

NDR 이후, 우리가 봐야할 것들

Analyst 박병국

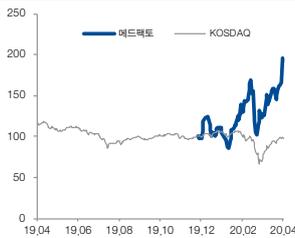
02-3787-2474 bbk1100@hmsec.com

현재주가 (4/24)	69,000원		
상승여력	NA		
시가총액	698십억원		
발행주식수	10,157천주		
자본금/액면가	십억원/500원		
52주 최고가/최저가	70,000원/30,950원		
일평균 거래대금 (60일)	23십억원		
외국인지분율	0.32%		
주요주주	테라젠이텍스 외 7 인		
	34.13%		
주가상승률	1M	3M	6M
절대주가(%)	52.3	83.0	0.0
상대주가(%p)	15.6	98.2	0.0

* K-IFRS 연결 기준

(단위: 원)	EPS(20F)	EPS(21F)	T/P
Before	N/A	N/A	N/A
After	N/A	N/A	N/A
Consensus	N/A	N/A	N/A
Cons. 차이	N/A	N/A	N/A

최근 12개월 주가수익률



자료: FnGuide, 현대차증권

글로벌 파이프라인 수준에 맞게 글로벌 현황을 보자

메드팩토의 NDR을 진행하면서 백토서팁에 대한 기대감과 우려를 모두 확인할 수 있었다. 기대감에 대한 포인트는 1) TGF-β R1 kinase 저해제는 이론 상 모든 암 종에 대해 적용이 가능 2)글로벌 제약사로부터 임상시료 무상지원 3)면역관문 억제제 경쟁사 구조인 아스트라제네카, 머크 2곳과의 공동 임상 연구 4)ASCO, ESMO, SITC 등 올해 지속적인 모멘텀 존재 등이다. 우려감은 1)백토서팁의 원 개발 기관과의 소유권 분할 2)얼리스테이지 수준의 임상 단계 3)코로나 사태로 인한 임상 지연 등이었다. 이 시점에서 우리는 계속 펀더멘탈에 대해 고민해야 하고 핵심에는 글로벌 피어 파이프라인들에 대한 이해가 필요하다. 당사의 이번 보고서는 시장의 관심사인 R&D 모멘텀 시점보다는 백토서팁이 타겟으로 하는 시장의 피어 파이프라인인 1)머크의 키트루다, 2)GSK의 M7824, 3)에자이의 렌비마의 현황 및 의미에 대해 작성되었다.

키트루다, 임핀지, 그리고 M7824 그들의 관계

M7824는 PD-L1/TGF-β 이중항체로서 키트루다+백토서팁, 임핀지+백토서팁과 개념 상 작용기전이 유사한 파이프라인이다. 2019년 2월, GSK가 절반의 판권에 대해 36억 유로의 계약을 체결하면서 다양한 고형암에 대해 임상을 진행하고 있다. 특히, 비소세포암에서는 키트루다, 임핀지 각각을 비교군으로 설정한 임상을 진행하고 있으며 대장암에서는 MSS형(CMS 4형)에서 임상을 진행하고 있다. 이런 글로벌 상황속에서 TGF-β에 대한 니즈는 존재할 수밖에 없고 백토서팁의 향 후 임상 결과와 방향성 설정이 매우 중요한 시점이다. 우리는 어떤 관점에서 어떤 데이터를 봐야 하는지 기준을 제시한다.

에브비의 렌비마는 경쟁자인가 벤치마킹의 사례인가

2018년 5월, 머크와 에자이는 빅 딜을 만들어낸다. 머크가 에자이의 렌비마를 키트루다의 병용파트너로 공동 개발을 하면서 절반의 수익에 대한 권리로 총 57.6억 달러, 업프론트 3억 달러를 제공하는 딜이었다. 렌비마는 비소세포암, 자궁내막암, 위암, 간세포암종 등 다양한 고형암에서 키트루다와 병용임상을 진행하고 있고 그 데이터가 나오고 있다. 기전이 다르지만 키트루다 병용 파이프라인이기 때문에 간접적으로 백토서팁에 영향을 미칠 수 밖에 없다. 각각 임상데이터에 따라 어떤 해석을 할 수 있는지, 그리고 백토서팁의 벤치마킹 사례로 어떤 점을 체크할 수 있는지 제시한다.

요약 실적 및 Valuation

구분	매출액 (십억원)	영업이익 (십억원)	순이익 (십억원)	EBITDA (십억원)	EPS (원)	증감율 (%)	P/E (배)	P/B (배)	EV/EBITDA (배)	ROE (%)	배당수익률 (%)
2015	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2016	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2017	0	-3	-3	-3	-679	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2018	0	-10	-38	-10	-5,663	적자	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2019	0	-13	-14	-12	-1,629	적자	N/A	N/A	N/A	-32.5	0.0

* K-IFRS 연결 기준

백토서팁을 객관적으로 보자

8개의 병용 임상과 1개의 단독임상

NDR을 돌면서 메드팩토의 NDR을 진행하면서 백토서팁에 대한 기대감과 우려를 모두 확인할 수 있었다.
메드팩토에 대한 기대감과 우려감을 동시에 경험 기대감에 대한 포인트는 1) TGF-β R1 kinase 저해제는 이론 상 모든 암 종에 대해 적용이 가능 2)글로벌 제약사로부터 임상시료 무상지원 3)면역관문 억제제 경쟁사 구조인 아스트라제네카, 머크 2곳과의 공동 임상 연구 4)ASCO, ESMO, SITC 등 올해 지속적인 모멘텀 존재 등이다. 우려감은 1)백토서팁의 원 개발 기관과의 소유권 분할 2)엘리스테이지 수준의 임상 단계(적은 환자수 데이터) 3)코로나 사태로 인한 임상 지연 등이었다. 이 시점에서 우리는 계속 펀더멘탈에 대해 고민해야 하고 핵심에는 글로벌 피어 파이프라인들에 대한 이해가 필요하다.

막연한 기대감 보다는 검증이 필요한 시점 백토서팁은 아스트라제네카의 임핀지(진행성 비소세포폐암), 머크의 키트루다(진행성 대장암, 진행성 위암)와 병용 1b/2상을 진행하고 있고 특히 무상으로 임상시료를 지원받으며 협력하고 있는 점이 기대감을 만들고 있다. 이제는 임상을 진행하고 있는 치료군에서의 경쟁현황, 다른 병용 파이프라인에 대해 바라보는 관점이 필요한 시점이다.

〈표1〉 주요 TGF-β 저해제 개발현황

	약물	타겟	회사	단계
저분자 의약품	Galunisertib	TGF-β R1 kinase	일라이릴리	개발 중단
	LY3200882		일라이릴리	phase1(중단 추정)
	Vactosertib		메드팩토	phase1b/2a
	PF-06952229		화이자	phase1
	AZ12601011		아스트라제네카	전임상
	AZ12799734		아스트라제네카	전임상
항체의약품	Fresolimumab	pan-TGF-β(1,2,3)	텐진 바이오	phase1/2
	SAR439459	pan-TGF-β(1,2,3)	사노피	phase1
	NIS793	pan-TGF-β(1,2,3)	노바티스	phase1
	XPA-42-089	pan-TGF-β(1,2)	-	전임상
	M7824	PD-L1/TGF-β 이중항체	머크	phase2
	ABBV151	GARP	에브비	phase1
	-	avb8 Integrins	-	전임상
	-	LAP	-	전임상
	-	CTLA4/TGF-β 이중항체	-	전임상
수용체기반 트랩	AVID200	-	포메이션 바이오	phase1

자료 : Immunity, 현대차증권

1. 비소세포폐암의 강자는 누구인가?

임핀지 병용을 하고 있는 진행성 비소세포폐암

폐암의 84%, 비소세포폐암
글로벌 제약사에게
제일 중요한 시장 중 하나

5월 말에 예정되어 있는 ASCO를 넘어 2020년 한 해가 기대되는 이유는 임핀지, 키트루다와 같이 PD-1/PD-L1 면역관문억제제 병용 1b/2상 데이터가 SITC 등에서 공개될 가능성이 있기 때문이다. 특히 임핀지와 병용을 진행하고 있는 비소세포폐암은 폐암 중 약 84%를 차지하고 있는 큰 시장으로 아스트라제네카에게도 중요한 시장이다.

임핀지 병용,
PD-L1<25%로 발현되는
비소세포폐암에서
ORR 16.7%

백토서팁+임핀지 병용1b상은 이전에 면역관문억제제 치료경험이 없는 진행된 비소세포폐암 환자에게 사용되며 PD-L1<25%인 환자 12명을 대상으로 진행되었다. 용량증량연구(백토서팁 100mg or 200mg bid, 주 5일)로 진행되었으며 작년 SITC에서 ORR 16.7%(2/12, RECIST v1.1) 데이터를 발표하였다. 임핀지는 PD-L1을 차단하는 약물로 PD-L1의 발현이 낮을수록 반응률이 낮기 때문에 의미있는 데이터라고 평가받았다. 2018년 미국 종양학회 저널에서 업데이트된 진행된 비소세포폐암 임핀지 단독 1/2상 데이터를 보면 PD-L1이 25% 이상 발현된 환자 및 25%이하로 발현된 환자에서 ORR이 각각 25.4%, 3.6% 이다.

전이된 비소세포폐암
1차 치료제는
키트루다가
레지멘에 포함

임상은 면역관문억제제 경험이 없는 환자가 대상이므로 현재 FDA에 진행된 비소세포폐암 치료제로 승인된 면역관문억제제와 비교할 필요가 있다. 키트루다는 PD-L1과 상관없이 전이된 비소세포폐암(평편, 비평편)의 1차 치료제 레지멘에 포함되어 있고 PD-L1>1% 절제 불가능한 3기 및 전이된 비소세포폐암에서 단독으로 1차치료제로 승인되었다. 특히 전이된 비평편 비소세포폐암에서 PD-L1 발현과 관계없이 1차 치료제(키트루다+페메트렉세드+카보플라틴 병용)로 신속 승인의 근거가 된 KEYNOTE-021 Cohort G 데이터를 보자.

<그림1> 키트루다의 비소세포폐암 FDA 적응증 라벨

INDICATIONS AND USAGE
KEYTRUDA is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated:
Melanoma
<ul style="list-style-type: none"> for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma. (1.1) for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph node(s) following complete resection. (1.1)
Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
<ul style="list-style-type: none"> in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, as first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations. (1.2) in combination with carboplatin and either paclitaxel or paclitaxel protein-bound, as first-line treatment of patients with metastatic squamous NSCLC. (1.2) as a single agent for the first-line treatment of patients with NSCLC expressing PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) ≥1%] as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations, and is: <ul style="list-style-type: none"> stage III where patients are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation, or metastatic. (1.2, 2.1) as a single agent for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 (TPS ≥1%) as determined by an FDA-approved test, with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA. (1.2, 2.1)

자료 : FDA

KEYNOTE-021 Cohort G를 통해 PD-L1과 관계없이 ORR을 증명

KEYNOTE-021을 통해
PD-L1과 관계없이
1차 치료제로 신속승인

KEYNOTE-021 Cohort G(1/2상)의 컷오프 데이터를 통해 2017년 5월 FDA로부터 전이된 비평편 비소세포폐암 1차 치료제 레지멘에 포함된다. 해당 임상은 오픈라벨로 이전에 치료경험이 없는 진행된 비평편 비소세포폐암 환자 123명을 대상으로 진행되었으며, 키트루다+페메트렉세드+카보플라틴군 60명 vs. 페메트렉세드+카보플라틴군 63명에 무작위로 투여되었다.

ORR
키트루다 포함군 56.7%
미포함군 31.7%
PD-L1 발현과 관계없이
유사한 반응을 확인

2017년 5월 31일 컷오프 데이터(median follow-up 18.7개월, 신속 승인 컷오프 데이터와 다른 값)를 보면 ORR은 키트루다 포함군에서 56.7%, 미포함군에서 31.7%(p=0.0029)를 달성했다. 특히 주목해야할 사항은 환자군의 PD-L1 발현 정도이다. 두 군 모두 PD-L1은 1% 이하, 1-49%, 50%이상 발현된 환자의 비율이 유사하게 구성되었으며, 오히려 키트루다 미포함군(포함군 대비)에서 50%이상 발현된 환자의 비율이 낮고 1%이하 환자의 비율이 높은 것을 보았을 때 PD-L1 발현이 많이 될수록 반응률이 높을 수 밖에 없는 키트루다군에게 반응을 측면에서 불리한 디자인일 수 있다.

그럼에도 불구하고 반응률이 거의 2배 수준으로 나왔고, 정확한 수치는 해당 컷오프데이터에서 공개되지 않았지만 PD-L1 발현과 관계없이 반응률이 고르게 분포되었다고 공개되었다. 이로 인해 PD-L1 발현여부와 관계없이 1차 치료제로 승인받을 수 있었다.

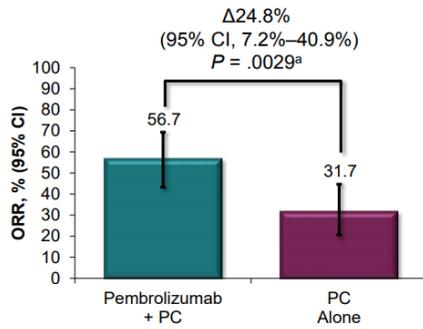
<그림2> KEYNOTE-021 Cohort G 키트루다 포함 군 및 미포함 군의 환자 특성

Baseline Characteristics

	Pembro + PC N = 60	PC Alone N = 63
Median (range) age, y	62.5 (40-77)	66.0 (37-80)
Women	38 (63)	37 (59)
ECOG PS 1	35 (58)	34 (54)
Adenocarcinoma histology	58 (97)	55 (87)
Stage IV disease	59 (98)	60 (95)
Smoking status		
Current or former	45 (75)	54 (86)
Never	15 (25)	9 (14)
Stable brain metastases	9 (15)	6 (10)
PD-L1 TPS		
<1%	21 (35)	23 (37)
1%-49%	19 (32)	23 (37)
≥50%	20 (33)	17 (27)

자료 : Borghaei et al.

Confirmed ORR (RECIST v1.1 by Blinded, Independent Central Review)



Compared with prespecified analysis¹:

- 3 additional responses observed:
 - 1 in pembro + PC arm
 - 2 in PC alone arm
- 1 complete response developed in each arm
- Similar between-arm difference in ORR
- Similar pattern of response across PD-L1 distribution

2. 그렇다면 M7824는?

GSK의 M7824 또한 비소세포폐암에 속도를 내는 상황

PD-L1/TGF-β 인
M7824에 주목해야 할 때

일라이릴리의 깰루니서팁 개발이 공식 중단되고 다음 세대인 LY3200882 또한 개발을 중단했을 가능성이 보여지는 상황에서 백토서팁과 함께 TGF-β 저해제 시장에서 주목되는 M7824는 GSK에 의해 적극적으로 개발되고 있다. M7824는 독일 Merck KGaA의 EMD serono가 개발한 PD-L1/TGF-β를 차단하는 이중항체로 작년 2월 GSK가 절반의 권리에 대해 총 37억 유로 규모의 기술이전을 진행했다.

M7824 역시 다양한
고형암에 적용이 가능,
실제로 임상도 진행 중

M7824 역시 다양한 고형암에 활용될 수 있다는 아이디어로 비소세포폐암, 유방암, 자궁경부암, 전립선암, 방광암, 췌장암, 대장암 등에 임상이 진행되고 있다. 대부분의 임상이 비교적 최근에 개시되고 있다는 점에서 항암제로의 TGF-β 저해제 시장에 대한 관심은 점점 증가할 것이다.

<표2> M7824 주요 임상시험 현황

질환	Stage	사용약물	환자 수	대상	일시	국가
비소세포폐암	phase2	M7824 vs. 더발루맵	350	방사선화학요법으로 1차 치료를 받은 절제불가능한 3기 비소세포폐암	19.04-28.01	글로벌
	phase2	M7824 vs. 펴브롤리주맵	584	PD-L1이 발현된 진행된 비소세포폐암 1차 치료제	18.10-24.04	글로벌
	phase1b/2	M7824 + 화학요법	64	4기 비소세포폐암	19.03-21.10	글로벌
담도암	phase2/3	M7824+젬시타빈+시스플라틴 vs. placebo+젬시타빈+시스플라틴	512	담도암 1차 치료제로의 평가	19.09-23.07	글로벌
	phase2	M7824	141	1차 치료(백금화학요법) 실패한 담도암에 2차 치료제로의 평가	19.03-21.03	글로벌
	phase1	M7824	600	1차 치료(백금화학요법)후 진행된 담도암 환자	15.08-20.07	아시아
유방암	phase1b	M7824+에리블린	20	전이된 삼중음성유방암	18.05-21.10	미국
	phase1	M7824+방사선요법	20	전이된 호르몬 양성, HER2음성 유방암	18.04-20.09	미국
HPV 관련 암	phase2	M7824	135	화학요법 이후 진행된, 절제불가능한 자궁암	20.03-23.03	-
	phase2	M7824	120	HPV 관련 악성종양(자궁경부암, 구강암, 항문암, 질암, 음경암 등)	18.02-23.12	미국

	phase1/2	PDS0101+NHS-IL12+M7824	29	HPV 관련 악성종양	20.04-22.07	미국
전립선암	phase1/2	M7824+BN-Brachyury Vaccine+ALT-803+Epacadostat	113	전이성 거세 저항성 전립선암	18.05-22.12	미국
	phase2	M7824+PROSTVAC(V,F)+CV301	34	재발성 전립선암	18.03-23.12	미국
방광암	phase1	M7824	40	전이되거나 진행된, 절제불가능한 방광암(백금요법 치료후 재발, 진행된 환자)	20.06-23.09	-
췌장암	phase1/2	M7824+M9241+SBRT	52	진행된 췌장암	20.04-25.12	미국
	phase1b/2	M7824+젬시타빈	41	이전에 치료경험이 있는 췌장암	18.05-22.12	미국
대장암	phase1b/2	M7824	74	CMS4형 전이성 대장암 및 msi-h 형 고형암	18.03-20.11	미국
비인두암	phase2	M7824	132	이전 치료경험이 있는 재발성, 전이성 비인두암	20.02-23.01	홍콩
카포시육종	phase1/2	NHS-IL-12+/-M7824	56	진행된 카포시육종	20.03-25.12	미국
전이성, 진행성 고형암	phase1	M7824	114	전이성, 진행성 고형암	16.03-20.12	글로벌
전이성, 진행성 고형암	phase1	M7824	600	전이성, 국소 진행성 고형암	15.08-20.07	글로벌

자료 : Clinicaltrials.gov, 현대차증권

M7824의 임상 방향성에 대해 주목하자

M7824는 M7824는 PD-L1과 TGF-β를 차단하는 점에서 임핀지(항PD-L1 항체)+ 백토서팁, 키트루다(항PD-1 항체)+ 백토서팁의 작용기전과 유사하다. 그렇기 때문에 M7824의 임상 시험 현황이나 결과를 보면서 이들의 방향성을 알고 있을 필요가 있다. 특히 비소세포 폐암 임상에서 M7824는 임핀지와 키트루다에 있어서 경쟁 파이프라인의 성격을 강하게 띤다.

2018 ESMO congress에서 이전에 1차 치료경험(면역항암제 치료경험 없음)이 있는 진행된 비소세포폐암 환자 80명을 대상으로 2차 치료제로서의 M7824를 투약한 임상1상(NCT02517398)의 중간결과가 공개되었다. PD-L1 발현여부와 관계없이 진행된 비소세포폐암에서 2차 치료이상일 때 PD-(L)1 저해 면역관문억제제의 ORR은 12~19% 수준으로 알려져 있는 만큼 해당 결과에 대한 관심은 높았다.

비소세포폐암에서 총 환자수는 80명이며 500mg, 1200mg(2주에 1번 투약)군 각각 40명씩 진행되었다. <표3> **M7824의 ORR은 고무적** 을 보면 1200mg군에서 ORR이 상당히 높은 수준임을 확인할 수 있다. 특히 PD-L1(+)에서 40.7%(11/27), PD-L1 high에서 71.4%(5/7)의 ORR은 매우 고무적이며 이로 인해 1200mg **1200mg를 RP2D로** 가 RP2D로 확정되었다.

<표3> 2018 ESMO Congress, M7824 진행성 비소세포폐암 1상 중간결과

ORR	500mg	1200mg	통합
ALL	20% (8/40)	27.5% (11/40)	23.8% (19/80)
PD-L1(+)	19.4% (6/31)	40.7% (11/27)	29.3% (17/58)
PD-L1 high	33.3% (2/6)	71.4% (5/7)	53.8% (7/13)

자료 : 2018 ESMO, 현대차증권

M7824의 방향성에서 읽을 수 있는 백토서팀의 가치와 방향

M7824의 공격적인 임상
vs. 키트루다
vs. 임핀지

이런 고무적인 데이터를 통해 자신감을 얻은 M7824는 비소세포폐암에서 더욱 공격적으로 2상을 진행하고 있다. 2019년 4월, 방사선화학요법으로 1차 치료를 받은 절제 불가능한 3기 비소세포폐암 환자를 대상으로 임핀지(더발루맵)와 비교하는 임상2상을 진행하고 있다. 뿐만 아니라 2018년 10월, PD-L1이 발현된 진행된 비소세포폐암 환자에게 1차 치료제 목적으로 키트루다(펨브롤리주맵)과 비교하는 임상2상을 진행하고 있다. 위에 적힌 대상 환자군은 각각 임핀지, 키트루다가 단독요법으로 FDA로부터 승인을 받은 적응증이며, M7824는 비교 임상을 통해 그들을 대체하겠다는 의지를 보이는 것이다.

M7824의 임상시험 방향성에서 백토서팀의 가치와 방향성에 대해 알 수 있다. 1)비소세포 폐암 임핀지 병용 임상에서 향후 기대해야 하는 데이터 2)키트루다와의 추가임상 가능성이 현재로서는 중요해 보인다.

<표4> M7824의 진행된 비소세포폐암 임상 현황(vs. 키트루다, 임핀지 포함)

질환	stage	사용약물	환자수	대상	일시	국가
비소세포폐암	phase2	M7824 vs. 더발루맵	350	방사선화학요법으로 1차 치료를 받은 절제불가능한 3기 비소세포폐암	19.04-28.01	글로벌
	phase2	M7824 vs. 펨브롤리주맵	584	PD-L1이 발현된 진행된 비소세포폐암 1차 치료제	18.10-24.04	글로벌
	phase1b/2	M7824 + 화학요법	64	4기 비소세포폐암	19.03-21.10	글로벌

자료 : Clinicaltrials.gov, 현대차증권

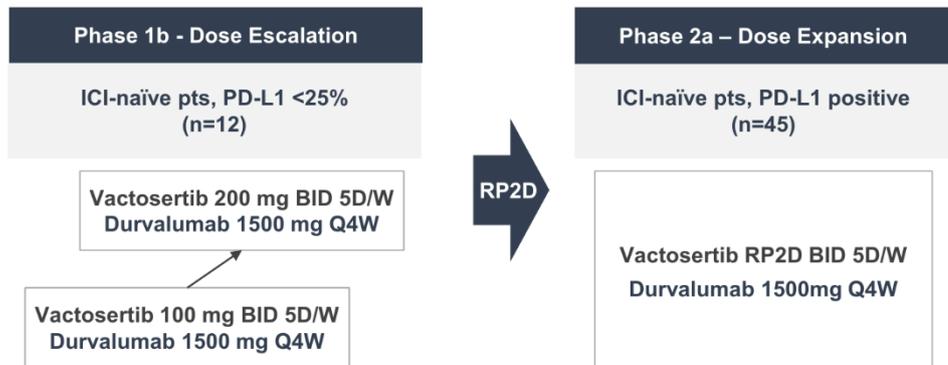
2019 SITC는 PD-L1<25%
2상에서 진행되는
PD-L1(+)
데이터가
중요하다

2019 SITC에서 공개된 임핀지 병용1b상 데이터에서, ORR 16.7%(PD-L1<25%, 2/12, RECIST v1.1)은 임핀지 단독 ORR이 3.6% 수준임을 감안할 때 고무적인 결과다. 다만 위에서 살펴보았듯이 1)키트루다가 전이성 비소세포폐암에서 1차 치료제 레지멘에 포함되어 있고 2)KETNORE-021 Cohort G의 데이터에서 키트루다+페메트렉세드+카보플라틴군의 ORR이 PD-L1 발현여부와 관계없이 56.7%가 나온 점을 감안해야 한다. 즉 임핀지 특성상 PD-L1<25%로 발현된 환자군에서 ORR은 한계가 있을 수 밖에 없다는 점에서 2상에서 공개될 PD-L1(+)
군의 ORR까지 주목해야 한다. 현재 진행되고 있는 2상은 PD-L1(+)
인 환자(n=45)를 대상으로 진행하고 있기 때문에 M7824 1200mg의 1상 결과(NCT02517398)와 비교하여 데이터를 보자.

M7824가 잘 될수록
백토서팁의 가치는
증가한다

뿐만 아니라 M7824가 PD-L1이 발현된 진행된 비소세포폐암 환자에게 1차 치료제 목적으로 키트루다(펨브롤리주맵)과 비교하는 임상2상을 진행하고 있는 만큼 PD-L1(+)
환자군에서 키트루다 단독에게는 TGF-β를 저해하는 백토서팁의 가치가 더 높아질 수밖에 없는 상황이다.

<그림4> 백토서팁+임핀지 1b/2a상 임상 디자인



자료 : B C CHO et al, 2019 SITC

M7824의 약점, 항체의약품

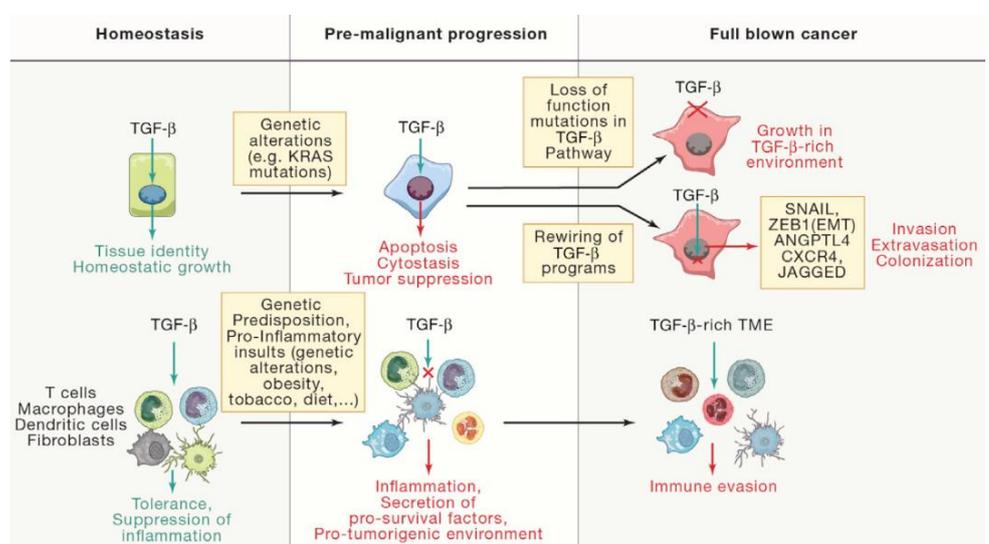
M7824는 항체의약품
반감기가 길어서
지속시간이 길다

M7824와 백토서팁의 가장 큰 차이점은 물질의 분자량이다. M7824는 항체의약품이고 백토서팁은 저분자의약품인 점이 가장 큰 차이이다. 항체의약품의 경우 반감기가 길기 때문에 혈중 지속시간이 길다. 그래서 M7824는 2주에 1번 투약하는 디자인이며, 백토서팁은 5일간 매일투여, 2일 휴약하는 디자인이다.

정상세포에서
TGF-β가 억제되면
중대한 이상반응
초래 가능

TGF-β는 종양세포에서 정상보다 과발현되어 1)EMT(epithelial-mesenchymal transition)과정을 촉진시켜 암의 전이에 기여하며, 2)항암제 내성을 일으키는 암줄기세포를 만드는 역할을 한다. 뿐만 아니라 암세포에서 흔히 볼 수 있는 3)혈관 과발현에도 기여하며 4)암세포에 장벽을 만들어서 항암제 침투를 어렵게 만든다. 다만 TGF-β는 정상세포에서 종양억제, 염증 억제 등 순기능을 하는 물질인만큼 일정농도 이하로 떨어질 경우 중대한 이상반응이 생길 가능성이 있다. 관련하여 많은 쥐 모델 연구가 진행되었으며 TGF-β를 Knock-out(TGF-β 발현과 관련된 DNA 위치를 결합시켜서 RNA 전사 및 TGF-β 단백질 번역을 상실시키는 것)시킨 쥐는 대부분 사망하거나 중대한 이상반응이 발생했다.

<그림5> TGFβ 신호의 암 억제 및 암 촉진 기능 모식도



자료 : Eduard Batlle et al.

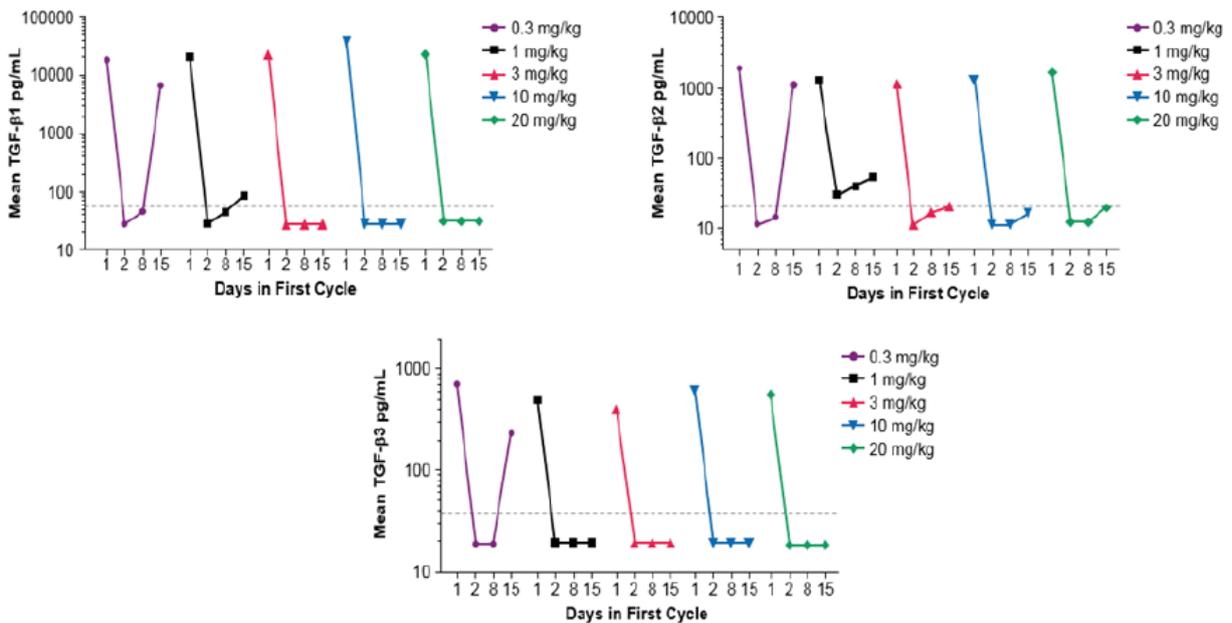
M7824의 RP2D인 1200mg/2wk는 정상세포의 TGF-β를 일정수준 이하로 억제 가능

M7824는 항체의약품의 특성상 암세포 뿐 아니라 정상세포의 TGF-β까지 필요이상으로 억제할 수 있다. <그림6>은 M7824를 0.3mg/kg부터 20mg/kg까지 투약한 환자의 혈중 TGF-β 1, 2, 3의 농도이다. 비소세포폐암에서 M7824의 RP2D가 1200mg임을 감안할 때 60kg이상의 환자는 20mg/kg 수준 이상으로 투약된다고 볼 수 있다. <그림6>에서 알 수 있듯이 3mg/kg의 투약 농도부터 TGF-β 1, 2, 3의 혈 중 농도가 일정 수준 이하로 떨어지고 TGF-β 1, 3는 측정일수인 15일까지 회복될 기미가 보이지 않고 계속 유지된다. 이런 데이터는 M7824의 안전성 측면을 우려하게 하는 근거가 되고 실제로 2018 ESMO에서 공개된 M7824의 안전성 데이터에서 악성 피부종양이 보고되었다.

저분자의약품인 백토서팁은 정상세포의 TGF-β 억제에 상대적으로 안전

저분자 의약품인 백토서팁은 안전성 측면에서 상대적으로 자유로울 수 있고 임상 디자인 또한 5일 투약 후 2일 휴약하는 디자인이기 때문에 정상세포의 TGF-β 억제기능이 완화되는 디자인이라고 볼 수 있다.

<그림6> M7824 투약 후 TGFβ 1, 2, 3의 혈중 농도



자료 : 2018 ASCO

3. 렌비마는 경쟁자인가, 좋은 선례인가

머크 키트루다와 병용을 가장 활발하게 하는 파이프라인, 렌비마

머크의 키트루다
에자이의 렌비마
57.6억 달러 규모의
병용 딜 계약

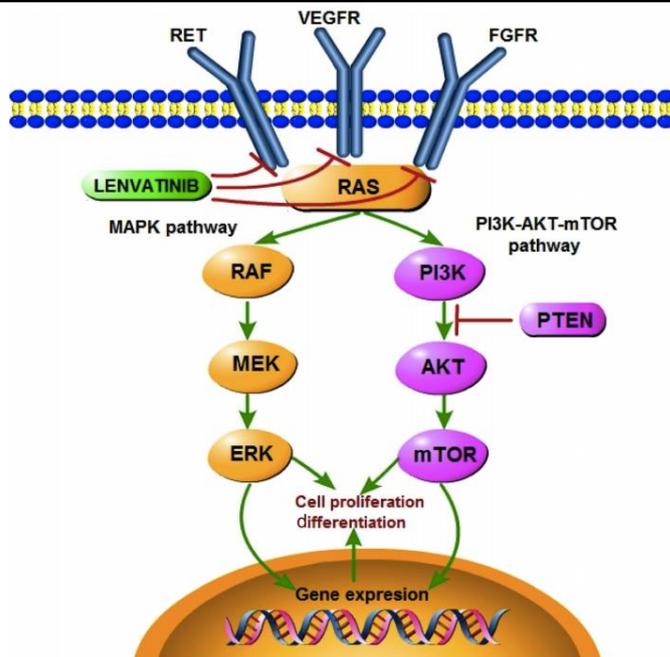
2018년 5월, 머크와 에자이는 빅 딜을 만들어낸다. 에자이의 렌비마에 대해 단독 및 키트루다-렌비마 병용요법 판권에 대해 수익의 절반이 머크에게 귀속되는 조건(공동개발)으로 총 57.6억 달러, 업프론트 3억 달러 규모의 딜이었다. 렌비마 또한 다양한 고형암에서 효능이 있다는 아이디어로 자궁내막암, 간세포암종, 비소세포폐암, 방광암, 위암, 신장암 등 다양한 고형암에서 키트루다와 병용임상을 진행하고 있다.

렌비마,
멀티 kinase 저해제로
기존 혈관생성 저해제에
내성을 막아주는 기전 추가

렌비마는 VEGFR-1~3, FGFR-1~4, RET, c-KIT, PDGFR-β 수용체의 tyrosine kinase를 저해하는 기전이며 멀티 kinase 저해제라고 할 수 있다. 그 중 핵심 저해기전은 VEGFR, FGFR와 관련되어 있으며, 아바스틴 등 다른 혈관생성 저해제와 다른 점은 FGFR-1 차단을 통해 VEGF/VEGFR 저해에 대한 내성을 막아주는 것이다. 이런 기전으로 렌비마는 단독요법으로 절제할 수 없는 간세포암종의 1차 치료제(REFLECT trial)로 승인되는 등 항암제로서의 중요한 역할을 증명해 나가고 있다.

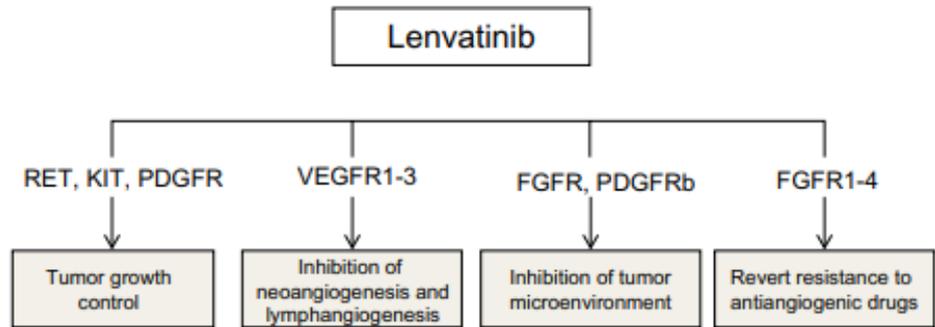
백토서팁의 가능성을 보기위해 렌비마의 자궁내막암, 간세포암종, 비소세포폐암, 진행성 위암의 데이터를 볼 필요가 있다.

<그림7> 렌비마의 분자생물학적 타겟 모식도



자료 : Biologics

<그림8> 렌비마의 타겟에 따른 역할



자료 : Biologics

비소세포폐암, PD-L1 발현과 관계 없는 1차 치료제 시장에 도전

<p>렌비마 단독요법은 비소세포폐암에서 OS, ORR 통계적 유의 실패 PFS 통계적 유의 성공</p>	<p>2014년 ASCO에서 비소세포폐암을 대상으로 렌비마의 임상2상 데이터가 공개되었다. 3차 치료 이상의 목적이었으며 렌비마+표준요법(n=89)과 placebo+표준요법(n=46)을 비교하는 임상이었다. 결과적으로 mOS와 mORR은 통계적으로 유의성을 확보하지 못했지만 mPFS는 20.9주(vs. 7.9주, p<0.001)를 달성하며 통계적 유의성을 확보했다.</p>
<p>렌비마+키트루다 병용은 PD-L1 발현과 관계없이 전이성 비소세포폐암에서 1차 치료제가 목표</p>	<p>2019년 상반기에 렌비마+키트루다 병용요법은 비소세포폐암에서 3개의 임상3상을 개시하며 강한 의지를 보이고 있다. 특히 전이성 비편평 비소세포폐암에서 PD-L1 발현 여부와 관계없이 1차 치료제로 키트루다+페메트렉세드+백금요법이 승인되어 있는 점을 감안했을 때, NCT03829319 3상은 큰 의미가 있다. 해당 임상은 키트루다+페메트렉세드+백금요법에 렌비마를 병용하는 디자인으로 비교군을 키트루다+페메트렉세드+백금요법으로 두었으며 이전에 치료 경험이 없는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 진행하고 있다. 머크가 전이성 비소세포폐암 1차 치료제에 렌비마를 추가하려는 의도가 보인다.</p>

〈표5〉 2014 ASCO, 비소세포폐암(3차 치료 이상 목적) 렌비마 2상 데이터

Median value or percentage	LEN+BSC (n=89)	placebo+BSC (n=46)	P vaule
PFS, weeks (95% CI)	20.9 (15.86, 23.86) n=73 events	7.9 (7.43, 8.14) n=45 events	p<0.001
ORR	10.10%	2.20%	0.1635
DCR	42.70%	19.60%	0.0079
Treatment duration(days)	113	58	Not compared (NC)
serious adverse events(AEs)	52%	46%	NC
Grade 3/4 Aes	69%	50%	NC
Hypertension	17%	0%	
Dyspnea	9%	13%	
Pneumonia	9%	6.5%	
AE 로 인한 치료중단률	24.70%	17.40%	NC

자료 : 2014 ASCO, 현대차증권

<표6> 비소세포폐암 렌비마+키트루다 병용 임상3상 현황

단계	디자인	환자 수	대상	일시	국가
phase3	렌비마+키트루다 (vs. 도세탁셀)	405	이전에 치료경험이 있는 전이된 비소세포폐암	19.06.26-26.02.23	글로벌
	페메트렉세드+백금요법+키트루다+렌비마 (vs. 페메트렉세드+백금요법+키트루다)	726	치료 경험이 없는 전이된 비소세포폐암	19.03.25-24.06.21	글로벌
	렌비마+키트루다 (vs. 키트루다)	620	치료 경험이 없고 PD-L1>1% 전이된 비소세포폐암	19.03.13-24.03.08	미국

자료 : Clinicaltrials.gov, 현대차증권

자궁내막암, MSS형에서 키트루다 병용 ORR 38.3% 증명

MSS형 자궁 내막암
1b/2상에서
ORR 38.3%를 달성,
FDA 신속승인

진행성, 재발성 자궁내막암
1차 치료제 목적으로
19년 4월 임상 3상 개시

MSI-high에서 다양한 암종에서 높은 ORR을 보여 승인된 키트루다는 MSS형에서 상대적으로 매우 낮은 ORR을 보이고 있어서 머크로서는 MSS형에 대한 니즈가 큰 상황이다. 이런 상황에서 렌비마+키트루다 병용 자궁내막암 1b/2상(KEYNOTE-146/Study111)에서 MSS형 ORR을 38.3%를 달성하면서 FDA로부터 이전 치료경험이 있는 MSS형 자궁내막암에 신속승인을 받았다. 키트루다 단독으로서는 ORR이 13% 수준임을 감안했을 때 매우 고무적인 결과라고 할 수 있다.

KEYNOTE-146/Study111 결과에 힘입어 2019년 4월, 렌비마+키트루다 병용요법은 진행성, 재발성 자궁내막암 1차 치료제 목적으로 기존 1차 치료제인 화합요법제와 비교하는 임상 3상을 개시하여 진행중에 있다.

<표7> KEYNOTE-146(Study111) 결과(MSS형 자궁내막암 신속승인 임상)

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks with lenvatinib n=94*
Objective Response Rate	
ORR (95% CI)	38.3% (29, 49)
Complete response rate	10.6%
Partial response rate	27.7%
Response duration	
Median in months (range)	NR (1.2+, 33.1+)†
% with duration ≥6 months	69%

* Median follow-up time of 18.7 months

† Based on patients (n=36) with a response by independent review

+ Denotes ongoing

NR = not reached

자료 : FDA

간세포암종, 1차 치료제인 렌비마 단독 대비 높은 ORR 달성

렌비마 단독은 절제 불가능
간세포암종의 1차 치료제,
키트루다 병용은 ORR30%
달성하며 가능성 중대

렌비마 단독요법은 REFLECT trial을 통해 절제할 수 없는 간세포암종의 1차 치료제로 승인되었다. 그러나 2019 ESMO에서 절제할 수 없는 간세포암종을 대상으로 진행한 렌비마+키트루다 병용 1b상 업데이트 데이터가 공개되었고, 병용 ORR을 30% 달성하였다. REFLECT trial에서 ORR이 24.1%였던 점을 감안했을 때 고무적인 결과이며 특히, 면역항암제 특성상 unconfirmed PR, CR이 발생할 수 있고 이 값을 포함할 경우 ORR은 44.8%까지 달성된다. 이후에 confirmed이 될 가능성이 있기 때문에 다음 업데이트 데이터에서 ORR의 상승을 기대해 볼 수 있다.

절제 불가능한 간세포암종
1차 치료제 목적으로
18년 말 임상3상 개시

1b상에서 병용의 가능성이 확인되고 있는 있으며 2018년 말, 렌비마+키트루다 병용요법은 절제할 수 없는 간세포암종에서 1차 치료제 목적으로 렌비마 단독요법을 비교군으로 두는 임상3상을 개시했다.

〈그림9〉 2019 ESMO, 절제 불가능한 간세포암종에서 렌비마+키트루다 병용 업데이트

Response Parameter, n (%)	LEN + PEMBRO (n = 67) mRECIST Per Investigator
ORR (CR + PR + unconfirmed PR or CR) ^a Best Overall Response	30 (44.8)
CR	4 (6.0)
PR ^a	26 (38.8)
Stable disease	25 (37.3)
Progressive disease	6 (9.0)
Unknown/not evaluable	6 (9.0)

^aIncludes unconfirmed partial responses (2 patients).
CR, complete response; (m)RECIST, (modified) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [Lencioni et al. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52-60]; ORR, objective response rate; PR, partial response.

자료 : 2019 ESMO, 현대차증권

위암, MSS형에서 높은 ORR 가능성

MSS형 진행성 위암에서
ORR 70%(n=27) 달성,
전체 환자 mPFS 6.9개월

2020 ASCO Gastrointestinal Cancers 심포지엄에서 진행성 위암 환자들 대상으로 렌비마+ 키트루다 병용 임상2상 데이터가 공개되었다. 총 29명의 환자 중 MSS형은 27명, MSH-high형은 2명이었으며 14명은 1차 치료, 15명은 2차 치료로서 렌비마+키트루다 병용요법이 동일용량으로 투약됐다. ORR은 MSS형(n=27명) 70%, 전체환자(n=29)에 대해 69%를 달성했다. 전체환자에 대해 mPFS는 6.9개월이었다.

절반 수준이 1차 치료였던 점을 감안했을 때 mPFS는 아쉬운 점이 있지만 MSS형에서 69%의 높은 ORR을 달성하여 키트루다가 반응물이 나오지 않는 MSS형에서 좋은 ORR의 가능성을 확인했다고 판단된다. 또한 PD-L1(+) 진행성 위암에서 키트루다 단독 ORR은 15% 수준임을 참고하여 보면 PD-L1발현 여부와 관계없이도 좋은 ORR을 달성한 것으로 보인다.

렌비마 사례를 통해 판단할 수 있는 점

렌비마는 딜 이전에
고형암 Open label을 통해
병용 가능성 증명

에자이-머크의 딜은 2018년 5월에 발표되었다. 우리는 그 시점 이전에 진행된 렌비마+키트루다 병용임상에 대해 볼 필요가 있다. 딜이 일어나기 전에 개시된 임상은 총 5개가 있으며 그 중 3개는 KEYNOTE 시리즈 임상이다. 5개의 임상은 고형암을 대상으로 진행되었으며 모두 open label 임상이다. 머크는 5개의 open label 임상의 중간데이터를 지속적으로 확인하면서 가능성을 검토했을 것이고 결국 딜을 만들었다.

백토서팁의 추가 병용임상
진행 여부는 중요한
검증 포인트가 될 것

백토서팁은 아스트라제네카, 머크 등 글로벌 제약사와 임상시험을 협력하면서 주목을 받고 있다. 회사의 내부적인 방향성은 알기 어렵지만 투자자들은 딜의 가능성을 조심스럽게 검토하고 있을 것이다. 딜이 실제로 일어날 수 있는지, 그 시점은 언제일 지 아는 것이 불가능한 상황에서 그 가능성을 검토하기 위해서는 글로벌 제약사 파이프라인과 추가적인 임상을 진행하는 지도 유심히 지켜보아야 할 것이다.

<표8> 딜 이전 렌비마+키트루다 병용 임상 현황

시작일시	임상	대상	단계	형태	환자수	국가
2017.02	KEYNOYTE-524	간세포암	phase1b	open label, single group	30	일본
2017.01	KEYNOYTE-523	절제 불가능한 고형암	phase1	open label, single group	6	일본
2015.07	KEYNOYTE-146	폐암, 방광암, 신장암, 자궁내막암, 두경부암 등을 포함하는 고형암	phase1b/2	open label, multi center	150	글로벌
2017.04	NCT03006887	고형암	phase1b	open label, single group	6	일본
2016.09	NCT02811861	신장암	phase3	open label, multi center	735	글로벌

자료 : Clinicaltrials.gov, 현대차증권

4. MSS형에서의 기회, 특히 대장암

키트루다, MSI-high형 대장암에서 1차 치료제 가능성 증명

KETNOTE-177
MSI-high형 4기 대장암
1차 치료제 디자인 임상

2020년 4월, 머크는 KEYNOTE-177 임상3상 결과에 대해 공개하였다. KEYNOTE-177은 MSI-high형인 4기 대장암 환자가 대상이며 1차 치료제로서 키트루다 단독요법을 평가하는 임상이다. 비교군으로는 표준요법(mFOLFOX6 or FOLFIRI, with or without 아바스틴 or 세톡시맵)중 임상의가 선택하는 것으로 하였다.

키트루다 단독
MSI-high형 4기 대장암에
PFS 개선을 통계적 증명

1차 평가지표는 PFS와 OS 개선 여부이며, 구체적인 데이터는 공개되지 않았지만 DMC가 진행한 중간분석 결과에서 1차 평가지표 중 하나인 PFS에서 통계적인 우위성을 확보하였고 임상적인 개선 또한 달성하였다고 발표하였다. OS에 대한 결과는 공개되지 않았으며 임상 변경없이 계속 진행한다. 안전성 측면에서도 이전 데이터들에 비해 특별한 것이 없었다.

MSI-high 대장암에서
1차 치료제가 아니었지만
KEYNOTE-177을 통해
1차 치료제 승인
가능성 증대

키트루다는 다양한 절제 불가능하거나 전이된 고형암을 대상으로 MSI-high형에서 ORR을 입증하여 FDA로부터 신속승인을 받았다. <그림10>은 FDA로부터 MSI-high에 대한 키트루다의 적응증 라벨이다. 그 중 대장암은 fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan으로 치료를 받은 뒤 진행된 MSI-high형 대장암으로 라벨이 승인되어 있다. 그러나 KEYNOTE-177 임상3상에서 고무적인 DMC 중간 분석 결과를 통해 절제할 수 없거나 전이된 MSI-high형 대장암에서 키트루다 단독요법이 1차 치료제로 될 수 있는 큰 가능성을 확인했다.

<그림10> 키트루다의 FDA MSI-high형 적응증 현재 라벨

Microsatellite Instability-High Cancer

- for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient
 - solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options,¹ or
 - colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.¹ (1.8)
- Limitations of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI-H central nervous system cancers have not been established. (1.8)

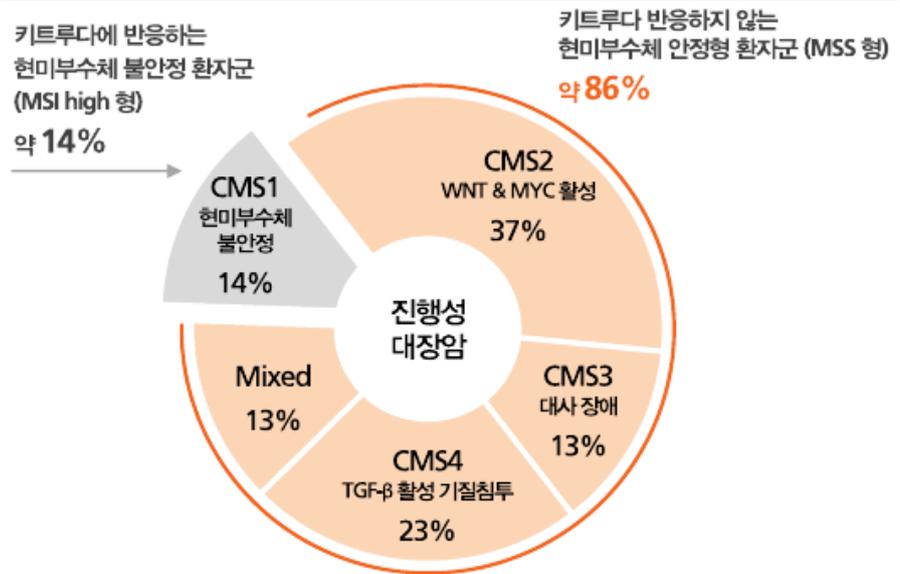
자료 : FDA

MSI-high와 다르게
MSS형에서는
여전히 반응을 데이터 부재

특히 M7824의
CMS4형에서의 임상결과
키트루다에게 성가실 예정

키트루다가 MSI-high형에서 계속 좋은 데이터를 만들고 있는 반면 MSS형, 특히 대장암에서는 아직 뚜렷한 성과를 보이고 있지 않고 키트루다 단독은 ORR이 0% 수준이다. 진행성 대장암에서 MSI-high형은 14% 수준, MSS형은 86% 수준임을 감안할 때 키트루다는 MSS형에서 반응률을 높이는 것이 큰 과제일 것이다. 특히 2018년부터 M7824가 MSS형 중 일부인 CMS4형 전이성 대장암을 대상으로 임상 1b/2상(NCT03436563)을 진행하고 있는 점 또한 주목할 필요가 있다. CMS4형은 TGF-β와 관련이 있는 유전형으로 알려져 있고 진행성 대장암에서 차지하는 비율이 23% 수준이므로 M7824가 여기서 고무적인 데이터가 나온다면 머크 입장에서는 시장 선점의 기회를 내주게 된다.

〈그림11〉 진행성 대장암 유전형 분류



자료 : 메드팩토

향 후 공개될 2상 데이터가 SITC 1b상 중간결과 수준의 패턴을 유지한다면?

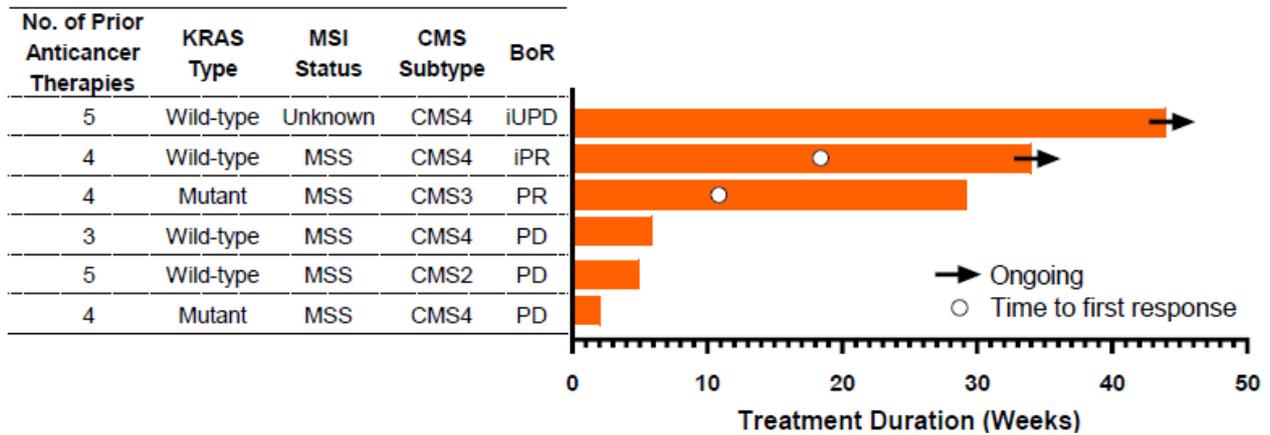
MSS형 대장암
1b상 중간결과에서
백토서팁+키트루다 병용의
가능성 확인

작년 SITC에서 공개된 키트루다 병용임상은 전이성 대장암, 확산성 위암, 위식도암 환자를 대상으로 진행된 1b/2a상이며, 1b상 중간결과가 공개되었다. 평가가 가능한 전이성 대장암 6명의 환자 중 5명이 MSS형이었고 6명 중 2명에게서 부분 반응이 나타났다. ORR은 RECIST v1.1에서 16.7%, iRECIST에서 33.3%였다. 질병조절률(24주)은 33.3%였다. MSS형에서 키트루다 단독의 경우 반응률이 0% 수준임을 감안할 때 유효성 측면에서 가능성을 볼 수 있었다. 면역환경에서도 암세포의 Granzyme B와 CD8+ T세포의 침윤이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

진정한 증명은 2상 데이터
특히 CMS4형의
ORR 확인 필요

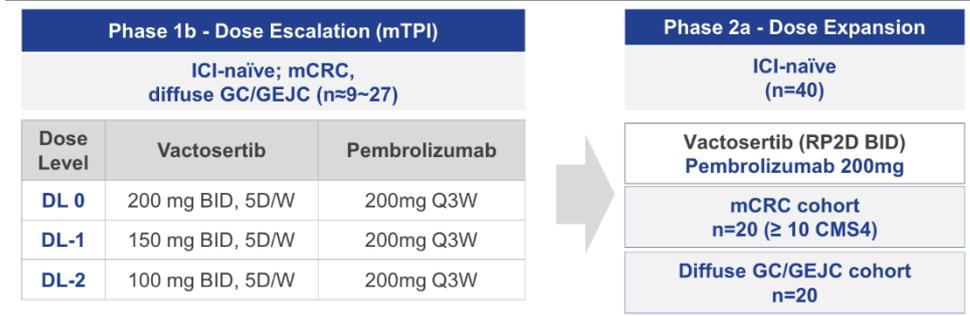
다만 1b상 중간결과의 환자수는 6명에 불과했고, 아직까지 ORR의 표준인 RECIST v1.1로 보면 1명에게 객관적반응을 입증했다는 한계점이 있다. 따라서 이제는 지금 진행하고 있는 2상에 주목해야할 때이다. 특히 2상에서 전이된 대장암 환자 20명 중 10명 이상을 CMS4형으로 진행할 계획이기 때문에 그 결과가 주목된다.

<그림12> 전이성 대장암의 유전형 분류와 치료 지속기간



자료 : Sunjin Hwang et al.

<그림13> 백토서팁+키트루다 1b/2a상 임상 디자인

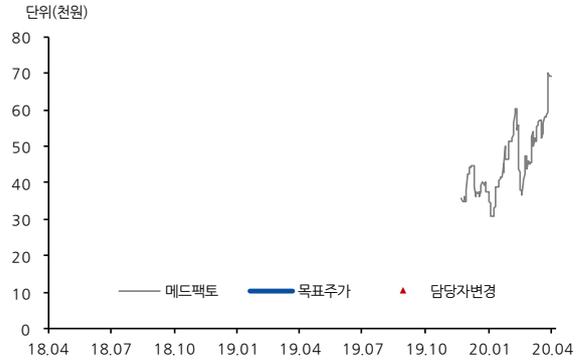


자료 : Sunjin Hwang et al.

▶ 투자의견 및 목표주가 추이

일자	투자의견	목표주가	과리율(%)	
			평균	최고/최저
2020.04.03	NOT RATED	-		
2020.04.27	NOT RATED	-		

▶ 최근 2년간 메드팩토 주가 및 목표주가



▶ Compliance Note

- 동 자료는 기관투자가 또는 제3자에게 사전제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료에 언급된 종목의 지분율 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료에 언급된 종목의 유가증권(DR, CB, IPO, 시장조성) 발행과 관련하여 지난 6개월간 중간사로 참여하지 않았습니다.
- 조사분석 담당자는 해당종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
- 이 자료에 게재된 내용들은 자료작성자 박병국의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다.

▶ 투자의견 분류

- ▶ 업종 투자의견 분류 현대차증권의 업종투자의견은 3등급으로 구분되며 향후 6개월간 업종 펀더멘털과 업종주가의 전망을 의미함.
 - OVERWEIGHT: 업종 펀더멘털의 개선과 함께 업종주가의 상승 기대
 - NEUTRAL: 업종 펀더멘털상의 유의미한 변화가 예상되지 않음
 - UNDERWEIGHT: 업종 펀더멘털의 악화와 함께 업종주가의 하락 기대

- ▶ 현대차증권의 종목투자의견은 3등급으로 구분되며 향후 6개월간 추천기준일 증가대비 추천종목의 예상 상대수익률을 의미함.
 - BUY: 추천일 증가대비 초과수익률 +15%P 이상
 - MARKETPERFORM(M.PERFORM): 추천일 증가대비 초과수익률 -15% ~ +15%P 이내
 - SELL: 추천일 증가대비 초과수익률 -15%P 이하

▶ 투자등급 통계 (2019.04.01~2020.03.31)

투자등급	건수	비율(%)
매수	142건	89.9%
보유	16건	10.1%
매도	0건	0%

- 본 조사자료는 투자자들에게 도움이 될 만한 정보를 제공할 목적으로 작성되었으며, 당사의 사전 동의 없이 무단복제 및 배포할 수 없습니다.
- 본 자료에 수록된 내용은 당사가 신뢰할 만한 자료 및 정보로 얻어진 것이나, 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 투자자 자신의 판단과 책임하에 최종결정을 하시기 바랍니다.
- 본 자료는 어떠한 경우에도 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다.