다.

## Part1. Remsima SC 제형에 대한 최적의 용량 찾기

임상은 RA 환자 48 명을 대상으로 진행되었다. 2 주차까지는 모두 Remsima IV(3mg/Kg)를 투여 했으며, 이후 6 주차부터 Cohort1 은 Remsima IV 를 계속 투여 받았고(8 주 간격), Cohort 2 /3 / 4 는 Remsima SC 제형으로 각각 90mg, 120mg, 180mg 를 2 주 간격으로 투여 받았으며, 이는 54 주차까지 이어졌다.

Part 1 임상에서 내린 결론은 PK-PD 값, Efficacy, 그리고 Safety 값을 분석한 결과 SC 제형의 최적 용량은 120mg(2 주 간격 투여)이라는 점이였다. 또한 기존 Remsima IV 제형과도 비교해봐도 SC 제형이 안정성과 Efficacy 측면에서 유사한 결과를 보인다는 점이였다.

그림6 Part 1 Baseline

Category		IV 3 mg/kg (N=13)	SC 90 mg (N=11)	SC 120 mg (N=12)	SC 180 mg (N=12)
Age (years)	Median (range)	40.0 (24-69)	56.0 (39-68)	49.5 (30-65)	51.5 (32-68)
Gender, n (%)	Male	2 (15.4)	2 (18.2)	3 (25.0)	3 (25.0)
	Female	11 (84.6)	9 (81.8)	9 (75.0)	9 (75.0)
Race, n (%)	Asian/Oriental	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
	Caucasian/White	13 (100.0)	11 (100.0)	11 (91.7)	11 (91.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	24.6 (4.2)	26.1 (3.4)	24.0 (3.8)	24.6 (3.8)
DAS28 (CRP)	Mean (SD)	5.4 (0.8)	6.3 (0.8)	5.7 (0.9)	5.5 (0.8)
Time since RA Diagnosis (year)	Mean (SD)	5.3 (6.1)	7.2 (3.6)	5.5 (8.2)	8.9 (10.4)
<b>Stratification Factors</b>					
Weight at W6 (kg)	≤ 70 kg	7 (53.8)	6 (54.5)	7 (58.3)	7 (58.3)
	> 70 kg	6 (46.2)	5 (45.5)	5 (41.7)	5 (41.7)
CRP at W2 (mg/dL)	≤ 0.6 mg/dL	12 (92.3)	9 (81.8)	8 (66.7)	11 (91.7)
	> 0.6 mg/dL	1 (7.7)	2 (18.2)	4 (33.3)	1 (8.3)

자료: 셀트리온, 이베스트투자증권 리서치센터

## Part2. Remsima SC에 대한 유효성과 안정성 점검

임상은 RA 환자 348 명을 대상으로 진행되었다. 2 주차까지는 모두 Remsima IV(3mg/Kg)를 투여 했으며, 이후 6 주차부터 Cohort1 은 Remsima IV 를 계속 투여 받다가(8 주 간격) 30 주차부터 SC 120mg 을 2 주 간격으로 54 주차까지 투여 받았다. Cohort2 는 6 주차부터 Remsima SC 120mg 을 2 주 간격으로 54 주차까지 계속 투여 받았다.

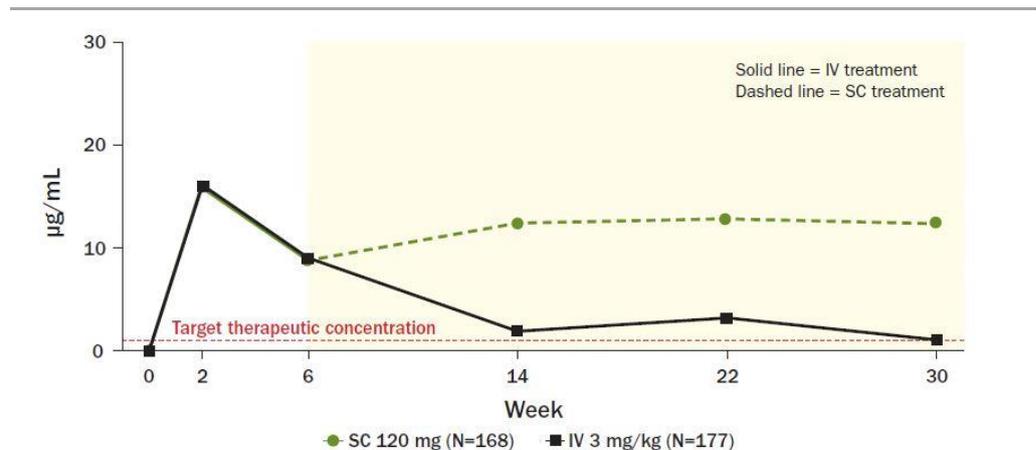
이번에 공개한 데이터 값은 30 주차까지의 결과값이다(30 주차부터 54 주차까지의 결과는 이후 학회에서 공개될 예정). Part2 임상에서 내린 결론은 DAS28 지표와 ACR 지표 모두에서 Remsima SC 제형이 IV 제형보다 비열등하다는 점이다. 부작용 또한 두 제형 모두 비슷한 결과를 나타내었다.

그림7 Part2 Baseline

Category		SC 120 mg (N=169)	IV 3 mg/kg (N=179)
Age (years)	Median (range)	52.0 (19-74)	53.0 (18-74)
Gender, n (%)	Male	37 (21.9)	38 (21.2)
	Female	132 (78.1)	141 (78.8)
Race, n (%)	Asian/Oriental	1 (0.6)	2 (1.1)
	Caucasian/White	147 (87.0)	154 (86.0)
	Other	21 (12.4)	23 (12.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	26.8 (4.4)	26.8 (4.1)
DAS28 (CRP)	Mean (SD)	6.0 (0.8)	5.9 (0.8)
Time since RA Diagnosis (year)	Mean (SD)	6.8 (7.1)	6.5 (6.4)
<b>Stratification Factors</b>			
Weight (kg) at W6	≤ 100 kg	162 (95.9)	169 (94.4)
	> 100 kg	7 (4.1)	10 (5.6)
CRP (mg/dL) at W2	≤ 0.6 mg/dL	135 (79.9)	132 (73.7)
	> 0.6 mg/dL	34 (20.1)	47 (26.3)

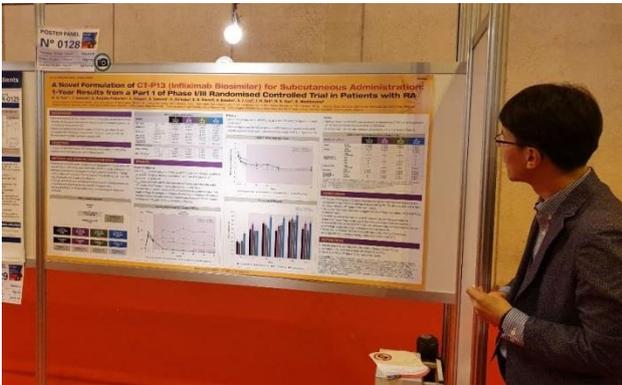
자료: 셀트리온, 이베스트투자증권 리서치센터

그림8 혈중 농도의 차이



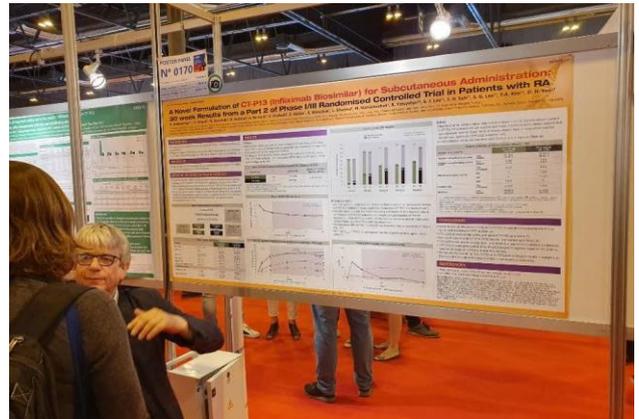
자료: 셀트리온, 이베스트투자증권 리서치센터

그림9 임상데이터 Part1 포스터 발표



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

그림10 임상데이터 Part2 포스터 발표



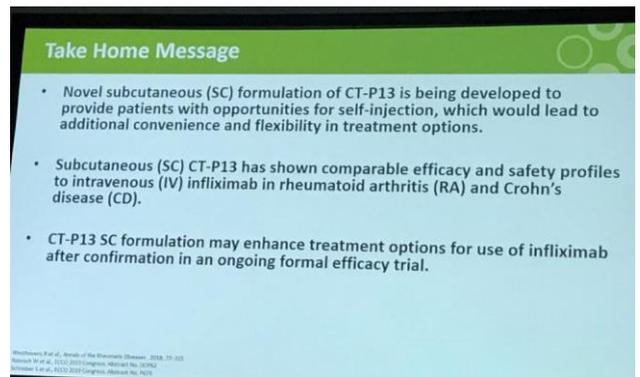
자료: 이베스트투자증권 리서치센터

그림11 셀트리온 관계자 및 KOL와의 인터뷰



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

그림12 Remsima SC 세미나



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

## Remsima SC 제형이 갖는 의미

CT-P13 의 SC(피하주사) 제형이 최종 승인을 받는다면, 동일 성분(Infliximab)으로써 IV(정맥주사) 제형과 SC 제형 모두를 보유하게 되는 첫 번째 case 가 되는 것이다. 이 것이 의미하는 바는 크게 2 가지로 요약할 수 있다.

### 1. 기존 제품 대비 편의성 개선

IV(정맥주사) 제형의 가장 큰 장점은 약물을 직접 혈관에 투여하기 때문에 약물에 대한 혈중 농도를 크고 빠르게 올릴 수 있다는 점이다. 따라서 초기에 중증 환자를 치료하는데 가장 적합한 방식이라는 점에는 이견이 없는 상황이다. 하지만 IV 제형의 단점으로 지적되는 것은 ‘편의성’이 크게 떨어진다는 점이다. TNF- $\alpha$  저해제의 대표 약물인 Remicade(Infliximab)는 IV 제형으로써 일반적으로 8 주에 한번씩 직접 병원으로 가서 약물을 투여 받아야 하는데, 병원과 집을 오가는 시간과 약물을 투여 받는 시간을 고려하면 만나질 이상이 소요된다.

IV 의 단점인 ‘편의성’을 해결한 것이 바로 SC(피하주사) 제형이다. TNF- $\alpha$  저해제 중 SC 제형의 대표 주자는 바로 Humira(Adalimumab)이다. Humira 는 자가주사가 가능한 Pen 타입으로 되어있기 때문에 병원을 직접 가서 약물을 투여해야 하는 IV 제형 대비 ‘편의성’ 측면에서 앞선다고 할 수 있다. 또한 SC 제형의 경우 IV 제형 대비 약물을 투여하는 주기가 짧기 때문에(8 주 vs 2 주) 약물의 혈중 농도를 안정적으로 유지할 수 있다는 장점도 보유하고 있다. 단, SC 제형의 경우 IV 제형만큼 약물의 혈중 농도를 높고 빠르게 올리는데 한계가 있기 때문에 중증 환자의 경우 SC 제형을 사용하기엔 어렵다는 단점이 있다.

그림13 Remicade(Infliximab): IV 제형



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

그림14 Humira(Adalimumab): SC 제형



자료: 이베스트투자증권 리서치센터

동사의 CT-P13 SC 제형이 의미를 갖는 부분은 IV 제형의 CT-P13 과 함께 환자의 상황에 맞게 제형을 변경하면서 약물 투여(초기에 증상이 심할 경우 IV 로 약물 투여, 이후 상태 유지가 필요할 때는 SC 로 약물 투여)가 가능해질 수 있다는 점이다. 이는 앞서 언급한 Remicade 와 Humira 의 단점을 모두 보완한 제품이라는 점에서 큰 의미를 갖는다.

## 2. 오리지널로서 미국 시장 공략 가능

동사의 주력 제품인 Remsima 는 Remicade 의 바이오시밀러 제품이다. 따라서 일반적으로 오리지널인 Remicade 대비 약 30%~40% 정도 가격이 저렴하다. Remsima 가 유럽 시장을 빠르게 공략할 수 있었던 이유이기도 하다. 하지만 이러한 가격 경쟁력에도 불구하고 여전히 미국 시장에서 Inflectra(Remsima 의 미국 제품명)의 점유율은 5%대로 기존 시장의 기대치에 미치지 못하는 상황이다.

동사의 제품이 미국에서 부진한 모습을 보이는 이유는 역설적이게도 동사의 기존 오리지널 제품 대비 가격 경쟁력이 있기 때문이다. 미국의 의료 시스템은 병원이 처방의약품을 선정할 때 사보험사와 제약사의 관계(리베이트)가 매우 중요한 역할을 한다. 즉, 처방의약품 가격이 높을수록 사보험사에 리베이트를 줄 수 있는 여력이 높아지게 되는데, 이는 바이오시밀러를 판매하는 제약사에는 불리하게 작용하게 된다. 바이오시밀러의 가격이 오리지널 대비 약 30~40% 저렴하기 때문이다.

이를 'Rebate Trap'이라고 표현하는데, 이를 극복하기 위해서는 결국 오리지널과 동일한 가격을 받을 수 있는 제품을 개발하는 것이 중요하다. 이러한 관점에서 Remsima SC 에 대한 개발은 셀트리온에게 향후 미국 시장을 공략할 수 있는 발판이 될 수 있다는 점에서 매우 중요한 의미를 갖는다. Remsima 는 Remicade(Infliximab)의 바이오시밀러이지만, Remsima SC 는 미국에서 '신약'으로 인정받을 수 있는 제품이기 때문에 기존 Remsima 보다 미국에서 높은 가격을 받을 수 있기 때문이다. 즉, 편의성 측면이나 가격 측면에서도 기존 오리지널 제품들과 본격적으로 경쟁할 수 있는 발판이 마련된 것이다.

# Remsima SC 로 타겟 가능한 시장

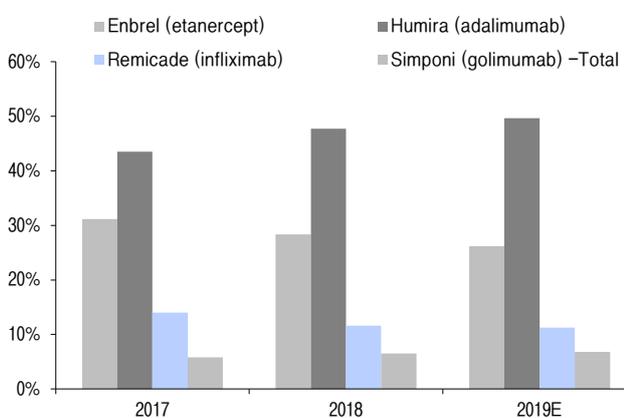
TNF- $\alpha$  inhibitor 시장은 매년 약 20% 성장(신규 환자 유입)하는 가운데, 셀트리온의 Remsima SC 제형이 시장에 출시된다면, 다음과 같은 성격의 시장을 타겟할 것으로 예상된다.

## 1. 오리지널 Remicade 가 확보하고 있는 시장

이미 셀트리온은 Remicade 의 바이오시밀러인 Remsima 를 보유하고 있지만, SC 제형이 시장에 출시될 경우 기존 Remsima IV 제형만을 보유하고 있을 때보다 오리지널인 Remicade 가 점유하고 있는 시장을 보다 빠르게 공략할 수 있을 것으로 예상된다. Remsima IV 를 통해서 초기에 환자의 증상을 신속하게 완화시키고, 이후에는 Remsima SC 를 통해 증상을 관리하는(Maintenance) 것이 가능해지기 때문이다. 이는 오리지널인 Remicade 가 할 수 없는 부분이다.

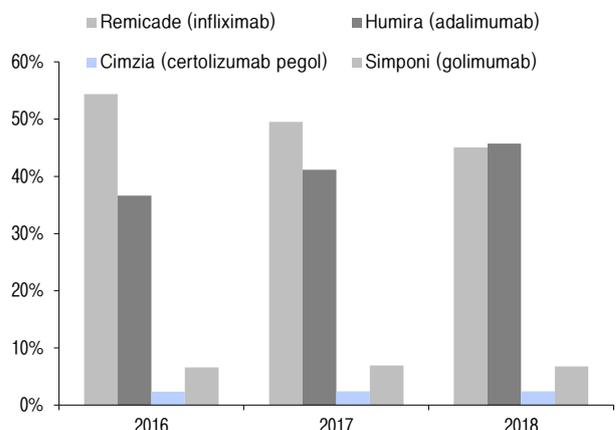
앞서 언급한 바와 같이 IV 제형의 단점으로 지적되는 것은 ‘편의성’이 크게 떨어진다는 점이다. 따라서 증상이 심하지 않은 환자들의 경우 SC 제형을 통해 증상을 관리하려는 수요가 많다. TNF- $\alpha$  inhibitor 시장에서 Humira(adalimumab)와 Enbrel(etanercept)의 비중이 각각 59.6%와 21.7%를 차지하고 있는 이유가 여기에 있다. 하지만 모든 자가면역질환에서 SC 제형을 자유롭게 사용할 수 있는 것은 아니다. IBD(Inflammatory Bowel Disease; 염증성장질환)의 경우 Enbrel 은 적응증이 없어서 사용할 수 없고 Humira 만을 사용할 수 있는데, 일반적으로 IBD 환자들의 경우 RA 환자들 대비 초기에 IV 를 투여해야 하는 수요가 더 많다. 따라서 의사들은 IBD 치료에 있어서 Infliximab 을 처방하는 것을 가장 선호하지만, 환자의 편의성을 고려하여 증상이 완화된 이후에는 adalimumab 으로 전환하는 경우가 많다. Remsima SC 제형은 이러한 시장을 공략할 수 있을 거라 판단한다.

그림15 RA 시장에서 TNF- $\alpha$  inhibitor 제품 비중



자료: 산업자료, 이베스트투자증권 리서치센터

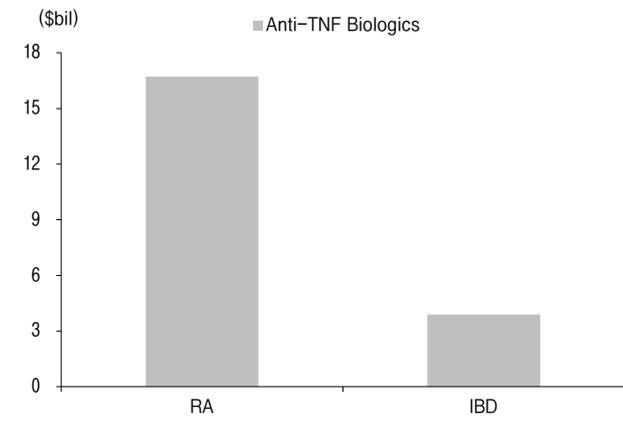
그림16 IBD 시장에서 TNF- $\alpha$  inhibitor 제품 비중



자료: 산업자료, 이베스트투자증권 리서치센터

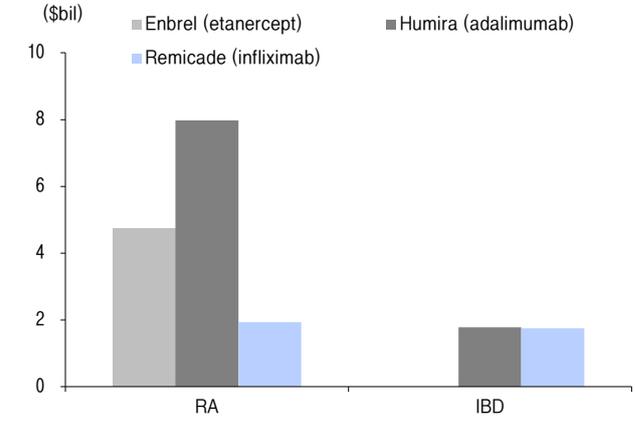
참고로 RA 시장에서 오리지널 기준 Remicade, Humira, Enbrel 의 시장 규모는 각각 \$1.9bil, \$8.0bil, \$4.7bil 이며, IBD 시장에서의 Remicade, Humira 시장 규모는 \$1.8bil 로 동일한 것으로 파악된다.

그림17 RA, IBD 에서의 TNF- $\alpha$  inhibitor 규모



자료: 산업자료, 이베스트투자증권 리서치센터

그림18 RA, IBD 시장 TNF- $\alpha$  inhibitor 제품 규모 비교



자료: 산업자료, 이베스트투자증권 리서치센터

## 2. adalimumab, etanercept 에서 내성 등의 문제가 발생하는 수요

바이오의약품의 특성상 일정 기간 이상 약물을 사용하면 어쩔 수 없이 ADA(Anti-Drug Antibody; 면역원성) 이슈에 직면할 수 밖에 없다. TNF- $\alpha$  inhibitor 에서 일반적으로 연간 약 25%의 환자가 ADA 를 경험하는 것으로 파악되는데, ADA 가 발생하면 사용하고 있는 약물에 대한 약효가 감소할 수 밖에 없기 때문에 다른 종류의 의약품으로의 교체가 필요하다. 따라서 현재 Humira 를 처방 받고 있는 환자들이 ADA 가 발생하는 경우 Enbrel 로, Enbrel 을 처방 받고 있는 환자들이 ADA 가 발생하는 경우는 Humira 로 교체 처방을 받고 있는 것이 일반적이다.

셀트리온이 개발하고 있는 Remsima SC 제형이 상업화된다면 위에서 언급했던 IV 제형의 Remicade 시장 뿐만 아니라 SC 제형에서의 이러한 교체 수요도 일부 흡수 가능할 것으로 예상해 볼 수 있다. 환자는 물론이고 의사 입장에서도 선택 가능한 옵션이 한가지 더 생긴 것이기 때문에 ADA 가 발생한 환자에게 굳이 Remsima SC 를 처방하지 않을 이유가 없기 때문이다.

## (부록) TNF- $\alpha$ inhibitor 관련 시장 현황

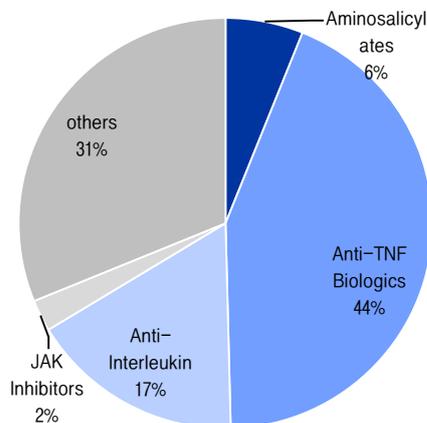
### 자가면역질환이란?

면역의 정의는 ‘내가 아닌 것을 골라서 공격하는(제거하는) 시스템’이다. 즉, 면역의 핵심은 ‘내가 아닌 것’을 구별하는 것에 있는데, 자가면역질환이란 ‘내가 맞음에도 불구하고’ 내가 나를 공격하는 것을 말한다. 미국 내 환자 수 기준으로 분류한 주요 자가면역질환은 Psoriasis(건선), Rheumatoid arthritis(류마티스관절염), Psoriatic arthritis(건선성관절염), Ulcerative colitis(궤양성대장염), Crohn’s(크론병) 등이 있다.

### 자가면역치료제의 종류

2018년 기준 자가면역치료제의 글로벌 시장 규모는 약 \$65.7bil로 파악되며, 이 중 TNF- $\alpha$  inhibitor 비중이 43.5%로 가장 높은 것으로 파악된다. TNF- $\alpha$  inhibitor 계열의 주요 제품으로는 Remicade(infliximab), Humira(adalimumab), Enbrel(etanercept), Simponi(golimumab), Cimzia(certolizumab) 등이 있다.

그림19 자가면역치료제의 종류 및 비중



자료: 산업자료, 이베스트투자증권 리서치센터

