



Not Rated

주가(03/31): 88,900원

시가총액: 1조 8,111억원

스몰캡

Analyst 김상표

02) 3787-5293 spkim@kiwoom.com

RA 이영재

02) 3787-3754 yjlee@kiwoom.com

Stock Data

KOSDAQ (03/31)		956.17pt
52 주 주가동향	최고가	최저가
최고/최저가 대비	130,500원	24,925원
등락률	-31.9%	256.7%
수익률	절대	상대
1M	2.2%	-2.3%
6M	-22.0%	-30.8%
1Y	228.7%	95.6%

Company Data

발행주식수	20,701 천주
일평균 거래량(3M)	340천주
외국인 지분율	6.3%
주요 주주	테라젠이텍스 외 7 인 33.9%

투자지표

(십억원, IFRS 별도)	2017	2018	2019	2020
매출액	0	0	0	0
영업이익	-3	-10	-13	-28
EBITDA	-3	-10	-12	-26
세전이익	-3	-38	-14	-25
순이익	-3	-38	-14	-25
지배주주지분순이익	-3	-38	-14	-25
PER(배)	N/A	N/A	N/A	N/A
PBR(배)	N/A	N/A	5.7	43.0
EV/EBITDA(배)	N/A	N/A	-30.2	-89.1
순부채비율(%)	-40.4	-609.1	-90.9	-80.2

Price Trend



메드팩토 (235980)

신약으로 향하는 우상향 궤적



이번 AACR(미국암학회)에서 메드팩토는 4건의 발표를 계획하고 있다. 이와 더불어 다양한 연구소와 기업에서 TGF-β 관련 연구 성과 발표가 예정되어 있어 AACR은 TGF-β 모멘텀이 풍성한 행사가 될 것이라고 예상한다. 2021년은 다양한 데이터 발표와 임상 계획이 예정되어 있다. 이를 통해 백토서팁의 확장성과 그 가치를 증명하며 모멘텀이 풍성한 한해가 될 것이라고 전망한다.

>>> 이제는 TGF-β 억제제의 리더로

백토서팁 피어 파이프라인 M7824(bintrafusp alfa)의 흐름이 좋지 않다. NSCLC에서 임상 실패에 이어 담도암 2차치료제 임상에서도 탑라인 데이터 확보에 실패하였다. 아직 다수 암종에서 임상이 진행중에 있지만 M7824에 대한 기대감이 이전보다 하락하고 있는 점은 부인할 수 없다. 하지만 M7824의 상황을 전반적인 TGF-β 억제제의 흐름으로 보는 시각은 성급한 일반화의 오류로 판단한다. 키움증권은 백토서팁과 M7824의 차이점을 다룬 바 있으며 이러한 차이점들이 앞으로 각 물질들의 방향성에 영향을 미칠 수 있다는 점을 강조한다. 더불어 긍정적인 모멘텀을 기반으로 백토서팁이 진정한 TGF-β 억제제의 리더로 도약할 가능성이 높다고 전망한다.

이번 AACR에서는 동사는 4건의 발표를 진행한다. 공개된 초록 내용과 더불어 추가적인 데이터의 발표 여부는 또 하나의 관전포인트가 될 것으로 보인다. TGF-β 억제제 계통으로는 애브비의 ABBV-151 1상 데이터, 사노피의 SAR439459 전임상 데이터 발표 등 다양한 기업·연구소에서 연구 성과 발표가 예정되어 있어 TGF-β 모멘텀이 풍성한 행사가 될 것이라고 예상한다.

>>> 우수성을 확인할 다음 모멘텀을 보자

대장암의 대부분을 차지하는 MSS형 대장암은 예후가 좋지 않으며 면역관문억제제에서도 반응률이 낮은 'cold tumor'이다. 따라서, 다양한 면역관문억제제들이 병용요법을 통해 이를 해결하려 하였지만 그렇다 할 성과를 내지 못하고 있다. 작년 SITC에서 발표한 백토서팁+키트루다 대장암 병용 임상은 철용성 같던 MSS형 대장암 환자에서 유의미한 ORR (16.6%)을 도출하여 이목을 집중시켰다. 6월 ASCO에서는 50명 이상의 MSS 대장암 환자 데이터를 발표할 예정이며 ORR, OS, 안전성 등 긍정적인 데이터 발표를 통해 백토서팁의 가치를 한층 더 끌어올릴 수 있을 것이라고 판단한다.

최근 부각되고 있는 CAR-T, NK세포치료제에서 TGF-β 억제가 면역세포 관련 치료 요법의 효능을 향상시킬 수 있는 메커니즘으로 회자되고 있다. 백토서팁은 CAR-T의 효과를 강화시킬 수 있는 주요 약물로 언급된 바 있으며 암세포에서 NK세포의 활성을 높이는 역할을 할 수 있다. 따라서, 향후 세포치료제 시장에서도 백토서팁의 존재감을 발휘할 가능성이 높다고 전망한다.

>> 최근 TGF-β 저해제 이슈와 백토서팁

잇따른 M7824의 임상 실패

GSK가 50% 판권을 가지는 조건으로 최대 37억유로 규모의 계약을 체결한 TGF-β 억제제의 대어, M7824 (Bintrafusp alfa, PD-L1xTGF-β 이중항체)의 잇따른 행보가 영 좋지 않다. 지난 1월 IV기 비소세포폐암(NSCLC)에서 임상 실패를 선언한데 이어 지난 3월에는 전이성 담도암(BTC)의 2차치료제 2상 임상에서 허가를 위한 top line 데이터 확보에 실패하는 약재가 겹쳤다. 백금 기반 항암화학요법이 진행되었거나 반응하지 않는 159명의 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자를 대상으로 9개월 이상의 추적 관찰한 결과 키트루다 단독투여 시 ORR 5.8%(6/104) 대비 높은 ORR 10.1%(16/159, 95% CI, 5.9%~15.8%) 값이 나왔다. 하지만 BTC 2차치료제로서 승인 신청을 위한 사전에 설정한 기준치를 충족하지 못하였다.

하지만 BTC 1차치료제로 화학항암제 병용 2/3상 임상에서는 설정 지표가 다르기 때문에 계속 진행할 것이라는 뜻을 밝혔으며 여전히 자궁경부암, 삼중음성유방암, 요로상피암 등 다른 암종에서도 다수의 임상들이 진행중이다. 그러나, 단독투여에서 연이은 임상 실패 이슈로 M7824에 대한 기대감이 점차 하락하고 있는 점은 사실이다.

M7824 주요 임상시험 및 상태

임상 고유번호	내용	디자인 요약	단계	1차 평가지표	상태
NCT03631706	PD-L1 고발현군에서 NSCLC 1차치료제로서 M7824 vs Pembrolizumab	실험군: M7824 활성대조군: 키트루다	3상	PFS & OS	PFS값 미달로 종결
NCT03840902	III기 NSCLC 동시항암화학방사선요법(cCRT)과 M7824 병용	실험군: cCRT + M7824 followed by M7824 활성대조군: cCRT + 위약 followed by 임핀지	2상	PFS	진행중, 2024년 1차 완료
NCT03631706	IV기 NSCLC에서 화학항암제와 M7824 병용	코호트 A: M7824 + Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed 코호트 B: M7824 + Carboplatin + Paclitaxel/Nab-paclitaxel 코호트 C: M7824 + Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabine 코호트 D: M7824 + Docetaxel	1/2상	Safety (DLTs, TEAEs)	새로운 병용요법 추가를 위해 확장
NCT04066491	담도암 1차치료제에서 GP와 M7824 병용	실험군: M7824 + GP 활성대조군: 위약 + GP	2/3상	OS	2022년 1차 연구 완료
NCT03833661	담도암 2차치료제에서 M7824 단일요법	단일군: M7824	2상	ORR	기준치 미달로 실패 (10.1% ORR)
NCT04246489	백금기반 항암화학요법 경험이 있는 자궁경부암 2차치료제에서 M7824 단일요법	단일군: M7824	2상	ORR	2021년 12월 1차 연구 완료
NCT04551950	자궁경부암에서 화학항암제/mAb와 M7824 병용	코호트 1A: M7824 + cisplatin/carboplatin + paclitaxel + bevacizumab 코호트 1B: M7824 + cisplatin/carboplatin + paclitaxel 코호트 2: M7824 + cisplatin + radiotherapy	1상	Safety (DLTs, AEs)	2022년 1차 연구 완료
NCT04489940	HMG2 발현 삼중음성유방암(TNBC)에서 M7824 단일요법	단일군: M7824	2상	ORR	2023년 1차 연구 완료
NCT04349280	진행성 요로상피암에서 M7824 효능/안전성 평가	단일군: M7824	1상	ORR	2022년 1차 연구 완료

자료: Clinicaltrial.gov, 키움증권 리서치센터

Scholar Rock의
SRK-181 데이터 발표

SRK-181은 Scholar rock이 독점적인 권리를 가지고 있는 TGF-β1 표적의 단일클론 항체 의약품이다. 작년 SITC에서 SRK-181의 임상 1상 시험(DRAGON trial) 내용을 업데이트 한 바 있다. DRAGON trial은 면역관문억제제 단독요법에 반응하지 않는 고형암 환자를 대상으로 하며 SRK-181과 면역관문억제제 병용요법으로 진행되고 있다. SITC에서는 전임상 효능 데이터와 더불어 환자 대상의 용량 증대 시험(dose escalation)에서 800mg까지 용량제한독성(DLT)이 관찰되지 않았음을 발표하였다. 이번 달에는 SRK-181의 약리·약동학, 안전성에 대한 전임상 논문을 게재하며 활발한 행보를 이어가고 있다. Scholar rock은 이번 AACR에서 SRK-181의 임상에서 바이오마커 전략에 대해 발표를 진행할 예정이며 올해 하반기에 1상 임상 효능·안전성 결과가 공개될 예정이다.

앞서 Scholar Rock은 길리어드와 섬유증(fibrosis)을 적응증으로 하는 TGFβ의 3가지 프로그램의 공동 개발 계약으로 최대 14.25억달러 규모의 빅딜을 체결한 바 있으며 안센과도 암을 적응증으로 하는 TGF-β 파이프라인에 대해 최대 2.5억달러 규모의 파트너십 계약을 체결한 바 있다.

Scholar Rock의 TGF-β 관련 파이프라인

적응증	파이프라인	discovery/전임상	1상	2상	3상	파트너십 여부
암	SRK-181 (2L, 면역관문억제제 병용)	[Progressing]	[Progressing]			Scholar rock 독점 프로그램
	SRK-181 관련					
	TGFβ1 관련					
	TGFβ1/GRAP					Janssen과 파트너십 (2.5억\$ 규모)
섬유증	TGFβ1 관련	[Progressing]				Gilead와 파트너십 (14.25억\$ 규모)
	TGFβ1 / LTBP1 & LTBP3 비공개 프로그램					

자료: Scholar Rock, 키움증권 리서치센터

AACR에서
주요 TGF-β 이슈

4월에 진행되는 AACR에서 메드팩토는 췌장암에서 백토서팁+오니바이드 전임상 결과, 삼중음성유방암(TNBC)에서 BAG2 연구성과, 자궁경부암에서 DRAK1 연구성과, 데스모이드 환자에서 TGF-β 바이오마커 분석 내용으로 4건의 발표를 진행한다. 해당 내용들에 대한 초록이 3월 초에 공개되었지만, 학회에서 공개된 내용과 더불어 추가적인 데이터의 발표 여부는 또 하나의 관전포인트이다. 이번 AACR에서는 메드팩토 외 TGF-β와 관련된 연구를 진행하거나 파이프라인을 보유하고 있는 다른 기업들에서도 발표를 진행할 예정이다.

Abbive사는 TGF-β 억제제 파이프라인 중 하나인 ABBV-151의 1상 데이터를 발표할 예정이다. ABBV-151은 GARP-TGF-β1 복합체에 결합하여 TGF-β1의 방출을 차단하는 단일클론항체이다. 발표 내용은 국소 진행성 또는 전이성 고형 환자를 대상으로 한 ABBV-151 단독요법과 budigalimab(ABBV-181, PD-1 억제제, phase 2)과의 병용요법 연구이다. 또한 Sanofi는 TGF-β 억제제 요법을 위한 잠재적인 바이오마커 탐색에 대한 연구성과와 간암에서 SAR439459 전임상 데이터를 발표할 예정이다. 그밖에 AACR에서 다양한 발표를 통해 학계의 TGF-β 에 대한 관심을 확인할 수 있으며 향후 TGF-β 관련 파이프라인의 발전 방향성을 확인할 수 있을 것이다.

주요 TGF β 억제제 파이프라인 현황

회사	이름	기전	적응증	단계
메드팩토	Vactosertib	TGF β R1 억제제	암	2 상
EMD serono/GSK	M7824 (Bintrafusp alfa)	TGF β x PD-L1 이중항체	암	3 상
Scholar rock	SRK-181	anti-TGF β 1 항체	암	1 상
Gilead/Agenus	GS-1423	TGF β x CD73 이중항체	암	1 상
BMS/Forbius	AVID200	TGF β 트랩	암, 섬유증, 경피증	1 상
MSD/Tilos	TLS-01	anti-LAP 항체	암	전임상
Mateon/Oncotelic	OT-101(Trabedersen)	TGF β 2 antisense	COVID-19	2 상
Abbvie/Argenx	ARGX-115 (ABBV-151)	anti GRAP-TGF β 1 항체	암	1 상
Sanofi	SAR439459	anti-TGF β 항체	암	1 상
Novatis/Xoma	NIS793	anti-TGF β 항체	암	2 상
Pfizer	PF06952229	TGF β R1 억제제	암	1 상

자료: 키움증권 리서치센터

AACR에서 진행하는 메드팩토 4건의 발표 내용

주제	초록 주요내용
<p>췌장암에서 백토서티프+오니바이드 전임상 결과</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TGF-β는 췌장암 환자에서 많이 발현되며 공격적인 종양 전이를 유도 - TGF-β 신호 전달의 억제는 전이성 췌장암에 대한 효과적인 화학 요법의 핵심 개념이 될 수 있음 - 해당 연구에서는 마우스 모델에서 백토서티프와 오니바이드의 췌장암 병용 치료 효과를 조사 - 병용 치료는 대조군 또는 단일 치료에 비해 생존율을 유의하게 증가. 조직학적 분석에서 주변 조직에 대한 암세포 침윤이 병용 치료군에서 현저하게 감소함을 확인 - 또한 병용투여군에서 상향 조절(up-regulation)된 차별 발현 유전자(DEG)인 CCDC80을 발견하였으며 CCDC80의 암 억제 역할을 증명 - 백토서티프와 오니바이드 병용은 췌장암 생존을 개선하였으며 임상에 적용할 수 있음을 보임
<p>BAG2 기전 연구성과 (삼중음성유방암)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 삼중음성유방암(TNBC)은 ER, PR, HER2의 발현이 없는 유방암으로 전통적 화학 요법으로는 효과가 없으며 예후가 좋지 않음 - TNBC에 대한 표적 치료법이 없기 때문에 새로운 특정 표적 바이오마커 발견이 필요함 - 연구에서 BAG2가 TNBC 세포에서 암 진행을 촉진하고 유방암 세포에서 높게 발현되는 것을 확인. - BAG2가 TNBC에서 종양 형성과 전이를 촉진하며 치료를 위한 새로운 표적으로서의 가능성을 보임
<p>DRAK1 기전 연구성과 (자궁경부암)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 신호전달 단백질인(TRAF6)은 염증 반응에서의 핵심 매개체이지만 암 진행에 있어서의 메커니즘은 불분명함 - DRAK1은 TRAF6의 안정성을 감소시키며 분해를 유도함. DRAK1 감소는 자궁경부암 종양 발생 및 전이를 가속화하는 반면 DRAK1 과발현은 종양을 억제 - DRAK1은 자궁경부암에서 발현이 낮고 TRAF6와 역상관관계임을 확인 - DRAK1이 TRAF6와 연관된 진행성 자궁 경부암 치료를 위한 새로운 잠재적 바이오마커이자 새로운 치료 표적임을 확인
<p>데스모이드 환자 대상 TBRS 측정</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 31명 환자의 데스모이드 종양 샘플로 NGS, RNA 분석을 시행. 비교를 위해 다른 육종(sarcoma) 코호트군과 The Cancer Genome Atlas (TCGA, 암유전체지도)도 분석을 시행하여 TBRS(TGF-β 반응유전자) 값을 비교 - 데스모이드 종양은 다른 육종에 비해 TBRS 점수가 가장 높았으며 TCGA와의 비교에서는 췌장암 다음으로 TBRS 점수가 높음 - TGF-β 저해제를 통한 치료는 데스모이드 종양 환자의 임상적 이점을 높일 수 있음

자료: AACR, 키움증권 리서치센터

AACR에서 TGF-β 관련 발표 내용

TGF-β 관련 발표 주제	발표 관련 기업 및 연구소
1 전이성 암에서 TGF-β와 면역 회피	Sloan Kettering 암센터
2 항암 및 PD-L1 시너지 효과 활성을 보유한 새로운 TGF-βRI 억제제 ASKC852	Jiangsu Aosaikang
3 중앙미세환경에서 PD-L1 및 TGF-β 차단 효과를 증명하는 분석	Gigagen
4 언제 TGF-β를 표적할 수 있는가? (패널토론)	NCI 등
5 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자를 대상으로 한 ABBV-151 단일요법 또는 budigalimab과 병용요법 1상 연구	Abbvie
6 교모세포종(GBM)을 표적으로 하는 ITD-1 및 miR-149-3p를 통한 TGF-βRII 2단 억제	Johns Hopkins School of Medicine
7 고형암에서 항암 효과를 가지는 TGF-β2와 IL-2를 표적으로하는 antisense 올리고뉴클레오타이드의 병용 요법	오토텔릭바이오
8 간암에 대한 항종양 활성을 촉진하는 대식세포에 의해 유도된 TGF-β/BMP-7 경로 불균형	Tianjin Medical University
9 간암 (HCC)에서 항종양 반응을 증가시키기위한 병용 치료 전략으로서 PD-1 차단과 Pan-TGF-β 억제	Sanofi (SAR439459 관련)
10 TGF-βRI의 변이(TGF-βRI*6A)는 유방암 감수성을 강화하고 세포주기를 촉진	Wake Forest Baptist Health
11 TGF-βRI과 II는간암 (HCC)의 위험을 계층화하는 기능적 바이오마커, 3개 기관에서 AI 기반 분석	George Washington University 등
12 TGF-βRI 변이(TGF-βRI*6A)를 지닌 난소암 환자에서 TGF-β 신호 전달의 변화	Wood Hudson Cancer Research Laboratory
13 TGF-β/TIMP-1/2를 표적화하여 암환자에서 NK세포 활성화	IRCCS(이탈리아 보건과학연구소) 등
14 TGF-β/ALDH2는 대사중후군과 암을 제어	George Washington University 등
15 TGF-β 차단 요법에서 바이오마커 탐색을 위한 유전적 프로파일링을 통한 통합적 접근	Sanofi
16 TGF-β 유도 PLEK2(Pleckstrin2)는 LCN2의 상향 조절로 식도암에서 전이와 내성을 촉진	Chinese Academy of Medical Sciences 등
17 TGF-β 신호와 시투루인(sirtuin)의 crosstalk은 간암 억제	George Washington University 등
18 TGF-β 신호 전달 경로 관련 돌연변이와 TP53 돌연변이 자궁내막암에서 생존률 개선과의 연관성	Kaiser Permanente Hawaii 등
19 TGF-β 경로/SREBP1는 NASH에서 간암까지의 질환을 제어	George Washington University 등
20 SRK-181 1상 임상 시험을 지원하기위한 전반적인 바이오마커 전략	Scholar Rock
21 PD-L1 x TGF-β 트랩 이중항체인 TST005의 전임상 특성	Mabspace Biosciences
22 PD-1 x TGF-βRII 이중항체 ASKG843의 강력한 in vitro/in vivo 활성과 영장류에서 약동학적 특성	ASKgene Pharma
23 PD-1 x TGF-βRII 이중항체 LBL-015의 마우스 모델에서 뛰어난 항종양 활성	Nanjing Leads Biolabs
24 MMP1과 TGF-β1의 협동은 섬유아세포 노화를 통해 폐의 대세포암종 (LCC)에서 중앙 진행을 유도	Universitat de Barcelona 등
25 bintrafusp alfa(M7824)로 PD-L1 및 TGF-β 표적화	NCI(미국 국립 암연구소), EMD serono

자료: AACR, 키움증권 리서치센터

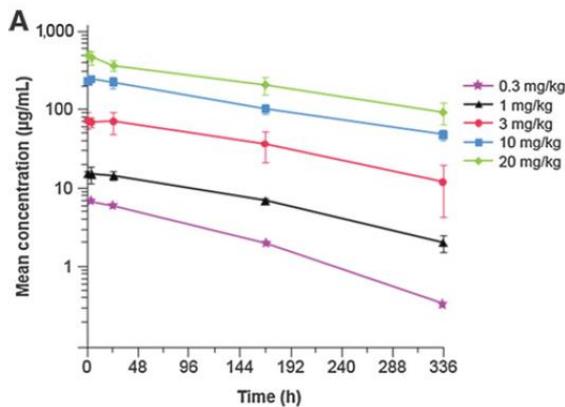
백토서팁과 M7824의 차이점 업데이트

M7824는 임상 실패 이슈 이후 기존의 입지가 다소 흔들리고 있으며, 그 때문에 이를 TGF-β 계열 의약품에 대한 전반적인 위협으로 보는 시각도 존재한다. M7824가 빅파마와 빅딜을 체결한 물질이라는 점과 그 이후 TGF-β 억제제 계열의 대장격 파이프라인으로 등극한 점에서 분명히 나올 수 있는 시각이다. 하지만, 이는 성급한 일반화의 오류로 판단하며 이를 계기로 각 물질에 대해 보다 자세하게 살펴볼 필요성이 있다고 판단한다. 키움증권은 지난 리포트에서도 백토서팁과 M7824의 차이에 대해서 간략하게 다룬 바 있다. 기본적으로 두 물질은 TGFβ 경로에 영향을 미친다는 공통점을 가지고 있지만 분명한 차이점을 가지고 있으며 이러한 차이점들이 앞으로 각 물질들의 방향성에 영향을 미칠 수 있다고 판단한다. 백토서팁과 M7824의 차이는 다음과 같다.

1) 경구투여 저분자화합물로서 서로 다른 약동학(PK) 데이터 및 기전

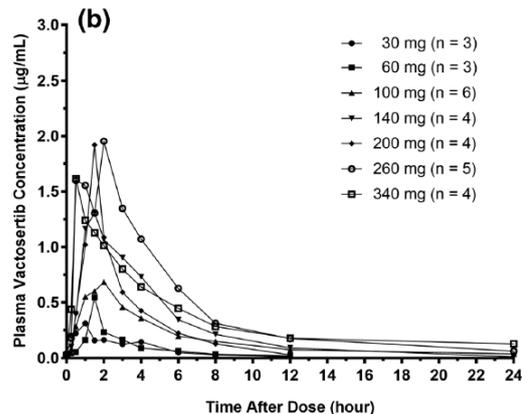
백토서팁은 M7824 대비 반감기가 짧으며(6.93일 vs 3.0시간) 경구투여 용법(PO)이기 때문에 상대적으로 약물 조절능이 우수하다. M7824는 정맥주사 용법(IV)으로 투여되며 항체의약품 특성상 긴 반감기로 장시간 체내에서 높은 농도로 존재한다. 실제 진행된 임상시험 기준의 투여 용량을 확인했을 때 백토서팁 상용량 100-300mg 대비 M7824 상용량 1200mg (체중 60kg 환자 기준 20mg/kg)에서 체내에 고농도로 오래 존재하는 것을 확인할 수 있다. 이는 투여 횟수를 줄일 수 있다는 장점이 있지만, 치료 관련 약물 부작용 발생시에는 용량 조절이 어려울 수 있다. 특히 TGFβ는 정상세포에서는 항종양 작용, 암세포에서는 종양 촉진 환경을 제공하는 양면성을 띄는 물질로 이에 따라 섬세한 약물 조절이 필요하다. 백토서팁의 복용법(7일 동안 1일 2회 5일간 복용, 2일간 휴약)이 독특한 이유이다.

M7824 용량에 따른 농도-시간 그래프



자료: Strauss J et al(2018), 키움증권 리서치센터
주: 3+3 용량증량 설계

백토서팁 용량에 따른 농도-시간 그래프



자료: Jung SY et al(2019), 키움증권 리서치센터
주: 1일 1회 반복투여 용법에서 5일차 데이터

백토서팁과 M7824 주요 특성 비교

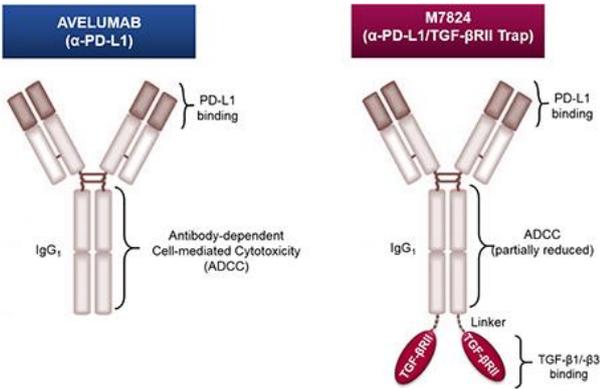
약물	용법·용량	반감기	작용기전
M7824 (이중항체 단백질)	1200mg Q2W 정맥주사	6.93일	Type II TGF-β 수용체의 세포 외 도메인 (TGF-B 트랩)으로 세포막 수용체 결합 차단 (상위신호)
백토서팁 (저분자 화합물)	100-300mg BID 경구투여 (5일 투약, 2일 휴약)	3.0시간	Type I TGF-β 수용체 선택적 차단 (하위신호)

자료: Wilkins J et al(2019), Jung SY et al(2019), 키움증권 리서치센터

2) 상용화된 면역관문억제제(키트루다, 임핀지)와의 병용 요법

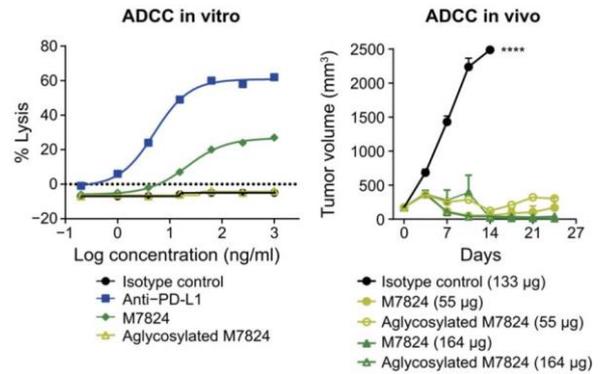
M7824의 기본적 backbone은 독일머크/화이자의 면역관문억제제인 avelumab(바벤시오)이다. avelumab은 IgG1 type PD-L1 억제제로 2017년 FDA 승인을 받았다. M7824는 이 avelumab에 일부 수정을 가한 물질로 항체의 Fc 부위에 linker로 연결한 2개의 TGFβ 트랩을 매달아놓은 형태이다. 즉, PD-L1 및 TGFβ 억제 두가지 메커니즘을 단일 분자에 결합한 방식으로 단독투여시에도 두가지 역할이 가능한 물질이다. 이때, IgG1의 Fc 부위는 ADCC(항체 의존 세포독성)를 유도하며 PD-L1 억제제의 항암 작용에 있어 추가적인 메커니즘으로의 역할을 한다. 하단에 linker를 달아놓음으로써 기존 IgG 구조와 ADCC 활성에 영향을 줄 수 있다. 실제로 M7824의 in vitro에서 ADCC 활성이 PD-L1 억제제 대비 현저하게 떨어짐을 확인할 수 있다. 다만, in vivo에서 ADCC와 무관하게 항암 활성이 관찰되었지만 최근 M7824의 아쉬운 행보에 맞춰 다시금 상기해볼만한 데이터로 판단된다.

Avelumab 구조를 기반으로 한 M7824



자료: NIH, 키움증권 리서치센터

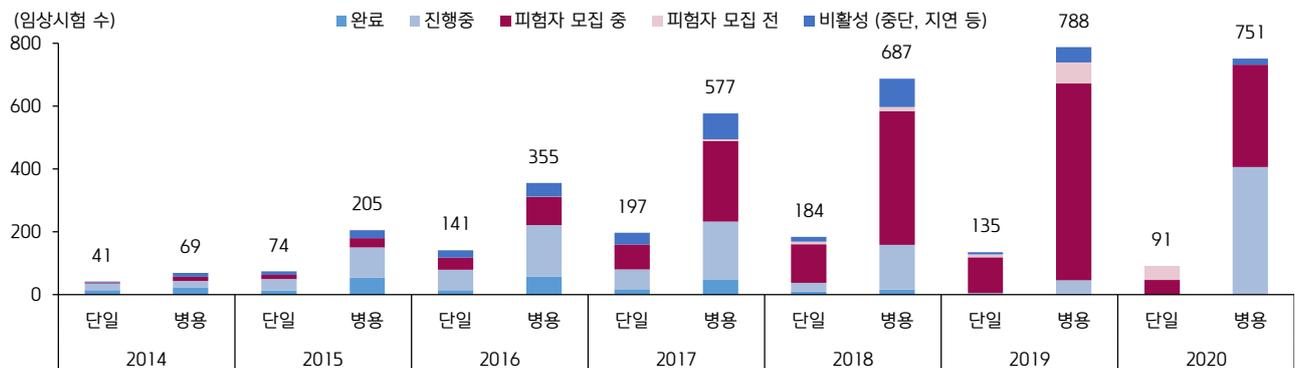
M7824 ADCC 데이터 (in vivo, in vitro)



자료: Yan Lan et al. (2018), 키움증권 리서치센터
주: aglycosylated M7824-ADCC 활성 제거 M7824

반면, 백토서팁은 시판 중인 면역관문억제제(키트루다, 임핀지)와의 병용을 기본 용법으로 한다. 따라서, 임상에서는 백토서팁 자체의 효과만 검증이 요구되며, 치료 중 부작용 발생시에도 원인 파악 후 개별 약물에 대해서 유연하게 용량 조절이나 중단이 가능하다. 또한 IgG1 type의 PD-1 억제제(키트루다), IgG4 type의 PD-L1 억제제(임핀지) 두 종류 타입의 약물과의 병용으로 교차적으로 효능 비교를 할 수 있는 이점도 있다.

연도별 등록된 PD-1/PD-L1 면역항암제 단독 및 병용요법 임상시험 현황



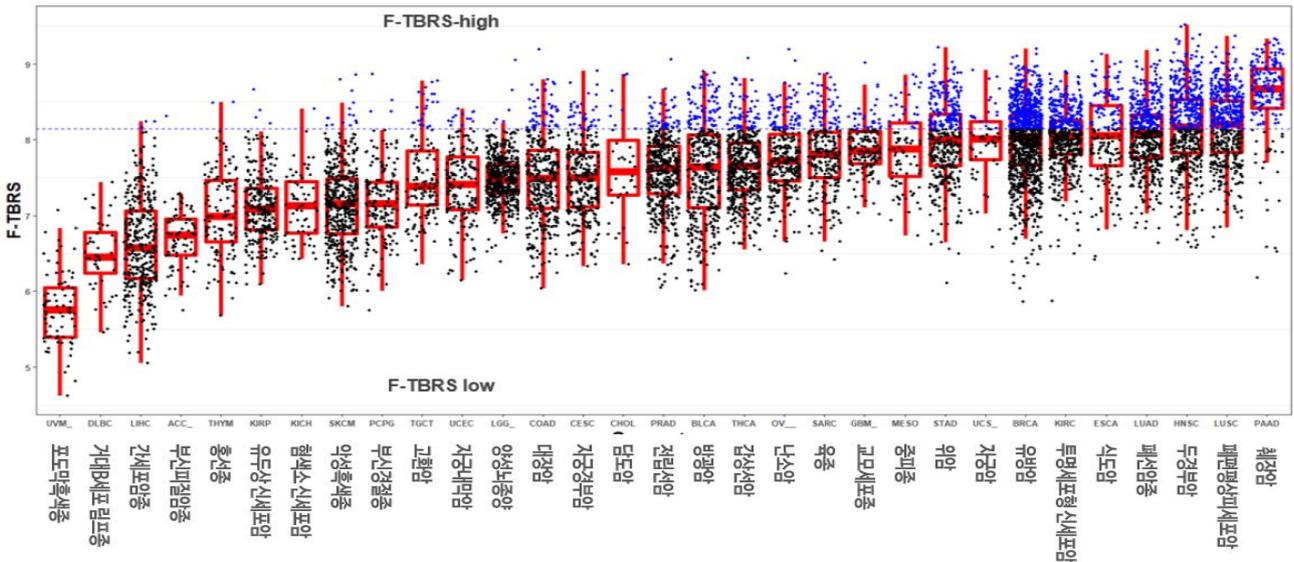
자료: Cancer Research Institute, 키움증권 리서치센터 (2020년은 3분기까지 데이터)

3) 똑똑한 임상 전략과 전용 바이오마커인 VRGS 존재

TBR5(TGFβ response signature)는 대표적인 바이오마커이다. 특히 주요 암종에서 TBR5 발현량이 높은 점은 '모든' 암치료제와 병용 가능하다는 백토서팁의 모토를 뒷받침한다. 실제로 암종에 따른 TBR5 데이터는 백토서팁 임상 전략의 기반이 되었다. 특히 AACR 초록에서 확인할 수 있는 암유전체지도(TCGA) TBR5 고발현 암종인 췌장암, 데스모이드 종양 등과 같은 질환에서의 임상 계획이 이를 증명한다. 바이오마커 기반의 똑똑한 임상 전략은 향후 인상적인 결과로 견인할 가능성이 높다고 판단한다.

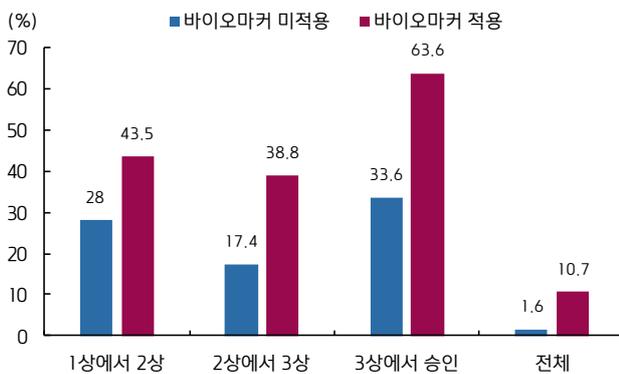
이와 더불어 백토서팁은 전용 바이오마커인 VRGS가 존재한다. VRGS는 TBR5에 없는 유전자를 포함하고 있으며 작년 SITC에서도 대장암에서 VRGS 연구 성과를 발표한 바 있다. 더불어 백토서팁을 적용하는 임상에서 VRGS 바이오마커 연구를 함께 병용하고 있기 때문에 암종에 따른 명확한 데이터가 나올 것으로 전망한다. 또한 향후 임상에서 바이오마커를 통해 백토서팁 반응이 높은 환자를 선별한다면 어디까지 반응률을 끌어올릴 수 있으며 그에 따른 임상 성공 확률 증가도 기대가 되는 부분이다.

많은 암종에서 발현되는 TBR5 수치



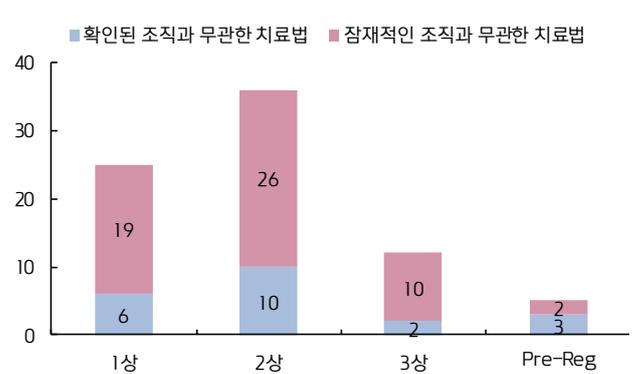
자료: 메드팩토, 키움증권 리서치센터

바이오마커에 따른 항암제 단계별 임상 성공 확률



자료: Wong CH et al. (2019), 키움증권 리서치센터

바이오마커 연계를 통해 조직과 무관한 요법의 증가



자료: IQVIA, 키움증권 리서치센터

>> 다음 백토서팁 모멘텀에 주목하자

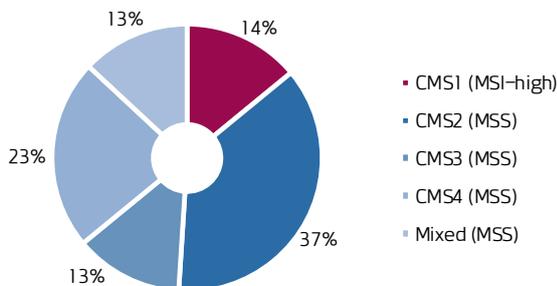
면역관문억제제 반응률이 낮은 MSS형 대장암

대장암(Colorectal cancer)은 유전체 분석에 따라 현미부수체 불안정형(MSI-high/dMMR)과 현미부수체 안정형(MSS/MMRp)으로 분류될 수 있다. 대장암의 약 14%를 차지하는 MSI-high형은 일종의 ‘유전자 맞춤법 검사기’ 역할을 하는 MMR(mismatch repair gene) 유전자가 비정상적으로 작동하여 돌연변이 유전체가 증가하여 암을 유발하는 타입이다. 이러한 DNA 복구 결함 유전자에서는 1~6개 정도의 짧은 염기서열이 반복되는 부분이 있는데 이를 ‘현미부수체’라고 하며 분자학적 탐지를 통해 MSI-high형을 선별해낸다. 이러한 MSI-high형 대장암은 유전성 대장암(HNPCC) 가능성이 높은 상염색체 우성 유전질환인 린치 증후군(Lynch syndrome) 환자에게 주로 발생한다. 특징적인 점은 MSI-high형은 면역관문억제제 사용시에 좋은 예후를 보인다. 그 이유로는 1) MSI-high형에서 PD-L1, CTLA-4 등과 같은 면역 관문 단백질(immune-checkpoint protein)이 상향 조절(up-regulation)되며 2) MSI-high형의 높은 돌연변이 부담은 활성화된 T세포를 종양미세환경으로 끌어들이는 신생항원(neoantigen)의 합성을 유도하기 때문이다. 현재 키트루다가 MSI-high 대장암 1차 치료제로 승인되었으며 오피보+여보이 병용요법은 2차 치료제로 승인되었다.

반면, 대장암의 대부분인 86%를 차지하는 MSS형 대장암은 MSI-high형과 반대 개념이다. MSS형은 면역관문억제제가 거의 반응하지 않는 ‘cold tumor’이며 그에 따라 예후가 좋지 않다. 키트루다 단독투여 데이터를 분석한 NEJM 리뷰 논문에서도 MSI-high형 대비 MSS형에서 여러 지표들이 현저하게 떨어지는 것을 시각적으로도 확인할 수 있다. 획기적인 면역항암제에서도 반응률이 낮은 MSS형 대장암은 아직까지 뚜렷한 치료제가 존재하고 있지 않은 상황이다.

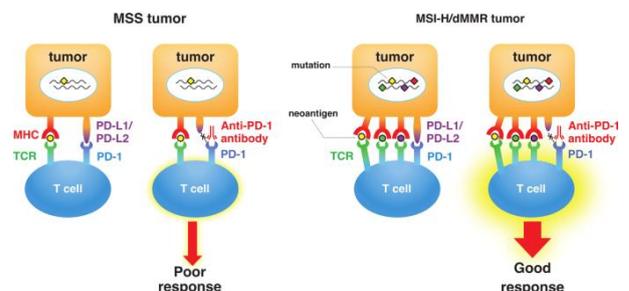
이러한 MSS형 대장암의 단독투여에서 반응의 한계점을 극복하기 위해서 여러 면역관문억제제들이 병용요법을 통해 이를 해결하려 하고있다. 오피보, 키트루다, 임핀지 등 주요 면역항암제들은 MSS 환자 대상으로 화학항암제, 표적항암제와 같은 의약품과 병용 임상을 계획·진행하고 있다. MSS형 대장암에서 반응률을 끌어올리는 것은 면역관문억제제가 대장암에서의 한계를 극복하기 위해서 풀어야할 숙제이며 이를 병용 전략으로 접근하고 있다는 사실을 알 수 있다.

대장암에서 MSI-high형 및 MSS형 비율



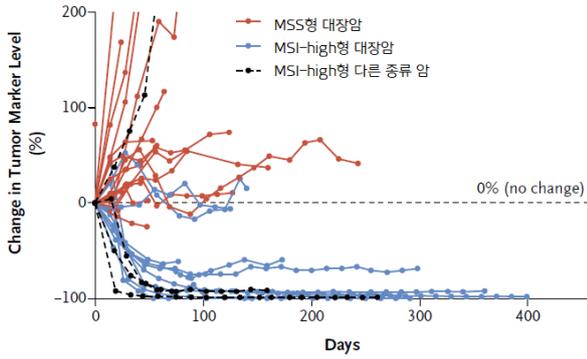
자료: NEJM (2015), 키움증권 리서치센터

MSS vs MSI-H 면역관문항암제 예후 차이



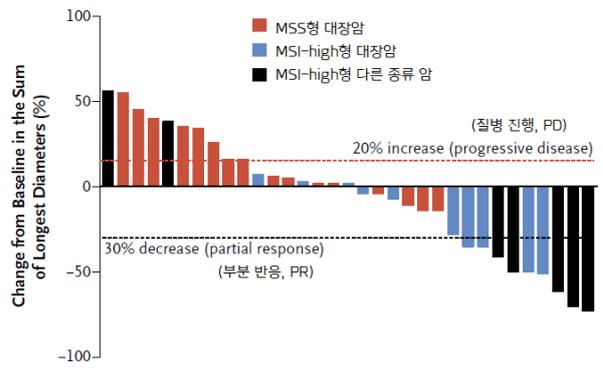
자료: Yuji Eso et al (2019), 키움증권 리서치센터

키트루다 단독투여시 type에 따른 생화학적 반응



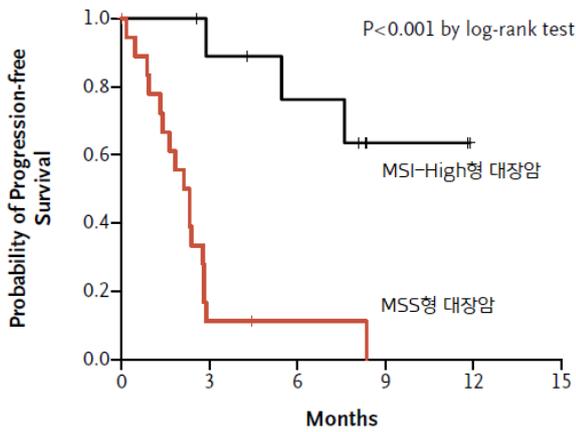
자료: NEJM (2015), 키움증권 리서치센터
 주: 다른 종류암은 자궁내막암, 담관암, 팽대부암 등

키트루다 단독투여시 type에 따른 방사선 반응



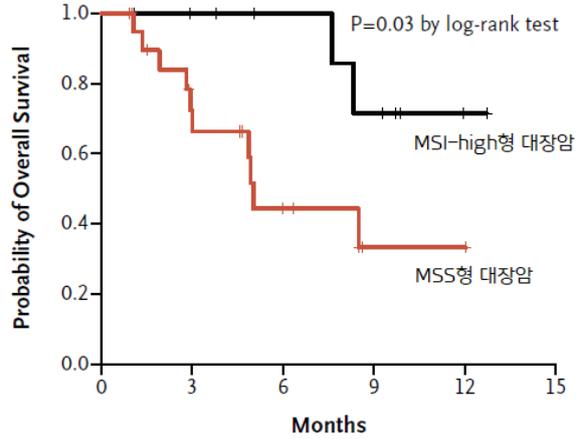
자료: NEJM (2015), 키움증권 리서치센터

키트루다 단독투여시 type에 따른 무진행 생존율



자료: NEJM (2015), 키움증권 리서치센터
 주: progression-free survival(PFS) - 무진행 생존기간

키트루다 단독투여시 type에 따른 전체 생존율



자료: NEJM (2015), 키움증권 리서치센터
 주: overall survival - 전체 생존기간

MSS 반응률을 올리기 위한 면역관문억제제의 고군분투

면역관문항암제 옹디보(Nivolumab, PD-1 억제제)일본에서 진행한 MSS 대장암 환자 대상으로 스티바가(regorafenib)와의 병용 1b 임상 결과를 19년 ASCO에서 발표하였다 (REGONIVO, EPOC1603). 당시 MSS 대장암 환자에서 ORR 33% (8/24)가 도출되어 당시 고무적인 반응을 얻었으며 해당 데이터 발표 이후 BMS와 Bayer은 향후 병용 요법을 평가하는 개발 제휴계약을 체결한 바 있다. 그러나 작년 9월 ESMO에서 발표한 스티바가+옹디보 병용 1/1b 결과는 그에 미치지 못한 아쉬운 결과가 나왔다. 일본에서 진행하였던 과거 임상과는 서로 다른 코호트군(미국)에서 진행한 임상으로 MSS 21명의 환자에서 단 1명의 부분반응(PR) 환자만 보고되었으며 ORR 4.8% (1/21)로 낮은 값이 도출되었다. 빅파마들간의 공동 연구에도 불구하고 MSS 대장암 정복이 그만큼 험난하다는 반증이기도 하다.

독일 머크/화이자의 면역관문억제제 바벤시오(Avelumab) 또한 스티바가와 MSS 환자 대상으로 병용임상을 진행한 바 있으며 지난 1월에 2상 결과 논문을 게재하였다. 결과는 1차 평가지표 ORR 0%, 2차평가지표 mPFS 3.6개월, mOS 10.8개월로 유의미한 성과를 보이지 못하였다. 임상 2상 MSS형 대장암에서 확고한 우위를 점하기 위한 스티바가의 노력은 돋보였지만 아쉬운 성과들로 크게 주목받지는 못하고 있다.

로슈의 면역관문항암제 티센트릭(Atezolizumab)도 MSS형 대장암 앞에서는 고배를 마셨다. 티센트릭은 IMblaze370 연구에서 대장암 환자를 대상으로 단독투여, MEK 억제제인 코텔릭(Cobimetinib)과 병용투여, 스티바가 단독투여 데이터를 비교하였다. 티센트릭+코텔릭 병용결과 ORR 3%로 단독투여(2%) 대비 유의미한 차이점을 보여주지 못하였다.

이렇게 현재까지 다양한 면역관문억제제들이 다른 의약품과 병용요법으로 MSS 대장암 치료에 도전하였지만 이렇다 할 성과를 보이지 못하고있으며 아직까지 초라한 성적표를 보이고 있는 실정이다. MSS 대장암에서 획기적인 반응을 보이는 '게임 체인저'의 등장은 면역관문억제제 시장의 새로운 서막을 열 분기점이 될 것이라고 판단한다.

2020년까지 공개된 MSS 대장암 환자 대상 주요 임상 데이터

	ORR	mPFS	mOS	비고
백토서팀+키트루다	16.6% (4/24)	-	-	20년 SITC 중간 데이터, 안전성 이슈 없음
키트루다	0% (0/18)	2.2개월	5.0개월	키트루다 2상 데이터
M7824	3.4% (1/29)	1.8개월	-	M7824 1상 데이터
스티바가+옹디보	4.8% (1/21)	4.3개월	11개월	20년 ESMO 데이터
티센트릭+코텔릭	3% (5/183)	1.91개월	8.87개월	3상 IMblaze370 연구, 183명 중 170명 MSS 또는 MSI-low
티센트릭	2% (2/90)	1.94개월	7.1개월	3상 IMblaze370 연구, 90명 중 83명 MSS 또는 MSI-low
스티바가	2% (2/90)	2개월	8.51개월	3상 IMblaze370 연구, 90명 중 80명 MSS 또는 MSI-low
스티바가+바벤시오	0% (0/43)	3.6개월	10.8개월	2상 REGOMUNE 연구

자료: 키움증권 리서치센터

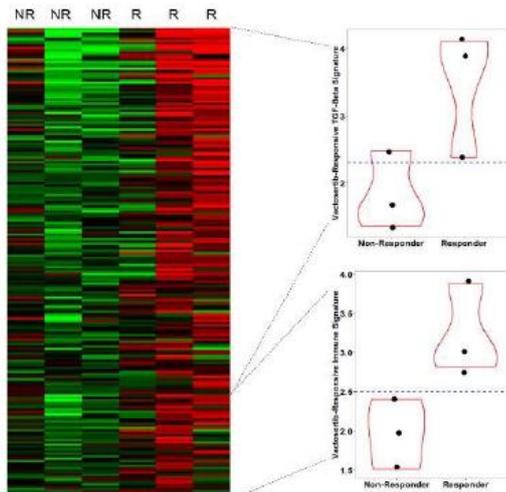
백토서팁은 MSS형
대장암에서도 데이터가
기대된다

작년 SITC에서 발표하였던 키트루다+백토서팁을 병용투여한 24명의 MSS 환자에서 ORR 16.6%는 주변의 이목을 끌기에 충분했다. 여러 종류의 의약품들의 병용 전략에도 그렇게 반응하지 않던 철용성 같은 MSS 대장암에서 유의미한 ORR 데이터를 확보하며 향후 MSS 대장암 치료제로의 등극하기 위한 발판을 마련하였다. 그리 높지 않은 값으로도 보일 수 있지만, 앞서 언급한 다양한 면역관문항암제 병용 임상 데이터 대비 유의미하게 높은 ORR 값이며 치료관련 이상반응(TEAEs)이 보고되지 않았다 또한, ORR이 0%였던 키트루다 단독투여의 한계를 명확하게 극복한 결과로 생각할 수 있다.

MSS형 대장암에는 4종류의 subtype이 있으며 (CMS1, CMS2, CMS3, mixed) 그 중에서도 'TGFβ 활성화 기질 침투형'인 CMS4는 MSS형 대장암 중에서도 가장 예후가 좋지 않다. 지난 11월 SITC 초록에 따르면 전체 환자 중 71% (17명 추정)가 CMS4 subtype이었다. 이 CMS4 type에서 백토서팁 바이오마커인 VRGS 발현 정도가 특히 높았으며 우수한 데이터를 이끈 하나의 요인으로 판단한다. 이와 더불어 'WNT & MYC 활성화형'인 CMS2에서도 VRGS 데이터가 나온 바 있어 추가적인 연구를 통해 MSS 대장암에서 바이오마커를 통한 환자 선별 전략을 확고히 할 가능성이 높다.

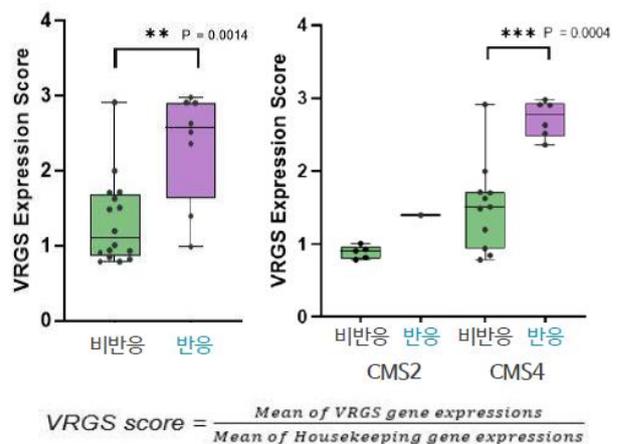
6월 ASCO에서는 50명 이상의 MSS 대장암 환자 데이터를 발표할 예정이며 더 늘어난 환자군에서 어느 정도의 ORR 데이터를 도출하는지 주목해야 할 필요가 있다. ASCO에서의 데이터 공개는 향후 혁신 치료제로서 지정 가능성 상승, best-in-class로의 발판 마련으로 의약품 가치 향상과 같은 포괄적인 의미가 있으며 MSS 대장암에서 백토서팁의 입지를 확고히 하는 계기가 될 것으로 전망한다.

전이성 대장암 환자에서 백토서팁 반응 정도



자료: 2019 SITC, 키움증권 리서치센터

MSS 대장암 type에 따른 VRGS 분석 결과



자료: 메드팩토, 키움증권 리서치센터

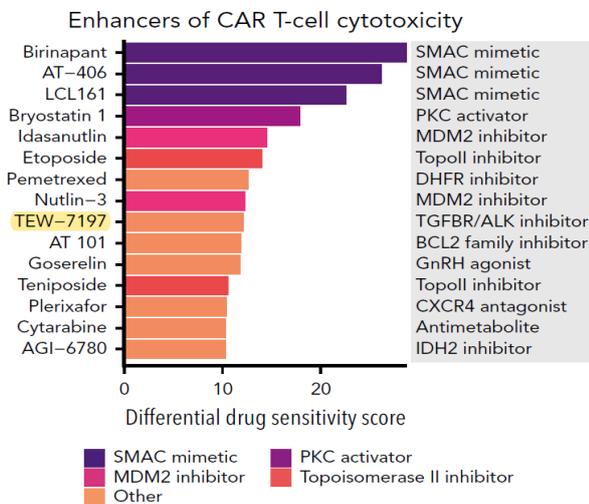
세포치료제를
TGF-β 억제제와
병용한다면?

세포치료제는 최근 바이오산업의 핵심으로 자리매김하고 있으며 연이은 이슈로 뜨거운 화두가 되고 있다. CAR-T, NK세포치료제 등과 같은 혁신적인 세포치료제가 부각되고 있으며 긍정적인 R&D소식 및 우수한 데이터들이 도출되어 기대감을 상승시키고 있다. 다만, 이러한 세포치료제에서도 극복해야할 숙제들이 있으며 그 중 하나는 종양미세환경(TME)에서 면역세포의 침투율 저하와 면역기능 활성 억제이다. 이는 CAR-T가 고형암에서 한계를 보이는 원인 중 하나이기도 하다. 암세포에서 NK세포나 T세포 같은 면역세포를 하향조절(down regulation) 하는데 있어 결정적인 역할을 하는 신호전달물질 중 하나가 바로 TGF-β이다. 따라서 암세포에서 TGF-β를 길항하는 작용은 면역세포 관련 치료 요법의 효능을 향상시키는 전략이 될 수 있다.

작년 2월, 핀란드 헬싱키대학 연구팀은 165개의 FDA/EMA 승인 저분자 화합물 및 361개의 임상 단계 저분자 화합물을 대상으로 CAR-T 치료제와의 병용 실험 결과를 저명한 혈액학 학술지 'Blood'에 게재하였다. 해당 실험은 in vitro 수준에서 진행하였으며 표적 세포 생존율을 기반으로 약물 민감도 점수(drug sensitivity score)를 사용하여 약물 반응을 정량화하였다. 프로파일링한 500개 이상의 저분자화합물 중에서 백토서팁은 CAR-T의 세포독성(cytotoxicity)을 강화시킬 수 있는 상위 10개 약물에 포함되었다. 향후 CAR-T 치료제와의 병용 전략도 고려할 수 있는 근거로 판단하며 이와 함께 1) 전혀 교류가 없던 핀란드 연구팀에서 백토서팁을 선택한 점, 2) 상위 물질에서 TGF-β 억제제 중 유일하게 백토서팁만 언급된 점이 주목할만하다.

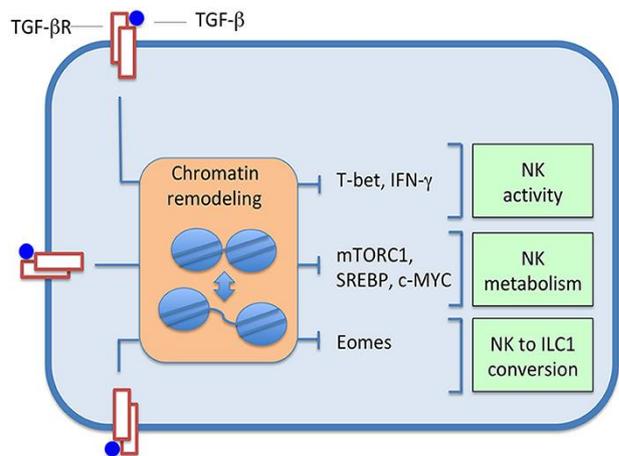
NK세포에 미치는 영향에 대해서도 TGF-β는 많은 연구가 된 물질이기도 하다. 암세포에서 과도하게 분비되는 TGF-β는 NK세포 활성화에 강하게 영향을 미칠 수 있다. TGF-β는 1) NK세포가 분비하는 IFN-γ (인터페론 감마)와 NK세포 표면의 인식장치인 NKG2D를 감소시켜 NK세포의 세포독성 능력을 억제, 2) IL-15를 유도하는 mTOR 경로를 억제하여 NK세포 기능 감소, 3) NK세포를 약한 세포 용해기능을 가지는 ILC1(선천림프구 세포 1형)으로의 전환을 유도한다. 따라서 TGF-β 억제제의 병용은 암세포에서 NK세포 활성을 끌어올릴 수 있다고 판단하며 향후 세포치료제 시장에서도 존재감을 발휘할 가능성이 높다고 전망한다.

CAR-T 효과를 강화하는 주요 저분자 화합물



자료: Blood (2020), 키움증권 리서치센터
주. TEW-7197=Vactosertib

NK세포에 영향을 미치는 TGF-β의 작용



자료: Frontiers (2020), 키움증권 리서치센터

백토서팁 주요 임상시험 현황

약물	질환	임상 단계	약물 요법	국가	비고
백토서팁	위암	1b/2a	백토서팁+Paclitaxel	한국	작년 ESMO 1b 결과 발표, 전이성 위선암 ODD 지정, 올해 하반기 완료 예정
	췌장암	1	백토서팁+nal-IRI/FL (IRI-오니바이드)	한국	AACR 전임상 결과 발표 예정, 상반기 임상 진입 예정
	췌장암	1b/2a	백토서팁+FOLFOX	한국	
	데스모이드 종양	1b/2a	백토서팁+Imatinib (글리벡)	한국	작년 ASCO 1b 결과 발표
	데스모이드 종양	2	백토서팁+Imatinib (글리벡)	한국+미국	연내 허가용 임상 신청 및 FDA ODD/Fast track 지정 예정
	위암	2	백토서팁+Ramucirumab (사이람자)+Paclitaxel	한국	상반기 임상 진입 예정
	대장암/위암	1b/2a	백토서팁+Pembrolizumab (키트루다)	한국	ASCO 결과 발표 예정
	비소세포폐암	2	백토서팁+Pembrolizumab (키트루다)	한국	NSCLC 1st line, ESMO 결과 발표 예정
	흑색종	2	백토서팁+Pembrolizumab (키트루다)	미국	피츠버그대 IIT (연구자 주도 임상)
	비소세포폐암	1b/2a	백토서팁+Durvalumab (임핀지)	한국	NSCLC 2nd line, SITC 결과 발표 예정
	방광암	2	백토서팁+Durvalumab (임핀지)	미국	
다발성 골수종	1	백토서팁+Pomalidomide (포말리스트)	미국	추적 관찰 진행중	
MA-B2	유방암, 흑색종 등 전임상				BAG2 타겟 항체치료제
MO-B2	삼중음성유방암 전임상				BAG2 타겟 삼중음성유방암 진단키트
MU-D201	거대 B세포림프종 전임상				DRAK2 활성 억제 저분자화합물

자료: 메드팩토, Clinicaltrials.gov, 키움증권 리서치센터

주. nal-IRI/FL: liposomal irinotecan (nal-IRI) plus fluorouracil/leucovorin (FL), FOLFOX: 5-FU + oxaliplatin + leucovorin (췌장암 1차치료 요법)

메드팩토 향후 학회 모멘텀

행사	일정	내용	질환
4월 AACR	4.9~4.14	백토서팁+오니바이드 병용 전임상 결과 발표	췌장암
		BAG2 연구 성과 발표	유방암
		DRAK1 연구 성과 발표	자궁경부암
		데스모이드 종양 환자 대상 TBRS 측정	데스모이드 종양
6월 ASCO	6.4~6.8	백토서팁+키트루다 병용 2a상 결과 발표	대장암
BIO USA	6.14~6.17	파트너링 관련 논의	-
9월 ESMO	9.17~9.21	백토서팁+키트루다 병용 2a상 중간결과 발표	비소세포폐암
11월 SITC	11.10~11.14	백토서팁+임핀지 2a상 결과 발표	비소세포폐암

자료: 메드팩토, 키움증권 리서치센터

Compliance Notice

- 당사는 4월 1일 현재 '메드팩토' 발행주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 동 자료를 기관투자자 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사는 자료 작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료에 게시된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.

고지사항

- 본 조사분석자료는 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻은 것이나, 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없고, 통지 없이 의견이 변경될 수 있습니다.
- 본 조사분석자료는 유가증권 투자를 위한 정보제공을 목적으로 당사 고객에게 배포되는 참고자료로서, 유가증권의 종류, 종목, 매매의 구분과 방법 등에 관한 의사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임하에 이루어져야 하며, 당사는 본 자료의 내용에 의거하여 행해진 일체의 투자행위 결과에 대하여 어떠한 책임도 지지 않으며 법적 분쟁에서 증거로 사용 될 수 없습니다.
- 본 조사 분석자료를 무단으로 인용, 복제, 전시, 배포, 전송, 편집, 번역, 출판하는 등의 방법으로 저작권을 침해하는 경우에는 관련법에 의하여 민·형사상 책임을 지게 됩니다.

투자의견 및 적용기준

기업	적용기준(6개월)
Buy(매수)	시장대비 +20% 이상 주가 상승 예상
Outperform(시장수익률 상회)	시장대비 +10~+20% 주가 상승 예상
Marketperform(시장수익률)	시장대비 +10~-10% 주가 변동 예상
Underperform(시장수익률 하회)	시장대비 -10~-20% 주가 하락 예상
Sell(매도)	시장대비 -20% 이하 주가 하락 예상

업종	적용기준(6개월)
Overweight (비중확대)	시장대비 +10% 이상 초과수익 예상
Neutral (중립)	시장대비 +10~-10% 변동 예상
Underweight (비중축소)	시장대비 -10% 이상 초과하락 예상

투자등급 비율 통계 (2020/04/01~2021/03/31)

매수	중립	매도
99.39%	0.61%	0.00%