

Kinase저해제 개발기업의 가치

Analyst 박병국

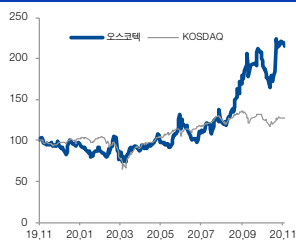
02-3787-2474 bbbk1100@hmsec.com

현재주가 (11/17)	51,500원
상승여력	34.0%
시가총액	1,504십억원
발행주식수	29,200천주
자본금/액면가	15십억원/500원
52주 최고가/최저가	53,600원/17,600원
일평균 거래대금 (60일)	28십억원
외국인지분율	8.37%
주요주주	김정근 외 6인 17.00%
주가상승률	1M 3M 6M
절대주가(%)	12.4 75.5 120.1
상대주가(%)	11.7 74.5 81.4

* K-IFRS 개별 기준

(단위: 원)	EPS(20F)	EPS(21F)	T/P
Before	N/A	N/A	
After	-407	-625	69,000
Consensus	N/A	N/A	67,000
Cons. 차이	N/A	N/A	3.0%

최근 12개월 주가수익률



자료: FnGuide, 현대차증권

목표주가 69,000 원 커버리지 개시. Kinase 저해제 개발기업의 가치로 평가하자

- 오스코텍에 대한 투자의견 BUY, 목표주가 6만 9천원으로 신규 커버리지 개시
- 목표 시가총액은 2조 760억 원이며 레이저티닙 1조2,667억 원, SYK저해제 8,093억 원 반영
- SYK저해제 2a상 성공시 파이프라인 가치는 1조 5,087억 원으로 상향. 목표주가 94,000원 가능
- 오스코텍의 기업가치는 레이저티닙, SYK저해제 등 신약 가치로 산정. 레이저티닙 병용에 이어 SYK저해제 2a상에서 고무적인 결과 공개 시 Kinase 저해제 개발능력에 대한 밸류에이션 필요
- 미국 바이오텍 룩소온콜로지는 kinase 저해제 개발능력을 인정받아 19년 2월 일라이릴리에게 80억 달러에 M&A, 유사 기업인 TPTX는 초기 임상 kinase 저해제 3개를 가진 지금 시가총액이 50억 달러 수준. 오스코텍의 현재 시가총액은 약 13.5억 달러 수준으로 저렴하다고 판단됨

레이저티닙 병용: 글로벌 블록버스터의 향기

- 지난 ESMO에서 공개된 레이저티닙과 안센의 아미반타맵 1상 결과는 1차 치료제 ORR 100% (vs. 타그리소 1차 ORR 77%), 치료제가 없는 타그리소 내성 환자에서 ORR 36%를 공개
- 이젠 뇌전이 데이터에 주목. ASCO에서 레이저티닙 단독은 매우 고무적인 데이터 공개한바 있음
- 경쟁약물 타그리소는 절제 가능한 환자의 보조요법 3상을 크게 성공하며 지난 10월, FDA 우선 심사리뷰가 개시됨. 레이저티닙은 절제 불가능한 환자에 대한 임상만 진행하고 있는 상황이며 향후 절제 가능한 비소세포폐암 임상 진출도 지켜볼 포인트

SYK 저해제: kinase 선택성의 끝판왕을 증명해줄 시험대

- 내년 1월11일 JP모건 컨퍼런스에서 류마티스 관절염 2a상에 대한 데이터를 공개할 예정
- 이번 2a상을 기대하는 이유는 kinase 저해 선택성 때문. 오스코텍의 물질은 SYK저해수준(IC₅₀)이 6.2나노몰로 다른 Kinase에 비해 수백, 수천배 수준으로 저해 선택성 높음
- 류마티스 관절염에서 SYK 저해기전의 지속적인 실패가 이어졌으며 주요 원인은 안전성. 뿐만 아니라 유사기전인 JAK저해제는 동 질환에 승인된 3개의 약물이 있지만 감염 등 온타겟 독성이 유의미하게 나타남. 예자이의 린보크의 경우 MTX 무경험자에게 유효성을 증명했으나 안전성 이슈로 MTX 이후 치료제로 승인될 정도
- 오스코텍의 SYK저해제 1상 안전성 데이터는 경증 수준으로 우수했음. 다만 7일 다회 투여군에서 치료중단이 1건 발생했으며 200mg 하루 2회 투여군. 온, 오프타겟 여부는 분석 안 함

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 (%)
2018	12	2	1	2	40	흑전	558.6	15.1	243.2	3.5	0.0
2019	4	-14	-15	-14	-532	적전	NA	13.2	NA	NA	0.0
2020F	11	-12	-12	-11	-407	적지	NA	36.1	NA	NA	0.0
2021F	4	-18	-18	-18	-625	적지	NA	63.0	NA	NA	0.0
2022F	3	-19	-19	-18	-662	적지	NA	296.2	NA	NA	0.0

* K-IFRS 개별 기준

밸류에이션: 레이저티닙, SKI-O-703**<표1> 오스코텍 기업가치**

	신약 가치 (단위:십억원)
레이저티닙	1266.7
SKI-O-703	809.3
기업가치	2076.0
회석기준 발행주식수(단위: 천)	30274
추정주당가치(단위: 원)	68573.8
목표주가(단위: 원)	69,000

자료: 현대차증권

〈표2〉 레이저티닙 rNPV 밸류에이션에 사용한 가정

시장관련	레이저티닙 병용요법에 대해서만 추정하고 단독요법은 추정에서 제외 미국에서 EGFR TKI 용법에 맞춰서 1 년만기(인원찾기위한 가정) 복용인원은 2019 년 6830 명(총 복용인원 추정 아님)으로 추정, 이후 6000 명대로 유지 NSCLC 연평균 성장률 3%로 가정 타그리스의 피크 매출(2025 년 도달)에서 절제 불가능한 환자 매출은 전체의 54% 수준 타그리스 2025 년 절제 불가능한 환자의 매출은 약 43 억 달러로 예상되며 이 중 1 차 치료제로서의 비중은 90%로 추정 1 차 치료제로서의 타그리스는 23 년에 peak M/S 에 이르며 91% 추정, 27 년부터 3%로 동일하게 성장 2 차 타그리스 처방 환자수는 2 년 전 비 타그리스 TKI 로 치료받은 환자수와 유사할 것으로 가정
허가관련	20 년 3 상 진입 22 년 허가신청 23 년 허가, 출시
임상 성공률	Nature biotechnology 의 항암제 참고하여 조정
로열티	15%
법인세	20%
WACC	8.4%
Terminal 성장률	0%
오스코텍 귀속가치	1 조 2667 억 원

자료: 현대차증권

〈표3〉 오스코텍 레이저티닙 밸류에이션

단위 : 10 억 원	factor	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	...	2033
제품 예상 매출액						1107.3	2587.8	3590.7		7096.8
계약금 및 milestone 인식 조건 (임상, 허가, 판매)		38.6	28.8	138.3	138.3			58.2		
		3 상개시		허가신청	허가, 출시					
royalty	15%	0.0	0.0	0.0	0.0	66.4	155.3	215.4		425.8
법인세율 차감 수익	20%	30.9	23.0	110.6	110.6	53.1	124.2	218.9		340.6
할인율 차감 FCF		30.9	21.2	94.1	86.9	38.5	83.0	134.9		119.4
rNPV		1445.3								
Terminal Value		1421.2								
3 상진입 NPV(1/2 상성공)	100%									
허가신청 NPV(3 상성공)	50%									
승인 NPV(승인 성공)	50%									
원화환산수익(10 억)	1150	1459.3								
오스코텍 귀속가치	86.8%	1266.7								

자료: 현대차증권

〈표4〉 SKI-O-703 rNPV 밸류에이션에 사용한 가정

시장관련	SYK 저해제는 시장은 JAK 저해제 시장규모로 가정하였으며 2019 년 23 억 달러에서 2026 년 63 억 달러 가정 2a 상에서 유효성 데이터 확보를 가정할 경우 MTX 불응성 환자에 처방이 가능할 것이라고 가정 2a 상에서 안전성 데이터 확보를 가정할 경우 MTX 와 동등한 지위에서 처방이 가능할 것이라고 가정 에브비의 필고티닙 기술이전 사례를 벤치마킹하여 2021 년 라이선싱 아웃을 가정하였으며 총 계약규모 10 억 달러, 업프론트 1 억 달러, 로열티 12% 를 가정 임상단계 및 허가 일정은 에브비의 린보크의 사례를 벤치마킹하여, 2 상 데이터 공개 후 4 년 뒤 미국 출시 가정
허가관련	21 년 2a 상 데이터 공개 22 년 3 상 개시 24 년 허가신청 25 년 허가 및 출시
임상 성공률	Nature biotechnology 의 자가면역질환 참고하여 조정
로열티	12%
법인세	20%
WACC	8.4%
Terminal 성장률	0%
오스코텍 귀속가치	8093 억 원

자료: 현대차증권

〈표5〉 오스코텍 SKI-O-703 밸류에이션

단위 : 10 억원	factor	2021	2022	2023	2024	2025	2026	...	2031
제품 예상 매출액(백만달러)						700.0	1355.7		4121.1
제품 예상 매출액(10 억 원)	1150					805.0	1559.1		4739.3
계약금 및 milestone		115	135		336	202	121		
인식 조건(임상, 허가, 판매)		계약금	3 상개시		허가신청	허가 및 판매			
royalty	12%					96.6	187.1		568.7
법인세율 차감 수익	20%	92.0	107.6		269.1	238.7	246.3		455.0
할인율 차감 FCF		92.0	99.3		211.3	172.9	164.5		203.1
3 상개시 NPV(2 상성공)	34%	65.0							
허가신청 NPV(3 상성공)	23%	49.1							
허가 NPV(허가성공)	21%	312.2							
Terminal Value	0%	506.0							
오스코텍 귀속가치	87%	809.3							
<i>2a 상 성공 시</i>									
3 상개시 NPV(2 상성공)	70%	133.9							
허가신청 NPV(3 상성공)	48%	101.2							
허가 NPV(허가성공)	38%	573.5							
Terminal Value	0%	929.6							
오스코텍 귀속가치	87%	1508.7							

자료: 현대차증권

Kinase 저해제 개발능력에 가치를 줄 때입니다

미국 kinase 저해제 개발 기업의 가치를 보자

이제는 Kinase 저해제
개발능력에 대한
가치평가가 필요한 때

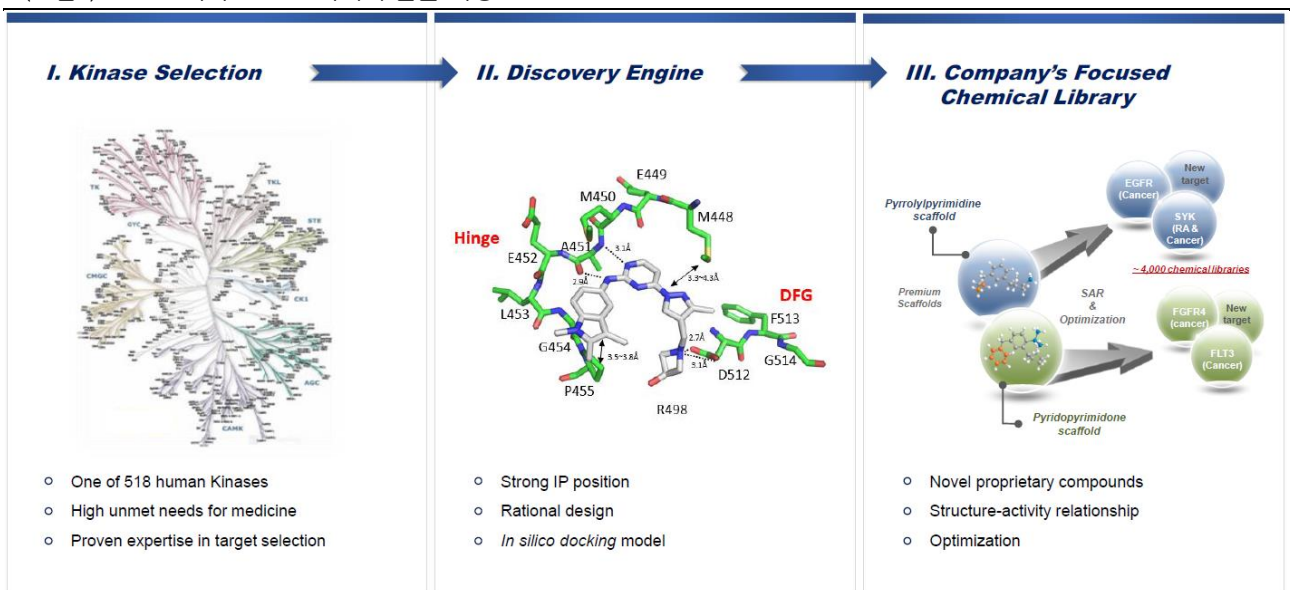
오스코텍은 메인 파이프라라인인 레이저티닙과 SYK저해제, AXL/FLT-3 저해제 등 임상단계에 진입한 파이프라라인의 신약가치로 평가된다. 다만 레이저티닙에서 증명해주었듯이 오스코텍은 저분자 의약품에서 가장 핵심적인 역할을 하고 있는 Kinase 저해제에 대해 안전성과 유효성에 대한 압도적인 개발능력을 가지고 있고 올해 말이나 내년 JP모건 컨퍼런스에서 공개될 SYK 저해제의 데이터에 따라 Kinase 저해제 개발 능력에 대한 밸류에이션도 가능해 보인다.

면역항암제가 대두되지만
여전히 Kinase 저해제의
지위는 견고

Kinase 저해제는 세포의 기능을 조절할 수 있어서 항암제와 염증성질환 등 다양한 분야에서 약으로 활용되고 있다. 최근 키트루다 등 3세대 항암제인 면역항암제 및 세포치료제가 기술적으로 주목을 받으면서 전통적인 유기합성 의약품인 저분자의약품 Kinase 저해제는 상대적으로 덜 주목하는 경향이 있다.

그러나 1)명확한 작용기전 2)높은 반응률 3)간편한 생산공정으로 인해 여전히 큰 시장을 형성하고 있으며 특히 최근 M&A, 기술이전 등 달의 사례를 보면 상대적으로 경험이 부족하고 작은 규모를 가진 한국 제약/바이오 산업에서 오히려 유리할 수 있다는 생각을 할 수 있다.

〈그림1〉 오스코텍의 Kinase 저해제 발굴 과정



자료: 오스코텍

일라이릴리-록소 온콜로지 M&A 사례

Kinase 저해제 개발기업
록소 온콜로지,
일라이릴리로
80억 달러에 M&A

Kinase 저해제를 잘하는 회사 중에 미국의 록소 온콜로지라는 기업이 있었다. 이 기업의 메인 파이프라인은 희귀 돌연변이로 분류되는 NTRK gene fusion으로 발생하는 고형암에 사용되는 TRK 저해제(tropomyosin receptor kinase) 라로트렉티닙이다. NTRK gene fusion의 경우 한 암종에서는 대부분 1% 이내에서 나타나지만 여러가지 암종에서 나타나며 라로트렉티닙 이전에는 약이 없던 치료군이었다. 록소 온콜로지는 2개의 임상2상(SCOUT, NAVIGATE)에서 암 종 관계없이 NTRK gene fusion이 일어난 고형암 환자를 모집하여 진행한다.

록소는 첫번째 12개 고형암을 가진 55명에 대해 통합적으로 유효성 평가를 진행했고 ORR 75%를 달성했으며 해당 데이터를 기반으로 2017년 10월 FDA에 NDA(품목허가신청)을 한다. 그로부터 한 달 뒤, 베링거 인겔하임은 1세대인 라로트렉티닙과 1/2상이 진행중이었던 2세대 TRK 저해제인 셀리트렉티닙을 기술이전하였다. 미국 절반 판권 및 미국 이외 판권에 대해 총 규모 15.5억 달러의 달이었으며 계약금만 4억 달러였다.

그 후 2018년 11월, 라로트렉티닙은 FDA로부터 가속승인되었으며 2상 55명의 ORR 75%의 결과였다. 그로부터 2개월 뒤인 2019년 1월, 록소 온콜로지는 일라이릴리에 80억 달러의 규모로 M&A된다. 록소 온콜로지가 M&A되었을 당시 록소 온콜로지에는 TRK 저해제 이외에 BTK 저해제, FGF 저해제, FLT3 저해제 등 여러 초기임상수준의 kinase 저해제를 가지고 있었으며, 지금까지도 일라이릴리에서 kinase 저해제를 중심으로 연구개발을 이어나가고 있다. 결국 일라이릴리는 록소 온콜로지의 kinase 저해제 개발 능력을 평가하여 M&A하였을 것으로 보인다.

〈그림2〉 록소 온콜로지 2016.02~2019.02 시가총액 추이

(단위: 10억 달러)



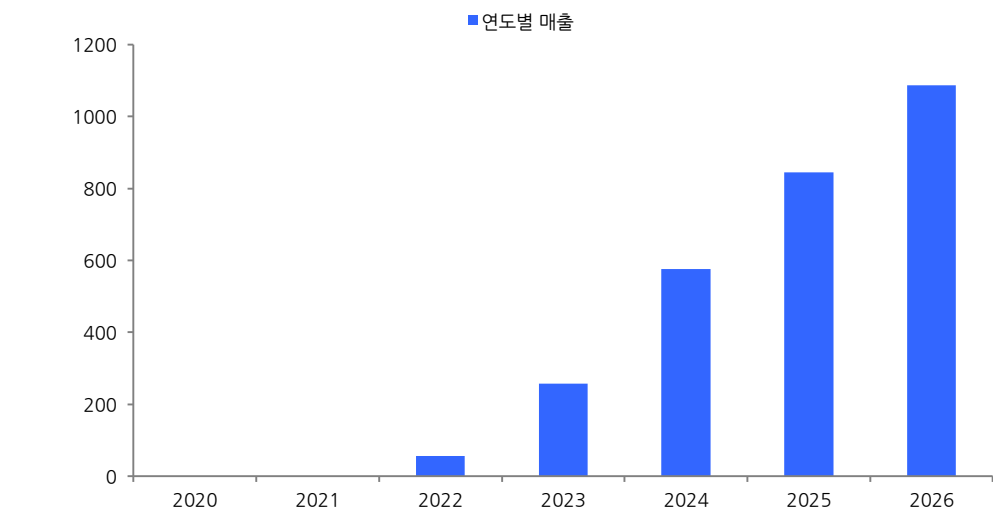
자료: 블룸버그, 현대차증권

록소 온콜로지 유사기업: 터닝포인트 테라퓨틱스

또 다른 kinase저해제 록소 온콜로지와 유사한 기업이 있다. 바로 미국의 또다른 Kinase 저해제 개발기업인
개발기업: 터닝포인트 테라퓨틱스가 있다. TRK 저해제 또한 표적항암제기 때문에 내성이 보고되고
터닝포인트 테라퓨틱스 있으며 터닝포인트 테라퓨틱스는 1세대 TRK 저해제로부터 나타날 수 있는 내성
돌연변이를 타겟으로 레포트렉티닙이라는 파이프라인을 개발중에 있다. 록소 온콜로지가
개발하고 있는 셀리트렉티닙 또한 2세대 TRK 저해제이다.

타그리소와 비슷한 느낌 근데 터닝포인트 테라퓨틱스의 레포트렉티닙은 EGFR 비소세포폐암 시장을 주도하고
레포트렉티닙 있는 Kinase 저해제인 타그리소와 유사한 느낌이 난다. 1세대 TRK 저해제의 내성뿐 아니라
Naive한 NTRK gene fusion에도 강한 유효성이 기대된다. 참고로 타그리소는 EGFR
비소세포폐암에서 1,2세대 EGFR TKi(Tyrosine Kinase 저해제) 치료 후 발생하는
T790M변이를 타겟으로 개발되어 2015년 1,2세대 TKi 경험이 있는 환자를 대상으로
승인되었으나 치료 경험이 없는 Naive한 EGFR 변이 비소세포폐암 환자에서의 우월성을
입증하여 2018년에 1차 치료제로 승인되었다.

〈그림3〉 레포트렉티닙 연도별 매출 전망



자료: 코텔리스, 현대차증권

레포트렉티닙에게서 이러한 모습은 지난 2020 ASCO에서 공개된 포스터에서 가늠할 수 있다. <그림4>에서 IC₅₀은 해당 돌연변이에 대한 저해력을 나타내며 작을수록 저해력이 높음을 의미한다. WT는 1세대 TRK와 관계없이 Naive한 상태(wild type)를 나타내고 나머지는 1세대 TRK로 인한 내성 돌연변이 형태라고 보면 된다. 레포트렉티닙과 셀리트렉티닙(LOXO-195)은 2세대, 라로트렉티닙과 엔트렉티닙은 1세대이다.

데이터를 보면 확실히 1세대 TRK에 의한 내성 돌연변이들은 1세대에서 IC₅₀이 크고 2세대에서는 숫자가 작다. 즉 1세대에 의한 내성 돌연변이에는 1세대는 저해 효과가 떨어지고 2세대에서 효과가 높아짐을 알 수 있다. 그러나 1세대에 내성이 없는 WT의 IC₅₀에서도 2세대인 라로트렉티닙이 다른 1세대, 2세대와 비교하여 압도적으로 높은 저해효과를 나타낸다. 이런 세포시험 데이터는 항 후 임상에서 라로트렉티닙의 유효성에 대한 기대를 하게 만든다.

<그림4> TRK 저해제 돌연변이 별 IC₅₀ 데이터 비교

Table 2. TRK TKIs Inhibited TRK Fusion Ba/F3 Cell Proliferation IC ₅₀ (nM)*										
TRK Inhibitor	LMNA-TRKA				ETV6-TRKB		ETV6-TRKC			
	WT	SFM G595	XDFG G667C	GKM F589L	WT	SFM G639R	WT	SFM G623R	SFM G623E	GKM F6171
Repotrectinib	<0.1	0.2	9.2	<0.2	<0.1	1.7	<0.2	1.0	0.6	<0.2
LOXO-195	4.6	15.1	94.9	26.5	1.4	20.8	4.0	23.9	36.1	40.9
Larotrectinib	18.9	2817	1863	597	28.2	2500	41.4	7500	1486	4000
Entrectinib	0.4	711	186.7	<0.2	0.6	1577	0.8	1670	1500	54.9

자료: 2020 ASCO

터닝포인트 테라퓨틱스. M&A에 대한 기대감이 주가에 그대로 반영

초기 임상물질 3개,
터닝포인트 시가총액
50억 달러 수준

터닝포인트 테라퓨틱스의 시가총액은 11월 17일 기준으로 약 50억 달러 수준이다. 해당 기업 역시 kinase 저해제를 전문적으로 개발하고 있으며 2상에 있는 레포트렉티닙 외에 1상 수준에서 개발하고 있는 2개의 파이프라인이 있다. 그러나 중국 바이오텍 자이랩에 레포트렉티닙의 중국 내 개발 및 판권에 대한 기술이전 딜을 제외하고 터닝포인트는 아직 딜에 대한 레코드가 없다. 자이랩과의 계약규모는 계약금 2,500만 달러, 마일스톤 1.51억 달러, 두 자리 후반 대 로열티임을 참고하자

Kinase 저해제 개발능력과
M&A에 대한 잠재력이
반영

의미있는 딜 레코드가 없는 터닝포인트 테라퓨틱스의 시가총액 50억 달러는 단순히 2026년 매출전망이 10억 달러인 레포트렉티닙의 가치만은 아닐 것이다. 다른 1상 수준의 kinase 저해제 파이프라인도 포함되었을 것이며 결국 kinase 저해제를 개발할 수 있는 역량과 록소 온콜로지의 이전 사례를 통해 M&A에 대한 기대감이 반영된 결과라고 판단된다.

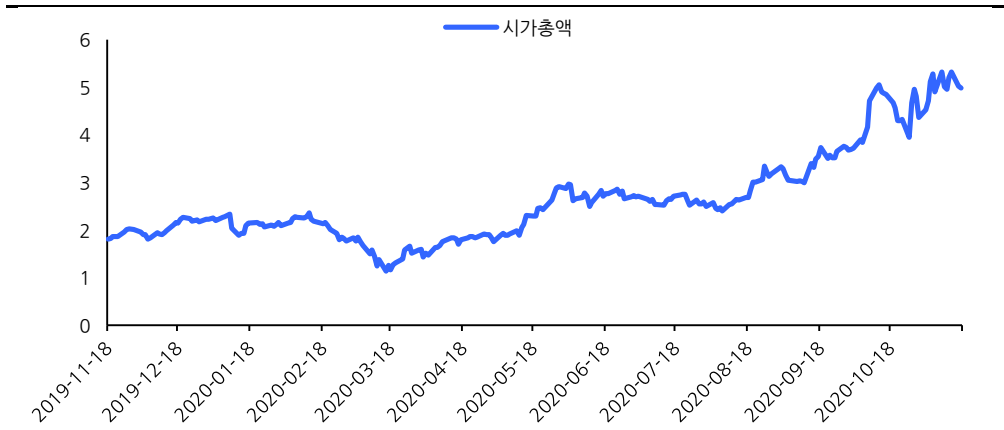
〈표6〉 터닝포인트 테라퓨틱스 임상개발 파이프라인 현황

파이프라인	작용기전	대상환자	임상단계
Repotrectinib	ROS1/TRK	ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3 에 변이가 있는 성인환자	Phase2
TPX-0022	MET/CSF1R/SRC	MET(+) 진행성 고형암	Phase1
TPX-0046	RET/SRC	RET(+) 진행성 고형암	Phase1

자료: 터닝포인트 테라퓨틱스, 현대차증권

〈그림5〉 터닝포인트 테라퓨틱스 최근 1년 시가총액 추이

(단위: 10억 달러)



자료: 블룸버그, 현대차증권

록소, 터닝포인트와
가장 유사한 기업
오스코텍

록소 온콜로지, 터닝포인트 테라퓨틱스와 가장 유사한 한국 기업은 오스코텍일 것이다. 오스코텍은 현재 레이저티닙을 통해 kinase 저해제를 글로벌 제약사 안센으로부터 인정받은 트랙 레코드가 있고 SYK 저해제, AXL/FLT-3 저해제 등 각각 임상 2상, 1상 수준의 후속 파이프라인이 있다.

레이저티닙에 이어
SYK저해제가 증명해준다면
Kinase 저해제 개발능력에
밸류에이션 가능

레이저티닙이 증명한 것처럼 올해 말 또는 내년 1월 11일에 시작되는 JP모건 컨퍼런스에서 발표될 것으로 보이는 SYK 저해제의 류마티스 관절염 2a상 데이터가 충분히 고무적인 수준이라면 그 때는 미국 바이오텍과 같이 오스코텍 또한 kinase 저해제의 개발능력, M&A에 대한 가능성을 가치에 반영할 수 있다고 판단된다.

<그림6> 오스코텍 임상 파이프라인 현황

Area	Product	Target	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2a	Phase 3	Developer
Immunology	SKI-O-703	SYK/RA						OCT
		SYK/ITP						
Oncology	Lazertinib GNS-1480 (YH25448)	EGFRdm+ / NSCLC						YH/ Janssen
		1 st line NSCLC						
		1 st line NSCLC (Combination)						
	SKI-G-801	FLT3m+ /AML						OCT
AXL/NSCLC, TNBC								

자료: 오스코텍

머크의 항암제 딜을 보면
Kinase 저해제
개발기업과의 딜

머크의 최근 4개의 딜 중 2개가 kinase 저해제 딜

글로벌 항암제 리딩기업 중 하나인 머크의 최근의 딜을 보면 Kinase 저해제를 개발하는 바이오텍 아스텍스 파마와 라이선싱 딜, ArQule M&A가 있다. 올해 1월 6일, 오츠카 제약의 자회사인 아스텍스 파마와 KRAS 저해제를 중심으로 표적항암제 공동 개발 딜을 진행했으며 규모는 계약금 5천만 달러, 총 마일스톤 25억 달러이다.

아스텍스 파마는 노바티스, 안센, 아스트라제네카, GSK 등과도 공동개발을 진행하고 있는 기업으로 해당 딜이 발생하기 직전인 19년 12월 12일, 머크는 전이성 비소세포폐암 임상3상(KEYNOTE-189)에서 KRAS 변이가 있는 환자에게 키트루다 단독(vs. 화학요법)으로 개선된 효과를 공개하였다. 이후 아스텍스와의 딜을 통해 머크가 난치성 유전변이인 KRAS에 키트루다 뿐 아니라 표적항암제로도 시장을 확대할 것임을 보여주었다.

뿐만 아니라 19년 12월 9일, 머크는 역시 BTK 저해제를 포함하여 kinase 저해제를 개발하는 ArQule에 대해 총 27억 달러 규모로 현금 인수를 하면서 혈액암 분야에서도 kinase 저해제를 적극 활용할 계획이다. 위의 2개의 딜을 통해, 항체의약품인 키트루다로 글로벌 항암제 시장을 선도하고 있는 머크가 항체의약품으로 채우지 못하는 항암제 시장에서 저분자 의약품인 표적항암제를 통해 Unmet Needs를 지속적으로 보완하려는 걸 알 수 있다.

〈표7〉 머크의 최근 딜 현황

공개 일시	계약 상대방	형태	계약 금액	내용
20.07.08	자임웍스	인 라이선싱	- 업프론트 : 비공개 - 개발 마일스톤 : 4.11억 달러 - 판매 마일스톤 : 4.8억 달러 - 로열티 별도	자임웍스의 Azymetric, EFECT 플랫폼을 활용하여 멀티타겟 항체 3개 발굴
20.07.08	포그온 테라퓨틱스	인 라이선싱	- 업프론트 : 비공개 - 마일스톤 4.25억 달러 - 로열티 별도	포그온의 염색질 조절 시스템인 Gene Traffic Control™ 플랫폼을 활용하여 항암제 개발
20.01.06	아스텍스 파마 & 타이호 파마	인 라이선싱	- 계약금 : 5천만 달러 - 마일스톤 : 25억 달러 - 로열티 별도	KRAS 저해제를 포함한 표적항암제 공동 개발
19.12.09	ArQule	M&A	- 주당 20달러 가치 산정(현금) - 총 기업가치 27억 달러에 인수	주요 파이프라인인 BTK 저해제 ARQ-531(B 세포 암종, 2상中)을 포함하여 kinase 저해제 개발사인 ArQule 인수

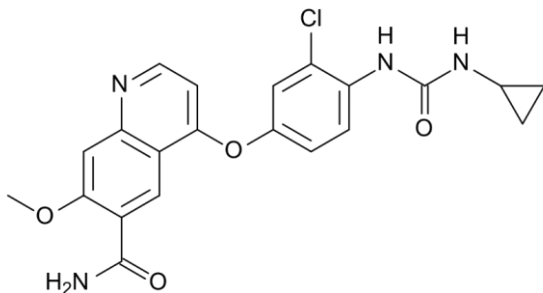
자료 : 각 사, 현대차증권

키트루다 병용 파트너로
기술이전이 된 것도
결국 저분자 의약품

뿐만 아니라 향후 매출기준 글로벌 1위 의약품이 될 것으로 전망되는 머크의 키트루다는 임상시험이 약 1000개 수준으로 진행되고 있는데 이 중 병용 임상이 활발하게 진행중이다. 이렇게 많은 병용 파이프라인이 임상시험에 활용되고 있지만 실질적으로 키트루다 병용 파이프라인으로 머크가 기술이전을 한 파이프라인은 에자이의 렌비마, 아스트라제네카의 린파자 2개에 불과하다. 참고로 현대차증권 분석에 따르면 머크가 조금이라도 비용을 쉼어해서 진행하고 있는 병용 임상은 총 275개 수준이다.

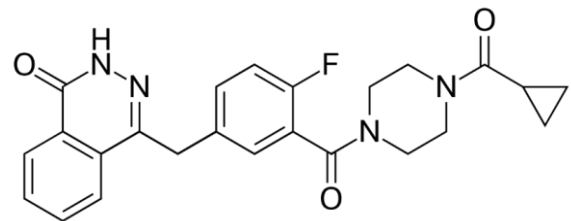
에자이의 렌비마의 경우 2018년 5월 6일, 절반 판권에 대해 약 58억 달러에 기술이전 되었으며 아스트라제네카의 린파자는 2017년 7월 27일, 절반 판권에 대해 약 85억 달러에 기술이전 되었다. 렌비마는 VEGF, FGFR, RET 등 멀티 kinase 저해제이며, 린파자의 경우 PARP(poly ADP ribose polymerase) 저해제로 kinase 저해제는 아니지만 역시 저분자 의약품이다.

〈그림7〉 렌비마(Lenvatinib) 화학구조



자료 : 에자이

〈그림8〉 린파자(Olaparib) 화학구조



자료 : 아스트라제네카

레이저티닙: 1차 치료 목적 & 타그리소 내성 목적

2020 ESMO
레이저티닙+아미반타맙
병용 1상 데이터 공개

2020 ESMO에서는 유한양행 오스코텍의 레이저티닙과 얀센의 아미반타맙 병용 1상(CHRYSLIS)에 대한 데이터가 처음으로 공개되었다. 해당 임상군은 절제 불가능한 EGFR Exon19 결손, 21 L858R 변이가 있는 비소세포폐암 91명을 대상으로 1)이전 치료경험이 없는 환자 2)1, 2세대 TKi 치료 경험이 있는 환자 3)3세대 TKi 치료 경험이 있는 환자에게 진행되었다.

1상임에도
1차 평가지표에
유효성 포함

1상이었지만 1차 평가지표에 안전성(용량의존성 독성, 이상반응 여부) 뿐 아니라 유효성 평가지표인 ORR(객관적 반응률), DOR(반응지속기간), CBR(임상적해택률) 등이 포함된 임상이었다.

특히 해당 임상 1상 결과에서 고무적인 부분은 아래와 같다.

(편의를 위해 EGFR 19,21 변이를 EGFR 변이라고 기재)

- 1) 3세대 TKi인 타그리소가 주도하고 있는 EGFR 변이 비소세포폐암 1차 치료 목적인 코호트에서 ORR이 100%가 나온 점
- 2) 명확한 표준 치료제가 없는 타그리소 치료경험이 있는 환자에게 ORR이 36%가 나왔다는 점

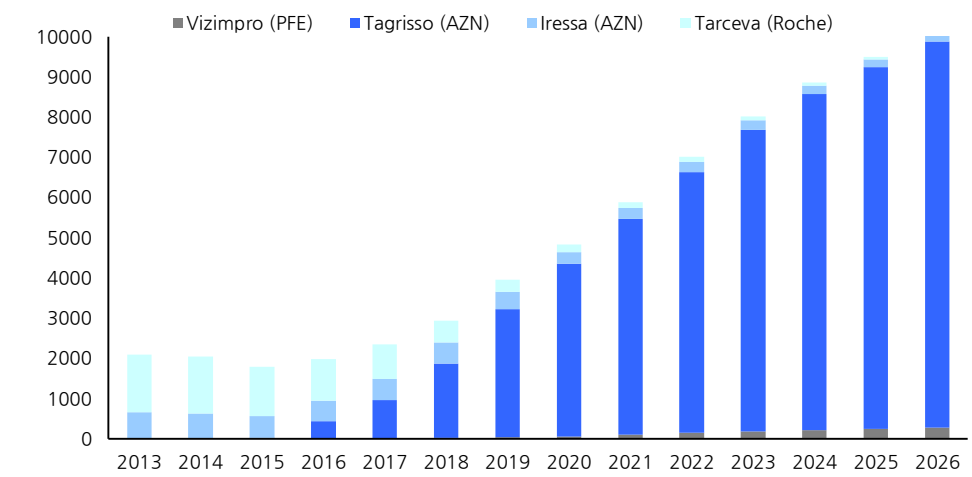
EGFR 변이 비소세포암
절대강자 타그리소

EGFR 변이 비소세포암에서 1차치료 목적

절제 불가능한 EGFR 변이 비소세포암은 타그리소가 나오기 전까지 1~2세대 TKi가 1차 치료제였으나 3세대 TKi인 타그리소가 2018년 4월 FLAURA 임상3상 데이터를 통해 1차 치료제로 승인을 받으면서 해당 시장의 대부분의 점유율을 차지하는 형태다. 특히 지난 2020 미국종양학회 ASCO에서 절제 가능한 환자에 대해 보조요법 목적의 임상 3상이었던 ADAURA에서 통계적 유의성을 확보하면서 비소세포암에서만 2026년 매출이 약 87억 달러로 전망되는 블록버스터 신약이다.

〈그림9〉 FDA로부터 승인된 EGFR TKi 매출 전망

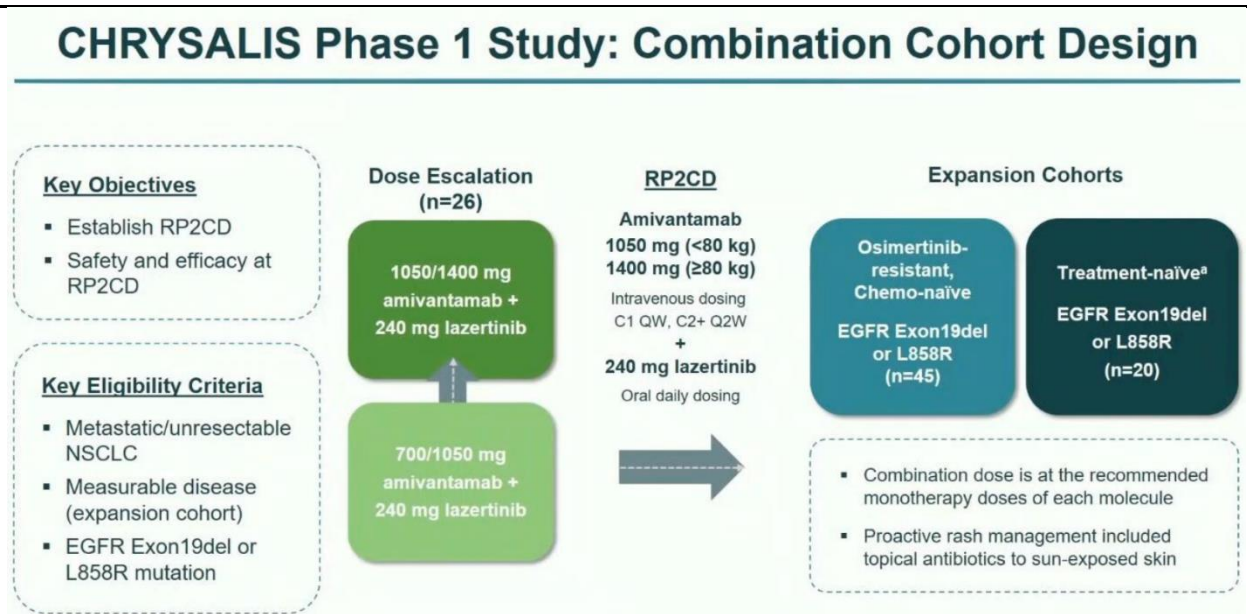
(단위 : 백만 달러)



자료 : 코텔리스, 현대차증권

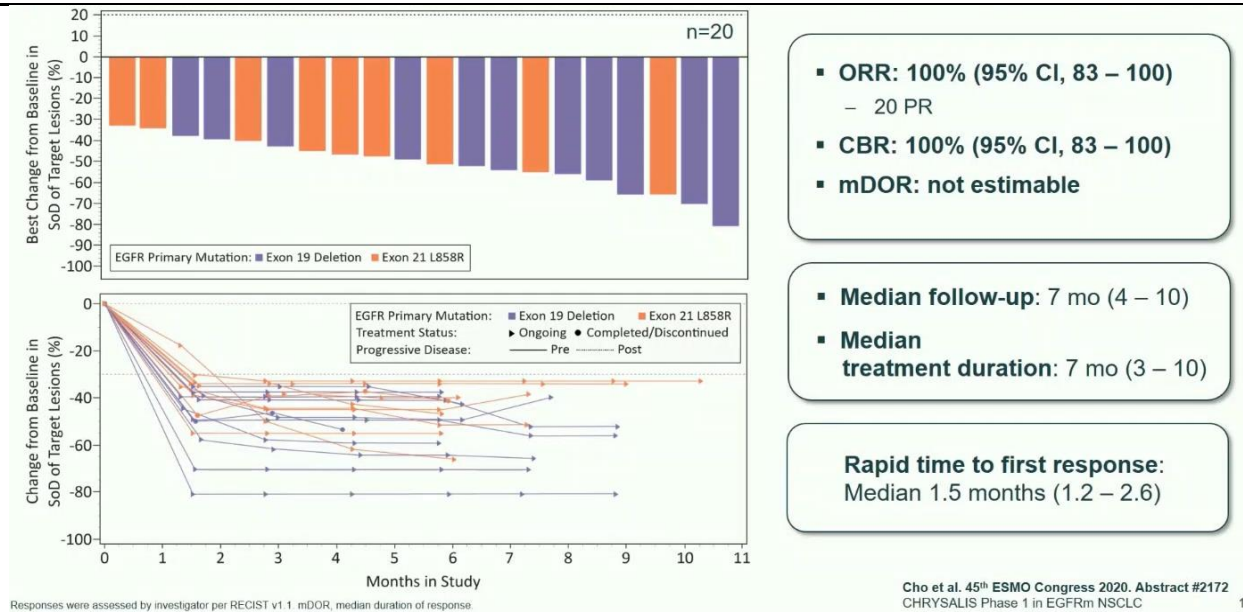
1차 치료 목적에서 ORR 100%	레이저티닙+아미반타맵 병용 1상에서는 이전 치료경험이 없는 환자를 대상으로, 즉 1차 치료를 목적으로 하는 코호트가 모집되었고 데이터가 공개되었다. 평가 대상이었던 20명 중 20명 모두 반응이 나오는 ORR 100%(PR 20명)의 데이터가 공개되었다.
타그리소 1차 치료 목적 임상 3상 ORR 77%	타그리소가 1차 치료 목적으로 진행한 FLAURA 임상3상은 556명을 대상으로 1세대 TKi인 얼로티닙, 제피티닙과 비교하는 임상이었으며 무진행생존기간 중간값 18.9개월(vs. 10.2개월, $p<0.0001$), 전체 생존기간 중간값 38.6개월(vs. 31.8개월, $p=0.0462$), 객관적 반응률 77%(vs. 69%)의 데이터를 통해 FDA에 승인 받았다.
지난 7월 FDA, 병용2상없이 1차 치료목적 임상3상승인	레이저티닙+아미반타맵은 반응률 측면에서 환자수는 적지만 고무적인 숫자를 보여주었고 이번 데이터를 기반으로 FDA에서 병용 2상없이 1차 치료 목적의 임상 3상을 승인해주었을 가능성이 높다. MARIPOSA 임상3상은 타그리소 단독과 비교하는 대규모 임상으로 이번 ESMO에 공개된 1상에서의 데이터를 잘 증명해준다면 블록버스터 신약으로의 가능성은 충분할 것으로 판단된다.

〈그림10〉 레이저티닙+아미반타맵 병용 CHRYSALIS 1상 디자인



자료 : 2020 ESMO, 안센

〈그림11〉 레이저티닙+아미반타맵 병용 CHRYSAUS 1상에서 1차 치료 목적 코호트 결과



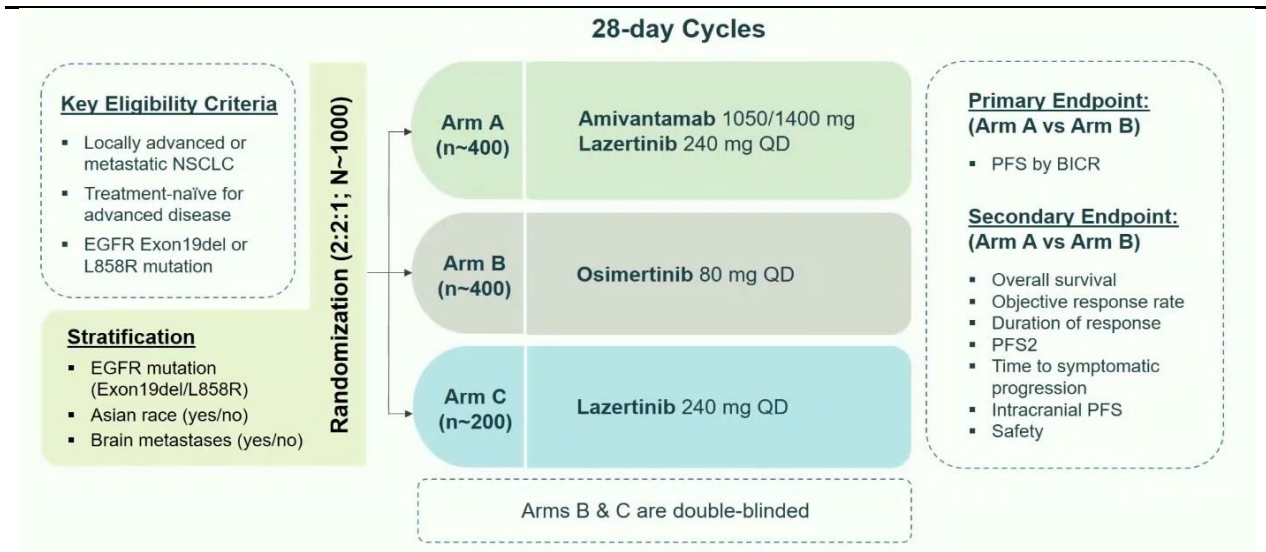
자료 : 2020 ESMO, 안센

〈표8〉 레이저티닙+아미반타맙 병용 MARIPOSA 임상 3상 디자인

단계	약물 디자인	대상	환자수	기간	국가
3상	- 치료군 A(실험군) : 아미반타맙+레이저티닙 - 치료군 B(대조군) : 타그리소+플라시보(레이저티닙) - 치료군 C(실험군) : 레이저티닙+플라시보(타그리소)	치료경험이 없는 EGFR Exon19, 21 변이의 비소세포폐암	1000	20.09-25.11	글로벌

자료 : Clinicaltrials.gov, 현대차증권

〈그림12〉 레이저티닙+아미반타맙 병용 MARIPOSA 임상 3상 디자인



자료 : 2020 ESMO, 안센

레이저티닙: 타그리소 내성 환자의 핵심은 c-MET

타그리소 내성환자,
다시 타그리소 사용 권장
➔ 명확한 치료법 X

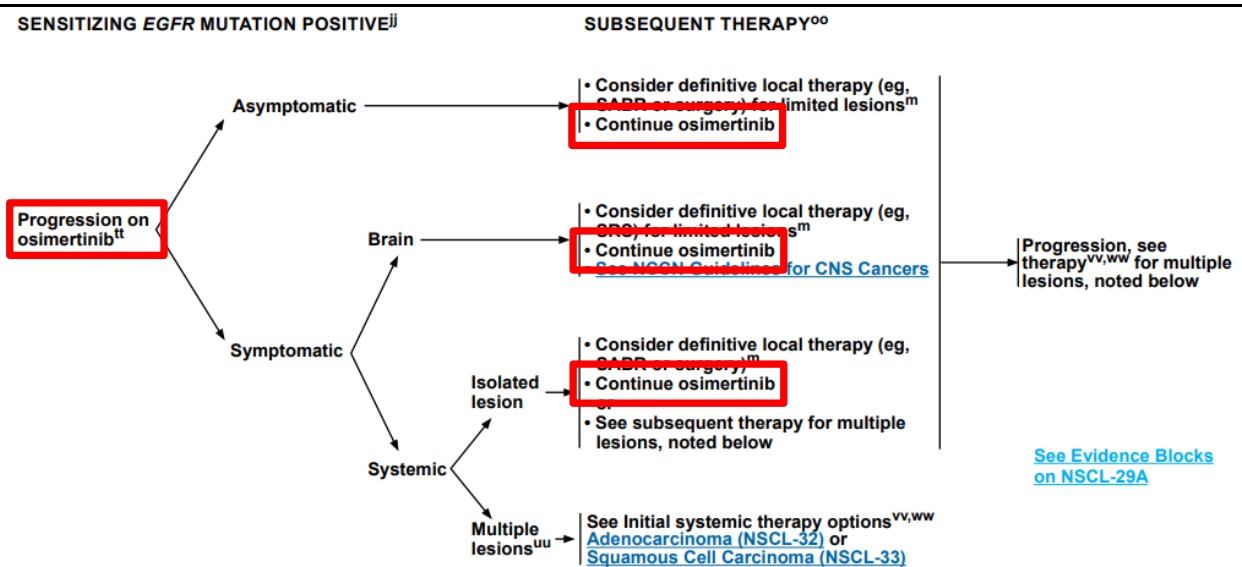
명확한 표준치료제가 없는 타그리소 내성 환자

아스트라제네카는 1세대 TKI 제피티닙을 시작으로 3세대 TKI 타그리소까지 개발한 기업이다. 타그리소 역시 표적항암제이므로 내성이 존재하고 타그리소 치료 경험이 있는 절제 불가능한 EGFR 변이 비소세포폐암 환자에게는 명확한 표준치료제가 없다. NCCN 가이드라인 상에서도 타그리소 단독 사용 후 질병이 진행된 환자에 대해서 타그리소 단독을 계속 권장하고 있다.

아스트라제네카 역시
노력하는 시장

아스트라제네카는 2019년 31.8억 달러의 매출을 달성한 자사 1위 제품인 타그리소의 1)1차 치료제 당위성 확보(vs. 1차로 1,2세대를 쓰고 2차로 타그리소를 사용하면 된다는 의견 有), 2)타그리소와 자사 파이프라인 병용을 통한 적응증 확대를 위해 타그리소 내성환자를 대상으로 여러 임상을 진행하고 있다. 그 중에서도 가장 주목을 받고 있는 병용 파이프라인은 c-MET 저해제인 사볼리티닙이다.

〈그림13〉 비소세포폐암 2020 NCCN 가이드라인



자료 : 2020 NCCN 가이드라인

왜 타그리소 내성에 MET을 차단하는 파이프라인을?

타그리소 내성 원인 1위
MET 증폭 변이

2018년 10월 아스트라제네카는 타그리소 피보탈 임상3상이었던 FLAURA(1차 치료 목적), AURA3(2차 치료 목적)를 통해 타그리소 내성 원인을 공개하였다. 아래 <표2>을 보면 타그리소의 내성 원인 중 가장 큰 것이 MET 증폭변이라는 것을 알 수 있다. 즉 아스트라제네카가 c-MET 저해제인 사볼리티닙을 타그리소의 병용 파트너로, 그리고 얀센이 자사의 c-MET/EGFR 이중항체인 아미반타맙을 레이저티닙의 병용 파트너로 활용하는 이유는 <표9>를 통해 충분히 설명 가능하다.

타그리소 또한
사볼리티닙 병용으로
타그리소 내성에 도전

타그리소와 사볼리티닙 병용 임상은 TATTON 1b상의 고무적인 결과에 힘입어 2019년 1월 SAVANNAH 2상을 개시하였다. 타그리소 치료 이후 MET을 통한 내성 변이가 생긴 환자를 대상으로 하는 임상이며 아직 데이터가 공개된 바는 없다. 올해 50명 환자를 대상으로 중간데이터를 공개할 계획이며, 올해 안으로 환자 등록 완료하는 것이 목표다.

<표9> FLAURA, AURA3 참여 환자(타그리소 투여 환자)의 유전자형 변이

	MET amplification	EGFR C797 mutation	HER2 amplification	PIK3CA mutation	RAS mutation
FLAURA	15%	7%	2-7%	2-7%	2-7%
AURA3	19%	15%	5%	5%	-

자료: 아스트라제네카, 현대차증권

<표10> 타그리소+사볼리티닙 병용 SAVANNAH 임상 2상 디자인

단계	디자인	대상	환자수	평가지표	기간
2상	타그리소 +사볼리티닙 병용	타그리소 치료 후 EGFR(+), MET(+) 진행성, 전이성 비소세포암	192명	- 1차 : ORR (RECIST v1.1, 6개월 치료 환자) - 2차 : ORR, PFS	19.01 -22.07

자료 : Clinicaltrials.gov, 현대차증권

반응률 36%로 가능성을 증명

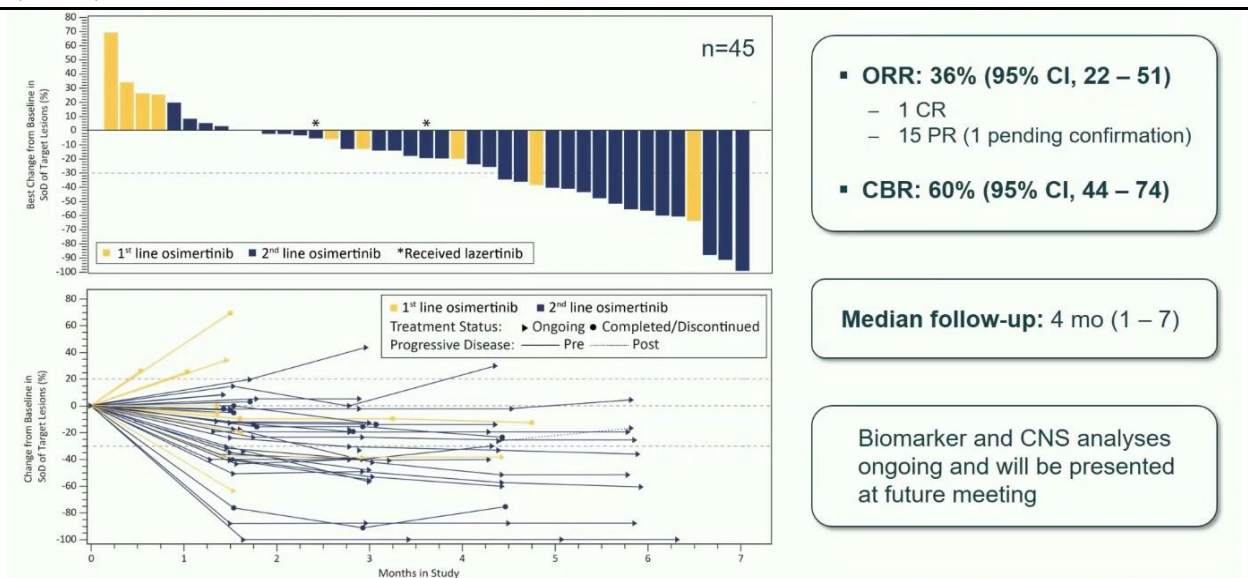
타그리소 내성환자 대상
객관적 반응률 36%

2020 ESMO를 통해 레이저티닙+아미반타맵 병용은 타그리소 경험이 있는 내성환자를 대상으로 ORR 36%(완전관해 CR 1명, 부분반응 PR 15명)를 입증하였다. 이는 타그리소 내성의 상당부분이 MET 증폭변이라는 점에서 MET을 타겟하는 항체인 아미반타맵과 레이저티닙의 조화가 큰 역할을 했다고 판단된다. 타그리소는 1차 치료제(ORR 77%, FLAURA 3상), 2차 치료제(ORR 66%, AURA 2상)로 사용했을 때 반응률이 매우 높은 약이다. 따라서 타그리소 경험이 있는 2차, 3차 치료제 시장 또한 규모가 매우 클 것임을 알 수 있다.

타그리소 1차보다는
2차 경험 환자에게
우수한 반응률

뿐만 아니라 <그림14>를 보면 타그리소를 1차 치료로 경험한 환자보다 2차 치료로 경험한 환자에게 데이터가 잘 나왔다는 점을 알 수 있다. 타그리소를 2차로 경험한 환자들은 1차 치료로 1,2세대 TKi 경험을 했을 가능성이 높다. 즉, T790M 변이를 가지고 있을 가능성이 높고 이런 환자들에게는 3세대 TKi인 레이저티닙의 높은 반응률이 기여했을 것이다. 이런 점들은 향후 임상 디자인을 할 때 영향을 미칠 것이다.

<그림14> 레이저티닙+아미반타맵 병용 CHRYSALIS 1상에서 타그리소 내성 환자 치료 목적 코호트 결과



자료 : 2020 NCCN 가이드라인

레이저티닙: ASCO때 증명한 단독요법. 그리고 뇌전이

레이저티닙, 이미 ASCO에서 3세대 TKI로써의 가능성을 증명

레이저티닙 단독 1/2상
데이터 공개

지난 5월 ASCO에서 공개된 레이저티닙 단독 1/2상 데이터는 크게 2가지였다. 첫번째로는 기존 TKI로 치료경험이 있는 환자에 대해 2차 치료제 목적으로 투약된 레이저티닙 240mg 단일 용량에 대한 데이터이다. 파트A(dose escalation) 5명, 파트B(dose expansion) 19명, 파트C(dose extension) 54명으로 총 78명의 환자에게 ICR(independent central review)방식으로 분석되었다.

2차 치료제로써
타그리소에 크게 뒤지지
않는 데이터 공개
3세대 TKI로써 가능성확인

아래 <표11>은 타그리소 80mg 단독용량으로 진행된 AURA 2상 pooled data와 이번 임상 데이터를 비교한 것으로 단순비교는 어렵겠지만 ORR, mPFS, mDoR 등의 지표에서 레이저티닙이 타그리소와 유사한 수준의 데이터를 달성하였음을 알 수 있다. 이를 통해 레이저티닙 240mg 단독은 현재 타그리소가 이끌고 있는 EGFR 비소세포폐암 시장에 또다른 3세대 TKI로써 가능성을 보여주었다.

<표11> 2차 치료제로써 레이저티닙 240mg vs. 타그리소 80mg 데이터 비교

약물	레이저티닙	타그리소
용량	240mg	80mg
평가방법	independent central review (ICR)	blinded independent central review(BICR)
대상환자	기존 TKI 로 치료경험이 있는 EGFR 변이 비소세포폐암	
총 환자수	78	411
T790M 변이	76	411
ORR	57.90%	66%
mPFS	11개월	11개월
mDoR	13.8개월	12.5개월

자료 : 2020 ASCO, 아스트라제네카, 현대차증권

ASCO 데이터로 인해 향후 레이저티닙 병용의 뇌전이 효과가 더 기대된다

240mg 단일 용량
데이터에 주목.
두개내 mPFS 16.4개월
vs. 타그리소 11.7개월

ASCO에서의 레이저티닙 240mg 단독 뇌전이 데이터는 매우 고무적이었다. 전체 뇌전이 병변 평가(측정 가능, 불가능)에서 두개내 mPFS는 16.4개월(n=24, 95% CI 5.4, 16.4)로 타그리소 80mg(AURA3 3상)의 CNS mPFS 11.7개월에 비해 높은 수치이다. 뿐만 아니라 측정 가능한 뇌전이 병변 평가에서 두개내 ORR은 71.4%(5/7)로 타그리소 80mg(AURA3 3상)의 CNS ORR 70%(21/30)과 견줄 만한 데이터를 공개했다. 물론 AURA3 3상의 경우 타그리소 80mg가 2차 치료제로써 화학요법군과 비교하는 임상에서 압도적인 데이터를 공개하였고 환자수 또한 레이저티닙 1/2상에 비해 많은 수로 결과를 만들었음을 고려할 필요가 있다.

〈표12〉 2020 ASCO 포스터에서 공개된 용량 별, 뇌전이 측정 환자별 ORR, DCR, PFS 값

	40mg	80mg	120mg	160mg	240mg	320mg	전체
측정 가능한 뇌전이 환자, n	4	4	0	6	7	1	22
두개내 ORR, n(%)	2(50.0)	1(25.0)	0	4(66.7)	5(71.4)	0	12(54.5)
두개내 DCR, n(%)	4(100.0)	4(100.0)	0	5(83.3)	7(100.0)	0	20(90.9)
총 뇌전이 환자, n	7	8	11	12	24	2	64
두개내 DCR, n(%)	6(85.7)	8(100.0)	11(100.0)	10(83.3)	22(91.7)	1(50.0)	58(90.6)
두개내 PFS(개월), 중간값 [95% CI]	NR[1.4,NR]	NR[2.7,NR]	NR	NR[3.9,NR]	16.4[5.4,16.4]	NR	NR[14.0,NR]

자료 : 2020 ASCO, 현대차증권

〈표13〉 2020 ASCO 5월 13일 초록에서 레이저티닙 7개용량 통합 데이터 및 타그리소 AURA 임상 시리즈 데이터

	레이저티닙 단독 1/2상	AURA Extension & AURA2 Pooled data	AURA3
약물	레이저티닙 20-320mg(7dose)	타그리소 80mg	타그리소 80mg
평가방법	ICR, RECIST v1.1	BICR, RECIST v1.1	BICR, RECIST v1.1
RANO Criteria	측정 가능한 뇌전이 병변 : 최소 크기가 10mm로 적어도 하나의 dimension에서 정확하게 측정될 수 있는 병변		
총 대상 환자	기존 TKi 치료 경험이 있는 레이저티닙 투여환자 181명	기존 TKi 치료 경험이 있는 T790M 변이 타그리소 투여환자 411명	기존 TKi 치료 경험이 있는 T790M 변이 총 419명, 타그리소 vs. 화학요법
뇌전이 환자	- 총 뇌전이 환자 64명(T790M 86%) - 측정가능한 뇌전이 병변환자 22명	- 총 뇌전이 환자 128명 - 측정가능한 뇌전이 병변환자 50명(cEFR)	- 총 뇌전이 환자 116명(cFAS) - 측정가능한 뇌전이 병변환자 46명(cEFR)
전체 뇌전이병변 효능평가	<64명 대상> - 두개내 DCR 90.6% - 두개내 mPFS 도달x(95% CI 14.0, NR)	-	<cFAS 116명 대상> - CNS ORR 40% (30/75, 타그리소군) vs. 17% (7/41, 화학요법군), p=0.014 - CNS DCR 87% (n=95, 타그리소군) vs. 68% (n=41, 화학요법군), p=0.021 - CNS mPFS 11.7개월(타그리소군) vs. 5.6개월(화학요법군), p=0.004
측정 가능한 뇌전이병변 효능 평가	<22명 대상> - 두개내 ORR 54.5% - 두개내 DCR 90.9%	<cEFR 50명 대상> - CNS ORR 54% (27/50, CR 12%) - CNS DCR 92% (46/50) - CNS mPFS 도달x (95% CI 7, NC/추적기간 중간값 11개월)	<cEFR 46명 대상> - CNS ORR 70% (21/30, 타그리소군) - CNS mDoR 8.9개월(n=30, 타그리소군) vs. 5.7개월(n=16, 화학요법군)
기타	181명 중 기존 또는 새로운 병변의 첫 진행이 뇌인 환자 비율 7.2%	-	-

자료 : 2020 ASCO, 아스트라제네카, 현대차증권

레이저티닙: 절제 가능 환자로 적응증 확장 기대 가능

타그리소의 절제 가능한 환자 대상 ADAURA 임상3상, 레이저티닙은?

현재 레이저티닙과
아미반타맵은
절제 불가능한 환자대상

2020 ESMO 데이터를 통해 레이저티닙과 안센의 아미반타맵 병용요법은 절제 불가능한 EGFR 변이 비소세포폐암에 있어서 1차 치료 목적 및 타그리소 내성에 대해 큰 가능성을 보여주었다.

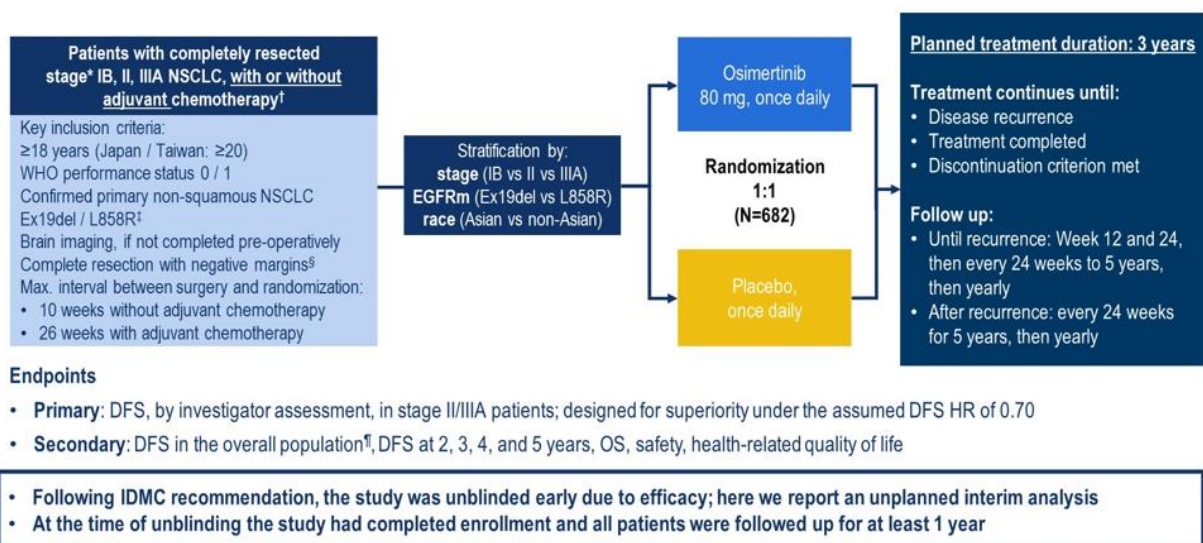
그럼 과연 절제 불가능한 환자에 대해서만 생각을 해야할까?

타그리소는
절제 가능한 폐암 시장에서
성공적인 임상3상
데이터 확보

지난 2020 ASCO에서 타그리소는 절제 가능한 환자를 대상으로 수술을 통한 절제를 받은 뒤 보조요법의 ADAURA 임상3상에서 매우 고무적인 데이터를 공개하였다. 비소세포폐암은 1기부터 4기까지 존재하며, 이 중 1기부터 3기A까지는 절제가 가능할 확률이 높고 3기B, 4기 환자는 절제가 불가능할 확률이 높다. 절제가 가능한 환자는 1차 치료로 수술을 통한 절제를 받고 절제가 불가능한 환자는 약물과 방사선 치료를 받는 것이 보통이다.

<그림15> 타그리소 단독 ADAURA 3상 디자인

ADAURA Phase III double-blind study design



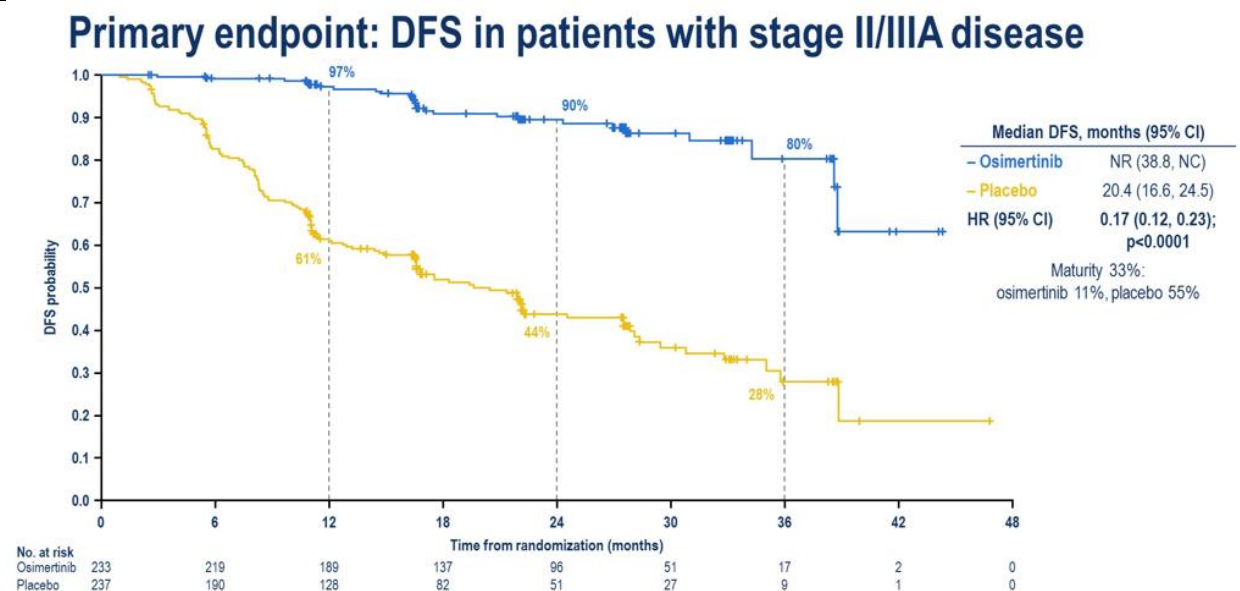
자료 : 2020 ASCO

그러나 수술을 통해 절제를 받는 1기, 2기, 3기 환자들은 5년 내 재발률이 각각 45%, 62%, 76%로 매우 높다. 그렇기 때문에 수술 이후에 보조요법을 통해 재발률을 낮추어왔다. 지금까지 이런 보조요법은 백금을 기반으로 하는 화학요법이 주로 권장되어 왔는데 ADAURA 임상 3상은 절제를 한 EGFR 변이 비소세포폐암 환자를 대상으로 3세대 TKI인 타그리소를 투여하는 임상이었다.

타그리소는 2020 ASCO에서 플라시보 대비하여 1기B-3기A 환자에게 재발 및 사망 위험률을 79% 감소시키는 데이터를 공개하였고 지난 7월 30일 FDA로부터 Breakthrough therapy로 지정되었다. 아스트라제네카는 보조요법으로 올 하반기에 적응증 승인 신청하는 것이 목표다.

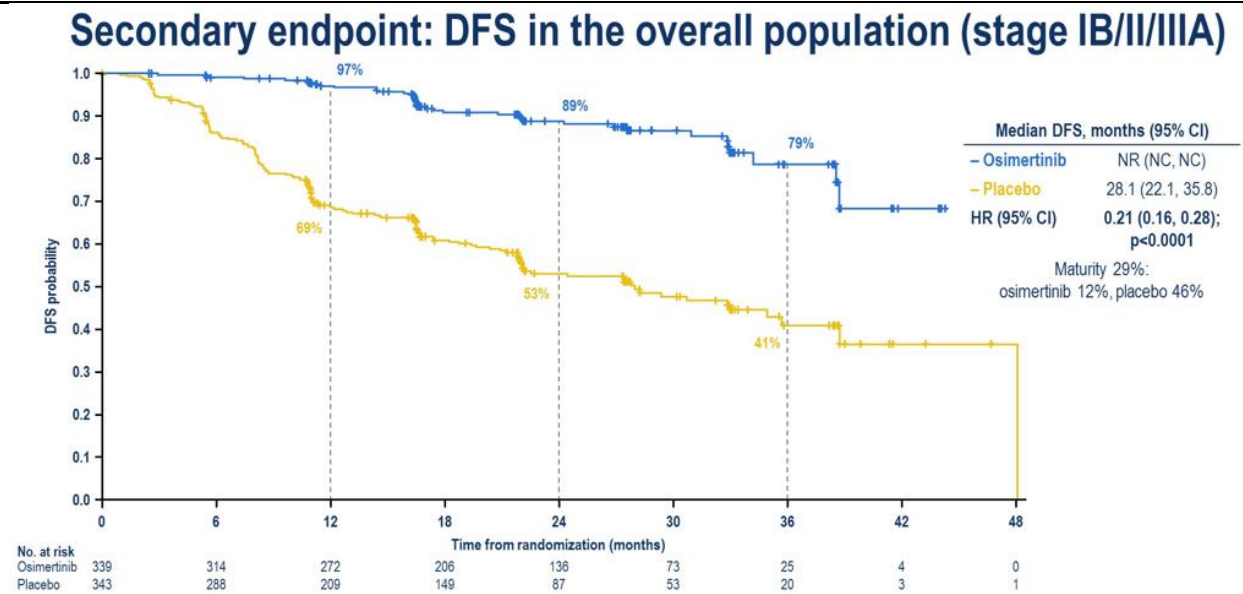
레이저티닙, 아미반타맵은 현재 절제 불가능한 환자를 대상으로만 임상을 진행하고 있기 때문에 절제 불가능한 비소세포폐암 시장에 대해서만 가치를 평가받고 있다. 그러나 보조요법 시장은 절제 불가능한 비소세포폐암 시장과 유사한 규모를 형성하고 있기 때문에 향후 레이저티닙이 보조요법에 대한 임상을 개시할 수 있다면 가치 상승에 크게 기여할 수 있다고 판단된다.

〈그림16〉 타그리소 단독 ADAURA 3상 1차 평가지표 결과



자료 : 2020 ASCO

〈그림17〉 타그리소 단독 ADAURA 3상 2차 평가지표 결과



자료 : 2020 ASCO

SYK저해제: 유효성만큼 중요한 안전성 데이터

SYK 저해제, 류마티스 관절염에서 지속적인 실패

류마티스 관절염에서
SYK의 지속적인 실패

SYK는 염증 신호와 관련된 kinase로 이전에는 류마티스 관절염 치료제로 개발하려는 노력이 많았다. 그러나 지금은 SYK 저해제를 류마티스 관절염 치료제로써 임상 개발하는 기업은 오스코텍과 중국기업인 Hutchison 메디텍 뿐이다.

머크의 MK-8457,
SYK에 대한 온타겟 독성인
감염으로 인해
임상 조기 종료

가장 대표적인 임상개발 실패 사례로 머크의 MK-8457이 있다. 해당 파이프라인으로 류마티스 관절염의 개념증명을 위한 임상2상은 2개가 진행되었으며, STUDY1은 MTX 불응성 환자 대상, STUDY2는 TNF-알파 항체 불응성 환자를 대상으로 하였다. 우선 STUDY1에서 1차 유효성 평가지표였던 ACR20(ACR 점수 20%이상 개선한 환자 비율)을 만족시켰으며 STUDY2에서는 1차 유효성 평가지표였던 DAS28^{CRP}를 만족시키지 못했다. 물론 해당 임상은 안전성의 이슈로 조기 종료되었으며, SYK와 ZAP70 kinase를 과도하게 저해하면서 감염에 대한 위험을 높인 것이 원인으로 평가된다.

〈표14〉 MK-8457 류마티스 관절염 임상 2상 유효성 평가 데이터

Table: Efficacy Endpoints at Week 12

	Study 1 (MTX-IR)		Study 2 (TNF-IR)	
	Placebo	MK-8457	Placebo	MK-8457
Key Endpoints				
ACR20 (%)†	24.4%; n=41	68.3%**; n=41	26.9%; n=26	26.7%; n=30
ACR50 (%)	4.9%; n=41	36.6%**; n=41	11.5%; n=26	20%; n=30
ACR70 (%)	4.9%; n=41	19.5%*; n=41	7.7%; n=26	13.3%; n=30
DAS28 ^{CRP} ‡ (LS Mean[95% CI])	-0.87(-1.23,-0.51); n=39	-1.98 (-2.34,-1.61)**; n=37	-1.31 (-2.01, -0.62); n=18	-1.83 (-2.58, -1.09); n=13
Mean (SD) 12-Week MRI Scores (Change from Baseline)				
Osteitis	2.12 (7.8); n=12	-3.29 (4.43)*; n=9	N/A	N/A
Synovitis	1.08 (3.02); n=12	-1.71 (2.54)*; n=9	N/A	N/A
Erosion	1.08 (2.29); n=12	0.03 (1.19); n=9	N/A	N/A
*p<0.05 vs. placebo; **p<0.001 vs. placebo				
†Primary endpoint (Study 1); ‡Primary endpoint (Study 2)				
N/A = Not applicable (MRI data not collected in Study 2)				

자료: Ronald van Vollenhoven et al., 현대차증권

린보크, Naive 환자에게 유효성 1차 평가지표 만족시켰으나 2차로 승인

젤잔즈를 비롯하여
SYK와 유사한 기전인
JAK저해제 3개가 승인

SYK 저해제는 현재까지 류마티스 관절염에서 의미있는 치료제가 개발되지 않았지만 저분자 의약품 중 SYK와 기전상 관련이 깊은 JAK 저해제(kinase 저해제의 일종)는 2012년 11월 승인된 화이자의 젤잔즈를 시작으로 총 3개의 약물이 FDA로부터 승인되었다. 이들은 모두 류마티스 관절염에 우선적으로 사용되는 MTX나 TNF-알파 길항제에 불응성인 환자를 대상으로 승인되었는데, 특히 가장 최근인 2019년 8월에 승인된 에브비의 린보크의 사례를 볼 필요가 있다.

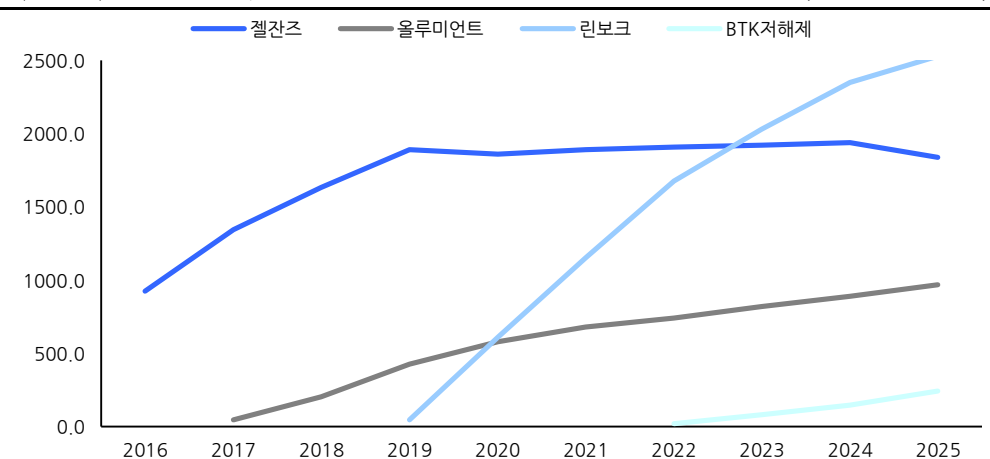
가장 최근 승인된 린보크는
총 5개의 피보탈 3상에서
모두 1차 유효성
평가지표 만족

린보크의 경우 총 5개의 피보탈 임상3상을 진행하였으며, 각 스터디에서 모집된 류마티스 관절염 환자는 이전 치료경험이 다르거나 린보크 투여 방법이 달랐다. 아래 <표15>과 같이 스터디1의 경우 이전 MTX 치료경험이 없는 환자였으며, 2와 4는 MTX 불응성, 3과 5는 DMARD 치료 불응성인 환자를 모집했다. DMARD는 류마티스 관절염의 1차 치료군으로 여러 약물을 종합적으로 뜻하며, 그 중 가장 많이 사용되는 것이 MTX다.

그러나 안전성 우려로
MTX 이후 치료법으로 승인

5개 피보탈 임상에서 린보크는 1차 유효성 평가지표를 모두 만족시켰으며, 이 중에는 1차 치료제인 MTX 치료경험이 없는 환자를 대상으로 MTX 투여군과 비교한 스터디1도 포함된다. 즉 1차 치료제로써 MTX보다 우월한 유효성 데이터를 달성한 것이다. 그러나 FDA는 심각한 감염, 악성 종양, 혈전증 등 안전성에 대한 우려로 MTX 불응성 또는 내약성이 없는 환자에게만 사용하도록 승인되었다.

<그림18> JAK 저해제 및 BTK 저해제의 류마티스 관절염 매출 전망 (단위 : 10억 달러)



자료: 코텔리스, 현대차증권

강력한 선택성을 기반으로 우월한 1상 안전성 데이터 확보

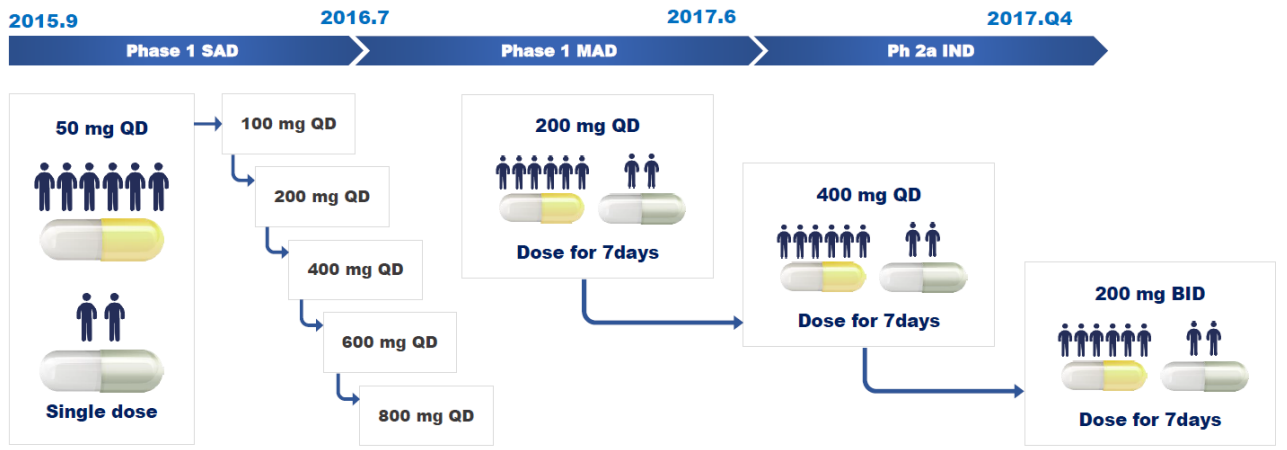
내년 1월 11일,
JP모건 컨퍼런스에서
2a상 데이터 발표 예정

올해 말이나 내년 1월11일 JP 모건 컨퍼런스에서 오스코텍의 SYK 저해제는 2a상 결과를 공개할 계획이다. 유효성에 대한 데이터는 아직 공개된 바가 없으나 안전성 데이터는 이전 1상 데이터가 공개된 바가 있다. 안전성과 내약성, PK 데이터를 보기위한 1상은 총 2개 스터디로 진행되었고, 각각 단회상승용량 시험(single ascending dose)와 다회상승용량 시험(multiple ascending dose)으로 진행되었다.

1상에서 무난한 안전성,
SYK에 대한 높은
선택성 때문

2개의 1상 스터디에서 전반적으로 안전성과 내약성, 무난한 PK 데이터를 확보했다. 특히 기존 SYK 저해제나 유사한 기전의 JAK 저해제에서 문제가 됐던 안전성에서 무난한 데이터를 달성했다. 대부분의 이상반응은 grade1의 경증이었으며 이전에 개발되었던 SYK 저해제의 흔한 이상반응인 혈관독성이 발견되지 않았다. 이러한 안전성 데이터는 SYK에 뛰어난 선택성 때문이며 kinase 저해제 개발에서 가장 중요한 부분이다. 오스코텍의 물질은 SYK저해수준(IC50) 이 6.2나노몰로 다른 Kinase에 비해 수백, 수천배 높으며 이것이 바로 2a상 데이터를 기대하는 이유이다.

〈그림19〉 오스코텍 SKI-O-703 임상 1상 2개 스터디 디자인



자료: 오스코텍

그러나 다회상승용량시험의
200mg bid 용량에서
이상반응으로 인한
치료중단 1건 발생

다만 단회투여와 다회투여 각각을 나누어서 보면 단회상승용량 시험에서는 이상반응으로 인한 치료중단이 없었던 반면 다회상승용량 시험에서는 이상반응으로 인한 치료중단 사례가 1건(총6명) 존재하며 이는 해당 시험에서 가장 높은 용량이었던 200mg씩 하루 2회 투여하는 용량에서 발생했다. 특히 단회는 1번 투여하는 시험이지만 다회는 7일간 매일 투여하는 시험으로 곧 데이터가 공개될 2a상과 좀 더 유사한 디자인이라고 볼 수 있다. 온, 오프타겟에 대한 분석은 이루어지지 않았지만 2a상 안전성 데이터와의 연관성을 지켜보자.

〈표15〉 오스코텍 SKI-O-703 단회상승용량 시험(SAD) 안전성 데이터

System Organ Class Preferred Term, No (%)	Placebo (n=12)	50mg SKI-O- 704 (N=6)	100mg SKI-O- 703 (N=6)	200mg SKI-O- 703 (N=6)	400mg SKI-O- 703 (N=6)	600mg SKI-O- 703 (N=6)	800mg SKI-O- 703 (N=6)	Total SKI-O- 703 (N=36)	Overall (N=48)
Any TEAE	3(25.0)	0	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	7(19.4)	10(20.8)
Any treatment-related TEAE	0	0	0	2(33.3)	1(16.7)	0	2(33.3)	5(13.9)	5(10.4)
Any moderate TEAE	0	0	0	0	0	0	2(33.3)	2(5.6)	2(4.2)
Any treatment-related moderate TEAE	0	0	0	0	0	0	2(33.3)	2(5.6)	2(4.2)
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to early discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

자료: 오스코텍, 현대차증권

〈표16〉 오스코텍 SKI-O-703 다회상승용량 시험(MAD) 안전성 데이터

System Organ Class Preferred Term, No (%)	Placebo (n=6)	200mg QD SKI-O-703 (N=6)	400mg QD SKI-O-703 (N=6)	200mg BID SKI-O-703 (N=6)	Total SKI-O-703 (N=18)	Overall (N=24)
Any TEAE	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	3(50.0)	5(27.8)	7(29.2)
Any treatment-related TEAE	2(33.3)	1(16.7)	0	3(50.0)	4(22.2)	6(25.0)
Any moderate TEAE	1(16.7)	0	0	0	0	1(4.2)
Any treatment-related moderate TEAE	1(16.7)	0	0	0	0	1(4.2)
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to early discontinuation	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)	1(4.2)
Any death	0	0	0	0	0	0

자료: 오스코텍, 현대차증권

(단위:십억원)					
포괄손익계산서	2018	2019	2020F	2021F	2022F
매출액	12	4	11	4	3
증가율 (%)	200.0	-66.7	175.0	-63.6	-25.0
매출원가	2	2	2	2	2
매출원가율 (%)	16.7	50.0	18.2	50.0	66.7
매출총이익	9	2	9	2	2
매출이익률 (%)	75.0	50.0	81.8	50.0	66.7
증가율 (%)	350.0	-77.8	350.0	-77.8	0.0
판매관리비	7	16	21	20	20
판매비율 (%)	58.3	400.0	190.9	500.0	666.7
EBITDA	2	-14	-11	-18	-18
EBITDA 이익률 (%)	16.7	-350.0	-100.0	-450.0	-600.0
증가율 (%)	흑전	적전	적지	적지	적지
영업이익	2	-14	-12	-18	-19
영업이익률 (%)	16.7	-350.0	-109.1	-450.0	-633.3
증가율 (%)	흑전	적전	적지	적지	적지
영업외손익	-1	0	0	-1	-1
금융수익	0	1	1	0	0
금융비용	1	1	1	1	1
기타영업외손익	-0	-0	-0	0	0
종속/관계기업관련손익	0	0	0	0	0
세전계속사업이익	1	-15	-12	-18	-19
세전계속사업이익률	8.3	-375.0	-109.1	-450.0	-633.3
증가율 (%)	흑전	적전	적지	적지	적지
법인세비용	0	0	0	0	0
계속사업이익	1	-15	-12	-18	-19
중단사업이익	0	0	0	0	0
당기순이익	1	-15	-12	-18	-19
당기순이익률 (%)	8.3	-375.0	-109.1	-450.0	-633.3
증가율 (%)	흑전	적전	적지	적지	적지
지배주주지분 순이익	1	-15	-12	-18	-19
비지배주주지분 순이익	0	0	0	0	0
기타포괄이익	0	-0	0	0	0
총포괄이익	1	-15	-12	-18	-19

(단위:십억원)					
현금흐름표	2018	2019	2020F	2021F	2022F
영업활동으로인한현금흐름	-3	-4	-11	-18	-19
당기순이익	1	-15	-12	-18	-19
유형자산 상각비	0	0	0	0	0
무형자산 상각비	0	0	0	0	0
외환손익	-0	-0	-0	0	0
운전자본의 감소(증가)	-5	8	-0	-0	0
기타	1	3	1	0	0
투자활동으로인한현금흐름	-8	5	0	1	-1
투자자산의 감소(증가)	-0	0	0	0	-1
유형자산의 감소	0	0	0	0	0
유형자산의 증가(CAPEX)	-2	-1	-0	0	0
기타	-6	6	0	1	0
재무활동으로인한현금흐름	20	21	-1	-0	0
차입금의 증가(감소)	-0	-0	-0	0	0
사채의증가(감소)	7	-3	-4	0	0
자본의 증가	21	27	0	0	0
배당금	0	0	0	0	0
기타	-8	-3	3	0	0
기타현금흐름	0	-0	0	0	0
현금의증가(감소)	10	22	-13	-18	-20
기초현금	9	19	41	28	11
기말현금	19	41	28	11	-9

* K-IFRS 개별 기준

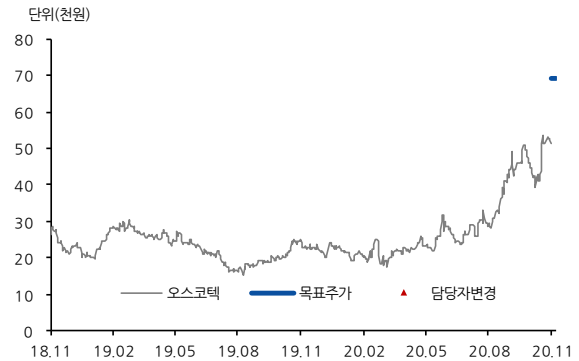
(단위:십억원)					
재무상태표	2018	2019	2020F	2021F	2022F
유동자산	40	46	34	16	-3
현금성자산	19	41	28	11	-9
단기투자자산	10	3	3	3	4
매출채권	10	1	0	0	1
채고자산	1	1	1	1	1
기타유동자산	1	0	0	0	0
비유동자산	20	21	21	20	20
유형자산	11	12	12	12	12
무형자산	1	1	1	1	1
투자자산	8	8	8	7	8
기타비유동자산	0	0	0	0	-1
기타금융업자산	0	0	0	0	0
자산총계	60	67	54	36	17
유동부채	15	9	8	8	8
단기차입금	2	1	0	0	0
매입채무	0	0	0	0	0
유동성장기부채	0	0	4	4	4
기타유동부채	13	8	4	4	4
비유동부채	3	4	3	3	3
사채	0	0	0	0	0
장기차입금	2	1	1	1	1
장기금융부채	0	0	0	0	0
기타비유동부채	1	3	2	2	2
기타금융업부채	0	0	0	0	0
부채총계	18	13	12	11	12
지배주주지분	43	55	43	25	5
자본금	14	15	15	15	15
자본잉여금	63	90	90	90	90
자본조정 등	-0	-0	-0	-0	-0
기타포괄이익누계액	5	5	5	5	5
이익잉여금	-39	-55	-66	-85	-104
비지배주주지분	0	0	0	0	0
자본총계	43	55	43	25	5

(단위:원, 배, %)					
주요투자지표	2018	2019	2020F	2021F	2022F
EPS(당기순이익 기준)	40	-532	-407	-625	-662
EPS(지배순이익 기준)	40	-532	-407	-625	-662
BPS(자본총계 기준)	1,496	1,819	1,425	817	174
BPS(지배지분 기준)	1,496	1,819	1,425	817	174
DPS	0	0	0	0	0
P/E(당기순이익 기준)	558.6	-45.3	-126.4	-82.4	-77.8
P/E(지배순이익 기준)	558.6	-45.3	-126.4	-82.4	-77.8
P/B(자본총계 기준)	15.1	13.2	36.1	63.0	296.2
P/B(지배지분 기준)	15.1	13.2	36.1	63.0	296.2
EV/EBITDA(Reported)	243.2	-49.3	-129.4	-85.0	-82.8
배당수익률	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
성장성 (%)					
EPS(당기순이익 기준)	흑전	적전	적지	적지	적지
EPS(지배순이익 기준)	흑전	적전	적지	적지	적지
수익성 (%)					
ROE(당기순이익 기준)	3.5	-30.9	-24.4	-54.2	-129.8
ROE(지배순이익 기준)	3.5	-30.9	-24.4	-54.2	-129.8
ROA	2.3	-23.6	-19.6	-40.5	-73.2
안정성 (%)					
부채비율	41.0	23.2	26.9	45.6	227.0
순차입금비용	순현금	순현금	순현금	순현금	226.5
이자보상배율	1.7	NA	NA	NA	NA

▶ 투자 의견 및 목표주가 추이

일 자	투자 의견	목표주가	과리율(%)	
			평균	최고/최저
2020.11.18	BUY	69,000		

▶ 최근 2년간 오스코텍 주가 및 목표주가



▶ Compliance Note

- 동 자료는 기관투자자 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.

▶ 투자 의견 분류

- ▶ 업종 투자 의견 분류 현대차증권의 업종투자 의견은 3등급으로 구분되며 향후 6개월간 업종 펀더멘탈과 업종주가의 전망을 의미함.

- OVERWEIGHT: 업종 펀더멘탈의 개선과 함께 업종주가의 상승 기대
- NEUTRAL: 업종 펀더멘탈상의 유의미한 변화가 예상되지 않음
- UNDERWEIGHT: 업종 펀더멘탈의 악화와 함께 업종주가의 하락 기대

- ▶ 현대차증권의 종목투자 의견은 3등급으로 구분되며 향후 6개월간 추천기준일 종가대비 추천종목의 예상 상대수익률을 의미함.

- BUY: 추천일 종가대비 초과수익률 +15%P 이상
- MARKETPERFORM(M.PERFORM): 추천일 종가대비 초과수익률 -15% ~ +15%P 이내
- SELL: 추천일 종가대비 초과수익률 -15%P 이하

▶ 투자등급 통계 (2019.10.01~2020.09.30)

투자등급	건수	비율(%)
매수	137건	87.8%
보유	19건	12.2%
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.