

‘First-in-class’ 세계 최초의 항BTN1A1 면역관문억제제

# 넬마스토바트 Nelmastobart

## Precision-Driven Immuno-Oncology

Targeting Novel Immune Checkpoints to Unlock Anti-Cancer Immunity

Investor Relations

Ver 2025.09

# CONTENTS



Chapter 1 회사 소개

Chapter 2 신규 면역항암 바이오마커 BTN1A1

Chapter 3 넬마스토바트 대장암 임상 현황

Chapter 4 넬마스토바트 비소세포폐암 임상 현황

Chapter 5 넬마스토바트 임상 1상 주요 결과 (First-in-human)

## Disclaimer

본 자료는 ㈜에스티큐브(이하 "회사")에 의해 작성되었으며 회사의 사전 서면 동의 없이 반출, 복사, 재가공 또는 타인에 대한 재배포는 금지됨을 알려드리는 바입니다.

본 자료는 투자자의 이해를 증진시키고 투자판단에 참고가 되는 각종 정보를 제공할 목적으로 작성되었으며, 본 자료를 작성하는 데 있어서 최대한 객관적인 사실에 기초하였습니다. 그러나 회사의 계획, 추정, 예상 등을 포함하는 내용은 본질적으로 불확실성을 내포하고 있으며, 이러한 이유로 실제 미래의 결과는 현재 시점에서 예측한 자료와는 중대한 차이가 있을 수 있습니다. 또한 회사의 계획, 추정, 예상 등은 현재 시장 상황과 회사의 경영방향 등을 고려한 것으로 향후 시장 환경의 변화와 전략 수정 등에 따라 달라질 수 있음을 양지하시기 바랍니다.

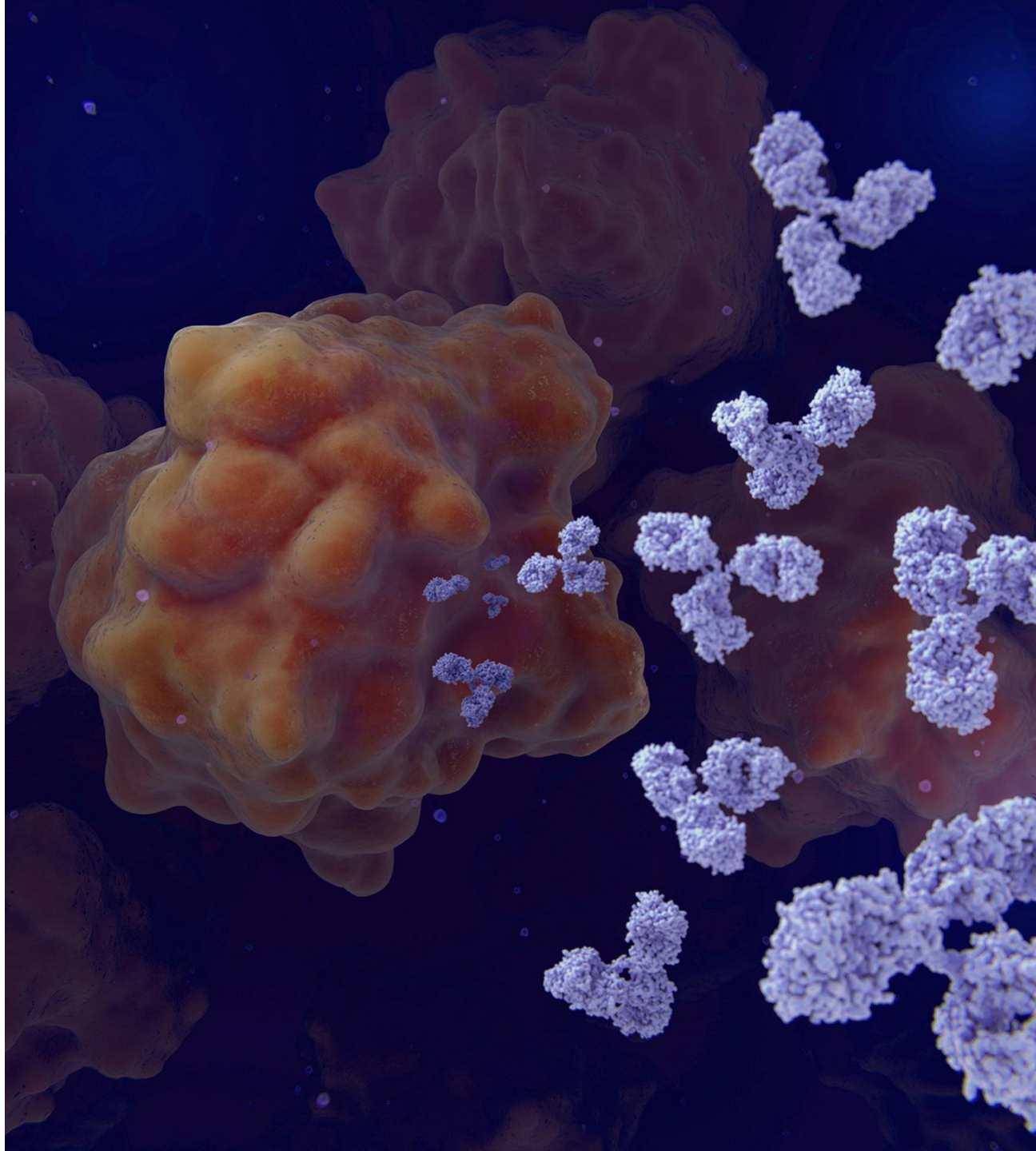
본 자료를 참고한 투자자의 투자 의사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임 하에 이루어져야 하며, 회사, 관계사 및 임직원 등은 본 자료의 내용에 의거하여 일체의 투자 행위 결과에 대하여 어떠한 책임(과실 및 기타의 경우 포함)도 부담하지 않으며 본 자료는 어떠한 경우에도 투자자의 모든 투자 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 자료의 열람은 위와 같은 제한 사항의 준수에 대한 동의로 간주됩니다.

Chapter 1

# 회사 소개



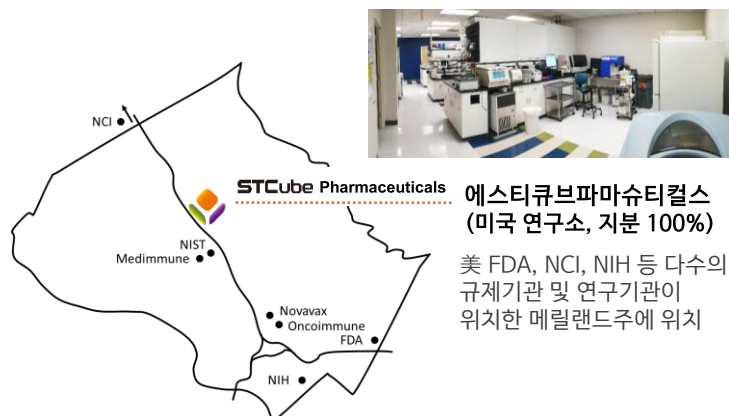
에스티큐브는 정밀의학에 근거한 면역항암제 개발을 추구합니다.



## 기업 개요

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 회 사 명 | (주)에스티큐브                             |
| 설 립 일 | 1989년 8월 16일                         |
| 상 장 일 | 2001년 7월 5일 (KOSDAQ, 052020)         |
| 자 본 금 | 340억원 (2024.12.31 기준)                |
| 본사주소  | 서울시 강남구 영동대로 511, 2201 (삼성동, 트레이드타워) |
| 사업영역  | 면역항암제 등 신약개발 / 유통(IT부품, 화장품)         |
| 임직원수  | 30명 (연구소 포함)                         |

### 종속회사



## 주요 경영진 소개



### 대표이사(CEO) 2013~ 정현진, MD

- 서울대학교 의과대학 졸업
- 서울대학교 의과대학 박사과정 수료
- 서울대학교병원 임상병리과 전임의
- 이노셀 설립 및 대표이사
- 現 바이오메디컬홀딩스 대표이사
- 現 에스티큐브앤컴퍼니 대표이사

### [ 주요 이력 ]

- 면역세포치료제 Immuncell-LC® 판매허가
- 간암 3상 임상
- 뇌종양 3상 임상



### 연구총괄(CSO) 2014~ Stephen Sunghan Yoo, PhD

- 연세대학교 생물학과 학사
- 텍사스 A&M 대학교 생화학/생물리학 박사
- 콜로라도 주립대학교 생화학 박사 후 과정
- 조지아주립 의과대학교 분자의학 및 유전학 연구소 fellow/강사
- 조지타운대학교 방사선학과 연구 교수
- 미국 국립암연구소(NCI) 방사선 연구 프로그램 디렉터
- 미국 국립암연구소(NCI) 방사선 병합 치료 신약개발부 부서장
- 現 에스티큐브파마슈티컬스 대표이사

MD앤더슨 암센터, 조지타운대학교 롬바르디 암센터 및 여러 CRO와 협력관계 구축



## 전 세계 의약품 1위 ‘키트루다’를 필두로 면역관문억제제 시장 고성장

면역관문억제제란? (Immune Checkpoint Inhibitor) : 면역관문단백질\*을 차단하는 면역항암제

\*암세포 또는 면역세포에서 면역반응을 방해하는 물질

|     |                                          |      |                                                                                                                                               |
|-----|------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 장점  | 다양한 암종에서 우수한 효과와 낮은 독성을 입증하며 표준치료로 활용 증가 | 개발현황 | <ul style="list-style-type: none"> <li>LAG-3, TIGIT, VISTA 등 새로운 표적의 면역관문억제제 후보물질 증가</li> <li>반응률을 높이기 위해 PD-(L)1 면역관문억제제와 병용임상 증가</li> </ul> |
| 한계점 | 반응 환자가 제한적(약 20~30%), 내성 발생, 바이오마커 한계    |      |                                                                                                                                               |

➔ 여전히 높은 미충족수요 존재 (에스티큐브 타겟 시장)

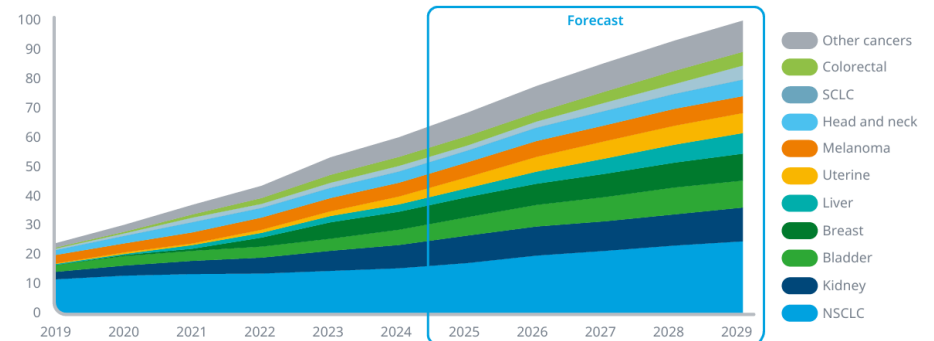
### 키트루다 : 글로벌 의약품 매출 1위 ('24년 \$295억=한화 약 43조원)

[ FDA 승인을 획득한 면역관문억제제 ]      적응증 최대 (FDA로부터 40개 이상의 적응증 승인)

| 허가년도 | 제품명(성분명)          | 회사명        | 표적          |
|------|-------------------|------------|-------------|
| 2011 | 여보이(이필리무맙)        | BMS        | CTLA-4      |
| 2014 | 키트루다(펨브롤리주맙)      | 미국 머크(MSD) | PD-1        |
| 2014 | 옵디보(니볼루맙)         | BMS        | PD-1        |
| 2016 | 티썬트릭(아테졸리주맙)      | 로슈         | PD-L1       |
| 2017 | 바벤시오(아벨루맙)        | 독일 머크      | PD-L1       |
| 2017 | 임핀지(더발루맙)         | 아스트라제네카    | PD-L1       |
| 2018 | 리브타요(세미플리맙)       | 리제네론       | PD-1        |
| 2021 | 젠퍼리(도스탈리맙)        | GSK        | PD-1        |
| 2022 | 옵듀얼래그(니볼루맙/렐라틀리맙) | BMS        | PD-1, LAG-3 |
| 2022 | 임주도(트레멜리무맙)       | 아스트라제네카    | CTLA-4      |
| 2023 | 자이니즈(레티팔리맙)       | 인사이트       | PD-1        |
| 2023 | 록토르지(토리팔리맙)       | 준시, 코헤러스   | PD-1        |
| 2024 | 테빔브라(티슬렐리주맙)      | 베이진        | PD-1        |

### PD-(L)1 면역관문억제제 시장규모 '24년 \$600억 → '29년 \$990억(e) 초과 전망

[ 글로벌 PD-1/PD-L1 면역관문억제제 매출 전망, 암종별 (2025~2029) ]



Source: IQVIA MIDAS Disease, Dec 2024; IQVIA Institute, Apr 2025.

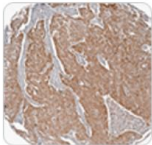
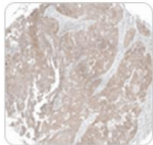
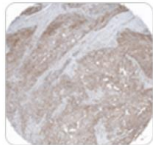
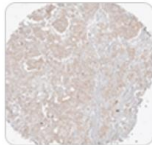
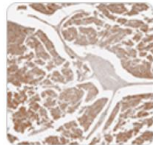
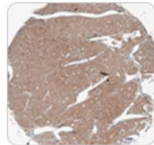
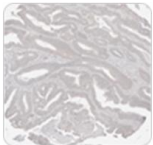
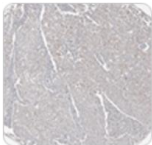
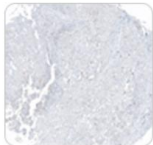
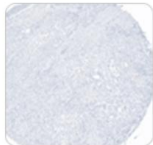
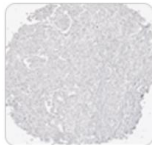
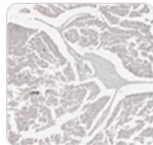
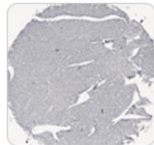
출처 : Global Oncology Trends 2025, IQVIA, 2025.05

# 핵심 파이프라인 | 넬마스토바트 (hSTC810)

새로운 면역관문 BTN1A1을 표적하는 First-in-class 면역관문억제제 ‘넬마스토바트’ 개발

| 혁신신약 후보물질 | 표적     | 적응증    | 전임상 | 임상 1상 | 임상 2상                       | 임상 3상       | 신약 허가 |
|-----------|--------|--------|-----|-------|-----------------------------|-------------|-------|
| 넬마스토바트    | BTN1A1 | 대장암    |     |       | 임상 1b/2상 (Biomarker-driven) |             |       |
|           |        | 비소세포폐암 |     |       | 임상 2상 (Biomarker-driven)    | 연구자임상 1b/2상 |       |

[ BTN1A1과 PD-L1 발현 비교]

| 구분     | 대장암                                                                                 | 폐암                                                                                  | 두경부암                                                                                | 방광암                                                                                  | 유방암                                                                                   | 전립선암                                                                                  | 췌장암                                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| BTN1A1 |  |  |  |  |  |  |  |
| PD-L1  |  |  |  |  |  |  |  |

➡ 다양한 암종에서 BTN1A1의 강한 발현 확인 (PD-L1과 상호배타적 발현 양상)

➡ 대장암, 폐암 뿐만 아니라 다양한 고형암으로 적응증 확장 가능한 치료 잠재력

- 1) 혁신신약(First-in-class) 넬마스토바트로 면역관문억제제 시장의 미충족수요(Unmet Needs) 개척
- 2) 면역항암제 분야 최초로 바이오마커 기반 신약개발 목표 → 임상 및 상업화 성공 가능성 ↑
- 3) 대장암, 폐암 등 시장성이 높은 암종에서 Biomarker driven을 통한 블록버스터급 신약개발 기대

면역관문억제제

“전 세계 면역관문억제제 시장 2029년 990억 달러로 성장 전망 (약 134조원)”

출처 : 글로벌 PD-(L)1 면역관문억제제 매출 전망, Global Oncology Trends 2025, IQVIA, 2025.05

Unmet  
Needs

글로벌 기술이전(License-out) 전략으로 성공적 신약개발

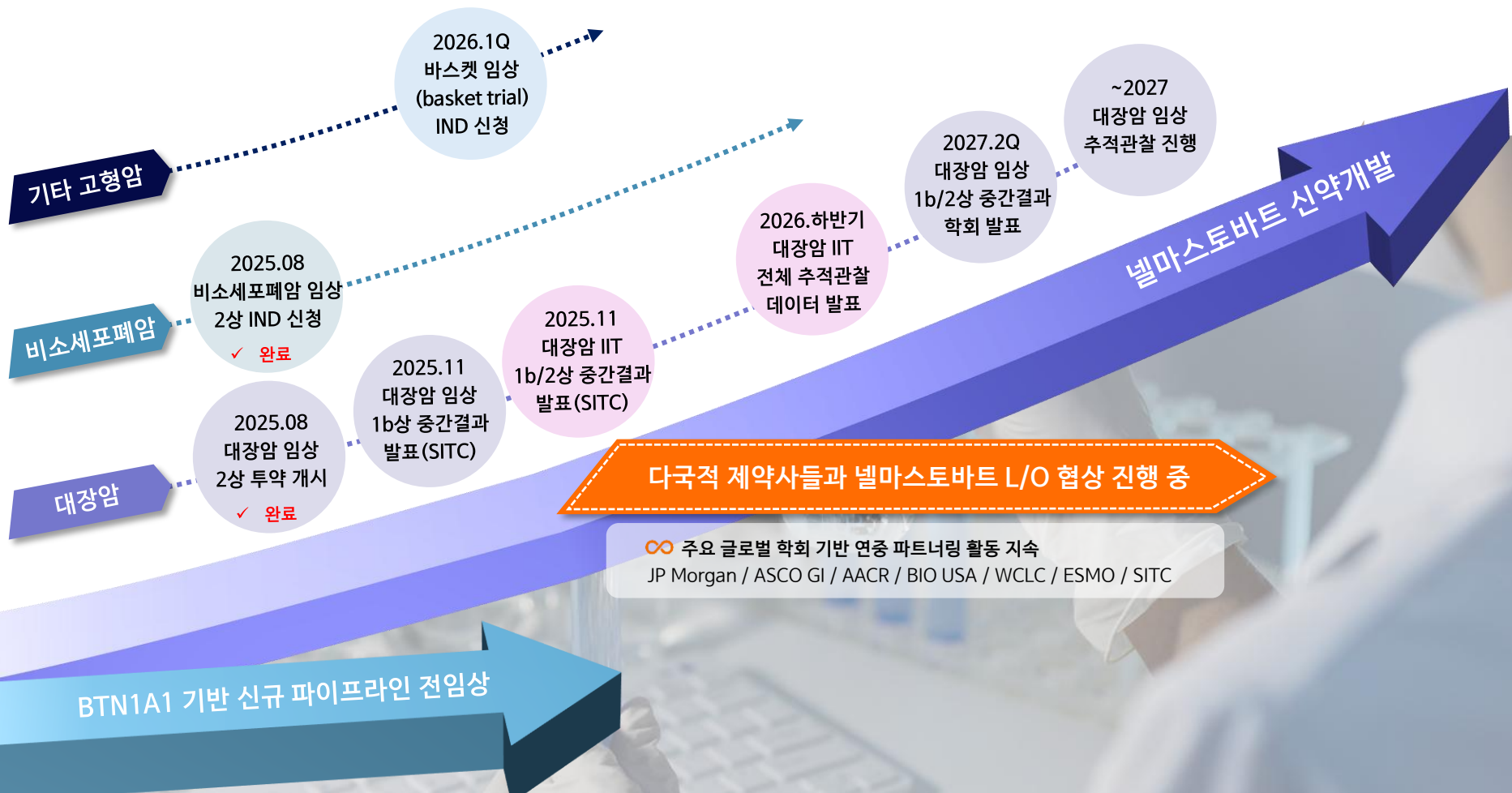
넬마스토바트

# 단기 및 중기 로드맵

| 주요 Value-Driving 이벤트



## 넬마스토바트 임상 가속화 및 글로벌 기술이전 목표





## Chapter 2

# 신규 면역항암 바이오마커 **BTN1A1**

# 바이오마커의 중요성 | & 기존 면역항암제의 한계

“면역항암제 = 어떤 환자에 듣는지 알 수 없는 치료?”

실제 반응 환자는 일부에 불과하지만, 효과를 사전에 예측할 수 있는 신뢰도 높은 바이오마커 부재

## 기존 면역항암제의 공통적 특징



- 안전성 : 화학항암제/표적항암제 대비 낮은 독성과 부작용 발생률
- 장기 생존 혜택 : 치료에 반응하는 환자의 생존개선 효과 우수
- 병용 요법 가능 : 기존 표준치료와 함께 활용 가능
- 높은 선호도 : 의사와 환자의 신뢰 및 선호도 높음
- **면역항암 반응을 예측할 수 있는 바이오마커로 PD-L1 발현을 활용**

| 구분       | 약물의 타겟 | 바이오마커             |
|----------|--------|-------------------|
| 면역관문 억제제 | PD-1   | only<br>PD-L1 발현율 |
|          | PD-L1  |                   |
|          | LAG-3  |                   |
|          | CTLA-4 |                   |

## But, 바이오마커로서 PD-L1의 불충분성

[ 다양한 임상시험에서 PD-L1 발현에 따른 치료반응 요약 ]

| First Author           | Tumor Type                                                   | Therapy                             | Cutoff (%)   | Biomarker Results                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Topalian <sup>48</sup> | Advanced melanoma, NSCLC, CRPC, RCC, and CRC                 | Pembrolizumab                       | 5            | 0 of 17 patients with PD-L1-negative tumors had objective response                                                                                 |
| Weber <sup>66</sup>    | Advanced melanoma progressed on anti-CTLA-4 therapy          | Nivolumab vs. investigator's choice | 5            | Higher response rates with nivolumab correlated with positive tumor PD-L1 expression, but patients with PD-L1-negative tumors still had benefit    |
| Weber <sup>65</sup>    | Advanced melanoma progressed on prior therapy/CTLA-4 therapy | Nivolumab                           | 1 and 5      | PD-L1 positivity correlated significantly with better response but negativity did not rule out response                                            |
| Kefford <sup>67</sup>  | Melanoma                                                     | Pembrolizumab                       | 1            | PD-L1 positivity associated with improved ORR and PFS, but activity observed in patients with low PD-L1 expression                                 |
| Robert <sup>70</sup>   | Metastatic melanoma                                          | Nivolumab vs. dacarbazine           | 5            | Nivolumab-treated patients had improved objective response rate and overall survival, regardless of PD-L1 status                                   |
| Motzer <sup>71</sup>   | Metastatic RCC                                               | Nivolumab                           | 1 and 5      | Response rates were higher with greater PD-L1 expression ( $\geq 5\%$ ), but those with lower expression ( $< 5\%$ ) also had meaningful responses |
| Brahmer <sup>50</sup>  | Advanced progressed squamous NSCLC                           | Nivolumab vs. docetaxel             | 1, 5, and 10 | Expression of PD-L1 was neither prognostic nor predictive of benefit                                                                               |

출처 : Biomarkers for Immunotherapy: Current Developments and Challenges, ASCO, 2016

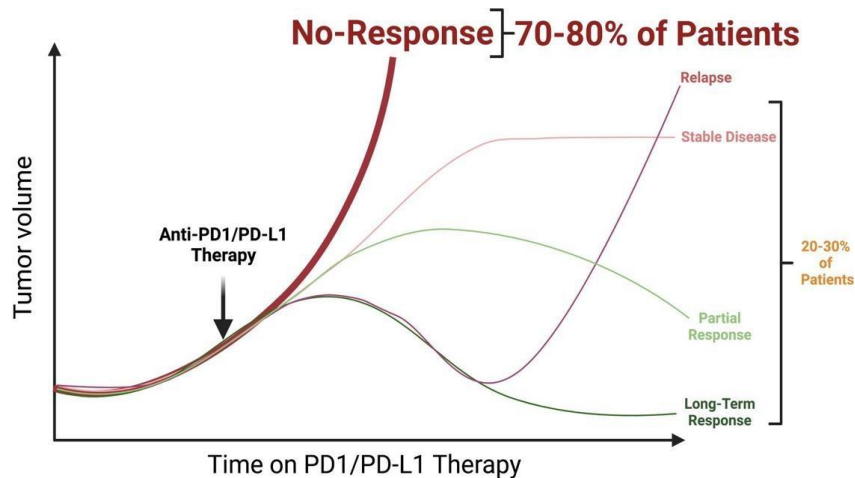
- 모든 임상에서 PD-L1 발현율과 약물 반응성 사이의 상관관계가 일관되게 나타난 것은 아님. 환자의 PD-L1 발현이 높다고 해서 반드시 면역항암제에 반응하지 않고, PD-L1 발현이 낮아도 치료효과를 보이는 환자들이 존재.
- 고가의 치료 비용에도 불구하고 우선적인 치료로 권장되지만, 어떤 환자가 면역항암 치료의 효과를 보게 될 지 미리 알 수 없고 치료에 반응하는 환자수 또한 제한적 (약 20~30%)

면역항암 치료를 위한 새로운 바이오마커 개발 필요

‘모유 수유 시 신생아의 면역반응을 억제하는 단백질’로만 알려져 있었으나,  
에스티큐브에서 ‘암 조직에서의 면역회피 기전’을 세계 최초로 규명하며 면역항암제의 신규 타깃으로 주목

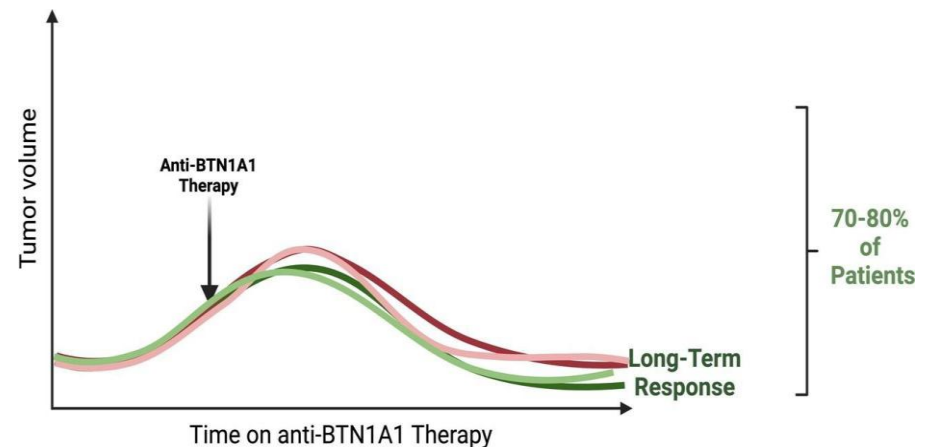
## 기존 항PD-(L)1 면역항암 치료의 한계

- 전반적으로 낮은 치료 반응률과 높은 재발률
- 대장암에서 제한적인 치료 효능 (전체 환자의 70~80%가 비반응군으로 분류되며, 반응군인 20~30%의 환자 중에서도 대부분이 재발을 경험)



## 항BTN1A1 면역항암 치료로 미충족수요 해결 기대

- 면역항암 타깃으로서 명확한 작용기전 규명
- PD-L1과 상호배타적 기전으로 내성/재발성 암에 항종양 효과 기대
- 우수한 치료반응 가능성과 바이오마커로서의 잠재력 확인  
(BTN1A1 발현 정도와 넬마스토바트의 임상 효능 간 높은 상관관계 확인)



# BTN1A1의 발현 특성 ① | PD-L1과 상호배타적 발현

기존 PD-(L)1 기반 치료 및 표준치료에 반응하지 않거나 내성이 발생한 암에서 효능 기대

## ① 신규 면역항암 타겟으로서 명확한 작용기전 규명

- 전임상 연구 및 인체 대상 임상 결과를 통해 BTN1A1의 발현이 T세포의 면역활성 억제와 밀접하게 연관되어 있음을 입증 → 검증된 면역관문단백질
- BTN1A1은 정상세포에서는 발현되지 않거나 극히 제한적으로 발현되지만, 암세포에서 강하게 발현되어 타겟 기반의 안전한 치료제 개발에 적합

[ 암종별 BTN1A1 발현 검사결과 요약]

| 1차 부위 암 (면역조직화학/장기/해부학적 부위) |                                | BTN1A1 발현율 |       |      |
|-----------------------------|--------------------------------|------------|-------|------|
|                             |                                | ≥ 50%      | 1~49% | ≤ 1% |
| 비소세포폐암 (NSCLC)              | 편평세포암종 (Squamous)              | 84%        | 10%   | 6%   |
|                             | 선암종 (Adenocarcinoma)           | 45%        | 20%   | 35%  |
|                             | 소세포폐암 (SCLC)                   | 50%        | 33%   | 17%  |
|                             | 대장암 (Colon)                    | 40%        | 20%   | 40%  |
|                             | 난소암 (Ovarian)                  | 35%        | 20%   | 45%  |
|                             | 유방암 (Breast)                   | 36%        | 16%   | 48%  |
|                             | 췌장암 (Pancreatic)               | 30%        | 18%   | 52%  |
|                             | 방광암 (Bladder)                  | 32%        | 10%   | 58%  |
|                             | 두경부암 (H&N)                     | 70%        | 10%   | 20%  |
|                             | 위암 (Gastric)                   | 20%        | 10%   | 70%  |
|                             | 식도편평세포암 (Esophageal, squamous) | 60%        | 15%   | 25%  |

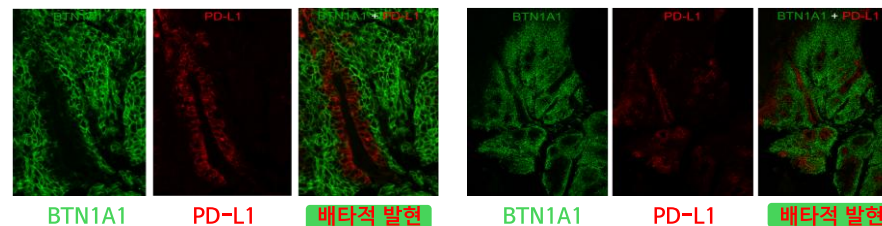
## ② PD-L1과 상호배타적 발현 → 내성/재발성 암에 항종양 효과 기대

- BTN1A1은 PD-L1과 상호배타적인 발현 양상을 가지고 있어 PD-1, PD-L1 타겟 치료에 반응하지 않는 환자군에서 항암효과 기대
- 빠르게 증식하는 암세포에서 발현되는 PD-L1과 달리, 휴면암세포 및 화학요법 저항성 암세포에서 강하게 발현되어 전이성/내성 암에 대한 차세대 치료 타겟으로 부각

## ③ 바이오마커로서의 잠재력 확인

- PD-L1 발현이 낮은 암에서도 강한 발현이 관찰되어 PD-(L)1 타겟 치료의 높은 미충족수요를 해결할 수 있을 것으로 기대. 현재 다수 고형암에서 치료 가능성 확인
- 넬마스토바트 임상에서 BTN1A1 고발현 환자군의 치료 반응이 우수함을 일관되게 확인 → 신뢰성 높은 면역항암 바이오마커로서의 잠재력 입증 단계

[ BTN1A1과 PD-L1의 상호배타적 발현 결과 ] Opal multiplex staining (다중면역형광염색법) 검사

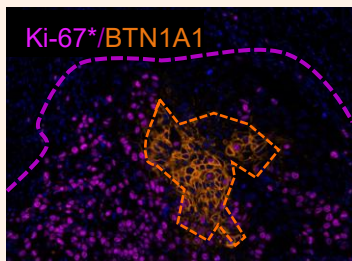
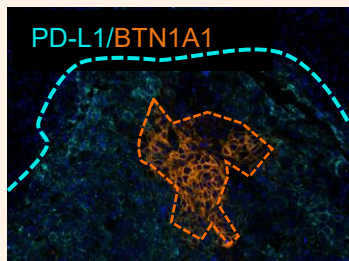
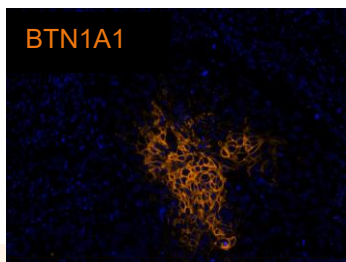


# BTN1A1의 발현 특성 ② | 휴면암세포에서 발현

BTN1A1은 암의 재발과 전이에 관여하는 휴면암세포에서 주로 발현

## BTN1A1과 휴면암세포

[Opal multiplex staining을 사용한 BTN1A1과 PD-L1, Ki-67 발현 비교]



\*세포증식 관련 단백질

### 증식암세포와 휴면암세포

- 암조직 내에는 증식암세포(Proliferating cancer cell, 초기에 빨리 자라는 세포)와 휴면암세포(Dormant cancer cell, 느리게 자라거나 숨어있는 암세포)가 공존하여 암세포 성장을 도움
- 증식암세포가 암세포의 빠른 성장에 관여하는 반면, 느리게 자라거나 숨어있는 휴면암세포는 암의 재발과 전이에 관여하는 것으로 알려져 있음

### [ 좌측 OPAL 검사 결과 분석 ]

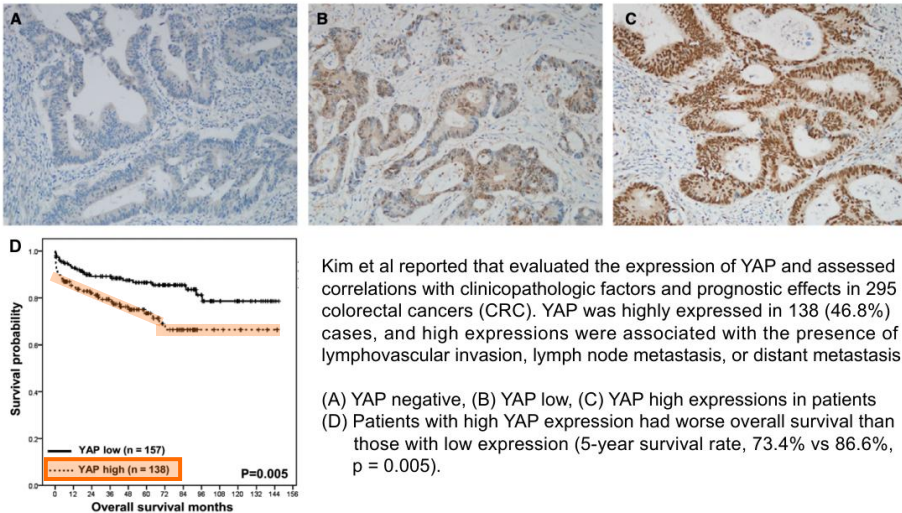
- 증식암세포에서는 Ki-67(세포증식 관련 단백질)이라는 물질이 발현되는데, PD-L1은 Ki-67과 겹쳐서 발현되고 BTN1A1은 Ki-67과 상당부분 배타적으로 발현됨을 관찰. 이는 PD-L1이 증식암세포에서 발현하는 반면, BTN1A1은 휴면암세포에서 발현함을 의미
- 대부분의 화학항암제는 증식암세포에 작용 → 암세포는 항암 공격을 피하기 위해 내성을 갖추면서 휴면암세포로 변하게 되고, 휴면암세포가 혈관/림프절을 따라 이동하며 암이 전이됨

- ➡ 따라서 휴면암세포에 존재하는 BTN1A1 타겟 항체를 통해 암의 재발과 전이를 막을 수 있을 것으로 기대
- ➡ 주로 증식암세포를 타겟하는 화학요법 및 기존 PD-(L)1 타겟 면역항암제와 병용 시 높은 시너지 가능. 이는 넬마스토바트 기반 병용요법의 중요한 임상적 근거

# BTN1A1의 발현 특성 ③ | 화학요법 저항성 암세포에서 발현

화학항암제 내성을 가진 환자들의 바이오마커로 활용되는 YAP과 공동 발현되는 경향이 나타남

## Increased YAP expression associated with poor clinical behavior

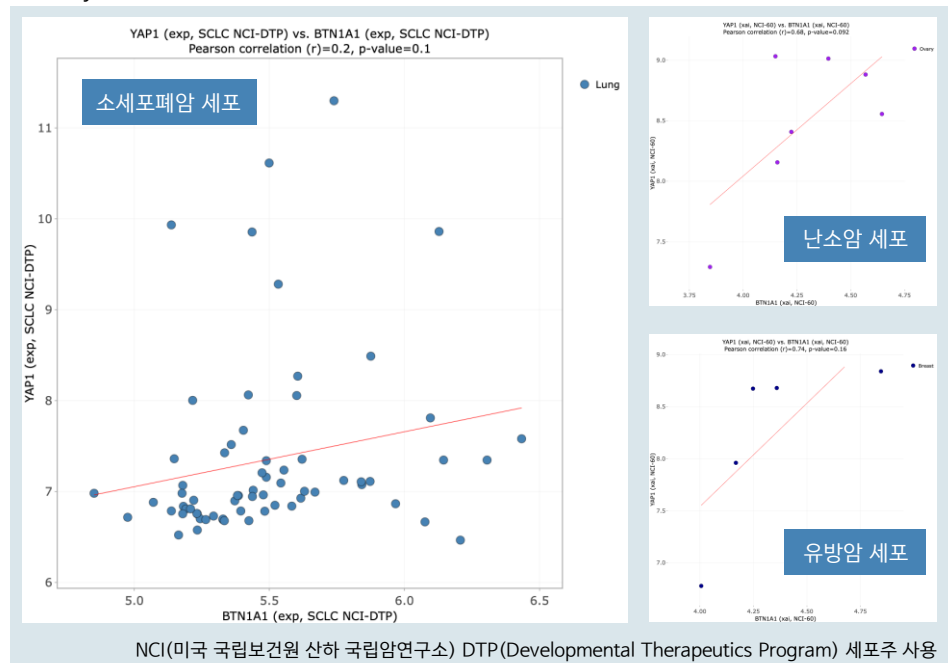


출처 : VGLL4 with low YAP expression is associated with favorable prognosis in colorectal cancer. APMIS, 2020, 128(10):543-551, Kim J et al

- YAP은 암 환자의 좋지않은 임상반응/예후와 상관관계가 높은 것으로 알려져 있음
- YAP은 대장암 환자 495명 중 46.8%에서 강하게(high) 발현되었으며
- YAP의 강한 발현은 림프관 침범, 림프절 전이 또는 원격 전이와도 관련 있음

## 암 조직에서 YAP과 BTN1A1의 상관관계

[ YAP(y축)과 BTN1A1(x축)의 상관관계에 대한 연구 결과 ]



YAP과 BTN1A1은 폐암, 대장암, 난소암 등 다수 암종에서 유사한 발현 형태를 보임

➡ 중증 내성 암 환자에서 YAP과 BTN1A1이 높은 비율로 공동 발현함을 지속적으로 확인 중



### Chapter 3

# 넬마스토바트 대장암 임상 현황

연구자임상에서 넬마스토바트와 화학항암제 병용요법의 탁월한 치료효과를 확인,  
이후 BTN1A1 양성 환자 대상 **바이오마커 기반 임상을 통해 임상 성공 가능성 극대화**

[ 대장암 연구자임상 개요 ]

|      |                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------|
| 임상단계 | 연구자주도임상 1b/2상                                                |
| 적응증  | 2차 이상의 표준 항암치료(옥살리플라틴과 이리노테칸)에 실패했거나 치료할 수 없는 전이성 대장암 3차 치료제 |
| 투여약물 | 넬마스토바트, 카페시타빈 병용요법                                           |
| 환자수  | 51명<br>- 1b상 (12명)<br>- 2상 (39명)                             |
| 평가변수 | 1차 지표 : PFS<br>2차 지표 : ORR, OS, DCR, DoR, TTR, HRQoL         |
| 시험기관 | 고대안암병원, 신촌세브란스병원 (국내 2개 기관)                                  |
| 현황   | 모든 환자(51명) 투약완료, 추적관찰                                        |

✓ 표준치료제 이상의 유효성 결과 확인

[ 대장암 임상 개요 ]

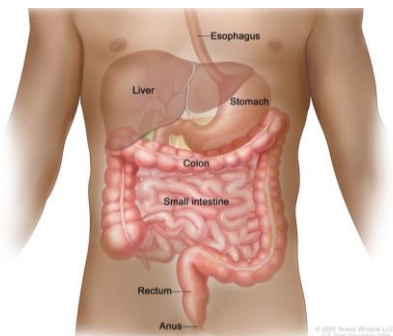
|      |                                                                                |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 임상단계 | 국내 임상 1b/2상                                                                    |
| 적응증  | 옥살리플라틴(Oxaliplatin) 및 이리노테칸(Irinotecan) 기반 항암화학요법에 불응성 또는 불내성을 보이는 전이성/재발성 대장암 |
| 투여약물 | 넬마스토바트, 트리플루리딘-티피라실(TAS-102) 및 베바시주맙 병용요법                                      |
| 환자수  | 52~79명<br>- 1b상 (6~18명)<br>- 2상 (52~61명) : BTN1A1 발현 양성 환자 (TPS ≥ 50)          |
| 평가변수 | 1차 지표 : PFS<br>2차 지표 : OS, ORR, DCR, DoR                                       |
| 시험기관 | 고대안암병원, 서울아산병원, 분당서울대병원, 서울대병원, 신촌세브란스병원 (국내 5개 기관)                            |
| 현황   | 2상 환자 투약                                                                       |

- 1b상(6명)에서 용량제한독성(DLT) 없이 안전성 평가 통과
- 2상부터 BTN1A1 발현 양성 환자를 선별해 바이오마커 기반 임상 진행
- RP2D: 넬마스토바트 800mg, TAS-102 35mg/m<sup>2</sup>, 베바시주맙 5mg/kg

✓ 연구자임상보다 우수한 임상결과 기대

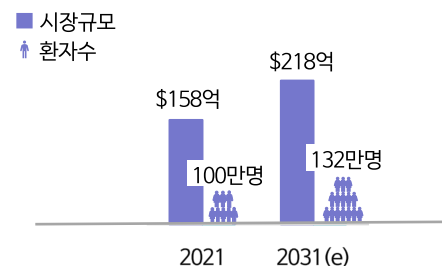
## 기존 면역항암제가 듣지 않는 MSS 대장암에서도 유의미한 생존율 연장 효과 기대

### 대장암



[ 글로벌 대장암 시장규모 ]

미국, 중국, 유럽 등 8대 시장 분석



출처 : National Cancer Institute (NIH)

출처 : GlobalData

- 대장암은 전 세계 암 발생률 3위, 사망률 2위를 차지하는 다빈도 암
- 수술적 치료를 가장 근본으로 하며, 항암화학요법과 방사선치료를 병행
- 절제술을 시행해도 전체 대장암 환자의 50~60%가 전이성 대장암(4기 대장암)으로 진행돼 5년 생존율이 20% 미만으로 급격히 낮아짐
- 그 중 유전자 변이에 따른 MSI-H/dMMR\* 환자의 경우 면역관문억제제의 효능이 입증됐으나 이는 전체 전이성 대장암 환자의 약 5%에 불과
- 반면 나머지 약 95%에 해당하는 대다수 MSS/pMMR\*\* 전이성 대장암의 경우 면역관문억제제의 효능이 거의 없어 병용임상 등 다양한 임상이 시도되고 있음

\* MSI-H/dMMR : 고빈도 현미부수체 불안정형 및 DNA 불일치 복구 결함

\*\* MSS/pMMR : 현미부수체 안정형 및 DNA 불일치 복구 정상

### 표준치료

| 대장암 1차 치료제     | 상용화     | 핵심임상                    | 시험군    |        |        | 대조군   |       |        |
|----------------|---------|-------------------------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|
|                |         |                         | ORR    | PFS    | OS     |       |       |        |
| MSS/pMMR 대장암   | 승인      | 옥살리플라틴 기반 (폴록스, 케이폭스 등) | 35~55% | ≥8개월   | ≥20개월  | -     | -     | -      |
|                |         | 이리노테칸 기반 (폴피리 등)        |        |        |        |       |       |        |
| MSI-H/dMMR 대장암 | 2021 승인 | 임상 3상 KEYNOTE-177       | 43.8%  | 16.5개월 | 44.5개월 | 33.1% | 8.2개월 | 36.7개월 |

| 대장암 3차 치료제                       | 상용화     | 핵심임상           | 시험군  |       |        | 대조군 |       |       |
|----------------------------------|---------|----------------|------|-------|--------|-----|-------|-------|
|                                  |         |                | ORR  | PFS   | OS     | ORR | PFS   | OS    |
| 레고라페닙 (제품명 스티바가)                 | 2012 승인 | 임상 3상 CORRECT  | 1.0% | 1.9개월 | 6.4개월  | -   | 1.7개월 | 5.0개월 |
| TAS-102 (제품명 론서프)                | 2015 승인 | 임상 3상 RECURSE  | 1.6% | 2.0개월 | 7.1개월  | -   | 1.7개월 | 5.3개월 |
| TAS-102 + 베바시주맙 (제품명 론서프 + 아바스틴) | 2023 승인 | 임상 3상 SUNLIGHT | 6.1% | 5.6개월 | 10.8개월 | -   | 2.4개월 | 7.5개월 |
| 프루퀸티닙 (제품명 프루자클라)                | 2023 승인 | 임상 3상 FRESCO-2 | 1.5% | 3.7개월 | 7.4개월  | 0%  | 1.8개월 | 4.8개월 |

⇒ 3차 치료에서 효과를 입증한 약제가 많지 않음 (반응률 1%대, mPFS 약 2개월 수준)

⇒ 기존 치료제들의 생존 이득이 낮고, 잠재적 독성으로 인해 환자들의 삶의 질 저하

출처 : NCCN 대장암 가이드라인 Version 2024.01 / 회사별 발표자료

# MSS 대장암 임상 사례 | 참고자료

MSS 대장암은 PD-(L)1 기반의 주요 면역관문억제제들이 잇따라 실패한 영역  
 키트루다 단독요법에서 ORR 0%, 옴디보 및 화학항암제 병용요법에서도 유효성 미충족

## 키트루다 단독요법 임상 2상 유효성 미충족

### Pembrolizumab(anti-PD-1) 단독요법

- 3차 치료 이상의 대장암 임상 2상(KEYNOTE-016)에서
- MSS 대장암(n=18) ORR 0%, DCR 11%, mPFS 2.2개월, mOS 5개월로 유효성 미충족

Table 2. Objective Responses According to RECIST Criteria.

| Type of Response                     | Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer (N=10) | Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer (N=18) | Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancer (N=7) |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Complete response — no. (%)          | 0                                                  | 0                                                   | 1 (14)*                                              |
| Partial response — no. (%)           | 4 (40)                                             | 0                                                   | 4 (57)†                                              |
| Stable disease at week 12 — no. (%)  | 5 (50)                                             | 2 (11)                                              | 0                                                    |
| Progressive disease — no. (%)        | 1 (10)                                             | 11 (61)                                             | 2 (29)                                               |
| Could not be evaluated — no. (%)‡    | 0                                                  | 5 (28)                                              | 0                                                    |
| Objective response rate (95% CI) — % | 40 (12–74)                                         | 0 (0–19)                                            | 71 (29–96)                                           |
| Disease control rate (95% CI) — %§   | 90 (55–100)                                        | 11 (1–35)                                           | 71 (29–96)                                           |
| Median duration of response — wk     | Not reached                                        | NA¶                                                 | Not reached                                          |
| Median time to response (range) — wk | 28 (13–35)                                         | NA¶                                                 | 12 (10–13)                                           |

출처 : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509–2520, Dung T. Le et al

## PD-1 + LAG-3 병용요법 임상 3상 실패

### Pembrolizumab(anti-PD-1) + Favezelimab(anti-LAG 3) 병용요법

- 2024년 9월, 임상 3상(KEYFORM-007) 결과 발표
- 2차 치료 이상의 PD-L1 양성 MSS 대장암 환자 441명 대상
- Regorafenib 또는 TAS-102 대비 OS 개선에 실패

[참고] 과거 임상 1상 결과 (2022년, NCT02720068)

Table 3. Antitumor activity with favezelimab plus pembrolizumab in participants with MSS mCRC by PD-L1 status

| Best response, n (%)                        | Favezelimab + pembrolizumab<br>N = 80 |                         |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                             | PD-L1 CPS ≥ 1<br>N = 36               | PD-L1 CPS < 1<br>N = 35 |
| Objective response rate                     | 4 (11.0)                              | 1 (2.9)                 |
| Best overall response                       |                                       |                         |
| Complete response                           | 1 (2.8)                               | 0 (0.0)                 |
| Partial response                            | 3 (8.3)                               | 1 (2.9)                 |
| Stable disease                              | 9 (25.0)                              | 4 (11.4)                |
| Progressive disease                         | 15 (41.7)                             | 24 (68.6)               |
| DCR (CR + PR + SD)                          | 13 (36.1)                             | 5 (14.3)                |
| Median duration of response, months (range) | 10.6 (5.6–12.5)                       |                         |

출처 : A first-in-human study of the anti-LAG-3 antibody favezelimab plus pembrolizumab in previously treated, advanced microsatellite stable colorectal cancer. ESMO Open. 2022 Dec;7(6):100639. E Garralda et al

## 옴디보 + 화학항암 병용요법 임상 2상 유효성 미충족

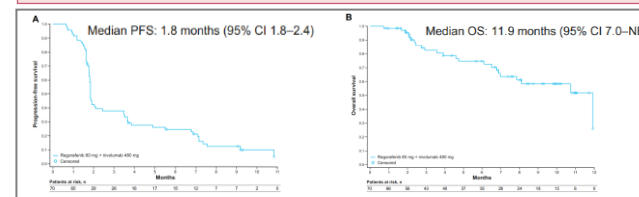
### Nivolumab (anti-PD-1) + Regorafenib (chemo) 병용요법

- 이전 치료에 실패한 MSS 대장암 환자 70명 중
- 간 전이 없는 환자에서 PR 5명, 그러나 간 전이 환자의 ORR 0%
- 1차 평가지표였던 ORR 미충족으로 유효성 입증 실패 (ORR 7%, mPFS 1.8개월, mOS 11.9개월)

| Response, n (%)                          | Without liver metastases (n = 23) | With liver metastases (n = 47) | All patients (N = 70) |
|------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Complete response                        | 0                                 | 0                              | 0                     |
| Partial response                         | 5 (22)                            | 0                              | 5 (7)                 |
| Stable disease                           | 8 (35)                            | 14 (30)                        | 22 (31)               |
| Progressive disease                      | 9 (39)                            | 27 (57)                        | 36 (51)               |
| Not evaluable                            | 1 (4)                             | 6 (13)                         | 7 (10)                |
| Objective response rate                  | 5 (22)                            | 0                              | 5 (7)                 |
| Disease control rate ≥ 8 weeks           | 13 (57)                           | 14 (30)                        | 27 (39)               |
| Median duration of stable disease, weeks | 30                                | 21                             | 30                    |

Duration of response results are not available for responders since only one patient had progression and the remaining four patients were still classified as responders at the time of analysis. RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. \*Only confirmed responses are shown; in additional two patients (with liver metastases) had an unconfirmed partial response and one patient with a partial response had a complete response that was confirmed after primary completion.

Table 4: Best overall tumour response<sup>a</sup> (RECIST v1.1) by presence of liver metastases at baseline.



출처 : Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study. eClinicalMedicine, Volume 58, 101917, 2023, Fakhri, Marwan et al

1b/2상 환자 51명 전원 투약 완료, 현재 추적관찰 진행 중이며 긍정적 경과 관찰  
주요 결과는 2025년 11월 SITC에서 공식 발표 예정

## 연구자임상 1b상 현황

| 코호트<br>(n=12) | 투여용량        |                            |
|---------------|-------------|----------------------------|
|               | 넬마스토바트 (mg) | 카페시타빈 (mg/m <sup>2</sup> ) |
| C (3명)        | 400         | 1000                       |
| D (3명)        | 800         | 1000                       |
| E (6명)        | 400         | 1250                       |

질병통제율(DCR) 100%, 객관적반응률(ORR) 16.7% : PR 2명, SD 10명

- 용량제한독성(DLT) 통과. 임상적으로 유의미한 치료관련 이상반응 없음
- 모든 환자가 SD 이상의 치료반응을 나타냄 → DCR 100%, ORR 16.7%
- 무진행생존기간 중양값(mPFS) 또한 2024년 기준 4.4개월 이상으로 확인  
표준 치료제(mPFS 2~3.7개월) 이상의 PFS 연장 효과 확인 중
- 환자군은 3차 또는 4차 치료 이상의 MSS 대장암 환자들로, 치료가 어려운  
KRAS 변이 유전자 보유 환자가 8명, 간 전이 환자가 5명이나 포함되었음
- 특히 PR 환자는 각각 KRAS+폐 전이, KRAS+간 전이된 MSS 대장암 환자임

## 연구자임상 2상 현황

| 코호트<br>(n=39) | 투여용량        |                            |
|---------------|-------------|----------------------------|
|               | 넬마스토바트 (mg) | 카페시타빈 (mg/m <sup>2</sup> ) |
| D (39명)       | 800         | 1000                       |

환자 7명에 대한 유효성 확인 결과, PR 2명, SD 3명 추가

- 환자 7명에 대해 PR 2명, SD 3명 추가적으로 확인 (2024년 12월 기준)
- 2상에서도 KRAS, BRAF 변이 및 간 전이를 동반한 MSS 대장암 환자들이 참여
- 특히 PR 환자는 각각 BRAF+간 전이, KRAS+폐 전이된 MSS 대장암 환자임
- 2025년 현재 모든 환자 투약 완료, 추적관찰 및 긍정적 경과 관찰 중

# 대장암 연구자임상 데이터 | 2024.11.20 기준

BTN1A1 발현율이 높을수록 넬마스토바트의 치료 효과가 우수함을 확인

## 연구자임상 세부 데이터 (19명/51명)

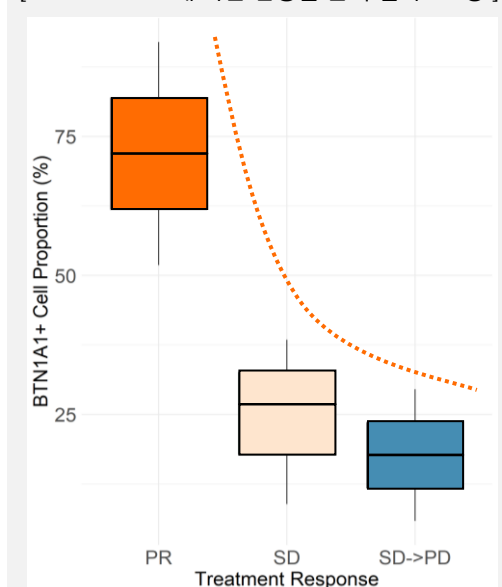
※2024.11.20 기준 데이터

1b상

2상

| Subject | Prior Tx | Metastatic site | Mutation   | First IP dose | Response | BTN1A1 TPS | PFS |
|---------|----------|-----------------|------------|---------------|----------|------------|-----|
| 101-01  | 3        | Lung            | No         | 2024-02-05    | SD       | 50%        | 8.5 |
| 101-02  | 5        | Lung LNs        | No         | 2024-02-06    | SD       |            | 4.3 |
| 101-03  | 3        | Lung            | KRAS G12V  | 2024-02-07    | SD       |            | 9.7 |
| 101-04  | 3        | Liver           | No         | 2024-03-07    | SD       | 20%        | 4.4 |
| 101-05  | 5        | Lung LNs        | KRAS G61H  | 2024-03-15    | SD       |            | 4.4 |
| 101-06  | 3        | Lung (6개)       | KRAS G12V  | 2024-03-28    | PR       | 100%       | 7.9 |
| 101-07  | 3        | Liver Lung      | KRAS G12S  | 2024-04-22    | SD       |            | 5.9 |
| 101-08  | 3        | Liver Lung      | KRAS 12    | 2024-04-23    | PR       | 70%        | 3.9 |
| 101-09  | 5        | Lung LNs        | KRAS G13A  | 2024-04-30    | SD       | 10%        | 3.9 |
| 101-10  | 5        | Liver Lung      | KRAS G12D  | 2024-05-27    | SD       | 30%        | 5.5 |
| 101-11  | 4        | Lung            | KRAS G12D  | 2024-06-03    | SD       |            | 2.8 |
| 101-12  | 2        | Liver Lung      | No         | 2024-06-11    | SD       | 40%        | 2.6 |
| 101-13  | 3        | Skin Liver Lung | No         | 2024-07-09    | PD       | 0%         | 0.6 |
| 101-14  | 3        | LN              | KRAS G13D  | 2024-07-15    | PR       | 40%        | 4.0 |
| 101-15  | 2        | Liver LNs       | BRAF V600E | 2024-07-19    | PR       | 90%        | 4.0 |
| 101-16  | 2        | Liver Lung      | No         | 2024-08-02    | SD       | 30%        | 2.6 |
| 101-17  | 5        | Pleura          | KRAS G146T | 2024-07-29    | SD       | 90%        | 4.0 |
| 101-18  | 3        | Liver           | KRAS G12C  | 2024-08-19    | PD       | 20%        | 1.7 |
| 101-19  | 3        | Lung Bone       | KRAS G12D  | 2024-08-16    | SD       | 100%       | 3.0 |

[ BTN1A1 TPS에 따른 반응을 분석 결과: 1b상 ]



| BOR    | BTN1A1 TPS |
|--------|------------|
| PR     | 평균 50% 이상  |
| SD     | 평균 30% 이하  |
| SD->PD |            |

➡ PFS ongoing

# 넬마스토바트 가치 추정 (대장암) | 타깃 시장 규모

BTN1A1 양성 대장암 시장 규모 약 13조원, 이 중 3차 치료 시장은 3조원 이상으로 추산  
3차 치료제 시장 진입 후, 향후 1차 치료제 시장까지 확장 목표

## 대장암 3차 치료 시장

- ✓ 대장암은 암 중에서도 발병률 3위, 사망률 2위를 기록한 고위험 암종
- ✓ 2022년 신규 확진자수 약 193만명(9.6%), 사망자수 약 90만명(9.3%)

### Colorectal Cancer (CRC)

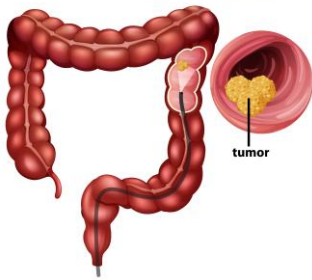
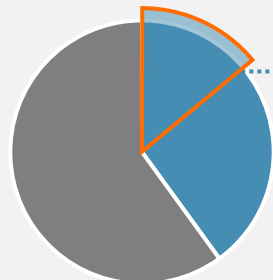


TABLE 1. New cases and deaths for 36 cancers and all cancers combined in 2022.

| Cancer site   | Incidence |           |                | Mortality |           |                |
|---------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|----------------|
|               | Rank      | New cases | % of all sites | Rank      | Deaths    | % of all sites |
| Lung          | 1         | 2,480,301 | 12.4           | 1         | 1,817,172 | 18.7           |
| Female breast | 2         | 2,308,897 | 11.6           | 4         | 665,684   | 6.9            |
| Colorectum    | 3         | 1,926,118 | 9.6            | 2         | 903,859   | 9.3            |
| Prostate      | 4         | 1,466,680 | 7.3            | 8         | 396,792   | 4.1            |
| Stomach       | 5         | 968,350   | 4.9            | 5         | 659,853   | 6.8            |



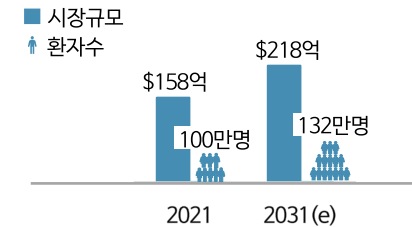
전체 대장암 환자의 40% 이상이 BTN1A1 발현 양성  
그 중 3차 치료 대상 환자는 25~30%로 추정

출처 : Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024 / Treatment Options in Late-Line Colorectal Cancer: Lessons Learned from Recent Randomized Studies, MDPI, 2023

## 넬마스토바트 가치 추정 (대장암)

### [ 글로벌 대장암 시장규모 ]

미국, 중국, 유럽 등 8대 시장 분석 (출처: GlobalData)



- 2031년 전 세계 대장암 시장규모 약 32조원(\$218억) 예상
- 대장암에서 BTN1A1 발현율 40% 이상임을 고려했을 때, 이에 따른 예상 시장 규모는
  - 1차 치료 타깃 : 약 13조원
  - 3차 치료 타깃(25%) : 3조원 이상

| 대장암 3차 치료제                          | 상용화        | 핵심임상                                                                   | 시험군  |       |        |
|-------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------|------|-------|--------|
|                                     |            |                                                                        | ORR  | PFS   | OS     |
| 레고라페닙<br>(제품명 스티바가)                 | 2012<br>승인 | 임상 3상<br>CORRECT                                                       | 1.0% | 1.9개월 | 6.4개월  |
| TAS-102<br>(제품명 론서프)                | 2015<br>승인 | 임상 3상<br>RECOURSE                                                      | 1.6% | 2.0개월 | 7.1개월  |
| TAS-102 + 베바시주맵<br>(제품명 론서프 + 아바스틴) | 2023<br>승인 | 임상 3상<br>SUNLIGHT                                                      | 6.1% | 5.6개월 | 10.8개월 |
| 프루퀸티닙<br>(제품명 프루자클라)                | 2023<br>승인 | 임상 3상<br>FRESCO-2                                                      | 1.5% | 3.7개월 | 7.4개월  |
| 넬마스토바트 +<br>TAS-102, 베바시주맵          | ✓          | 연구자임상을 통해 기존 치료제 대비 우수한 효능을 확인<br>BTN1A1 발현 양성 환자 대상으로 고정밀 타깃 치료효과 극대화 | ✓    |       |        |



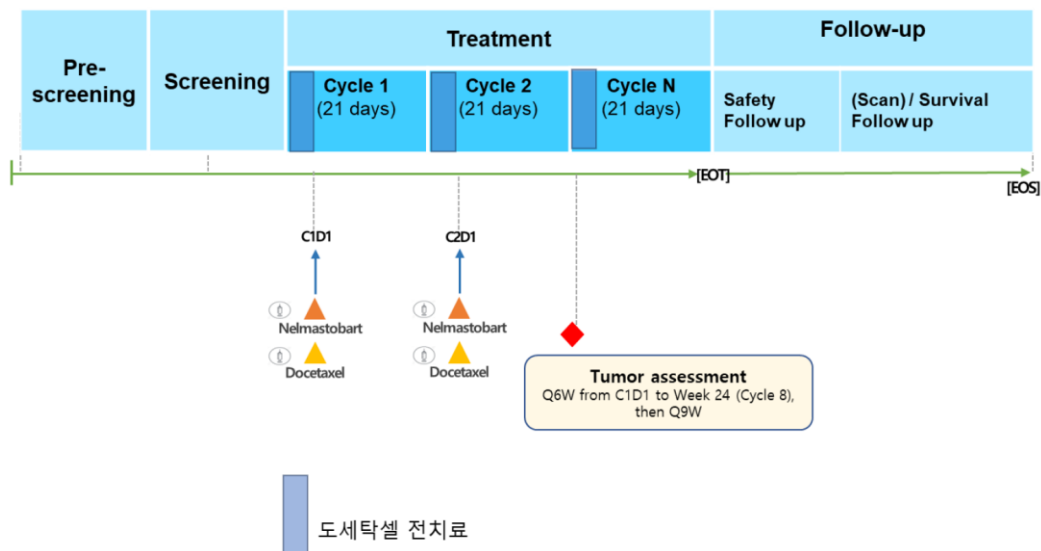
## Chapter 4

# 넬마스토바트 비소세포폐암 임상 현황

## 재발·전이된 비소세포폐암 환자 대상 넬마스토바트+도세탁셀 병용 임상 2상 진행

### [ 비소세포폐암 임상 개요 ]

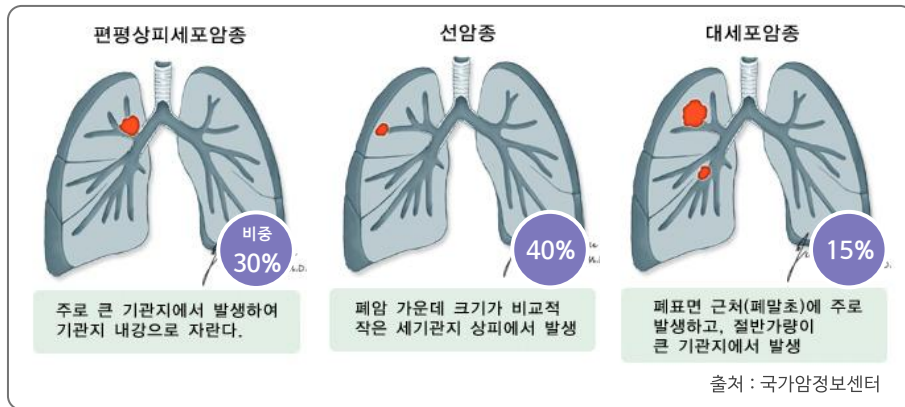
|      |                                                                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 임상단계 | 국내 임상 2상                                                                                                                  |
| 적응증  | 백금계열 항암화학요법 및/또는 면역항암요법에 불응성 또는 불내성을 보이는 BTN1A1 발현 양성 진행성/전이성 비소세포폐암<br>[BTN1A1 종양비율점수(Tumor proportion score, TPS) ≥ 50] |
| 투여약물 | 넬마스토바트, 도세탁셀 병용요법                                                                                                         |
| 투여용량 | 넬마스토바트 800mg, 도세탁셀 75mg/m <sup>2</sup>                                                                                    |
| 환자수  | 52~62명                                                                                                                    |
| 시험목적 | 1차 지표 : RECIST v1.1 기준에 따른 독립적 평가자 평가 PFS<br>2차 지표 : OS, PFS, ORR, DCR, DOR 등                                             |
| 시험기관 | 삼성서울병원 등 (국내 7개 기관)                                                                                                       |
| 현황   | IND 신청 완료                                                                                                                 |



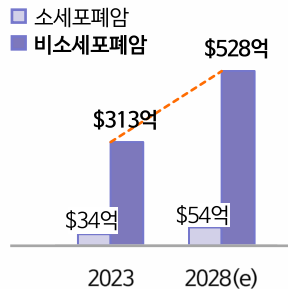
# 비소세포폐암 시장 | 표준치료 비교

치료 표적 유전자 변이 유무에 따라 1차 치료 진행, 그러나 높은 재발률로 인해 후속 치료의 한계 발생

## 비소세포폐암 (NSCLC)



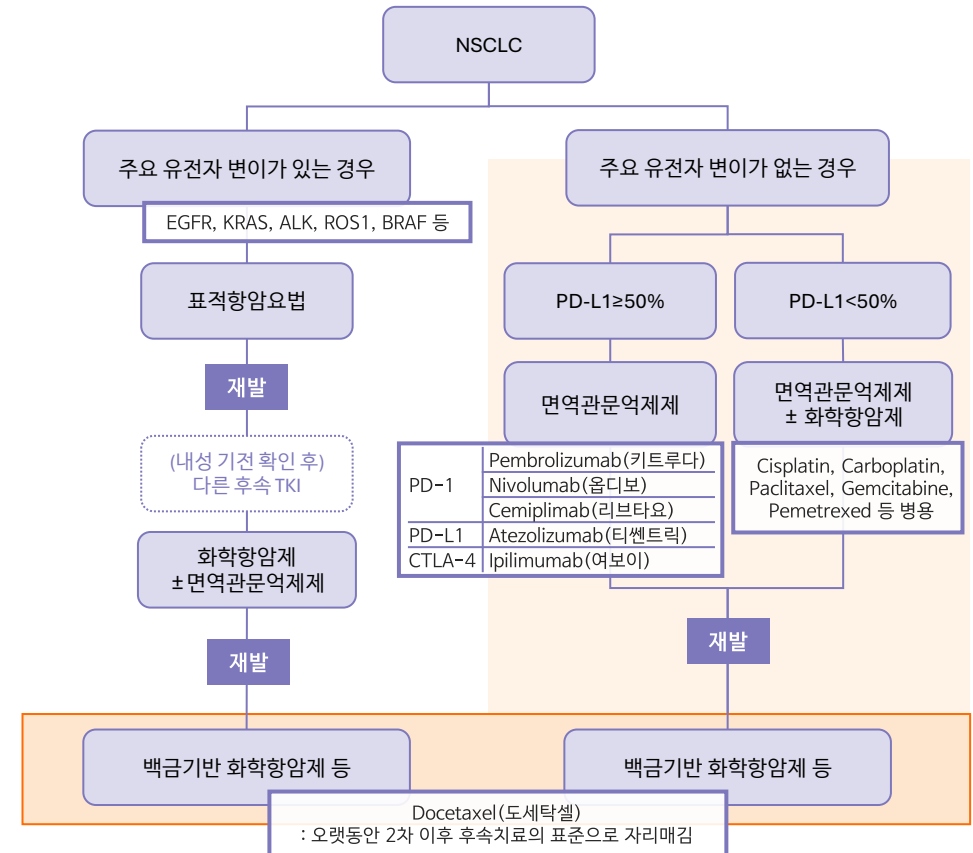
### [글로벌 폐암 시장규모]



출처 : Evaluate pharma

- 비소세포폐암은 발생률 1위 암인 폐암의 약 85%를 차지하는 항암제의 가장 큰 시장
- 치료제 개발로 5년 생존율이 26%까지 증가했으나 1차 치료 이후 재발, 전이가 많아 전이성 비소세포폐암 환자의 생존율은 8%에 불과
- 치료 가능한 유전적 변이가 있는 경우(EGFR, ALK, ROS1, BRAF 등) 표적항암요법이 권장되며, 주요 유전자 변이가 없는 경우 PD-L1 발현 정도에 따라 면역관문억제제 단독 또는 병용요법 진행
- 타겟 치료제별 비소세포폐암 시장은 면역항암제 60%, 표적항암제 30%, 화학항암제 10% 비중을 차지

## 표준치료



# 비소세포폐암 표준치료 | 주요 임상 결과



재발 이후에는 도세탁셀 외 효과적인 치료대안이 없는 상황  
(2차 이후 표준요법인 도세탁셀의 성적은 PFS 약 3개월에 불과하며, 3등급 이상 부작용 발생률이 40%대에 달함)

출처 : NCCN 비소세포폐암 가이드라인 / 회사별 발표자료

|                         | 1차 치료 (면역항암요법)   | 핵심임상              | 적응증         | 환자수  | 시험군    |        |       | 대조군 (화학요법) |        |       |
|-------------------------|------------------|-------------------|-------------|------|--------|--------|-------|------------|--------|-------|
|                         |                  |                   |             |      | mPFS   | mOS    | ORR   | mPFS       | mOS    | ORR   |
| 키트루다                    | 펨브롤리주맙           | 3상/KEYNOTE-024    | PD-L1 ≥ 50% | 305  | 10.3개월 | 30개월   | 44.8% | 6.0개월      | 14.2개월 | 27.8% |
|                         |                  | 3상/KEYNOTE-042    | PD-L1 ≥ 1%  | 1274 | 5.4개월  | 16.7개월 | 27.0% | 6.5개월      | 12.1개월 | 27.0% |
|                         | 펨브롤리주맙+화학요법      | 3상/KEYNOTE-189    | 비편평세포암종     | 616  | 8.8개월  | N/A    | 47.6% | 4.9개월      | 11.3개월 | 18.9% |
|                         | 펨브롤리주맙+화학요법      | 3상/KEYNOTE-407    | 편평세포암종      | 559  | 6.4개월  | 15.9개월 | 57.9% | 4.8개월      | 11.3개월 | 38.4% |
| 옵디보                     | 니볼루맙             | 3상/CheckMate026   | PD-L1 ≥ 1%  | 541  | 4.2개월  | 14.4개월 | 26.0% | 5.9개월      | 13.2개월 | 33.0% |
| 티센트릭                    | 아테졸리주맙           | 3상/IMpower110     | PD-L1 ≥ 50% | 549  | 8.1개월  | 20.2개월 | 40.2% | 5.0개월      | 13.1개월 | 28.6% |
|                         | 아테졸리주맙+VEGF+화학요법 | 3상/IMpower150     | 비편평세포암종     | 1202 | 8.3개월  | 19.2개월 | 63.5% | 6.8개월      | 14.7개월 | 48.0% |
|                         | 아테졸리주맙+화학요법      | 3상/IMpower130     | 비편평세포암종     | 723  | 7.0개월  | 18.6개월 | -     | 5.5개월      | 13.9개월 | -     |
| 리브타요                    | 세미플리맙            | 3상/EMPOWER-Lung 1 | PD-L1 ≥ 50% | 712  | 8.1개월  | 26.1개월 | 46.5% | 5.3개월      | 13.3개월 | 20.6% |
|                         | 세미플리맙+화학요법       | 3상/EMPOWER-Lung 3 | ALL         | 466  | 8.2개월  | 21.1개월 | 43.6% | 5.5개월      | 12.9개월 | 22.1% |
| 2차 치료 임상<br>(대조군: 도세탁셀) | 펨브롤리주맙           | 2·3상/KEYNOTE-010  | PD-L1 ≥ 1%  | 1034 | 4.0개월  | 11.6개월 | 18.0% | 4.0개월      | 8.5개월  | 9.0%  |
|                         | 니볼루맙             | 3상/CheckMate017   | 편평세포암종      | 272  | 3.5개월  | 9.2개월  | 20.0% | 2.8개월      | 6.0개월  | 9.0%  |
|                         |                  | 3상/CheckMate057   | 비편평세포암종     | 582  | 2.3개월  | 12.2개월 | 19.0% | 4.2개월      | 9.4개월  | 12.0% |
|                         | 아테졸리주맙           | 3상/OAK            | ALL         | 1225 | 2.8개월  | 13.8개월 | 14.0% | 4.0개월      | 9.6개월  | 13.0% |

※ PFS를 개선하지 못했지만 OS 개선 및 안전성에서 효과 입증 (면역항암제의 특성)

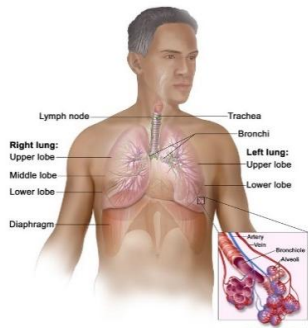
| 2차 치료 이후<br>(1차 치료 종류와 관계없이 재발 후 치료옵션) | 핵심임상      | 적응증 | 환자수  | 시험군        |        |       | 대조군        |       |       |
|----------------------------------------|-----------|-----|------|------------|--------|-------|------------|-------|-------|
|                                        |           |     |      | mPFS       | mOS    | ORR   | mPFS       | mOS   | ORR   |
| 도세탁셀                                   | 3상/TAX317 | -   | 204  | TTP* 2.6개월 | 7.0개월  | 7.1%  | TTP* 1.5개월 | 4.6개월 | 0%    |
| 도세탁셀+라무시루맙                             | 3상/REVEL  | -   | 1253 | 4.5개월      | 10.5개월 | 23.0% | 3.0개월      | 9.1개월 | 14.0% |

\*TAX317 임상에서는 PFS(무진행생존기간)가 아닌 TTP(질병진행까지의 시간)를 평가변수로 사용했음. TTP는 사망을 이벤트로 포함하지 않아 PFS보다 길게 측정되는 경향이 있음.

# 넬마스토바트 가치 추정 (비소세포폐암) | 타깃 시장 규모

## 2차 치료제 시장 진입 후, 향후 1차 면역관문억제제 시장 진입 목표

### 비소세포폐암 시장



출처 : National Cancer Institute (NIH)

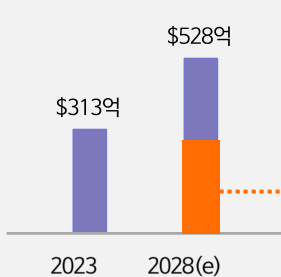
TABLE 1. New cases and deaths for 36 cancers and all cancers combined in 2022.

| Cancer site   | Incidence |           |                | Mortality |           |                |
|---------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|----------------|
|               | Rank      | New cases | % of all sites | Rank      | Deaths    | % of all sites |
| Lung          | 1         | 2,480,301 | 12.4           | 1         | 1,817,172 | 18.7           |
| Female breast | 2         | 2,308,897 | 11.6           | 4         | 665,684   | 6.9            |
| Colorectum    | 3         | 1,926,118 | 9.6            | 2         | 903,859   | 9.3            |
| Prostate      | 4         | 1,466,680 | 7.3            | 8         | 396,792   | 4.1            |
| Stomach       | 5         | 968,350   | 4.9            | 5         | 659,853   | 6.8            |

출처 : Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024

### [ 글로벌 비소세포폐암 시장 ]

출처 : Evaluate pharma



- ✓ 항암제의 가장 큰 시장
- ✓ 암 발병률/사망률 1위인 폐암의 80~85%를 차지
- ✓ 2028년 전 세계 비소세포폐암 시장규모 약 73조원 (\$528억)



**BTN1A1 발현율 약 50%로 추산한  
이론적 시장규모 약 37조원(\$264억)**  
(세부 발현율 TPS ≥ 50% 편평세포암 84%, 선암 45%)

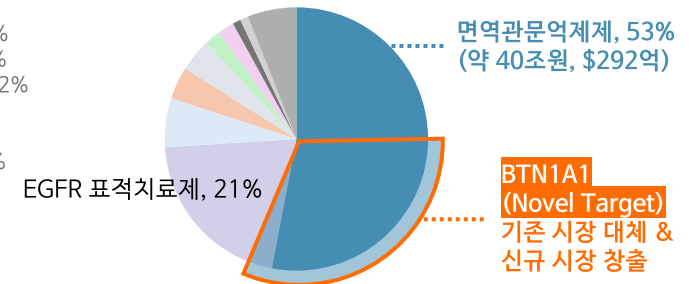
### 넬마스토바트 가치 추정 (비소세포폐암)

[ 타깃 치료제별 비소세포폐암 시장 전망 ]

출처 : Cortellis, 키움증권

- 2032년 예상 시장규모 \$550억 기준

ALK 억제제, 6%  
세포독성물질, 4%  
KRAS 억제제, 4%  
혈관신생억제제, 2%  
MET 억제제, 2%  
RET 억제제, 1%  
BRAF 억제제, 1%  
기타, 6%



- 비소세포폐암 치료제 시장은 면역관문억제제가 약 53%로 가장 큰 비중을 차지(기존 PD-1/PD-L1 치료제 기준)→ 2032년 시장규모 약 40조원(\$292억)
- BTN1A1 발현 환자군의 이론적 시장규모는 약 37조원(\$264억)으로 추산. 이 중 상당수는 기존 PD-1/PD-L1 치료에 불응성/불내성을 보인 환자들로서 기존 면역관문억제제 시장 일부를 대체 & 새로운 치료옵션으로 신규 시장 창출 가능
- 기존 시장 대체 & 신규 시장 창출(Unmet needs) 효과로 실제 접근 가능 시장 또한 약 37조원(\$264억)에 이를 것으로 전망

Chapter 5

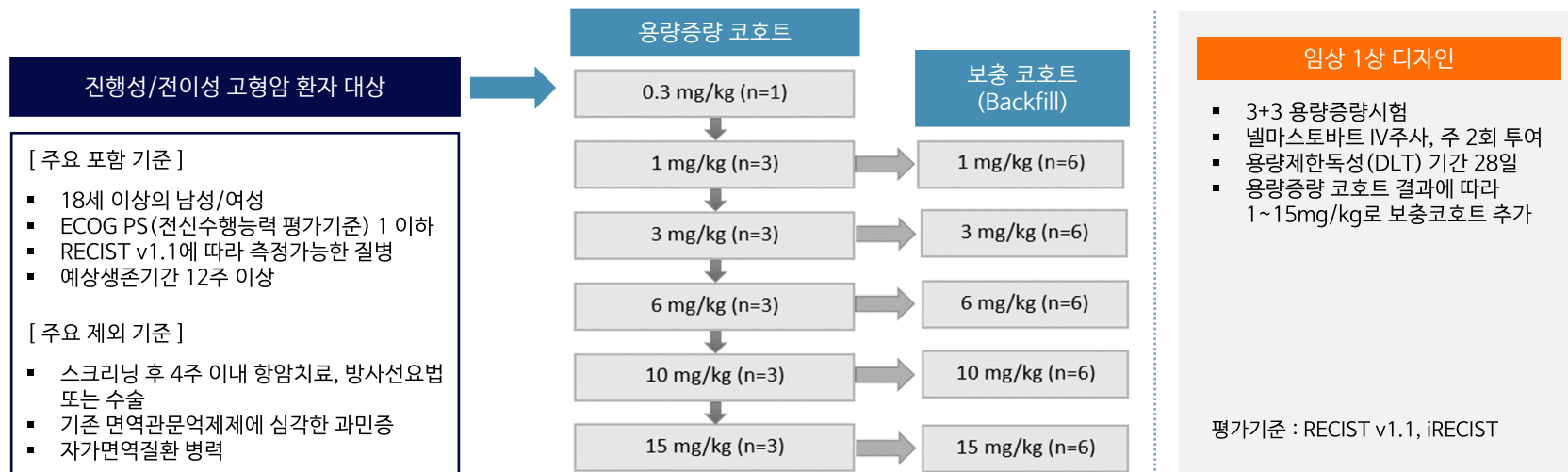
# 넬마스토바트 임상 1상 주요 결과

## First-in-human Study Results



## 진행성/전이성 말기 고형암 환자들을 대상으로 넬마스토바트 최초 임상 1상시험 (First-in-human)

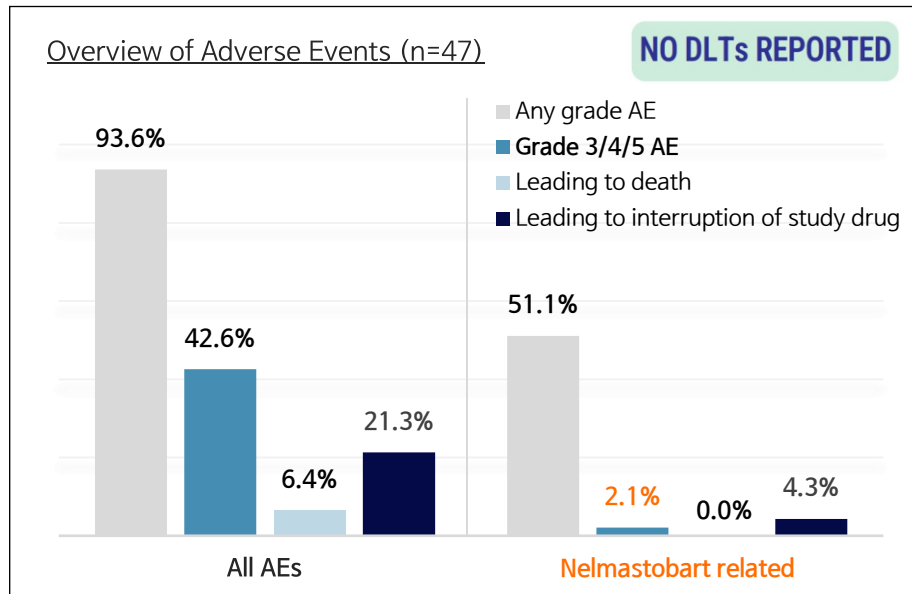
|      |                                                                                                         |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 임상단계 | 미국/한국 다국가 임상 1상 (글로벌 임상 1상)                                                                             |
| 적응증  | 진행성 고형암 (대장암, 소세포폐암 등 18가지 암 종류)                                                                        |
| 투여약물 | 넬마스토바트 단독요법                                                                                             |
| 환자수  | 47명                                                                                                     |
| 시험목적 | 1차지표 : 안전성, 내약성, MTD(최대내성용량), RP2D(2상권장용량)<br>2차지표 : 약동학(PK), 항종양 활성 및 잠재적 징후, 면역원성<br>탐색적 종점 : 약력학(PD) |
| 시험기관 | 신촌세브란스병원, 고대안암병원 (국내 2개 기관)<br>MD앤더슨암센터, 예일암센터, 마운트사이나이병원 (미국 3개 기관)                                    |



# 우수한 내약성과 안전성 | 임상 1상 결과

1등급 수준의 경미한 치료관련 이상반응이 대다수, **면역항암제 중에서도 최고 수준의 안전성 입증**

## 넬마스토바트 임상 1상 안전성 결과



- 모든 용량단계에서 DLT(용량제한독성)에 해당되는 이상반응 없음
- 용량 또는 시간과 관련된 이상반응 없음
- 넬마스토바트의 TRAEs(치료관련 이상반응) 발생률은 51.1%(24/47)였으며, 피로(21.3%), 두통(10.6%), 졸음(6.4%) 등 1등급 수준의 경미한 이상반응이 대다수
- 임상적으로 유의미한 3등급 이상의 치료관련 이상반응 1건(2.1%)**

## [참고] 키트루다 임상 1상 안전성 결과

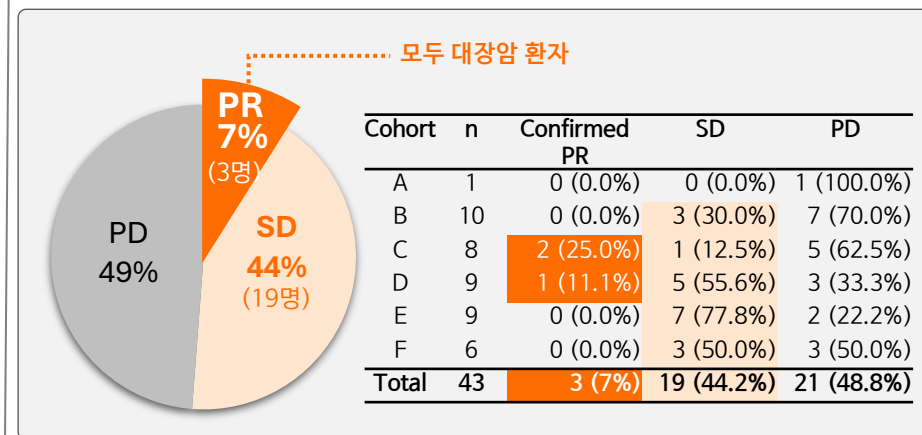
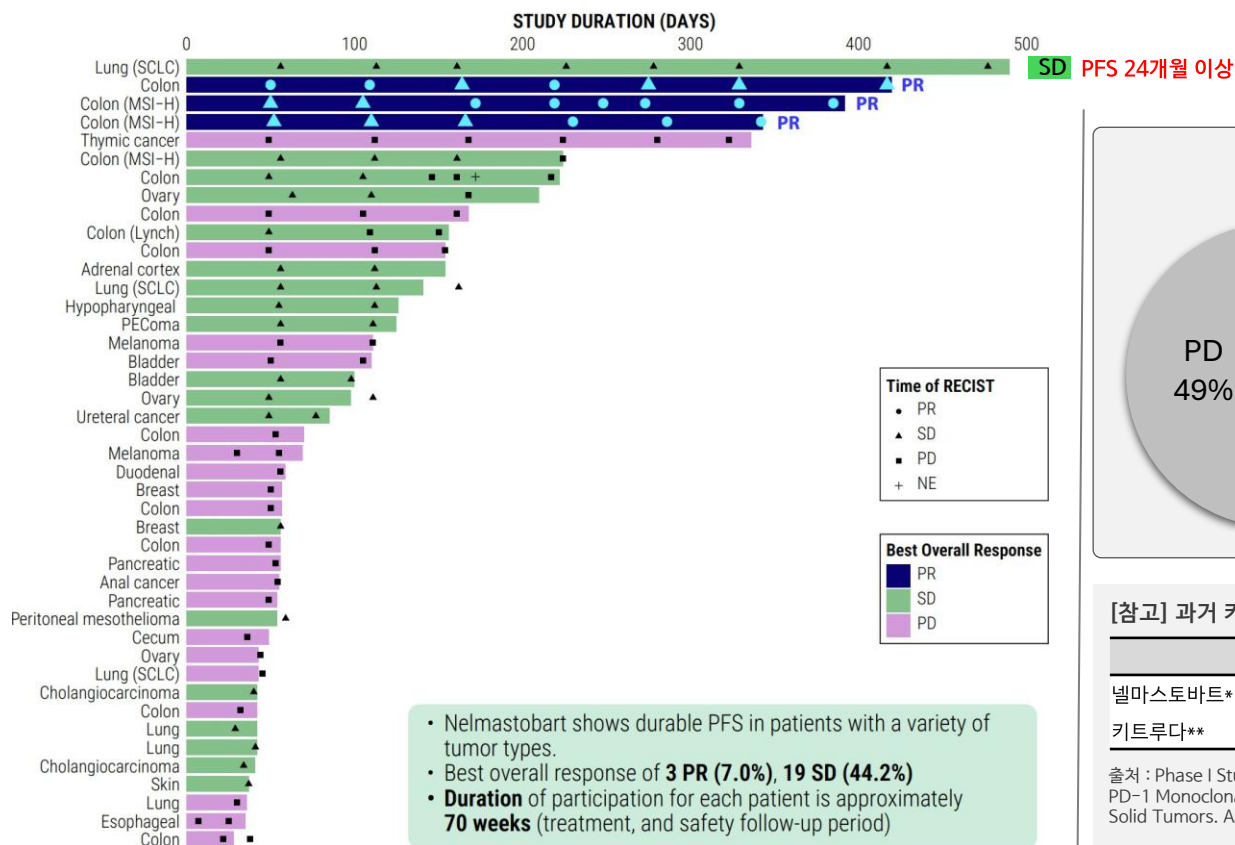
| Adverse event, n (%)  | Pembrolizumab every 2 weeks |                |                  | Pembrolizumab every 3 weeks |                 | Total, N = 30 |
|-----------------------|-----------------------------|----------------|------------------|-----------------------------|-----------------|---------------|
|                       | 1 mg/kg, n = 4              | 3 mg/kg, n = 3 | 10 mg/kg, n = 10 | 2 mg/kg, n = 7              | 10 mg/kg, n = 6 |               |
| Any                   | 3 (75)                      | 3 (100)        | 4 (40)           | 7 (100)                     | 4 (67)          | 21 (70)       |
| Fatigue               | 0                           | 1 (33)         | 4 (40)           | 3 (43)                      | 2 (33)          | 10 (33)       |
| Nausea                | 0                           | 2 (67)         | 1 (10)           | 2 (29)                      | 2 (33)          | 7 (23)        |
| Pruritus              | 2 (50)                      | 1 (33)         | 1 (10)           | 1 (14)                      | 0               | 5 (17)        |
| Decreased appetite    | 0                           | 0              | 2 (20)           | 0                           | 2 (33)          | 4 (13)        |
| Diarrhea              | 0                           | 1 (33)         | 1 (10)           | 0                           | 0               | 2 (7)         |
| Hypothyroidism        | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 1 (17)          | 2 (7)         |
| Asthenia              | 0                           | 0              | 0                | 0                           | 1 (17)          | 1 (3)         |
| Blurred vision        | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Breast pain           | 0                           | 1 (33)         | 0                | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Dizziness             | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Dysgeusia             | 1 (25)                      | 0              | 0                | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Erythema              | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Exertional dyspnea    | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Gait disturbance      | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Gastritis*            | 0                           | 0              | 1 (10)           | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Hypomagnesemia        | 0                           | 0              | 1 (10)           | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Hypotension           | 0                           | 0              | 1 (10)           | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Impaired healing      | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Insomnia              | 0                           | 0              | 0                | 0                           | 1 (17)          | 1 (3)         |
| Muscular weakness     | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Night sweats          | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Nipple pain           | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Pain                  | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Pain in extremity     | 0                           | 0              | 0                | 0                           | 1 (17)          | 1 (3)         |
| Pleuritic pain        | 0                           | 0              | 0                | 0                           | 1 (17)          | 1 (3)         |
| Pneumonitis           | 0                           | 1 (33)         | 0                | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Skin hypopigmentation | 0                           | 0              | 1 (10)           | 0                           | 0               | 1 (3)         |
| Tumor pain            | 0                           | 0              | 0                | 1 (14)                      | 0               | 1 (3)         |
| Vomiting              | 0                           | 0              | 0                | 0                           | 1 (17)          | 1 (3)         |
| Weight decreased      | 0                           | 0              | 1 (10)           | 0                           | 0               | 1 (3)         |

- 키트루다의 TRAEs 발생률 : 70% (21/30)

출처 : Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. AACR 2015

**대장암에서 PR 3명 확인, 소세포폐암 환자(치료목적 사용승인)의 PFS 24개월 이상으로 확인**

## 넬마스토바트 임상 1상 유효성 결과



**[참고] 과거 키트루다 임상 1상 결과와 비교 : 임상 환자군에 차이가 있어 단순 비교가 어려움**

|         | 환자수 | CR | PR | SD |
|---------|-----|----|----|----|
| 넬마스토바트* | 43  | 0  | 3  | 19 |
| 키트루다**  | 30  | 2  | 3  | 12 |

출처 : Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. AACR 2015

\*넬마스토바트는 기존 면역관문억제제로 치료가 어려운 고형암 환자 대상으로 임상 1상 진행 (대장암 등)

\*\*키트루다의 반응 환자는 흑색종, 비소세포폐암 환자들이 대다수이며, 이는 면역관문억제제가 잘 듣는 암으로 알려져 있음

# PR 환자 분석 (대장암) | 임상 1상 결과

치료 전력이 3회 이상인 말기 대장암 환자에게서 PR 도출 (MSI-H 대장암 2명, MSS 대장암 1명)

| Subject #<br>Dose  | Age / Sex  | Diagnosis                   | # of IP<br>Doses | BOR | Cancer History                                                                                                                                                                                                                                               | Tumor Assessment (Central assessment)                                                                                                                                                |
|--------------------|------------|-----------------------------|------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 202-003<br>3 mg/kg | 62 yrs / M | CRC<br>(MSI-H),<br>Stage IV | 28               | PR  | <i>Date of Initial Diagnosis: 13-Nov-2015</i><br><i>Prior Anticancer Therapy:</i><br>1) Dec 2015 – May 2016: 5-FU + Leucovorin<br>2) Aug 2021 – Jan 2022: FOLFOX<br>3) Feb 2022 – Mar 2022: FOLFIRI<br>4) Jul 2022 – Aug 2023: hSTC810                       | 1) Sep 2022 ~ Jan 2023 : SD<br>2) Jan – Aug 2023: PR<br>                                          |
| 101-007<br>6 mg/kg | 51 yrs / M | CRC<br>(MSI-H),<br>Stage IV | 24               | PR  | <i>Date of Initial Diagnosis: 10-Mar-2020</i><br><i>Prior Anticancer Therapy:</i><br>1) Mar 2020 – Apr 2020: FOLFOX + Panitumumab<br>2) May 2020 – Aug 2022: Ipilimumab(2 cycles), Nivolumab (26 cycles)<br>3) Oct 2022 – Oct 2023: hSTC810                  | 1) Dec-2022 ~ Jun-2023: SD<br>2) Jun – Oct 2023: PR<br>                                          |
| 202-009<br>3 mg/kg | 63 yrs / M | CRC<br>(MSS),<br>Stage IV   | 30               | PR  | <i>Date of Initial Diagnosis: 12-Jun-2014</i><br><i>Prior Anticancer Therapy:</i><br>1) Aug 2016 – Mar 2017: FOLFOX + Bevacizumab<br>2) Apr 2019 – Oct 2019: Capecitabine<br>3) May 2020 – Dec 2020: FOLFOX + Bevacizumab<br>4) Aug 2022 – Oct 2023: hSTC810 | 1) Oct 2022 – Feb 2023: PR<br>2) Feb 2023 – SD<br>3) Mar 2023 – PR<br>4) May – Oct 2023: SD<br> |

※ 임상 1상에 참여한 대장암 환자 14명 중 PR 3명, SD 3명이 확인되어 3차 치료 이상 대장암에서 넬마스토바트 단독요법의 ORR 21.4%, DCR 42.9%, mPFS 3.5개월 도출

# 주목할 만한 환자군 | IHC(면역조직화학) 분석 결과

BTN1A1 발현율이 높은 소세포폐암 환자의 PFS 24개월 이상 개선,  
대장암 환자 등에서 화학항암 병용요법의 효능 확인

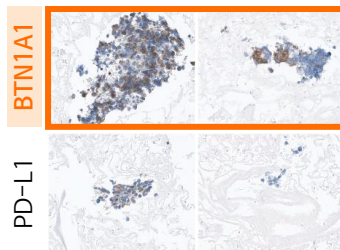
소세포폐암에서 항BTN1A1 치료 효능 입증 → BTN1A1 양성 환자 2명의 PFS 개선

| 환자 구분 | 적응증             | 정보    | 이전 치료                   | 넬마스토바트 투여 용량 | IHC 검사    | BOR       | PFS     |
|-------|-----------------|-------|-------------------------|--------------|-----------|-----------|---------|
| #1    | 소세포폐암 (ES-SCLC) | 75세/남 | 더발루맙+트레멜리루맙 임상 진행       | 10mg/kg      | BTN1A1 양성 | SD (-17%) | 24개월 이상 |
| #2    | 소세포폐암 (ES-SCLC) | 72세/남 | 에토포시드+펄브롤리주맙+올라파립 임상 진행 | 6mg/kg       | BTN1A1 양성 | SD (-11%) | 5.5개월   |
| #3    | 소세포폐암 (ES-SCLC) | 67세/여 | 에토포시드+아테졸리주맙, 러비넥테딘     | 15mg/kg      | PD-L1 양성  | PD        | 1.48개월  |

2차 이상 소세포폐암 표준치료(mPFS 3~3.5개월) 대비 높은 유효성 확인

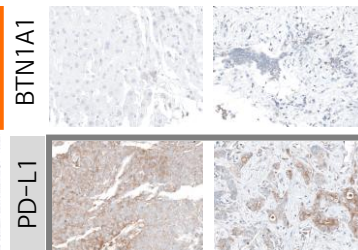
넬마스토바트 Responder

소세포폐암 환자 #2 : SD



넬마스토바트 Non-Responder

소세포폐암 환자 #3 : PD



※ BTN1A1 발현에 따른 효능 확인

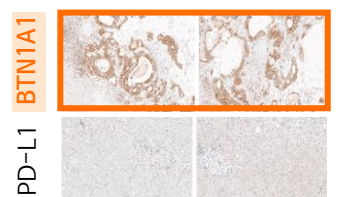
“실제 임상 1상 환자를 통해 얻은 암조직으로 IHC 검사를 진행한 결과, BTN1A1 발현이 잘 되어있는 소세포폐암 #2 환자에게서 넬마스토바트의 치료효과가 확인됐고, 치료가 잘 되지 않은 #3 환자에게는 BTN1A1의 발현이 약하고 PD-L1이 강하게 발현했다는 것을 확인했음”

치료가 어려운 MSS 대장암에서 후속치료 이후 반응 관찰

| 환자 구분 | 적응증       | 정보    | 이전 치료                  | 넬마스토바트 투여 용량 | BOR | 치료종료 후 반응평가 |
|-------|-----------|-------|------------------------|--------------|-----|-------------|
| #4    | 대장암 (MSS) | 75세/남 | 간 전이 / 수술 및 이전 화학요법 2건 | 0.3mg/kg     | PD  | PR          |
| #5    | 대장암 (-)   | 67세/남 | 폐 전이, 이전 화학요법 3건       | 1mg/kg       | SD  | SD (-20%)   |

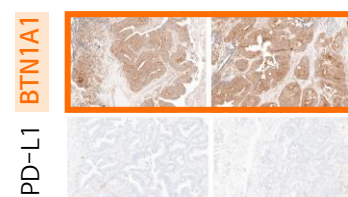
치료종료(EOT) 후 화학항암제 치료에서 특이적 반응 관찰

대장암 환자 #4 : PD → PR



카페시타빈 4주기 후 PR 유지 (카페시타빈의 유효성은 약 5%로 거의 없는 것으로 알려져 있어 넬마스토바트 효과일 가능성 ↑)

대장암 환자 #5 : SD → PD → SD



SD 평가 후 16주차에 PD 전환, 치료종료 후 폴피리 투여, 이후 중앙평가에서 Decreasing SD로 전환(-20%)

※ 항암화학 병용요법의 가능성 확인

“마찬가지로 대장암에서도 BTN1A1 발현이 잘 되어있는 환자에게 넬마스토바트가 치료효과를 낸다는 것을 확인했으며 특히 #4, #5 환자는 치료종료(EOT) 후 후속 화학항암치료에서 반응이 확인됨”

## 넬마스토바트 단독요법의 우수한 안전성 및 내약성, 초기 유효성 신호 확인

### 1

#### 독보적 안전성

- 모든 용량 단계에서 DLT 없음 (최대 15mg/kg)
- 넬마스토바트와 관련된 TESAE(중증이상반응) 및 사망 없음. 3등급 이상의 TRAE(치료관련이상반응) 1건
- 두통, 피로, 졸림, 메스꺼움 등 일반적 경미한 부작용만 존재
- 약물치료지수(Therapeutic index)가 높아 다양한 적응증 개발 가능 (기존 표준치료 또는 방사선과 병용)

### 2

#### 유효성 확인

- 말기 대장암에서 PR(부분관해) 3명, BTN1A1 발현 환자들의 PFS(무진행생존기간) 개선 효과 확인
- 이전에 치료를 많이 받은 이질적 환자군을 대상으로 했음에도 불구하고 넬마스토바트의 강력한 항암 활성 확인
- 기존 면역항암제가 잘 듣지 않는 암종에서도 치료효과 확인 (대장암, 소세포폐암, 난소암 등)

### 3

#### 메커니즘 검증

- BTN1A1의 발현과 넬마스토바트 치료반응의 상관관계 규명 (바이오마커를 활용한 신약개발의 가능성 확인)
- 이에 근거해 대장암과 폐암을 첫 적응증으로 선택, 최적화된 병용요법으로 후속 임상 개발 계획 수립



에스티큐브는 정밀의학에 근거한 면역항암제 개발을 추구합니다.

# Precision-Driven Immuno-Oncology

Targeting Novel Immune Checkpoints to Unlock Anti-Cancer Immunity