

제약/바이오

예상과는 다른 모습의 ADC

1차 시장 침투하기 시작한 ADC

임상 단계에 진입하는 ADC 파이프라인이 빠르게 증가하고 있으며 Camptothecin을 페이로드로 사용하는 ADC 비중이 높음. ADC 투약시 페이로드 단독 투여 대비 효과 개선이 뚜렷하며 이는 ADC가 현재 1L에서 사용되고 있는 화학요법을 대부분 대체할 것으로 전망.

mUC, DLBCL에서 이미 ADC 병용 요법이 1L 확대에 성공했으며 HER2m BC과 TNBC 1L 임상에서도 긍정적인 결과 확인. 2H25 공개될 AVANZAR(NSCLC, 1L) 결과에 따라 NSCLC 1L까지 ADC 투약 가능할 것. 특히 SQ NSCLC의 경우 HER2m BC 1L 임상과 약물 디자인이 유사해 성공 가능성 높을 것으로 판단.

ADC 내성과 독성 관리는 여전히 남아있는 고민

1L으로 ADC가 확장되면서 ADC 투약 후 내성 환자에서 치료제에 대한 미충족 수요 커질 전망. 현재까지 ADC 내성 환자 대상 연구 결과가 많지는 않으나 HER2m BC 에서의 임상 결과 분석 등에서 항체보다는 페이로드가 다른 ADC들이 효과적. 이는 Topo1i ADC 중심으로 개발되고 있는 시장에서 non Topo1i ADC들이 2L+ 시장에서 경쟁력을 높이는 요인이 될 수 있을 것.

ADC가 유효성을 개선한 것과는 달리 독성 관리에서는 여전히 어려운 것으로 판단. ADC의 독성은 링커 불안정성, 항체 접합 기술 등 다양한 원인으로 발생. 안정적인 링커 및 항체 접합 기술을 통해 혈중 약물 유리 가능성을 낮출 수 있을 것. 또한 TME 의존적 항원 결합 항체 활용(Masking 항체 또는 pH dependent 항체 등)이나 펩타이드를 항원 표적 물질로 사용한 PDC도 부작용을 낮출 수 있는 기술로 판단.

Top Pick으로 리가캠바이오 제시

리가캠바이오를 Top pick으로 제시. pPBD, LCB39로 안전성 개선한 페이로드 경쟁력 강화하고 있으며 LCB84는 Trop2 ADC 내성 환자들에서 경쟁력 높을 것으로 판단.



하현수 제약/바이오

hyunsoo.ha@yuantakorea.com

종목	투자 의견	목표주가 (원)
리가캠바이오	매수 (I)	150,000 (I)
와이바이오로직스	Not Rated (M)	- (M)
Bicycle Therapeutics	Not Rated (I)	- (I)

활발한 ADC 치료제 개발

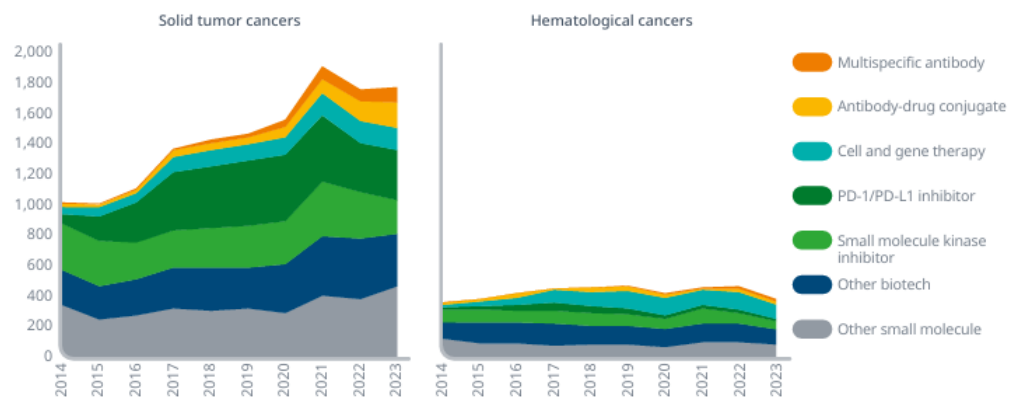
임상 진입 중인 ADC 증가

ADC(Antibody Drug Conjugates)는 항체를 이용해 표적 항원 발현 세포에 선택적인 약물 전달이 가능한 모달리티로 평가받고 있다. 선택적 약물 전달로 인해 화학 요법과 같이 선택성이 떨어지는 물질의 MED(Minimum Efficacious Dose)를 낮추고 MTD(Maximum Tolerated Dose)를 높여 TI(Therapeutic index)를 넓힐 수 있을 것으로 기대를 받으며 1980년대부터 임상 개발이 시작되었다. 초기에 출시된 ADC들은 낮은 링커 안정성, 불균질한 DAR(Drug Antibody Ratio) 등으로 기대에 미치지 못하는 효과와 안전성을 보였으나, 2010년대 후반 Trastuzumab-Deruxtecan(T-DXd, Enhertu), Sacituzumab Govitecan(SG, Trodelvy) 등 약물 접합 기술과 링커 등을 개선한 ADC들이 등장했으며, 좋은 임상 데이터를 공개하면서 ADC 개발은 빠른 증가 추세에 있다.

ADC 개발의 증가와 함께 특이점은 적용되는 페이로드에서도 변화를 보이고 있는데 Auristatin을 페이로드로 사용한 ADC 수에는 큰 변화가 없으나 PBD, Maytansinoid 등을 적용한 ADC들의 임상 진입은 많지 않은 모습을 보이고 있다. 반면 20년 이후 Camptothecin 계열의 페이로드 사용은 대폭 증가해 신규 임상 진입 ADC에서 가장 큰 비중을 차지하고 있다. T-DXd가 DB03(HER2+BC 2L, T-DXd vs T-DM1), DB06(HER2 low BC 2L+) 등에서 고무적인 결과를 발표하면서 같은 Camptothecin 계열 페이로드에 대한 높은 선호로 이어지고 있는 것으로 판단한다. T-DXd의 Bystander Effect는 링커 선택에서도 Cleavable 링커 선호로 나타나고 있다. 표적 항원 발현 세포뿐 아니라 주변 세포까지 살해하는 Bystander Effect는 타겟 항원 발현이 낮은 암종에서도 유의미한 효과를 기대할 수 있어 종양 이질성이 높은 암종에서 효과적일 것으로 판단한다.

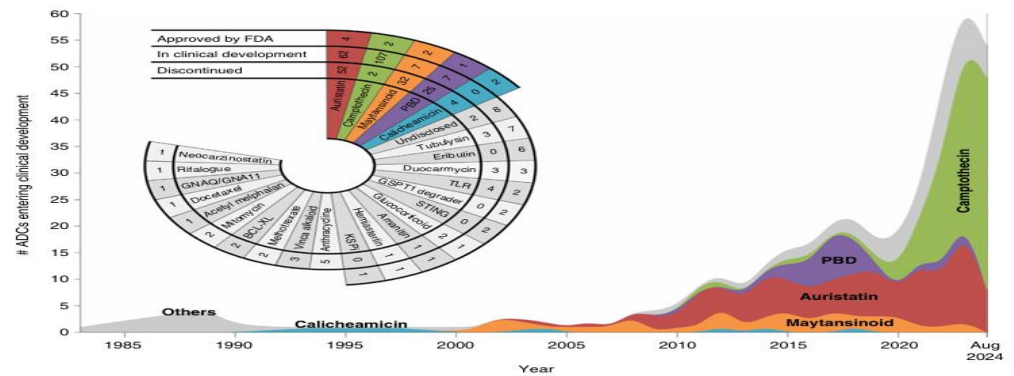
모달리티별 항암제 임상 진입 추이

Exhibit 8: Oncology clinical trial starts Phase I to III by primary tested drug type, 2014-2023



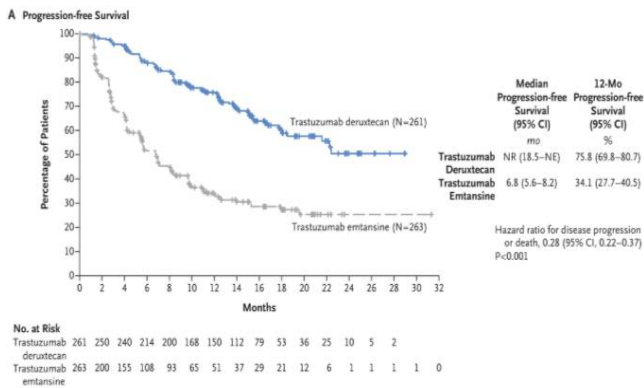
자료: IQVIA, 유안타증권 리서치센터

ADC 임상 진입 추이(페이로드별)



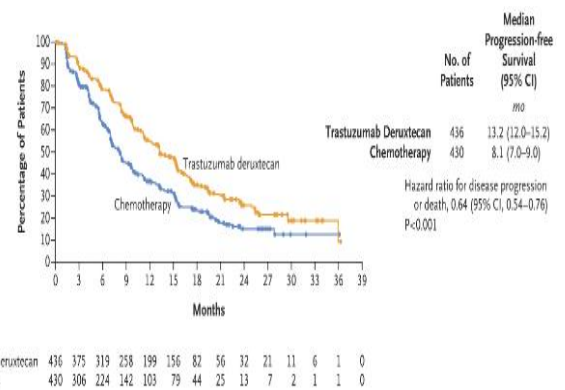
자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Breast03(DB03) 임상 PFS



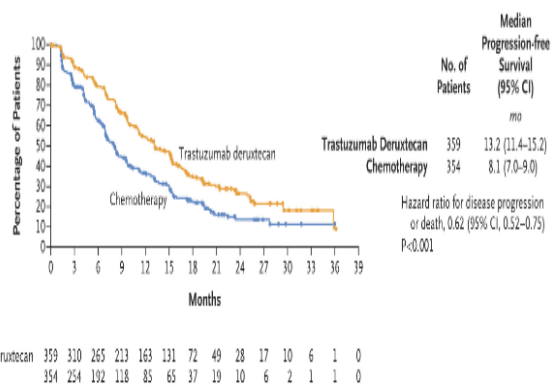
자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Breast06(DB06) 임상 PFS



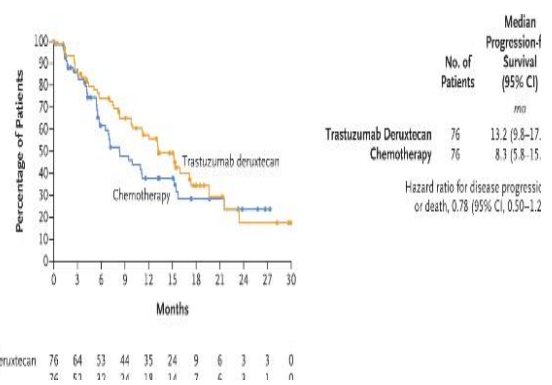
자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Breast06(DB06) 임상 PFS(HER2-low)



자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Breast06(DB06) 임상 PFS(HER2-Ultralow)



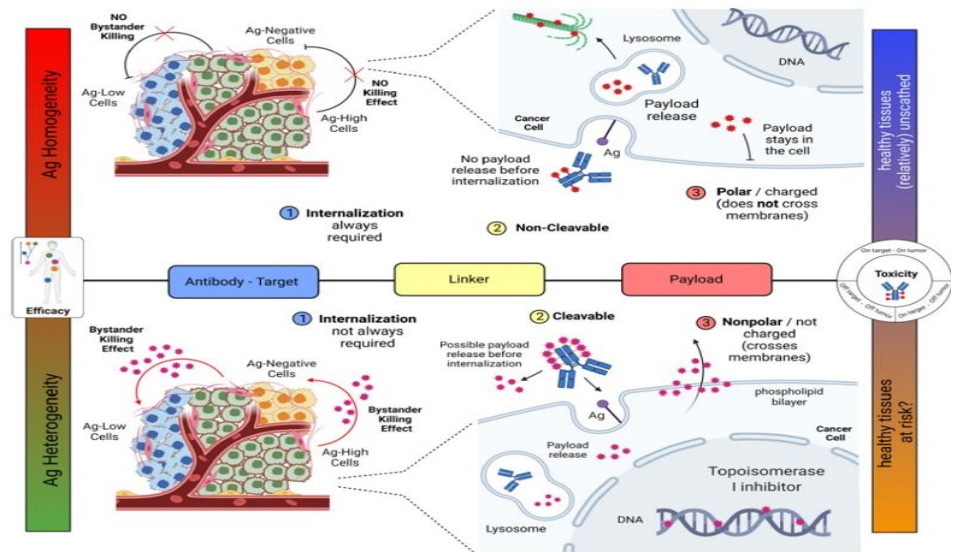
자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

FDA Approved ADC

Company	ADC Drug (Brand named)	Target	Linker	Payload	Average DAR	Tumor types
Pfizer	Gemtuzumab Ozogamicin(Mylotarg)	CD33	Hydrazone	Calicheamicin	2-3	AML
Seagen/Takeda	Brentuximab Vedotin(Adcetris)	CD30	mc-VC-PABC	MMAE(Auristatin)	4	HL, ALCL
Roche (Genentech)	Trastuzumab Emtansine	HER2	SMCC	DM1(Maytansinoid)	3.5	BC
Pfizer	Inotuzumab Ozogamicin(Besponsa)	CD22	Hydrazone	Calicheamicin	5-7	ALL
Roche (Genentech)	Polatuzumab Vedotin	CD79b	mc-VC-PABC	MMAE(Auristatin)	3.5	DLBCL
Seagen/Astellas	Enfortumab Vedotin(Padcev)	Nectin-4	mc-VC-PABC	MMAE(Auristatin)	3.8	UC
AstraZeneca/Daiich Sankyo	Trastuzumab Deruxtecan(Enhertu)	HER2	Tetrapeptide	Dxd (Camptothecin)	7-8	BC, GC
Gilead	Sacituzumab Govitecan(Trodelvy)	TROP2	CL2A	SN-38(Camptothecin)	7.6	BC
ADC Therapeutics	Loncastuximab Tesirine(Zynlonta)	CD19	mc-VC-PABC	SG3199(PBD)	2.3	DLBCL
Pfizer (Seagen)	Tisotumab Vedotin(Tivdak)	TF	mc-VC-PABC	MMAE(Auristatin)	4	Cervical Cancer
Abbvie (Immunogen)	Mirvetuximab Soravtansine(Elahere)	FR α	Sulfo-SPDB	DM4(Maytansinoid)	3.3-5	Ovarian Cancer
AstraZeneca/Daiich Sankyo	Datopotamab Deruxtecan(Datroway)	TROP2	Tetrapeptide	Dxd(Camptothecine)	4	BC
Abbvie	Telisotuzumab Vedotin(Emrelis)	c-MET	mc-VC-PABC	MMAE(Auristatin)	4	NSCLC

자료: Molecular Cancer, 유안타증권 리서치센터

종양 이질성과 Bystander Effect



자료: Biopharma PEG, 유안타증권 리서치센터

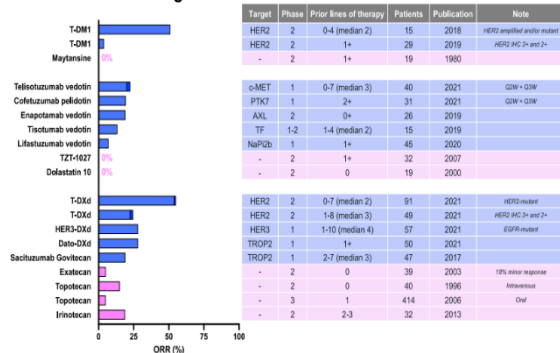
저분자 약물보다 ADC에서 효과 상승

현재 ADC에서 사용되는 페이로드들은 대부분 저분자 의약품으로 승인되어 사용 중에 있거나 또는 저분자 의약품으로 임상 개발이 진행되었던 물질들이 많이 있다. ADC와 같은 기전 페이로드 간 간접 비교에서 ADC에서 ORR이 크게 높아지는 양상을 나타내고 있으며 이는 Camptothecin, Auristatin, Maytansine 등 다양한 페이로드에서 비슷한 결과를 보이고 있다.

T-DXd의 위암 환자 대상 3차 치료 이상 임상이었던 DG01(Destiny-Gastric01)에서 T-DXd는 ORR 51%(CR 10%)로 대조군인 Chemotherapy(ORR 14%, CR 0%)보다 우수한 반응을 나타냈다. mOS와 mPFS에서도 T-DXd 투약군은 각각 12.5개월과 5.6개월로 화학요법 8.4개월과 3.5개월 대비 개선된 효과를 보이면서 위암 적응증 획득에 성공했다. DG01 임상에서 화학요법 투약 환자의 대부분인 55명(전체 62명)은 투약 약물로 Irinotecan을 투약 받았으며 나머지 7명의 환자는 Paclitaxel을 투약 받았다. Irinotecan은 Camptothecin 계열 저분자 항암제로 DXd와 구조적으로 유사하며 작용 기전이 같음에도 불구하고 직접 비교 임상에서 큰 차이를 나타냈다. DG01의 결과는 비슷한 페이로드를 사용하더라도 ADC에서 더욱 효과적일 것으로 판단한다.

ADC와 페이로드 단독 비교(NSCLC)

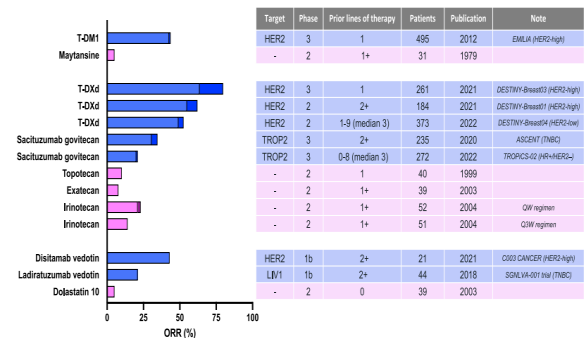
D Non-small cell lung cancer



자료: Cell, 유안타증권 리서치센터

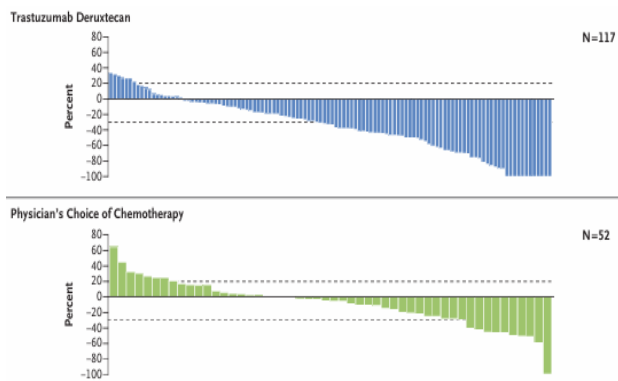
ADC와 페이로드 단독 비교(Breast Cancer)

A Breast cancer



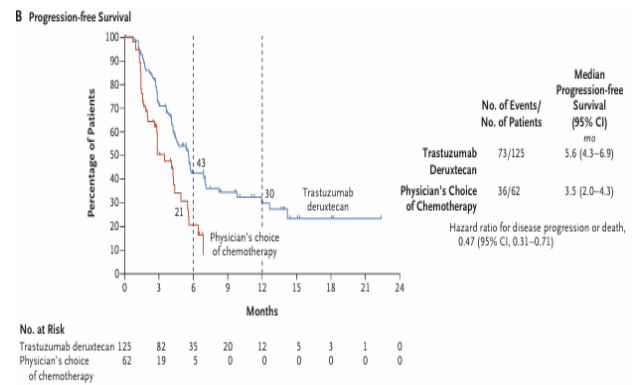
자료: Cell, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Gastric01 임상 결과(종양 크기 변화)



주: 화학 요법 투약 환자 56 명 중 51 명 Irinotecan, 5 명 Paclitaxel 투약(4 명 평가 불가능 제외)
자료: 유안타증권 리서치센터

Destiny-Gastric01 임상 결과(PFS)



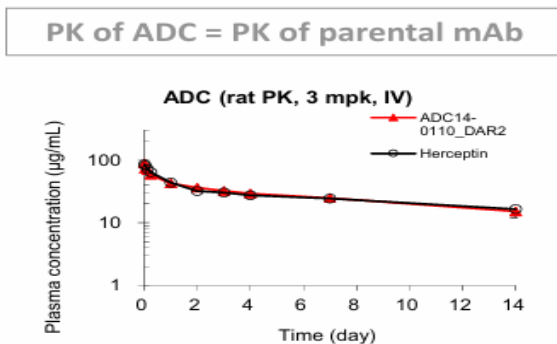
주: 화학 요법 투약 환자 62 명 중 55 명 Irinotecan, 7 명 Paclitaxel 투약
자료: 유안타증권 리서치센터

혈중 반감기 연장 효과

저분자 약물의 혈중 반감기는 일반적으로 수 시간 정도로 매우 짧아 약효가 유지되는 기간이 길지 않다. 반면 단일 항체는 수 일의 반감기를 가지며 ADC에서도 단일 항체와 비슷하게 장기간의 혈중 농도가 유지되게 된다.

ADC의 긴 반감기는 혈중 페이로드의 농도도 오랜 기간 유효 농도 이상을 유지할 수 있게 해주는 것으로 추정된다. ADC에 결합된 페이로드는 표적 세포 내로 들어가 링커로부터 분리되기도 하며, 불안정한 링커로 인해 혈중에서 분리되거나 표적 세포가 아닌 정상 세포의 세포질로 들어간 후 항체에서 분리될 수도 있다. 이러한 경로로 인해 떨어진 페이로드는 혈액을 타고 체내를 순환함으로써 약효를 나타낼 수 있다. 페이로드의 시각에서 ADC는 일종의 Prodrug의 역할을 하는 셈으로 지속적으로 페이로드를 혈액으로 공급하는 공급원의 역할을 하게 되며 단일 저분자 약물로 투약했을 때에 비해 오랜 기간 항암 작용을 함으로써 유효성에서 차이를 만들어 내는 것으로 추정한다.

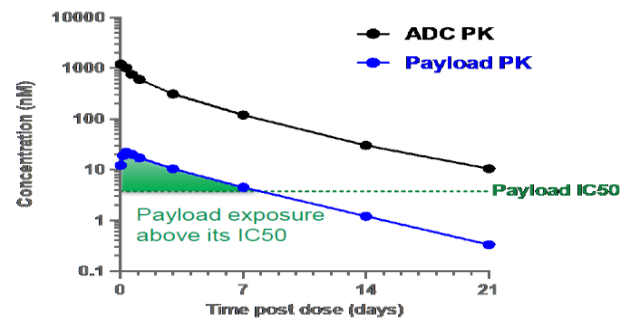
단일 항체와 ADC PK 비교



자료: 리가켄바이오, 유안타증권 리서치센터

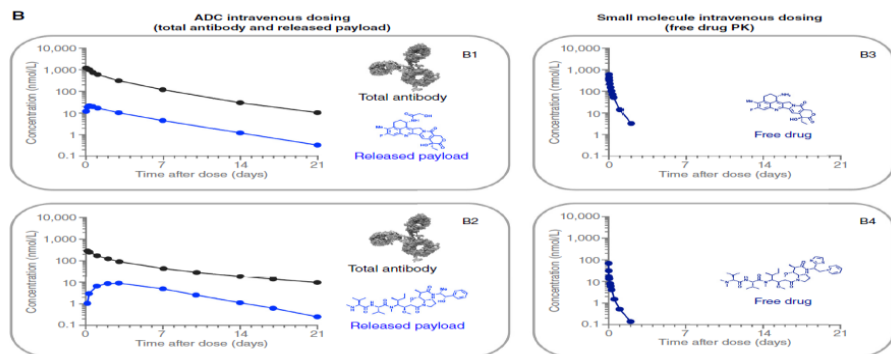
ADC 및 페이로드 PK

ADC and payload PKs in humans



자료: Zymeworks, 유안타증권 리서치센터

ADC 페이로드와 저분자 약물 PK 비교



B1: Trastuzumab Deruxtecan, B2: Polatuzumab Vedotin, B3: Exatecan, B4: Dolastatin
자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

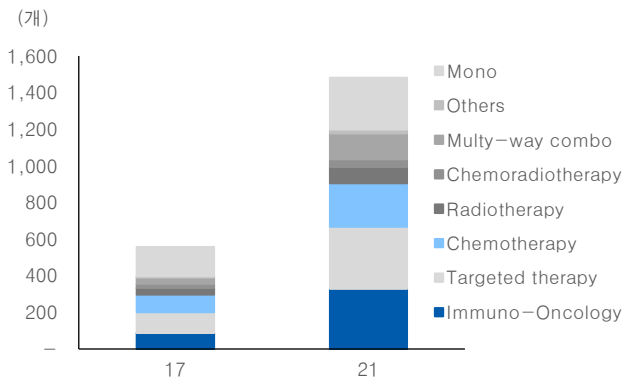
화학 요법 대체하며 1L으로 확대

1L에서 화학요법 대체할 수 있을 것

표적 치료제(Targeted Therapy), 면역 항암제(Immuno-Oncology, IO) 등 새로운 항암제들이 개발되고 있으나 아직도 다수 암종에서 화학요법제를 SoC(Standard of Care, 표준 요법)로 사용하는 경우가 많이 있다. 또한 표적 치료제나 IO 또한 화학 요법과 병용하는 적응증으로 확대되고 있어 여전히 많은 환자들에서 화학요법이 사용되고 있다.

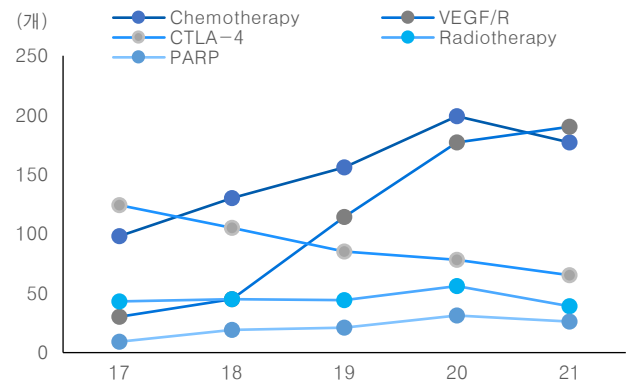
주요 암종 중 하나인 NSCLC는 EGFR, ALK, RET 등 다양한 돌연변이에 대한 표적 치료제가 허가되어 있으며 다수의 IO들도 적응증을 가지고 있다. 그럼에도 불구하고 NSCLC에서 IO+화학요법을 병용하는 환자는 미국에서 22년 36%에 달했으며, 19년 33%에 비해 높아지고 있는 추세에 있다. 또한 최근 EGFRm NSCLC에서 FLARUA2(Osimertinib+화학요법, 1L), MARIPOSA2(Amivantman+화학요법, 2L) 등이 허가를 받았다.

Pembrolizumab 임상 시험 변화



자료: Cancer Research institute, 유안타증권 리서치센터

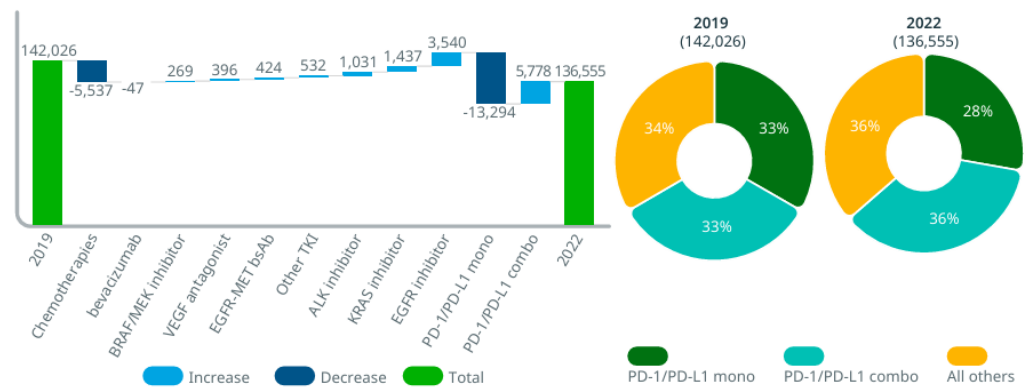
PD-1/L1 항체 병용 임상 변화(2017~2021)



자료: Cancer Research institute, 유안타증권 리서치센터

ADC가 페이로드 단독 투여 대비 유의미한 유효성 개선이 가능함을 보이면서 현재 사용되고 있는 화학 요법의 상당 부분이 ADC로 대체가 가능할 것으로 예상된다. AZ는 TROPION-Lung14 임상에서 Osimertinib과 Datopotamab Deruxtecan(Dato-DXd, Datroway)를 병용하는 임상을 진행하고 있으며 FLAURA2를 대체할 수 있을 지 주목된다. Dato-DXd는 AVANZAR 임상에서도 Durvalumab(Imfinzi)+Carboplatin 병용을 통해 Pembrolizumab(Keytruda)+화학요법과 비교하는 임상을 진행하고 있으며 2H25 데이터 공개가 예상된다. 긍정적인 임상 결과가 공개될 시 Trop-2 ADC의 가치는 크게 높아질 것으로 판단한다.

NSCLC 환자 항암 치료 변화(US)



자료: IQVIA, 유안타증권 리서치센터

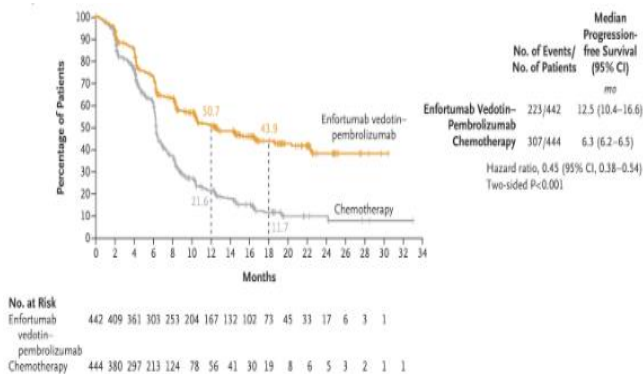
빠르게 mUC 1L SoC 가 된 EV+Pembrolizumab

23년 ESMO에서 발표된 naïve mUC 환자 대상 EV(Padcev)와 Pembrolizumab(Keyturada) 병용 요법 임상인 EV-302(KEYNOTE-A39)의 결과는 단숨에 mUC에서 EV/Pembrolizumab 을 새로운 표준 요법으로 자리잡게 만들었다. EV/Pembrolizumab 투약군은 화학요법(Cisplatin or Carboplatin+Gemcitabine) 투약군 대비 사망 위험을 49% 낮추는데 성공했으며 mPFS와 mOS에서 각각 12.5개월(vs 6.3 개월)과 33.8개월(vs 15.9개월)을 기록하며 2배에 가까운 생존 기간 연장 효과를 보였다. EV/Pembrolizumab 투약군에서 Grade 3 이상 부작용 발생율은 55.9%로 화학요법 69.5%에 비해 낮은 결과를 보이면서 안전성에서도 우수성을 확인시켰다. EV-302는 mUC의 새로운 SoC 뿐만 아니라 ADC와 ICI(Immune Checkpoint Inhibitor) 병용 이 효과적인 조합임을 보여줬다.

동일 학회에서 Nivolumab(Opdivo)도 mUC 1L에서 화학요법(Cisplatin+Gemcitabine) 병용 요법 임상인 CheckMate901 결과를 발표했다. Nivolumab/화학요법 병용은 화학요법 대비 사망 위험을 22% 감소시켰으며 mPFS와 mOS는 7.9개월(vs 7.6 개월), 21.7개월(vs 18.9개월)로 생존 개선에 성공했으나 EV-302의 고무적인 결과로 인해 주목받지는 못했다.

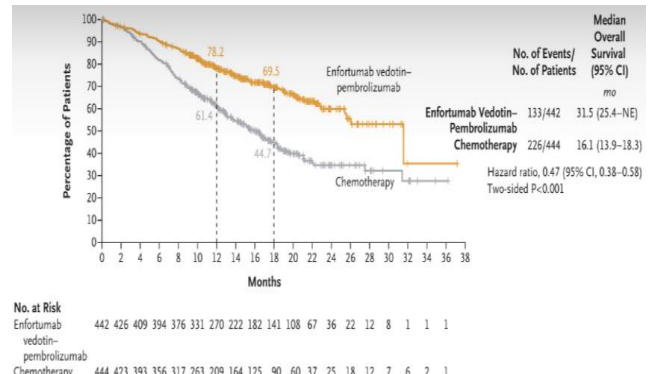
mUC 1L에서 Cisplatin 투약 환자들이 Carboplatin 투약 환자보다 더 긴 생존 기간을 보이는 것으로 보고되고 있으나 약 50%의 mUC 환자들이 Cisplatin 투약에 부적합하다. EV-302는 Cisplatin 투약 가능 여부와 관계없이 일관되게 화학 요법 대비 생존 기간 연장을 보임으로써 빠르게 새로운 SoC가 될 수 있었다고 판단한다.

EV-302 임상 PFS



자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

EV-302 임상 OS



자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

CheckMate901 임상 PFS



CheckMate901 임상 OS



Carboplatin 과 Cisplatin 투약 환자 비교(mUC 1L)



전이성 요로상피암(mUC) 치료 가이드라인

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

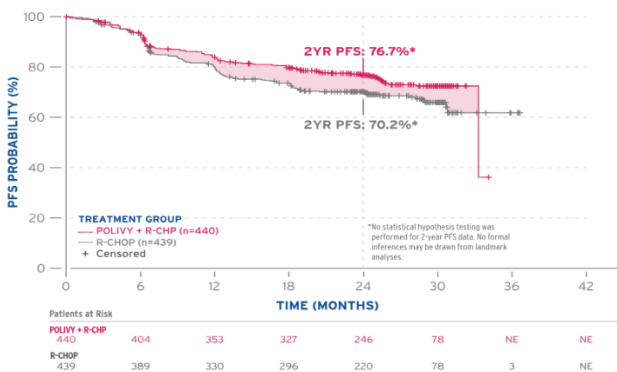
자료: NCCN, 유안타증권 리서치센터

Polivy, 1L 확대 이후 매출 성장 가속화

DLBCL(Diffuse Large B-Cell Lymphoma)는 혈액암 중 가장 흔하게 발생하며 전체 림프종의 약 30%를 차지하는 것으로 보고되고 있다. 로슈의 Rituximab(Rituxan) 출시 이후 오랜 기간 DLBCL 1L에서 표준 요법으로 R-CHOP(Rituximab+Cyclophosphamide+Doxorubicin+Vincristine+Prednisone)이 사용되어 왔으며 약 60%의 환자들에서 효과를 나타내고 있다. 그러나 여전히 3~40% 환자들은 R-CHOP 요법에 반응하지 않거나 재발하게 되며 재발 환자들의 대부분은 2년 이내에 재발되는 것으로 알려져 있으며 1차 치료 실패 이후 치료 성공률이 현저히 낮아짐에 따라 고위험군에서 새로운 치료법에 대한 필요성이 크다.

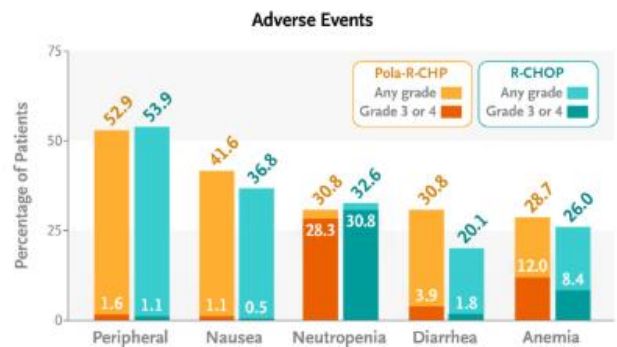
Polatuzumab Vedotin(PV, Polivy)와 R-CHP(Vincristine 제외) 병용 요법(Pola-R-CHP)과 R-CHOP을 비교한 POLARIX 임상에서 Pola-R-CHP는 76.7%가 PFS24(24개월 시점 무진행 생존)을 달성한 반면 R-CHOP을 투약 받은 환자들에서는 70.2%로 차이를 보였다. 고위험 환자군 (IPI 3~5)에서 Pola-R-CHP의 PFS24는 75.2%(vs 65.1%)로 더욱 효과적이었다. Pola-R-CHP 요법은 22년 EMA, 23년 FDA 허가를 받으면서 가파른 매출 성장을 이어가고 있다. 로슈는 SKYGLO 임상(DLBCL 1L)에서 Pola-R-CHP 요법에 Glofitamab(CD20xCD3 bsAb)을 추가해서 임상 시험을 진행 중으로 27년 허가 신청을 목표로 하고 있다.

POLARIX PFS 결과



자료: Roche, 유안타증권 리서치센터

POLARIX 안전성 결과



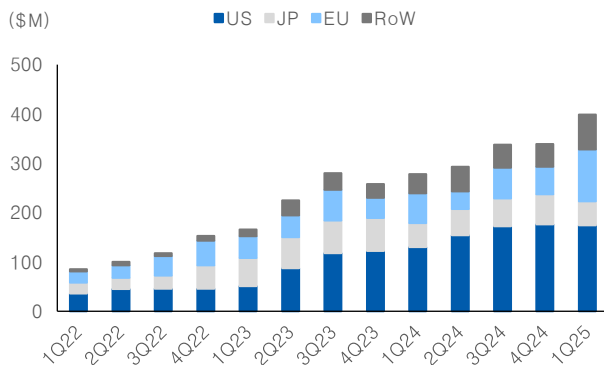
자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

POLARIX 하위 분석

환자 그룹	Pola-R-CHP		R-CHP		HR
	N	PFS24 rate	N	PFS24 rate	
저위험군 (IPI 2)	167	79.3%	167	78.5%	1.0
고위험군 (IPI 3-5)	273	75.2%	272	65.1%	0.7

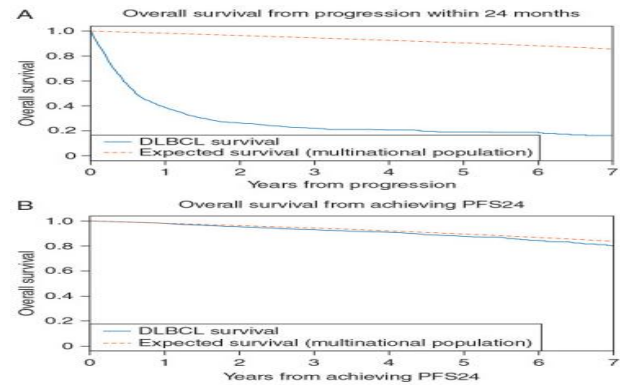
자료: 유안타증권 리서치센터

Polivy 분기별 매출 추이



자료: Globa data, 유안타증권 리서치센터

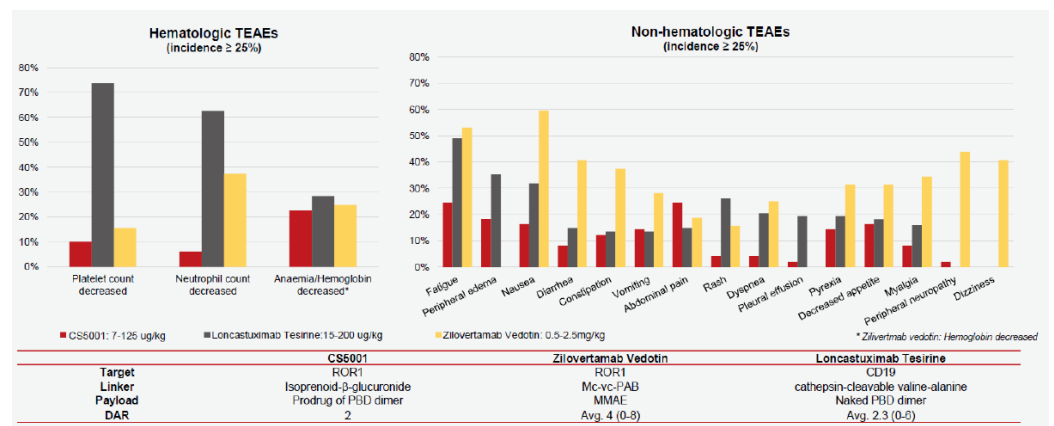
PFS24 달성 여부에 따른 OS 비교



자료: Annals of oncology, 유안타증권 리서치센터

MSD는 지난해 말 ASH에서 Zilovetamab Vedotin(ZV, MK-2140)와 R-CHP 병용 임상 2상 결과를 공개했으며 총 36명의 투약 환자 중 2mpk 투약군에서의 1명의 환자를 제외한 35명 (93.3%)에서 CR 반응이 나왔으며 ORR은 100%를 기록했다. ZV는 ROR1 단백질을 표적으로 하는 ADC로 PV와 타겟 항원은 다르지만 동일한 페이로드를 사용하는 공통점이 있다. 두 ADC의 페이로드인 MMAE는 Tubulin inhibitor로 Vincristine과 작용 기전이 같다. 또 다른 ROR1 ADC인 CS5001(LCB71/ABL202)도 DLBCL 1L에서 R-CHOP과 병용 요법을 평가할 예정으로 초기 임상에서 ZV 대비 우수한 안전성을 보인 바 있다. 다만, PBD를 페이로드로 사용하고 있어 Vincristine이 포함된 R-CHOP과 병용을 진행하고 있어 병용 환자에서의 안전성 프로파일에 주목할 필요가 있어 보인다.

CS 5001 안전성 비교(vs Zilovetamab Vedotin, Loncastuximab Tesirine)



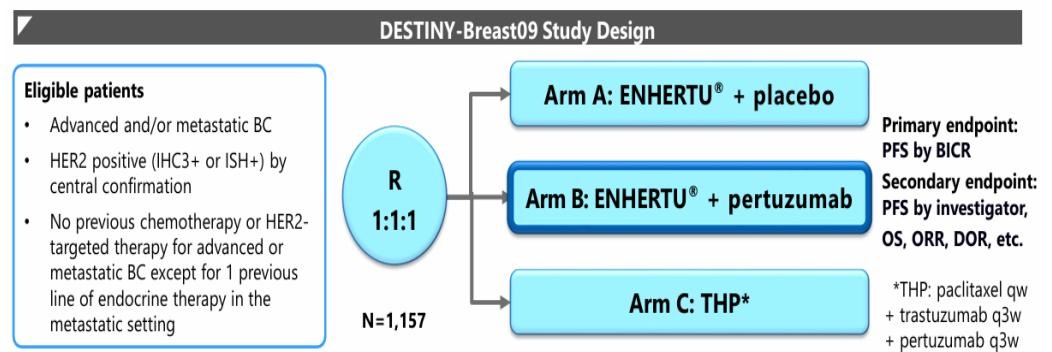
자료: Cstone pharmaceuticals, 유안타증권 리서치센터

1L 으로 진입 예정인 T-DXd

4월 아스트라제네카(AZ)와 다이이찌산쿄(DS)는 DB09(HER2+ BC, 1L) 중간 결과에서 T-DXd+Pertuzumab(Perjeta) 투약 환자 그룹이 THP(Taxane+Trastuzumab+Pertuzumab) 투약 그룹 대비 유의미한 PFS 연장 효과를 보였으며 OS에서도 유리한 경향을 나타냈다. PFS 연장은 하위 분석 그룹에서 일관된 결과를 나타냈으며 향후 학회에서 세부 데이터를 확인할 수 있을 예정이다. 이번 임상에서 T-DXd+Pertuzumab 병용에서 개별 약물 부작용 외에 추가적인 부작용은 나타나지 않음에 따라 T-DXd+Pertuzumab의 1L으로 적응증 확대 가능성은 매우 높을 것으로 보인다. THP 투약 그룹에서 2L 치료로 T-DXd가 투약 가능하고, DB03 임상에서 mPFS가 25.1개월로 매우 길었던 것을 고려할 때 T-DXd+Pertuzumab의 1L 투약시 매우 긴 mPFS를 기록했을 것으로 추정된다.

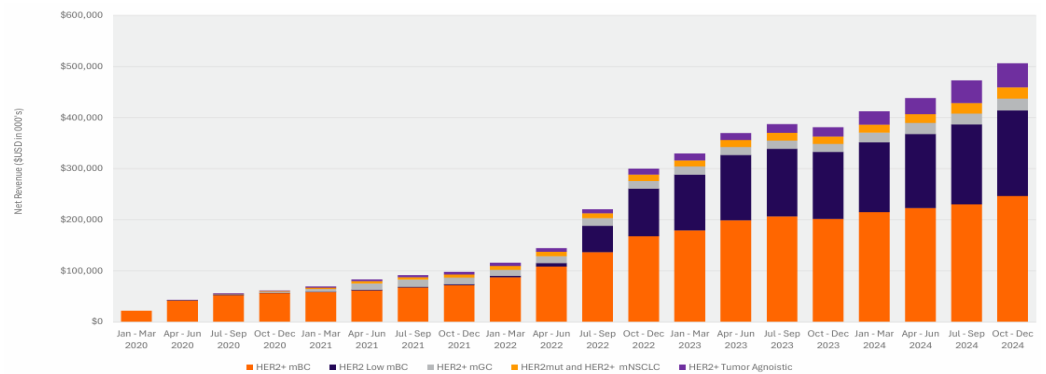
DB09에 이어 5월 초 AZ/DS는 수술 가능한 초기 환자 대상 임상인 DB11(HER2+BC neoadjuvant)에서도 유의미한 차이를 확인했다고 밝히면서 현재 고위험 환자들에서 사용되고 있는 ddTHP(Doxorubicin+Cyclophosphamide 투약 후 THP)를 대체할 수 있을 것으로 예상된다. 2H25에는 DB05(HER2+BC adjuvant) 결과도 공개할 예정으로 현재 2L 이후 치료에서 T-DXd는 1L 또는 그보다 앞선 환자군으로 옮겨갈 것으로 예상된다. T-DXd는 HER2-low BC로 적응증 확대 이후 폭발적인 매출 증가를 보였으며 1L으로 확대 시 다시 한번 급격한 매출 상승으로 이어질 것으로 전망한다.

Destiny-Breast09 임상 디자인



자료: Daiich Sankyo, 유안타증권 리서치센터

T-DXd 분기별 매출 및 적응증별 매출(US)



자료: Daiich Sankyo, 유안타증권 리서치센터

AstraZeneca 유방암 전략

AstraZeneca in Breast Cancer

Overview of commercial portfolio and pivotal trials

	Early			1st line	Metastatic		
	Neoadjuvant	Adjuvant			2nd line	3rd line	4th line +
Est. epi (G7, 2025)	540k			135k	100k	75k	60k
HER2-positive 15-20%	Enhertu + THP DESTINY-Breast11	NST → residual disease → Enhertu DESTINY-Breast05		Enhertu ± pertuzumab DESTINY-Breast09	Enhertu DESTINY-Breast03		Enhertu DESTINY-Breast01/02
HR-positive 65-75%		Good outcomes with current SoC for low-risk patients	RECURRENT	camizestrant + palbociclib SERENA-4	Truqap + Faslodex CAPitello291 PIK3CA, AKT1, PTEN alt. 40%	Datroway TROPION-Breast01	
		CTx → camizestrant ± abemaciclib CAMBRIA-2		AI + CDK4/6i → camizestrant + CDK4/6i SERENA-6 ESR1m 35%			
		CTx → AI ± CDK4/6i 2-5 yrs → camizestrant CAMBRIA-1		Truqap + Faslodex + CDK4/6i CAPitello292	Enhertu DESTINY-Breast06 HER2-low (1+, 2+) 60% HER2-ultralow (0-1+) 25%	Enhertu DESTINY-Breast04 HER2-low (1+, 2+) 60%	
TNBC 10-15%	Datroway + Imfinzi TROPION-Breast04	NST → residual disease → Datroway ± Imfinzi TROPION-Breast03		saruparib + camizestrant EvoPAR-Breast01 tBRCAm, PALB2m 9%		DESTINY-Breast04 HER2-low (1+, 2+) 35%	HER2-low (1+, 2+) 35%
gBRCAm 5% of HR-positive 15% of TNBC		CTx → Lynparza OlympiA		Datroway + Imfinzi TROPION-Breast05 PD-L1+ 40% Datroway TROPION-Breast02 PD-L1- 60%			
					Lynparza OlympiAD		

자료: AstraZeneca, 유안타증권 리서치센터

Trop-2 ADC, NSCLC 에서 화학요법 대체 가능할까?

Trop-2는 HER2를 잇는 주요 ADC 표적 항원으로 기대되었으나 지난해 Dato-DXd와 SG가 모두 NSCLC 2L+ 임상에서 OS 개선에 실패했으며 Dato-DXd는 EGFRm NSCLC 2L+으로 환자군을 한정해 재신청해 허가 결정을 기다리고 있다. 지난 4월 Gilead는 SG+Pembrolizumab 병용 요법이 ASCENT-04(TNBC, 1L)에서 Pembrolizumab 단독 요법 대비 우수한 효과를 보였다고 발표하면서 Trop-2 ADC에 대한 기대가 다시 커질 것으로 예상된다. EV-302 임상을 통해 MMAE ADC+ICI가 효과적인 병용 요법임을 보인 것처럼 ASCENT-04 임상에서의 긍정적인 결과는 Topo1i ADC+ ICI 병용 요법 개발에 대한 기대를 높이고 있다.

하반기 AVANZAR(NSCLC, 1L) 임상 결과가 공개될 예정으로 AVANZAR는 Dato-DXd+Durvalumab(Imfinzi)±Platinum과 Pembrolizumab+화학 요법을 직접 비교하는 임상이다. AZ/DS는 AVANZAR 외에도 동일한 세팅에서 TROPION-Lung07(+Pembrolizumab±Platinum)도 진행하고 있다. EGFR, ALK를 제외한 NSCLC 1L에서 Pembrolizumab+화학요법이 높은 점유율을 유지하고 있어 AVANZAR 임상에 따라 NSCLC 시장 변화가 예상된다. DB09에서 이미 T-DXd를 통해 Trastuzumab+Taxane 대비 유의미한 효과 개선을 보였다는 점에서 Squamous NSCLC 환자에서 임상 성공 가능성은 높을 것으로 예상된다.

AstraZeneca 유방암 포트폴리오

AstraZeneca in Lung Cancer (NSCLC)

Overview of commercial portfolio and pivotal trials

	Resectable		Unresectable			Metastatic	
	Stg. I	Stg. II-III	Stg. I-II	Stg. III	1L	2L	3L+
Est. epi (G7, 2025)	~150K	~70K	~50K	~100K	~310K	~190K	~70K
IO sensitive ~70%	Imfinzi AEGEAN		SBRT → Imfinzi / Tagrisso PACIFIC-4	CRT → Imfinzi PACIFIC	Imfinzi + Imjudo + CTx POSEIDON	Imfinzi + ceralasertib LATIFY	
	rilvegostomig ± Datroway TROPION-Lung12			Datroway + IO ± platinum TL08/TL07/ RVANZAR			
				rilvegostomig ± Datroway TROPION-Lung10			
				rilvegostomig + CTx PDL1≥1 SQ ARTEMIDE-Lung02			
				rilvegostomig + CTx PDL1≥1 NSQ ARTEMIDE-Lung03			
				rilvegostomig PDL1≥50 ARTEMIDE-Lung04			
			volrustomig + CTx eVOLVE-Lung02	Datroway TROPION-Lung17 NSQ TROP2-NMR+			
EGFRm ~16-19%	Tagrisso ADAURA			CRT → Tagrisso LAURA	Tagrisso FLAURA	savoltinib + Tagrisso SAFFRON/SAVANNAH	Datroway TROPION-Lung05
	Tagrisso ADAURA2				Tagrisso + CTx FLAURA-2	Datroway +/- Tagrisso TROPION-Lung15	
	Tagrisso neoADAURA				Datroway + Tagrisso TROPION-Lung14	AZD9592 (EGFR/cMET ADC) EGRET	
Other tumour drivers ~12%				CRT → Imfinzi PACIFIC			
HER2m ~2%					Enhertu DESTINY-Lung04	Enhertu DESTINY-Lung02	

자료: AstraZeneca, 유안타증권 리서치센터

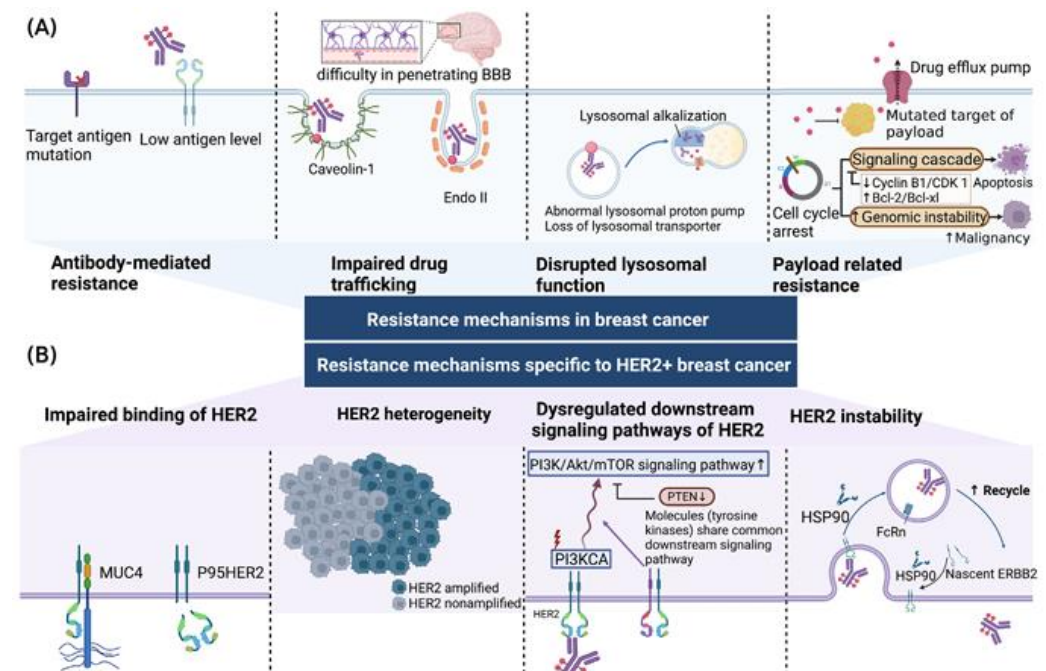
남아있는 고민거리 ①: 후속 치료

ADC 내성에서 미충족 수요 높아질 전망

2,3차 이상 치료제로 승인되었던 ADC들이 1L에서 화학요법을 대체하기 시작함에 따라 2L 이상 환자들에서의 미충족 수요는 커질 것으로 예상된다. 또한 초기 치료에서 ADC를 사용하기 시작함에 따라 ADC 내성 환자 대상 효과가 후속 치료 시장에서 중요한 약물 경쟁력이 될 것으로 판단한다.

HER2+ BC 2L에서는 SoC로 사용되고 있는 T-DXd가 1L 또는 수술 가능한 초기 유방암 환자로 적응증 확대가 예상됨에 따라 2L 이상에서 새로운 치료제의 필요성에 대한 요구는 커질 것으로 전망한다. 1L 또는 그 이전에 T-DXd를 투약한 경험이 있는 환자들에서의 효과가 2L 이상 치료제 시장 경쟁에서 중요한 선택 요인이 될 것으로 보이며, TKI, IO, bsAb 등의 모달리티 외에도 ADC들도 후속 치료에서 중요한 모달리티가 될 것으로 보인다. 특히 ADC는 동일한 모달리티로 ADC들의 투약 순서도 표준 치료 선택에서 중요한 요소가 될 수 있을 것으로 예상된다.

ADC 내성 기전



자료: Cancer communications, 유안타증권 리서치센터

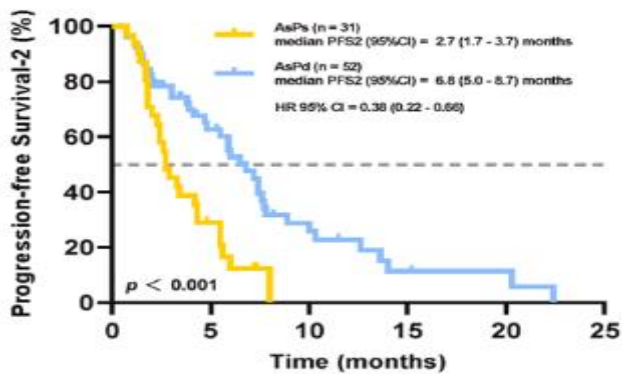
페이로드 다른 경우 효과적

유방암은 ADC 개발이 가장 활발한 암종 중 하나로 현재까지 승인된 ADC들도 3개로 가장 많이 있다. 또한 T-DM1, T-DXd는 항체가 동일하나 링커, 페이로드에서 차이가 있으며 SG와 T-DXd는 링커와 페이로드에서 유사점이 있으나 표적 항원이 상이한 특징이 있어 유방암 ADC 투약 분석은 적절한 ADC 순차적 치료 전략 등을 탐색할 수 있다.

HER2(+) BC분석 결과 동일한 표적 항원 ADC를 사용한 경우 기전이 다른 페이로드를 사용한 경우 DCR은 80.8%를 보인 반면 같은 기전의 페이로드를 사용했을 때 DCR은 54.8%로 낮았다. 이는 mPFS, mOS 비교에서도 페이로드가 다른 경우에서 더 긴 개월수를 보였다.

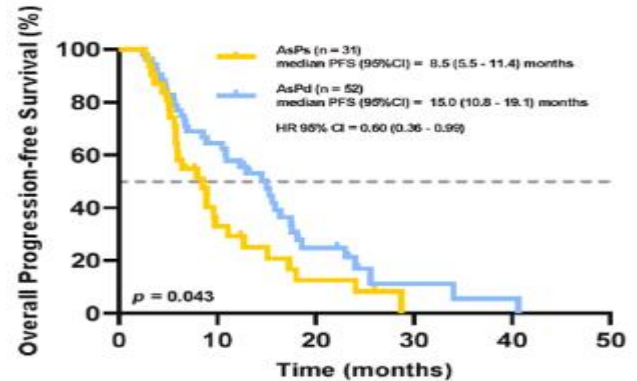
반면 HER2-low BC 분석은 더 적은 표본 등으로 인해 유의미하지는 않은 것으로 보이나 페이로드가 다른 경우와 표적 항원이 다른 경우 DCR에서는 큰 차이가 없었으며, mPFS, mOS에서는 항원이 다른 경우가 더 좋은 결과를 나타냈다.

HER2(+) BC PFS2 비교



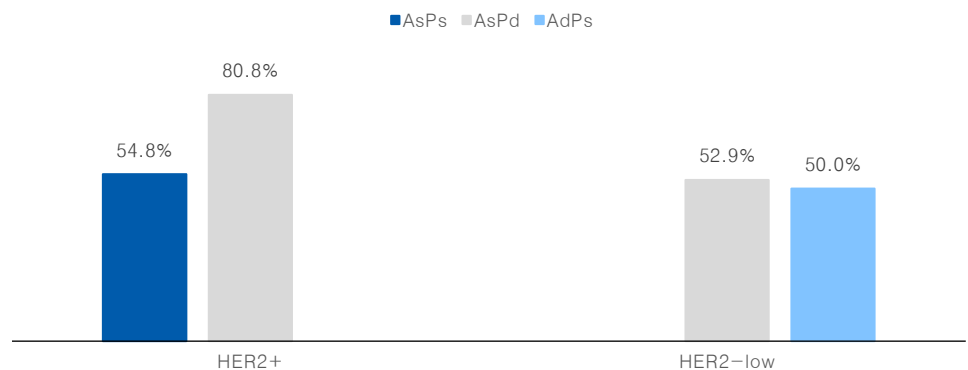
AsPs: Antibody similar, payload similar, AsPd(Antibody similar, payload different)
자료: The Breast, 유안타증권 리서치센터

HER2(+) BC 전체 PFS 비교



AsPs: Antibody similar, payload similar, AsPd(Antibody similar, payload different)
자료: The Breast, 유안타증권 리서치센터

투약 ADC에 따른 DCR 비교



AsPs: Antibody similar, payload similar, AsPd(Antibody similar, payload different), AdPs(Antibody different, payload similar)
자료: The Breast, 유안타증권 리서치센터

DB02(HER2+BC, 3L)에서 거의 모든 약물 투약 환자들은 앞선 치료로 THP와 T-DM1을 투약 받은 경험이 있던 환자들로 진행되었다. THP, T-DM1과 T-DXd 모두 같은 Trastuzumab 항체 기반 치료임에도 불구하고 T-DXd는 화학요법 대비 유의미한 생존 개선 효과를 보였으며, 이는 DXd(Camptothecin)과 DM1(Maytansinoid)의 다른 기전 때문으로 추정한다.

Destiny-Breast02 임상 디자인

DESTINY-Breast02

Randomized phase 3, open-label, multicenter study (NCT03523585)

Key eligibility criteria*

- Centrally confirmed HER2-positive (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+) unresectable or metastatic breast cancer
- Documented radiographic progression after most recent treatment
- Previously treated with T-DM1

Stratification factors

- Hormone receptor status
- Prior treatment with pertuzumab
- History of visceral disease

At data cutoff (June 30, 2022), the median duration of follow-up^d was:
 • **21.5 months** (range, 0.1-45.6 months) in the T-DXd arm
 • **18.6 months** (range, 0-45.7 months) in the TPC arm

R
2:1

T-DXd
5.4 mg/kg Q3W
(n = 406)

TPC
Per label (n = 202)

- Trastuzumab / Capecitabine or
- Lapatinib / Capecitabine

Primary endpoint

- PFS (BICR^b)

Key secondary endpoint

- OS

Secondary endpoints

- ORR (BICR^b)
- DoR (BICR^b)
- PFS (investigator)
- Safety

Exploratory endpoints

- CBR (BICR^b)
- PFS2^c (investigator)

Protocol-prespecified statistical analysis plan

- Primary analysis planned for ~372 BICR PFS events observed or 18 months from the last patient randomized, whichever came first
- Group sequential testing was used to compare OS between treatment groups hierarchically, provided PFS was significant

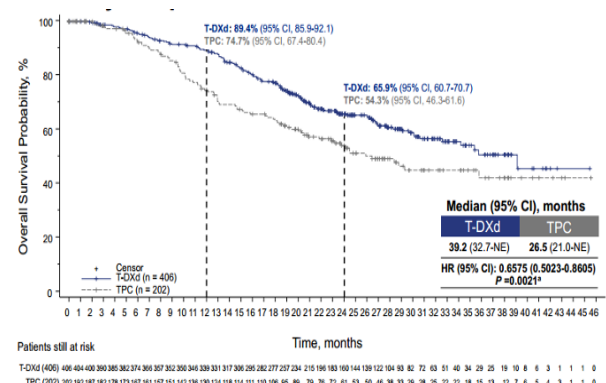
자료: SABCS, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Breast02 임상 환자들의 선행 치료 분석

Prior Treatment	T-DXd n = 406	TPC n = 202
Prior treatment for BC, n (%)	406 (100)	202 (100)
Prior lines of therapy in the metastatic setting, ^a n (%)		
0	2 (0.5)	0
1	18 (4.4)	12 (5.9)
2	192 (47.3)	92 (45.5)
3	123 (30.3)	63 (31.2)
4	42 (10.3)	13 (6.4)
≥5	29 (7.1)	22 (10.9)
Median number of prior lines of systemic therapy in the metastatic setting, ^a (range)	2 (0-10)	2 (1-8)
Prior systemic cancer therapy, n (%)		
Trastuzumab	404 (99.5)	202 (100)
T-DM1	404 (99.5)	202 (100)
Taxane	388 (95.1)	197 (97.5)
Pertuzumab	318 (78.3)	156 (77.2)
Other systemic therapy	289 (71.2)	157 (77.7)
Hormone therapy	164 (40.4)	87 (43.1)
Anti-HER2 TKI	26 (6.4)	17 (8.4)
Other anti-HER2 therapy (except HER2 TKI)	11 (2.7)	6 (3.0)

자료: SABCS, 유안타증권 리서치센터

Destiny-Breast02 임상 OS



자료: SABCS, 유안타증권 리서치센터

Camptothecin 중심 시장, 다른 기전 페이로드 기회

T-DXd, SG 등의 Topo1i를 페이로드로 사용하는 ADC들이 고무적인 임상 결과들을 공개하면서 동일한 Camptothecin 계열의 페이로드를 적용한 ADC들의 임상 진입이 빠르게 증가하고 있다. 최근 신규 임상 진입 ADC들의 6~70% 이상이 Camptothecin ADC로 높은 비중을 차지하고 있다. ASCENT-04(TNBC 1L)에서 SG와 Pembrolizumab 병용 요법이 1차 지표에서 긍정적인 결과를 도출하면서 IO 병용에서도 효과를 확인함에 따라 신규 개발 ADC들에서 Camptothecin을 적용하는 비중은 더욱 증가할 것으로 예상된다.

Camptothecin 사용이 증가하면서 내성 시장에서 MMAE나 PBD 등 기전이 다른 페이로드를 사용한 ADC들의 경쟁력은 오히려 더욱 커질 것으로 예상된다. HER2m BC 환자들에서의 ADC 순차 치료 분석 결과에서 본 바와 같이 페이로드 기전이 다른 경우 효과적일 것으로 보인다. 페이로드에 의한 내성은 MDR1, MDR2, BCRP와 같은 약물 배출에 관여하는 수송단백의 발현량 증가나 페이로드가 타겟하는 세포 내 물질의 변이 등에 의해서 발생하게 되며 유사한 구조 약물들에서 동일한 내성을 가질 가능성이 높기 때문에 기전 및 구조가 다른 페이로드들에서 효과적인 것으로 판단한다. 또한 대부분의 ADC가 임상 시험에서 동일한 기전의 페이로드 투약 경험이 있는 환자들을 배제하고 있는 점도 Camptothecin이 아닌 ADC들의 임상 개발 속도를 높이는 요인이 될 수 있을 것으로 예상된다.

TROPION-Lung01 임상 환자 배제 조건

Exclusion Criteria:

- Mixed small-cell lung cancer (SCLC) and NSCLC histology
- Has spinal cord compression or clinically active central nervous system metastases, defined as untreated and symptomatic, or requiring therapy with corticosteroids or anticonvulsants to control associated symptoms. Participants with clinically inactive brain metastases may be included in the study. Participants with treated brain metastases who are no longer symptomatic and who require no treatment with corticosteroids or anticonvulsants may be included in the study if they have recovered from the acute toxic effect of radiotherapy.
- Has leptomeningeal carcinomatosis or metastasis
- Had prior treatment with:
 - Any agent including antibody drug conjugate (ADC) containing a chemotherapeutic agent targeting topoisomerase I
 - TROP2-targeted therapy
 - Docetaxel
- Had prior treatment with platinum-based chemotherapy and prior immunotherapy for Stage II NSCLC disease (eg, in the neo-adjuvant or adjuvant setting) without subsequently meeting the prior therapy requirements for Stage III or metastatic NSCLC disease

자료: Clinical trials, 유안타증권 리서치센터

MK-2870 임상(GC, 2L) 환자 배제 조건

- HIV-infected participants with a history of Kaposi's sarcoma and/or Multicentric Castleman's Disease
- Has received prior treatment with a trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2)-targeted antibody-drug conjugate (ADC), topoisomerase 1 inhibitor-based ADC and/or a topoisomerase 1 inhibitor-based chemotherapy
- Has received any previous systemic therapy targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) or the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) signaling pathways
- Has received prior systemic anticancer therapy including investigational agents within 4 weeks before the first dose of study drug intervention

자료: Clinical trials, 유안타증권 리서치센터

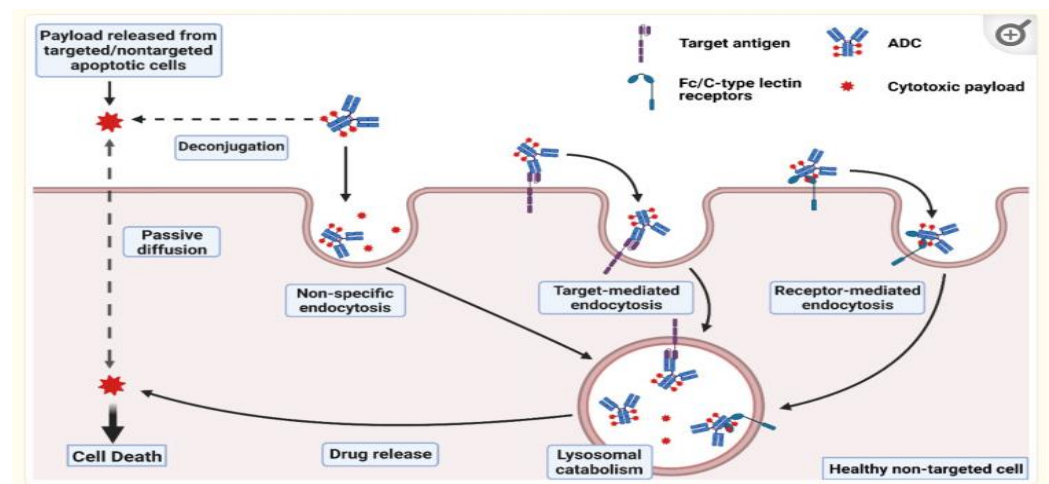
남아있는 고민거리②: 안전성 개선

MTD 는 아직 유의미한 차이 없어

페이로드 단독 사용보다 ADC에서 유효성을 크게 개선시키는 반면 안전성 측면에서 ADC를 통한 이점은 아직까지 크지 않은 것으로 보인다. ADC의 페이로드를 ADC 용량 및 DAR 등을 적용해 산출한 페이로드 용량은 페이로드 단독 투약 시의 용량과 비교시 MTD(Maximum Tolerated Dose, 최대 내약 용량)에서 뚜렷한 차이를 보이지 못했다.

또한 동일 기전 페이로드 ADC에서 일반적으로 비슷한 MTD 값을 기록하고 있다는 점에서 MTD 발생이 주로 페이로드에 기인하는 것으로 보인다. ADC의 독성은 링커의 낮은 안정성으로 인한 혈중 페이로드 유리나 수용체에 의한 endocytosis 등으로 발생하는 Off-target 독성이 있으며, 정상 조직의 표적 항원과 결합함으로써 발생하는 On-Target, Off-Site 독성 등이 원인으로 보인다. 안정적인 링커와 항체 접합 기술 등은 Off target 독성을 줄이는 효과를 가져올 것으로 예상된다. 또한 다중 항체나 Masking 항체 및 pH 의존적 항체 기술을 적용은 On Target 독성을 피할 수 있는 방법이 될 것으로 기대한다.

ADC 독성 메커니즘



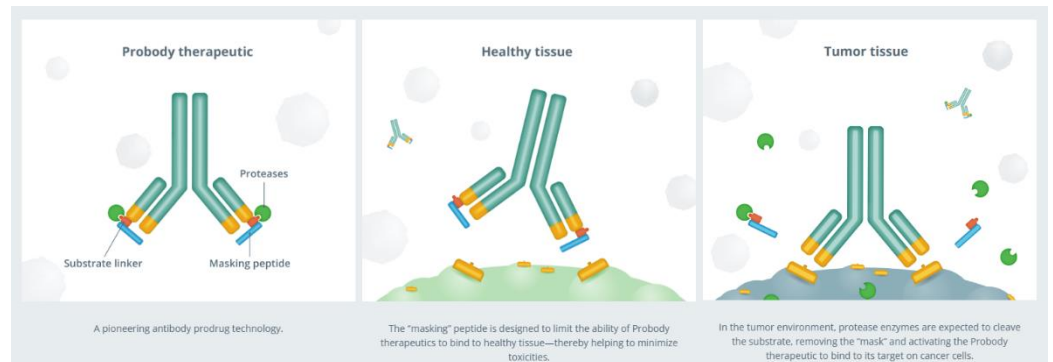
자료: Cancers, 유안타증권 리서치센터

종양 특이적 항체, 안전성 개선 기대

종양 미세환경(Tumor Microenvironment, TME)는 높은 Protease 효소 농도를 나타내며, pH에서도 6.8 정도로 약산성 환경을 나타내는 등 일반적인 생체 조직과는 상이하다. TME의 특이성을 이용해 종양 조직에서만 표적 항원과 결합 가능한 항체를 고안함으로써 정상 조직에 대한 부작용을 낮추려는 접근들이 시도되고 있다.

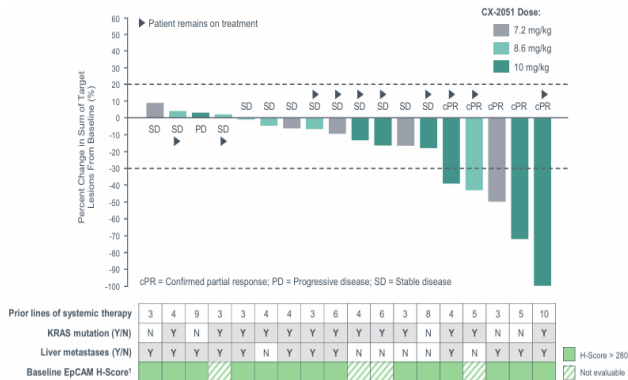
CytomX의 probody는 masking 된 부분이 효소 등에 의해 제거된 이후 약효를 가지는 prodrug 개념을 항체에 적용한 플랫폼 기술로 항체의 항원 결합 부위에 masking peptide를 붙임으로써 masking peptide의 제거 전에는 항원과 결합할 수 없다. Masking peptide와 항체를 연결한 링커는 Protease에 의해 잘릴 수 있으며 TME에서는 높은 protease 농도로 인해 링커가 잘림으로써 항원 결합 부위가 노출되게 된다. ADC, 다중항체 등 다양한 항체 모달리티에 probody를 적용하고 있으며 CytomX는 얼마전 masking EpCAM ADC인 CX-2051의 임상 1상 결과를 발표했다. CX-2051은 18명의 평가 가능한 환자들 중 5명에서 PR을 기록했으며 DCR은 94%를 나타냈다. 안전성 평가에서도 grade 4 이상 부작용을 보이지 않았으며 DLT 또한 나타나지 않으면서 고무적인 결과를 보였다. EpCAM은 대장암, 유방암 등에서 높게 발현되는 단백질이나 정상 조직에서의 발현으로 인해 개발이 어려웠던 타겟으로 이번 결과는 masking 기술을 통해 개발 가능한 타겟 항원 확대 가능성을 제시했다.

Probody 모식도



자료: CytomX, 유안타증권 리서치센터

CX-2051 환자별 종양 감소율



자료: CytomX, 유안타증권 리서치센터

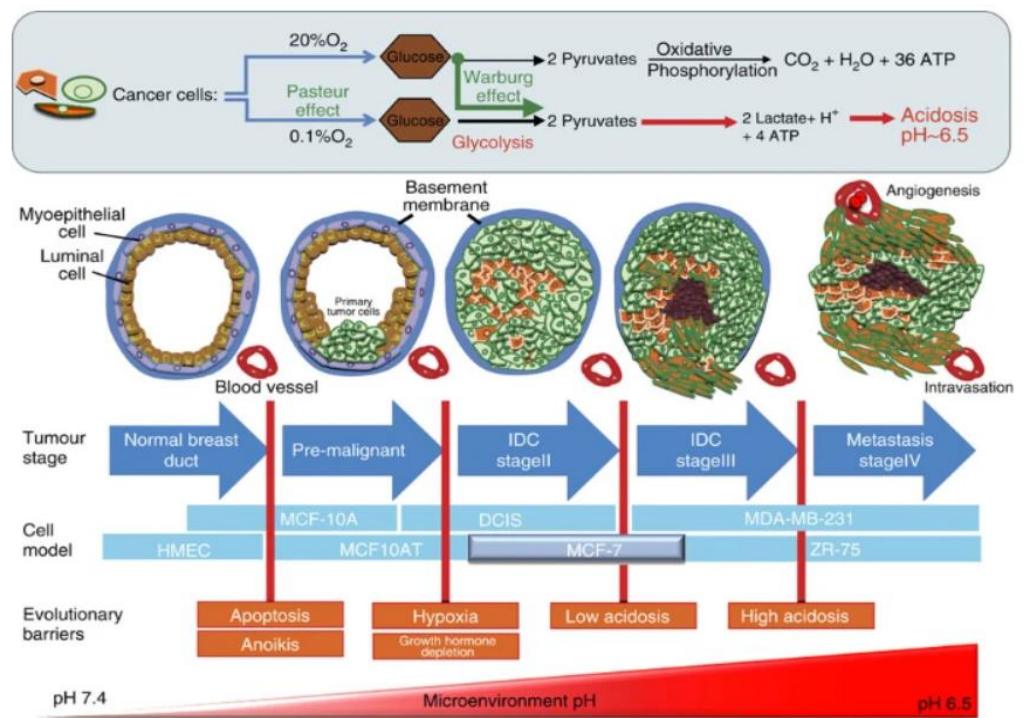
CX-2051 안전성 결과

Preferred Term, n (%)	2.4–4.8 mg/kg (n = 2)		7.2–10 mg/kg (n = 23)	
	All grade	Grade 3	All grade	Grade 3
Hematologic Adverse Events (in > 1 patient)				
Anemia	0	0	5 (21.7)	3 (13.0)
Neutrophil count decreased	0	0	2 (8.7)	2 (8.7)
Neutropenia	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)
Non-hematologic Adverse Events (in > 1 patient)				
Diarrhea	0	0	18 (78.3)	5 (21.7)
Nausea	0	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Vomiting	0	0	8 (34.8)	0
Fatigue	0	0	8 (34.8)	1 (4.3)
Hypokalemia	0	0	3 (13.0)	1 (4.3)
Abdominal pain	0	0	3 (13.0)	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (8.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	0	0	2 (8.7)	0
Decreased appetite	0	0	2 (8.7)	0
Weight decreased	0	0	2 (8.7)	0
Serious Adverse Events* (all patients)	0	0	5 (21.7)	4 (17.4)

자료: CytomX, 유안타증권 리서치센터

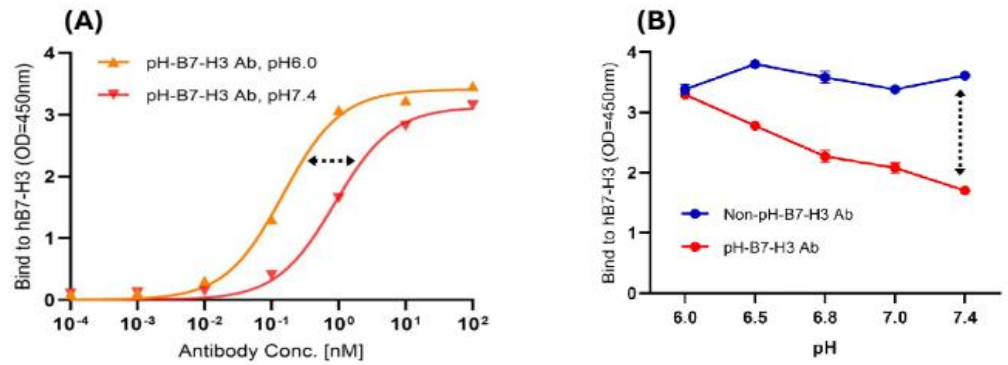
AACR에서 와이바이오로직스가 공개한 AR153(pH dependent B7-H3 ADC)도 TME의 낮은 pH 환경에서 높은 항원 결합력을 가지며, 정상 조직에 대한 약물 영향을 낮출 수 있는 방법을 제시했다. AR153은 pH 6.0 환경에서는 낮은 농도에서도 충분한 세포 억제능을 보였으나 pH 7.4에서는 세포 억제 효과가 떨어졌다. 또한 마우스 모델에서 pH 감응 항체가 더 오랜 기간 혈중 농도를 유지함으로써 종양 조직으로의 약물 전달에서 효율적일 것으로 기대한다. GLP-tox 및 임상 시험 등에서 pH 감응 항체 적용이 실제 안전성 개선으로 이어질 수 있는지 확인이 필요할 것으로 판단되며, 우수한 안전성을 보인다면 가치를 인정 것으로 예상된다.

종양 산성화 기전



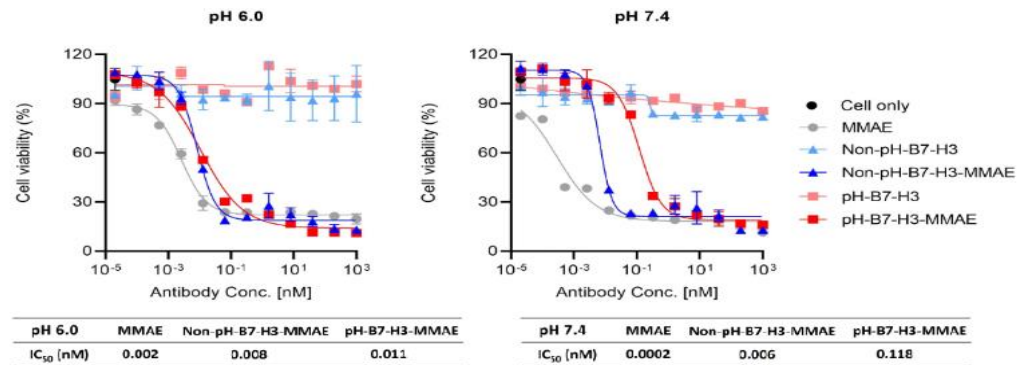
자료: Nature Communications, 유안타증권 리서치센터

pH에 따른 항체 결합력 변화



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

pH에 따른 세포 살해능 변화



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

펩타이드 적용한 PDC

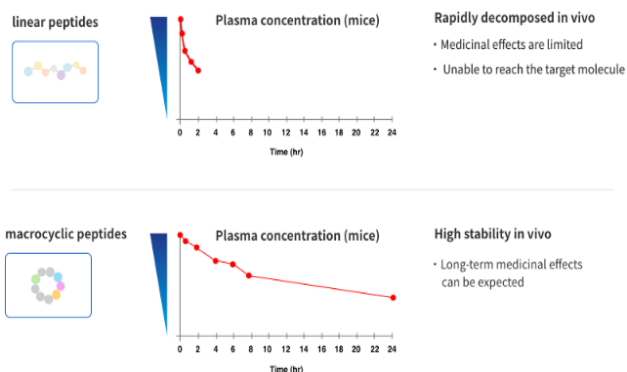
펩타이드를 적용한 PDC(Peptide Drug Conjugates)는 ADC에 비해 작은 분자 크기 (1.5~2.5kDa)로 인해 빠른 조직 침투 및 체내 배설이 가능하며, 이를 통해 신장, 간 등에서의 독성을 줄일 수 있는 모달리티로 기대를 받고 있다. 펩타이드는 항체와 달리 합성이 용이하고 생산 비용이 낮은 점도 ADC에 비해 유리한 측면이 있다. 반면 항체에 비해 표적 물질과 결합하는 표면적이 작으며, 혈액에서 불안정성해 짧은 반감기 등에서 한계가 있었으나 고리형 펩타이드(Cyclic peptide)를 적용하면서 상당 부분 단점을 상쇄할 수 있을 것으로 예상된다.

Bicycle therapeutics(이하 Bicycle)는 PDC 개발에서 가장 빠른 개발 단계에 있는 기업 중 하나로 리드 파이프라인인 Zelenectide pevvedotin(zele, BT8009)는 2/3상 임상을 진행 중에 있다. Nectin-4 PDC인 zele는 EV와 동일한 타겟 항원과 페이로드가 적용되었으며 주요 개발 적응증도 mUC 1L(+Pembrolizumab)과 mUC 2L(Mono)로 같다. 따라서 EV 임상과 zele 임상 결과 간 비교를 통해 PDC 경쟁력을 확인할 수 있을 것으로 판단한다.

초기 임상인 Duravelo-1에서 치료 경험이 있는 mUC 환자들에서 zele는 ORR 44.7%(CR 2.6%)를 기록했다. mUC 2L 이상 환자 대상 임상에서 EV의 ORR은 40.6%(CR 4.9%)로 유사했다. TRAE(Treatment Related Adverse Events)는 직접 비교 임상 결과는 아니나 zele 80%(Grade 3 이상 22%)였던 반면 EV 93.9%(Grade 3 이상 51.4%)를 기록했다. Naïve mUC 환자에서 zele+pembrolizumab 투약 결과 ORR 50%(unconfirmed 포함 65%), CR 20%(unconfirmed 포함 25%)를 기록했다. EV-302 임상 당시 EV+pembrolizumab 투약 그룹의 ORR은 67.7%(CR 29.1%)를 기록한 바 있다.

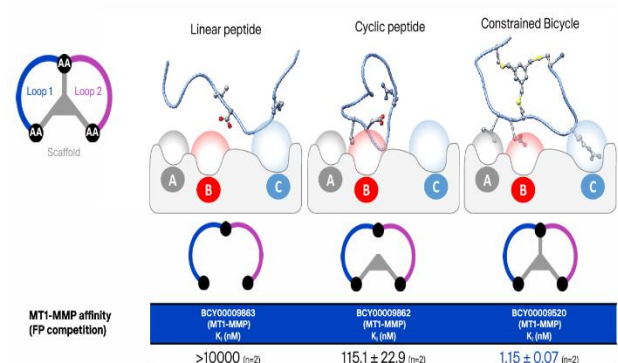
Bicycle은 2H25 Duravelo-1 임상의 naïve mUC 환자 대상 추가 데이터 및 mUC 2L 이상 환자군의 PFS 데이터를 추가적으로 공개할 예정으로 EV와 추가적인 비교가 가능할 것으로 전망한다. Duravelo-2도 하반기 투약 용량을 확정할 예정으로 26년부터 본격적인 임상을 진행, 27년 가속 승인 신청을 목표로 하고 있다.

선형 펩타이드와 고리형 펩타이드 비교



자료: PeptiDream, 유안타증권 리서치센터

Bicycle Peptide 모식도 및 결합력 비교



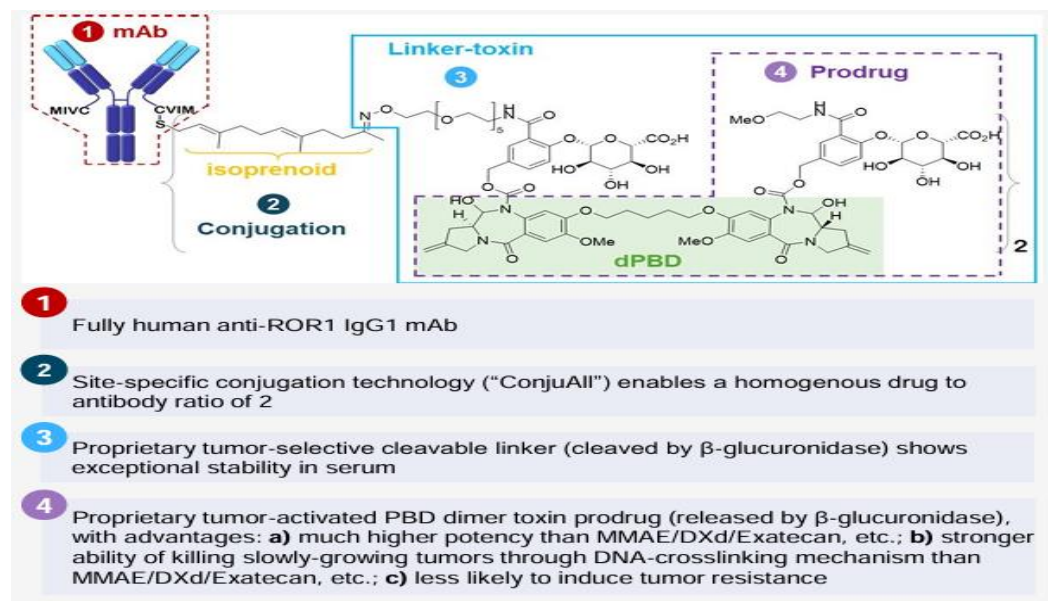
자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Prodrug 페이로드도 안전성 개선 가능할 것

페이로드에서도 Prodrug은 안전성을 높일 수 있을 것으로 예상된다. 리가켄바이오는 Prodrug PBD(pPBD)를 페이로드로 적용하고 있으며 Prodrug PBD는 β -glucuronidase에 의해 masking된 부분이 잘려 나간 후에 세포 독성을 나타내게 된다. β -glucuronidase는 종양 세포에서 과발현되는 특징이 있으며 높은 농도로 유지되기 때문에 종양 세포로 들어간 pPBD는 빠르게 PBD로 전환될 수 있다. 리가켄의 pPBD 전략은 CS5001의 임상에서도 PBD ADC인 Loncastuximab Tesirine(ADCT-402, Zynlonta)에 비해 우수한 안전성을 보이면서 확인된 바 있다. ADCT-402는 영장류 실험에서 항체와 유사한 PK 양상을 나타내며 양호한 링커 안정성을 보였으며 이로 볼 때 CS5001은 ConjuALL 기술의 링커 안정성뿐만 아니라 pPBD 적용도 안전성 개선에 기여한 것으로 추정한다. Cstone 자료에 의하면 pPBD는 저분자 물질로는 매우 높은 IC50 값을 보이면서 naked PBD와는 차이를 보였다. 반면 ADC를 적용한 비교에서는 유사한 IC50 값을 나타내면서 ADC를 통한 세포질로 이동한 후에는 우수한 종양 억제 효과를 보였다.

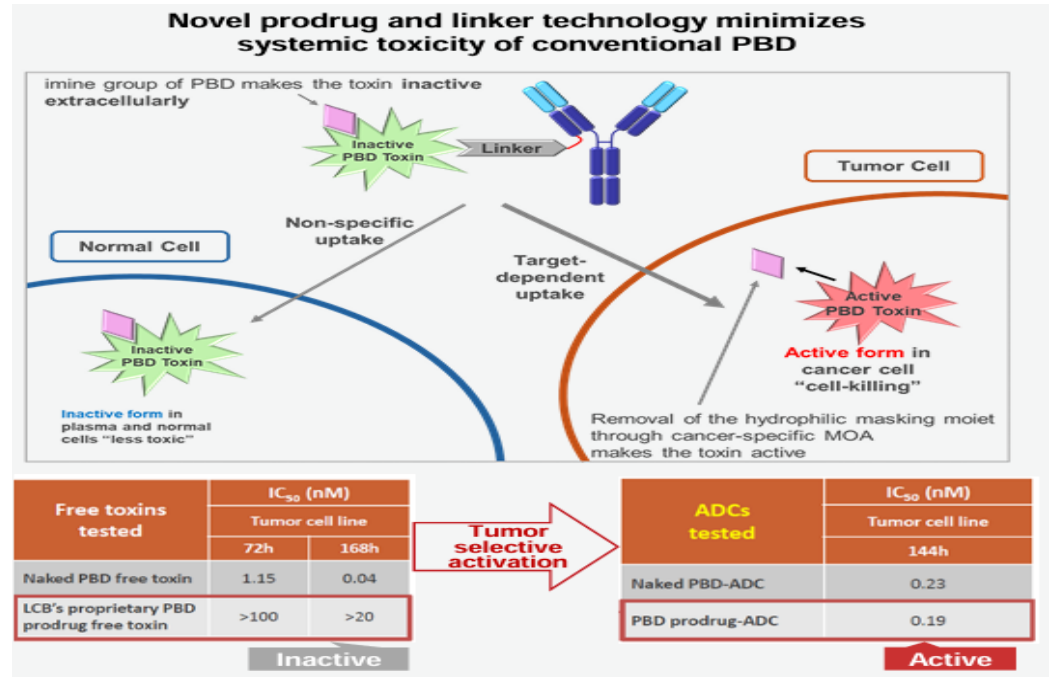
PBD 외에도 개발이 어려웠던 페이로드들에서 Prodrug을 이용한 접근은 단점을 보완할 수 있을 것으로 판단한다. 특히 높은 세포 독성으로 인해 페이로드로 기대를 받았으나 부작용 관리에 어려움을 겪었던 물질들에서 효과적인 접근 방법이 될 것으로 기대한다.

CS5001 특징



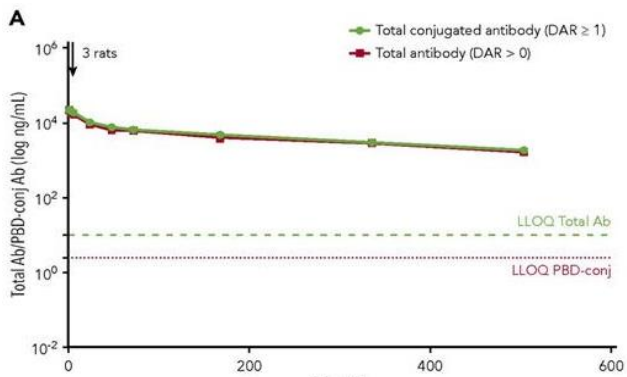
자료: Cstone pharmaceuticals, 유안타증권 리서치센터

pPBD 작용 모식도 및 세포 실험 결과



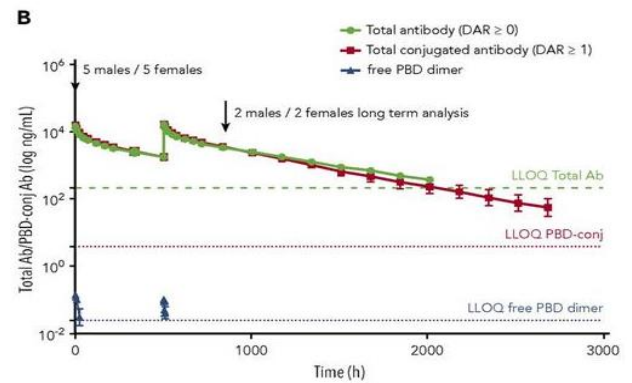
자료: Cstone pharmaceuticals, 유안타증권 리서치센터

Loncastuximab Tesirine(ADCT-402) PK 결과(Rat)



자료: Blood, 유안타증권 리서치센터

Loncastuximab Tesirine(ADCT-402) PK 결과(Monkey)



자료: Blood, 유안타증권 리서치센터

리가켄바이오 (141080)

페이로드 강자로 도약중

pPBD와 LCB39로 페이로드에서도 강자로

현재까지 ADC들은 높은 유효성 개선을 보이고 있으나 안전성에서 개선 효과는 크지 않음. 불완전한 링커, 항체 접합 기술 등도 원인으로 보이나 ADC가 가지는 Off-target 또는 Off-site 독성도 안전성 개선을 어렵게 만드는 요소.

동사는 PBD Prodrug(pPBD)을 페이로드로 사용하고 있으며 ROR1 ADC(CS5001, LCB71)에서 PBD ADC 또는 경쟁 ROR1 ADC 대비 우수한 안전성을 보임. CS5001은 1b 임상에서 고품암 환자 투약도 진행할 계획으로 고품암에서 성과 확인 시 pPBD 가치 높아질 것. LCB39(STING agonist)도 대사체가 주요 활성 물질로 작용하는 것으로 추정되며 pPBD와 유사한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대. 기존 STING agonist들이 부작용 해소에 어려움을 겪어 왔다는 점에서 LCB39의 높은 가치 인정 받을 수 있을 것으로 기대.

AVANZAR 이후 LCB84 가치 상승 기대

Dato-DXd의 NSCLC 1L 임상인 AVANZAR 결과가 2H25 공개될 예정. 4월 SG+Pembrolizumab이 TNBC 1L에서 성과를 내면서 Topo1i+ICI 병용 요법의 시너지 효과는 일부 확인. NSCLC는 Trop-2 ADC들의 주요 목표 암종으로 AVANZAR 결과에 따라 경쟁사들도 개발 속도를 높일 것으로 전망.

주요 Trop-2 ADC들이 Topo1i ADC인데 반해 LCB84는 MMAE ADC로 페이로드 기전이 상이. 이는 1L에서 독보적인 경쟁력을 보이지 못하더라도 Topo1i ADC 내성 환자를 대상으로 한 2L+에서 강력한 경쟁력이 될 수 있을 것.

투자 의견 Buy, 목표주가 15만원으로 커버리지 재개

매수 의견과 목표 주가 15만원으로 커버리지 재개. 파이프라인 가치는 LCB84, LCB14만을 포함. LCB71 가치는 고품암 성과 및 R-CHOP 병용 요법에서 안전성 결과 확인 후 추가 반영할 계획.



하현수 제약/바이오
hyunsoo.ha@yuantakorea.com

BUY (I)

목표주가 150,000원 (I)

직전 목표주가 **140,000원**

현재주가 (5/21) **109,300원**

상승여력 **37%**

시가총액	40,015억원
총발행주식수	36,610,338주
60일 평균 거래대금	329억원
60일 평균 거래량	313,079주
52주 고/저	140,000원 / 61,900원
외인지분율	11.03%
배당수익률	0.00%
주요주주	팬 오리온 코프, 리미티드 외 8 인

주가수익률 (%)	1개월	3개월	12개월
절대	2.5	(4.6)	56.1
상대	1.4	2.1	82.7
절대 (달러환산)	4.9	(1.4)	53.5

Forecasts and valuations (K-IFRS 연결)

(십억원, 원, %, 배)

결산 (12월)	2023A	2024A	2025F	2026F
매출액	34	126	218	309
영업이익	-81	-21	17	53
지배순이익	-74	8	29	60
PER	-14.1	362.6	139.2	66.4
PBR	7.5	4.8	6.1	5.6
EV/EBITDA	-12.3	-147.3	166.3	61.4
ROE	-40.1	2.0	4.6	8.9

자료: 유안타증권

금융투자분석사의 확인 및 중요 공시는 Appendix 참조

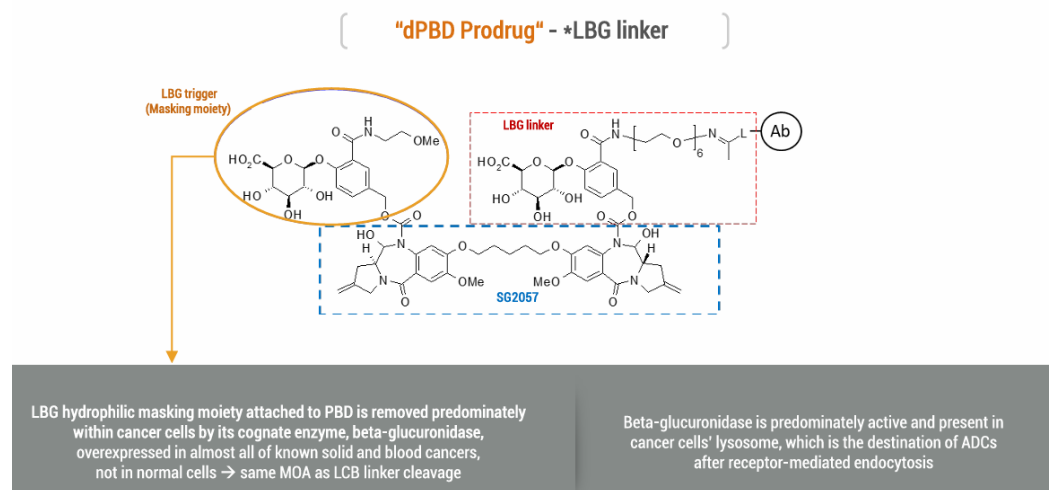
PBD, Prodrug 으로 안전성 확보

PBD(Pyrrolobenzodiazepine)은 높은 효력을 가진 페이로드로 여러 ADC들이 임상 단계에 진입했으나 상업화에 성공한 PBD ADC는 Loncastuximab Tesirine(ADCT-402, Zynlonta)가 유일하다. ADCT-402는 약 70% 환자에서 혈소판 감소를 보였으며, 호중구 감소 환자도 60% 이상으로 높은 혈액 독성을 나타냈다. ADCT-402는 동물 모델에서 우수한 혈중 안정성이 확인되었음에도 혈액 독성이 높은 원인으로는 혈중 약물 유리보다는 Off target 또는 On-target, Off site에서의 세포 내로 ADC가 전달된 후 유리된 PBD로 인한 독성으로 추정한다.

동사는 부작용을 낮추기 위해 PBD에 LBG(β -glucuronidase linker)를 붙인 Prodrug PBD(pPBD)를 ADC에 적용하고 있다. pPBD는 친수성이 높아 혈중에 유리되어도 세포막 투과 가능성이 낮으며, 정상 세포 내에서 낮은 β -glucuronidase 농도로 인해 LBG가 제거되지 않은 형태로 존재해 부작용을 낮추게 된다.

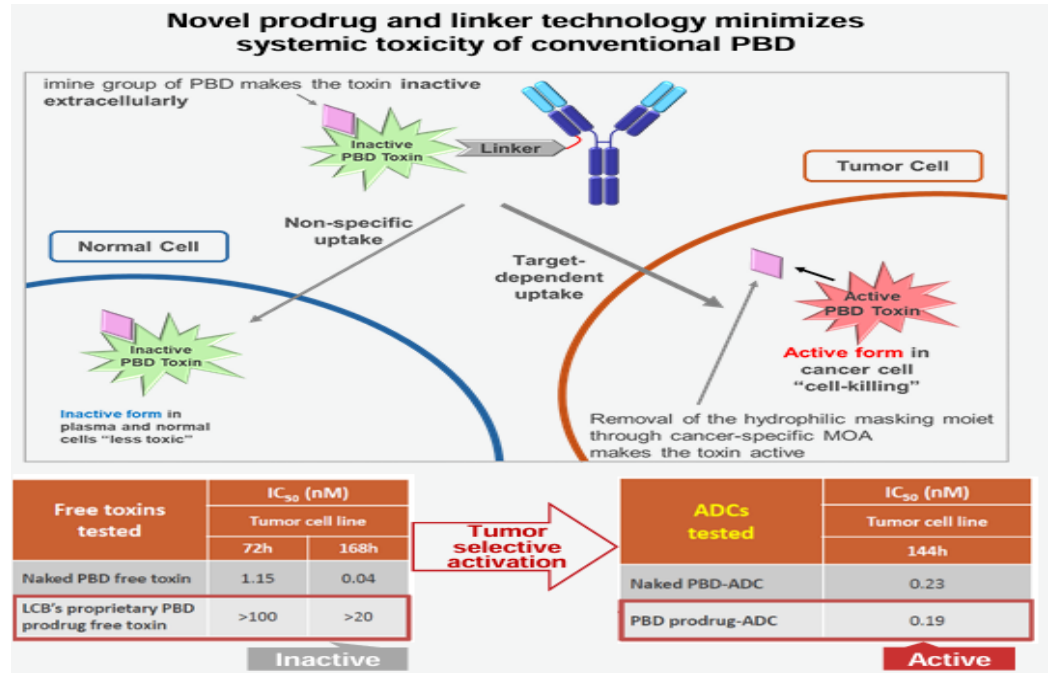
현재 개발 단계가 가장 빠른 CS5001(LCB71, ROR1 ADC)는 지난해말 임상 1b상을 개시했다. 1b상에서는 DLBCL, CHL 등 혈액암 뿐만 아니라 고형암 환자군도 포함되어 있다. 고형암은 일반적으로 혈액암보다 투약 용량이 높은 편으로 1a상에서 우수한 안전성을 확인함에 따라 고형암을 포함한 것으로 판단하며 고형암에서의 결과에 따라 pPBD 페이로드 가치는 크게 높아질 것으로 기대한다.

pPBD 구조



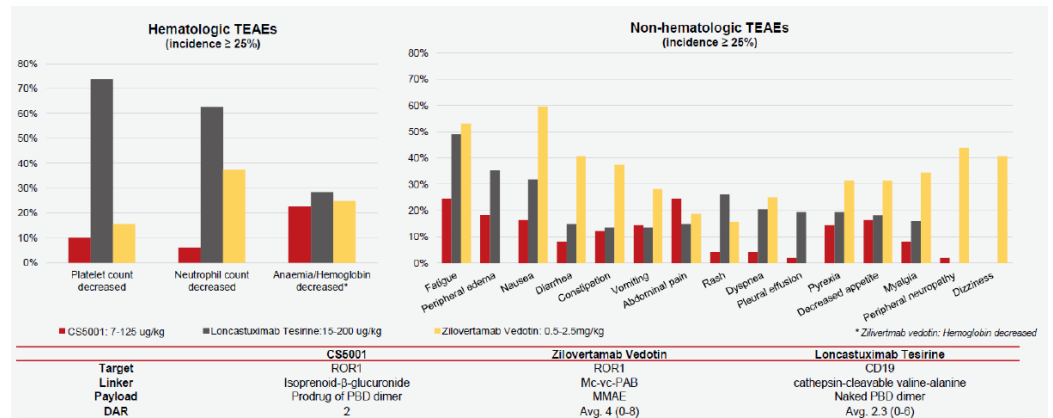
자료: 리가켄바이오, 유안타증권 리서치센터

pPBD ADC 작용 모식도 및 세포실험 결과



자료: Cstone pharmaceuticals, 유안타증권 리서치센터

CS5001 안전성 비교(vs ADCT-402, Zilovetamab vedotin)

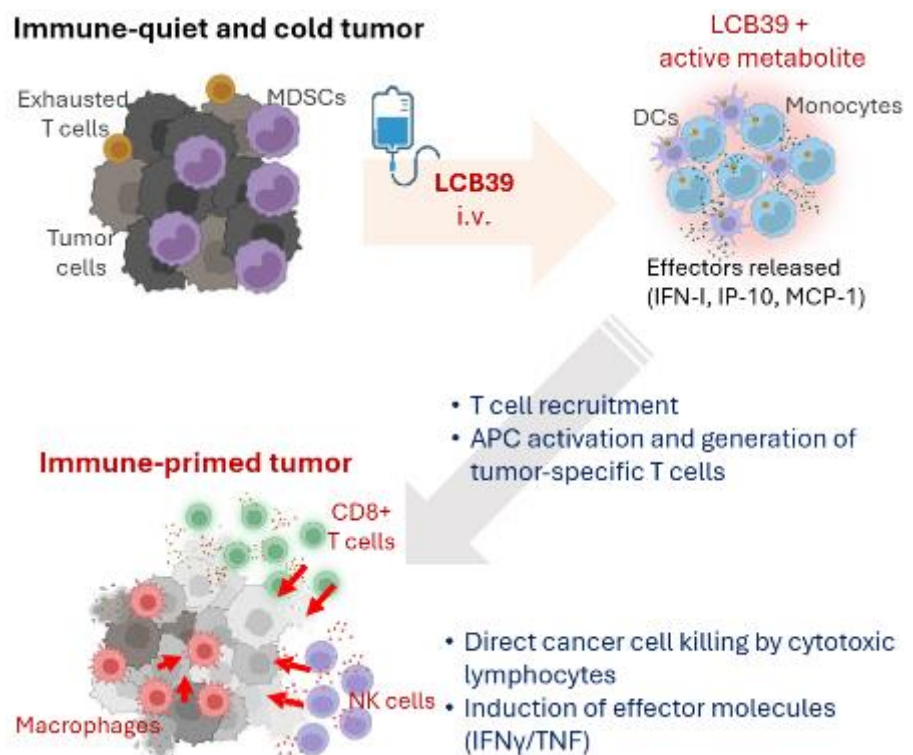


자료: Cstone pharmaceuticals, 유안타증권 리서치센터

LCB39, 기업 가치 크게 높여줄 수 있을 것

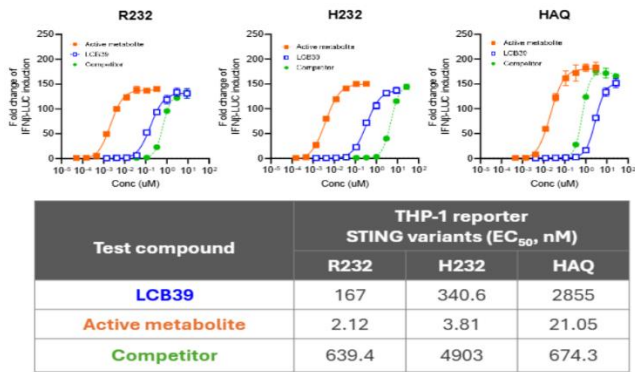
지난해 SITC에 이어 이번 AACR에서도 동사는 LCB39(STING agonist)의 전임상 결과를 공개했으며, 발표 자료의 작용 모식도에서 볼 때 LCB39와 LCB39의 대사체 모두 STING을 자극하는 것으로 추정된다. 또한 세포 실험에서 LCB39 대사체가 월등히 높은 활성을 나타내는 것으로 보아 LCB39도 pPBD와 유사한 Prodrug 개념의 약물로 예상된다. 동물 모델 실험에서도 대사체 전환이 되지 못하는 LCB39 투약군에서 LCB39 투약군에 비해 종양 억제 효과가 감소하는 결과를 확인할 수 있었다.

LCB39 작용 기전



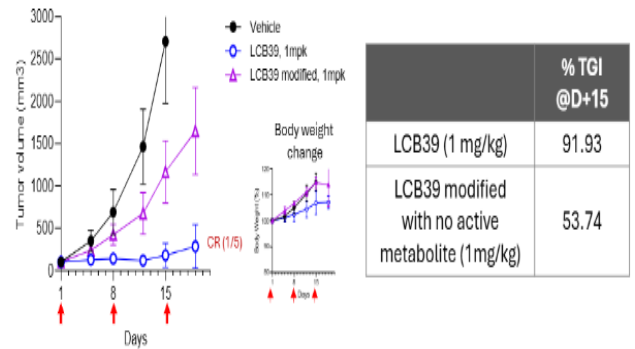
자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

STING 변이별 활성 실험



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

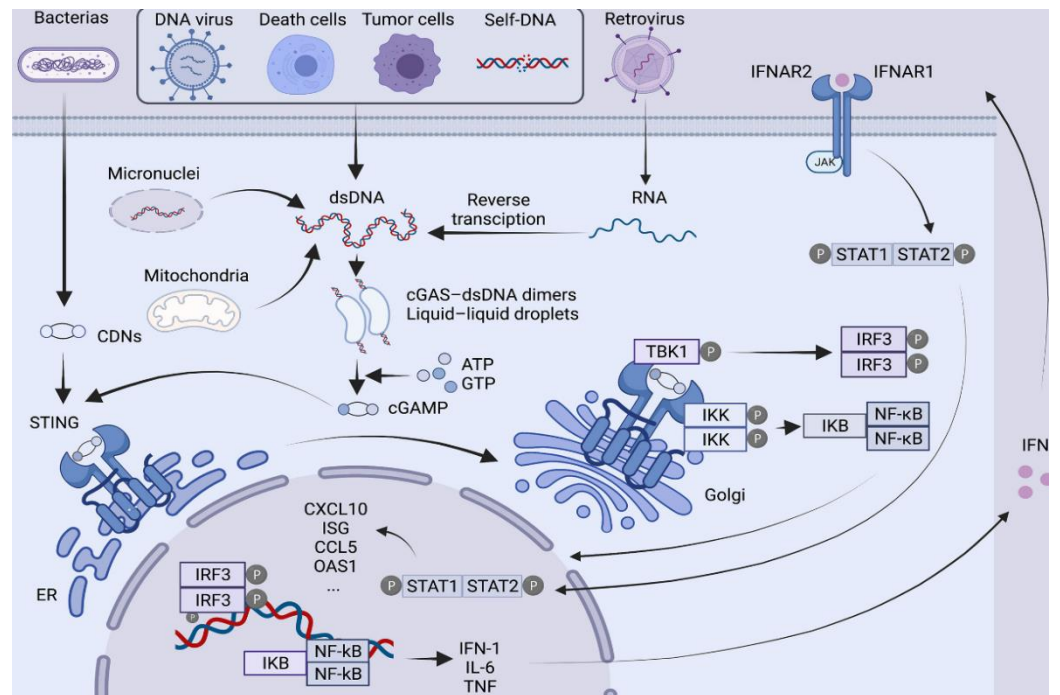
동물 모델에서 종양 억제 효과



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

cGAS-STING pathway는 선천 면역 활성화 기전으로 바이러스나 박테리아 등 외부 감염으로부터 면역 반응을 활성화시킬 수 있어 면역-항암의 주요 타겟 기전으로 주목받아왔다. 특히 ICI(Immune checkpoint inhibitor)에 반응하지 않은 cold tumor를 반응성 높은 hot tumor로 바꿔줄 수 있는 타겟으로 높은 관심을 받고 있으나 종양 외 장기에서 면역 반응 활성화 등으로 인한 부작용 문제와 낮은 PK로 인해 약물 개발이 어려웠다.

cGAS-STING 기전

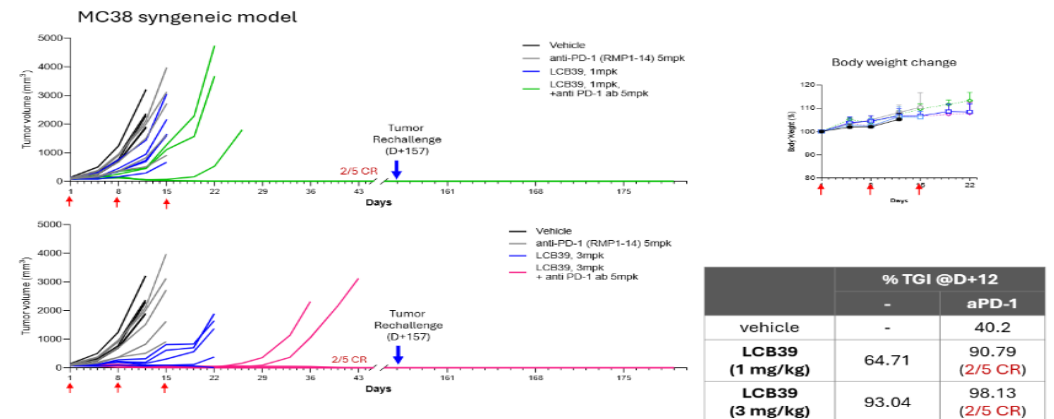


자료: Frontiers in Immunology, 유안타증권 리서치센터

LCB39는 개선된 PK를 통해 전신 투약이 가능하도록 설계되었으며, 동물 모델에서 24시간 후 장기별 약물 농도를 측정한 결과 대부분 종양 조직에서만 약물이 남아있었다. 특히 혈장에서 LCB39 농도는 매우 낮았으며 대사체는 검출되지 않아, 대사체의 전신 순환으로 인한 부작용 가능성은 낮을 것으로 판단한다. LCB39는 ADC, ICI 등과의 병용에서도 시너지 효과를 보임에 따라 병용 요법 개발 가능성도 클 것으로 예상된다. 특히 ICI 병용 요법 후 종양 세포를 다시 주입했음에도 종양 성장이 나타나지 않았으며 이는 CD8+T세포에 의한 면역 기억 반응이 주요 원인으로 추정된다.

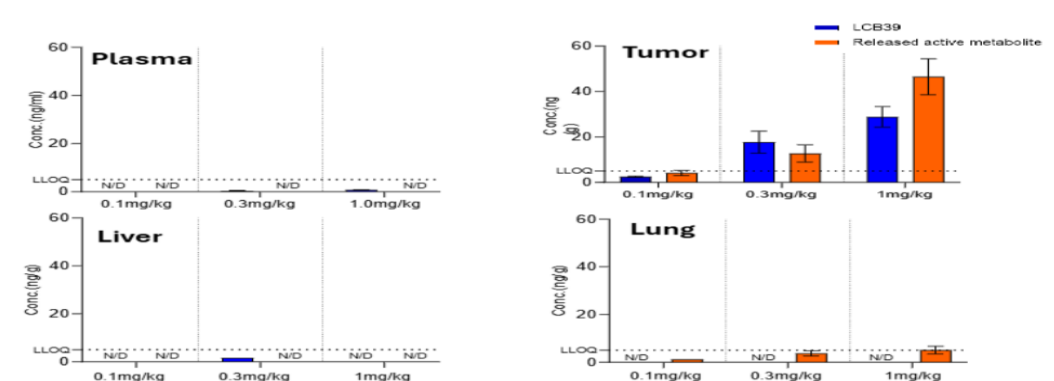
얼마전 동사는 와이바이오로직스로부터 ADC 후보 물질 개발을 위한 신규 항체 기술 도입 계약을 체결했으며 도입 항체에 LCB39를 적용한 AIC(Antibody Immunomodulator Conjugates)로 개발할 계획을 밝혔다. LCB39는 페이로드로도 활용 가치가 높으며 AIC 개발 진행에 따라 높은 가치 상승을 기대한다.

LCB39+ICI 병용 평가(+종양 기억 면역)



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

투약 후 약물 분포(투약 24시간 후)

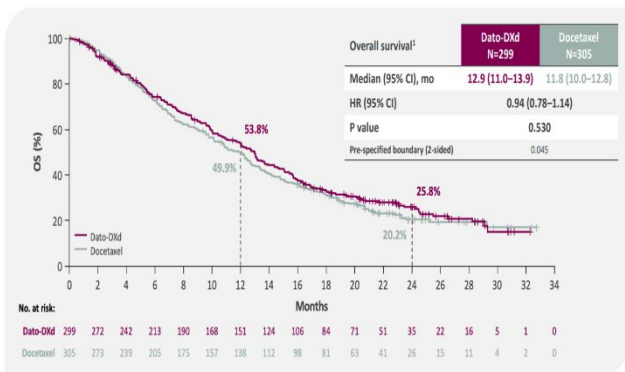


자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

LCB84는 AVANZAR 임상 이후 가치 상승 기대

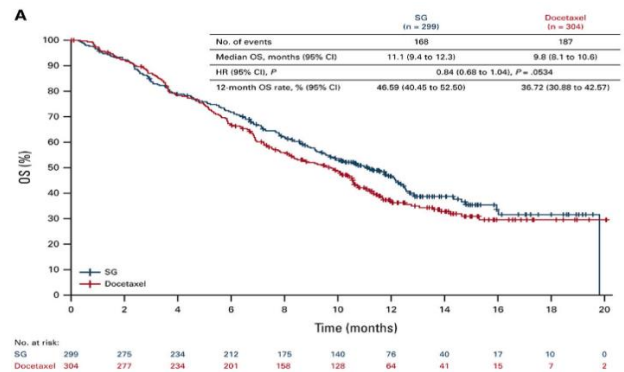
지난해 Datopotamab deruxtecan(Dato-DXd, Datroway)은 TROPION-Lung01(NSCLC, 2L+), TROPION-Breast01(TNBC, 2L+)에서 OS 개선을 보이지 못했으며 그에 앞서 Sacituzumab govitecan(SG, Trodelvy)도 EVOKE-01(NSCLC, 2L+)에서 유의미한 OS 차이를 보이지 못하면서 실패하면서 Trop-2 ADC들은 적응증 확보에 어려움을 겪었다. 그러나 지난 4월 ASCENT-04(TNBC, 1L)에서 SG+Pembrolizumab(Keytruda) 투약군이 대조군 대비 통계적으로 유의미한 결과를 보이면서 TNBC 1L으로의 적응증을 확대할 수 있을 것으로 예상된다. ASCENT-04에서 Topo1i ADC도 ICI 병용 요법에서 긍정적인 결과를 확인한 점도 Topo1i ADC와 ICI 병용 임상 결과들에서 긍정적인 요인으로 판단한다.

TROPION-Lung01 OS 결과(전체 환자)



자료: WCLC, 유안타증권 리서치센터

EVOKE-01 OS 결과



자료: ASCO, 유안타증권 리서치센터

Dato-DXd는 2H25 AVANZAR(NSCLC, 1L) 임상 결과를 공개할 예정으로 Dato-DXd+Durvalumab(Imfinzi)±Platinum와 Pembrolizumab+화학요법을 비교하는 임상이다. EGFR과 ALK 변이가 없는 NSCLC에서 Pembrolizumab+화학요법 투약 환자는 높은 비중을 차지하고 있는 점에서 AVANZAR 임상 결과에 따라 NSCLC 1L에서의 큰 변화가 예상된다. Gilead도 EVOKE-03(PD-L1≥50% NSCLC, 1L)에서 SG+Pembrolizumab+화학요법을 평가 중에 있다. MSD도 Kelun Biotech로부터 도입한 MK-2870(Trop-2 ADC)를 다양한 암종에 평가 중에 있다. TroFuse-007(PD-L1≥50% NSCLC 1L)에서 MK-2870+Pembrolizumab을 평가 중이다.

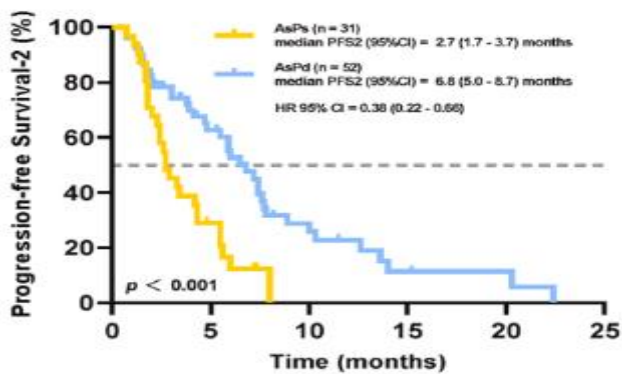
주요 Trop-2 ADC 비교

	Datroway	Trodely	MK-2870	LCB84
항체	Datopotamab	Sacituzumab	Sacituzumab	Hu2G10 mAb (Cleaved-activated Trop-2 표적)
페이로드	Deruxtecan (DXd, Topo1i)	Govitecan (SN38, Topo1i)	Tirumotecan (Topo1i)	MMAE (Microtubule inhibitor)
링커	Tetrapeptide	CL2A	CL2A	LBG Linker
DAR	4	7.6	7.4	4

자료: 각사, 유안타증권 리서치센터

동사가 개발 중인 Trop-2 ADC인 LCB84는 23년말 J&J에 L/O 되었으며 총 규모는 약 17억 달러(계약금 1억 달러)에 달한다. J&J 또한 LCB84의 주요 개발 암종은 NSCLC가 될 것으로 예상되며 현재 진행 중인 1/2상 임상에서 LCB84 단독 외에 LCB84+ICI 병용 코호트도 평가 중으로 AVANZAR 임상 결과에 따라 LCB84 가치는 더욱 커질 것으로 예상된다. AVANZAR에서 Dato-DXd 병용 요법이 통계적 유의성을 보일 경우 NSCLC에서 Trop-2 ADC+ICI 병용 요법 개발 경쟁은 더욱 심화될 것으로 예상되며 J&J에게도 LCB84의 중요성은 더욱 커질 것으로 판단한다. 주요 Trop-2 ADC들이 Topo1i ADC인 것은 LCB84에 긍정적인 요인으로 판단한다. 현재 앞서가고 있는 Trop-2 ADC 들이 1L 시장을 선점할 경우 후발 주자들의 시장성은 크게 낮아질 가능성이 크며 이는 NSCLC 1L 시장을 선점한 Pembrolizumab이 이미 보여준 바 있다. LCB84는 1L 시장 경쟁이 심화되더라도 2L 이상 시장에서 경쟁 약물 대비 강점이 있는 것으로 판단한다. HER2m BC에서 본 바와 같이 ADC 내성 환자들에서 다른 종류의 페이로드 ADC가 효과적인 모습을 보였으며 MMAE ADC인 점이 후속 치료제 시장에서 부각될 수 있을 것으로 전망한다.

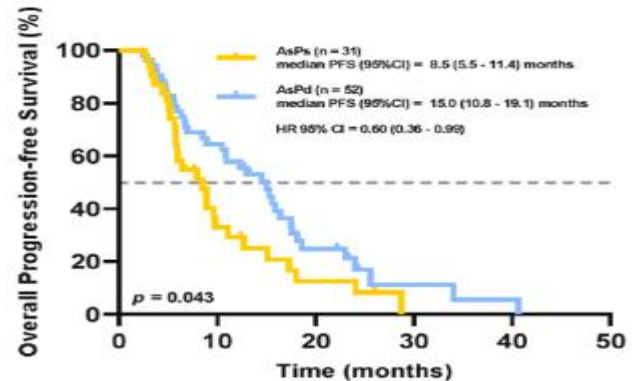
HER2(+) BC PFS2 비교



AsPs: Antibody similar, payload similar, AsPd(Antibody similar, payload different)

자료: The Breast, 유안타증권 리서치센터

HER2(+) BC 전체 PFS 비교



AsPs: Antibody similar, payload similar, AsPd(Antibody similar, payload different)

자료: The Breast, 유안타증권 리서치센터

매수 의견 및 목표 주가 15만원으로 커버리지 재개

매수 의견과 목표 주가 15만원으로 커버리지를 재개한다. 목표 주가는 임상 단계 파이프라인 중 LCB84(Trop-2 ADC), LCB14(HER2 ADC)의 가치만을 산정했으며 LCB71(ROR1 ADC)는 포함하지 않았다. LCB71은 R-CHOP 병용 요법으로 DLBCL 1L 시장을 목표로 개발 중에 있으며 유효성을 개선할 수 있을 것으로 예상된다. 다만, 경쟁 약물인 Polatuzumab Vedotin, Zilovetamab Vedotin이 모두 R-CHP(R-CHOP에서 Vincristine 제외)인데 반해 R-CHOP에 약물을 추가하고 있어 향후 유효성 개선과 함께 부작용 변화 확인이 필요할 것으로 판단한다. LCB84와 LCB14 가치는 미국 시장 매출액 산출 후 각각 Keytruda와 Herceptin의 지역별 매출 비중을 통해 글로벌 매출을 산출한 후 현가화 했다.

Dato-DXd, SG 등 Trop-2 ADC들이 TNBC, NSCLC 1L을 타겟으로 하고 있으며 HER2m BC 1L에서도 Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd, Enhertu)의 적응증 확대가 유력할 것으로 보이면서 1L에서 ADC 투약 환자 비중은 커질 것으로 예상된다. LCB84와 LCB14는 각각 MMAE와 MMAF를 페이로드로 사용하고 있으며 1L 경쟁이 어려워지더라도 2L에서 기존 투약 ADC들과 다른 기전의 페이로드로 효과적일 것으로 보이며 2L+ 시장에서 높은 경쟁력을 가질 것으로 전망한다.

리가캠바이오 목표 주가 산정

(단위: 십억원, 천주, 원)

부문	가치	비고
1. 파이프라인 가치	4,950	
A. LCB84	3,462	
- NSCLC	3,067	30년 출시 예상, 성공률 25.9% 적용
- TNBC	395	
B. LCB14	1,104	30년 출시 예상, 성공률 72.3% 적용
2. 플랫폼 가치	384	
- Millenium Pharma(Takeda)	85	잔여 마일스톤 할인
- Amgen	299	
3. 순차입금	-487	25년말 예상
4. 총 주식수	36,610	
5. 주당 가치	148,499	(1+2-3)/5
6. 목표 주가	150,000	

자료: 유안타증권 리서치센터

LCB84 NSCLC 매출 추정(US)

(단위: 천명, \$M)

	적용 비율	29E	30E	31E	32E		42E	43E	44E
LC	연 1% 성장	227	229	231	234	...	258	261	263
NSCLC	85%	193	195	197	201		220	222	224
mNSCLC	46.4%	90	90	91	92		102	103	104
IO sensitive (non-AGA)	70%	63	63	64	65		71	72	73
LCB84 M/S		BLA							
1L		0%	2%	5%	8%		20%	20%	20%
2L (ex. LCB84 1L)	후속 치료 90%	0%	9%	17%	23%		40%	40%	40%
LCB84 투약		0	7	15	21		41	41	41
매출액		0	1,119	2,207	3,076		6,097	6,158	6,220

자료: 유안타증권 리서치센터

LCB84 TNBC 매출 추정(US)

(단위: \$M)

	적용 비율	29E	30E	31E	32E		42E	43E	44E
BC	연 1% 성장	295	298	301	307	...	336	339	343
mBC	5.9%	17	18	18	18		20	20	20
TNBC	15%	3	3	3	3		3	3	3
LCB84 M/S		BLA							
1L		0%	1%	3%	5%		35%	35%	35%
2L (ex. LCB84 1L)		0%	15%	35%	49%		80%	80%	80%
LCB84 투약		0	0	1	1		2	2	2
매출액		0	57	138	198		477	482	487

자료: 유안타증권 리서치센터

LCB14 HER2+ BC 매출 추정(US)

(단위: \$M)

	적용 비율	29E	30E	31E	32E		42E	43E	44E
BC	연 1% 성장	295	298	301	307	...	336	339	343
mBC	5.9%	17	18	18	18		20	20	20
HER2+	20%	3	4	4	4		4	4	4
LCB14 M/S									
1L		0%	1%	4%	6%		18%	18%	18%
2L (ex. LCB14 1L)	후속 치료 90%	0%	15%	35%	49%		60%	60%	60%
LCB14 투약		0	1	1	2		3	3	3
매출액		0	76	189	270		428	432	437

자료: 유안타증권 리서치센터

리가캠바이오 (141080) 추정재무제표 (K-IFRS 연결)

손익계산서 (단위: 십억원)					
결산(12월)	2023A	2024A	2025F	2026F	2027F
매출액	34	126	218	309	349
매출원가	16	16	16	15	15
매출총이익	18	110	202	294	334
판매비	99	131	185	241	280
영업이익	-81	-21	17	53	55
EBITDA	-76	-16	21	57	58
영업외손익	5	30	17	17	18
외환관련손익	1	5	0	0	0
이자손익	5	19	16	16	17
관계기업관련손익	1	1	1	1	1
기타	-2	5	0	0	0
법인세비용차감전순이익	-76	9	34	70	73
법인세비용	-2	1	5	10	11
계속사업순이익	-74	8	29	60	62
중단사업순이익	0	0	0	0	0
당기순이익	-74	8	29	60	62
지배지분순이익	-74	8	29	60	62
포괄순이익	-74	6	29	60	62
지배지분포괄이익	-74	6	29	60	62

주: 영업이익 산출 기준은 기존 k-GAAP과 동일. 즉, 매출액에서 매출원가와 판매비만 차감

현금흐름표 (단위: 십억원)					
결산(12월)	2023A	2024A	2025F	2026F	2027F
영업활동 현금흐름	-62	78	103	134	141
당기순이익	-74	8	29	60	62
감가상각비	3	3	3	3	2
외환손익	0	-2	0	0	0
중속, 관계기업관련손익	-1	-1	-1	-1	-1
자산부채의 증감	-2	79	64	64	70
기타현금흐름	12	-9	8	8	8
투자활동 현금흐름	9	-457	-5	-35	-10
투자자산	-4	-125	-82	-81	-36
유형자산 증가 (CAPEX)	-1	-3	0	0	0
유형자산 감소	0	0	0	0	0
기타현금흐름	15	-330	77	46	26
재무활동 현금흐름	-2	443	-47	-47	-55
단기차입금	9	5	13	13	6
사채 및 장기차입금	-9	0	0	0	0
자본	4	478	0	0	0
현금배당	0	0	0	0	0
기타현금흐름	-6	-40	-60	-60	-60
연결범위변동 등 기타	0	1	32	26	2
현금의 증감	-55	66	82	78	79
기초 현금	118	63	129	211	289
기말 현금	63	129	211	289	367
NOPLAT	-81	-21	17	53	55
FCF	-64	76	103	134	141

자료: 유안타증권

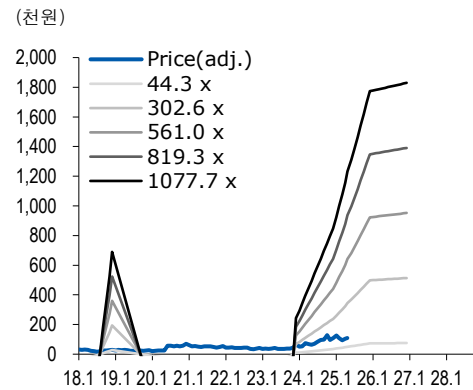
주: 1. EPS, BPS 및 PER, PBR은 지배주주 기준임
2. PER등 valuation 지표의 경우, 확정치는 연평균 주가 기준, 전망치는 현재주가 기준임
3. ROE,ROA의경우, 자본,자산 항목은 연초,연말 평균을 기준으로 함

재무상태표 (단위: 십억원)					
결산(12월)	2023A	2024A	2025F	2026F	2027F
유동자산	135	550	573	627	688
현금및현금성자산	63	129	211	289	367
매출채권 및 기타채권	19	28	38	53	59
재고자산	0	0	0	1	1
비유동자산	55	188	265	343	375
유형자산	25	25	22	20	17
관계기업등 지분관련자산	8	9	16	22	25
기타투자자산	11	140	215	289	322
자산총계	190	738	838	970	1,064
유동부채	37	117	185	253	283
매입채무 및 기타채무	23	26	27	28	29
단기차입금	12	0	0	0	0
유동성장기부채	0	0	0	0	0
비유동부채	4	5	9	12	14
장기차입금	0	0	0	0	0
사채	0	0	0	0	0
부채총계	41	122	194	265	297
지배지분	148	616	645	705	767
자본금	14	18	18	18	18
자본잉여금	98	572	572	572	572
이익잉여금	31	36	65	125	187
비지배지분	0	0	0	0	0
자본총계	148	616	645	705	767
순차입금	-97	-494	-487	-505	-552
총차입금	13	18	31	43	49

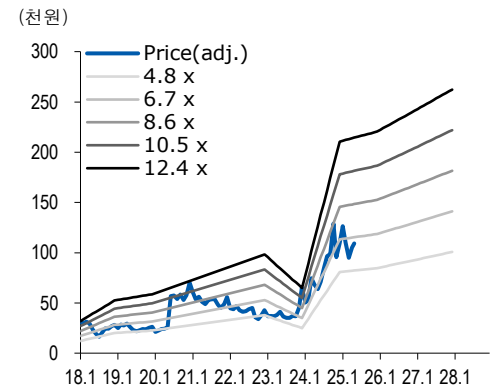
Valuation 지표 (단위: 원, 배, %)					
결산(12월)	2023A	2024A	2025F	2026F	2027F
EPS	-2,775	226	785	1,645	1,697
BPS	5,241	16,978	17,785	19,446	21,160
EBITDAPS	-2,721	-460	577	1,556	1,579
SPS	1,220	3,638	5,949	8,448	9,546
DPS	0	0	0	0	0
PER	-14.1	362.6	139.2	66.4	64.4
PBR	7.5	4.8	6.1	5.6	5.2
EV/EBITDA	-12.3	-147.3	166.3	61.4	59.7
PSR	32.0	22.5	18.4	12.9	11.4

재무비율 (단위: 배, %)					
결산(12월)	2023A	2024A	2025F	2026F	2027F
매출액 증가율 (%)	2.2	268.7	73.0	42.0	13.0
영업이익 증가율 (%)	적지	적지	흑전	216.6	2.5
지배순이익 증가율 (%)	적지	흑전	268.5	109.5	3.2
매출총이익률 (%)	52.1	87.3	92.8	95.0	95.6
영업이익률 (%)	-236.7	-16.6	7.7	17.2	15.6
지배순이익률 (%)	-215.9	6.2	13.2	19.5	17.8
EBITDA 마진 (%)	-223.0	-12.6	9.7	18.4	16.5
ROIC	-218.5	-685.1	-29.6	-52.0	-40.4
ROA	-33.3	1.7	3.6	6.7	6.1
ROE	-40.1	2.0	4.6	8.9	8.4
부채비율 (%)	27.9	19.9	30.1	37.6	38.7
순차입금/자기자본 (%)	-65.3	-80.2	-75.5	-71.7	-72.0
영업이익/금융비용 (배)	-153.0	-41.6	21.1	43.7	35.9

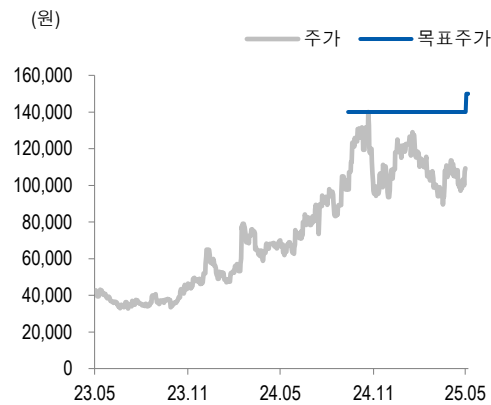
P/E band chart



P/B band chart



리가캠바이오 (141080) 투자등급 및 목표주가 추이



일자	투자 의견	목표가 (원)	목표가격 대상시점	과리율	
				평균주가 대비	최고(최저) 주가 대비
2025-05-22	BUY	150,000	1년		
2024-10-02	BUY	140,000	1년	-20.49	0.00
2023-09-21	1년 경과 이후		1년		
2022-09-21	Not Rated	-	1년		

자료: 유안타증권

주: 과리율 = (실제주가* - 목표주가) / 목표주가 X 100

* 1) 목표주가 제시 대상시점까지의 "평균주가"

2) 목표주가 제시 대상시점까지의 "최고(또는 최저) 주가"

구분	투자의견 비율(%)
Strong Buy(매수)	0
Buy(매수)	93.7
Hold(중립)	6.3
Sell(비중축소)	0
합계	100.0

주: 기준일 2025-05-21

※ 해외 계열회사 등이 작성하거나 공표한 리포트는 투자등급 비율 산정시 제외

Appendix

- 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며 타인의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인함. (작성자 : **하현수**)
- 당사는 자료공표일 현재 동 종목 발행주식을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료공표일 현재 해당 기업과 관련하여 특별한 이해관계가 없습니다.
- 당사는 동 자료를 전문투자자 및 제 3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사와 배우자는 자료공표일 현재 대상법인의 주식관련 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 종목 투자등급 (Guide Line): 투자기간 12개월, 절대수익률 기준 투자등급 4단계(Strong Buy, Buy, Hold, Sell)로 구분한다
- Strong Buy: +30%이상 Buy: 15%이상, Hold: -15% 미만 ~ +15% 미만, Sell: -15%이하로 구분
- 업종 투자등급 Guide Line: 투자기간 12개월, 시가총액 대비 업종 비중 기준의 투자등급 3단계(Overweight, Neutral, Underweight)로 구분
- 2014년 2월21일부터 당사 투자등급이 기존 3단계 + 2단계에서 4단계로 변경

본 자료는 투자자의 투자를 권유할 목적으로 작성된 것이 아니라, 투자자의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 작성된 참고 자료입니다. 본 자료는 금융투자분석사가 신뢰할만 하다고 판단되는 자료와 정보에 의거하여 만들어진 것이지만, 당사와 금융투자분석사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수는 없습니다. 따라서, 본 자료를 참고한 투자자의 투자의사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임하에 이루어져야 하며, 당사는 본 자료의 내용에 의거하여 행해진 일체의 투자행위 결과에 대하여 어떠한 책임도 지지 않습니다. 또한, 본 자료는 당사 투자자에게만 제공되는 자료로 당사의 동의 없이 본 자료를 무단으로 복제 전송 인용 배포하는 행위는 법으로 금지되어 있습니다.

와이바이오로직스 (338840)

pH 감응 항체, 안전성 개선 확인이 중요

특이적인 종양 미세환경

종양 미세 환경(TME)는 정상 세포 조직 환경과는 달리 낮은 pH와 높은 농도의 VEGF, Protease 등을 보이는 특징이 있음. 이런 특이성을 활용해 종양 세포에 선택적인 항체를 구현함으로써 정상 세포에 대한 독성을 낮출 수 있을 것으로 기대. pH에 따른 항체 결합력 차이나 항원 결합 부위의 masking을 통한 방법 등이 대표적. 최근 CytomX는 masking된 EpCAM ADC(CX-2051)의 초기 임상 결과를 발표했으며 G4 이상 부작용은 발생하지 않음. 모달리티는 다르나 지난해 Janux therapeutics와 Vir biotechnology의 masking 항체를 이용한 T cell engager의 임상 결과에서 우수한 안전성을 확인.

pH dependent 항체 결합력 변화 확인

AACR에서 동사는 pH 환경 차이에 따라 항원 결합력에서 차이를 보이는 pH dependent B7-H3 항체 및 ADC의 전임상 결과를 공개. Dependent 항체는 pH 6.0에 가까울수록 항원과 높은 결합력을 보였으며 pH 7.4에 가까워질수록 결합력 감소. 반면 non dependent 항체에서는 pH와 관계 없이 비슷한 항원 결합력 확인. ADC에서도 dependent 항체가 적용된 경우 pH 6.0과 pH 7.4에서의 IC50은 각각 0.011nM과 0.118nM로 약 10배 차이를 확인.

동물 모델에서 pH-dependent ADC와 non pH dependent ADC에서 종양 억제 효과는 큰 차이가 없었으며 MMAE 뿐만 아니라 DXd를 페이로드 사용한 경우에도 유사한 결과 확인. pH dependent ADC 적용은 페이로드와 관계 없이 적용 가능할 것으로 판단. 다만, 이번에 공개된 데이터에서 동물 모델의 체중 변화 등은 포함되어 있지 않아, 안전성 개선 여부 판단은 제한적. 향후 동물 모델에서의 체중 변화 등의 데이터 공개 및 초기 임상 단계에서 우수한 안전성이 확인된다면 해당 항체 및 동사 pH dependent 항체 발굴 기술 전반적인 가치 상승 기대.



하현수 제약/바이오
hyunsoo.ha@yuantakorea.com

NOT RATED (M)

목표주가 -원 (M)

직전 목표주가 -원

현재주가 (5/21) **10,160원**

상승여력 -

시가총액	1,502억원
총발행주식수	14,932,516주
60일 평균 거래대금	13억원
60일 평균 거래량	156,819주
52주 고/저	13,040원 / 5,480원
외인지분율	2.23%
배당수익률	0.00%
주요주주	박영우 외 3인

주가수익률 (%)	1개월	3개월	12개월
절대	32.8	30.8	15.7
상대	31.3	40.0	35.4
절대 (달러환산)	35.9	35.2	13.7

Forecasts and valuations (K-IFRS 연결)

(십억원, 원, %, 배)

결산 (12월)	2021A	2022A	2023A	2024A
매출액	5	4	3	6
영업이익	-17	-19	-10	-8
지배순이익	-17	-19	-21	-6
PER	0.0	0.0	-8.7	-23.1
PBR	0.0	0.0	9.2	8.2
EV/EBITDA	0.7	0.5	-23.7	-21.5
ROE	-57.9	-92.3	-116.9	-30.8

자료: 유안타증권

금융투자분석사의 확인 및 중요 공시는 Appendix 참조

정상 조직과 다른 종양 조직 환경

일반적으로 정상적인 조직은 약 염기성(~pH 7.4)를 나타내며 구조적으로도 안정적인 형태를 유지하고 있다. 반면 종양 조직에서는 종양 조직의 급격한 분열 등으로 인해 구조적으로도 특이한 형태를 가지며 낮은 산소 농도 및 영양 상태 등을 보이는 등 차이가 있다. 또한 종양 미세 환경(Tumor Microenvironment, TME)에서의 pH는 6.8 내외로 정상 조직 환경과는 달리 약산성을 나타내는 특징이 있다. 종양 세포는 성장에 유리한 주변 환경을 만들기 위해 세포 외 기질(Extracellular Matrix, ECM)을 분해하는 효소(Protease)를 분비하며 부족한 산소와 영양분을 공급받기 위해 VEGF와 같은 혈관 신생 인자를 분비함으로써 신생 혈관 생성을 촉진한다.

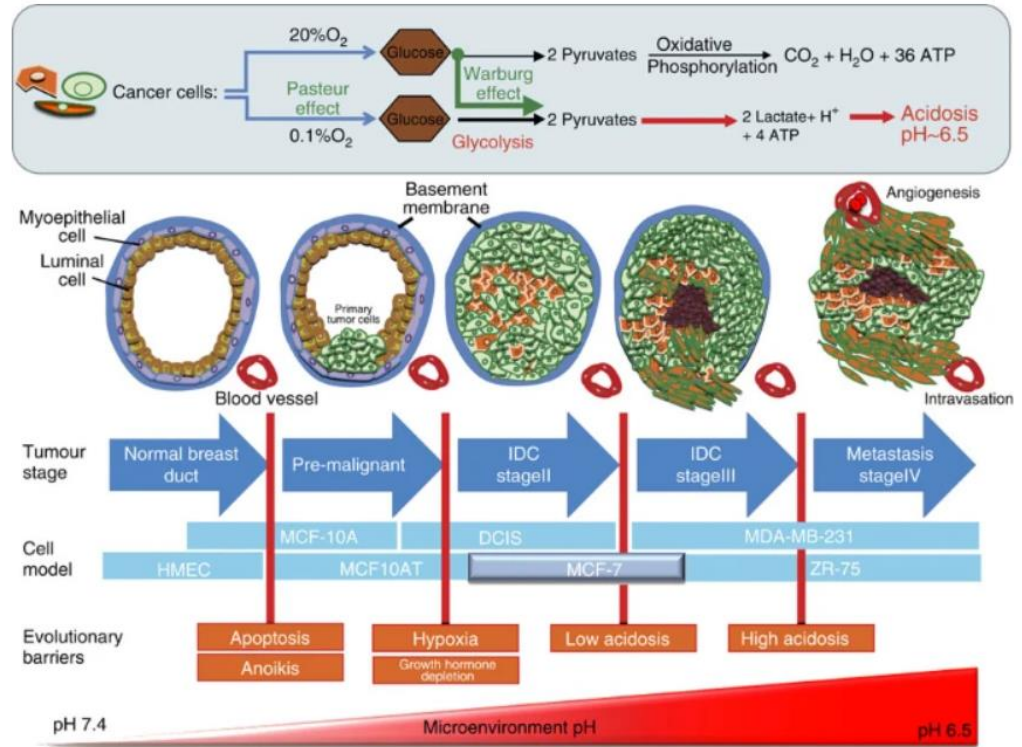
정상 조직 주변과 구분되는 TME의 특성은 종양 조직에 더욱 선택적인 항체 개발 방법으로 활용되고 있다. 낮은 pH 환경에서 우수한 항원 결합력을 가지는 항체 발굴 또는 항체 Masking을 통해 낮은 pH 환경이나 높은 Protease 농도에서 Masking이 벗겨지도록 설계된 항체 등이 종양 조직 특이성을 이용해 안전성을 개선할 수 있을 것으로 기대를 받고 있다.

정상 조직과 종양 조직 환경 비교

Feature	Normal Tissue Environment	Tumor Microenvironment
Tissue architecture	Normal	Abnormal
Chronic Inflammation	No	Yes
Macrophage	Normal macrophage	Tumor-associated macrophage
Tumor immunity	Immunosupportive	Immunosuppressive
Platelet	Inactivated	Activated
Level of oxygen	Normoxia	Hypoxia
pH	~7.4	~6.7-7.1
Fibroblast	Normal fibroblast	Carcinoma-associated fibroblast
Extracellular matrix	Homeostasis	Remodeled and fibrosis
Nutritional state	Normal	Lack of nutrition
Blood vessel	Mature, well organization with pericytes	Immature, poor organization, pericyte-poor

자료: Intergrative Cancer Therapies, 유안타증권 리서치센터

종양 진행에 따른 산성화



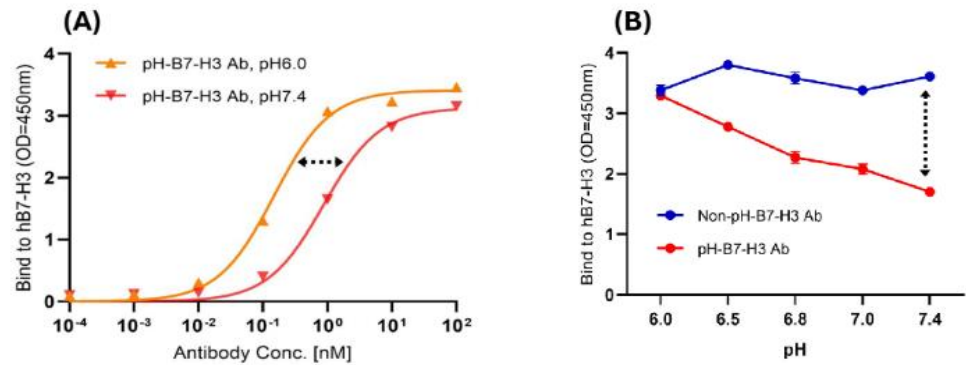
자료: Nature communications, 유안타증권 리서치센터

pH 환경 변화로 인한 결합력 차이 확인한 AR153

AACR에서 동사는 pH-dependent B7-H3 항체의 전임상 실험 결과를 발표했다. pH-dependent 항체는 pH 6.0 에서는 타겟 항원인 B7-H3와 높은 결합력을 보였으나 pH 7.4에서는 결합력이 약 1/10 수준으로 떨어졌다. pH가 높아질수록 결합력이 감소했으며, non pH-dependent 항체는 pH 변화와 관계없이 유사한 결합력을 보였다.

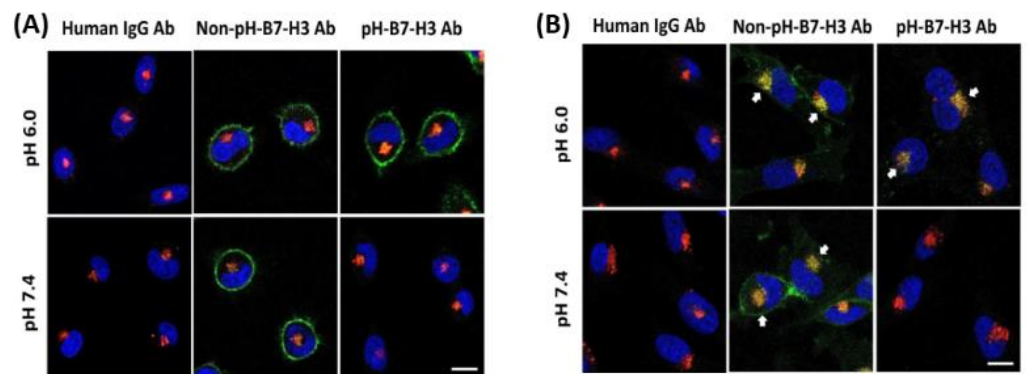
현미경을 통한 세포 이미지에서도 pH-dependent 항체는 pH 6.0에서는 세포 주변에 결합된 형태를 보이는 것이 확인되었으며 처리 후 24시간 후 측정된 사진에서 세포질로 들어간 상태도 확인되었다. 반면 pH 7.4 환경에서는 결합된 형태를 보이지 않았다.

pH 환경에 따른 항체 결합력 변화



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

pH 환경에 따른 항체 결합 이미지



A: 처리후 0hr, B: 처리 후 24hr

자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

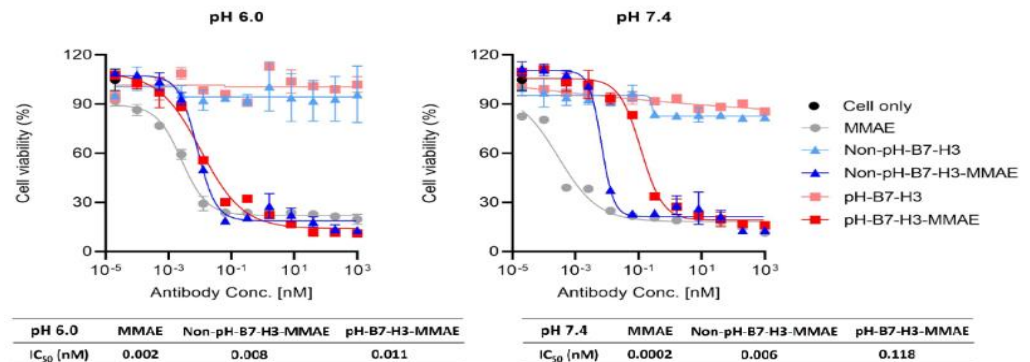
안전성 개선 효과 확인 후 가치 상승 기대

이번 발표에서 pH-dependent 항체를 적용한 ADC의 종양 억제 효과도 공개되었다. 세포 실험에서도 단일 항체와 마찬가지로 pH 환경에 따라 다른 결과를 보였다. pH 6.0에서는 pH-dependent ADC의 IC₅₀은 0.011nM로 non pH dependent ADC의 0.008nM과 큰 차이가 없었으나 pH 7.4에서 IC₅₀은 0.118nM로 10배 이상 높아졌다. Non pH dependent ADC는 0.006으로 pH 환경 변화에 따른 IC₅₀ 농도 변화가 거의 없었다.

동물 모델에서 pH-dependent ADC와 non pH-dependent ADC 간 종양 억제 효과에서 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 MMAE ADC와 DXd ADC에서 같은 결과를 보이면서 페이로드에 상관없이 두 항체가 유사한 종양 억제 효과를 나타냈다. 동물 모델에서의 PK 분석에서 pH-dependent ADC는 더 느린 혈중 농도 감소를 보였으며 이는 non dependent 항체와 달리 정상 세포 내로의 ADC 이동 가능성이 낮기 때문으로 추정된다. 다만, 이번에 공개된 데이터에서 동물 모델의 체중 변화 등의 결과는 포함되지 않아 부작용 감소 등을 확인하기에는 다소 제한적이다.

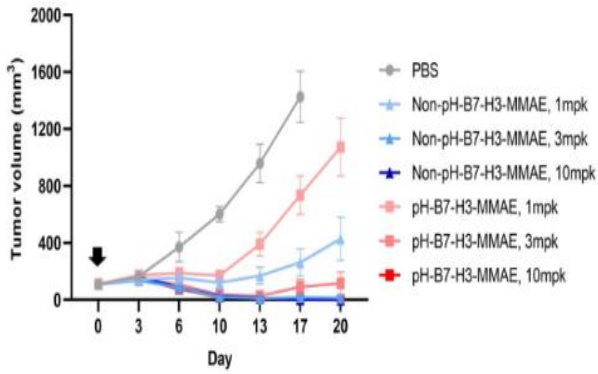
동물 모델이나 더 나아가서 초기 임상 결과에서 pH dependent 항체를 적용으로 안전성이 개선되는 점이 확인된다면 AR153 뿐만 아니라 동사의 pH dependent 항체 발굴 기술에 대한 전반적인 가치 상승으로 이어질 것으로 예상된다.

pH 별 세포 독성 실험



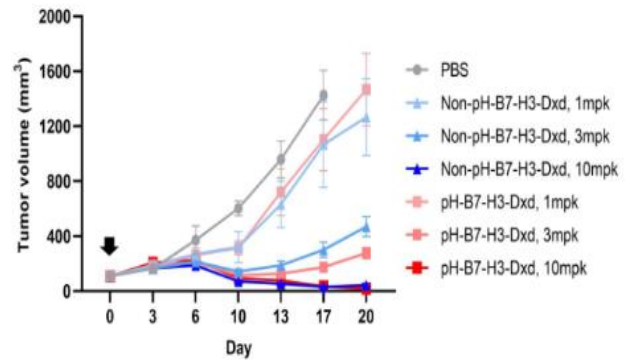
자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

동물 모델에서 항종양 효과(MMAE ADC)



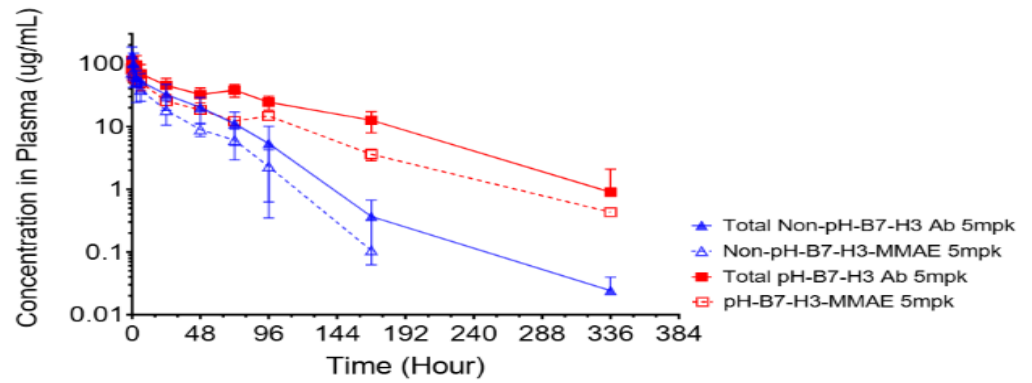
자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

동물 모델에서 항종양 효과(DXd ADC)



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

PK 프로파일(동물 모델)



자료: AACR, 유안타증권 리서치센터

와이바이오로직스 (338840) 추정재무제표 (K-IFRS 연결)

손익계산서 (단위: 십억원)					
결산(12월)	2020A	2021A	2022A	2023A	2024A
매출액	7	5	4	3	6
매출원가	1	2	3	1	1
매출총이익	6	2	1	2	4
판매비	14	20	20	13	13
영업이익	-8	-17	-19	-10	-8
EBITDA	-7	-15	-16	-8	-6
영업외손익	-2	0	0	-11	2
외환관련손익	0	0	0	0	0
이자손익	0	0	0	0	0
관계기업관련손익	0	0	0	0	0
기타	-2	0	0	-11	2
법인세비용차감전순이익	-10	-17	-19	-21	-6
법인세비용	0	0	0	0	0
계속사업순이익	-10	-17	-19	-21	-6
중단사업순이익	0	0	0	0	0
당기순이익	-10	-17	-19	-21	-6
지배지분순이익	-10	-17	-19	-21	-6
포괄순이익	-10	-17	-19	-21	-6
지배지분포괄이익	-10	-17	-19	-21	-6

주: 영업이익 산출 기준은 기존 k-GAAP과 동일. 즉, 매출액에서 매출원가와 판매비만 차감

현금흐름표 (단위: 십억원)					
결산(12월)	2020A	2021A	2022A	2023A	2024A
영업활동 현금흐름	-11	-9	-10	-8	-4
당기순이익	-10	-17	-19	-21	-6
감가상각비	1	2	3	2	2
외환손익	0	0	0	0	0
중속, 관계기업관련손익	0	0	0	0	0
자산부채의 증감	-6	4	2	-2	0
기타현금흐름	3	2	3	13	0
투자활동 현금흐름	-1	-8	-1	4	-5
투자자산	0	0	0	0	0
유형자산 증가 (CAPEX)	-1	-8	-1	0	-3
유형자산 감소	0	0	0	1	0
기타현금흐름	0	0	0	3	-3
재무활동 현금흐름	20	0	7	12	-2
단기차입금	0	0	0	0	-2
사채 및 장기차입금	0	0	0	-2	0
자본	20	0	0	14	0
현금배당	0	0	0	0	0
기타현금흐름	0	0	7	0	0
연결범위변동 등 기타	0	0	0	0	0
현금의 증감	8	-17	-4	8	-11
기초 현금	26	33	17	13	21
기말 현금	33	17	13	21	9
NOPLAT	-8	-17	-19	-10	-8
FCF	-13	-18	-15	-10	-9

자료: 유안타증권

주: 1. EPS, BPS 및 PER, PBR은 지배주주 기준임
2. PER 등 valuation 지표의 경우, 확정치는 연평균 주가 기준, 전망치는 현재주가 기준임
3. ROE, ROA의 경우, 자본, 자산 항목은 연초, 연말 평균을 기준으로 함

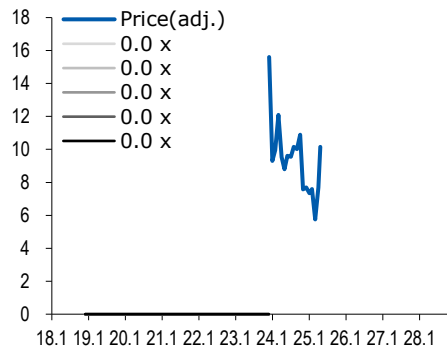
재무상태표 (단위: 십억원)					
결산(12월)	2020A	2021A	2022A	2023A	2024A
유동자산	38	20	18	22	12
현금및현금성자산	33	17	13	21	9
매출채권 및 기타채권	0	1	1	1	0
재고자산	0	0	0	0	0
비유동자산	12	18	11	9	9
유형자산	10	17	11	8	7
관계기업 등 지분관련자산	0	0	0	0	0
기타투자자산	0	1	0	0	0
자산총계	50	38	29	30	22
유동부채	14	6	16	6	2
매입채무 및 기타채무	1	3	3	1	0
단기차입금	0	0	0	2	0
유동성장기부채	0	3	5	0	1
비유동부채	5	4	1	1	1
장기차입금	5	3	0	1	0
사채	0	0	0	0	0
부채총계	19	10	17	7	3
지배지분	31	28	12	23	18
자본금	6	6	6	7	7
자본잉여금	80	93	93	123	124
이익잉여금	-57	-74	-93	-114	-120
비지배지분	0	0	0	0	0
자본총계	31	28	12	23	18
순차입금	-28	-11	-8	-18	-11
총차입금	5	6	5	3	1

Valuation 지표 (단위: 원, 배, %)					
결산(12월)	2020A	2021A	2022A	2023A	2024A
EPS	-1,003	-1,403	-1,530	-1,667	-436
BPS	2,511	2,316	928	1,570	1,229
EBITDAPS	-584	-1,228	-1,283	-580	-430
SPS	600	396	335	259	386
DPS	0	0	0	0	0
PER	0.0	0.0	0.0	-8.7	-23.1
PBR	0.0	0.0	0.0	9.2	8.2
EV/EBITDA	4.3	0.7	0.5	-23.7	-21.5
PSR	0.0	0.0	0.0	56.0	26.1

재무비율 (단위: 배, %)					
결산(12월)	2020A	2021A	2022A	2023A	2024A
매출액 증가율 (%)	399.1	-28.0	-14.4	-16.2	65.6
영업이익 증가율 (%)	적지	적지	적지	적지	적지
지배순이익 증가율 (%)	적지	적지	적지	적지	적지
매출총이익률 (%)	84.8	49.3	32.2	68.7	75.9
영업이익률 (%)	-119.3	-358.2	-453.7	-291.5	-146.6
지배순이익률 (%)	-149.0	-352.2	-453.1	-599.9	-111.8
EBITDA 마진 (%)	-97.5	-310.5	-382.3	-223.9	-111.2
ROIC	-79.6	-133.1	-135.0	-98.7	-107.4
ROA	-23.0	-38.8	-55.7	-70.0	-24.8
ROE	-53.1	-57.9	-92.3	-116.9	-30.8
부채비율 (%)	62.9	34.5	138.5	29.4	18.4
순차입금/자기자본 (%)	-91.8	-38.6	-65.4	-76.9	-61.9
영업이익/금융비용 (배)	-18.0	-151.4	-182.0	-70.6	-196.7

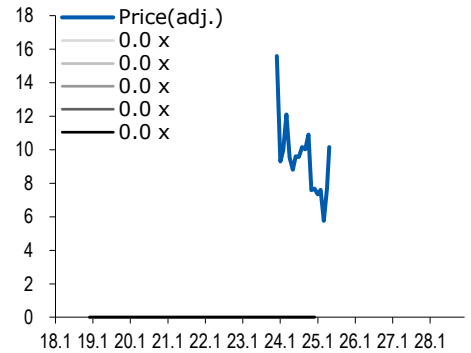
P/E band chart

(천원)



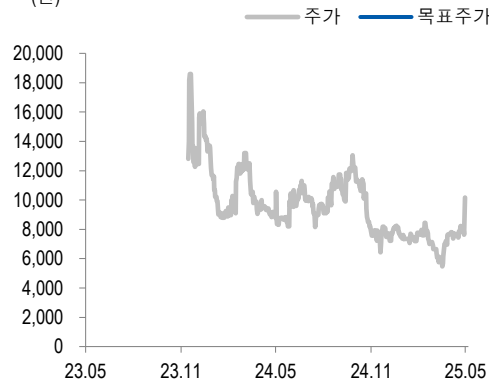
P/B band chart

(천원)



와이바이오로직스 (338840) 투자등급 및 목표주가 추이

(원)



일자	투자 의견	목표가 (원)	목표가격 대상시점	과리율 평균주가 대비	최고(최저) 주가 대비
2025-05-22	Not Rated	-	1년		
2025-01-29	1년 경과 이후		1년		
2024-01-29	Not Rated	-	1년		

자료: 유안타증권

주: 과리율 = (실제주가* - 목표주가) / 목표주가 X 100

* 1) 목표주가 제시 대상시점까지의 "평균주가"

2) 목표주가 제시 대상시점까지의 "최고(또는 최저) 주가"

구분	투자의견 비율(%)
Strong Buy(매수)	0
Buy(매수)	93.7
Hold(중립)	6.3
Sell(비중축소)	0
합계	100.0

주: 기준일 2025-05-22

※ 해외 계열회사 등이 작성하거나 공표한 리포트는 투자등급 비율 산정시 제외

Appendix

- 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며 타인의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인함. (작성자 : **하현수**)
- 당사는 자료공표일 현재 동 종목 발행주식을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료공표일 현재 해당 기업과 관련하여 특별한 이해관계가 없습니다.
- 당사는 동 자료를 전문투자자 및 제 3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사와 배우자는 자료공표일 현재 대상법인의 주식관련 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 종목 투자등급 (Guide Line): 투자기간 12개월, 절대수익률 기준 투자등급 4단계(Strong Buy, Buy, Hold, Sell)로 구분한다
- Strong Buy: +30%이상 Buy: 15%이상, Hold: -15% 미만 ~ +15% 미만, Sell: -15%이하로 구분
- 업종 투자등급 Guide Line: 투자기간 12개월, 시가총액 대비 업종 비중 기준의 투자등급 3단계(Overweight, Neutral, Underweight)로 구분
- 2014년 2월21일부터 당사 투자등급이 기존 3단계 + 2단계에서 4단계로 변경

본 자료는 투자자의 투자를 권유할 목적으로 작성된 것이 아니라, 투자자의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 작성된 참고 자료입니다. 본 자료는 금융투자분석사가 신뢰할만 하다고 판단되는 자료와 정보에 의거하여 만들어진 것이지만, 당사와 금융투자분석사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수는 없습니다. 따라서, 본 자료를 참고한 투자자의 투자의사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임하에 이루어져야 하며, 당사는 본 자료의 내용에 의거하여 행해진 일체의 투자행위 결과에 대하여 어떠한 책임도 지지 않습니다. 또한, 본 자료는 당사 투자자에게만 제공되는 자료로 당사의 동의 없이 본 자료를 무단으로 복제 전송 인용 배포하는 행위는 법으로 금지되어 있습니다.

Bicycle Therapeutics (BCYC)

항체와 경쟁하는 이중 고리 펩타이드

독특한 구조 가진 이중 고리형 펩타이드

Bicycle Therapeutics는 이중 고리형 구조(Bicycle molecule)의 펩타이드를 적용한 PDC, RPT 등을 개발하는 기업. 고리형 펩타이드는 선형 펩타이드에 비해 혈중 안정성 등이 우수한 장점이 있으며 Bicycle molecule은 선형 펩타이드에 비해서도 표적 단백질과 결합 표면적이 넓어 결합력이 우수한 장점이 있음.

펩타이드는 수십개의 아미노산으로 되어 있어 항체에 비해 분자 크기가 작아 빠른 조직 침투율, 전신 노출 최소화 등에서 장점이 있으며, 합성을 통한 생산도 가능해 비용 효율적.

Zelenectide Pevedotin, PoC 중인 리드 파이프라인

Zelenectide Pevedotin(Zele)는 Nectin-4 표적 PDC로 Enfortumab Vedotin (EV)와 표적, 페이로드가 동일하나 펩타이드와 항체라는 차이점이 있음. Duravelo-1(P1)에서 Zele는 mUC 2L+과 naïve mUC(+Pembrolizumab)에서 ORR은 각각 45%, 50%를 기록했으며 동일한 환자군을 대상으로한 EV의 허가 임상인 EV-301(mUC 2L+), EV-302(mUC 1L)에서의 ORR과 큰 차이를 보이지 않았으며, 부작용 측면에서도 중증 말초 신경 장애 등이 나타나지 않으면서 안전성에서 경쟁 가능성을 확인.

가속 승인을 목표로 Duravelo-2 임상을 진행 중으로 2H25 상업화 용량/용법을 확정할 예정이며 27년 임상 결과를 근거로 가속 승인 신청 목표. EV+Pembrolizumab은 현재 mUC 1L의 표준 요법으로 EV에 대비 비열등한 효과와 안전성에서 경쟁력을 확인한다면 블록버스터 약물로의 가능성 높은 것으로 판단.

Novartis, Bayer 등과 RPT 공동 연구 계약을 체결해 진행 중으로 방사성 동위 원소를 사용하는 RPT에서는 빠른 조직 침투가 가능한 펩타이드가 유리한 것으로 판단. 선형 펩타이드 및 고리형 펩타이드 대비 우수한 항원 결합력에서 장점을 가지고 있어 RPT에서 우수한 모달리티 경쟁력 기대.



하현수 제약/바이오
hyunsoo.ha@yuantakorea.com

NOT RATED (I)

목표주가

-달러 (I)

직전 목표주가

-달러

현재주가 (5/20)

8.51달러

상승여력

-

시가총액	4억달러
총발행주식수	14,932,516주
90일 평균 거래대금	3,221,029달러
90일 평균 거래량	351,341주
52주 고/저	28.67달러 / 6.10달러
배당수익률	0.00%
주요주주	
1. BAKER BROS ADVISORS	22.8%
2. POINT72	7.8%

주가수익률 (%)	1개월	3개월	12개월
절대	13.3	-27.0	-60.6

Forecasts and valuations (K-IFRS 연결)

(백만달러, 달러, %, 배)

결산 (12월)	2021	2022	2023	2024
매출액	12	14	27	35
영업이익	-66	-117	-190	-210
지배순이익	-67	-113	-181	-169
PER	-	-	-	-
PBR	5.2	3.3	2.1	1.2
EV/EBITDA	-	-	-	-
ROE	-30.3	-36.5	-56.3	-29.0

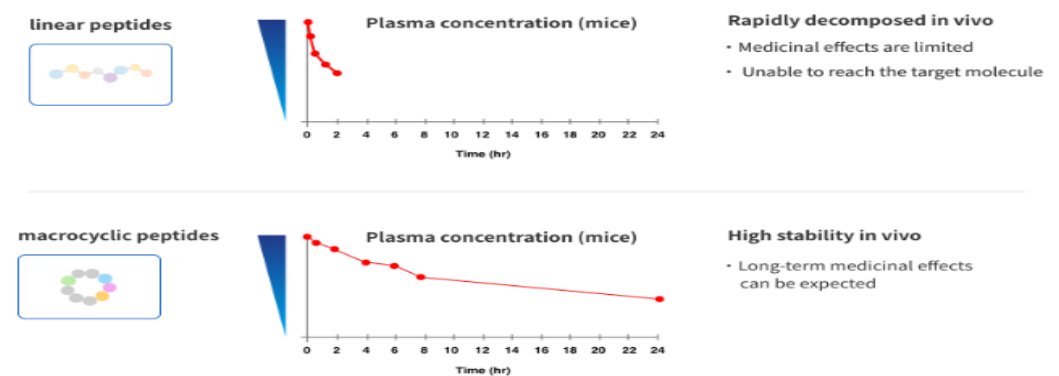
자료: 유안타증권

금융투자분석사의 확인 및 중요 공시는 Appendix 참조

독특한 구조의 이중 고리형 펩타이드

고리형 펩타이드(Cyclic peptide)는 아미노산 사슬의 양 끝을 화학적 구조를 통해 연결함으로써 양 끝이 노출된 형태의 선형 펩타이드(Linear peptide)보다 혈중에서 효소에 의한 저항성이 크며 안정성이 우수한 장점이 있다. 얼마전 AstraZeneca는 중국 Syneron Bio의 Synova 플랫폼을 적용해 거대 고리형 펩타이드(Macrocyclic peptide) 치료제 개발 계약(최대 34억 달러)을 체결했으며, 지난해 초 MSD도 Unnatural Products와 연구, 개발 계약(총 2.2억 달러)를 체결하는 등 고리형 펩타이드를 주요 모달리티로 주목하고 있다.

선형 펩타이드와 고리형 펩타이드 비교



자료: PeptiDream, 유안타증권 리서치센터

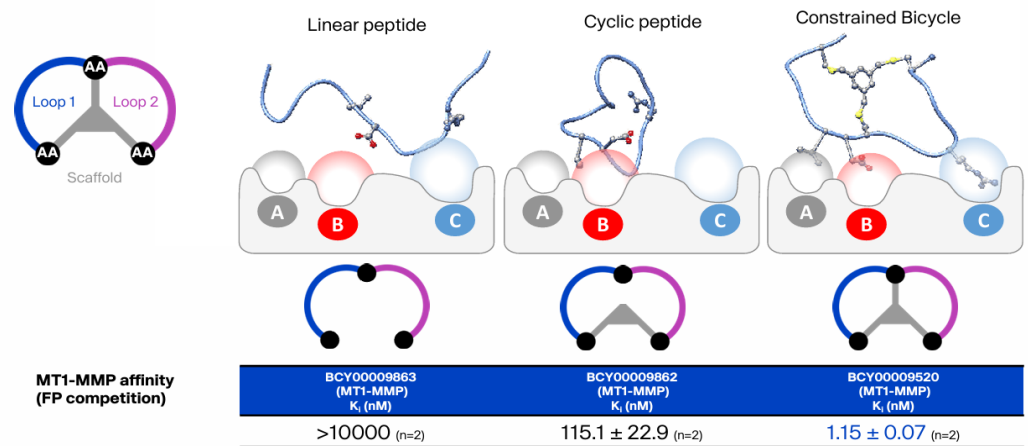
Bicycle therapeutics(이하 Bicycle)는 스캐폴드 구조를 통해 고리형 펩타이드 2개가 붙어 있는 이중 고리 구조를 개발하는 기업으로 이중 고리 구조가 바퀴가 2개인 자전거 모양과 유사해서 Bicycle molecule로 불린다. Bicycle molecule은 고리형 펩타이드보다 표적 항원과 닿는 표면적이 크며 결합력이 우수한 장점이 있다. 결합력이 우수하면서도 20여개 내외의 아미노산 서열로 구성되어 분자 크기가 작으며, 작은 분자 크기로 인해 빠른 조직 침투가 가능하다. 또한 전신 노출을 최소화할 수 있어 Off target 독성을 낮출 수 있으며 화학적 합성이 가능한 이점도 가지고 있다.

모달리티별 비교

	Bicycle	Small Molecule	Antibody
Molecular weight	1.5~2kDa	<0.8kDa	>150kDa
Specificity	High	Low	High
Chemical synthesis	Yes	Yes	No
Tissue penetration	Rapid	Rapid	Slow
Protein-Protein interaction	Yes	No	Yes
Route of elimination	Renal	Liver	Liver

자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

펩타이드 별 결합력 비교



자료: PEGS, 안타증권 리서치센터

Bicycle 은 PDC(Peptide Drug Conjugates), RPT(Radiopharmaceutical Therapy), TCE(T cell Engager) 등 다양한 모달리티에서 Bicycle molecule 을 적용한 파이프라인을 개발 중으로 현재의 항체나 펩타이드의 단점을 보완한 모달리티가 될 것으로 기대한다.

Bicycle therapeutics 주요 파이프라인 현황

Target	Molecule	Study	Indication	Discovery	IND-Ready	Early-Stage Development	Late-Stage Development
Nectin-4	zelenectide pervedotin	Duravelo-1	1L mUC combo with pembro				
		Ph1/2 open label, all comers	2L+ mUC				
			2L+ breast cancer				
			2L+ lung cancer				
		Duravelo-2	1L mUC				
		Ph2/3 pivotal trial, combo with pembro	2L+ mUC				
	BT7480	Duravelo-3	2L+ HR+/Her2-				
		Planned Ph1/2 open label, NECTIN4-amplified breast cancer	2L+ TNBC				
		Duravelo-4	2L+ squamous NSCLC				
		Planned Ph1/2 open label, NECTIN4-amplified lung cancer	2L+ non-squamous NSCLC				
		Duravelo-5	2L+ HNSCC				
EphA2	BT5528	Ph1/2 combo with nivolumab	2L+ mUC				
	⁶⁸ Ga imaging agent	Ph1/2 open label	2L+ multi-tumor				
MT1-MMP	⁶⁸ Ga imaging agent	Utility study	All comers				
	Theranostic	Open label	All comers				

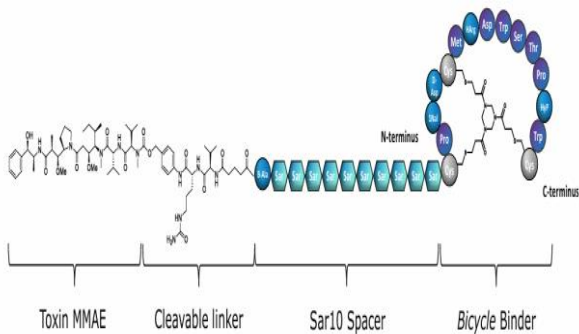
자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

리드 파이프라인은 Nectin-4 PDC

현재 가장 개발 단계가 빠른 파이프라인으로는 Zelenectide pevedotin(Zele, BT8009)가 있으며 Nectin-4를 표적 항원으로 하는 PDC 약물이다. 승인된 Nectin-4 표적 항암제로는 화이자/아스텔라스의 Enfortumab Vedotin(EV, Padcev)가 있으며 mUC에서 1L(+Pembrolizumab)과 2L+(Mono)로 사용되고 있다.

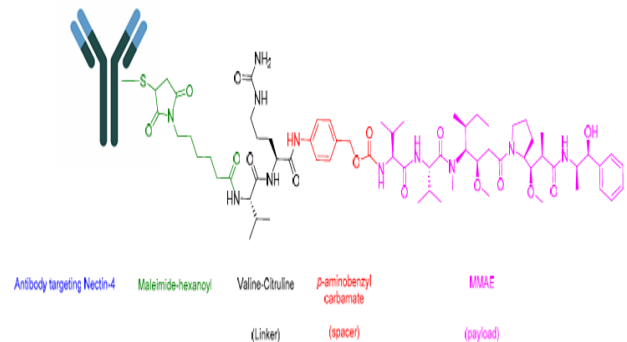
Zele와 EV는 동일한 Nectin-4를 표적 항원으로 하고 있으며 사용된 페이로드가 MMAE로 동일하다. 다만 두 약물의 주된 차이점은 표적 항원인 Nectin-4와 결합할 수 있는 모달리티가 펩타이드와 항체로 다르다. 결합 모달리티를 제외한 대부분의 구조 및 물질이 비슷하기 때문에 Zele와 EV 비교를 통해 PDC와 ADC의 비교가 가능할 것으로 기대한다.

Zelenectide Pevedotin 구조



자료: Bicycle Therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Enfortumab Vedotin 구조

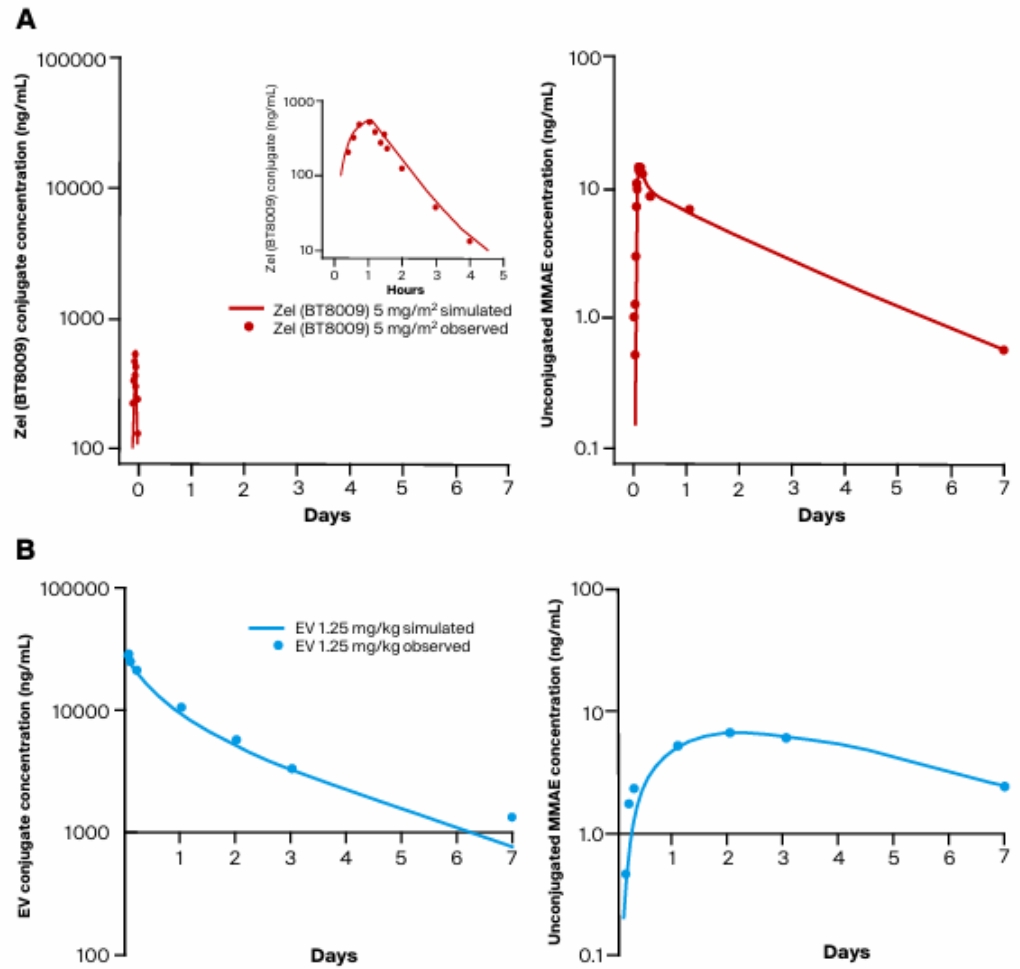


자료: Cancers, 유안타증권 리서치센터

지난해 ASCO에서 발표된 자료에 의하면 Zele는 투약 후 빠르게 체내에서 소실되는 반면 혈중 MMAE 농도는 오랜 기간 유지되는 모습을 보였다. 알려진 EV의 PK 데이터와 비교시에도 혈중 MMAE 농도에서는 차이가 크지 않았으나 EV는 혈액에서 오랜 기간 유지되는 모습을 보였다. PDC는 빠른 종양 조직 침투와 빠르게 체내에서 제거되는 특징 등으로 인해 전신 노출을 줄일 수 있어 ADC보다 안전성에서 우수할 것으로 예상된다. 결국 ADC와 경쟁에서 앞서기 위해서는 안전성을 높이는 한편 유효성에서 비슷한 수준 이상을 보여줄 필요가 있을 것으로 판단한다.

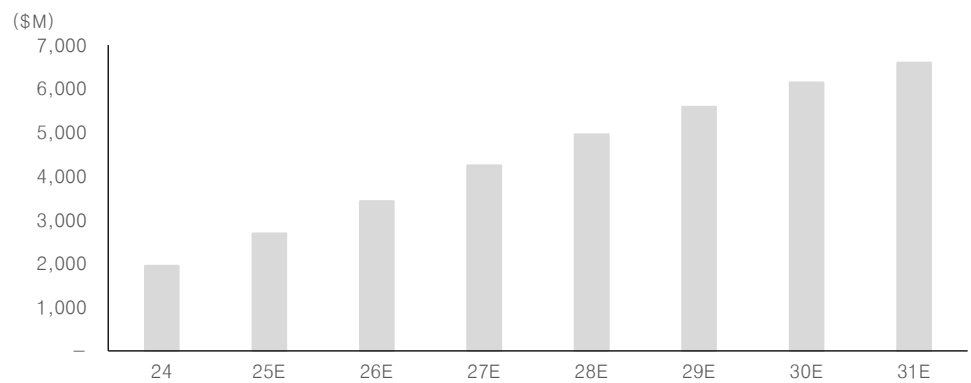
EV+Pembrolizumab(Keytruda)는 24년 Naïve mUC 환자 대상으로 적응증을 확대했으며 EV-302 임상에서의 고무적인 결과를 바탕으로 NCCN 등 주요 가이드라인에서 표준 요법으로 권고되고 있다. EV는 24년 약 20억 달러의 글로벌 매출을 기록했으며 Global data에 따른 2030년 60억 달러까지 매출이 증가할 것으로 예상된다. 임상 단계에서 경쟁력이 확인된다면 Zele 또한 블록버스터 약물로 성장할 가능성이 큰 것으로 판단한다.

Zel와 EV PK 결과 비교(간접 비교)



자료: ASCO, 유안타증권 리서치센터

EV 매출 전망

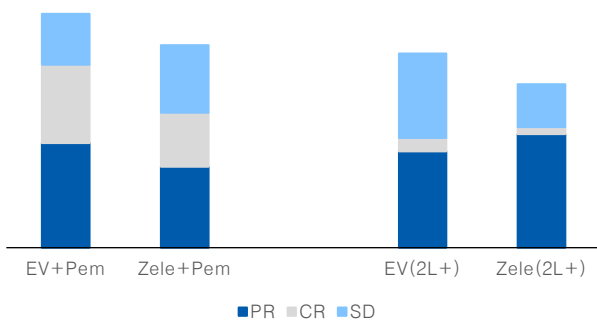


자료: Global data, 유안타증권 리서치센터

Zelev는 초기 임상인 Duravelo-1을 포함한 총 5개의 임상을 진행하고 있으며 Duravelo-1에서는 mUC 1L과 2L+, BC 2L+, LC 2L+으로 총 4가지 환자군을 대상으로 임상 시험을 진행하고 있다. mUC 2L+ 에서 Zelev는 ORR 44.7%(CR 2.6%), mDoR 11.1개월을 기록했으며 Grade 3 이상 부작용은 총 3건 발생(Hyperglycemia 1건, Neutropenia 2건)이 발생했다. EV의 주요 부작용 중 하나인 말초 신경 장애는 Grade 3 이상 발생이 1건도 나타나지 않았다. EV-302(mUC 2L+)에서 EV는 ORR 40.6%(CR 4.9%)을 기록한 바 있다.

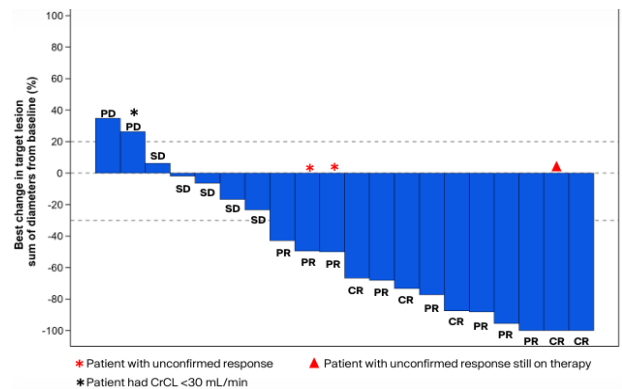
Naïve mUC 코호트에서 Zele+Pembrolizumab은 ORR 50%(CR 20%)을 기록했으며 unconfirmed를 포함할 경우 ORR은 65%(CR 25%)로 높은 반응률을 보였다. EV-302(mUC 1L)에서 EV+Pembrolizumab 투약 환자들에서 ORR은 67.7%(CR 29.1%)를 기록했었다. Duravelo-1의 mUC 1L, 2L+ 코호트와 EV-301, 302 임상 결과에서 Zele와 EV 투약 환자의 유사한 반응률을 보임에 따라 2H25에 공개 예정인 Duravelo-1 임상 업데이트 결과에도 주목할 필요가 있다.

ORR 비교



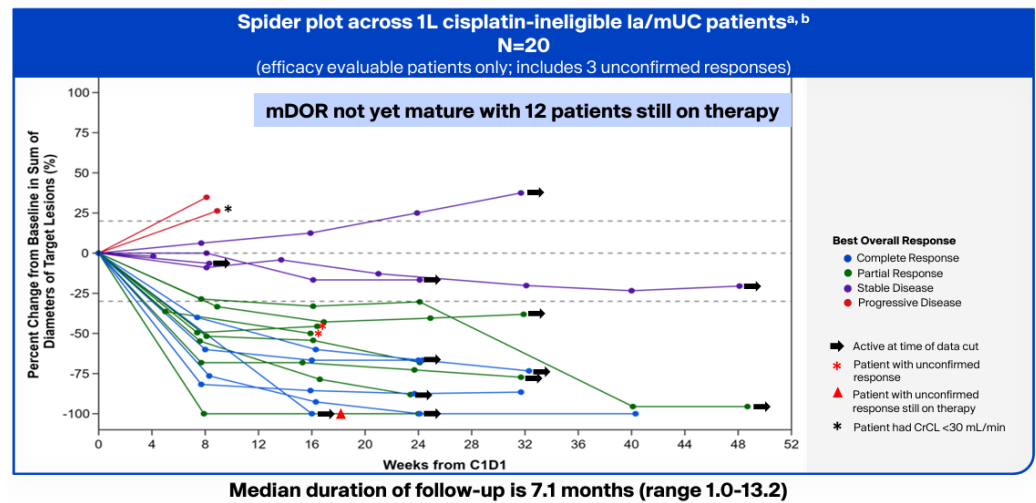
자료: Bicycle therapeutics, NEJM, 유안타증권 리서치센터

Zele+Pembrolizumab 환자별 종양 크기 변화



자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Zele+Pembrolizumab DoR 결과



자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Zele+Pembrolizumab 안전성

TRAEs of Clinical Interest, n (%)	Zelenectide 5 mg/m ² QW + 200 mg pembrolizumab Q3W N=22			
	Zelenectide or zelenectide + pembrolizumab-related			
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Peripheral Neuropathy^a	11 (50)	6 (27)	3 (14)	2 (9)
Sensory Events ^b	7 (32)	3 (14)	3 (14)	1 (5)
Motor Events ^c	1 (5)	1 (5)	0	0
Skin Reactions^d	11 (50)	8 (36)	2 (9)	1 (5)
Rash	7 (32)	5 (23)	1 (5)	1 (5)
Pruritus	5 (23)	4 (18)	1 (5)	0
Rash Erythematous	1 (5)	0	1 (5)	0
Erythema	1 (5)	1 (5)	0	0
Dry Skin	1 (5)	1 (5)	0	0
Hyperglycemia^e	5 (23)	4 (18)	1 (5)	0
Eye Disorders^f	4 (18)	3 (14)	1 (5)	0

자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

EV-302(EV+Pembrolizumab) 안전성

Table 3. Treatment-Related Adverse Events.^a

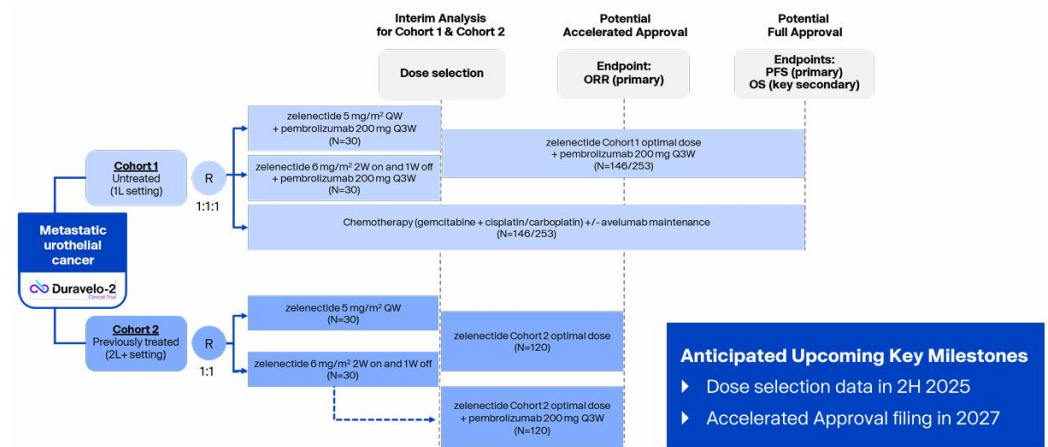
Adverse Event	Enfortumab Vedotin-Pembrolizumab (N=440)		Chemotherapy (N=433)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Number of patients (percent)				
Any adverse event	427 (97.0)	246 (55.9)	414 (95.6)	301 (69.5)
Peripheral sensory neuropathy	220 (50.0)	16 (3.6)	43 (9.9)	0
Pruritus	175 (39.8)	5 (1.1)	21 (4.8)	0
Alopecia	146 (33.2)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)
Maculopapular rash	144 (32.7)	34 (7.7)	14 (3.2)	0
Fatigue	129 (29.3)	13 (3.0)	156 (36.0)	18 (4.2)
Diarrhea	121 (27.5)	16 (3.6)	48 (11.1)	3 (0.7)
Decreased appetite	118 (26.8)	5 (1.1)	98 (22.6)	6 (1.4)
Nausea	89 (20.2)	5 (1.1)	168 (38.8)	12 (2.8)
Anemia	61 (13.9)	15 (3.4)	245 (56.6)	136 (31.4)
Hyperglycemia	48 (10.9)	22 (5.0)	3 (0.7)	0
Neutropenia	40 (9.1)	21 (4.8)	180 (41.6)	130 (30.0)
Neutrophil count decreased	16 (3.6)	11 (2.5)	54 (12.5)	39 (9.0)
Thrombocytopenia	15 (3.4)	2 (0.5)	148 (34.2)	84 (19.4)
Platelet count decreased	3 (0.7)	0	63 (14.5)	28 (6.5)

자료: NEJM, 유안타증권 리서치센터

가속 승인 목표로 진행중인 Duravelo-2

Zele는 Duravelo-1 임상 결과에서 mUC 1L과 2L+ 개발 가능성을 확인했으며 가속 승인을 목표로 한 Duravelo-2 임상(2/3상)을 진행 중에 있다. Duravelo-2는 naïve mUC 코호트와 mUC 2L+ 코호트로 환자 코호트가 나뉘져 있으며, 코호트 내에서 Zele 투약 용량/용법을 5mg/m² QW와 6mg/m² 2W on/1W off로 구분해 투약을 진행하고 있다. 2H25에 5mg/m² QW와 6mg/m² 2W on/1W off 투약 중 적정 용량/용법을 선택할 예정이며 Primary endpoint로 ORR을 설정, ORR 데이터를 근거로 해 27년 가속 승인 신청을 목표로 하고 있다.

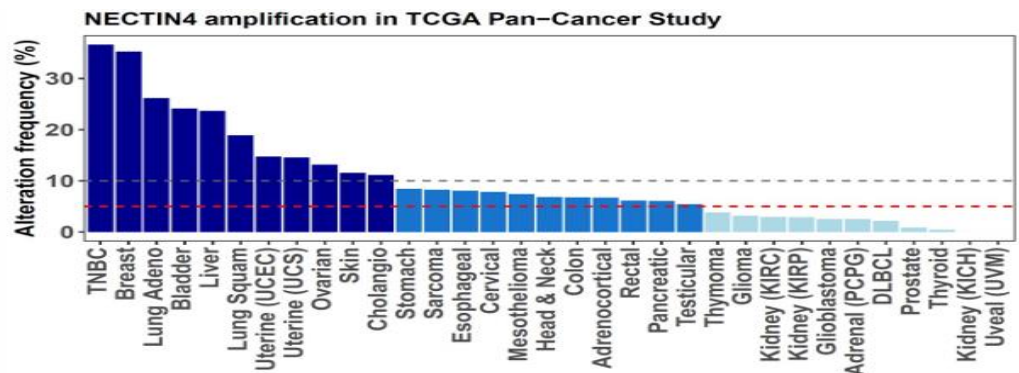
Duravelo-2 임상 디자인



자료: Bicycle therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Duravelo-2 외에도 Duravelo-3(BC, 2L+)을 3월 개시했으며, Duravelo-4(NSCLC, 2L+), Duravelo-5(고형암, 2L+)를 하반기 개시할 예정으로 Nectin-4 발현이 높은 다양한 암종에서의 효과를 평가할 예정이다. Nectin-4는 TNBC, BC 등 주요 암종에서 높은 발현 빈도를 보이는 것으로 알려져 있어 암종 확장도 가능할 것으로 기대한다.

종양별 Nectin-4 증폭 빈도



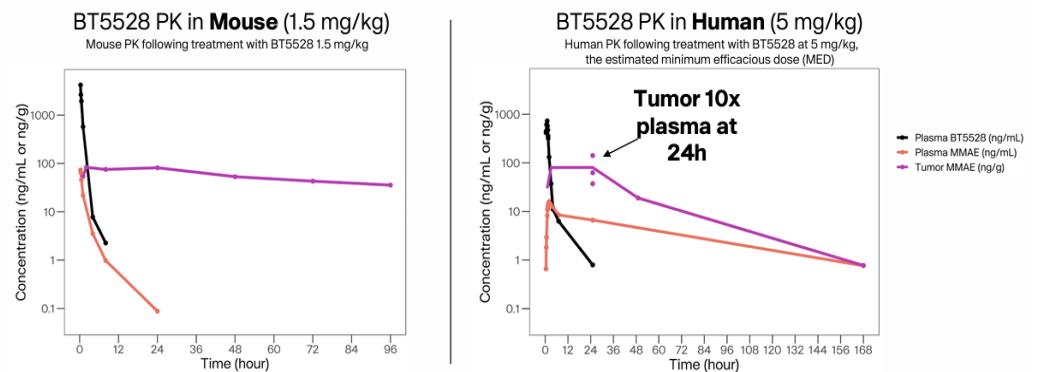
자료: Bicycle Therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Bicycle molecule 활용 가능 영역 다양

Zele가 임상에서 긍정적인 결과를 공개하면서 Bicycle 펩타이드를 적용한 다른 파이프라인들의 개발도 속도를 낼 것으로 전망한다. EphA2 표적 PDC인 BT5528은 Zele와 마찬가지로 MMAE를 페이로드로 사용하고 있으며 여러 암종을 대상으로 한 임상 1상에서 ORR 12%(14/113)를 기록했으며 하위 분석 결과 mUC에서의 반응률은 34%를 기록했다. EphA2는 MEDI-547(AstraZeneca), DS-8895a(Daiich Sankyo) 등 ADC 파이프라인 개발이 있었으나 출혈, 혈액 응고 등의 부작용으로 인해 MEDI-547은 개발을 중단했으며 DS-8895a는 낮은 종양 조직 침투율 등으로 인한 효과 부족 문제로 개발이 중단되었다.

BT5528은 사람에서 혈중 농도는 빠르게 감소한 반면 종양에서의 MMAE 농도는 높게 유지되었으며 이는 빠른 조직 침투로 인한 영향으로 판단된다. 부작용 측면에서 Grade 3 이상 부작용은 전체 환자 중 27%에서 발생했으며 출혈은 확인되지 않았다.

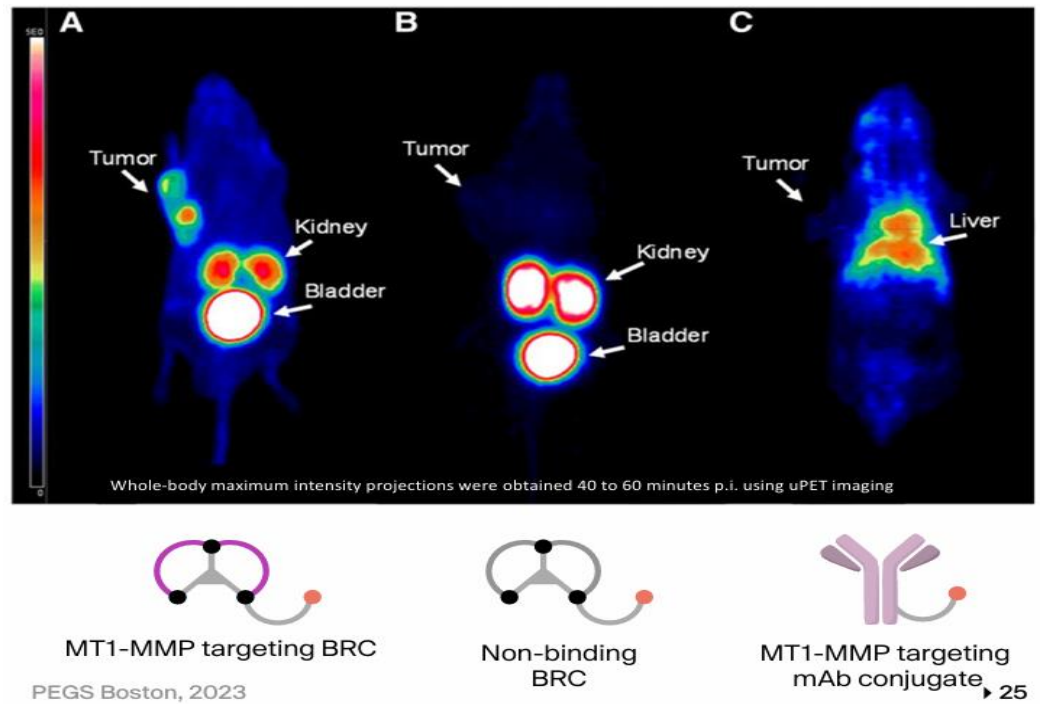
BT5528 PK 분석 결과



자료: Bicycle Therapeutics, 유안타증권 리서치센터

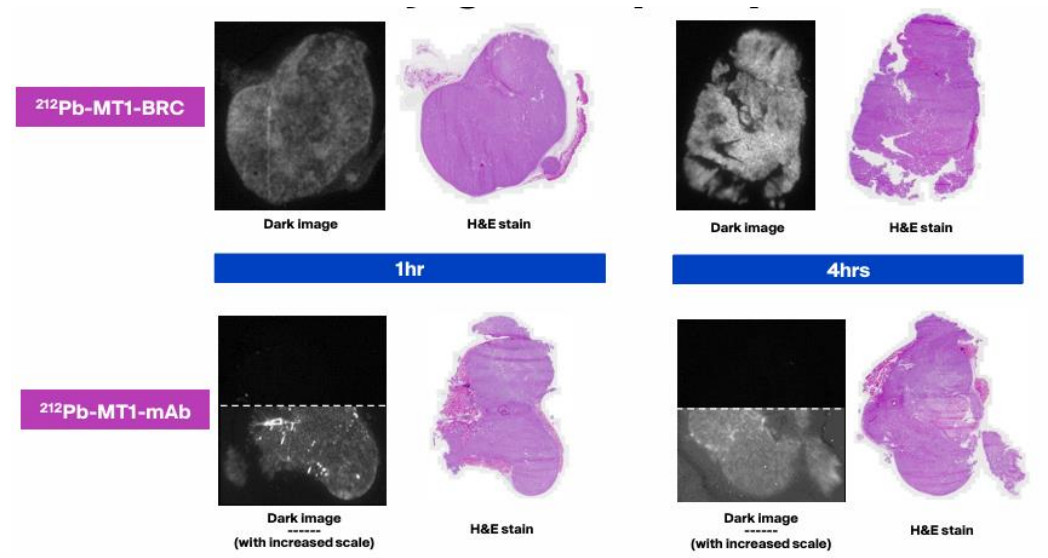
RPT(Radiopharmaceutical Therapy)는 방사성 물질의 반감기로 인해 빠른 조직 침투가 필요하며, 펩타이드가 적합한 모달리티로 평가받고 있다. 다만, 펩타이드의 낮은 혈중 안정성 등으로 인해 고리형 펩타이드가 선호되고 있으며 RPT 시장을 선도하고 있는 Novartis는 Mariana oncology 인수 및 PeptiDream과의 협력 개발 등을 체결하며 고리형 펩타이드로 모달리티를 변화할 것으로 예상된다. Bicycle 또한 Novartis와 Radioconjugates 협력 연구 계약을 체결해 개발 중에 있으며 Novartis 외에도 Bayer, DKFZ(독일 암 연구 센터)와도 연구 협력을 진행 중에 있다. Bicycle molecule은 고리형 펩타이드보다도 항원 결합 면적 등이 커서 결합력이 우수한 장점 등을 보유하고 있어 PoC 데이터가 확인되면서 추가 연구 계약 가능성도 높을 것으로 예상된다.

Bicycle molecule 에서 우수한 종양 침투율(vs 항체)



자료: Bicycle Therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Bicycle molecule 에서 우수한 종양 침투율(vs 항체)



자료: Bicycle Therapeutics, 유안타증권 리서치센터

Bicycle Therapeutics (BCYC.US) 재무제표

포괄손익계산서 (단위: 백만달러)					
결산 (12월)	2020	2021	2022	2023	2024
매출액	10	12	14	27	35
매출액증가율 (%)	-24.7	12.6	23.6	86.5	30.8
매출원가	-	-	-	-	-
매출총이익	-	-	-	-	-
판매비	29	32	50	60	72
영업이익	-52	-66	-117	-190	-210
영업이익증가율 (%)	97.6	26.3	77.8	62.8	10.5
EBITDA	-50	-63	-109	-178	-197
영업외손익	0	3	-2	-11	-36
외환관련손익	0	0	0	0	0
이자손익	0	3	-2	-11	-33
관계기업관련손익	-	-	-	-	-
기타	0	0	0	0	-4
법인세비용차감전순이익	-52	-68	-114	-179	-174
법인세비용	-1	-2	-2	1	-5
계속사업순이익	-51	-67	-113	-181	-169
중단사업순이익	0	0	0	0	0
당기순이익	-51	-67	-113	-181	-169
지배순이익증가율 (%)	66.7	31.0	68.7	60.3	-6.4

현금흐름표 (단위: 백만달러)					
결산 (12월)	2020	2021	2022	2023	2024
영업활동 현금흐름	-18	-15	-86	-61	-165
당기순이익	-51	-67	-113	-181	-169
유무형자산상각비	1	1	4	7	7
기타비현금손익 조정	7	11	23	37	30
매출채권증감	-2	5	-2	2	0
재고자산증감	0	0	0	0	-
매입채무증감	-1	1	3	8	3
투자활동 현금흐름	-1	-2	-19	-3	-1
인수 및 사업	0	0	0	0	0
유형자산 증가 (CAPEX)	-1	-2	-19	-3	-1
유형자산 감소	0	0	0	0	0
기타현금흐름	0	0	0	0	0
재무활동 현금흐름	63	321	7	250	520
차입금 증감	0	0	0	0	0
자본금 증감	63	321	7	250	520
현금배당	0	0	0	0	0
기타현금흐름	0	0	0	0	0
현금의 증감	44	303	-100	188	353
기초 현금	92	136	439	339	527
기말 현금	136	439	339	527	880
NOPAT	-51	-65	-115	-189	-198
FCF (Free Cash Flow)	-19	-17	-105	-64	-166

자료: Bloomberg, 유안타증권

재무상태표 (단위: 백만달러)					
결산 (12월)	2020	2021	2022	2023	2024
유동자산	156	459	369	562	929
현금및현금성자산	136	439	339	526	880
매출채권	5	1	2	0	0
재고자산	0	0	0	0	0
비유동자산	5	21	41	33	28
유형자산	4	18	33	28	17
관계기업 등 자본관련자산	-	-	-	-	-
기타투자자산	2	3	8	6	11
자산총계	161	480	411	595	957
유동부채	23	36	53	70	67
매입채무 및 미지급금	12	15	30	40	52
단기차입금	0	0	0	0	0
유동성장기부채	-	-	-	-	-
비유동부채	43	97	86	155	97
장기차입금	15	30	30	31	0
부채총계	66	134	140	224	164
자본금	0	0	0	0	1
자본잉여금	250	568	601	883	1,473
이익잉여금	-152	-218	-331	-512	-681
비지배지분	0	0	0	0	0
자본총계	95	346	271	371	793
순차입금	-120	-394	-295	-481	-869
총차입금	16	44	44	45	10

재무지표 및 밸류에이션

결산 (12월)	2020	2021	2022	2023	2024
EPS	-2.7	-2.7	-3.8	-5.1	-2.9
BPS	4.5	11.7	9.1	8.7	11.5
EBITDAPS	-0.9	-0.6	-2.9	-1.7	-2.8
SPS	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6
DPS	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PER	-	-	-	-	-
PBR	4.0	5.2	3.3	2.1	1.2
EV/EBITDA	-	-	-	-	-
PSR	33.1	130.4	60.7	23.9	23.1
ROE	-54.1	-30.3	-36.5	-56.3	-29.0
ROIC	-49.6	-25.7	-32.5	-51.8	-32.4
ROA	-37.6	-20.9	-25.3	-35.9	-21.8
부채비율 (%)	16.5	12.8	16.4	12.1	1.3
순차입금/자기자본 (%)	-125.9	-113.9	-108.9	-129.8	-109.6
매출총이익률 (%)	-	-	-	-	-
영업이익률 (%)	-500.1	-561.0	-806.6	-704.1	-595.0
당기순이익률 (%)	-491.0	-571.2	-779.3	-669.7	-479.2
EBITDA 마진율 (%)	-479.2	-538.5	-754.9	-659.8	-559.6

Appendix

- 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며 타인의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인함. (작성자 : **하현수**)
- 당사는 자료공표일 현재 동 종목 발행주식을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료공표일 현재 해당 기업과 관련하여 특별한 이해관계가 없습니다.
- 당사는 동 자료를 전문투자자 및 제 3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사와 배우자는 자료공표일 현재 대상법인의 주식관련 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 종목 투자등급 (Guide Line): 투자기간 12개월, 절대수익률 기준 투자등급 4단계(Strong Buy, Buy, Hold, Sell)로 구분한다
- Strong Buy: +30%이상 Buy: 15%이상, Hold: -15% 미만 ~ +15% 미만, Sell: -15%이하로 구분
- 업종 투자등급 Guide Line: 투자기간 12개월, 시가총액 대비 업종 비중 기준의 투자등급 3단계(Overweight, Neutral, Underweight)로 구분
- 2014년 2월21일부터 당사 투자등급이 기존 3단계 + 2단계에서 4단계로 변경

본 자료는 투자자의 투자를 권유할 목적으로 작성된 것이 아니라, 투자자의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 작성된 참고 자료입니다. 본 자료는 금융투자분석사가 신뢰할만 하다고 판단되는 자료와 정보에 의거하여 만들어진 것이지만, 당사와 금융투자분석사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수는 없습니다. 따라서, 본 자료를 참고한 투자자의 투자사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임하에 이루어져야 하며, 당사는 본 자료의 내용에 의거하여 행해진 일체의 투자행위 결과에 대하여 어떠한 책임도 지지 않습니다. 또한, 본 자료는 당사 투자자에게만 제공되는 자료로 당사의 동의 없이 본 자료를 무단으로 복제 전송 인용 배포하는 행위는 법으로 금지되어 있습니다.