

# 바이오

## 4월 AACR(미국 암 학회) Preview

### 비중확대 (유지)

이은샘 ☎ (02) 3772-1553  
✉ es.lee@shinhan.com

배기달 ☎ (02) 3772-1554  
✉ kdbae@shinhan.com

- ◆ 국내 업체들의 높아진 R&D 역량으로 연구 진행 상황에 대해 지속적 관심 필요
- ◆ 4월 15일 2018 AACR(American Association for Cancer Research) 개최 예정
- ◆ 주목할 만한 국내 참여 업체: 유한양행/오스코텍, 제넥신

### 4월 15일 2018 AACR(American Association for Cancer Research) 개최 예정

국내 업체들의 R&D 역량이 높아지는 만큼 연구 진행 상황에 대해 지속적인 관심을 가질 필요가 있다. 주로 주요 글로벌 연구 학회 및 컨퍼런스에서 임상 데이터를 공개하며 뛰어난 데이터가 공개 될 시 1) 파이프라인 및 회사 가치가 재평가 되며 2) 다국적 제약사에게 License Out(L/O)으로 이어지기도 한다.

올해 총 19번 정도의 주요한 학회 및 컨퍼런스 이벤트가 예정되어 있으며 이번 4월엔 AACR이 시카고에서 개최 예정이다. AACR은 매년 미국에서 개최되는 가장 큰 암 학회로 전 세계 암 연구자/회사들이 항암 연구에 대해 공유한다.

### 주목할 만한 국내 참여 업체: 유한양행/오스코텍, 제넥신

15일 새벽(한국 시간) 참여 업체들의 발표 abstract이 공개되었다. Abstract에 따라 주목할 만한 업체를 선별하여 어떤 연구인지 미리 알아 보고자 한다. 주요 국내 업체는 유한양행/오스코텍, 한미약품, 제넥신, 신라젠 그리고 에이치엘비가 연구 내용을 발표 할 예정이다.

가장 주목되는 업체는 유한양행/오스코텍과 제넥신이다.

- 1) 유한양행/오스코텍: 첫 글로벌 연구 성과로 유한양행의 연구 가치 재평가 기대, 이번 학회에선 전임상, 6월 ASCO 1상 발표 예상으로 L/O 가능성도 기대
- 2) 제넥신: Peer pipeline+면역항암제 병용 대규모 기술 수출(3.6조원) 계약으로 향후 제넥신의 병용 임상 결과에 따른 높은 L/O 가능성 보유

### 국내 주요 AACR 참여 업체

회사	파이프라인	적응증	연구 내용	발표 날짜
유한양행/오스코텍	YH25448/GNS-1480	비소세포성 폐암	YH25448의 비소세포성 폐암에서 BBB(혈액-뇌 장벽)를 통과 하는 항암 효과	April 17
	HM43239	급성골수성백혈병	급성골수성백혈병에서 FLT3 저해제 HM43239의 항암 효과	April 15
한미약품	HM81422	간암	FGFR4 저해제 HM81422의 간암에서의 효과	April 17
	HM97211	소세포성폐암	LSD1 저해제 HM97211의 소세포성 폐암(SCLC) 항암 효과	April 17
	Posiotinib	비소세포성 폐암	Poziotinib의 NSCLC와 다른 암들에서 HER2 exon 20 돌연변이 내성 효과	April 17
제넥신	IL-7	항암 단독 및 병용	IL-7의 단독 및 병용요법에서의 항암 효과	April 16
신라젠	Pexa-Vec	신장암	항암 바이러스 + 면역항암제 병용 효과	April 18
에이치엘비	Apatinib	폐암	Apatinib + 면역치료제 병용 효과.	April 16

자료: AACR, 신한금융투자

### 2018 AACR Preview

17년 제약바이오 산업  
총 L/O 8건, 1조 4,000억원 규모 달성  
국내 연구 역량 향상 중으로  
연구 진행 상황 지속적 관심 필요

국내 업체들의 R&D 역량이 높아지는 만큼 연구 진행 상황에 대해 지속적인 관심을 가질 필요가 있다. 주로 주요 글로벌 연구 학회 및 컨퍼런스에서 임상 데이터를 공개하며 뛰어난 데이터가 공개 될 시 1) 파이프라인 및 회사 가치가 재평가 되며 2) 다국적 제약사에게 License Out(L/O)으로 이어지기도 한다. 17년 제약 산업 L/O는 총 8건, 1조 4,000억원 규모의 딜을 달성했다.

4월 14일 AACR 학회 예정,  
매년 미국에서 개최되는  
가장 큰 암 학회로  
다양한 연구 결과 기대

올해 총 19번 정도의 주요한 학회 및 컨퍼런스 이벤트가 예정되어 있으며 이번 4월 AACR에서도 몇몇 국내 업체들의 연구 발표가 있을 예정이다. AACR은 매년 미국에서 개최되는 가장 큰 암 학회 정기 총회로 전 세계 암 연구자/ 회사들이 모여 항암 연구 동향에 대해 공유한다. 올해는 가장 트렌디한 혈액 생검과 미래의 면역항암제에 대한 논의를 오프닝으로 학회가 시작될 예정이다. 15일 새벽(한국 시간) 참여 업체들의 발표 논문 abstract이 공개되었다. Abstract에 따라 주목할 만한 업체를 선별하여 어떤 연구인지 미리 알아 보고자 한다.

국내 주요 L/O 계약 사례					
계약시기(백만달러)	계약규모	업체	파트너	수출국가	품목
7년 11월	200	LG생명과학	Gilead	미국	간질환치료제
13년 9월	362	메디톡스	Allergan	미국	보툴리눔제제
15년 3월	690	한미약품	Eli Lilly	미국	미정
15년 11월	915	한미약품	Janssen	미국	비만당뇨치료제
16년 9월	910	한미약품	Genentech	미국	경구용 표적항암제
16년 11월	457억엔	코오롱생명과학	Mitsubishi Tanabe	일본	퇴행성관절염치료제
16년 12월	525	동아에스티	AbbVie Biotechnology	미국	면역항암제
17년 9월	81	한올바이오파마	하버바이오메드	중국	바이오신약 2종
17년 12월	506	제넥신	I-Mab	중국	하이루킨
17년 12월	503	한올바이오파마	로이반트사이언스	미국, 유럽 등	자기면역치료제

자료: 각 사, 신한금융투자

주요 학회 및 컨퍼런스 일정			
일정	학회명칭		개최장소
18/03/17-20	ENDO annual meeting	세계내분비학회 정기총회	시카고
18/04/14-18	AACR annual meeting	미국암학회 정기총회	시카고
18/05/05-08	PES	소아내분비학회	토론토
18/05/16-20	International congress on Autoimmunity	자기면역질환학회	포르투갈
18/06/01-05	ASCO annual meeting	미국임상종양학회 정기총회	시카고
18/06/04-07	Bio-USA 2019	미국바이오협회 컨퍼런스	보스톤
18/06/12-15	EULAR	유럽류마티스학회	스페인
18/06/22-26	ADA	미국당뇨학회	플로리다
18/09/07-08	ASH meeting on HematoL/Ogic malignancies	미국혈액학회 혈액종양미팅	시카고
18/09/07-09	ECCO cancer summit	유럽종양기구	오스트리아
18/09/23-26	IASLC WCLC	세계폐암학회	토론토
18/09/27-29	ESPE	유럽소아내분비학회	그리스
18/09/30-10/03	CRI, CIMT, EATI, AACR	공동주관 면역항암학회	뉴욕
18/10/02-05	EASD	유럽당뇨학회	베를린
18/10/19-23	ESMO congress	유럽종양학회 정기총회	독일
18/10/19-24	ACR/ARHP	미국류마티스학회	시카고
18/11/23-25	ESMO Asia congress	유럽종양학회 아시아세션	싱가폴
18/12/01-04	ASH annual meeting & exposition	미국혈액학회 정기총회	샌디에고

자료: 언론 자료, 신한금융투자

**주목할 국내 업체들: 유한양행/오스코텍, 제넥신**

포스터 발표 예정 주요 국내 기업:  
유한양행/오스코텍, 한미약품, 제넥신,  
신라젠, 에이치엘비

포스터 발표가 예정된 주요 국내 업체는 유한양행/오스코텍, 한미약품, 제넥신, 신라젠 그리고 에이치엘비가 있다. 유한양행/오스코텍 그리고 한미는 새로운 small molecule 물질에 관한 연구이며 제넥신, 신라젠, 에이치엘비는 자사 물질 + 면역관문억제제와의 병용 데이터가 발표될 예정이다. 공개된 Abstract에 따르면 모두 전임상 단계의 데이터로 예상되어 당장의 파이프라인 가치 재고나 L/O 가능성은 적다. 다만 향후에도 주목할 만한 파이프라인들로 꾸준한 임상 데이터 추적이 필요하다 생각된다.

1) 유한양행/오스코텍:  
첫 글로벌 연구 성과로  
유한양행의 연구 가치 재평가 기대  
이번 학회에선 전임상, 6월 1상 발표  
예상으로 L/O 가능성도 기대

가장 주목되는 업체는 유한양행/오스코텍과 제넥신이다. 다수의 국내 바이오사와 연구 계약을 해온 유한양행은 오스코텍에서 License In 한 YH25448로 첫 글로벌 연구 성과를 거둘 것으로 기대된다. 타 상위 제약사에 비해 글로벌 연구 성과가 다소 없었던 유한양행에게는 호재다. 이미 1/2상이 진행 중으로 이번 학회에서는 전임상 데이터가 공개되지만 6월 ASCO에서는 1상 데이터 발표가 예상된다. Peer 파이프라인인 한미약품의 올리타가 임상 1/2상 발표 후 7.9억달러에 글로벌 제약사에 L/O한 선례도 있어 경쟁 물질 대비 우월한 임상 데이터 발표 시 타 제약사로의 L/O도 기대된다.

2) 제넥신:  
Peer pipeline+면역항암제 병용이  
대규모 기술 수출(3.6조원) 계약으로  
향후 제넥신의 병용 임상 결과에 따른  
높은 L/O 가능성 보유

제넥신은 자사 파이프라인인 IL-7의 병용 임상 관련 데이터 공개가 예상된다. Abstract에 따르면 화학 항암제와의 병용으로 유의미한 생존률을 얻었으며 향후 다른 항암제와의 병용 연구도 시사했다. 최근 비슷한 계열의 면역증진제를 개발하는 Nektar는 BMS와 IL-2+ 면역항암제 병용 파이프라인에 대해 3.6조원 규모의 대규모 L/O 계약을 맺었다. 작년 임상 1/2상 데이터 발표 이후 주가는 217% 상승했다. 제넥신의 이번 병용 데이터 공개가 기대되는 이유다. 현재 임상 1b 진행 중이며 아직 글로벌 파트너가 정해져 있지 않아 향후 L/O 가능성도 매우 높다.

주요 국내 업체 AACR Presentation List				발표 날짜 (현지)
회사/ 파이프라인	적응증	Abstract 제목		
<b>유한양행/오스코텍</b>				
YH25448/ GNS-1480	비소세포성 폐암	4790 / 19 - YH25448, an irreversible 3rd generation EGFR TKI, exhibits superior anticancer effects with potent brain BBB penetration in NSCLC	- 3세대 EGFR TKI인 YH25448는 비소세포성 폐암에서 BBB(혈액-뇌 장벽)를 통과 하는 우수한 항암 효과 증명	April 17
<b>한미약품</b>				
FLT3 Inhibitor	급성골수성백혈병	804 / 14 - Antitumor activity of the potent and novel FLT3 inhibitor HM43239 in acute myel/Oid leukemia	- 급성 골수성 백혈병에서 새로운 기전인 FLT3 저해제 HM43239의 항종양 활성도	April 15
FGFR4 Inhibitor	간암	4780 / 9 - A novel, potent and selective FGFR4 inhibitor, HM81422 in hepatocellular carcinoma with FGFR4-driven pathway activation	- 새로운 기전인 FGFR4 저해제 HM81422의 FGFR4 관련 경로 활성을 가진 간암에서의 효과	April 17
LSD1 Inhibitor	소세포성폐암	4871 / 16 - Antitumor activity of novel reversible LSD1 inhibitor, HM97211 in preclinical models of SCLC	- 새로운 기전인 LSD1 저해제 HM97211의 소세포성 폐암(SCLC) 전임상 모델에서 항종양 활성도	April 17
Poziotinib	비소세포성 폐암	4772 / 1 - Poziotinib overcomes de novo resistance of HER2 exon 20 mutations in NSCLC and other cancers: Preclinical studies and initial clinical testing	- Poziotinib은 NSCLC와 다른 암들에서 HER2 exon 20 돌연변이의 원발 내성을 극복, 전임상 및 초기 실험	April 17
<b>제넥신</b>				
IL-7	항암 단독 및 병용	1731 / 26 - Preclinical evaluation of the anti-tumor activity of Fc-fused interleukin-7 in both monotherapy and combination therapy	- IL-7의 단독 및 병용요법에서의 항종양 효과 전임상 시험	April 16
<b>신라젠</b>				
Pexa-Vec	신장암	5637 / 8 - Combination of oncolytic vaccinia virus and immune checkpoint blockade overcomes resistance to immunotherapy in renal cell carcinoma	- 항암 백신시리아 바이러스와 면역항암제 병용 요법의 신장암 치료 효과	April 18
<b>에이치엘비</b>				
VEGFR-2 inhibitor	병용 전임상	2756 / 18 - Synergistic tumor-suppressive effect of apatinib, a selective VEGFR-2 inhibitor, in combination with immunotherapy in a syngeneic murine lung cancer model	- 폐암 유전자 동물 모델에서 선택적 VEGFR-2 저해제 Apatinib과 면역치료제의 병용요법이 가지는 종양 억제 시너지 효과.	April 16

자료: AACR, 신한금융투자

YH/25448/GNS-1480  
유한양행이 오스코텍에서 15년 10억 원 규모에 라이선스 인

EGFR 돌연변이(29%)에 의한 비소세포성 폐암 시장  
16년 기준 약 18억 달러 추정  
1) 내성 및 2) 새로운 돌연변이 발생에 의한 재발로 후발 주자 연구 지속

YH25448 이중, 삼중 돌연변이를 타겟으로 하며 뇌전이에도 효과

### 1. 유한양행/오스코텍 EGFR 저해제의 뇌 전이 방지 효과?

유한양행은 오스코텍과 공동 연구 중인 비소세포성 폐암 치료제, YH25448/GNS-1480의 전임상 연구 결과를 발표할 예정이다. 오스코텍에서 2015년 10억 원 규모에 라이선스 인 한 파이프라인이다.

비소세포성 폐암은 전체 폐암 환자의 85%를 차지한다. 시장 규모는 16년 62억달러에서 연평균 7.5% 성장해 25년 122억달러를 기록하겠다. 그 중 EGFR 돌연변이에 의한 폐암은 약 29%로 16년 기준 약 18억달러의 시장 규모로 추정된다. EGFR을 타겟하는 치료제는 이미 여럿 존재하지만 10~12개월로 치료효과가 짧으며 다양한 돌연변이 종류로 치료 후 1) 내성이 생기거나 2) 새로운 돌연변이가 발생에 따른 재발로 후발 주자들의 연구가 지속 되고있다.

3세대인 타그리소나 올리타는 치료 후 생기는 이중 돌연변이(T790M)에 최적화된 특정 돌연변이 타겟 표적 항암제다. 이들은 1세대 치료 이전의 환자들에게서도 유의미한 임상 결과를 얻어내 1차 치료제의 가능성도 주목되고있다. YH25448도 이중 삼중 돌연변이를 타겟으로 하고 있으며 뇌전이 동물에게도 효과를 보여 차세대 폐암치료제로 주목 받고있다.

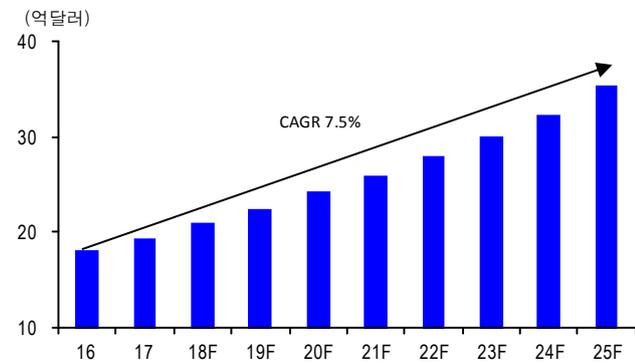
EGFR 저해제 개발 현황				
구분	품목	성분	개발사	임상 진행 현황
1세대	이레사	Gefitinib	Astra Zeneca	출시
	타세바	Erlotinib	Roche	출시
2세대	지오트립	Afatinib	Boeinger Ingelheim	출시
	Poziotinib	Poziotinib	한미약품	임상 2상
3세대	타그리소	Osimertinib	Astrazeneca	출시
	올리타	Olmotinib	한미약품	임상 3상 (조건부판매)
	YH25448/GNS-1480		유한양행/오스코텍	임상 1/2

자료: 각 사, 신한금융투자

EGFR 저해제 License out 현황					
기술 수출 날짜	개발사	파트너	성분	계약 시 임상 단계	계약 규모
2015년 7월	한미약품	Boeinger Ingelheim	Olmotinib	임상 1/2상	7.3억달러

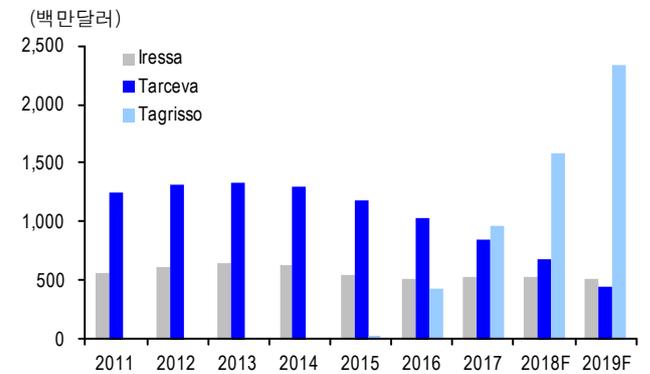
자료: 언론 자료, 신한금융투자

EGFR 돌연변이 비소세포성 폐암 시장 추이 및 전망



자료: Global data, 신한금융투자

1세대 및 3세대 EGFR 저해제 매출 추이 및 전망



자료: Bloomberg, 신한금융투자

비소세포성 폐암의 30~50%는 암이 진행되면서 뇌로 전이 됨  
 기존 치료제는 BBB 침투가 어려움  
 YH25448의 뇌전이 환자 효과 기대

1) 혈액-뇌 장벽(BBB):

BBB는 혈액에서 돌고있는 세균 같은 불순 물질의 침입을 막아 뇌를 보호하는 역할을 한다. 하지만 약물의 전달 또한 방해해 뇌 종양, 파킨슨, 알츠하이머와 같은 뇌의 문제로 일어난 병의 치료가 어렵다.

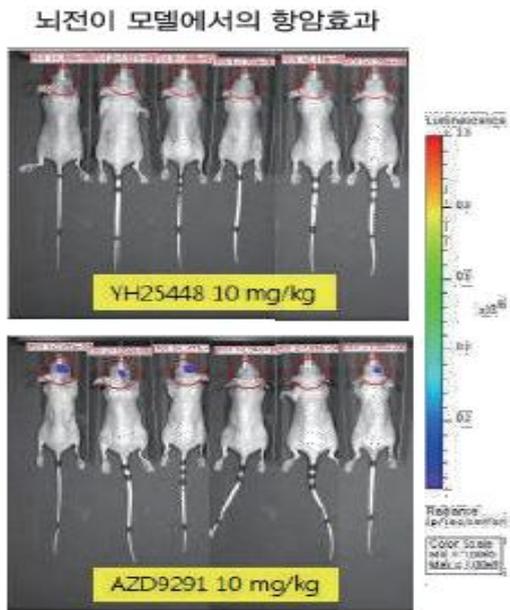
비소세포성 폐암의 30~50%는 암이 진행 되면서 뇌로 전이 된다. 하지만 기존 치료제 들은 혈액-뇌 장벽(BBB, Blood-Brain Barrier) 침투가 어려워 뇌 전이 환자들에게는 효과가 크지 않은 것으로 알려져있다. YH25448은 BBB 침투가 용이해 경쟁 약 대비 뇌 전이에도 상당한 치료 효과를 보인다고 한다.

이번 학회에 관련 임상 데이터를 공개할 것으로 기대된다. Abstract에 따르면 3세대 폐암치료제인 타그리소보다 우월한 효과를 보인것으로 나타났다. 6월 ASCO(미국 임상 종양 학회)에서는 임상 1상 데이터를 발표할 예정이다. 같은 EGFR 저해제인 한미약품의 '올리타'는 ASCO에서 임상 1/2상 중간 결과 발표 이후 베링거인겔하임에게 총 7.3억달러 규모로 라이선스 아웃되었다. YH25448도 임상 결과에 따라 1) 파이프라인 가치 재고 및 2) 글로벌 라이선스 아웃이 기대된다.

국내 임상1/2상 진행 중  
 올해 10월 국내 2상 완료 후  
 조건부 허가 목표  
 미국 임상 1상 IND도 신청 완료

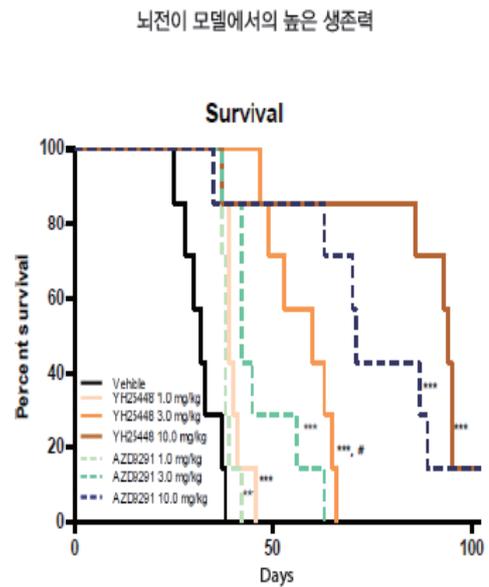
현재 유한양행에서 임상을 전담하며 향후 라이선스 아웃 시 오스코텍과 계약금 및 마일스톤을 공유하도록 되어있다. 정확한 배분율은 공개 되지 않고 있다. 16년 말부터 국내 1/2상을 진행 중이며 올해 10월 국내 임상 2상 완료 후 조건부 허가를 목표로 하고 있다. 미국 임상 1상 IND도 신청한 상태로 연내 임상 1상 진행이 예상된다.

YH25448 쥐 모델 뇌전이 효과 임상 결과



자료: 오스코텍, 신한금융투자

YH25448 뇌 전이 효과 임상 데이터



자료: 오스코텍, 신한금융투자

EGFR 저해제 Peer Valuation Table													
회사	시가총액 (십억원)	2018F						2019F					
		PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)	PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)
유한양행	2,631	18.2	1.5	13.0	8.5	7.0	8.6	16.0	1.4	11.5	9.0	7.6	9.1
오스코텍	585	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
로슈 홀딩	222,555	13.8	6.0	9.5	46.9	34.9	25.7	13.3	5.2	9.2	41.3	35.2	26.0
아스트라제네카	89,662	19.1	6.2	15.2	16.8	27.0	19.5	17.0	6.5	13.4	23.0	28.0	20.6
한미약품	5,727	91.9	7.4	42.8	8.5	9.7	6.5	69.5	6.7	37.2	9.7	11.0	7.5

자료: Bloomberg, 신한금융투자

한미약품, 4개의 파이프라인 관련  
전임상 데이터 발표 예상

급성골수성백혈병(AML)  
16년 4억달러→21년 15억달러 전망  
90년 승인된 1차 치료 요법 이외에  
뚜렷한 2차 치료제가 없음

기존 치료법으로는 40-50% 환자 치료  
고령환자에 대해서는 10~20% 반응을  
새로운 AML 치료제 요구가 큼  
AML치료제 HM432239 첫 데이터 공개,  
상반기 임상 1상 진입 예정

2. 꾸준한 R&D의 한미약품

한미약품은 네가지 파이프라인에 대한 연구를 발표할 예정이다. 국내사 중 최다로 연간 1,500억원(17년 기준) 수준의 R&D 투자를 하고 있다. 2015년부터 연구 성과를 꾸준히 보이고 있다. 이번 학회에서는 전임상 단계의 임상 결과 발표가 예상된다. 한미약품은 다수의 전임상 프로젝트가 진행 중이다. 기존에 언급된 HM43239, Poziotinib 이외에도 두개의 새로운 파이프라인을 발표 예정이다.

HM43239는 FLT3 저해제로 급성골수성백혈병(AML) 치료제다. 글로벌 시장은 16년 4억달러에서 연평균 14% 성장해 21년 15억달러 규모가 전망된다. 매년 19,000명의 새로운 환자가 발병하며 그 중 10,000명이 사망에 이르는 재발률이 높고 생존률이 낮은 질환이다(16년 미국 기준). 1990년 승인된 1차 치료 요법인 Idarubicin 이후로 현재까지 뚜렷한 2차 치료제가 정해져 있지 않다.

기존 치료법으로는 AML 환자의 40%~50% 치료가 가능하지만 65세 이상의 환자에 대해서는 반응률이 10~20% 정도에 그쳐 고령환자에 대한 새 AML 치료제 개발 요구가 크다. 하지만 병의 진행이 빠르고 반응도 역시 낮아 약물 개발이 쉽지 않다. FLT3 저해제는 새로운 AML 치료 기전으로 주목 받고 있다. AML 환자들의 1/3은 FLT3 돌연변이가 발생되며 이 돌연변이에 따른 환자들의 생존을 저하가 임상학적으로 증명되고 있다. 작년 4월 Novartis의 Rydapt가 첫 FLT3 저해제로 승인됐다. HM43239는 올해 상반기에 임상 1상에 들어갈 예정이다. 이번 학회에서 첫 데이터 공개가 기대된다.

급성 골수성 백혈병 치료제 개발 현황				
구분	품목	성분	개발사	임상 진행 현황
FLT3 inhibitor	Rydapt	midostaurin	Novartis	승인 (17년 4월)
FLT3 inhibitor	ASP2215	Gilteritinib	Astellas	3상 진행 (17년 10월 Fast Track)
FLT3 inhibitor	AC220	Quizartinib	Daiichi Sankyo	3상 진행
Antineoplastics	Vencloxa	Venetoclax	Abbvie/Genentech	3상 진행
Antimetabolites;	SGI-110	Guadecitabine	Astex Pharmaceutical	3상 진행

자료: Clinical Trials, 각 사, 신한금융투자

FLT3 저해제 License out 현황				
기술 수출 날짜	개발사	파트너	구분	계약 규모
2016년 6월	크리스탈지노믹스	Aptose Bioscience	BTK FLT3 다중 저해제	2.0백만달러
2017년 3월	Menarini	Selvita	공동개발계약 체결	

자료: 신한금융투자

주요 파이프라인 임상 진행 현황				
파이프라인	적응증	파트너	임상 현황 및 예상 일정	잔여マイル스톤
RoL/Ontis	호중구 감소증	Spectrum	임상 3상 중간 결과 2월 발표, 4분기 품목 허가 신청	
HM15211	비만, 비알콜성지방간염		17년 12월 임상 1상 IND 신청, 1분기 1상 진입	
HM43239	급성골수성백혈병		상반기 임상 1상 진입	
HM15136	선천성 고인슐린증		상반기 임상 1상 진입	
HM12525A	비만 당뇨	Janssen	임상 1b상 상반기 완료 후 하반기 2상 진입	8.1억달러
HM95573	항암제	Genentech	임상 1b상 연말 완료 후 19년 2상 진입	8.3억달러
에페글레나타이드	비만 당뇨	Sanofi	17년 12월 임상 3상 진입, 21년 완료	
HM14220	당뇨	Sanofi	상반기 임상 1상 진입	27.2억유로

자료: 한미약품, 신한금융투자

작년 10월, Poziotinib은 특정 돌연변이 (EGFR Exon 20)를 가진 비소세포성 폐암에서 우월한 임상 결과 도출

폐암을 일으키는 돌연변이는 수없이 많다. 진단 기술이 발달되면서 특정 돌연변이를 가진 환자를 타겟으로 하는 폐암 연구가 한창이다. Poziotinib은 작년 10월 특정 돌연변이(EGFR Exon 20) 대상 비소세포성 폐암에서 경쟁 약물 대비 우월한 임상 결과로 주목 받았다. EGFR Exon 20 돌연변이는 EGFR 돌연변이들 중 9%를 차지한다. 최근 3세대 EGFR 저해제로 승인된 Roche의 타그리스 및 한미의 올리타가 타겟하는 T790M 돌연변이 수 보다 15배정도 더 많다. 하지만 기존 1세대에서 3세대 EGFR 저해제에 거의 반응 하지않아(반응률 < 20%) unmet needs가 존재한다.

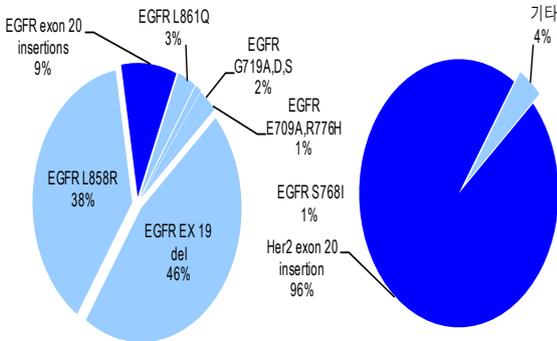
이번 학회에서는 다른 특정 돌연변이 (Her2 Exon 20)를 대상으로 한 데이터 발표 예정

이번 학회에서는 다른 특정 돌연변이(Her 2 Exon 20) 대상 비소세포성 데이터를 발표할 예정이다. Her 2 Exon 20는 전체 비소세포성 폐암의 2-4% 정도를 차지해 새로운 돌연변이를 타겟으로 한 폐암 치료제의 확장이 기대된다. 추가적으로 다른 두 새로운 파이프라인 HM81422(간암), HM97211(소세포성폐암)은 이번에 첫 공개되는 전 임상 파이프라인으로 꾸준한 연구 성과를 주목해 볼만하다.

간암, 소세포성 폐암 치료제 개발 현황			
구분	품목	개발사	임상 진행 현황
FGFR4 저해제	BLU9931	Blueprint	1/2상 진행중(17.04.01)
FGFR4 저해제	FGF401	novartis	1/2상 진행중(17.04.01)
LSD1 저해제	IMG 7289	Imago Bioscience	IND 신청 예정
LSD1 저해제	INCB059872	Incyte Corp.	1상 진행

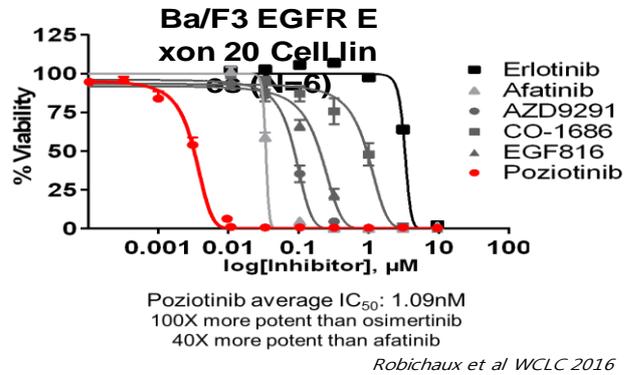
자료: Clinical Trials, 각 사, 신한금융투자

EGFR 돌연변이 및 Her2 돌연변이 종류



자료: IASLC, 신한금융투자

Poziotinib의 EGFR Exon 20 돌연변이 폐암 대상 임상 결과



자료: PubMed, 신한금융투자

Pipeline Peer Valuation Table

회사	시가총액 (십억원)	2018F						2019F					
		PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)	PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)
한미약품	5,727	91.9	7.4	42.8	8.5	9.7	6.5	69.5	6.7	37.2	9.7	11.0	7.5
노바티스	229,448	15.4	2.5	14.8	16.9	26.3	23.9	14.3	2.5	13.9	17.7	26.9	24.6
글락소스미스클라인	96,446	12.3	-	8.0	179.1	27.4	17.4	11.9	247.0	7.9	112.0	27.5	17.5
일라이 릴리	91,519	16.1	5.7	11.5	32.8	26.2	21.9	14.8	5.0	10.8	33.7	27.7	23.2
아스텔라스제약	32,095	16.7	2.3	10.3	13.6	18.0	13.8	16.0	2.2	9.2	13.7	19.6	15.0
다이이찌산쿄	27,960	46.6	2.2	21.5	4.7	8.6	5.8	41.9	2.2	21.0	5.5	9.7	6.7
인사이트	20,796	190.2	16.2	489.8	23.6	0.2	6.4	189.4	12.8	117.1	15.7	2.5	9.4
에자이	20,416	41.2	3.3	21.3	8.2	12.3	8.3	47.7	3.4	22.0	7.3	10.9	7.2
블루프린트 메디슨	4,636	-	11.0	-	(46.8)	(2317.7)	(2297.2)	-	10.7	-	(70.0)	(2411.9)	(2385.7)

자료: Bloomberg, 신한금융투자

2월 Nektar, BMS와  
NKTR-214+Opdivo 병용 연구 협약  
35% 수익에 대한 계약금 1.8조원  
총 규모 3.6조원의 대규모 L/O 계약  
임상 발표 이후 현재 주가 217% 상승

제넥신 IL-7; 투여 시 T세포 숫자 증식  
IL-2 대비 1) 반감기가 길고  
2) 면역 억제 세포가 증가 X  
3) 안전성이 높아 우월함

임상 1a상 완료, 1b상 환자 모집 중  
이번 AACR 제넥신의  
첫 병용 관련 data 공개 예정

### 3. 베일을 벗는 제넥신 IL-7 병용요법

올해 2월 Nektar(NKTR US)는 BMS(BMY US)와 NKTR-214+Opdivo 병용에 대해 연구 협약을 맺었다. 계약금 1.8조원, 총 3.6조원으로 BMS가 35%의 글로벌 수익을 가져가며 68%의 개발비를 지원하는 구조이다. 100% 권리 가정 시 총 파이프라인의 가치는 약 10조원이상으로 추정된다. BMS는 계약을 통해 20개 적응증에 대한 권리를 확보했다. 작년 11월 STIC(면역항암학회)에서 NKTR-214+Opdivo 병용 임상 1/2상 데이터 발표 이후의 결과다. Nektar의 주가는 11월 이후 217% 상승했다.

제넥신은 IL-7, NKTR-214는 IL-2를 기반으로 하는 면역증진제다. 투여 시 암세포를 사멸시키는 T 세포의 숫자를 증식시킨다. T 세포 증식 효과는 동일하지만 IL-7은 IL-2 대비 1) 생산된 T세포의 반감기가 길고 2) 면역을 억제시키는 T reg 세포가 증가되지 않으며 3) 안정성이 높다는 점에서 우월하다.

IL-7은 현재 고형암 대상으로 단독요법 임상 1a상을 완료하고 1b상의 환자를 모집중이다. 이번 학회에서는 제넥신의 첫 IL-7+화학항암제 병용요법 전임상 데이터가 공유될 예정이다. Peer pipeline의 성공적인 성과를 봤을 때 글로벌 제약사와의 공동 연구 및 L/O 가능성이 높아 임상 데이터의 꾸준한 follow up이 필요하다.

#### 인터루킨 개발 현황

구분	Product	적응증	개발사	임상 진행 현황
IL-2	NKTR-214+OPDIVO (병용)	흑색종, 신장암, 비소세포성 폐암	Nektar	임상 1/2상
IL-7	Hyleukin	고형암	Genexine	임상 1b상
IL-2	ALKS 4230		Alkermes	임상 1상

자료: Clinical Trials, 각 사, 신한금융투자

#### 인터루킨 License out 현황

기술 수출 날짜	개발사	파트너	성분	계약 시 임상 단계	계약 규모
2018년 2월	Nektar	BMS	IL-2 + Nivolumab	임상 1/2상	36억달러

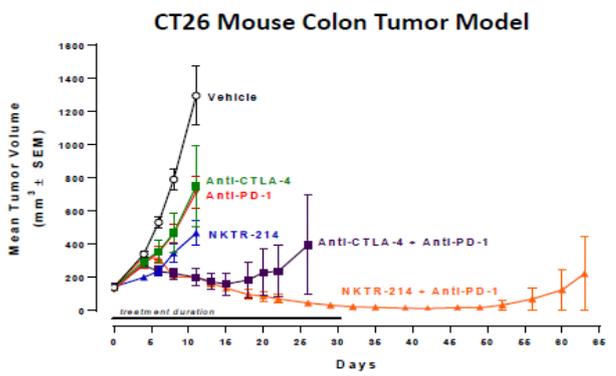
자료: 신한금융투자

#### Nektar 주가 추이



자료: Bloomberg, 신한금융투자

#### NKTR214의 면역항암제 병용 시 종양 사멸 효과 (전임상)



자료: SITC, 신한금융투자

#### 인터루킨 Peer Valuation Table

회사	시가총액 (십억원)	2018F						2019F					
		PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)	PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)
제넥신	2,133	-	-	-	12.4	-	-	-	-	-	(14.7)	-	-
넥타 세러퓨틱스	17,899	-	319.6	-	189.8	18.3	-	-	-	-	(98.1)	(16.5)	-
앨커미스	10,220	-	-	94.3	7.9	8.7	8.3	-	-	94.5	(13.0)	(0.8)	10.5

자료: Bloomberg, 신한금융투자

Pexa-Vec: 암세포만 선택적으로 공격하는 바이러스  
 현재까지 항암 바이러스 승인은 Amgen의 Imlygic이 유일함

Imlygic과 Keytruda의 병용 임상 결과 단독 투여 대비 (Imlygic: 26.4% Keytruda 32.9%) 높은 반응률 달성 (61.9%)으로 새로운 암 치료로 각광 Pexa-Vec 병용 data 발표 예정으로 향후 임상 진행에 따른 결과 기대

올해 2월 글로벌 임상 1b상 IND 승인 2019년 연말 1차 평가, 2020년 하반기 임상 종료 예상

4. 신라젠: 항암 바이러스+면역항암제의 효과는?

신라젠의 Pexa-Vec은 암 세포 및 종양 혈관만 선택적으로 공격할 수 있게 만든 유전자 재조합 바이러스이다. 이 바이러스는 정상세포에서는 증식이 불가능하며 암세포에서만 증식을 통해 1) 암세포와 연결된 혈관을 폐쇄하고 2) 암세포를 공격하여 종양을 사멸한다. 현재까지 글로벌 승인을 받은 항암 바이러스는 Amgen의 Imlygic(15년 승인)이 유일하다.

이번 학회에서는 신장암을 대상으로 Pexa-Vec과 면역관문억제제의 병용 임상 데이터가 공개될 예정이다. Imlygic과 Keytruda의 병용 임상 결과 단독 투여(Imlygic: 26.4% Keytruda 32.9%) 대비 높은 반응률(61.9%)을 달성하며 새로운 암 치료로 각광받고 있다. Pexa-Vec의 병용 임상 데이터가 기대되는 이유다. 공개된 Abstract에 따르면 면역관문억제제와의 모델에서 병용 데이터가 유의미한 시너지를 보여줬다고 한다. 첫 병용 요법 관련 데이터 공개라는 점에서 참고할 만 하다.

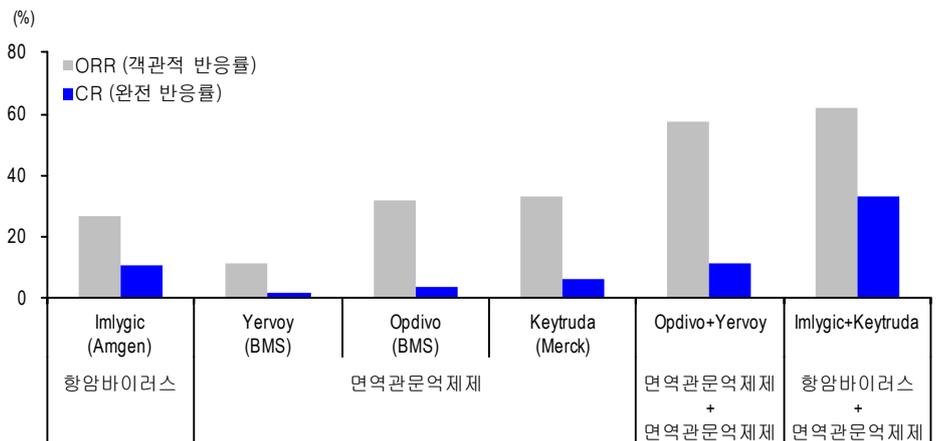
신라젠은 작년 5월 사노피/리제네론이 개발 중인 면역항암제 REGN2810과 Pexa-Vec의 공동 연구 협약을 체결했다. 지난 2월 글로벌 임상 1b상 IND 승인을 받았다. 한국, 미국, 호주, 뉴질랜드에서 전이성 또는 절제 불가능한 신장암 환자를 대상으로 진행 할 계획이다. 19년 연말에는 1차 평가, 2020년 하반기 종료가 예상된다. 아스트라제네카와 대장암을 대상으로 면역관문억제제와 병용 임상을 진행 중으로 향후 임상 진행에 따른 병용 임상 데이터가 기대된다.

항암 바이러스+ 면역항암제 병용 요법 파이프라인

Pipeline	적응증	개발사	임상 진행 현황
Imlygic + Keytruda	흑색종	Amgen+Merck	임상 1b/3상
Imlygic + Yervoy	흑색종	Amgen+BMS	임상 2상

자료: Clinical Trials, 각 사, 신한금융투자

항암바이러스 및 면역관문억제제 단독, 병용 효과 비교



자료: 신라젠, 신한금융투자

회사	시가총액 (십억원)	2018F						2019F					
		PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)	PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)
신라젠	8,174	-	-	-	39.9	50.9	68.5	-	-	-	(62.0)	(31.3)	(29.4)
리스 파마슈티컬스	1,020	29.3	25.1	22.1	4.5	3.7	3.3	26.7	17.4	15.6	11.0	13.9	13.9
트랑젠	246	-	-	15.2	6.0	31.7	8.0	-	-	14.4	(147.5)	(122.0)	55.9

자료: Bloomberg, 신한금융투자

LSK Bio, Apatinib 기반 항암제 개발  
 신생 혈관 생성을 억제하여  
 암세포 사멸을 유도함  
 항서제약의 같은 물질 항암제  
 17년 매출액 3,500억원 기록

최근 신생 혈관 억제제 + 면역항암제  
 병용요법 임상 다수 진행  
 에이치엘비 AACR에서  
 단독에서 첫 병용 임상 공개 기대

5. 에이치엘비, 첫 병용 임상 공개

동사가 지분(60.01%)을 보유한 LSK BIO는 Apatinib이라는 물질을 기반으로 다양한 암종 임상을 진행 중이다. 암환자들은 비정상적인 신생 혈관들이 생기면서 암세포가 커지도록 영양분 및 산소를 공급해주는 통로를 마련해준다. Apatinib은 이러한 신생 혈관들을 정상화 하며 없애는 역할을 한다. 현재 항서제약이 같은 물질로 중국에 승인을 받아 17년 매출액 3,500억원(+150%, YoY)를 기록하며 순항 중이다.

최초 신생혈관억제제는 Roche의 Avastin으로 대장암, 폐암 등 다양한 암종에 승인을 받으며 연간 매출액 67억달러(17년 기준)로 블록버스터 의약품이다. Eli Lilly의 Cyramza는 Apatinib과 거의 비슷한 기전으로 14년 승인 후 매출액 7.6억달러(+23.5%, YoY) 달성했다.

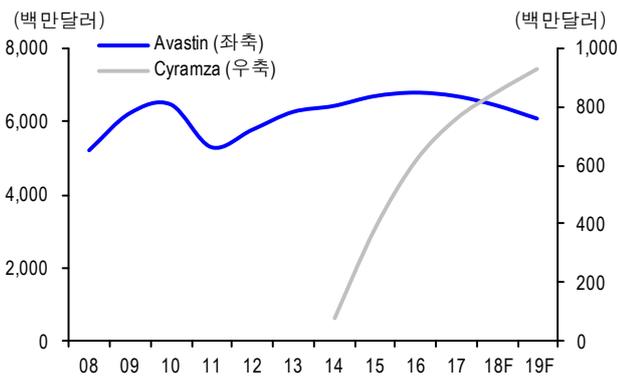
최근에는 신생 혈관 생성 억제제와 면역항암제와의 병용 임상이 진행되고 있다. 신생 혈관 생성을 억제하면서 동시에 면역관문억제제 사용을 통해 면역 세포들이 정상적으로 활동할 수 있도록 면역 환경을 개선하는 이론이다. 작년 12월 Avastin+화학요법 대비 Avastin+ Tecentriq+화학요법이 유의미한 데이터 결과를 얻는데 성공했다. 에이치엘비는 이번 학회에 자사 물질+면역관문억제제 병용 효과에 대해 발표할 예정으로 단독에서 처음으로 병용 요법까지의 확장이 기대된다.

신생혈관 억제제 + 면역항암제 병용 요법 파이프라인

Pipeline	성분	적응증	개발사	임상 진행 현황
Avastin +Tecentriq	Bevacizumab+ Atezolizumab	신장암	Roche	3상
Avastin +Tecentriq +화학요법		비소세포성 폐암	Roche	3상
Inlyta + Bavencio	Axitinib + Avelumab	신장암	Pfizer	3상
Avastin + Yervoy	Bevacizumab+ Ipilimumab	흑색종	BMS + Roche	2상 진행 중
Cyramza +Opdivo	Ramucirumab + nivolumab		BMS + Eli Lilly	1/2상 진행중

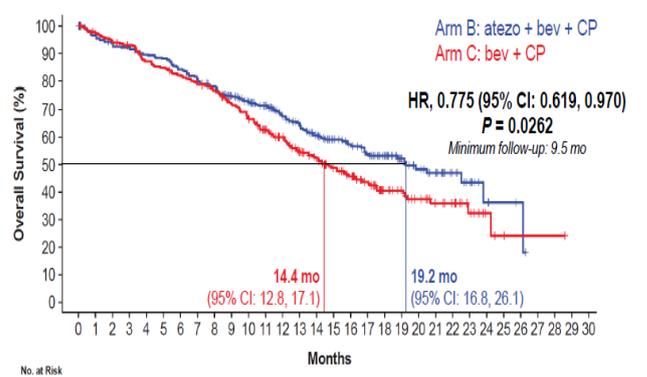
자료: Clinical Trials, 각 사, 신한금융투자

Avastin/Cyramza 매출 추이 및 전망



자료: Bloomberg, 신한금융투자

Avastin+Tecentriq+화학요법 시 늘어나는 OS 비율



자료: ESMO, 신한금융투자

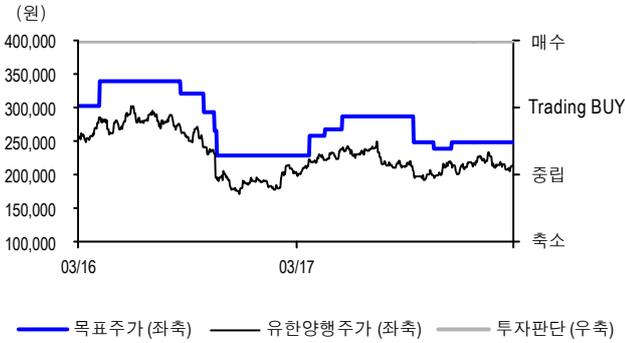
VEGFR-2 저해제 Peer Valuation Table

회사	시가총액 (십억원)	2018F						2019F					
		PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)	PER (X)	PBR (X)	EV/EBITDA (X)	ROE (%)	OPM (%)	NPM (%)
에이치엘비	1,661	-	-	-	20.8	-	-	-	-	-	(21.0)	-	-
로슈 홀딩	222,555	22.6	13.8	13.3	7.4	6.0	5.2	9.7	9.5	9.2	47.4	46.9	41.3
일라이 릴리	91,519	21.0	16.1	14.8	7.4	5.7	5.0	11.2	11.5	10.8	30.9	32.8	33.7
장쑤 허루이 의약	38,130	75.2	57.2	45.8	15.6	11.6	9.4	-	47.4	38.0	22.8	21.5	21.7
에자이	20,416	67.8	41.2	47.7	3.3	3.3	3.4	27.5	21.3	22.0	5.0	8.2	7.3
엑셀렉시스	7,843	49.4	41.7	19.5	25.9	9.5	6.0	41.8	43.4	16.4	84.6	33.8	47.7

자료 Bloomberg, 신한금융투자

## 투자의견 및 목표주가 추이

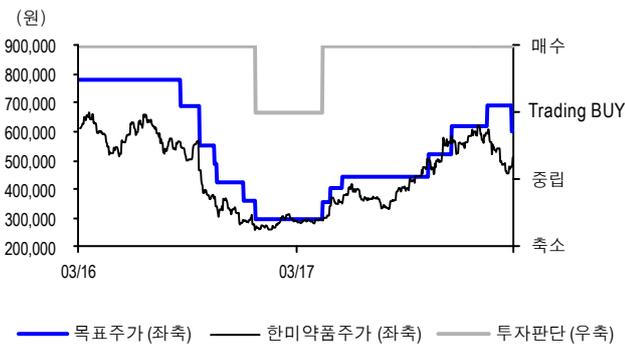
### 유한양행 (000100)



일자	투자 의견	목표 주가 (원)	과리율 (%)	
			평균	최고/최저
2016년 04월 18일	매수	339,603	(17.4)	(11.1)
2016년 09월 01일	매수	321,247	(19.3)	(15.4)
2016년 10월 10일	매수	293,711	(19.6)	(17.8)
2016년 10월 28일	매수	266,176	(27.6)	(27.6)
2016년 11월 01일	매수	229,462	(15.5)	(2.7)
2017년 04월 06일	매수	258,725	(13.4)	(10.9)
2017년 05월 02일	매수	268,308	(13.9)	(10.2)
2017년 05월 31일	매수	287,473	(21.6)	(13.2)
2017년 09월 28일	매수	249,143	(20.2)	(16.7)
2017년 11월 01일	매수	239,560	(12.4)	(8.0)
2017년 12월 01일	매수	249,143	-	-

주: 목표주가 과리율 산출 기간은 6개월 기준

### 한미약품 (128940)



일자	투자 의견	목표 주가 (원)	과리율 (%)	
			평균	최고/최저
2016년 08월 06일		6개월경과	(28.8)	(26.2)
2016년 09월 01일	매수	687,928	(22.6)	(17.3)
2016년 10월 03일	매수	550,342	(29.7)	(21.5)
2016년 10월 28일	매수	486,136	(31.7)	(31.7)
2016년 11월 01일	매수	421,929	(23.0)	(12.4)
2016년 12월 16일	매수	357,722	(19.9)	(12.6)
2017년 01월 05일	Trading BUY	293,516	(2.1)	7.3
2017년 04월 28일	매수	353,113	(7.8)	(1.9)
2017년 05월 11일	매수	402,156	(11.0)	(7.7)
2017년 05월 31일	매수	441,391	(11.2)	14.4
2017년 10월 23일	매수	519,861	0.2	12.3
2017년 12월 01일	매수	617,948	(6.9)	0.3
2018년 01월 30일	매수	690,000	(20.4)	(13.5)
2018년 02월 19일	매수	690,000	(27.8)	(27.8)
2018년 02월 19일	매수	690,000	(30.7)	(27.8)
2018년 03월 12일	매수	600,000	-	-

주: 목표주가 과리율 산출 기간은 6개월 기준

**Compliance Notice**

- ◆ 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.(작성자 : 이은샘, 배기달 )
- ◆ 자료 제공일 현재 당사는 상기 회사가 발행한 주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- ◆ 자료 제공일 현재 당사는 지난 1년간 상기 회사의 최초 증권시장 상장시 대표 주관사로 참여한 적이 없습니다.
- ◆ 자료제공일 현재 조사분석 담당자는 상기회사가 발행한 주식 및 주식관련사채에 대하여 규정상 고지하여야 할 재산적 이해관계가 없으며, 추천의견을 제시함에 있어 어떠한 금전적 보상과도 연계되어 있지 않습니다.
- ◆ 당자료는 상기 회사 및 상기회사의 유가증권에 대한 조사분석담당자의 의견을 정확히 반영하고 있으나 이는 자료제공일 현재 시점에서의 의견 및 추정치로서 실적치와 오차가 발생할 수 있으며, 투자를 유도할 목적이 아니라 투자자의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 하고 있습니다.
- ◆ 따라서 종목의 선택이나 투자의 최종결정은 투자자 자신의 판단으로 하시기 바랍니다.
- ◆ 본 조사분석자료는 당사 고객에 한하여 배포되는 자료로 어떠한 경우에도 당사의 허락없이 복사, 대여, 재배포될 수 없습니다.

**투자등급 (2017년 4월 1일부터 적용)**

주 매 터	◆ 매수 : 향후 6개월 수익률이 +10% 이상	섹 터	◆ 비중확대 : 업종내 커버리지 업체들의 투자의견이 시가총액 기준으로 매수 비중이 높을 경우
	◆ Trading BUY : 향후 6개월 수익률이 -10% ~ +10%		◆ 중립 : 업종내 커버리지 업체들의 투자의견이 시가총액 기준으로 중립적일 경우
	◆ 중립 : 향후 6개월 수익률이 -10% ~ -20%		◆ 축소 : 업종내 커버리지 업체들의 투자의견이 시가총액 기준으로 Reduce가 우세한 경우
	◆ 축소 : 향후 6개월 수익률이 -20% 이하		

**신한금융투자 유니버스 투자등급 비율 (2018년 03월 13일 기준)**

매수 (매수)	91.87%	Trading BUY (중립)	4.31%	중립 (중립)	3.83%	축소 (매도)	0%
---------	--------	------------------	-------	---------	-------	---------	----