

2018. 06. 11

# BIO USA (세계 최대 바이오 박람회)

## - 역사를 만들다 (3)

Analyst

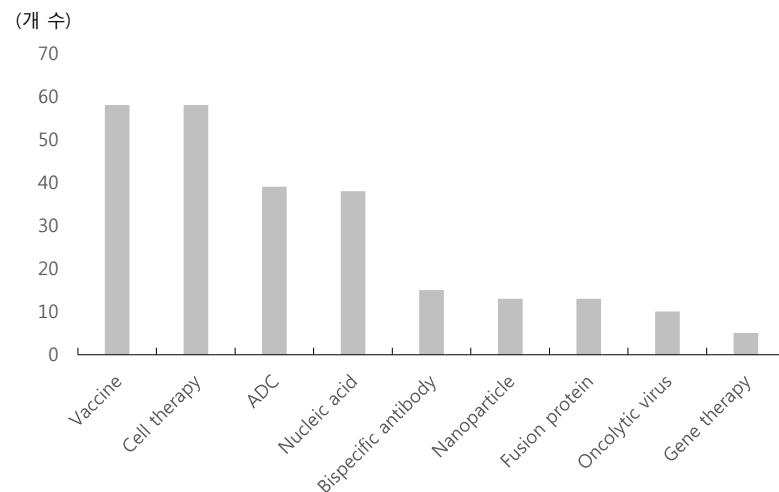
허혜민 (2122-9183) hyemin@hi-ib.com

# 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 띄
- 병용의 어려움을 겪고 있으나, 병용은 여전히 중요

<그림1> 2018년 초록 분야별 수



백신 : DNA, 신생항원, 펩타이드, RNA 백신 등  
 Nucleic acid : 안티센스, 올리고뉴클레오타이드, siRNA, shRNA, microRNA, lncRNA, 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 lncRNA)	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 역할**을 함

2) **TMB 바이오마커 부상**. 아직 타겟이 다 발견되지 않은 병산의 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 지표 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(cver 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. 폐굴레이션이 가져다주는 이점으로 Treg 자극 막고, 부작용 감소시켜주며, 종양내 T세포 증가시킴

- 병용 치료 성과도 있었음. MD앤더슨, 2상 BRCA 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 952.5%, CR 50%)  
다발성골수종으로 현재 21개 의약품이 출시되어있는데, 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** 중요하며, 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

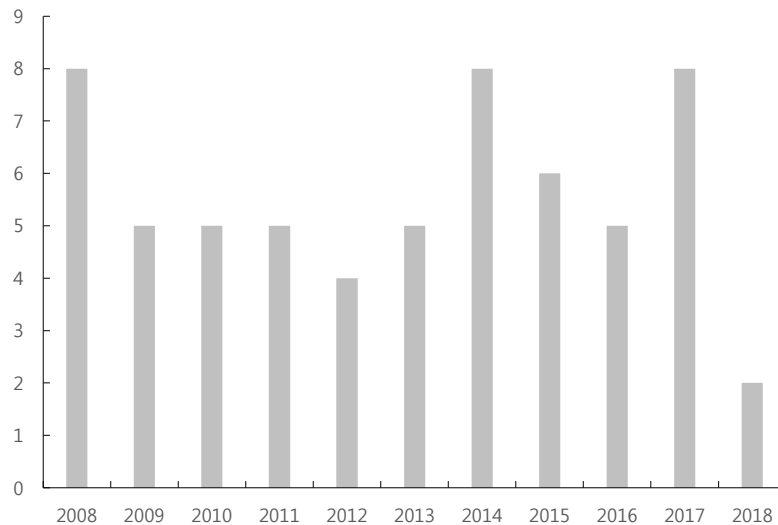


# 세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

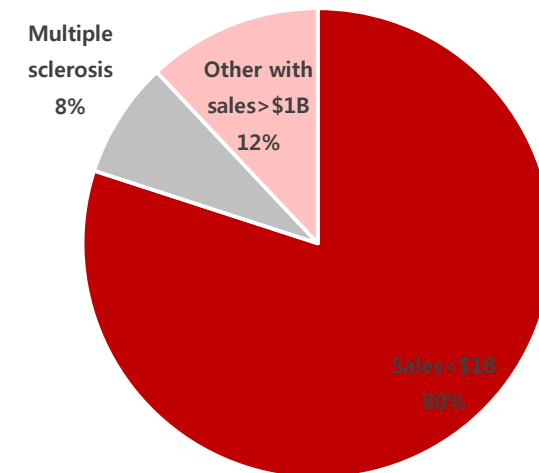
## 신경과학(neuroscience) 의약품 현황 점검

- 연평균 6건의 신경과학분야 신약 승인이 이루어지고 있음
- 올해는 암젠의 편두통 예방약 에이모빅(Aimovig) 최초 승인 및 US WorldMeds의 마약성 의약품 끊은 후 금단현상을 돕기위한 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

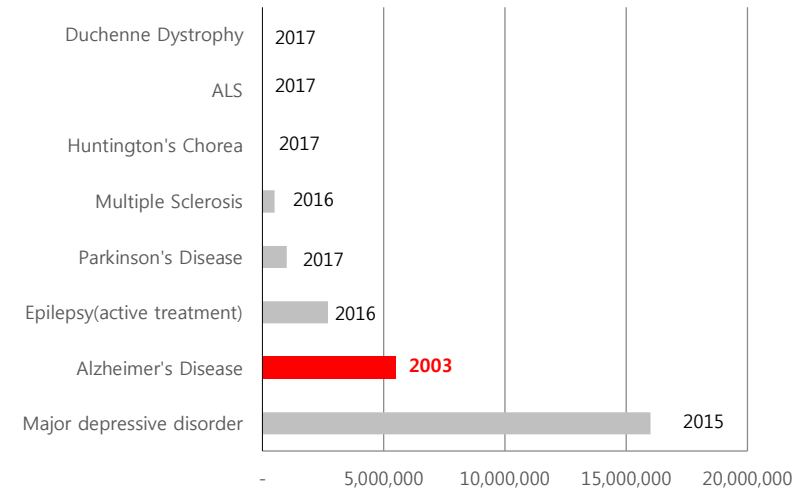


# 세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

## 알츠하이머 미충족의료 수요 높아

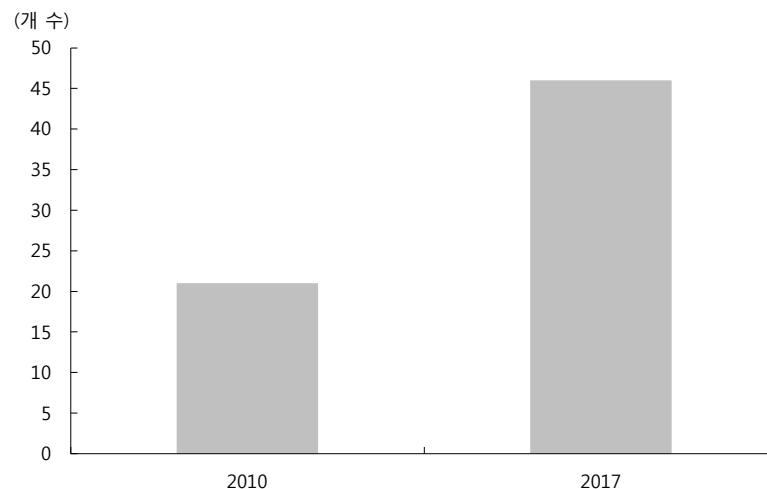
- 신경과학 분야에서 알츠하이머의 미국 유병률 두번째로 높음에도 불구하고 마지막 신약 승인은 2003년 획득 받음
- 승인 건 수는 증가했으나, 신약들이 타겟하는 환자 수는 줄어들음
- 빅파마들의 ROI는 지속 감소되어 '10년 10%에서 '17년 3.2%.
- 미충족 의료 수요에 대한 필요성 증가

<그림7> 알츠하이머 미국 유병률 높아 미충족의료수요 높음



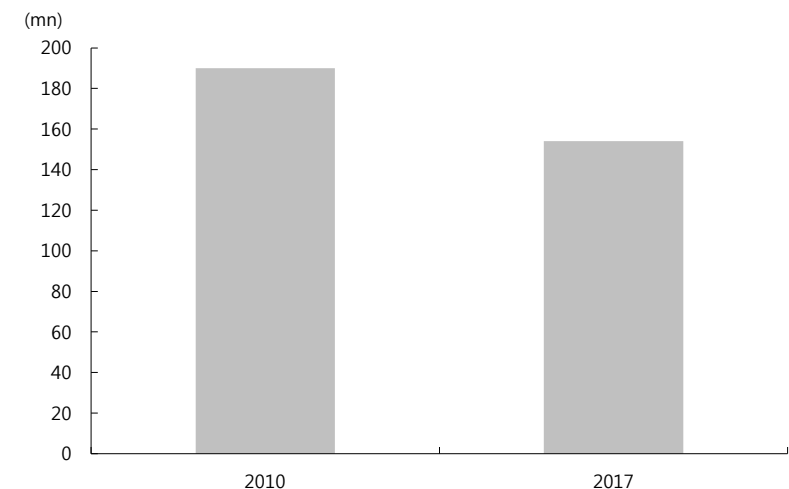
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림6> 미국 FDA 신약 승인 건 수 급증



자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림8> 승인된 적응증에 해당하는 환자 수



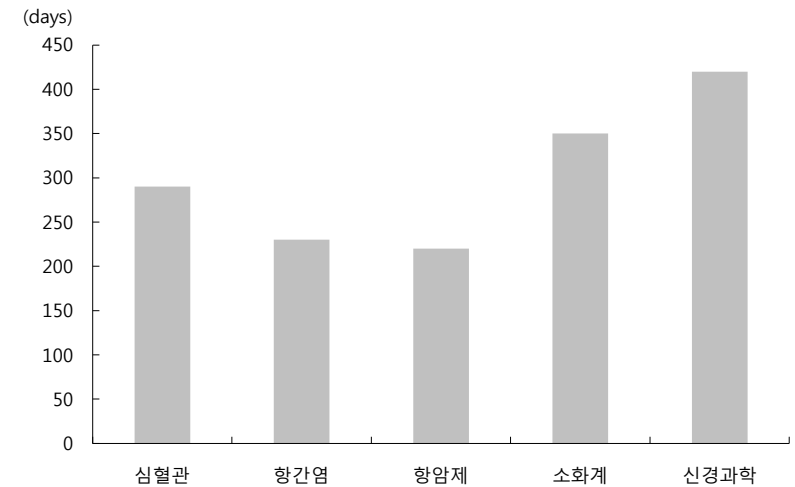
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

# 세계 최대 바이오 박람회(BIO USA)

## 알츠하이머 미충족의료 수요 높아

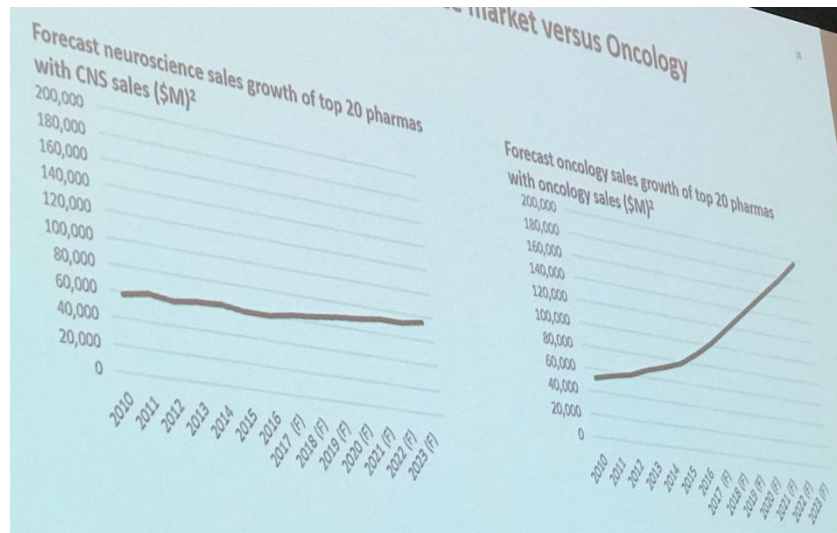
- 상위 20개 업체들의 신경과학 분야 매출 대비 항암제 분야 매출 추정 그래프가 고속 상승 추세 전망됨
- 항암제 파이프라인이 더 많기 때문
- 신경과학 분야는 FDA 허가 기간이 더 길었으며, 성공 확률도 낮은 편
- 그럼에도 불구하고, 알츠하이머의 개발 건 수 3년간 +56% 성장

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



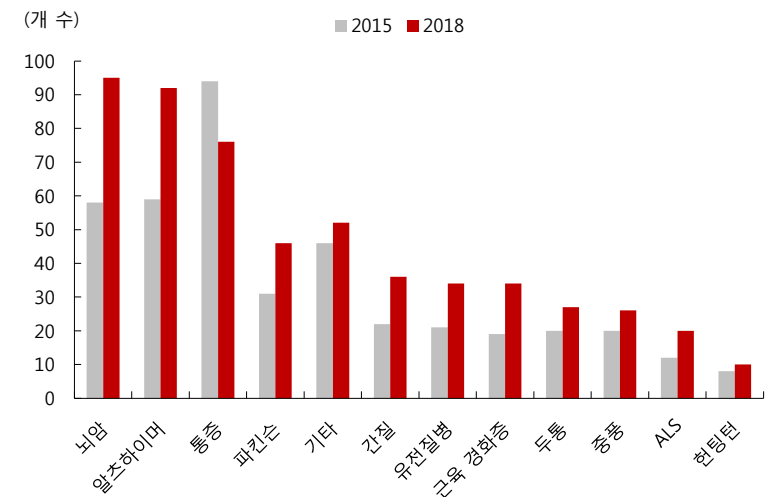
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

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



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	√	↑	√	증가/ 진입
Allergan	X	↑	√	
Amgen	√	↑	√	
Biogen	√	↑	√	
Novartis	√	↑	√	
Roche	√	↑	√	
Takeda	√	↑	√	
J&J	√	-	√	유지
UCB	√	-	√	
AstraZeneca	√	↓	X	감소/ 중단
Bayer	X	-	X	
BMS	√	↓	X	
GlaxoSmithKline	√	↓	X	
Eli Lilly	√	↓	√	
Merck	√	↓	√	
Pfizer	√	↓	X	
Sanofi	√	↓	√	
Wyeth	√	↓	X	

<그림13> 상위 바이오텍 업체들의 신경과학 분야 관심

(단위 \$ mn)

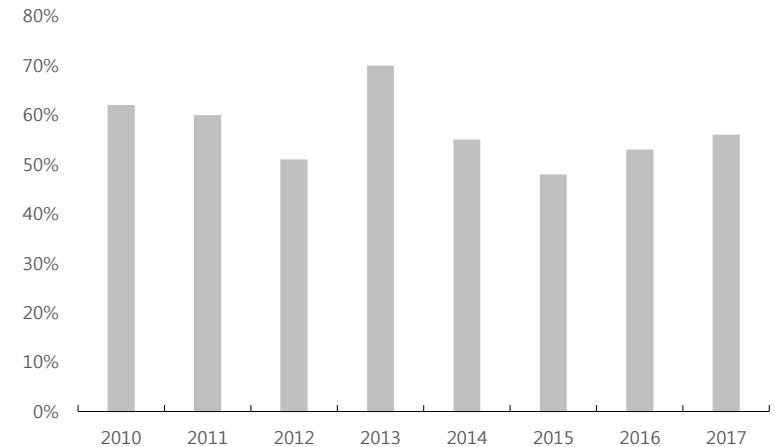
회사명	R&D	Neuro
Celgene	3,177	√
Gilead	2,584	X
Regeneron	1,547	X
Shire	1,324	√
Vertex	1,018	√
Incyte	879	X
Alexion	798	√
BioMarin	442	√
Seattle Genetics	346	X
Alkermes	308	√
Alnylam	273	X
Ionis	246	√
Agios	215	X
Tesaro	211	X
Alder	208	√
Horizon	194	√
Nektar	187	√

# 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, **신경과학 분야는 2번째로** 많이했음
- 신경과학 분야 딜 금액도 증가 추세

<그림15> FDA 승인 약물 중 라이선싱/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	G S K	Gilead	Sumitomo	Shionogl	Teva	Total	
항암제	7	13	19	8	5	13	8	1	3	4	3	6	4	3	1	5	3		4	1	2		2			2	1					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		3		3	1	1		25	
위	2			6	1		1		3					1	1		1		1					2							19	
기 타	5	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)

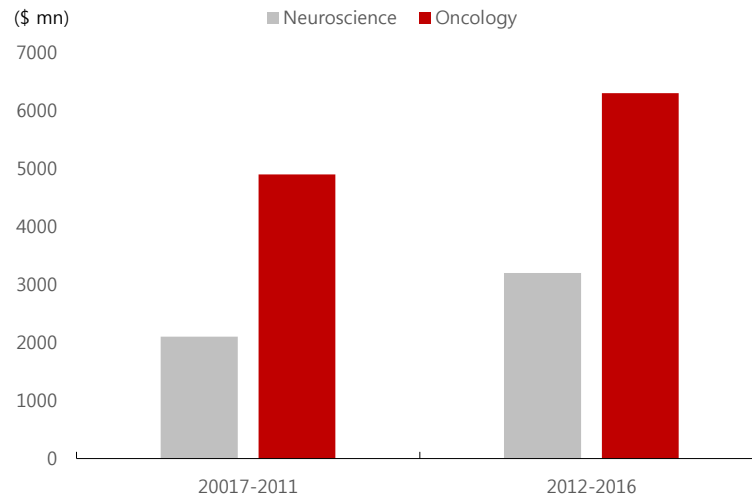
## VC와 정부의 신경과학 분야 투자 증가

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

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

- 알츠하이머 타겟은 베타아밀로이드와 타우 비중이 가장 높았음

<그림16> 신경과학 분야 미국 VC 투자 금액 증가



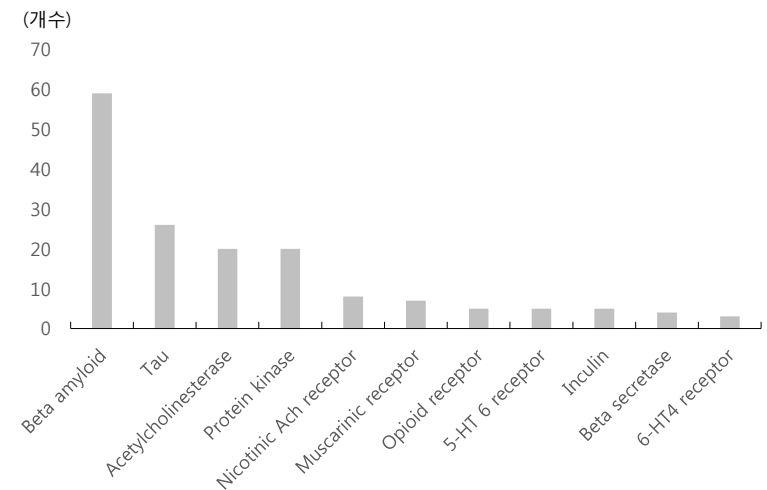
자료: Clarivate, 하이투자증권 리서치센터

<그림17> 정신과 대비 신경학 분야가 92%로 투자 비중 높음



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 amiretroreovect 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. 가이드언스 발표 예정

- 유전자치료제 2022년 40개 허가 예상. 7월 유전자치료제 관련 6개 가이드언스 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 가이드선 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 가이드선 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 Try법 모호한데, 어떻게 생각하는지?  
: 가이드선과 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 우수**해야함
- 차별화된 제품은 이른 단계부터 상용화 준비하는 것이 큰 도움이 됨.
- Buyer 입장에서 최근 주요 전략 트렌드는 승인 타임라인/ 임상 효율성, 환자들의 적극적인 임상 참여 여부, 5년전 M&A에서 최근 라이선싱이나 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 셀트리온과 '17년말 합작투자 MOU 맺은 바 있음. 트랜스젠(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
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 심장</li> <li>- 뇌혈관</li> <li>- 재생의학</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌암</li> <li>- 미충족의료수요가 큰 항암제</li> </ul>
신진대사	소화
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 당뇨</li> <li>- 비만</li> <li>- 고지혈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NASH</li> <li>- HBV 감염</li> </ul>

<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			

주 : 파랑색 중국전통의학, 빨강색 바이오의약품, 주황색 저분자의약품  
 자료: Tasly, 하이투자증권 리서치센터

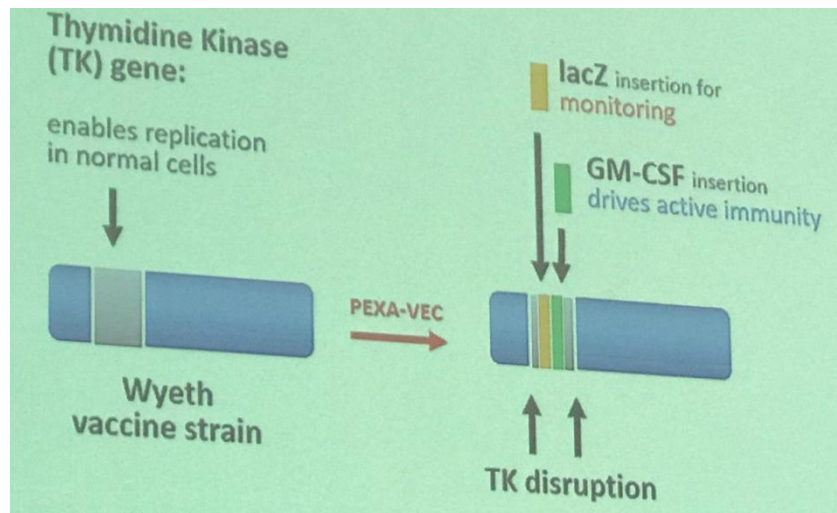
자료: Tasly, 하이투자증권 리서치센터

## 기업 소개 - 신라젠

### IV로 차별화. 차세대 항암 바이러스 공개

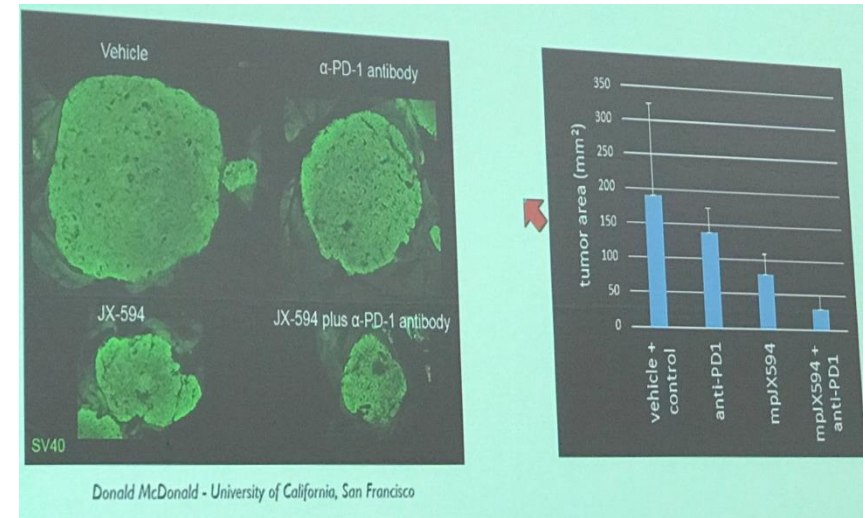
- 펙사벡, First-in-class, 간세포암 3상 중이며, '18년말~'19년초 환자 등록 완료 예정.
- JX-970 차세대 백시니아 제품으로 '19.1H 임상 개시 예정. PD-1 불응 환자 대상임
- 대부분 항암 바이러스치료제와 다르게 **정맥주사(IV) 가능**
- 여러 고형암으로 적응증 확장 가능성이 높음
- 차세대 항암 바이러스 **JX-900 시리즈의 파트너** 대상을 찾고 있음

<그림24> 펙사벡(JX-594)



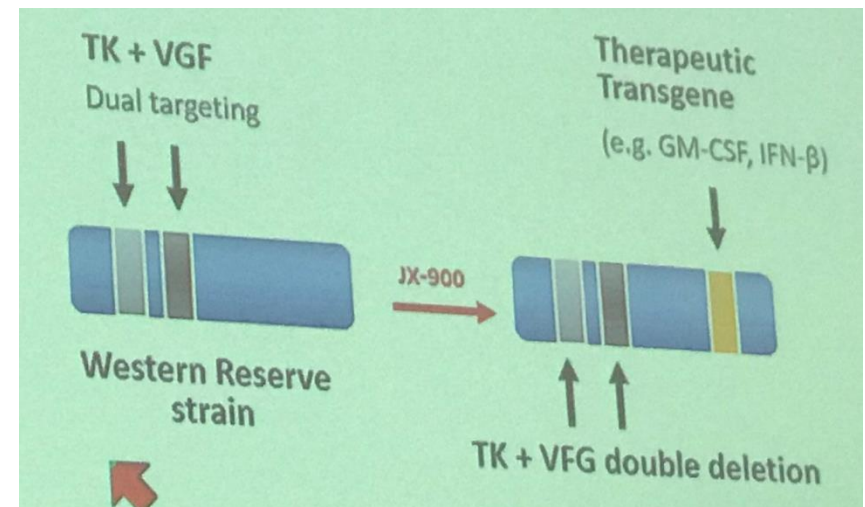
자료: 신라젠, 하이투자증권 리서치센터

<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-mail등을 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 : 허혜민)

본 분석자료는 투자자의 증권투자를 돕기 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) 종목투자자의견은 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 투자비용 등급 공시 2018-03-31 기준			
구분	매수	중립(보유)	매도
투자의견 비율(%)	93.6%	6.4%	-