

2018. 06. 11

BIO USA (세계 최대 바이오 박람회)

- 역사를 만들다 (3)

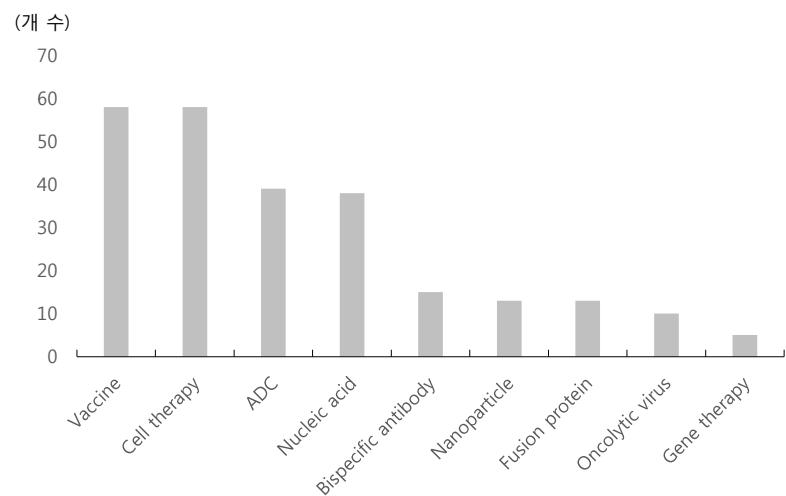
Analyst
허혜민 (2122-9183) hyemin@hi-ib.com

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

ASCO 주요 하이라이트

- 어떻게 차가운 종양(cold tumors)를 면역세포가 침투 가능한 뜨거운 종양(hot tumors)로 바꾸느냐에 관심 높았음
- 백신 초록 가장 많았고, 세포 치료제도 '17년 대비 급상승. 세포 치료제는 혈액암 보다 고형암 관련 내용이 더 많았음
- 면역관문억제제 키트루다 대세 확인. 리제너론의 또 다른 PD-1 면역관문억제제가 긍정적 데이터 도출
- 신규 바이오마커 TMB 급부상과 저분자화합물 록소의 RET 저해제 눈에 띨
- 병용의 어려움을 겪고 있으나, 병용은 여전히 중요

<그림1> 2018년 초록 분야별 수



백신 : DNA, 신생항원, 펩타이드, RNA 백신 등
 Nucleic acid : 암티센스, 올리고뉴클레오타이드, siRNA, shRNA, microRNA, IncRNA, saRNA
 자료: 업계 자료, 하이투자증권 리서치센터

<그림2> 아스코 초록에 공개된 6개 Novel 타겟

타겟	적응증	발표 기관
AFPR(Alpha fetoprotein receptor)	대장암, 간세포암, 유방암	Pharmaceutical Research Center "Pharmaccess" Russia
ASncmtrNA(Antisense non-coding mitochondrial RNA)	췌장암, 담도암	University of California
EEF1D(Eukaryotic translation elongation factor 1 delta)	폐암	University of Tokyo
LAPP1(Lung cancer-associated protein phosphatase 1)	폐암	University of Tokyo
TBLA(TGF beta-induced IncRNA)	폐암	Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College
TUSC3(Tumor suppressor candidate 3)	폐암	Southern Medical University

자료 : 업계 자료, 하이투자증권 리서치센터

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

키트루다 여전히 강세, 바이오마커 TMB 부상, 병용 치료 도전 직면

- 역시 하이라이트는 키트루다 폐암 1차 치료

키트루다 + 케모 데이터가 케모 단독 데이터보다 뛰어났음

- 리제너론의 PD-1 면역관문억제제 피부 편평세포암(CSCC)도 긍정적 결과 도출
- 저분자 분야 LOXO의 RET 돌연변이 폐암 대상 임상 놀라운 결과 발표 (1상, ORR 74%)
- 3가지 주요 주제

1) PD-1은 조기 암 단계에서 중요한 역할을 함

2) **TMB 바이오마커 부상**. 아직 타겟이 다 발견되지 않은 빙산의 일각.

예) TMB(종양변이부담, Tumor Mutation Burden)가 많으면 면역항암제 반응 좋음. TMB가 중요한 바이오마커로 부상하기 시작

3) **병용 치료 이슈**.

예) 인싸이트의 에파카도스타트+키트루다 병용 1차 치료 실패. 향후 병용이 어떻게 작동하는지가 중요

Dana-Farber 암 기관의 CEO Laurie는 Nektar의 반응율은 꽤 인상적이었기 때문에 아직도 흥미롭게 지켜보고 있다고 언급

그러나, 시장은 결과에 대해 지나친 공포(over Panic)를 갖고 있다고 언급. 아직도 IO로는 20%만 반응하기 때문

BMS 부사장 Thomas 또한 감소된 반응율이 흑색종에서 50% 환자 개선된 좋은 점을 가렸다면서,

PD-L1 부정적 환자를 PD-L1 긍정적으로 변화 시켰다는 점이 인상적. 추가 데이터가 아직도 굉장히 기대됨.

또한, 흑색종에 작용한다는 것 확인. 페굴레이션이 가져다주는 이점으로 Treg 자극 막고, 부작용 감소시켜주며, 종양내 T세포 증가시킴

- 병용 치료 성과도 있었음. MD앤더슨, 2상 BRACA 변이 조기 유방암 환자 대상으로 **PARP 억제제 + anti-PD-1 병용 투여시** 효과적. (ORR 53% 10/19명)

† 전체 유방암 환자 중 5~10%는 BRCA 변이되며, 3중 음성 유방암 환자에서는 10~25%임.

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

CAR-T 아직도 무궁무진, 향후 ASCO에서 항암 백신 데이터 기대

- 셀젠-블루버드바이오, **CAR-T** 다발성골수종 치료제 bb2121(anti-BCMA) 결과 흥미로웠음. (PFS 1년 근접, ORR 95.2%, CR 50%)
다발성골수종으로 현재 21개 의약품이 출시되어 있는데, 아직 대부분 환자들이 10년안에 죽는 등 완치가 안되고 있어, **병용 치료가 필요함**
(예, Targeted therapeutics, Chemo, 스테로이드, CAR-T, 면역치료 등)
- CAR-T는 아직도 초기 개발 단계이며, 혈액암에서 고형암 확장 여부 및 자가에서 동종으로 가는지 중요
- **중국**, 엄청난 금액을 CAR-T 개발에 투자 중이며, CAR-T 임상 수가 미국보다 많음.

- 종양 시퀀싱 등 충분한 데이터 쌓이면, 누가 면역항암제 반응할지 등 예측 가능해지는 것이 향후 목표.
오랜 시간 걸리진 않을 것. 최근 Microsoft CEO도 개발 언급한 바 있음.
예) 만약 내가 TMB 부정적, PD-L1 부정적이면 면역관문억제제 소용 없기 때문에 환자 비용 지출 아낄 수 있음

- **향후 ASCO**에서 기대되는 것은 **항암 백신**. 특히 **HPV 백신 중요**하며, 향후 항암백신 데이터 더 나올 것 으로 예상

- **NK 치료제와 CAR 세포**도 떠오르고 있으며, T세포가 종양 안으로 침투할 수 있게 하는 것과 T세포 활성화 하는 것이 중요.
(예, TGF 베타와 IL-10)

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

<그림3> ASCO에서 가장 인상 깊었던 것을 주제로 논의하는 장면

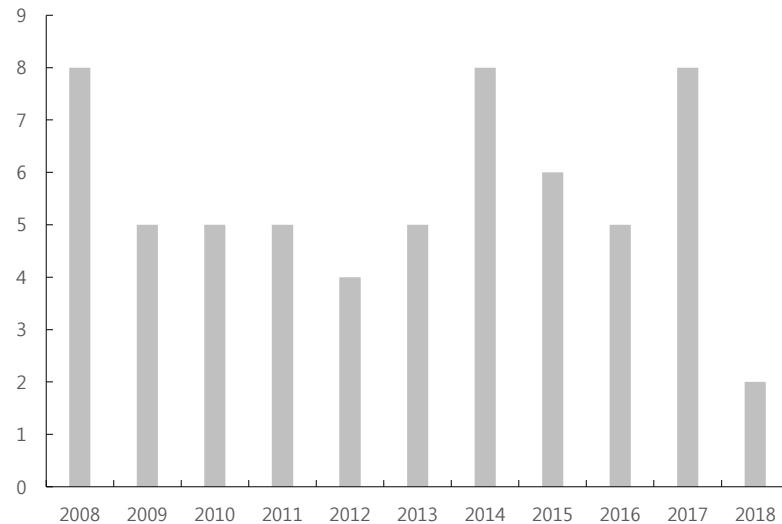


세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

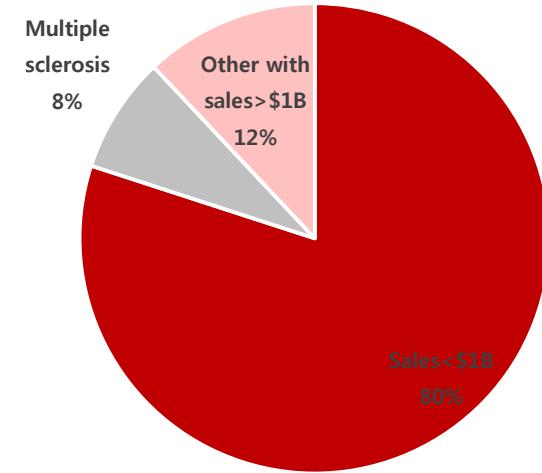
신경과학(neuroscience) 의약품 현황 점검

- 연평균 6건의 신경과학분야 신약 승인이 이루어지고 있음
- 올해는 암젠의 편두통 예방약 에이모빅(Aimovig) 최초 승인 및 US WorldMeds의 마약성 의약품 끊은 후 금단현상을 돋기위한 비 마약성 치료제 루세미라(Lucemyra) 승인 받음
- 대부분의 신경과학 계열 신약의 80%가 10억 달러 미만

<그림4> 신경과학 분야 신약 FDA 승인 건수 추이. 연평균 6건



<그림5> FDA 승인 받은 신경과학 계열 신약의 실제/추정 매출

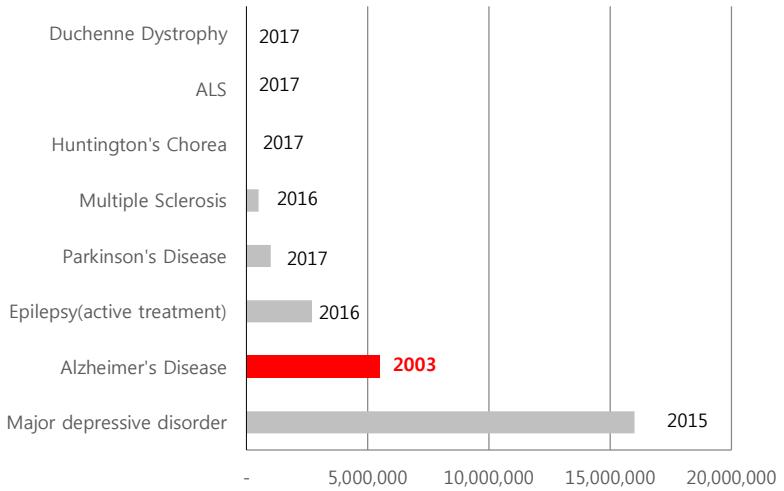


세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

알츠하이머 미충족의료 수요 높아

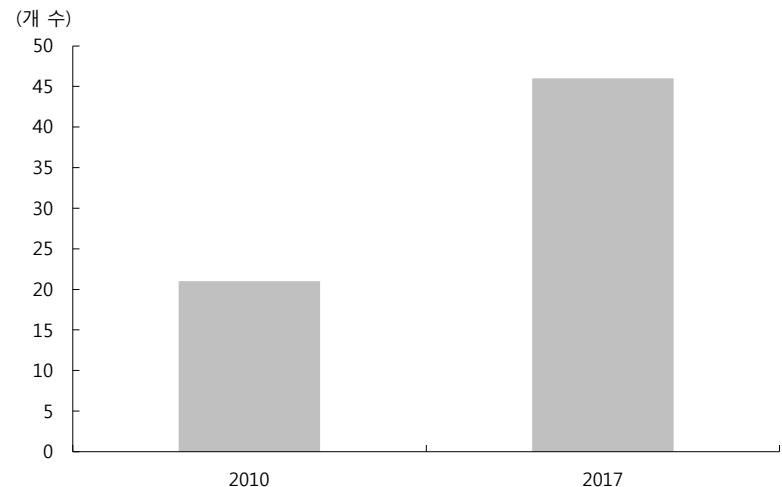
- 신경과학 분야에서 알츠하이머의 미국 유병률 두번째로 높음에도 불구하고 마지막 신약 승인은 2003년 획득 받음
- 승인 건 수는 증가했으나, 신약들이 타겟하는 환자 수는 줄어듦
- 빅파마들의 ROI는 지속 감소되어 '10년 10%에서 '17년 3.2%.
- 미충족 의료 수요에 대한 필요성 증가

<그림7> 알츠하이머 미국 유병률 높아 미충족의료수요 높음



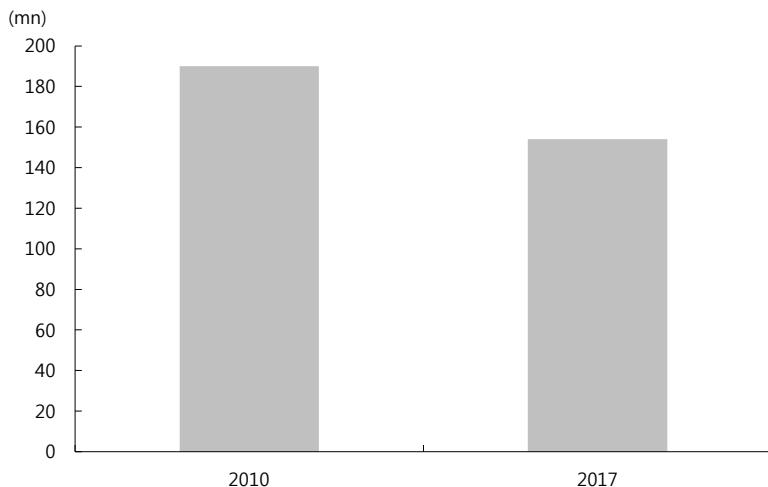
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림6> 미국 FDA 신약 승인 건 수 급증



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림8> 승인된 적응증에 해당하는 환자 수



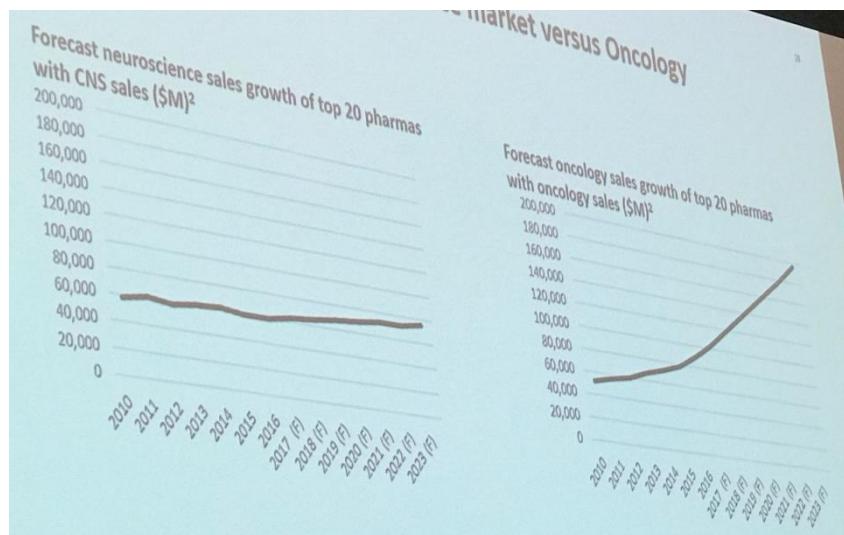
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

알츠하이머 미충족의료 수요 높아

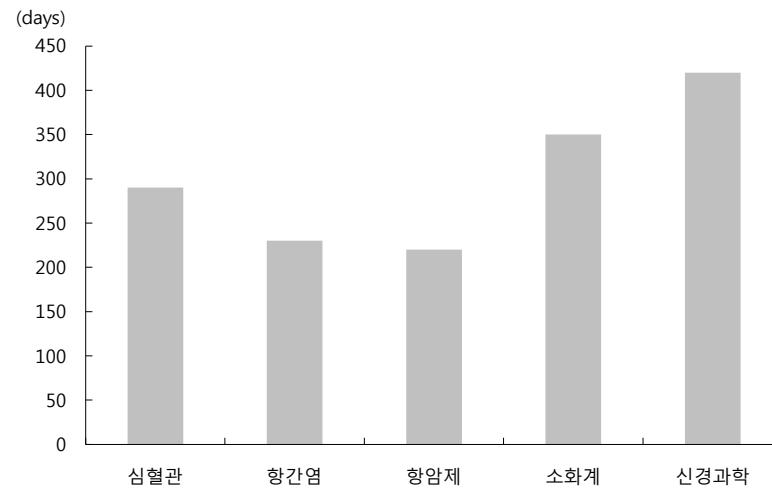
- 상위 20개 업체들의 신경과학 분야 매출 대비 항암제 분야 매출 추정 그래프가 고속 상승 추세 전망됨
- 항암제 파이프라인이 더 많기 때문
- 신경과학 분야는 FDA 허가 기간이 더 길었으며, 성공 확률도 낮은 편
- 그럼에도 불구하고, 알츠하이머의 개발 건 수 3년간 +56% 성장

<그림9> 상위 20개 제약바이오사의 신경과학 분야 vs 항암제 분야 매출 추정



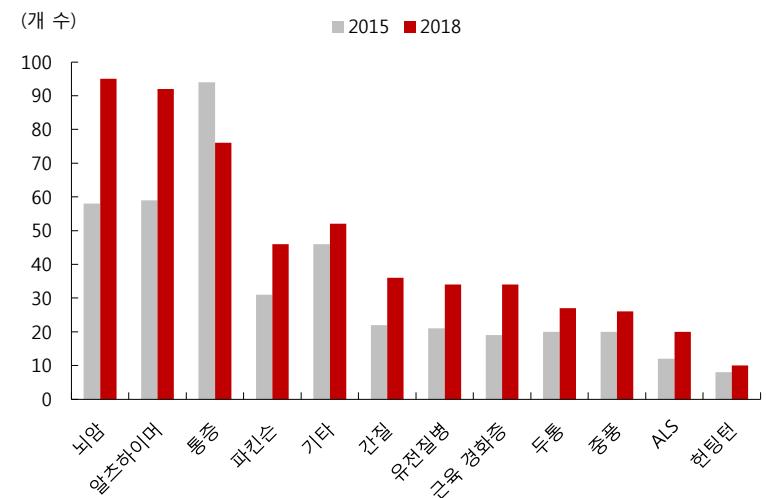
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림10> 신경과학 분야가 FDA 승인 기간이 가장 길었음(13-'17년)



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림11> 신경 관련 신약 항암제와 알츠하이머 개발 증가 돋보임



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

<그림12> 빅파마들의 신경과학 R&D 변화

회사명	2008	→	2018
AbbVie	✓	↑	✓
Allergan	✗	↑	✓
Amgen	✓	↑	✓
Biogen	✓	↑	✓
Novartis	✓	↑	✓
Roche	✓	↑	✓
Takeda	✓	↑	✓
J&J	✓	-	✓
UCB	✓	-	✓
AstraZeneca	✓	↓	✗
Bayer	✗	-	✗
BMS	✓	↓	✗
GlaxoSmithKline	✓	↓	✗
Eli Lilly	✓	↓	✓
Merck	✓	↓	✓
Pfizer	✓	↓	✗
Sanofi	✓	↓	✓
Wyeth	✓	↓	✗

증가/
진입
유지
감소/
중단

<그림13> 상위 바이오텍 업체들의 신경과학 분야 관심

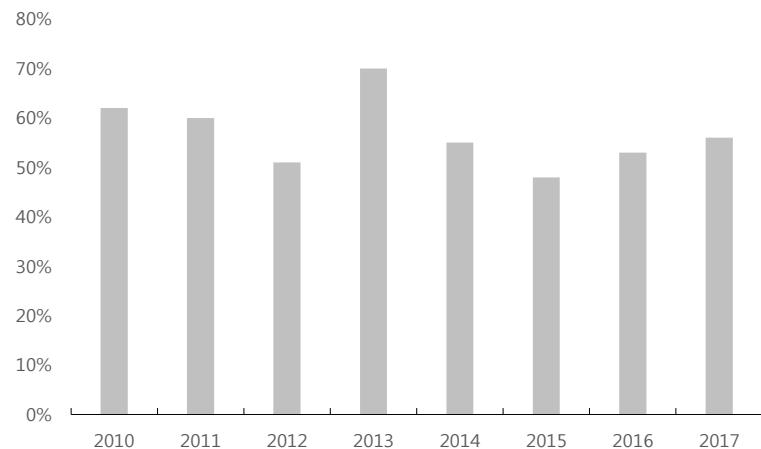
회사명	R&D	Neuro
Celgene	3,177	✓
Gilead	2,584	✗
Regeneron	1,547	✗
Shire	1,324	✓
Vertex	1,018	✓
Incyte	879	✗
Alexion	798	✓
BioMarin	442	✓
Seattle Genetics	346	✗
Alkermes	308	✓
Alnylam	273	✗
Ionis	246	✓
Agios	215	✗
Tesaro	211	✗
Alder	208	✓
Horizon	194	✓
Nektar	187	✓

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

신경과학 분야, 항암제 다음으로 딜 가능성 높음

- FDA 승인 받은 약물 중 50% 넘는 약물들이 in-house 개발 품목이 아닌 라이선스나 입수합병으로 얻은 약물
- 상위 제약/바이오 업체는 항암제를 가장 많이 기술 도입했고, **신경 과학 분야는 2번째로** 많이했음
- 신경과학 분야 딜 금액도 증가 추세

<그림15> FDA 승인 약물 중 라이센싱/합병으로 얻은 약물 비율은 50% 이상



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림14> 상위 제약/바이오 업체가 라이선스 인한 분야

	J&J	Merck	BMS	Takeda	Novartis	Merck	Roche	Sanofi	BI	AbbVie	AZ	Daiichi	Celgene	Pfizer	Lilly	Ono	Amgen	Biogen	Eisai	Otsuka	Servier	Shire	Bayer	Allergan	Astellas	GSK	Gilead	Sumitomo	Shionogi	Teva	Total
항암제	7	13	19	8	5	13	8	1	3	4	3	6	4	3	1	5	3	4	4	1	2	1	2	4	1	3	1	1	2	118	
신경과학	5	2		2	1		1	1		2	1	1		1	2	1	2	4	1	3	1	1	2			1	1	2	38		
자가면역	2	1		1			3	1	2			4		2	1	1	3		1	1					1				24		
감염	4	1		3	1	1	4						1				1		1				1	3	1	1			25		
위	2		6	1		1	1	3					1	1	1	1	1		1		2								19		
기타	5	1		1	1			1	1									1	1	1	1	1							14		
내분비	2			1			4	2					2												1				12		
안과	3	2			1		2					1							1	1									11		
심장	2			2								2	1	1						1									9		

자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

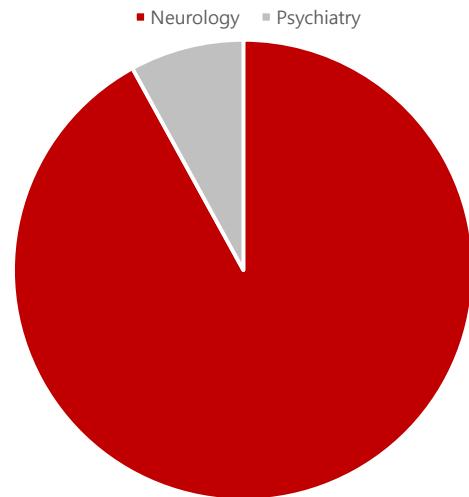
VC와 정부의 신경과학 분야 투자 증가

- 벤처캐피털의 항암제 및 신경과학계 분야 증가 추세
- NIH 정부 펀딩 금액 증가 폭 항암제보다 큼

구 분	2013년	2017년	(\$ mn)
항암제	5,274	6,032	14%
신경과학	5,340	6,743	26%

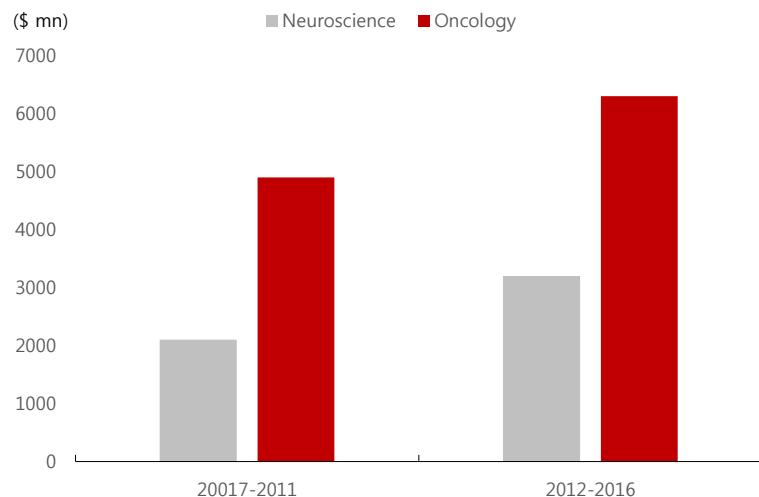
- 알츠하이머 타겟은 베타아밀로이드와 타우 비중이 가장 높았음

<그림17> 정신과 대비 신경학 분야가 92%로 투자 비중 높음



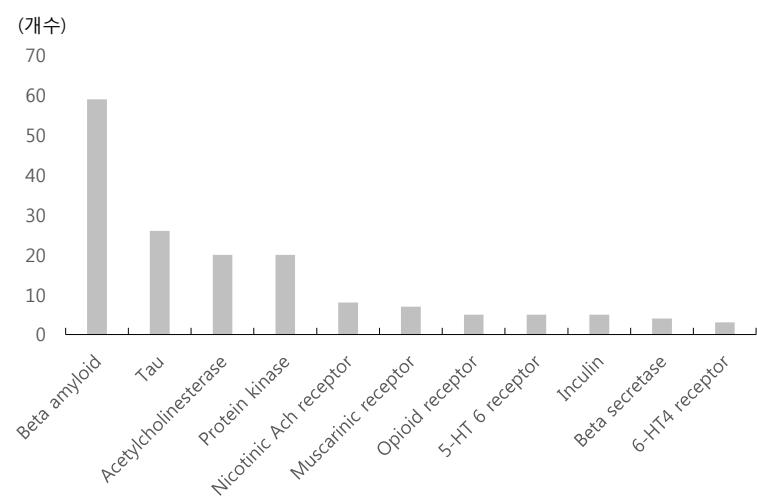
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림16> 신경과학 분야 미국 VC 투자 금액 증가



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림18> 알츠하이머 타겟 비중



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

<그림19> 향후 기대되는 신경과학계열 신약

기전	회사명	임상 현황	출시
inotersen(antisense RNA modulator)	Ionis	허가 신청	2018
NurOwn(neurotrophic factor-producing mesenchymal stem cell therapy)	Brainstorm Cell Therapeutics	3상	2018(캐나다)
APL-130277(apomorphine sublingual film)	Aquestive Therapeutics/Sunovion Pharmaceuticals	허가 신청	2019
AVXS-101(gene therapy)	AveXis	3상	2019
NKTR-181(opioid mu receptor agonist)	Nektar Therapeutics	3상	2019
ZX008(fenfluramine low dose)	Zogenix	3상	2019
fosmetpantotenate(prodrug)	Retrophin	3상	2019
galcanezumab(anti-CGRP antibody)	Eli Lilly	3상	2018 for migraine(2020 for cluster)
fremanezumab(anti-CGRP antibody)	Teva Pharmaceuticals	3상	2018 for migraine(2020 for cluster)
rapastinel(NMDA partial agonist)	Allergan	3상	2020년 이후
Toca 511 & Toca FC (vocimagene amiretroreovec flucytosine gene therapy)	Tocagen	3상	2020년 이후
esketamine(NMDA antagonist)	Janssen	3상	2020년 이후
aducanumab(anti-beta-amyloid antibody)	BiogenEisai	3상	2020년 이후

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

FDA, 유전자치료제 제조과정 중요시하며, 유전자치료제 2022년 40개 허가 예상. 가이던스 발표 예정

- 유전자치료제 2022년 40개 허가 예상. 7월 유전자치료제 관련 6개 가이던스 발표 예정
- 유전자치료제는 제조가 복잡함. CMC 등 제품 관련 이슈 80% 임상 관련 이슈 20% 차지
(보통은 의약품 허가 리뷰에 80%가 임상, 20%가 CMC 이슈)

<그림20> 미국 FDA 국장 고틀리브 대담 장면



세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

FDA, 효율적인 허가 심사 지속, 시장 경쟁 강화로 가격 인하, 비마약성 통증치료제 임상 가이던스 발간 예정

- 질환별 충분한 FDA 인력 배치하여 신속하고 효율적으로 심사하도록 함
- 가격 정책, 시장 경쟁으로 해결할 것. PBM이 제네릭 침투를 어렵게 한다고 생각.
- 마약성 의약품으로 매일 115명이 사망하고 있음. 이 문제 해결을 우선순위로 보고 있음.
통증은 주관적 관점으로 애매하기 때문에 관련 신규 임상 가이던스 4-5개 낼 것
- 특히, 심한 통증 환자들은 너무 많은 약을 처방 받고 있음.

Q&A

- 통증은 굉장히 주관적인데, 현존하는 약 대비 중독이 안 되는 신약의 주요 임상 지표는 무엇인가?
: 혁신치료제(breakthrough therapy)로 임상 디자인 할 수 있으며, FDA의 높은 관심을 받게 될 것
또한, 적은 수의 임상 환자 샘플로 효능 확인 할 수 있을 것
- 디모드(DMOAD) 등에 대한 생각?
: 실제 데이터가 신약 허가 리뷰에 매우 중요하다고 생각. 너무 아프고 심각한 통증이면 의약품 사용 가능 할 것
- Right to Try 법 모호한데, 어떻게 생각하는지?
: 가이던스와 구체적인 정책을 만들기엔 중장기 시간 소요

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

빅파마 관점, 바이오 투자 주요 포인트는 차별화

- 희귀 질환치료제, 혁신의약품 등의 가치는 높으나, 제네릭 등의 제품은 점점 규제의 도전을 받음
- 상용화 성공하려면, **차별화가 중요. 시장에 존재하지 않는 것을 개발하거나, 표준치료 (Standard of care) 대비 데이터가 우수해야함**
- 차별화된 제품은 이른 단계부터 상용화 준비하는 것이 큰 도움이 됨.
- Buyer 입장에서 최근 주요 전략 트랜드는 승인 타임라인/ 임상 효율성, 환자들의 적극적인 임상 참여 여부, 5년전 M&A에서 최근 라이센싱이나 지분투자로 리스크 완화
- Buyer는 유지 비용을 부담하기 때문에 차별화된 제품 (임상 데이터, 희귀, IP 보호 등) 원함
- 미충족의료수요 찾는 것이 중요하며, 임상 환자 모집과 향후 제공 환자가 있는지도 중요함
- 이른 단계의 임상 벤처회사의 가치는 일반적으로 아래와 같음
 - : 전임상 단계 < \$20mn
 - 1~2상 < \$80mn
 - 상장 전 < \$100~\$120mn

세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

<그림21> 투자자 관점에서 본 바이오텍의 가치 주제로 담화



기업 소개 – Tasly Pharmaceutical

중국내 입지가 단단한 Tasly, 파트너링 등으로 성장 모색

- 2002년 상장. 2017년 중국 가장 경쟁력 있는 제약사 20위 선정. 2017년 매출 \$2.6bn(YoY +15%). 시가총액 \$7.8bn. 직원수 9,871명
- 중국전통의학('17년 매출 >\$470mn), 저분자 의약품(>\$80mn), 바이오로직스(\$16mn) 사업분야로 나뉨
- 줄기세포, CAR-T, 유전자치료제 등 빠른 R&D 기술 습득 중이며, 지난해 R&D에 \$98mn 투자
- 8,000명의 세일즈 인력 보유로 **중국 시장의 강한 침투력** 보유
- PCSK9억제제, PARP 억제제 등 파트너를 찾고 있음
- Tasly는 **셀트리온**과 '17년말 합작투자 MOU 맺은 바 있음. **트랜스진(Transgene)**과도 50대 50 JV를 맺고 공동 연구 중(아데노바이러스 HBV 중국 1상, 재조합 항암 바이러스 IND 리뷰 중)

<그림22> 주요 개발 치료 분야

심혈관 및 뇌혈관 계열	항암제
- 심장	- 뇌암
- 뇌혈관	- 미충족의료수요가 큰 항암제
- 재생의학	

신진대사	소화
- 당뇨	- NASH
- 비만	- HBV 감염
- 고지혈	

<그림23> R&D 파이프라인

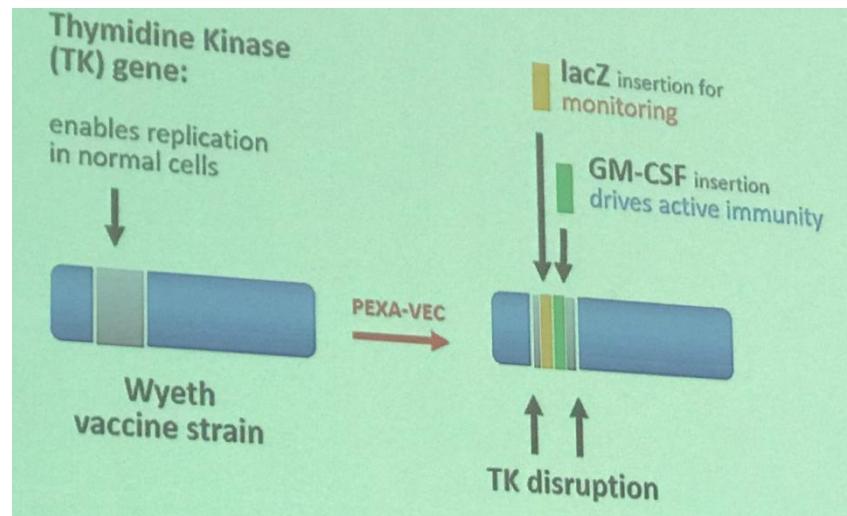
IND	1상	2상	3상
TTCM10	TTCM8	T89-2	T89-1
TTCM11	TTCM9	TTCM3	Pro-UK ALS
TTCM12	T101	TTCM4	TB1
T601	GX14	TTCM6	TB2
PCSK9	PB718	TTCM5	PXT3003
FGFR21	PARP	TTCM7	
AMPK			Pro-UK PE
P2Y12			EGFR
GPR40			
DPP-4			
PXT3003			
GC15			

기업 소개 – 신라젠

IV로 차별화. 차세대 항암 바이러스 공개

- 펙사벡, First-in-class, 간세포암 3상 중이며, '18년 말~19년 초 환자 등록 완료 예정.
- JX-970 차세대 백시니아 제품으로 '19.1H 임상 개시 예정. PD-1 불응 환자 대상임
- 대부분 항암 바이러스치료제와 다르게 정맥주사(IV) 가능
- 여러 고형암으로 적응증 확장 가능성이 높음
- 차세대 항암 바이러스 JX-900 시리즈의 파트너 대상을 찾고 있음

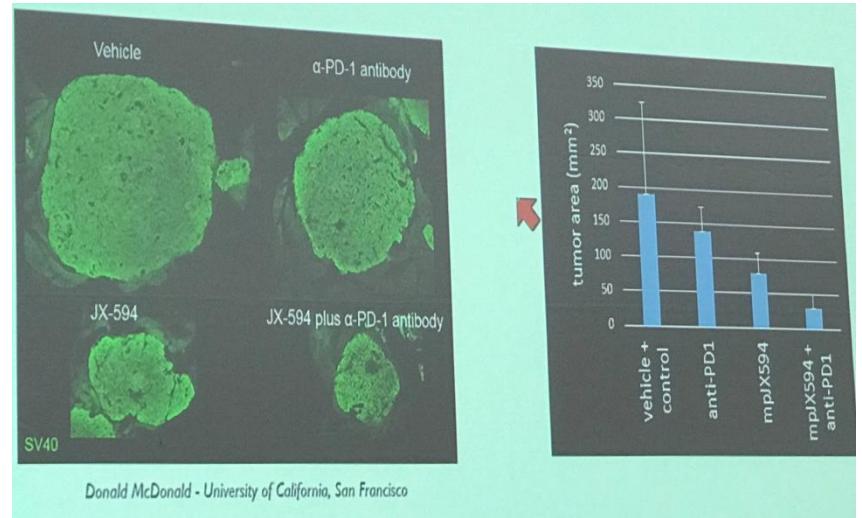
<그림24> 펙사벡(JX-594)



18

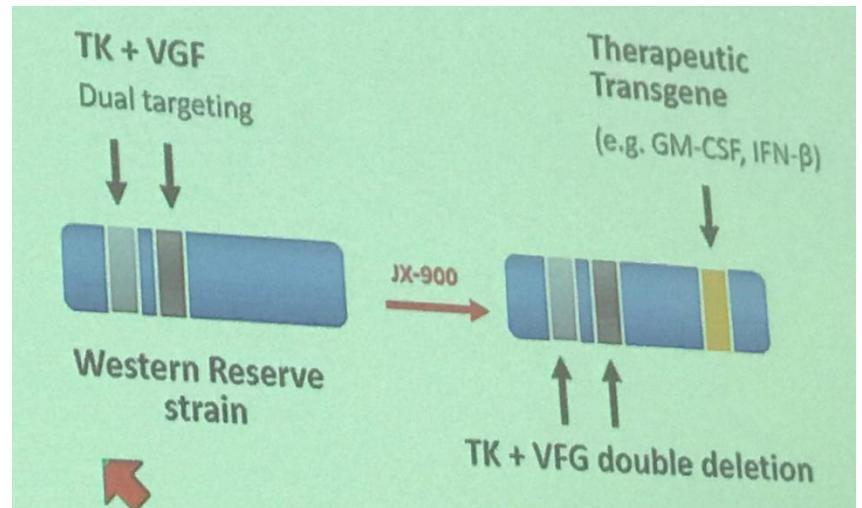
자료: 신라젠, 하이투자증권 리서치센터

<그림25> 면역관문억제제와 병용시 Cold tumor에서 Hot tumor으로 변화



자료: 신라젠, 하이투자증권 리서치센터

<그림26> JX-970 (IFN-β 등 추가)



자료: 신라젠, 하이투자증권 리서치센터

Compliance Notice

당 보고서 공표일 기준으로 해당 기업과 관련하여,

▶ 회사는 해당 종목을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.

▶ 금융투자분석사와 그 배우자는 해당 기업의 주식을 보유하고 있지 않습니다.

▶ 당 보고서는 기관투자가 및 제 3자에게 E-mail 등을 통하여 사전에 배포된 사실이 없습니다.

▶ 회사는 6개월간 해당 기업의 유가증권 발행과 관련 주관사로 참여하지 않았습니다.

▶ 당 보고서에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다. (작성자 : 하혜민)

본 분석자료는 투자자의 증권투자를 돋기 위한 참고자료이며, 따라서, 본 자료에 의한 투자자의 투자결과에 대해 어떠한 목적의 증빙자료로도 사용될 수 없으며, 어떠한 경우에도 작성자 및 당사의 허가 없이 전재, 복사 또는 대여될 수 없습니다. 무단전재 등으로 인한 분쟁발생시 법적 책임이 있음을 주지하시기 바랍니다.

1. 종목추천 투자등급 (추천일기준 종가대비 3등급) 종목투자의견은 향후 6개월간 추천일 종가대비 해당종목의 예상 목표수익률을 의미함. (2014년 5월 12일부터 적용)- Buy(매수): 추천일 종가대비 +15%이상 -Hold(보유): 추천일 종가대비 -15% ~ 15% 내외 등락 -Sell(매도): 추천일 종가대비 -15%이상

2. 산업추천 투자등급 (시가총액기준 산업별 시장비중대비 보유비중의 변화를 추천하는 것임) - Overweight(비중확대), - Neutral (중립), - Underweight (비중축소)

하이투자증권 투자비율 등급 공시 2018-03-31 기준

구분	매수	중립(보유)	매도
투자의견 비율(%)	93.6%	6.4%	-