최근 누군가에 의해 작성, 배포된 아래의 글이 마치 전문가의 의견인양 퍼지고 있고, 이에 시장을 현혹시킴으로써 주주들의 피해로 귀결되고 있는 실정입니다.

어떤 사안에 대해서 다양한 견해가 있을 수 있기에 그게 어떤 목적으로 작성된 자료라 할지라도 존중합니다 다만 그 글의 내용으로 인해 주주들이 피해를 입게 되고, 또한 국제무대에서 대단한 찬사를 받은 기업의 성과가 폄훼되는 사안의 글을 충분한 근거도 없이, 회사의 견해를 묻지도 않은 채 사실인양 작성하고 유포하는 것에 대해 유감스럽게 생각합니다.

다양한 견해는 표명할 수 있으나 좀 더 신중하고 객관적인 방식이었으면 합니다

이에 회사는 그 전문을 공개하고, 이에 대해 하나하나 정확한 사실관계를 알리도록 하겠습니다

<이하 검은색 글은 전문, 빨간색 글은 회사의 답변>

"FDA 출신이건 뭐건 엘비 측 또는 임상 관계자의 얘기는 지극히 편향될 수 밖에 없는 의견이고, 메지온의 예에서 보듯이 거짓말도 서슴치 않음.

**임상 관계자의 얘기는 편향될 수 있습니다. 개발중인 자신의 약의 강점에 더 주목할 수 있습니다.**
**하지만 글로벌 3 상과 그 데이터가 국제 학회에서 전문가들 앞에 공개되었고, 많은 간암 권위자들이 "1 차 치료옵션으로 빨리 처방하고 싶다"는 의견들을 보였습니다.**
**그 권위자들도 거짓말을 서슴지 않는 편향된 의견을 가진 사람이라고 판단하시는 것인지요?**

HLB 도 베스트 오브 에스모 가지고 백프로 승인된다던 위암 케이스를 잊지말 것. 결국 NDA 도 못한채 사장되버림.

**이 내용은 HLB 회장께서 주주 간담회에서 공식적으로 밝힐 내용이었으나 언급됐으니 답하겠습니다.**
**FDA 규정상 한 약물을 두 적응증으로 동시에 NDA 하지 못합니다. 즉 리보세라닙 단독요법으로 위암과 선낭암에 대해 신약허가 신청을 하지 못합니다. 좀 더 구체적으로는 만약 위암 3 차 치료제로 NDA 를 접수하게 되면 그 결과가 나올 때 까지 선낭암은 NDA 를 접수하지 못합니다.**

**누차 말씀 드렸듯, 위암 3 차 시장은 너무 작다는 걸 말씀 드렸고, 그럼에도 임상을 해서 NDA 를 준비하는 이유가 "일단 리보세라닙을 어떤 시장규모라도 신약으로 허가를 받고 보자는 목적"이었음은 주주간담회에서 누차 말씀드린 바 있습니다. 정확히는 "시장 규모도 작고 이익이 전혀 안되는 위암 3 차 NDA 는 상징적인 의미로 이해하시면 된다"고 까지 말씀 드린 바 있습니다.**

**위암 3 차와 관련하여 코로나 시국에도 불구하고 회장과 주요 경영자가 항서제약으로부터 데이터를 확보하였고, 당초 일정보다 늦어지기는 했으나 NDA 패키지를 완료하였습니다. 그리고 선낭암 임상 결과를 기다렸습니다.**

**선낭암은 표준치료제가 없고, 그래서 회사가 약가를 대단히 유리하게 적용할 수 있는 분야입니다.**

**정리하면**

- **위암 NDA 준비를 늦긴 하였으나 지난해 말 모두 완료했습니다**

- **위암 NDA 를 제출하면 그 결과가 나올때까지 선낭암 NDA 를 제출하지 못합니다**
- **하지만 선낭암 임상 결과가 NDA 가 가능하겠다는 수준의 데이터가 나왔습니다**
- **때문에 시장이 작은 위암 3 차 NDA 를 보류하고 선낭암 NDA 를 준비중에 있는 것입니다**
- **이러한 의사결정은 전략적인 수준이라고조차 할 수 없는 너무도 단순하고 당연한 결정입니다**

**따라서 위암 3 차에 대해"NDA 도 못한채 사장되버렸다"는 견해는 FDA 업무에 대한 이해 부족은 물론, 회사의 주요 의사결정에 대한 이해가 없는 편향된 견해입니다**

**이제 추가 질문이 있을 수 있을 것입니다.**
**"그렇다면 선낭암과 간암도 동시에 NDA 못하는 것 아니냐?"**
**선낭암은 리보세라닙 단독요법, 간암은 병용요법이라 동시에 가능합니다. 그래서 현재 두개의 NDA 를 준비중에 있는 것입니다.**
**First in Class, 표준치료제로서의 선낭암, Best in Class 로서의 간암 1 차, 이렇게 두 개의 NDA 를 동시에 준비중에 있는 것입니다**

다음과 같은 이유들로 객관적으로 볼 때 FDA 불허 가능성이 상당히 있고, 혹시 승인이 되더라도 추가 임상 요구 등으로 인해 최종 상용화까지 4~5 년 이상의 상당한 시간이 소요될 것으로 봄. 잘 읽고 스스로 판단하길.

**승인 후 추가임상 요청을 받는 경우가 간혹 있을 수 있습니다. 저희는 그렇지 않을 것이라 생각하나 설령 주장하는 사람의 의견이 맞다고 인정하더라도, FDA 가 post-approval study 를 요구하는 상황은 승인을 전제로 하는 것입니다.**

**즉 판매가 가능하며 추후에 추가 임상 결과를 제출하면 되는 것입니다**
**따라서 승인 후 판매까지 4~5 년이 더 걸린다는 주장은 잘못된 의견입니다**

**지금부터는 주장하시는 분이 NDA 불허 가능성으로 언급한 내용과 답변입니다**

● 첫째, 인종 프로파일의 극단적 치우침

전문가들이 이구동성으로 지적하듯 임상환자 인종 프로파일이 극단적으로 아시아인으로 치우침. 중국인 중심으로 아시아인 비중이 83 프로고, 비아시아인은 백명도 안됨. 그럼 백인 몇 십명, 흑인 몇 십명, 히스패닉 몇 십명 이런 수준인건데, 이걸로 대조군을 나누어야하니 애초에 중국 임상에 비아시아인 조금씩 더 얹은 모양새임.

**Randomized study(무작위 임상시험)에 대해 제대로 이해하지 못한 주장입니다.**
**비아시안 내에서 동일한 비율로 나눠 대조군과 비교하는 것이 중요합니다.**

항서가 중국 승인에 초점을 맞춘 임상에 FDA 용 양념을 좀 뿌린 격임.

**신약 개발이 특정 국가 임상 결과에 양념뿌리면 되는 것인지요?**
**임상 시작전부터 비아시안인의 비율에 대해서는 FDA 와 미팅을 하여 조언을 받고 시행한 것입니다.**
**비아시아인의 비율에 대해 명시적인 규정은 없으나 통상적으로 FDA 내부에서는 코카시안의 적정 참여**

**비율을 20% 내외로 보고 있습니다. 또한 아시아인의 비중이 다소 높은 것에 대해 임상 도중에 FDA 의 권고를 받아들여 협의 후 수정하고 완료한 결과입니다.**

항서는 당연히 중국 승인이 더 중요하니 그럴만 함. 하지만, 미국 인구에서 아시아인의 비중은 고작 6 프로밖에 안됨. 간암이 아시아인 위주로 걸리는 암도 아닌데 백인, 흑인, 히스패닉의 비중이 터무니 없이 축소된 이러한 인종 프로파일로는 중국 당국의 승인은 가능하겠지만 FDA 가 이를 용인할 가능성은 없다고 봄.

**FDA 근무 경험이 많은 분에게 이런 견해를 한번 물어보시면 어떠실지요? 아마 "답변할 가치가 없는 것 아니냐"라는 답을 듣게 될 것입니다**

전 인종 효과가 있다는 식으로 언플을 하지만, 지금 데이터로는 객관적 근거는 절대 제시할 수 없다는건 치명적 문제임.

**FDA 와 프로토콜을 협의하고 중간에 지속 논의하면서 진행한 다국가 임상이며, 세계적인 CRO 가 진행한 임상인데다, 권위 있는 학회가 인정하는 방식으로에서 통용 되는 방식으로 분석한 데이터가 통계적 유의성을 입증한 것이 객관적인 증거가 아니라면 어떤 것이 객관적인 것인지요?**

그리고, FDA 측과 협의해서 허락받은 거라는 헛소리를 하는 이도 있는데, PRE-IND 에서 임상 환자의 인종 구성의 비율 까지 미리 협의하고 허락받고 그러지 않음.

**임상 3 상 프로토콜은 반드시 FDA 리뷰를 거쳐서 진행합니다. 인종별 환자 구성에 대해 명문화 된 규정이 없기에 결국은 FDA 와 협의를 통해 적절성을 검증받고 진행할 수 밖에 없고, 우리 임상이 그렇게 진행된 것입니다**
**FDA 와 협의 과정에서 sub-group analysis 로 Asian and Non-Asian 의 비율도 FDA 와의 논의에 포함됩니다**

FDA 는 인종 구성이 한쪽으로 치우치지 않게 해야하는 기본적 원칙을 상기시킬 뿐임. 최대한 인종 구성을 모집단에 가깝게하는 것은 임상 당사자의 기본적 책무임.
FDA 승인받으려면 미국 환자의 인종구성에 최대한 맞춰야하는 것임. 아시안은 발병률이 높은것일 뿐이고 그래봐야 미국내 아시안의 비중은 환자의 10 프로이고, 반면에 절반은 백인이고 나머지가 흑인과 히스패닉임.
결국 FDA 가 pre-IND 에서 비아시아인 비중을 높일 것을 요구해서 높인게 고작 이 수준인거라는 거고, 이는 이미 FDA 가 이런 문제가 발생할 가능성을 사전에 인식하고 있었다는것을 의미하는 바, pre-IND 에서의 요구사항을 제대로 이행하지 못한 부분에 대해 향후 심각하게 문제 삼을 것임.
pre-NDA 미팅에서 추가 자료를 확보하기 위한 비아시아인 대상 추가 임상요구 가능성이 매우 큼. 당연히 FDA 는 미국 인구의 절대적 비중을 차지하는 백인, 흑인, 히스패닉에서의 효과와 부작용에 대한 신뢰할만한 데이터를 보기를 원할 것임. 고작 몇십명 씩의 데이터로 알 수 있는 것은 아무것도 없음.

**글로벌 3 상 임상 결과에 비아시안인의 비중이 17.3%인데요 이게 어찌 고작 몇 십 명의 데이터인지요?**
**90 명 이상의 비아시안인 환자를 1:1 로 나눠서 한 시험을 진행한 것이므로 충분히 신뢰할 수 있습니다. 설령, 주장하는 사람의 얘기대로 FDA 가 기존 논의와 달리 비아시안 데이터의 추가 요청을 할 경우, post-approval commitment 로 충분히 대처할 수 있습니다.**

● 둘째, 중국 내 임상 데이터의 신뢰성 문제
인종 프로파일도 심각한 문제지만 중국 내 임상 비중이 절대적인 것은 요즘 극단으로 치닫는 반중국 정서를 감안할때 치명적 문제가 될 것이 분명함. 중국 내 임상에 대해서 FDA 는 데이터 자체를 아예 신뢰하지 않는게 최근 추세고, 실제로 글로벌파마 릴리의 신틸리맙이 정확히 이 문제로 FDA 에서 최종 퇴짜 맞음.

**우리 간암 임상은 중국에서 1, 2 상을 종료 후 FDA 로부터 3 상 임상시험계획서(IND)를 승인받아 진행한 임상인 것을 아시는지요?**

**신틸리맙의 실패는 임상환자 전부가 중국환자였으며 대조군으로 기존 치료제를 사용하지 않고 Placebo 로 하였으며, 더욱 큰 문제는 primary endpoint 가 OS 가 아니었습니다.**
**이렇듯 데이터의 quality 가 부족해서 실패한 것이지 과학자이자 신약을 개발하는 FDA 가 반중국 정서 때문에 불허한 게 아닙니다. 사실왜곡이 심한 듯 합니다**

FDA 가 AC(advisory committee)로 넘겼고, 반중 정서는 AC 의 결정에 절대적 영향을 미쳤음.
AC 구성원들은 한마디로 중국 내 임상 데이터는 믿지 못하겠다는 것임.

**중국 환자와 미국환자에서 약의 효과가 유사하게 나타난다는 것을 입증할 만한 데이터가 부족했기 때문이었습니다.**

이 임상은 코로나 시국 이전에 허가된 것이나, 코로나 시국을 겪으면서 미국의 중국에 대한 인식은 근본적으로 달라짐. 특히 FDA 를 비롯한 보건 당국의 중국에 대한 불신은 진짜 극에 달해 있음. 중국에서는 얼마든지 데이터 마시지가 가능하다고 여겨지고 있고, 실제 제 3 자 입장에서도 중국 내 임상 데이터는 결코 믿을 수 없음. 중국내 병원에 대한 현장 실사를 최대한 철저히 하려고 할 것인데 이 부분에서 큰 걸림돌을 맞을 가능성이 높음. 더욱이 지금은 그 어느 때보다 미국 엘리트 사이에서의 반중 정서가 하늘을 찌르고 있고, 인플레이션 감축법에서 보듯이 전략적 산업에서 중국을 원천 배제하는 것이 미국의 기본전략이고 바이오산업 역시 그러한 미국의 전략 산업임. 한 예로 중국의 코로나 백신들은 FDA 에서 승인 고려조차된 적 없음. 지금 분위기에서 대안들이 충분히 있는데,신뢰못할 중국제 항암제를 미국인에게 쓰도록 한다는건 상상하기 힘듦. 더구나 캄렐리주맙의 경우 미국 시장에 발을 들이려 하는 순간 벼르고 있던 다국적 제약사들에 의해 물질특허소송에 휘말릴 가능성이 매우 높다고 봄.

**그럴리도 없지만 설사 물질특허소송에 휘말린다 하더라도 우리 약은 orphan drug 지정을 받았으므로 허가받는 순간 7 년동안 독점적인 권리를 부여받게 되므로 정상적인 영업 활동을 할 수 있습니다.**

이 부분은 두고두고 문제가 될 것이고, 절대 호락호락 승인되지는 못할 것임. 임상 승인해주던 코로나 이전 시기와 비교할 때, 지금은 완전히 차원이 다른 적대적 분위기임.

**FDA 를 정치 집단화 하는 매우 부적절한 발언입니다.**
**FDA 와 CIA 를 구분하면 좋겠습니다**

● 셋째, 극단적으로 높은 중증 부작용

3 등급 이상 부작용의 발현 비율이 압도적으로 높음. 중국 또는 중국계 의사들끼리 발표자 토론자로 나서서 치료 기간이 두배? 라는 요상한 이유를 들먹이는 것 자체가 요상한 것임.

**임상을 진행한 PI 가 난징대 교수였고, 간암 분야 권위자중 한 분입니다. 학회에서는 임상을 주도한 교수가 발표하는 게 당연한데, 마치 중국계 의사들이 발표한 것 자체가 문제인 듯 사실을 호도하고 국가나 인종에 대한 편견으로 사실을 왜곡하는 것은 적절치 않아 보입니다.**
**우리 약물의 임상 기간 중 치료기간 (약물 투약 기간)이 2 배이므로 환자가 부작용 발현 확률이 높은 것은 상식이며, 따라서, 부작용 발현 데이터를 해석할 때 당연히 감안해야 하는 것이며 이 부분을 설명한 것입니다.**

FDA 한테는 씨도 안먹힐 소리임. 최근 승인된 항암제 중 3 등급 이상의 중증 부작용 발현율이 80 프로를 넘긴 사례는 없음.

**부작용도 부작용 나름입니다. 치료과정에서 관리 통제가 되는 부작용인지 여부가 중요합니다.**
**우리 임상시험 결과에서는 부작용으로 집계된 숫자의 절반 정도에서 혈압이 올라가는 부작용이 나타났는데 이는 통상적인 고혈압약으로 얼마든지 manage 가능하며, 이는 의사들조차 모두 인정하는 부분인데 왜 FDA 에 씨도 안먹히는 것이라 자신하시는지요? 혹시 우리 약의 부작용을 약물로 관리해 보신적이 있으신지요?**

그건 약보다는 독약에 가까움.  대조군 소라페닙이 50 프로고 앞서 언급한 렌비마+키트루다와 렌비마 모두 40 프로대임. 아바스틴+티센트릭의 경우도 마찬가지임. 심각한 부작용은 항암제 승인이 불허되는 중요한 이유 중 하나임. 이 정도의 부작용이면 굳이 기존의 치료옵션에 추가되는 옵션으로 고려될 이유가 없음. 발표자가 부작용에 대해 이러쿵저러쿵 쉴드치고 있는 것부터가 이 부분이 자기가 생각해도 아킬레스건임을 인식하고 있다는 의미하는 것임시. 더군다나 그게 중국 제약사의 약이라면 더욱 그러함.

**독약을 드시고 우리 임상 환자분들이 22 개월이나 사셨군요. 어떤 사안에 대해 질문이 있을 수 있는 부분을 발표자가 Q&A 로 미리 발표하는 건 무조건 문제점을 가리기 위한 것이라고 생각하시는건지요?**
**만약 직장인이시라면 회사 임직원의 발표를 들을 때마다 음모와 쉴드를 경험하실텐데 걱정입니다.**

● 넷째 오픈라벨 임상에 대한 근본적 불신

임상 3 상에서 요구되는 이중맹검이 아닌 오픈라벨임. 누구한테 진약 처방하는 지 다 알고, 중간에 데이터 다 들여다 보는 것이 가능함.  미국 내 임상도 아니고 절대 다수의 임상 환자가 모집된 사이트가 중국 병원들인 상황에서 오픈라벨이라는거는 최악임. 대놓고 말해서 중국놈들이 오픈라벨 임상에서 결과 좋게 나오도록 조작하는거는 일도 아니고 FDA 도 그러한 문제를 잘 인식하고 있음
FDA 는 이에 대해 끝까지 검증할 것이며 작은 의심이라도 든다면 결단코 승인하지 않을 것.

**대부분의 주장 내용이 FDA 의 전직 국장이 얘기하는 것처럼 주장하시어 답변이 참 곤란합니다**

**현재 간암 표준치료제로서 우리 임상결과와 비교되고 있는 아바스틴/티센트릭 병용임상도 오픈라벨이었고 FDA 심사과정에서 논란이 되지 않았습니다. 항암제 임상에서 오픈라벨은 흔히 시행되는 임상시험 방식입니다.**

● 다섯째, 대조군 설정 문제, OS 과대 포장

자꾸 최장 OS 를 강조하는데, 이번에 유자효성입증에서 실패했다는 렌비마+키트루다도 20 개월을 넘긴 21.2 개월로 캄+리보하고 비슷함. 다만 대조군 렌비마가 19 개월로 나와서 실패한것 뿐. 심지어 mPFS 는 8.1 개월로 캄+리보를 압도하는 수준이고 ORR 도 26.1 프로로 높음.
mPFS 와 ORR 은 몇 년전 임상인 아바스틴+티센트릭 조합보다도 뒤짐. 결국 캄+리보가 좋아보이는 것은 대조군을 렌비마 대비 열등한 것으로 입증된 소라페닙으로 했기 때문이라고 볼 수 밖에 없음. 그리고 렌비마+키트루다가 미국 내 임상비중이 훨씬 높음. 그리고 OS 라는것은 시간이 가면 갈수록 생명연장의 수단이 좋아지면서 길어짐. 아바스틴+티센트릭이 19.2 개월로 낮지만 당시의 대조군인 소라페닙도 13.4 개월로 같이 낮음. 렌비마도 소라페닙 대조 임상때는 14 개월대였지만 이번에는 19 개월이나 나옴.따라서 OS 가 최장이니 하는 것은 비과학적인 국내용 언플일 뿐 해외 언론에서는 그런 얘기하는 곳은 없음. 그러한 부분은 FDA 의 고려 요소가 전혀 아님.

**저희가 임상 3 상 IND 승인을 받았을 때 허가받은 약이 소라페닙 뿐이었습니다. 유일한 비교 대상이 소라페닙이었기에 이 약물을 대조군으로 쓴 것이고 이에 FDA 도 동의한 것입니다. 미래의 신약 후보를 저희가 귀신같이 찍어서 임상을 했어야 한다고 주장하시는 건지요.**
**소라페닙과 비교를 하여 유의성을 입증하였고 기존치료제 대비 우월성이 증명되었으므로 허가 받는데 문제 없다는 것이 저희 전문가들, 외부전문가들의 일치된 견해입니다.**

● 여섯째, 희귀의약품이라고 신속절차 아님.

이건 승인 불허 여부랑 관련된건 아니지만, 자꾸 회사측에서 무식하게 희귀의약품 얘기를 하면서 신속승인 운운하는데 정확한 얘기가 아님.
희귀의약품이라고 꼭 절차가 빨라지지는 않음. 우선심사를 하는 경우가 있고, 그렇지 않은 경우가 있음. 최근에는 희귀의약품의 일반 심사 사례가 늘고 있음. FDA 는 위 문제들에 대한 충분한 시간을 갖고 검증을 하고 NDA 신청시 추가 자료들을 요청하게 될 것이고, 중국 내 임상 사이트들을 철저히 실사할 것임. 이미 간암에 대한 고만고만한 치료 옵션들이 있는 상황에서 FDA 는 서두를 이유가 1 도 없음. 유럽승인 아필리아도 추가 임상을 요구하는게 FDA 임.

**통상적으로 FDA 심사 기간은 12 개월정도입니다. 우리는 FDA 에 NDA 신청을 하면서 Priority Review (우선심사)를 신청할 것이며 FDA 의 리뷰 결과로 이 신청이 받아들여지면 8 개월만에 심사를 마치게 됩니다. FDA 에 됨. 주장하시는 분의 톤을 보면 FDA 국장 정도의 권한을 갖고 판단하시는 것 같은데, 국내 항암제가 허가 받을 수 있도록 선한 영향력을 행사하시어 응원해주시면 어떠실지요.**

● 일곱째, 두 약물 모두 FDA 미승인 약품임.

모두 FDA 승인 약물이었던 아바스틴+티센트릭과는 달리, 두 약물 모두 FDA 미승인 약품임. 따라서 NDA 들어가더라도 두 약물 모두 개별적으로 승인을 받아야만 병용시장 진입이 가능함. 이에 따른 변수는 일일히 헤아릴 수 없이 너무나도 많음. 두 약물이 동시에 제 때 승인이 나올 가능성은 제로에 가깝다고 봄. 특히 캄렐리주맙은 미중 관계가 해소되지 않는한 미국 시장 진입이 영영 어려워질 수 있다고 봄

**두 약물이 아직 승인을 받지 않았지만 FDA 와 communication 하면서 두 약물을 하나의 패키지로 하여 NDA 신청을 하는 것에 이미 동의를 받았습니다 (리보세라닙은 NDA, 캄렐리주맙은 BLA 로 신청을 하더라도 같은**

**부서에서 하나의 사안으로 리뷰하는 것에 FDA 와 합의가 되어 있는 것임.) 이에 따라 FDA 는 두 약물을 동시에 리뷰하고 두 약물이 같이 허가를 받아야만 환자들에게 투약할 수 있음을 잘 이해하고 있습니다.**

주주들의 이익 보호를 위해 급히 답변하다보니 문맥이나 철자에 오류가 있을 수 있습니다

위 글을 통해 주장하시는 분은 물론, 회사의 임상 결과에 대해 궁금하신 분이 있으시다면, "아님 말고"라는 식의 주장보다는 좀 더 신중한 견해로, 그리고 회사에 대해 충분히 질문을 한 후에 공론화하면 어떨까요?

잘 한 일은 격려하고 칭찬하며, 비판하되 근거에 기반하여 신중하게 해 주시면 더 나은 세상이 되지 않을까요?

긴 글 읽어 주신 주주님께 감사드립니다