



ESMO Congress 2023 참관기



2023.10.31

Analyst 박재경 jaegyeong2@hanafn.com



하나증권



× kotra

대한무역투자진흥공사

Contents

Overview

ESMO Congress 2023 참관기
Summary

이번 ESMO의 주인공도 ADC!

- 1) ADC와 면역항암제의 병용 시너지
- 2) 비소세포폐암에서도 활발하게 개발되고 있는 ADC
- 3) 개화하는 중국 ADC
- 4) Tisotumab Vedotin, 전체생존기간 30% 개선한 임상 3상 결과 발표

변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

- 1) EGFR 변이 비소세포폐암 1차 경쟁 활발
- 2) Tagrisso 내성, 여전한 화두
- 3) EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암, 여전한 Unmet Needs

3	KRAS 저해제, BMS의 Mirati 인수로 다시 높아지는 관심	34
	1) KRAS 저해제 병용 투여	
	2) pan-KRAS의 가능성	
	3) KRAS G12D 저해제의 임상 결과	
9	ESMO 발표 국내 기업 결과 모아보기	40
	1) 드디어 발표된 유한양행/오스코텍의 MARIPOSA 임상 결과	
	2) MARIPOSA-2, Chemotherapy 대비 유효성 개선 확인	
	3) 한미약품의 Belvarafenib, Cobimetinib 병용 임상 1b상 결과 발표	
	4) 보로노이 VRN07(ORIC-114) 임상 1b상, 2차 치료제로의 가능성 확인	
	5) 에이비엘바이오의 ABL111 임상 1상 결과, Claudin18.2 타겟에서 가능성 확인	
	6) 지아이이노베이션의 GI-101 임상 1/2상 중간 결과 발표	
	7) 큐로셀의 Anbal-cel(CD19 CAR-T) 임상 2상 발표	
	8) 메드팩토의 Vactosertib, Keytruda 병용 임상 1b/2a상, 300mg 투여군 결과 최초 공개	
	9) 신라젠의 Pexa-vac, Libtayo 병용 임상 1b/2a상 결과 발표	
	10) 티움바이오의 면역항암제 TU2218 임상 1a상 결과 발표	
	11) 큐리언트의 Q901 임상 1/2상 디자인 포스터 발표	
19		

1. Overview

ESMO(유럽종양학회) Congress 2023 참관기

- 전시 일정: 2023년 10월 20일~24일
- 장소: 스페인 마드리드 IFEMA MADRID
- 1975년 설립된 유럽 최대 종양 학회. 170개국 34,000명 이상의 회원 보유. 매년 연례 회의 개최. 글로벌 빅파마와 바이오텍 참가
- ESMO Congress 2023 1,632개 프레젠테이션, 2,185개 포스터로 구성. 국내 기업 다수 참가

ESMO Congress 2023 @ IFEMA MADRID



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

ESMO Congress 현장 사진



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

1. Overview

ESMO(유럽종양학회) Congress 2023 참관기

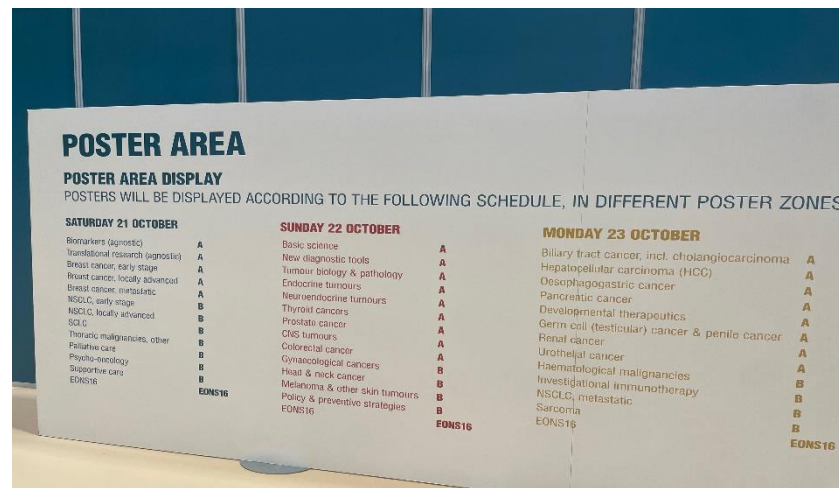
ESMO Congress 현장 사진



ESMO Congress 현장 사진



ESMO Congress 현장 사진



ESMO Congress 현장 사진



Summary – 1) 이번 ESMO의 주인공도 ADC(Antibody Drug Conjugate)!

- 이번 ESMO의 주인공도 ADC(Antibody Drug Conjugate)!
 - 2023 ESMO 또한 2022 ASCO, 2023 ASCO와 마찬가지로 ADC 파이프라인들의 임상 결과가 다수 발표하였으며 주목을 받음
 - 10/19 MSD는 총 계약규모 220억달러, 계약금 40억달러에 Daiichi Sankyo의 HER3, B7-H3, CDH6 ADC 권리 확보 빅딜 진행. 빅파마들의 전략을 소개하는 Industry 세션에서도 ADC 관련 내용이 다수(Astrazeneca, Daiichi Sankyo, Sanofi, Abbvie 등)
- ADC, 면역관문억제제 병용 전략에서 좋은 결과들이 나오고 있다
 - 2023 ESMO에서 기립 박수를 받은 발표는 Padcev, Keytruda 병용 요로상피암 임상 3상 결과. 현재 표준요법(chemotherapy) 대비 약 2배의 mPFS, mOS 연장 확인. 30년만에 새로운 표준 치료법을 제시했다는 점에서 의미
 - Dato-Dxd(Trop2 ADC), Imfinzi 병용 또한 삼중음성유방암(TNBC)에서 PD-L1 발현과 무관하게 ORR 79%(CR 6명, 43명 PR), mPFS 13.8m 확인. 현재 표준요법(면역관문억제제, Chemo 병용)의 mPFS가 9~10개월임을 감안한다면 TNBC 1차 치료 가능성 확인
- ADC의 적용 암종이 확대된다 – 비소세포폐암
 - ADC의 비소세포폐암으로의 적용도 확대되고 있음. Trop2(Dato-Dxd, SG), HER3(Patritumab-Dxd), EGFR/HER3(BL-B01D1), MET(Telisotuzumab Vedotin), CEACAM5(SAR-408701) ADC 등이 비소세포폐암 적용중으로 임상 진행하고 있음
 - Patrituumumab Deruxtecan(HER3 ADC)은 앞선 세계폐암학회에서 HERTHENA-Lung01 임상 2상을 통해 TKI, 백금항암요법에 실패한 EGFR 비소세포폐암에서 유효성을 확인(ORR 29%, mPFS 5.5m). 2023 ESMO에서는 뇌전이 환자 서브그룹에 대한 결과 발표. CNS ORR 20%, 방사선 치료를 받지 않은 군에서 33.3%로 더 높게 확인되었다는 점에서, 뇌전이 환자에 대한 이점 확인
- 개화하고 있는 중국 ADC
 - 10/22 GSK 또한 한소제약의 B7-H4 ADC 총 계약규모 14억 8,500만달러, 계약금 8,500만달러에 확보하는 등 중국 ADC 관련딜 활발
 - 한소제약의 HS-20089(B7-H4 ADC, topoisomerase inhibitor toxin 사용) 고형암 임상 1상 결과 발표. TNBC 환자에서 ORR 28.6%(8/28), 난소암 환자에서 ORR 66.7%(2/3) 확인. 초기 결과이긴 하나 앞서 3개 이상 치료를 받은 환자가 77% 수준임을 감안한다면 가능성 확인
 - 2023 ESMO에서는 HER3 ADC(SHR-A2009)의 EGFR 변이 고형암 임상 1상 결과 발표. 69%(전체암종), 80%(비소세포폐암)의 환자가 3세대 EGFR TKI를 처방 받았으며, 앞서 1~11개(중간값 3개)의 치료를 받은 환자들이 임상에 포함됨. ORR 25%(비소세포폐암 30%) 확인. mDoR 7m로 PR 9명 중 6명이 반응을 지속하고 있음. 유의미한 초기 결과 확인

Summary – 2) 변화하는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

• 복잡해지는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

- 금번 ESMO에 제출된 비소세포폐암 초록은 총 299개. 비소세포폐암의 경쟁 Landscape은 계속해서 변화하고 있음.

• EGFR 비소세포폐암 1차 치료를 위한 병용 요법들

- ESMO 2023에서 FLAURA-2(Osimertinib, Chemotherapy)의 뇌전이 서브그룹 분석 발표. Baseline에 뇌전이가 있었던 환자에서, Osimertinib 단독 군 대비 더 높은 수준의 PFS 개선 확인(HR 0.47 vs HR 0.75). Osimertinib, chemotherapy 병용 요법을 통한 EGFR 변이 비소세포폐암 환자의 뇌 전이 발생 빈도 감소 확인. 뇌전이 진행 확률 높은 환자군에 적용될 가능성 확인
- MARIPOSA(Lazertinib, Amivantamab) 병용군 mPFS 23.7m, Tagrisso 대조군 16.6m로 통계적으로 유의하게 우월성을 확인. OS는 미도달, HR 0.8로 가능성 확인. Grade 3이상 이상 반응은 75%, Serious 이상 반응은 49%, 투여로 인한 약물 중단은 35%로 대조군 대비 전반적으로 높음(각각 43%, 33%, 14%).
- 병용 요법들은 Tagrisso 단독 대비 우월한 유효성과 낮은 내약성을 보이고 있음. 1차로 병용 요법을 사용한다면 추후 치료 옵션이 줄어든다는 한계. 앞으로 중요한 부분은 전체 생존기간(OS)과 환자군 선별이 될 것. 특히 병용 요법이 유효한(예후 좋지 않고, 이상반응을 견딜 수 있는) 환자 군을 선별하는 것이 성공 확률을 높이는 전략이 될 수 있음

• Tagrisso 내성, 여전히 화두

- EGFR 돌연변이는 4세대 EGFR TKI와 EGFR mAb, 우회 돌연변이는 KRAS, BRAF, MET inhibitor 등이 개발되고 있음. 이외에도 ADC(Trop2, HER3, MET), Chemo와 IO(Immuno Oncology)의 병용요법 등 개발 중
- HER3 ADC(HERTHERA-Lung01), Tagrisso의 다양한 병용 전략(ORCHARD), Amivantamab, Lazertinib, Chemo 병용(MARIPOSA-2), MET-ADC, Tagrisso 병용 등 다양한 임상 진행되며 경쟁 상황이 활발하게 변화하고 있음

• 여전히 Unmet Needs가 큰 EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암

- 현재 EGFR Exon20 ins 변이 비소세포폐암의 1차 치료로는 백금 항암요법 단독 또는 면역관문억제제 병용 사용. 2차 치료로는 Amivantamab 또는 Mobocertinib 활용되나, Mobocertinib은 임상 3상 실패로 사용 중단. 미충족 수요가 여전히 높은 상황
- Amivantamab, Chemotherapy 병용(PAPILLON), Sunvozertinib 등이 EGFR Exon20 ins 1차 치료에서 긍정적인 임상 결과 발표. EGFR Exon20 ins 2차 이상 치료에서는 CLN-081, BLU-415 개발되고 있음. ORIC-114는 앞서 Amivantamab, Chemo 투여한 환자에서 긍정적 결과 확인

Summary – 3) 다시 주목받기 시작한 KRAS

- KRAS 저해제, BMS의 Mirati 인수로 다시 높아지는 관심
 - KRAS 변이는 단백질의 위치와 구조로 대표적인 ‘undruggable’ 타겟으로 알려져 있었으나, Amgen의 Lumakras, Mirati의 Krazati가 KRAS G12C 변이에 FDA 가속 승인을 획득한데 이어, 다수의 KRAS G12C 저해제와 G12D 저해제, Pan-KRAS 저해제가 개발되고 있음
 - Lumakras의 임상 3상 결과에 대한 FDA의 부정적 의견 이후, BMS가 Mirati를 58억달러에 인수하는 등 관심도 높아지고 있음
 - 금번 ESMO에서는 1) KRAS G12C 저해제의 병용 투여, 2) pan-KRAS 저해제, 3) KRAS G12D 저해제 임상 결과들이 발표
- KRAS 저해제, 단독보다 병용으로 효과가 좋아진다
 - Mirati의 Krazati(Adagrasib)은 Keytruda 병용 임상 2상 KRYSTAL-7 발표. PD-L1 TPS \geq 50% Cohort(n=51)명에서 ORR 63%, DCR 84% 확인. KEYNOTE-042에서 발표된 Keytruda 단독 ORR 39% 대비 우수
 - MSD의 MK-1084, Keytruda 병용과 MK-1084 단독 대조 임상 1상 결과 발표. MK-1084, Keytruda 병용 ORR 71%으로 MK-1084 단독 ORR 22% 대비 높음
- Pan-KRAS 저해제의 가능성
 - Revolution Medicine의 RMC-6236은 기존 파이프라인과 달리 활성화된 상태의 RAS 단백질을 타겟하는 First in class pan-RAS(on) 저해제로 G12C, G12D 등 KRAS 일부 변이에만 적용 가능한 다른 파이프라인과 달리, 넓은 범위의 G12 변이(G12X)에 작용할 수 있다는 점에서 주목
 - 금번 ESMO에서 임상 1상 업데이트 결과 발표. KRAS G12X 변이 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서 ORR 38%(15/40), 췌장암(PDAC) 환자에서 ORR 20%(9/46) 확인
- KRAS G12D 저해제의 임상 결과도 발표되고 있다
 - ESMO 2023에서 중국 장쑤 형루이제약의 KRAS G12D 저해제 HRS-4642의 임상 1상 중간 결과 발표. 비소세포폐암, 대장암, 췌장암, 난소암 등 환자 18명 포함. 비소세포폐암 1명에서 PR 확인. 11명 SD. 33.3%(6/18)에서 Grade3 이상의 TRAE 확인, 8명 투여 중단을 유발한 이상 반응 확인
 - 아직까지 초기 임상 결과로 유효성이 크게 확인되지는 않음. 추후 결과에 주목. 형루이의 HRS-4642 외에도 Mirati의 MRTX-1133, Revolution Medicine의 RMC-9805가 KRAS G12D 변이 저해제로 개발되고 있음

Summary – 4) 국내 기업들 다수의 초기 데이터 공개, 레이저티닙은 앞으로의 전략에 주목

• 유한양행의 Lazertinib 임상 3상 MARIPOSA, MARIPOSA-2 발표. 앞으로의 전략에 주목

- 2023 ESMO에서는 유한양행의 Lazertinib의 임상 3상 MARIPOSA, MARIPOSA-2의 상세 결과 발표
- MARIPOSA 임상에서 1차 지표인 mPFS 병용군 23.7m, Tagrisso 대조군 16.6m로 통계적으로 유의하게 우월성을 확인(HR 0.7, $p < 0.001$). Tagrisso 단독군 대비 유효성 개선 확인
- 다만 부담되는 부분은 내약성. grade 3 이상 이상 반응은 Lazertinib, Amivantamab 병용군에서 75%, Tagrisso 단독군에서 43%. 심각한 이상 반응 49% vs 33%. 병용군에서 증가한 또 다른 이상 반응은 VTE(Venous Thromboembolism, 정맥혈전증). 병용군의 37%에서 발생(vs 9%). 1차 부터 병용을 사용한다면 이후 치료 옵션이 줄어들 수 있다는 점 또한 고민되는 부분
- Lazertinib, Amivantamab 병용 요법은 Tagrisso 단독 대비 확실한 강점을 위해 환자의 선별이 필요할 수 있음. CHRYSALIS-2의 Cohort D에서 실제로 MET+ 환자에서 우월한 결과 확인(ORR 61% vs 14%, mPFS 12.2m vs 4.2m)한 바 있음. 내약성이 높고(젊은 환자), c-MET 변이를 동반한 예후가 좋지 않은 환자에게는 Tagrisso 단독요법 대비 확실한 강점을 가질 수 있을 것으로 기대

• 국내기업들의 초기 임상 데이터 다수 공개

- 더불어 이번 ESMO에서는 한미약품, 에이비엘바이오, 보로노이, 지아이이노베이션, 큐로셀, 메드팩토, 신라젠, 티움바이오, 큐리언트 등 국내 제약/바이오 기업들의 초기 임상 데이터가 공개됨
- 보로노이의 파트너사 ORIC Pharmaceuticals은 ORIC-114(VRN07) 임상 1상 중간 결과 발표. EGFR/HER2 Exon 20 insertion 비소세포폐암, 1~6개 치료 받은 환자 대상. EGFR exon20 insertion 변이 환자 ORR 27%(4/15), R2PD 용량인 75mg에서는 ORR 75%(2/3) 확인. 기존에 Amivantamab, Chemo에도 재발한 뇌 전이 환자에서 최초로 CR(complete Response) 사례 확인했으며, Grade 3 이상 치료 관련 부작용 19%로 tolerable한 내약성 확인. EGFR Exon20 비소세포폐암 2차 치료제로의 가능성 확인
- 에이비엘바이오의 파트너사 I-MAB은 Givastomig(ABL111) 임상 1상 중간 결과 발표. Claudin18.2 양성 고형암 환자 대상. 15mg/kg까지 DLT/MTD 없으며 Grade 3 간독성 1건으로 내약성 우수. 분석 가능 환자 17명 ORR 24%, R2PD 12mg/kg에서는 40% ORR 확인. Claudin18.2는 Zolbetuximab의 임상 3상 성공으로 위식도암에 주목 받는 표적. 초기 결과지만 충분히 경쟁력 있는 결과 확인
- 큐로셀은 재발성/불응성 미만성거대B세포림프종(DLBCL) 환자 대상 Anbal-cel(CD19 CAR-T) 임상 2상 중간 결과 발표. ORR 82%(32/39), CR 69%(27/39), 6개월 반응을 70%, 6개월 무진행 생존률 58% 확인. 초기 데이터긴 하나 기존 약물 대비 높은 CR 비율 확인. 임상 2상 결과 근거로 24년 상반기 국내 허가 신청 진행 예정

이번 ESMO의 주인공도 ADC!

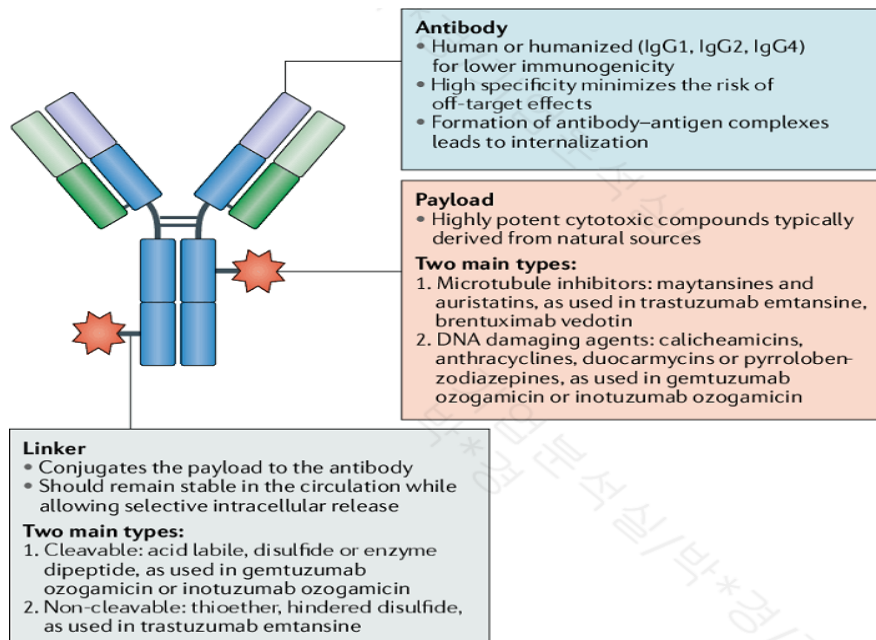
- 1) ADC와 면역항암제의 병용 시너지
- 2) 비소세포폐암에서도 활발하게 개발되고 있는 ADC
- 3) 개화하는 중국 ADC
- 4) Tisotumab Vedotin, 전체생존기간 30% 개선한 임상 3상 결과 발표

2. 이번 ESMO의 주인공도 ADC!

이번 ESMO의 주인공도 ADC(Antibody Drug Conjugate)!

- 2023 ESMO 또한 2022 ASCO, 2023 ASCO와 마찬가지로 ADC 파이프라인들의 임상 결과가 다수 발표하였으며 주목을 받음
- ESMO에서 기립 박수를 받은 발표는 Padcev, Keytruda 병용 요로상피암 임상 3상 결과. 표준요법 대비 약 2배의 mPFS, mOS 연장 확인
- 10/19 MSD는 총 계약규모 220억달러, 계약금 40억달러에 Daiichi Sankyo의 HER3, B7-H3, CDH6 ADC 권리 확보 빅 딜 진행. 10/22 GSK 또한 한소제약의 B7-H4 ADC 총 계약규모 14억 8,500만달러, 계약금 8,500만달러에 확보하는 등 활발하게 딜이 체결되고 있음
- 빅파마들의 전략을 소개하는 Industry 세션에서도 ADC 관련 내용이 다수(Astrazeneca, Daiichi Sankyo, Sanofi, Abbvie 등)

ADC(Antibody Drug Conjugate)란?



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

EV-302 임상 발표 현장



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

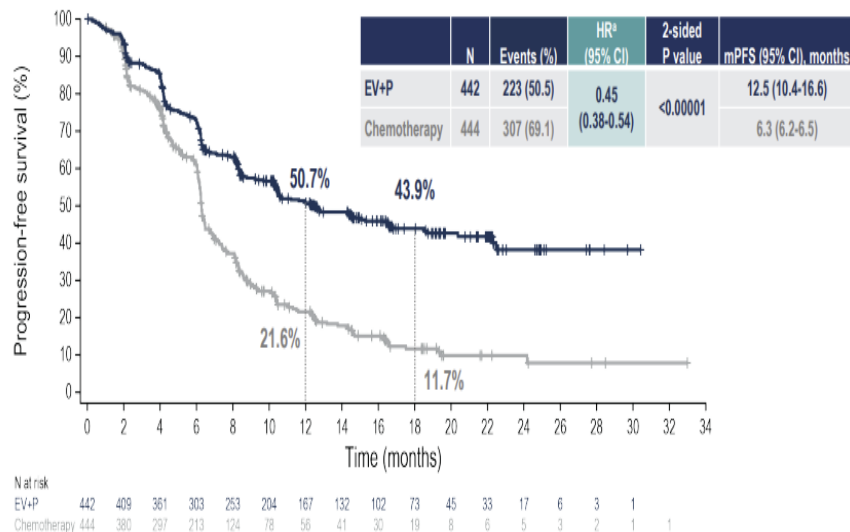
1) ADC와 면역항암제의 병용 시너지 (1) 기립박수를 받은 EV-302(KEYNOTE-A39)

- EV-302 임상 3상은 Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab 병용 투여군 vs 현재 요로상피암의 1차 치료 Chemotherapy 대조군
- 1차 평가지표인 PFS, OS에서 대조군 대비 2배에 가까운 효과 확인. mPFS 12.5m vs 6.3m, mOS 31.5m vs 16.1m
- Cisplatin 가능, 불가능 환자와 PD-L1 High(CPS ≥ 10), Low(CPS < 10) 환자 모두에서 대조군 대비 드라마틱한 효과 확인
- 방광암은 미충족 수요가 큰 암종으로 30년만에 새로운 표준요법을 제시했다는 점에서 큰 의미. 기립 박수가 나온 발표

EV-302 임상 유효성 결과(PFS)

Progression-Free Survival per BICR

Risk of progression or death was reduced by 55% in patients who received EV+P

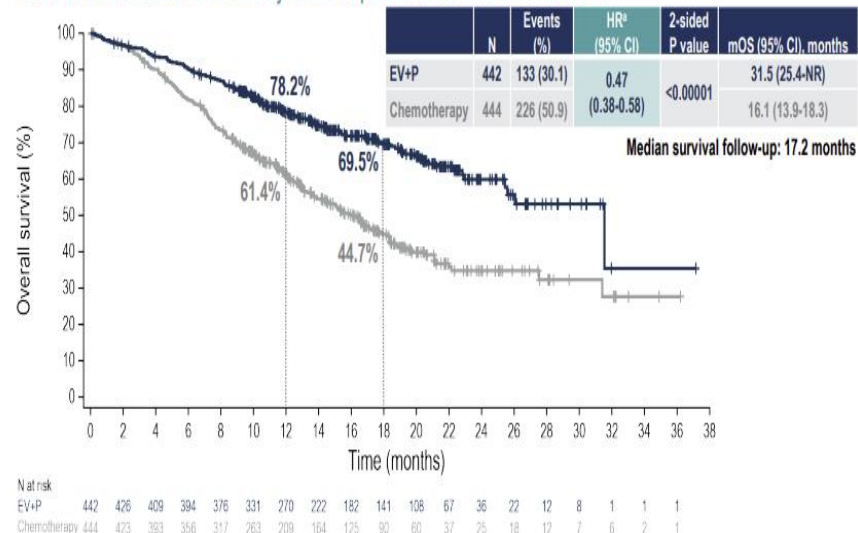


자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

EV-302 임상 유효성 결과(OS)

Overall Survival

Risk of death was reduced by 53% in patients who received EV+P



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

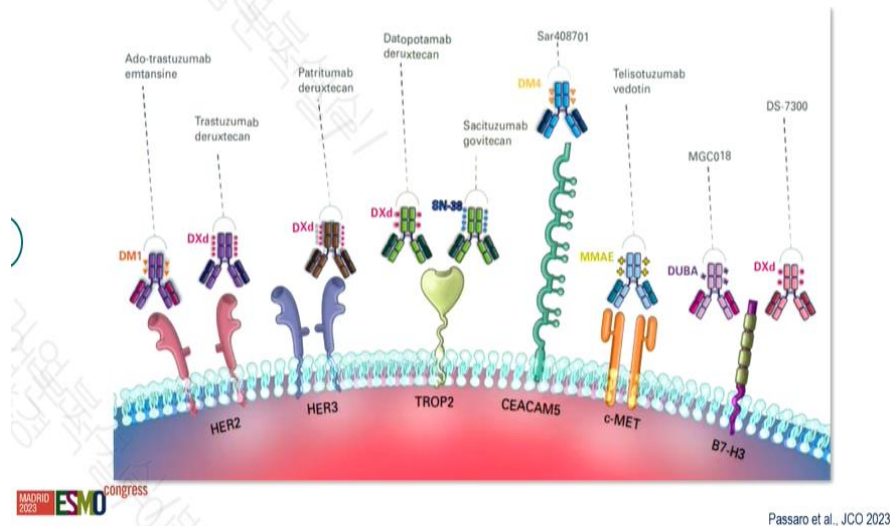
2) 비소세포폐암에서도 활발하게 개발되고 있는 ADC

- 비소세포폐암은 기본적으로 TKI와 IO가 활발하게 사용되는 영역이나, 최근 내성암을 중심으로 ADC 역시 활발하게 개발되고 있음
- TROPION-PanTumor01에서 Trop2 ADC는 Mutation(EGFR Ex19del/L858R, ALK, T790M 등)에서 유효성 확인하며 가능성을 보여줌
- Trop2(Dato-Dxd, SG), HER3(Patritumab-Dxd), EGFR/HER3(BL-B01D1), MET(Telisotuzumab Vedotin), CEACAM5(SAR-408701) ADC 등이 비소세포폐암 적응증으로 임상 진행하고 있음

Tagrisso 내성 비소세포폐암에 개발 중인 ADC의 종류

TROPION-PanTumor01에서 확인한 ADC의 비소세포폐암 효과

Key ADCs developed in lung cancer



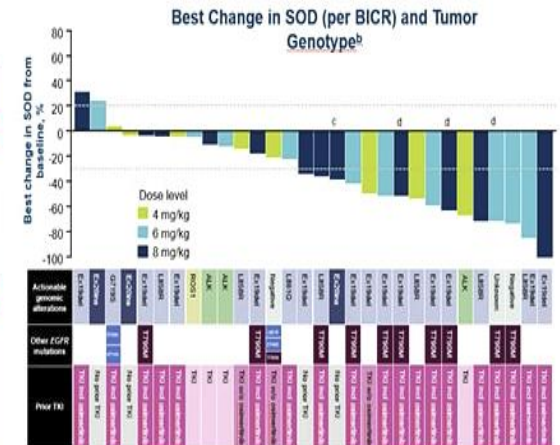
TROPION-PanTumor01 :

Dato-Dxd in NSCLC with Actionable Genomic Alterations

Best Overall Response (per BICR)

Patients ^a	Dato-DXd n=34
ORR, n (%)	12 (35)
CR	0
PR	12 (35)
SD, n (%)	14 (41)
Non-CR/SD, n (%)	2 (6)
PD, n (%)	2 (6)
NE, n (%)	4 (12)
DOR, median (95% CI), mo	9.5 (3.3-NE)

Clinical activity was observed in EGFR-sensitizing mutations (Ex19del, L858R), including after osimertinib, and across other AGAs



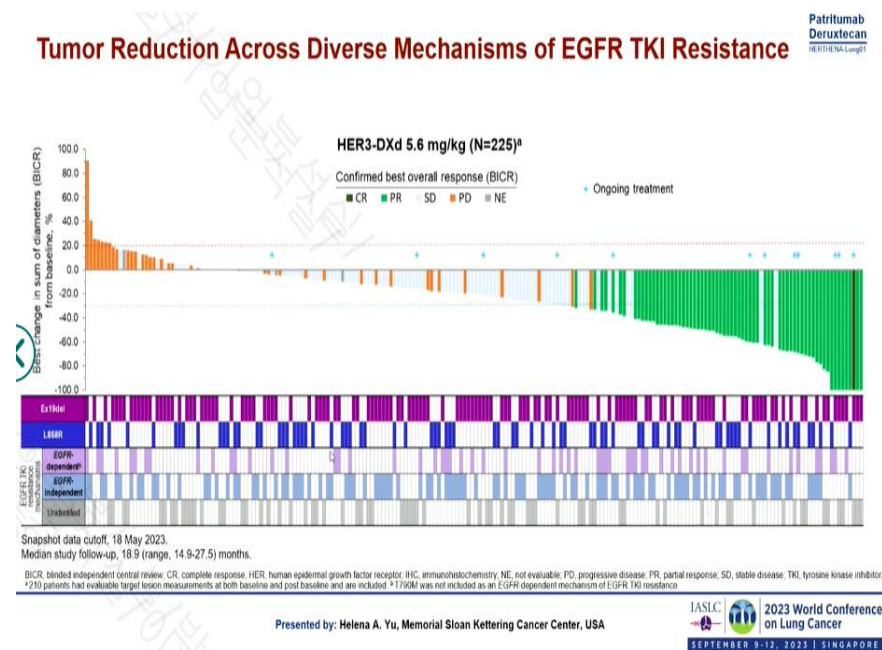
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

2) 비소세포폐암 ADC (1) HER3 ADC, 뇌전이 서브그룹 분석에서도 유의미한 결과 확인

- HER3는 HER2와 Dimer를 이뤄 작용. EGFR TKI에 재발한 환자에서 발현이 높아져 재발에 연관된 것으로 알려져 있음
- Patritumumab Deruxtecan(HER3 ADC)은 앞선 세계폐암학회에서 HERTHENA-Lung01 임상 2상을 통해 TKI, Chemotherapy에 실패한 EGFR 비소세포폐암에서 유효성을 확인한 바 있음(ORR 29%, mPFS 5.5m)
- 2023 ESMO에서는 뇌전이 환자 서브그룹에 대한 결과 발표. CNS ORR 20%, 방사선 치료를 받지 않은 군에서 33.3%로 더 높게 확인 되었다는 점에서, 뇌전이 환자에 대한 이점 확인. 현재 임상 3상 HERTHENA-Lung02 진행하고 있음

HER3-Dxd의 유효성 결과(HERTHENA-Lung01)



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

HER3-Dxd 뇌전이 유효성

HER3-DXd Demonstrated Clinically Meaningful Intracranial Responses in Patients With no Prior Radiotherapy

Responses by CNS BICR ^a	All patients with baseline BM by CNS BICR (n=95)	Patients whose baseline BM had not been irradiated (n=30) ^b
CNS cORR, n (%) [95% CI]	19 (20.0) [12.5, 29.5]	10 (33.3) [17.3-52.8]
CR, n (%)	15 (15.8)	9 (30.0) ^c
PR, n (%)	4 (4.2)	1 (3.3)
SD/non-CR/non-PD, n (%)	57 (60.0)	13 (43.3)
PD, n (%)	13 (13.7)	4 (13.3)
NE, n (%)	6 (6.3)	3 (10.0)
CNS DCR (95% CI), %	80.0 (70.5, 87.5)	76.7 (57.7-90.1)
CNS DOR, median (95% CI), mo	9.2 (8.1-11.1)	8.4 (5.8-9.2)

Snapshot data cutoff, 18 May 2023.
Median study follow-up, 18.9 (range, 14.9-27.5) months.

BICR, blinded independent central review; BM, brain metastasis; CNS, central nervous system; cORR, confirmed objective response rate; CR, complete response; DCR, disease control rate (CR + PR + SD/non-CR/non-PD); DOR, duration of response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.
^a Responses assessed by a panel of neuroradiologists according to CNS RECIST criteria. ^b 7 patients had measurable target lesions; 23 had only nontarget lesions. ^c 8 patients had only nontarget lesions.

MADRID 2023 ESMO congress

Melissa L. Johnson, Sarah Cannon Research Institute, USA

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

2) 비소세포폐암 ADC (2) Enhertu, 뇌전이 환자에게 긴 두개내 반응지속기간 확인

- Enhertu(Trastuzumab-DXd)의 뇌전이 비소세포폐암 환자 대상 통합 분석 결과(DESTINY-Lung01, 02)
- Enhertu 단독 투여로 뇌전이 환자 두개 내 반응지속기간 5.4mg/kg군 9.5m, 6.4mg/kg군 4.4m 발표
- 비소세포폐암 환자에서 뇌전이 여부/뇌전이 치료 여부 와 관계 없이 유사한 유효성, 안전성 확인

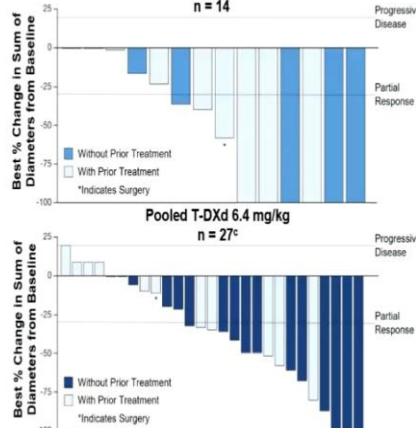
Enhertu의 두개내 유효성 결과

DESTINY-Lung01 and -02

IC Objective Response Rates & Best Overall Response (BICR) Measurable BM at Baseline

	T-DXd 5.4 mg/kg DL-02 BM n = 14	Pooled T-DXd 6.4 mg/kg DL-01 HER2m/DL-02 BM n = 30
IC-cORR, n (%) ^a	7 (50.0)	9 (30.0)
95% CI ^b	23.0-77.0	14.7-49.4
CR	3 (21.4)	0
PR	4 (28.6)	9 (30.0)
SD	6 (42.9)	13 (43.3)
PD	1 (7.1)	4 (13.3)
NE ^c	0	2 (6.7)
Missing	0	2 (6.7)
IC-DCR, n (%) ^a	13 (92.9)	22 (73.3)
95% CI ^b	66.1-99.8	54.1-87.7
IC-DoR, months ^d		
Median, (95% CI) ^e	9.5 (3.6-NE)	4.4 (2.9-10.2)

12/14 (86%) patients with measurable BM receiving T-DXd 5.4 mg/kg and 21/27 (78%) in the pooled 6.4 mg/kg group experienced a reduction in brain lesion size from baseline as their best overall response



BICR: blinded independent central review; BM: brain metastases; CR: complete response; DCR: disease control rate; DL: DESTINY-Lung; DoR: duration of response; HER2m: human epidermal growth factor receptor 2 mutant; IC: intracranial; IC-cORR: intracranial confirmed objective response rate; IC-DCR: intracranial disease control rate; IC-DoR: intracranial duration of response; NE: not evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; T-DXd: trastuzumab deruxetan; ^aChenotator for percentage is the number of patients in the full analysis set who have at least 1 target lesion at baseline, per BICR; ^bBased on Clopper-Pearson method for single proportion; ^cFor one patient deemed NE at the 5.4 mg/kg group, it was not possible to derive objective response due to missing data of 1 target lesion; the patient's best overall response however was calculated from available target lesion assessments and included the waterfall plot; ^dCalculated as time from first response in brain until progression in brain; ^eBased on Kaplan-Meier analysis and computed with the Brookmeyer-Crowley method.

ESMO Congress 2023

David Planchard, MD, PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Enhertu의 BM 치료 여부에 따른 두개내 유효성 결과

DESTINY-Lung01 and -02

IC Response (BICR) With or Without Prior BM Treatment Measurable BM at Baseline

	T-DXd 5.4 mg/kg DL-02 BM		Pooled T-DXd 6.4 mg/kg DL-01 HER2m/DL-02 BM	
	Prior treatment n = 8	No prior treatment n = 6	Prior treatment n = 14	No prior treatment n = 16
IC-cORR, n (%) ^a	4 (50.0)	3 (50.0)	3 (21.4)	6 (37.5)
95% CI ^b	15.7-84.3	11.8-88.2	4.7-50.8	15.2-64.6
CR	0	3 (50.0)	0	0
PR	4 (50.0)	0	3 (21.4)	6 (37.5)
SD	3 (37.5)	3 (50.0)	7 (50.0)	6 (37.5)
PD	1 (12.5)	0	3 (21.4)	1 (6.3)
NE	0	0	0	2 (12.5)
Missing	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
IC-DCR, n (%) ^a	7 (87.5)	6 (100.0)	10 (71.4)	12 (75.0)
95% CI ^b	47.3-99.7	54.1-100.0	41.9-91.6	47.6-92.7
IC-DoR, median, months ^c	7.1	9.5	4.4	5.6
95% CI ^b	3.6-NE	NE-NE	2.9-NE	2.9-NE
Time to IC progression, median, months	2.8	NE	2.6	5.6
Range	1.3-10.9	NE-NE	1.2-6.9	0.6-14.0

IC responses were similar in patients with or without prior BM treatment among patients with BM at baseline

BICR: blinded independent central review; BM: brain metastases; CR: complete response; DCR: disease control rate; DL: DESTINY-Lung; DoR: duration of response; HER2m: human epidermal growth factor receptor 2 mutant; IC: intracranial; IC-cORR: intracranial confirmed objective response rate; IC-DCR: intracranial disease control rate; IC-DoR: intracranial duration of response; NE: not evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; T-DXd: trastuzumab deruxetan; ^aChenotator for percentage is the number of patients in the full analysis set who have at least 1 target lesion at baseline, per BICR; ^bBased on Clopper-Pearson method for single proportion; ^cCalculated as time from first response in brain until progression in brain; ^dBased on Kaplan-Meier analysis and computed with the Brookmeyer-Crowley method.

ESMO Congress 2023

David Planchard, MD, PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3) 개화하는 중국 ADC (1) B7-H4 ADC 임상 1상 결과 발표

- 10/22일자로 한소제약은 GSK에 HS-20089를 총 계약규모 14억 8,500만달러, 계약금 8,500만달러에 기술이전
- 2023 ESMO에서 한소제약의 HS-20089(B7-H4 ADC, topoisomerase inhibitor toxin 사용) 고형암 임상 1상 결과 발표
- TNBC 환자에서 ORR 28.6%(8/28), 난소암 환자에서 ORR 66.7%(2/3) 확인. 초기 결과이긴 하나 앞서 3개 이상 치료를 받은 환자가 77% 수준임을 감안한다면 가능성 확인

HS-20089(B7-H4 ADC) 유효성(TNBC)

Efficacy - TNBC

- HS-20089 showed promising anti-tumor activity in triple-negative breast cancer (TNBC).
- At potential target therapeutic doses of 4.8 and 5.8 mg/kg, the ORR were 33.3% and 27.3%, respectively.

Figure 5. Best Percent Change of Target Lesions in TNBC



Clinical cutoff: August 17, 2023

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

HS-20089(B7-H4 ADC) 유효성(난소암)

Efficacy - OC

- HS-20089 showed promising anti-tumor activity in ovarian cancer (OC), and the ORR was 66.7% in platinum-resistant OC.

Table 4. Efficacy of HS-20089 in Patients with OC

	4.8 mg/kg (N=2)	5.8 mg/kg (N=1)	Total (n=3)
ORR, % (95% CI)	50.0 (13.98.7)	100.0 (2.5,100.0)	66.7 (9.4,99.2)
DCR, % (95% CI)	100.0 (15.8,100.0)	100.0 (2.5,100.0)	100.0 (29.2,100.0)

Figure 8. Best Percent Change of Target Lesions in OC

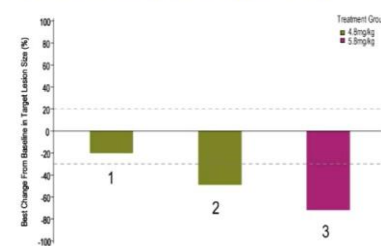


Table 5. PST in Patients with OC

Subject	Lines of PST	Platinum-Resistant	PARPi
1	13	YES	YES
2	2	YES	
3	2	YES	YES

PST: Previous systemic anti-tumor therapy.

Clinical cutoff: August 17, 2023

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3) 개화하는 중국 ADC (2) HER3 ADC(SHR-A2009)의 임상 1상 중간 결과

- 2023 ESMO에서는 HER3 ADC(SHR-A2009)의 EGFR 변이 고형암 임상 1상 결과 발표됨
- 69%(전체암종), 80%(비소세포폐암)의 환자가 3세대 EGFR TKI를 처방 받았으며, 앞서 1~11개(중간값 3개)의 치료를 받은 환자들이 임상에 포함됨
- ORR 25%(비소세포폐암 30%) 확인. mDoR 7m로 PR 9명 중 6명이 반응을 지속하고 있음. 유의미한 초기 결과 확인

Tivdac 자궁경부암 임상 3상 유효성(OS)

Tivdac 자궁경부암 임상 3상 유효성(PFS)

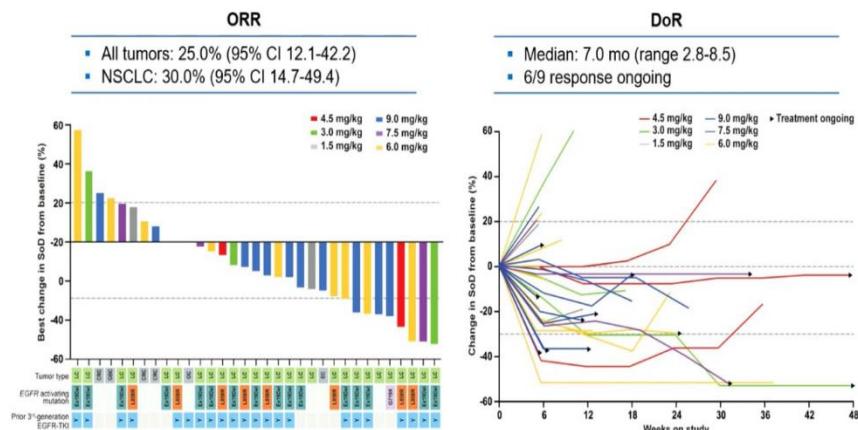
Baseline Characteristics

	All patients (n=42)	NSCLC patients (n=36)
Median age (range), years	59 (42-68)	59 (42-68)
Female, n (%)	27 (64.3)	22 (61.1)
Asian, n (%)	42 (100)	36 (100)
ECOG PS 1, n (%)	35 (83.3)	35 (97.2)
Tumor type, n (%)		
NSCLC*	36 (85.7)	36 (100)
Others†	6 (14.3)	0
Tumor stage IV, n (%)	42 (100)	36 (100)
Site of metastasis, n (%)		
Bone	19 (45.2)	17 (47.2)
Brain	12 (28.6)	11 (30.6)
Liver	11 (26.2)	8 (22.2)
EGFR activating mutation, n (%)	34 (81.0)	34 (94.4)
Ex19Del	17 (40.5)	17 (47.2)
L858R	15 (35.7)	15 (41.7)
G719X	2 (4.8)	2 (5.6)
Median prior lines of systemic therapy (range)	3 (1-11)	3 (1-6)
Prior 3rd-generation EGFR-TKI, n (%)‡	29 (69.0)	29 (80.6)

*All were lung adenocarcinoma. †Colorectal cancer (n=3), endometrial cancer (n=1), gallbladder cancer (n=1), ovarian cancer (n=1). ‡All patients with EGFR-mutated NSCLC previously received EGFR-TKI.



Tumor Response



Data are presented for 33 patients with a post-baseline diameter value in target lesions.

Data cutoff: Apr. 24, 2023. Median follow-up: 5.0 mo (range 0.7-12.4). LC, lung cancer; CRC, colorectal cancer; EC, endometrial cancer; GBC, gallbladder cancer; OC, ovarian cancer; SOD, sum of diameter.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

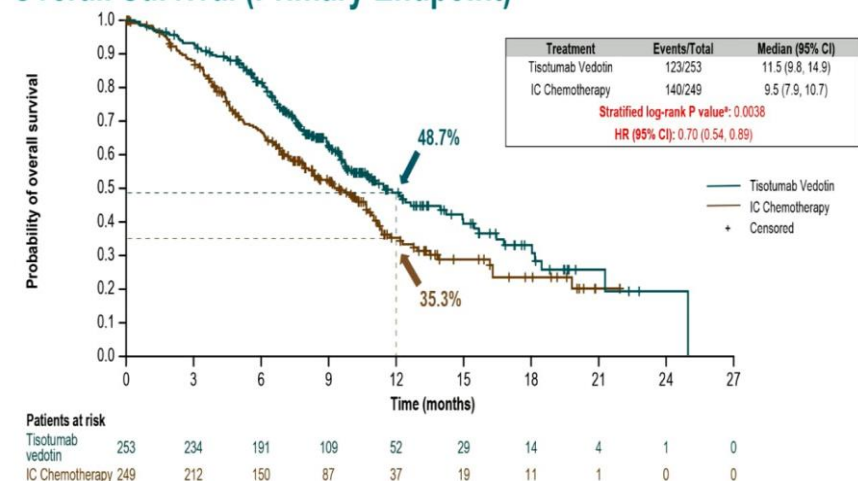
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

4) Tisotumab Vedotin, 전체생존기간 30% 개선한 임상 3상 결과 발표

- Seagen은 2023 ESMO에서 Tivdac(Tisotumab Vedotin)의 1~2차 치료에도 재발한 자궁경부암 임상 3상 상세 결과 발표. 투여군 Tivdac은 TF(Tissue Factor) ADC, 대조군은 chemotherapy
- mOS에서 Tivdac 투여군은 11.5m, 대조군 9.5m($p=0.0038$, HR=0.7). mPFS에서 투여군은 4.2m, 대조군은 2.9m($p<0.0001$, HR=0.67)로 유효성 평가지표 통계적으로 충족

Tivdac 자궁경부암 임상 3상 유효성(OS)

Overall Survival (Primary Endpoint)



*The threshold for statistical significance is 0.0226 (2-sided), based on the actual number of OS events at interim analysis.



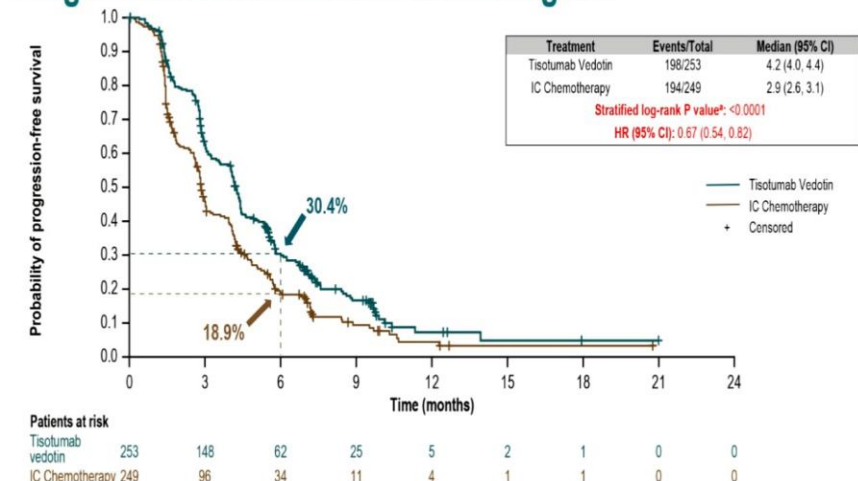
Prof. Ignacio Vergote

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Tivdac 자궁경부암 임상 3상 유효성(PFS)

Progression-Free Survival Per Investigator



*The threshold for statistical significance is 0.0453 (2-sided), based on the actual number of PFS events at interim analysis.



Prof. Ignacio Vergote

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

- 1) EGFR 변이 비소세포폐암 1차 경쟁 활발
- 2) Tagrisso 내성, 여전한 화두
- 3) EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암, 여전한 Unmet Needs

3. 변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

- 금번 ESMO에서는 다양한 비소세포폐암의 임상 결과들이 발표. 금번 ESMO에 제출된 비소세포폐암 초록은 총 299개. **비소세포폐암의 경쟁 Landscape은 계속해서 변화하고 있음**
- EGFR 변이 1차(MARIPOSA, FLURA-2, ATTENTION), 2차(MARIPOSA-2), Exon20 insertion(PAPILLON), KRAS 변이 비소세포폐암 1차(KRISTAL-7) 등의 임상 결과 발표됨. ADC(Antibody Drug Conjugate)의 비소세포폐암 임상 결과도 다수 공개

2023 ESMO에 제출된 비소세포폐암 관련 초록 수

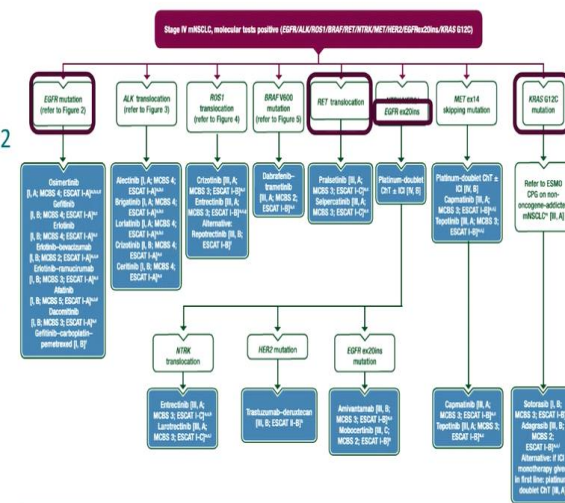
2023 ESMO에서 발표된 주요 변이 비소세포폐암 임상

OVERVIEW

<i>N submitted abstract</i>	299
- <i>TiP</i>	18
- <i>LBA</i>	21
<i>Presidential</i>	5
<i>Proffered paper</i>	5
<i>Minioral</i>	18
<i>Poster</i>	114

OVERVIEW: oncogene-addicted NSCLC

- **EGFR mutations**
 - Sensitizing mutations:
 - First-line: MARIPOSA
 - Second-line: MARIPOSA2
 - Exon 20 insertion
 - First line: PAPILLON
- **RET fusions**
 - First line: LIBRETTO 431
- **KRAS mutations**
 - First line: KRISTAL-7



ESMO Congress 2023

Giulia Pasello

Hendriks LE, Ann Oncol 2023

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

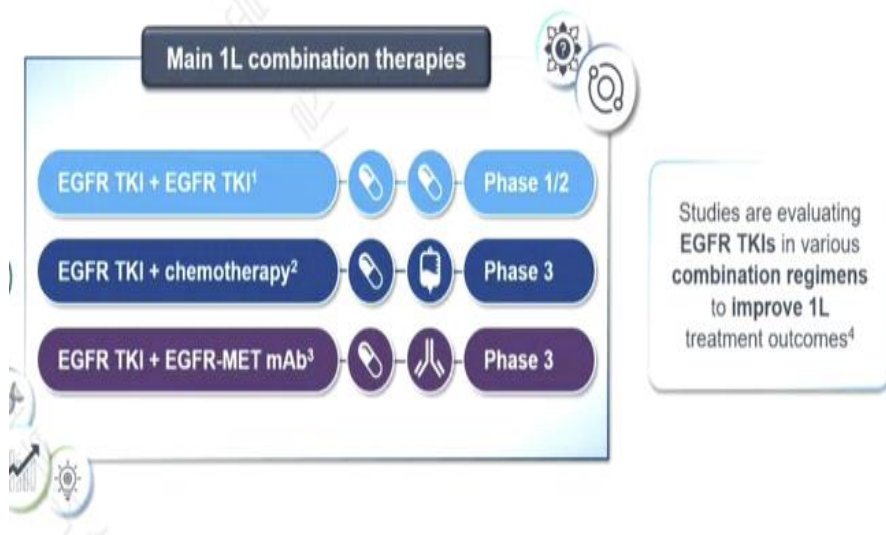
3. 변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

1) EGFR 변이 비소세포폐암 1차 경쟁 활발

- NCCN, ESMO 가이드라인에 따르면 EGFR 변이 비소세포폐암(NSCLC)에서 가장 선호되는 치료는 Tagrisso(Osimertinib) 단독. Tagrisso는 2022년 기준 54억달러의 매출을 기록한 블록버스터. EGFR NSCLC 1차 치료를 위한 병용 임상 활발
- EGFR 변이 NSCLC 1차 환자를 대상으로 진행하는 대표적 임상으로는 FLAURA-2(Osimertinib, Chemo), MARIPOSA(Amivantamab, Lazertinib), ATTENTION(Aumolertinib, Apatinib) 등이 있음
- 이외에도 Aumolertinib, Icotinib 병용, Osimertinib, Ramucirumab 병용 등의 다양한 병용 임상 진행되고 있음

EGFR 비소세포폐암 1차 치료를 위한 다양한 병용 전략

1L combination treatment strategies in cEGFR-mutant NSCLC



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

EGFR 변이 비소세포폐암의 치료 Landscape 현황

Current and future therapeutic landscape in EGFRm+ NSCLC

TREATMENT NAIVE	POST-OSIMERTINIB	
I LINE	II LINE	II-III LINE
Osimertinib (FLAURA, Soria JC, NEJM 2018; Ramalingam SS NEJM 2020)	Tepotinib+Osimertinib in EGFRm+METampl (INSIGHT2, KIM TM WCLC 2023)	Patritumab Deruxtecan (HERTHENA Lung 01, Yu HA ASCO 2023; Johnson M, ESMO 2023)
Osimertinib + chemotherapy (FLAURA 2, Janne P WCLC 2023)		Amivantamab+CT +/-Lazertinib (MARIPOSA 2, Passaro A LBA 15)
Lazertinib+Amivantamab (MARIPOSA, Cho BC LBA 14)		
Aumolertinib+apatinib (ATTENTION, Hu Y LBA 69)		
Osimertinib + ramucirumab (OSIRAM Nakahara Y, LBA 70 RAMOSE Le X LBA 71)		

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3. 변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

1-1) FLUARA-2, 뇌전이에서의 가능성 확인

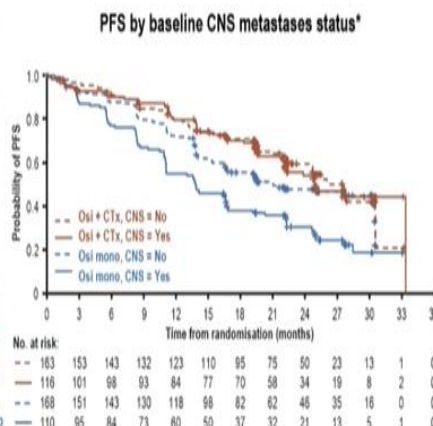
- ESMO 2023에서 FLAURA-2(Osimertinib, Chemotherapy)의 뇌전이 서브그룹 분석 발표
- Baseline에 뇌전이가 있었던 환자에서, Osimertinib 단독군 대비 더 높은 수준의 PFS 개선 확인(HR 0.47 vs HR 0.75)
- 더불어 Osimertinib, Chemotherapy 병용 요법을 통한 EGFR 변이 비소세포폐암 환자의 뇌 전이 발생 빈도 감소 확인. 뇌전이 진행 확률 높은 환자군에 적용될 가능성 확인

FLAURA-2의 뇌 전이 환자군 서브그룹 결과

OSIMERTINIB WITH ADDITION OF CTx SHOWED CONSISTENT PFS BENEFIT ACROSS SUBGROUPS COMPARED WITH OSIMERTINIB MONOTHERAPY



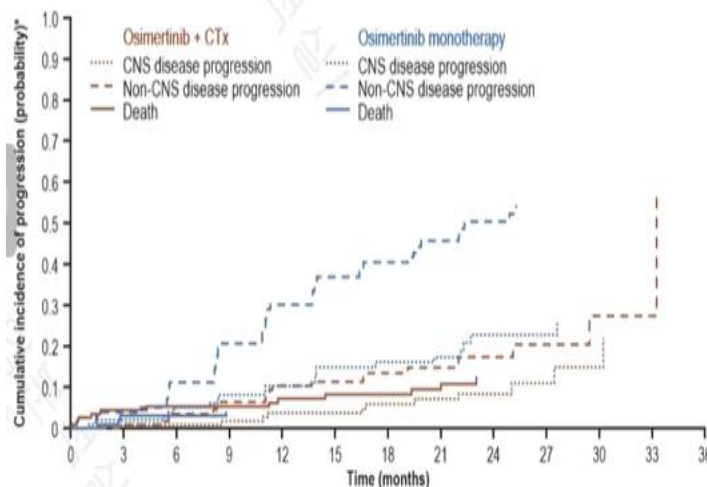
PFS across subgroups*	Osi + CTx (Events / pts)	Osi mono (Events / pts)	HR (95% CI)
All pts	120 / 279	166 / 278	0.62 (0.49, 0.79)
Stratified log-rank			
Unadjusted Cox PH	120 / 279	166 / 278	0.62 (0.49, 0.79)
Sex			
Male	51 / 106	73 / 109	0.64 (0.37, 0.77)
Female	69 / 173	93 / 169	0.67 (0.48, 0.92)
Race			
Chinese Asian	26 / 71	43 / 69	0.48 (0.30, 0.81)
Non-Chinese Asian	54 / 107	66 / 107	0.78 (0.53, 1.06)
Non-Asian	40 / 101	58 / 102	0.58 (0.37, 0.93)
EGFR mutation test method			
Central	52 / 121	67 / 110	0.73 (0.51, 1.06)
Local	68 / 158	99 / 168	0.68 (0.49, 0.94)
Age at screening			
<65 years	73 / 174	97 / 166	0.59 (0.44, 0.80)
≥65 years	47 / 105	69 / 112	0.68 (0.47, 0.98)
Smoking history			
Yes	43 / 91	57 / 97	0.63 (0.42, 0.94)
No	77 / 188	109 / 181	0.61 (0.46, 0.82)
EGFR mutation L858R			
Yes	66 / 172	94 / 168	0.66 (0.44, 0.93)
No	54 / 107	72 / 110	0.63 (0.44, 0.90)
WHO PS			
0	48 / 101	57 / 102	0.79 (0.54, 1.16)
1	72 / 178	109 / 176	0.63 (0.39, 0.92)
CNS status at baseline			
Yes	52 / 116	79 / 110	0.47 (0.33, 0.66)
No	68 / 163	87 / 168	0.75 (0.58, 1.03)



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Osimertinib, Chemo 병용 요법의 뇌 전이 억제 효과

OSIMERTINIB WITH THE ADDITION OF CTx DEMONSTRATED A LOWER RISK OF CNS PROGRESSION



The estimated probability of observing CNS progression at 24 months was 9% (95% CI 4, 16) with osimertinib and the addition of CTx vs 23% (95% CI 14, 33) with osimertinib monotherapy

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3. 변화하고 있는 비소세포폐암의 경쟁 Landscape

1-2) ATTENTION study, TKI-TKI 병용 요법의 가능성

- EGFR변이 비소세포폐암 1차 치료 Aumolertinib, Apatinib 병용과 Aumolertinib 단독 요법 대조 임상 전체/하위 그룹 결과 발표
- 뇌전이 환자 두개내 ORR Aumolertinib, Apatinib 병용 81.8%, Aumolertinib 단독 62.6%로 병용 요법을 통한 뇌전이 반응을 개선 확인. 병용 요법, 단독 요법 모두 Grade 4 이상 치료 관련 부작용 없음
- 비소세포폐암 뇌전이, 간전이 환자에서 Aumolertinib, Apatinib 병용 요법의 가능성 제시

ATTENTION study(Aumolertinib, Apatinib) 유효성

Efficacy

		AUM+APA(n=48)	AUM(n=50)	P value
All	ORR, % (95% CI)	72.9(58.2-84.7)	64(49.2-77.1)	0.34
	DCR, % (95% CI)	100(92.6-100)	94(83.5-98.8)	0.08
Subgroup analysis		AUM+APA(n=44)	AUM(n=47)	P value
EGFR-sensitive mutation	ORR, % (95% CI)	75(59.7-86.8)	68(52.9-80.9)	0.47
	DCR, % (95% CI)	100(92-100)	95.7(85.5-99.5)	0.17
		AUM+APA(n=11)	AUM(n=10)	P value
	ORR, % (95% CI)	100(71.5-100)	60(26.2-87.8)	0.04
	DCR, % (95% CI)	100(71.5-100)	90(55.5-99.8)	0.48
With brain metastasis		AUM+APA(n=11)	AUM(n=8)	P value
	IORR, % (95% CI)	81.8(48.2-97.7)	62.6(24.5-91.5)	0.35
	IDCR, % (95% CI)	100(45.2-100)	100(63.1-100)	>0.99
With liver metastasis		AUM+APA(n=5)	AUM(n=3)	P value
	ORR, % (95% CI)	60(14.7-94.7)	33(0.8-90.6)	0.47
	DCR, % (95% CI)	100(47.8-100)	100(29.2-100)	>0.99

*At data cut-off (August 16, 2023), we recruited 104 patients in this trial, of which 98 patients were evaluable.

*The median follow-up time was 12.42 months.

*Subgroup analysis showed that all patients had EGFR sensitive mutations.

*ORR, objective response rate; DCR, disease control rate; IORR, intracranial objective response rate; IDCR, intracranial disease control rate;



Yi Hu

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

ATTENTION study(Aumolertinib, Apatinib) 안전성

Safety

TEAE(≥10%)	AUM+APA(n=48)		AUM(n=50)	
	Grade 1-2 n(%)	Grade ≥3 n(%)	Grade 1-2 n(%)	Grade ≥3 n(%)
Rash	14(29.17)	1(2.08)	5(10)	0
Diarrhea	15(31.25)	0	6(12)	0
Platelet count decrease	12(25)	4(8.33)	2(4)	1(2)
Hypertension	12(25)	3(6.25)	3(6)	0
CK increased	11(22.92)	0	8(16)	0
WBC count decrease	11(22.92)	1(2.08)	2(4)	0
Proteinuria	13(27.08)	1(2.08)	3(6)	0
AST increased	8(16.67)	1(2.08)	2(4)	0
ALT increased	7(14.58)	1(2.08)	3(6)	0
Neutrophil count decrease	8(16.67)	1(2.08)	0	0

- Common grade3 AEs in AUM+APA group were : platelet count decrease and hypertension
- No grade 4-5 treatment-related AEs were found in AUM+APA group



Yi Hu

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

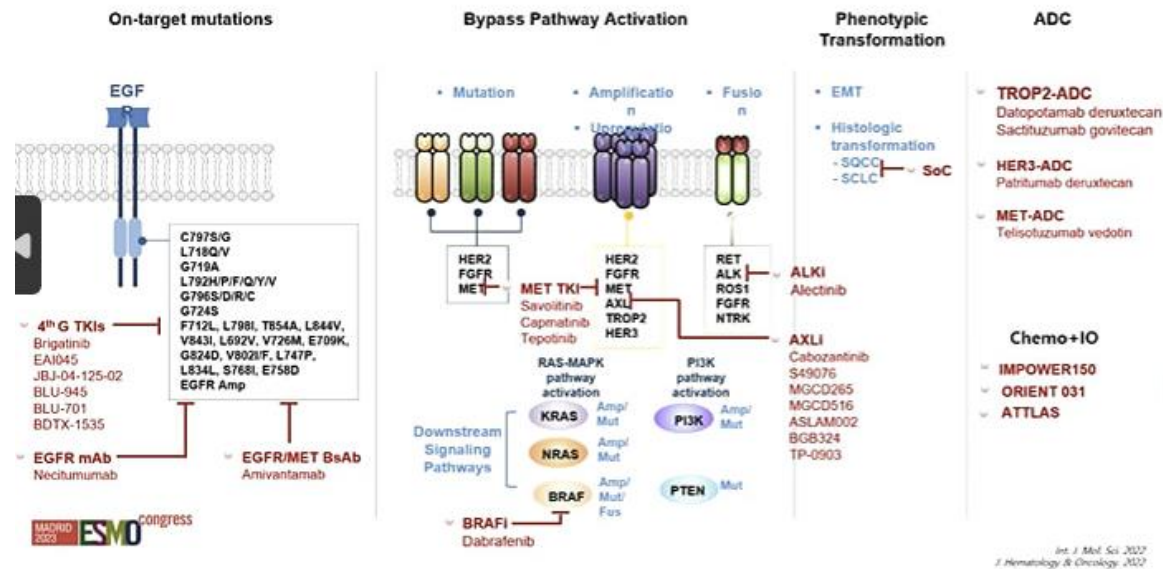
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

2) Tagrisso 내성, 여전한 화두

- Tagrisso 내성 분야는 여전한 화두. Tagrisso에 대한 내성이 발생하는 요인은 크게 1) EGFR 추가 돌연변이(on target mutation), 2) 우회 돌연변이(Bypassing pathway), 3) 표현형 전환(Phenotype Transformation)
- EGFR 돌연변이는 4세대 EGFR TKI와 EGFR mAb, 우회 돌연변이는 KRAS, BRAF, MET inhibitor 등이 활용
- 이외에도 ADC(Trop2, HER3, MET), Chemo와 IO(Immuno Oncology)의 병용요법 등이 활용

다양한 기전으로 발생하는 Tagrisso 내성과 치료 전략

Treatment Strategies to Overcome Resistance



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

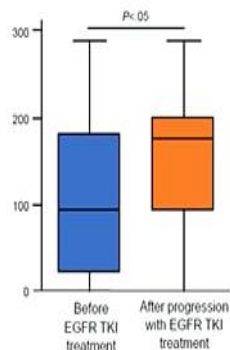
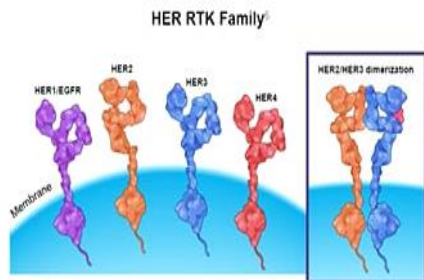
2-1) Tagrisso 내성 시장을 노리는 HER3 ADC

- HER3는 HER2와 Dimer를 이뤄 작용. EGFR TKI에 재발한 환자에서 발현이 높아져 재발에 연관된 것으로 알려져 있음
- Patrituumumab Deruxtecan(HER3 ADC)은 앞선 세계폐암학회에서 HERTHENA-Lung01 임상 2상을 통해 TKI, 백금항암요법에 실패한 EGFR 비소세포폐암에서 유효성을 확인(ORR 29%. mPFS 5.5m)
- 다양한 EGFR TKI 내성 변이에서도 유효성을 보임. TKI 내성 시장에도 ADC가 경쟁자로 떠오르고 있음

HER3의 EGFR 비소세포폐암에 대한 Rationale

The Role of HER3 in EGFR mutated NSCLC

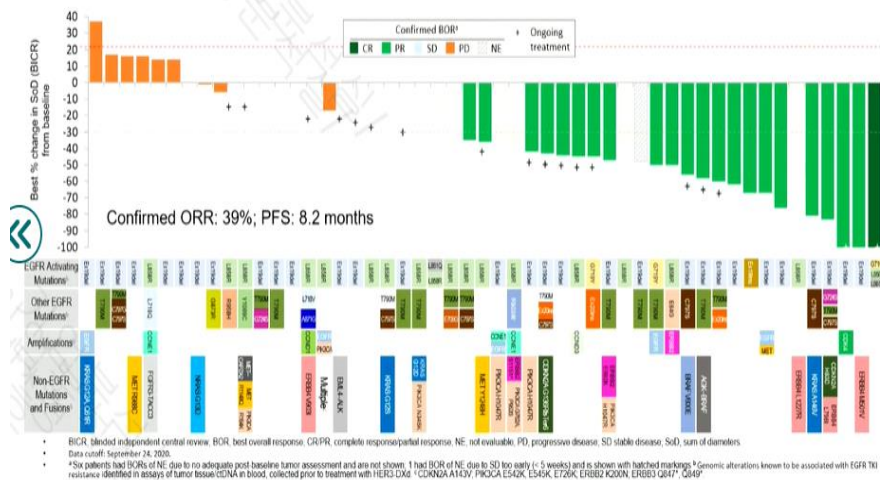
- HER3 (ERBB3) is 1 of 4 members of HER family of RTK
- HER3 lacks strong intrinsic kinase activity but preferentially dimerized with HER2
- HER3 expression is found in 83% of NSCLC and associated with poor RFS
- HER3 expression is higher in pts with EGFR mutation and increase after progression with EGFR TKI



Schaperclaud H et al. Sci Rep 2019; Yonesaka K et al. CCRT 2022

다양한 EGFR TKI 내성 변이에 유효성을 보이는 HER3 ADC

HER3-DXd Demonstrated Activity in Patients With Diverse Mechanisms of EGFR TKI Resistance



Jänne et al. Cancer Discovery 2021

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

2-2) Tagrisso 내성 시장을 노리는 MARIPOSA-2, 역시 한계점은 안전성

- MARIPOSA-2는 Tagrisso 내성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 하는 Amivantamab, Lazertinib, Chemotherapy 병용 3상
- Ami, chemo 병용군의 mPFS는 6.3m, chemo의 mPFS는 4.2m(HR 0.48, $p < 0.001$), Ami, Laz, Chemo의 4제 병용군의 mPFS는 8.3m(HR 0.44, $p < 0.001$)로 통계적으로 유의하게 Chemo 대비 유효성을 개선
- 한계점은 내약성. grade 3 이상 부작용은 Ami, Laz, Chemo 병용군 92%, Ami, chemo 병용군 72%, chemo 군 48%

MARIPOSA-2 이상반응 요약

Summary of Adverse Events (AEs)

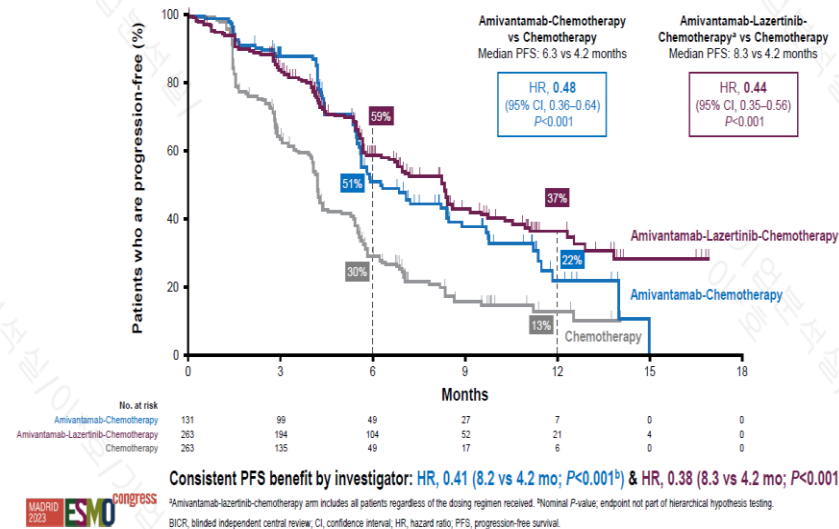
	Chemotherapy (n=243)	Amivantamab-Chemotherapy (n=130)	Amivantamab-Lazertinib-Chemotherapy* (n=263)
Treatment duration, median (range)	3.7 months (0-15.9)	6.3 months (0-14.7)	5.7 months (0.1-18.6)
No. of chemotherapy cycles, median (range)			
Carboplatin	4 (1-5)	4 (1-4)	4 (1-4)
Pemetrexed	6 (1-23)	9 (1-22)	7 (1-25)
TEAE, n (%)	Chemotherapy (n=243)	Amivantamab-Chemotherapy (n=130)	Amivantamab-Lazertinib-Chemotherapy* (n=263)
Any AEs	227 (93)	130 (100)	263 (100)
Grade ≥ 3 AEs	117 (48)	94 (72)	242 (92)
Serious AEs	49 (20)	42 (32)	137 (52)
AEs leading to death	3 (1)	3 (2)	14 (5)
Any AE leading to treatment:			
Interruptions of any agent	81 (33)	84 (65)	202 (77)
Reductions of any agent	37 (15)	53 (41)	171 (65)
Discontinuations of any agent	9 (4)	24 (18)	90 (34)
Discontinuations of all agents due to AE	10 (4)	14 (11)	38 (14)

- Median treatment duration was longer for the amivantamab-containing arms vs chemotherapy
- Amivantamab-containing arms had higher rates of grade ≥ 3 AEs and dose modifications vs chemotherapy
 - Highest in the amivantamab-lazertinib-chemotherapy arm
- AEs leading to death were low
- Discontinuations of all agents due to treatment-related AEs was 2%, 8%, and 10%

MARIPOSA-2 유효성 결과(PFS)

Primary Endpoint: Progression-free Survival by BICR

At a median follow-up of 8.7 months, amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy reduced the risk of progression or death by 52% and 56%, respectively



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

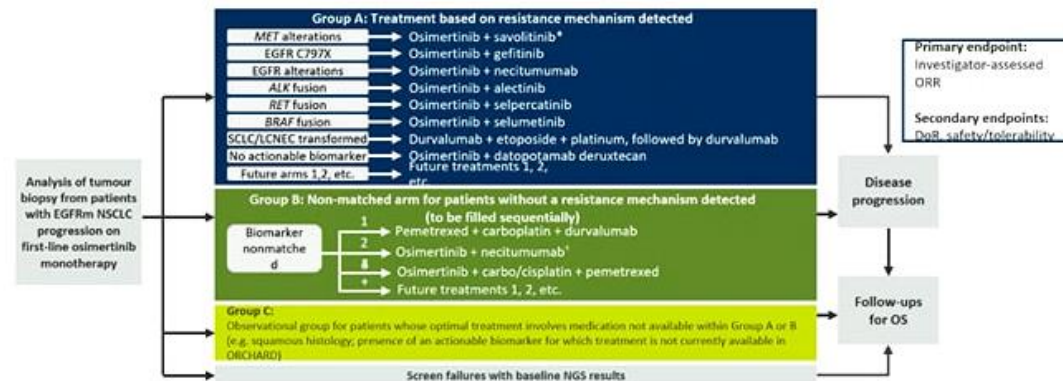
2-3) Tagrisso와의 다양한 병용 전략을 검토하는 ORCHARD 임상

- AstraZeneca는 Tagrisso 내성 환자에 대해 Tagrisso의 다양한 병용 요법을 적용하는 ORCHARD 임상을 진행하고 있음
- 변이형에 따라(MET, C797X, ALT, RET, BRAF 등) 다수의 치료제들과 병용 임상 진행하고 있음
- 추후 결과에 따라 Tagrisso 내성 영역의 경쟁 상황은 바뀔 수 있음

ORCHARD 임상 디자인

ORCHARD: Phase II study in patients with *EGFR*^m NSCLC following progression with 1L Osimertinib

Phase 2 study in patients with metastatic *EGFR*^m NSCLC following progression with first-line osimertinib



ESMO Congress 2023

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

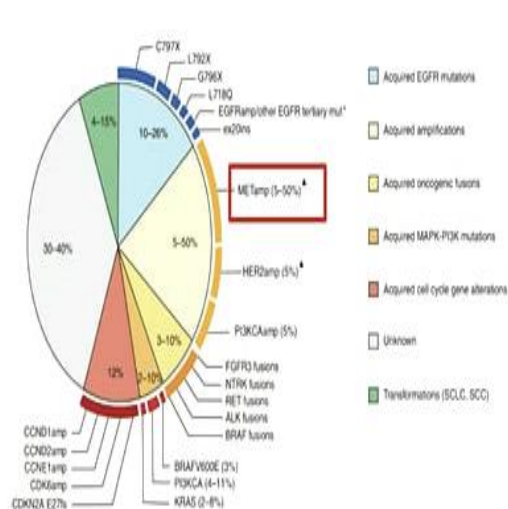
2-3) Tagrisso 내성에서 가장 높은 빈도를 차지하는 MET 변이

- MET amplification 변이는 Tagrisso의 1차, 2차 사용에 따른 내성에서 가장 큰 비중을 차지(5~30% 수준)
- MET 변이에 대한 대응 전략은 크게 1) MET TKI(Tepotinib, Capmatinib, Savolitinib 등), 2) MET 이중항체(Amivantamab), 3) MET ADC(Telisotuzumab Vedotin) 등이 있음. 특히 3세대 EGFR TKI와의 병용 요법으로 개발
- SAVANNA(Savolitinib, Osimertinib), OCHARD, INSIGHT2(Tepotinib, Osimertinib), MARIPOSA(Amivantamab, Lazertinib 등

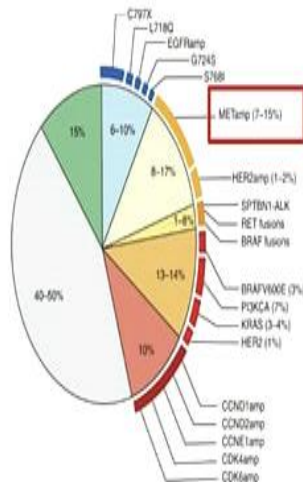
Tagrisso 1차, 2차 치료 모두에서 높은 빈도를 차지하는 MET 변이

MET 변이에 대한 다양한 치료 전략

Resistance mechanism to second-line osimertinib

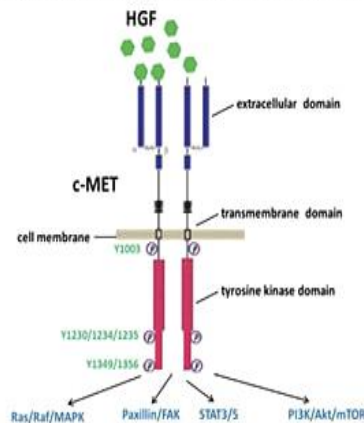


Resistance mechanism to first-line osimertinib



Agents Targeting MET dysregulated Signaling in NSCLC

Schematic diagram of HGF/MET signal transduction pathway



Selective MET inhibitors (type Ib)

- Tepotinib
- Capmatinib
- Savolitinib
- Glumetinib (SC-244)
- Bozitinib (APL-101)
- Elzovantinib (TPX-0022)

EGFR-MET bispecific antibody

- Amivantamab

Antibody-drug conjugates

- Telisotuzumab vedotin
- REGN5093

Multikinase MET inhibitors

- Crizotinib (type Ia)
- Cabozantinib (type II)
- Foretinib (type II)

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

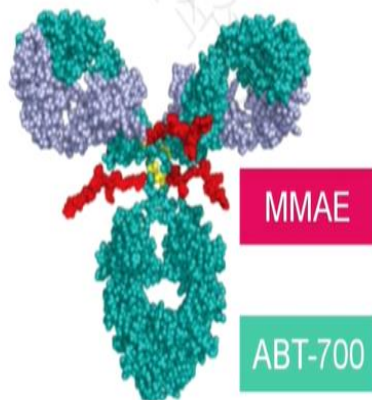
2-4) 임상 3상을 진행하고 있는 MET ADC – Teliso-V

- Abbvie의 Telisotuzumab Vedotin(Teliso-V)은 c-MET 표적 항체에 MMAE toxin을 적용한 ADC
- Teliso-V 1상 중간 결과에서 Tagrisso 병용 군 ORR 44%(11/25) 확인
- Teliso-V 단독 임상 2상 LUMINOSITY 중간 결과에서 EGFR wt, C-MET 과발현 환자에서 ORR 52.2%(12/23) 확인
- 단독, 병용 모두에서 긍정적 결과를 확인. 현재 단독, Tagrisso 병용으로 임상 3상 진행하고 있음

C-MET 표적 ADC Telisotuzumab Vedotin(Teliso-V)

Teliso-V, Tagrisso 병용 임상 결과

c-Met-Targeted ADC: Telisotuzumab Vedotin (Teliso-V)

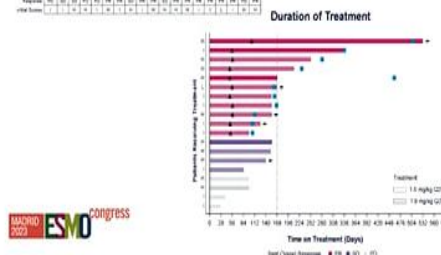
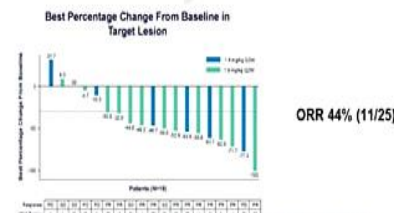


Teliso-V is an ADC

- Composed of ABT-700, a humanized IgG1 that targets c-Met
- Conjugated to cytotoxic microtubule inhibitor MMAE via a cleavable valine-citrulline linker

Telisotuzumab Vedotin plus Osimertinib in *EGFRm* NSCLC

- Majority of patients' tumors were shrinking
- Substantial proportion of patients have reached ~ 6 months of treatment
- PFS and DOR were not mature



MedDRA 24.1 Preferred Term	Teliso-V (1.6 mg/kg) + Osi n=7	Teliso-V (1.9 mg/kg) + Osi n=18	Total N=25
Any-grade TEAE (≥15% total), n (%)	7 (100)	18 (100)	25 (100)
Peripheral sensory neuropathy	3 (43)	6 (33)	9 (36)
Peripheral edema	2 (29)	4 (22)	6 (24)
Anemia	2 (29)	3 (17)	5 (20)
Fatigue	2 (29)	3 (17)	5 (20)
Nausea	0	5 (28)	5 (20)
Cough	2 (29)	2 (11)	4 (16)
Diarrhea	1 (14)	3 (17)	4 (16)
Dizziness	1 (14)	3 (17)	4 (16)
Dyspnea	0	4 (22)	4 (16)
Paresthesia	2 (29)	2 (11)	4 (16)
Pulmonary embolism	0	4 (22)	4 (16)
Blurred vision	1 (14)	3 (17)	4 (16)
Grade ≥3 TEAE (≥10% total), n (%)	3 (43)	6 (44)	11 (44)
Anemia	1 (14)	2 (11)	3 (12)
Pulmonary embolism	0	3 (17)	3 (12)
Serious TEAE (≥1 patient), n (%)	1 (14)	5 (28)	6 (24)
Malignant neoplasm progression	0	2 (11)	2 (8)
Pneumonia	1 (14)	1 (6)	2 (8)
Pulmonary embolism	0	2 (11)	2 (8)

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

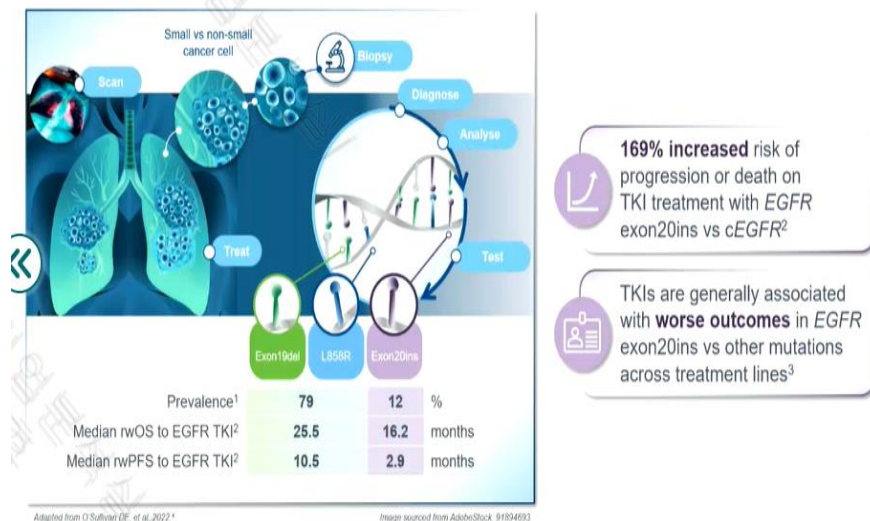
3) EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암, 여전한 Unmet Needs

- 2023 ESMO에서는 EGFR Exon20 insertion 변이 비소세포폐암 임상 결과도 다수 발표
- 현재 EGFR Exon20 ins 변이 비소세포폐암의 1차 치료로는 백금 항암요법 단독 또는 면역관문억제제 병용 사용
- 2차 치료로는 Amivantamab 또는 Mobocertinib 활용되나, Mobocertinib은 임상 3상 실패로 사용 중단되며 medical unmet needs 가 여전히 큰 상황

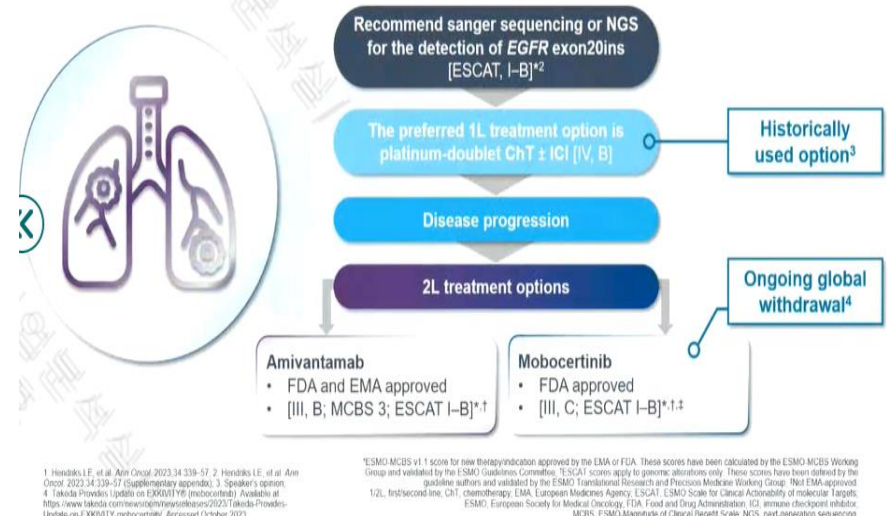
Exon19 Deletion, L858R 변이에 비해 예후가 좋지 않은 Exon20 변이

현재 EGFR exon20 insertion 변이 비소세포폐암 치료 가이드라인

EGFR exon20ins vs cEGFR mutations in NSCLC



ESMO 2023 clinical practice guidelines: Management of EGFR exon20ins mutations in NSCLC¹



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

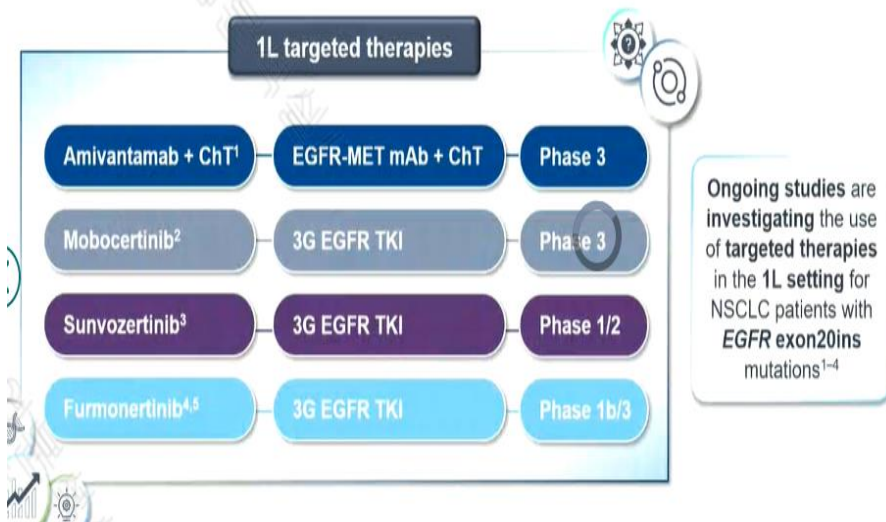
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3-1) EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암 개발 현황

- EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암 파이프라인은 1차, 2차 서로 다른 전략으로 개발되고 있음
- 1차 환자를 대상으로 진행하는 대표적 임상 Amivantamab, 백금항암 병용 3상 PAPILLON study, 이외에도 EGFR TKI Sunvozertinib, Fumonertinib 등이 초기 임상 진행하고 있음
- 2차 환자를 대상으로는 EGFR TKI가 다수 개발. Fumonertinib, Sunvozertinib을 비롯해 CLN-081, BLU-415 등

EGFR Exon20 ins 비소세포폐암 1차 치료 파이프라인

Targeted therapies entering the 1L setting for *EGFR* exon20ins mutations in NSCLC



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

EGFR Exon20 ins 비소세포폐암 2차 이상 치료 파이프라인

Novel ≥2L *EGFR* TKIs are emerging for *EGFR* exon20ins mutations in NSCLC

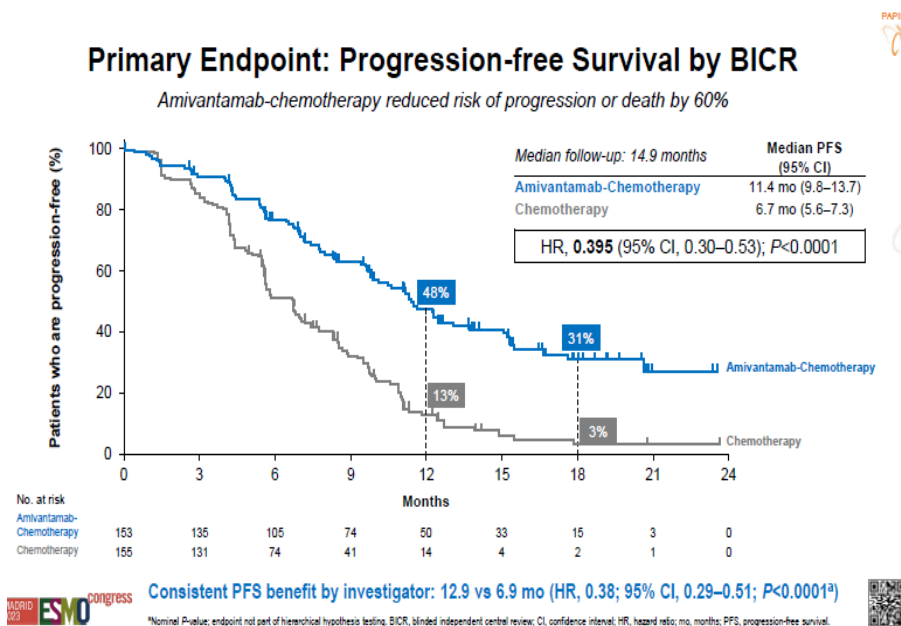


자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3-2) PAPILLON 임상으로 확인한 Amivantamab, Chemotherapy 병용의 저력

- PAPILLON 임상은 EGFR Exon 20 insertion 비소세포폐암 1차 치료 환자를 대상으로 한 임상 3상. 1차 평가지표 mPFS Amivantamab, chemo 병용요법의 11.4m, chemo 6.7m 대비 이점 확인. 모든 하위 그룹에서 유사한 결과 확인
- Grade 3이상 부작용 75%로 chemo의 54% 대비 높으나 Amivantamab으로 인한 치료 중단은 7%로 높지 않음
- Amivantamab, chemo 병용 요법의 EGFR Exon 20 insertion 비소세포폐암 1차 치료 표준 요법으로의 가능성 확인

PAPILLON 임상 결과(유효성)



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

PAPILLON 임상 결과(안전성)

	Amivantamab-Chemotherapy (n=151)	Chemotherapy (n=155)
Median treatment duration, months (range)	9.7 (0.1–26.9)	6.7 (0–25.3)
No. of chemotherapy cycles, median (range)		
Carboplatin	4 (1–4)	4 (1–5)
Pemetrexed	13 (1–34)	10 (1–37)

Treatment-emergent AEs, n (%)	Amivantamab-Chemotherapy (n=151)	Chemotherapy (n=155)
Any AEs	151 (100)	152 (98)
Grade ≥ 3 AEs	114 (75)	83 (54)
Serious AEs	56 (37)	48 (31)
AEs leading to death	7 (5)	4 (3)
Any AE leading to treatment:		
Interruptions of any agent	104 (69)	56 (36)
Related interruptions of amivantamab	63 (42)	–
Reductions of any agent	73 (48)	35 (23)
Related reductions of amivantamab	54 (36)	–
Discontinuations of any agent	36 (24)	16 (10)
Related discontinuations of amivantamab	10 (7)	–
Discontinuations of all study agents due to AEs	12 (8)	12 (8)

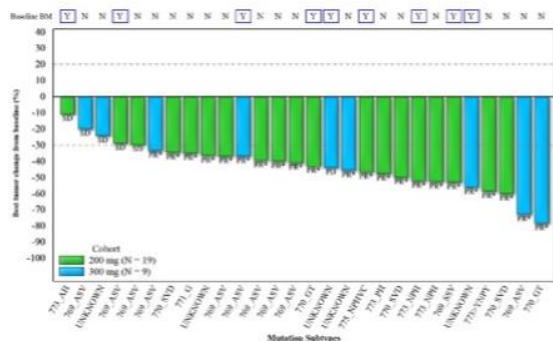
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3-2) WU-KONG 1, 15 임상으로 확인한 Sunvozertinib의 우수한 유효성

- EGFR Exon20 insertion 비소세포폐암 1차 치료 임상 결과 발표(WU-KONG 1, 15)
- 유효성 결과 전체 ORR은 78.6%, 예상 mPFS는 200mg군 10.2m, RP2D인 300mg에서는 12.4m
- 유효성 분석에 포함된 28명의 환자 모두 표적 병변의 감소 발표
- 흔한 Grade 3 이상 치료 관련 부작용은 혈중 CPK 상승 17.5%, 설사 7% 등. 용량 감소 3.5%, 치료 중단 7%

WU-KONG 1,15 환자군, 임상 결과(안전성)

- With median follow-up of 10.8 months, the median DoRs were 9.2 months and not reached for the 200 mg and 300 mg cohorts, respectively, with 50% responders still ongoing in both cohorts.
- With median follow-up of 11.5 months, the estimated median PFS was 10.2 and 12.4 months for the 200 mg and 300 mg cohorts, respectively.
- By investigator assessment, all patients (100%) achieved tumor shrinkage at the target lesions. The confirmed objective response rate (ORR) was 78.6% for both dose cohorts.
- Tumor response was observed in a variety of *EGFR* exon20ins subtypes, and patients with baseline brain metastasis (6/9, 66.7%).



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Table 1. Patient Demographics of Efficacy Analysis Set

Characteristics	200 mg (N = 19)	300 mg (N = 9)	Total (N = 28)
Median age, years (range)	67 (43, 84)	68 (43, 77)	67 (43, 84)
Female, n (%)	16 (84.2)	5 (55.6)	21 (75.0)
Race (White/Asian), n (%)	0 (0.0)/19 (100.0)	1 (11.1)/8 (88.9)	1 (3.6)/27 (96.4)
ECOG (0/1), n (%)	4 (21.1)/15 (78.9)	6 (66.7)/3 (33.3)	10 (35.7)/18 (64.3)
Baseline BM, n (%)	6 (31.6)	3 (33.3)	9 (32.1)

BM: Brain Metastasis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
Data cut-off date (DCO): September 15, 2023.

- A total of 57 patients were included in the safety analysis (200 mg, n = 26; 300 mg, n = 31).
- Similar to previous reports^{2,3}, the most common \geq Grade 3 drug-related treatment emergent adverse events (TEAEs) included blood creatine phosphokinase increased (17.5%), diarrhea (7%), lipase increased (5.3%), anemia (5.3%), QT prolongation (3.5%) and amylase increased (3.5%), which were clinical manageable and reversible.
- There were 2 patients (3.5%) and 4 patients (7%) had dose reduction and discontinuation due to drug-related TEAEs, respectively.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

KRAS 저해제, BMS Mirati 인수로 다시 높아지는 관심

- 1) KRAS 저해제 병용 투여
- 2) pan-KRAS의 가능성
- 3) KRAS G12D 저해제의 임상 결과

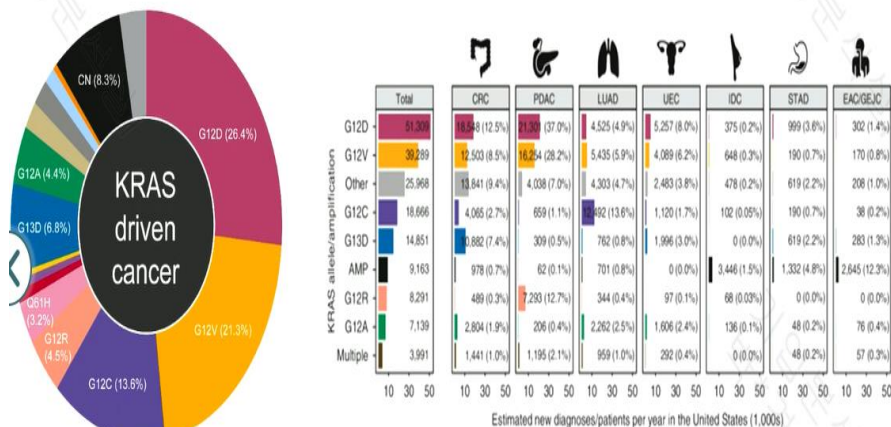
4. KRAS 저해제, BMS Mirati 인수로 다시 높아지는 관심

KRAS 저해제, BMS의 Mirati 인수로 다시 높아지는 관심

- KRAS 변이는 단백질의 위치와 구조로 대표적인 ‘undruggable’ 타겟으로 알려져 있었으나, Amgen의 Lumakras, Mirati의 Krazati가 KRAS G12C 변이에 FDA 가속 승인을 획득한데 이어, 다수의 KRAS G12C 저해제와 G12D 저해제, Pan-KRAS 저해제가 개발되고 있음
- Lumakras의 임상 3상 결과에 대한 FDA의 부정적 의견 이후, BMS가 Mirati를 58억달러에 인수하는 등 관심도 높아지고 있음
- 금번 ESMO에서는 1) KRAS G12C 저해제의 병용 투여, 2) pan-KRAS 저해제, 3) KRAS G12D 저해제 임상 결과들이 발표

KRAS 변이의 발생 빈도

Drugging KRAS



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

KRAS 저해제 개발 현황

Examples of KRAS and Pan-RAS Inhibitors

Drug	Target	Phase	Drug	Target	Phase
Sotorasib	G12C	Approved	ASP3082	G12D	Phase I/II
Adagrasib	G12C	Approved	HRS-4642	G12D	Phase I/II
JAB-21822 (Glecirasib)	G12C	Phase II/III	MRTX-1133	G12D	Phase I/II
GDC-6036 (Divarasib)	G12C	Phase II/III	RMC-6236	Multi-RAS (ON)	Phase I/II
JDQ443	G12C	Phase I/II	RMC-6291	RAS G12C (ON)	Phase I/II
YL-15293	G12C	Phase I/II	JAB-23400	Multi-RAS (ON/OFF)	Preclinical
MK-1084	G12C	Phase I/II	BI-2852	Multi-RAS (Switch I/II pocket inhibitor)	Preclinical
LY3537982	G12C	Phase I/II			
JNJ-74699157	G12C	Phase I/II			
D-1553	G12C	Phase I/II			
BI 1823911	G12C	Phase I/II			
D3S-001	G12C	Phase I/II			
IBI351 (GFH925)	G12C	Phase I/II			
HBI-2438	G12C	Phase I/II			

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

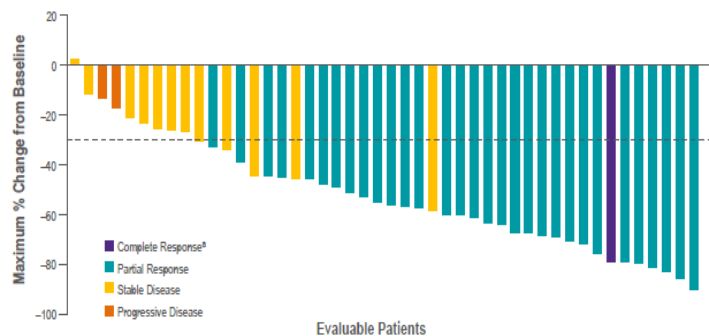
4. KRAS 저해제, BMS Mirati 인수로 다시 높아지는 관심

1) KRAS 저해제 병용 투여 (1) 면역관문억제제 병용 투여의 가능성을 보여준 KRYSTAL-7

- KRAS G12C 돌연변이 비소세포폐암 1차 치료로 Krazati(Adagrasib), Keytruda 병용 요법 임상 2상 KRYSTAL-7 결과 발표
- PD-L1 TPS \geq 50% Cohort(n=51)명에서 ORR 63%, DCR 84% 확인. KEYNOTE-042에서 발표된 Keytruda 단독 ORR 39% 대비 우수
- Grade 3 이상 면역 관련 부작용은 5%. 치료와 관련한 간 질환은 10% 미만에서 발생, 치료 중단으로 이어지지 않음
- PD-L1 TPS \geq 50% KRAS G12C 돌연변이 비소세포폐암 1차 치료로 Krazati(Adagrasib), Keytruda 병용 요법 임상 3상 진행

KRYSTAL-7 임상 결과(유효성)

ORR and Best Tumor Change from Baseline in Patients With PD-L1 TPS \geq 50%



- Confirmed ORR was 63% (32/51; 95% CI, 48–78) and DCR was 84% (43/51; 95% CI, 71–93)
- Of those patients who experienced any grade hepatotoxicity^a, ORR was 70% (14/20; 95% CI, 46–88)

Response per investigator assessment (n=51); modified full analysis set. ^aIncludes all patients without post-baseline measurement and one patient without confirmatory scan (only one assessment of PR on day 35, but minimum duration requirement for SD is 42 days). ^bOne patient had CR without ≥10% change from baseline due to lymph node as target lesion. ^cIncludes AST increase, ALT increase, mixed liver injury and liver function test increase; no grade 4 hepatotoxicity was observed in patients with PD-L1 TPS \geq 50%. Date as of 19 June 2023. Median follow-up 10.1 months.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

KRYSTAL-7 임상 결과(안전성)

Treatment-Related Adverse Events

Most Frequent TRAEs ^a , %	Concurrent 400 mg BID Adagrasib + Pembrolizumab (N=148)				
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausea	51	28	20	3	0
Diarrhea	44	33	7	3	0
ALT increase	38	15	13	9	1
AST increase	32	10	8	13	1
Vomiting	29	17	11	1	0
Fatigue	26	12	10	4	0
Decreased appetite	24	14	9	1	0
Lipase increased	24	3	9	10	1

- There were two Grade 5 TRAEs, one each of pneumonitis and pneumonia
- Immune-related TRAEs^b of any grade occurred in 18% of patients (26/148) and grade \geq 3 occurred in 5% (8/148)
- TRAEs led to adagrasib dose reduction in 46% of patients (68/148) and temporary dose interruption in 59% of patients (88/148)
- TRAEs led to permanent discontinuation of adagrasib only in 6% of patients (9/148) and pembrolizumab only in 11% of patients (16/148); 4% of patients (6/148) discontinued both drugs due to TRAEs

^aAny grade TRAEs occurring in \geq 20% of patients. ^bIncludes all TRAEs of colitis, hepatitis, adrenal insufficiency, hypophysitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, type 1 diabetes mellitus, nephritis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and pneumonitis. Date as of 19 June 2023. Median follow-up 8.7 months.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

1) KRAS 저해제 병용 투여 (2) Keytruda 병용으로 70%대 ORR을 확인한 MK-1084

- MK-1084, Keytruda 병용과 MK-1084 단독 대조 임상 1상 결과 발표. 1차 평가지표는 안전성, 2차 평가지표는 유효성
- MK-1084, Keytruda 병용 ORR 71%으로 MK-1084 단독 ORR 22% 대비 높음.
- Grade 3 이상 치료 관련 이상 반응 빈도는 MK-1084 단독 9%, MK-1084, Keytruda 병용 42%

MK-1084, Keytruda 병용 임상 1상 안전성 결과

	Arm 1 MK-1084 Monotherapy		Arm 2 MK-1084 + Pembrolizumab	
	MK-1084 all doses (n = 54)		MK-1084 all doses (n = 24)	
Adverse events, n (%)	All grades	Grade 3-4 ^a	All grades	Grade 3-4 ^a
Patients with ≥1 treatment-related AE	31 (57)	5 (9)	19 (79)	10 (42)
Increased ALT ^b	8 (15)	2 (4)	10 (42)	3 (13)
Increased AST ^c	9 (17)	2 (4)	8 (33)	2 (8)
Diarrhea	7 (13)	1 (2)	4 (17)	0
Pruritus	4 (7)	0	7 (29)	1 (1)
Fatigue	7 (13)	0	3 (13)	0
Nausea	9 (17)	0	1 (4)	0
Anemia	4 (7)	1 (2)	1 (4)	1 (4)
Increased blood ALP	2 (4)	0	3 (13)	0
Vomiting	5 (9)	0	0	0
Rash	1 (2)	0	3 (13)	1 (1)
Arthralgia	3 (6)	0	1 (4)	0
Decreased appetite	1 (2)	0	2 (8)	0
Papular rash	1 (2)	0	2 (8)	1 (1)
Alopecia	3 (6)	0	0	0
Dry skin	3 (6)	0	0	0
Pyrexia	0	0	2 (8)	0
Hypocalcemia	0	0	2 (8)	0
Hypothyroidism	0	0	2 (8)	0
Maculopapular rash	0	0	2 (8)	0

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

MK-1084, Keytruda 병용 임상 1상 유효성 결과

	Arm 1 MK-1084 Monotherapy			Arm 2 MK-1084 + Pembrolizumab		
	MK-1084 all doses (N = 54)	MK-1084 25-200 mg total per day (n = 32)	MK-1084 ≥400 mg total per day (n = 22)	MK-1084 all doses (N = 21)	MK-1084 25-200 mg total per day (n = 17)	MK-1084 400 mg total per day (n = 4)
ORR (95% CI), %	22 (12-36)	25 (11-43)	18 (5-40)	71 (48-89)	76 (50-93)	50 (17-93)
Best overall response, n (%)						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	12 (22) ^a	8 (25)	4 (18)	15 (71)	13 (76)	2 (50)
SD	29 (54)	15 (47)	14 (64)	3 (14)	3 (18)	0
PD	8 (15)	6 (19)	2 (9)	1 (5)	1 (6)	0
NE ^b	3 (6)	3 (9)	0	2 (10)	0	2 (50)
NA ^c	2 (4)	0	2 (9)	0	0	0
Time to response, months						
Mean (SD)	1.8 (0.9)	2.0 (1.1)	1.4 (0.03)	1.6 (0.8)	1.7 (0.9)	1.4 (0.02)
Median (range)	1.4 (1.2-4.2)	1.4 (1.2-4.2)	1.4 (1.2-4.5)	1.4 (1.2-4.2)	1.4 (1.2-4.2)	1.4 (1.4-1.5)

CR, complete response; NA, not available; NE, not evaluable; PR, partial response; SD, stable disease.

Database cutoff date: August 4, 2023.

95% CI based on exact confidence interval method for binomial data.

Responses are based on investigator assessment per RECIST version 1.1 with confirmation.

SD includes both SD and non-CR/non-PD.

Only participants who received their first dose of study treatment by June 30, 2023 are included.

^aIn arm 1, PRs occurred in 6 of 31 efficacy-evaluable patients with CRC and 5 of 11 efficacy-evaluable patients with NSCLC, and 1 patient with cervical adenocarcinoma of 6 patients with other tumor types.

^bAll five participants with NE have not had a confirmatory scan as of database cutoff.

^cNo postbaseline assessment available for response evaluation.

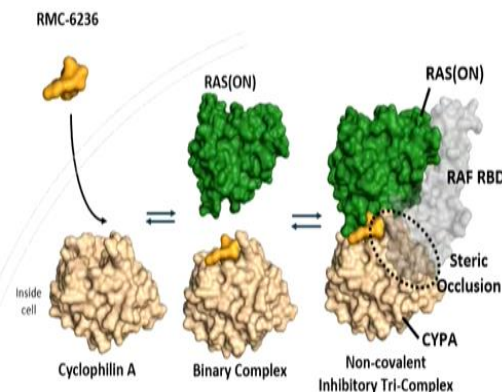
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

- RMC-6236은 기존 파이프라인과 달리 활성화된 상태의 RAS 단백질을 타겟하는 First in class pan-RAS(on) 저해제로 G12C, G12D 등 KRAS 일부 변이에만 적용 가능한 다른 파이프라인과 달리, 넓은 범위의 G12 변이(G12X)에 작용할 수 있다는 점에서 주목
- 금번 ESMO에서 임상 1상 업데이트 결과 발표. KRAS G12X 변이 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서 ORR 38%(15/40), 췌장암(PDAC) 환자에서 ORR 20%(9/46) 확인. 내약성은 다소 떨어짐. 가장 흔한 부작용은 발진(81%)과 구역(46%). 약물에 따른 투여 중단은 1%
- 바이오마커인 KRAS VAF(Variant Allele Frequency) 감소 확인(폐암 80%, 췌장암 92% 환자 50% 이상 감소)

RMC-6236 비소세포폐암 유효성 결과(ORR)

RMC-6236 is a First-in-Class, RAS^{MULTI}(ON) Inhibitor

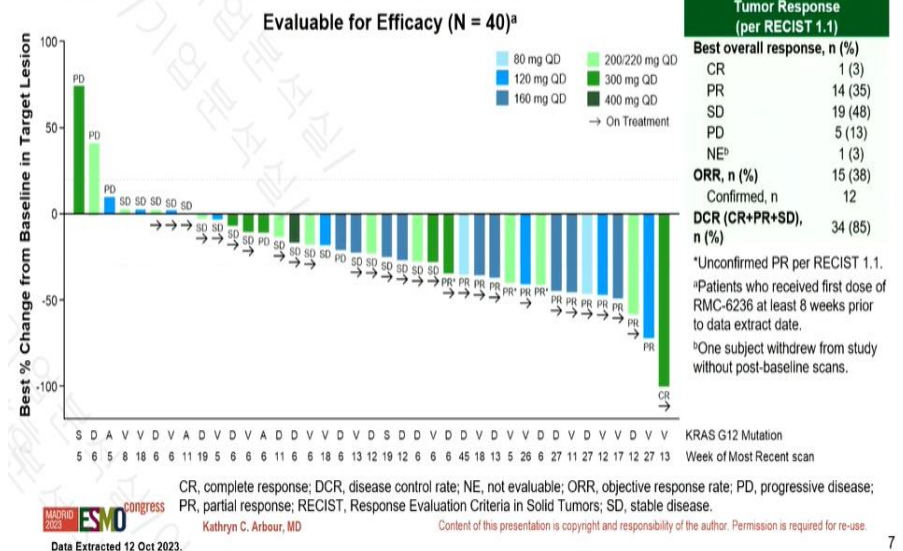
- RMC-6236 is a novel, oral, non-covalent RAS^{MULTI}(ON) inhibitor that is selective for the active, GTP-bound or ON state of both mutant and wild-type variants of the canonical RAS isoforms
- Preclinical studies have demonstrated deep and sustained regressions across multiple RAS^{MUT} tumor types, particularly PDAC and NSCLC harboring KRAS^{G12X} mutations



KRAS^{G12X} defined as mutation at codon 12 which encodes glycine (G) to X where X = A, D, R, S, or V.
CYP4, cyclophilin A; GTP, guanosine triphosphate; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; Mut, mutant;
NSCLC, non-small cell lung cancer; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS, rat sarcoma;
RBD, RAS-binding domain.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

KRAS^{G12X} NSCLC: Best Response



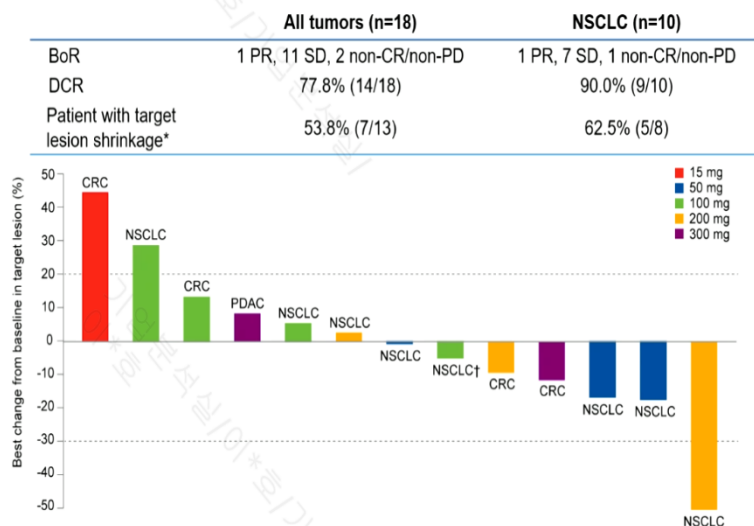
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3) KRAS G12D 저해제의 임상 결과도 발표되고 있다. 중국 형루이의 HRS-4642 1상

- ESMO 2023에서 중국 장쑤 형루이제약의 KRAS G12D 저해제 HRS-4642의 임상 1상 중간 결과 발표
- 비소세포폐암, 대장암, 췌장암, 난소암 등 환자 18명 포함. 비소세포폐암 1명에서 PR 확인. 11명 SD. 33.3%(6/18)에서 Grade3 이상의 TRAE 확인, 8명 투여 중단을 유발한 이상 반응 확인
- 아직까지 초기 임상 결과로 유효성이 크게 확인되지는 않음. 추후 결과에 주목. 형루이의 HRS-4642 외에도 Mirati의 MRTX-1133, Revolution Medicine의 RMC-9805가 KRAS G12D 변이 저해제로 개발되고 있음

HRS-4642 임상 결과(유효성)

Tumor response



ESMO congress Data cutoff: Aug.4, 2023. Data are shown for 13 patients with baseline target lesions and had at least one post-baseline tumor assessment in the waterfall plot. *Calculated in evaluable patients. †KRAS^{G12D} mutation. BoR, best overall response; DCR, disease control rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

HRS-4642 임상 결과(안전성)

Safety summary

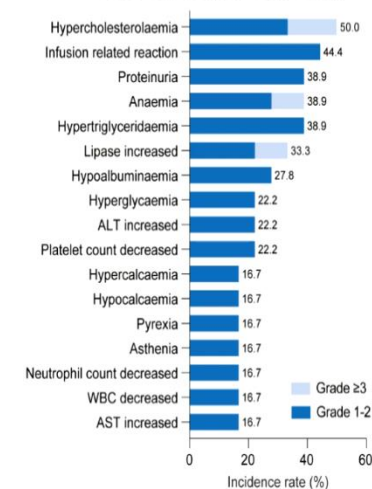
- No dose dependent trend observed in the incidence of AEs.

All patients (n=18)	
Any AE, n (%)	18 (100%)
Grade ≥3	9 (50.0%)
Any TRAE, n (%)	18 (100%)
Grade ≥3	6 (33.3%)*
Leading to dose reduction	0
Leading to dose interruption	8 (44.4%)
Leading to treatment discontinuation	0
Leading to death	0
Serious	1 (5.6%)†

ESMO congress *Grade 4, n=1 (increased lipase). †Grade 2 increased ALT and grade 1 increased AST. ‡All TRAEs of grade ≥3 are listed. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TRAE, treatment-related adverse event; WBC, white blood cell

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

TRAEs occurring in >2 patients‡



ESMO 발표 국내 기업 결과 모아보기

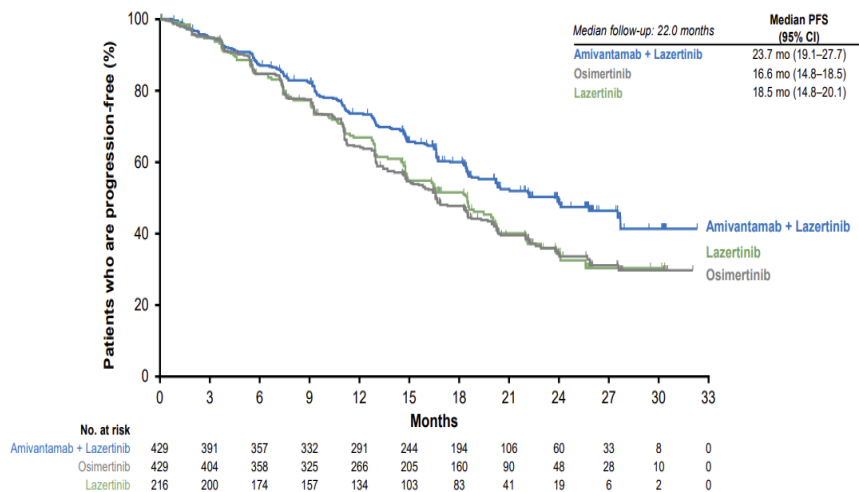
- 1) 드디어 발표된 유한양행/오스코텍의 MARIPOSA 임상 결과
- 2) MARIPOSA-2, Chemotherapy 대비 유효성 개선 확인
- 3) 한미약품의 Belvarafenib, Cobimetinib 병용 임상 1b상 결과 발표
- 4) 보로노이 VRN07(ORIC-114) 임상 1b상, 2차 치료제로의 가능성 확인
- 5) 에이비엘바이오의 ABL111 임상 1상 결과, Claudin18.2 타겟에서 가능성 확인
- 6) 지아이이노베이션의 GI-101 임상 1/2상 중간 결과 발표
- 7) 큐로셀의 Anbal-cel(CD19 CAR-T) 임상 2상 발표
- 8) 메드팩토 Vactosertib, Keytruda 병용 임상 1b/2a상, 300mg 투여군 결과 최초 공개
- 9) 신라젠의 Pexa-vac, Libtayo 병용 임상 1b/2a상 결과 발표
- 10) 티움바이오의 면역항암제 TU2218 임상 1a상 결과 발표
- 11) 큐리언트의 Q901 임상 1/2상 디자인 포스터 발표

1) 드디어 발표된 유한양행/오스코텍의 MARIPOSA 임상 결과

- 1차 지표인 mPFS 병용군 23.7m, Tagrisso 대조군 16.6m로 통계적으로 유의하게 우월성을 확인(HR 0.7, $p < 0.001$)
- 2차 지표인 mOS에는 미도달. 투여군과 대조군의 Hazard Ratio는 0.8, $p = 0.11$ 로 통계적 유의성은 아직 확인되지 않음
- Lazertinib 단독군의 mPFS는 18.5m로 Tagrisso 단독군의 16.6m 대비 2개월 가량 높음. 하지만 통계적으로 유의한 수준 아님
- 유효성 측면에서는 Tagrisso 단독군 대비 확실한 개선 효과를 확인

MARIPOSA PFS 결과

Lazertinib Monotherapy Demonstrates Meaningful Clinical Activity

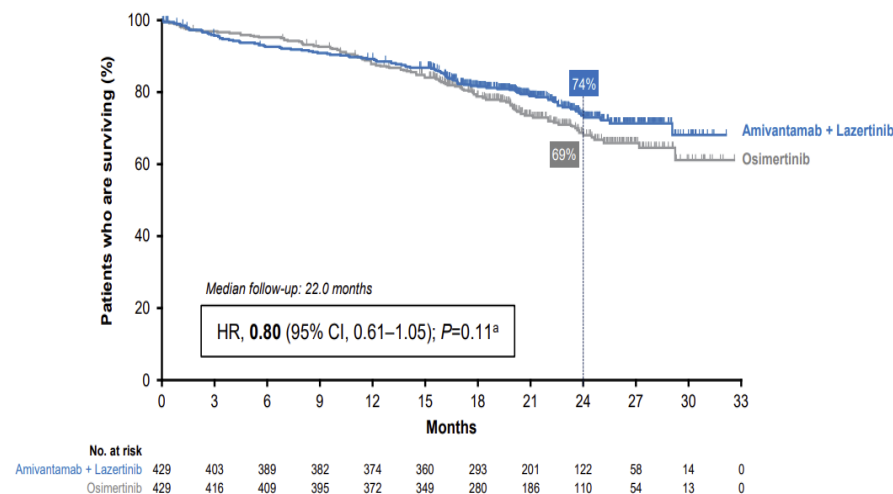


자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

MARIPOSA OS 결과

Interim Overall Survival

Early survival data show a trend favoring amivantamab + lazertinib vs osimertinib



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

1-1) 확연한 유효성 개선, 다만 내약성은 부담

- 확연한 유효성 개선에도 불구하고, 부담되는 부분은 안전성
- grade 3 이상 이상 반응은 Lazertinib, Amivantamab 병용군에서 75%, Tagrisso 단독군에서 43%. 심각한 이상 반응 49% vs 33%
- 이상반응에 의한 약물 중단 비율 또한 35% vs 14%로 병용 투여군이 현저히 높음
- 병용군에서 증가한 또 다른 이상 반응은 VTE(Venous Thromboembolism, 정맥혈전증). 병용군의 37%에서 발생(vs 9%)

MARIPOSA 이상 반응 요약

Summary of Adverse Events (AEs)

- Median treatment duration was 18.5 mo for amivantamab + lazertinib and 18.0 mo for osimertinib

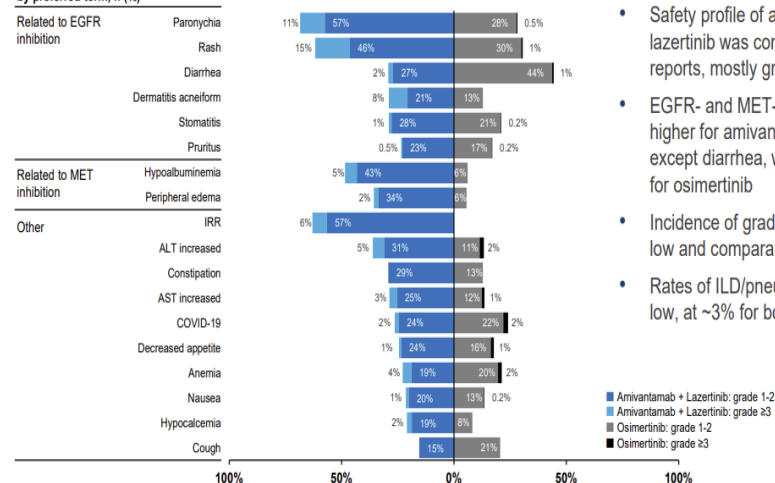
TEAE, n (%)	Amivantamab + Lazertinib (n=421)	Osimertinib (n=428)
Any AE	421 (100)	425 (99)
Grade ≥3 AEs	316 (75)	183 (43)
Serious AEs	205 (49)	143 (33)
AEs leading to death	34 (8)	31 (7)
Any AE leading to treatment:		
Interruptions of any agent	350 (83)	165 (39)
Reductions of any agent	249 (59)	23 (5)
Discontinuations of any agent	147 (35)	58 (14)

Treatment-related AEs leading to discontinuations of all agents occurred in 10% of patients treated with amivantamab + lazertinib and 3% with osimertinib

MARIPOSA 이상반응 프로파일

Safety Profile

Most common TEAEs (≥20%) by preferred term, n (%)



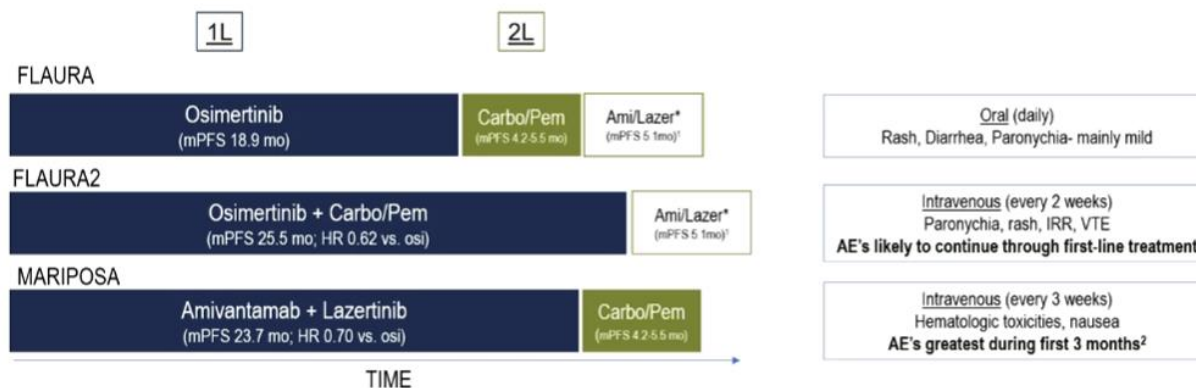
- Safety profile of amivantamab + lazertinib was consistent with prior reports, mostly grades 1-2
- EGFR- and MET-related AEs were higher for amivantamab + lazertinib except diarrhea, which was higher for osimertinib
- Incidence of grade 4-5 AEs was low and comparable between arms
- Rates of ILD/pneumonitis remained low, at ~3% for both arms

1-2) 1차 병용요법 이후의 치료 옵션에 대한 고민

- 또 다른 고민은 1차 부터 병용을 사용한다면 이후 치료 옵션이 줄어들 수 있다는 점
- 1차로 Tagrisso 단독을 활용할 경우 이후 chemotherapy(Carboplatin, Pemetrexed), Amivantamab, Lazertinib 병용, Amivantamab, chemotherapy 병용 등의 옵션을 활용할 수 있음
- 1차로 Amivantamab, Lazertinib 병용을 사용한다면 다음 차수에는 chemotherapy 투여가 가능할 것

EGFR 비소세포폐암 1차 치료에 따른 2차, 3차 치료 옵션

First-line Treatment Options for EGFRm NSCLC



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

1-3) Lazertinib, Amivantamab 병용 요법의 향후 방향 – MET+ 환자군에 집중

- Tagrisso 단독 대비 확실한 강점을 가지기 위해 환자군을 좁히는 접근 가능.
- Lazertinib, Amivantamab 병용 요법의 강점은 유효성과 c-MET 항체를 활용한 c-MET 변이 효과, 약점은 높은 부작용과 이후 치료 옵션
- CHRYSALIS-2의 Cohort D에서 실제로 MET+ 환자에서 우월한 결과 확인(ORR 61% vs 14%, mPFS 12.2m vs 4.2m)한 바 있음
- 내약성이 높고(젊은 환자), c-MET 변이를 동반한 예후가 좋지 않은 환자에게는 Tagrisso 단독요법 대비 확실한 강점을 가질 수 있음
CHRYSALIS-2 Cohort D: MET 변이에 따른 유효성 차이 확인

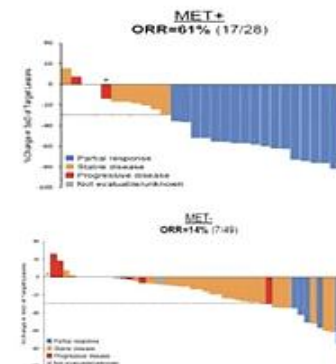
CHRYSALIS-2 Cohort D: Efficacy based on biomarker

- Among 101 evaluable patients, 77 had sufficient tissue for MET IHC (training (n=50) and validation set (n=27))
- **MET 3+ staining on ≥25% of tumor cells** was identified as predictive of response
- A total of 28 of 77 (36%) patients had MET 3+
- MET amplification was detected by NGS of ctDNA in 1 patient
- Baseline NGS of ctDNA does not predict response to Amivantamab plus lazertinib

	n=101
ORR	30% (95% CI, 21–40)
Median DOR	10.8 months (95% CI, 5.5–NE)
CR	69% (95% CI, 59–78)
Median PFS	5.7 months (95% CI, 4.0–8.2)
Median OS	Not estimable



	MET+ (n=28)	MET- (n=49)
ORR	61% (95% CI, 41–79)	14% (95% CI, 6–27)
Median DOR	10.8 months (95% CI, 2.9–NE)	6.8 months (95% CI, 1.9–NE)
CBR*	86% (95% CI, 67–96)	61% (95% CI, 46–75)
Median PFS	12.2 months (95% CI, 8.0–NE)	4.2 months (95% CI, 2.8–6.4)



ESMO congress

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

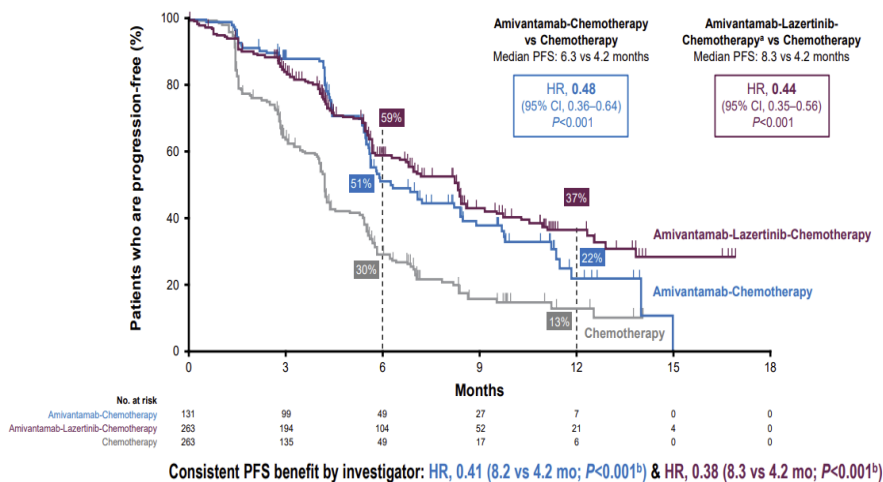
2) MARIPOSA-2, Chemotherapy 대비 유효성 개선 확인

- MARIPOSA-2는 Tagrisso 내성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 하는 Amivantamab, Lazertinib, Chemotherapy 병용 3상
- Amivantamab, chemo 병용군의 mPFS는 6.3m, chemo의 mPFS는 4.2m(HR 0.48, $p < 0.001$)
- Amivantamab, Lazertinib, Chemo 4제 병용군의 mPFS는 8.3m(HR 0.44, $p < 0.001$)로 통계적으로 유의하게 Chemo 대비 유효성을 개선

MARIPOSA-2 PFS

Primary Endpoint: Progression-free Survival by BICR

At a median follow-up of 8.7 months, amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy reduced the risk of progression or death by 52% and 56%, respectively

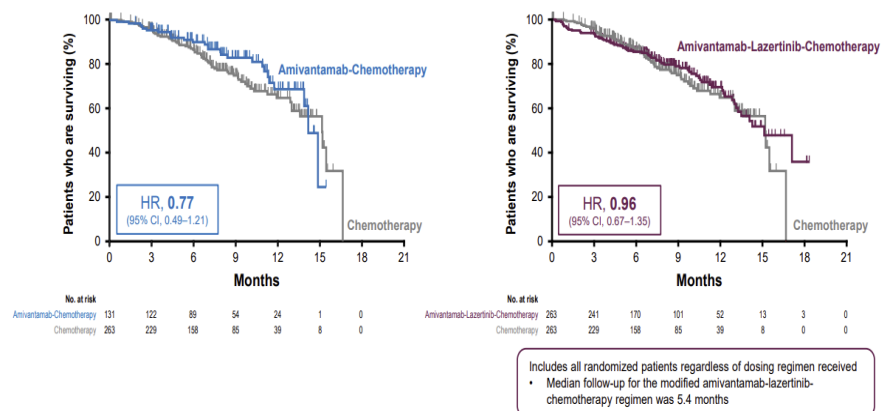


자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

MARIPOSA-2 OS

Early Interim Overall Survival^a

At time of data cutoff, the median follow-up for the study was 8.7 months



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

2-1) MARIPOSA-2, 역시 한계점은 안전성. Lazertinib 병용에 대한 약한 근거

- **한계점은 내약성.** grade 3 이상 이상 반응은 Amivantamab, Lazertinib, Chemo 병용군 92%, Amivantmab, chemo 병용군 72%, chemo 군 48%로 병용 약물이 늘어날수록 이상 반응이 함께 증가하는 모습
- **Amivantamab, Chemo 병용요법에 Lazertinib을 추가하는 것의 이점 모호.** Intracranial PFS 측면에서 Lazertinib을 포함한 4제 병용 군과 Amivantamab, Chemo 병용군의 차이가 없으며, 이상반응 빈도는 증가

MARIPOSA-2 이상반응 요약

Summary of Adverse Events (AEs)

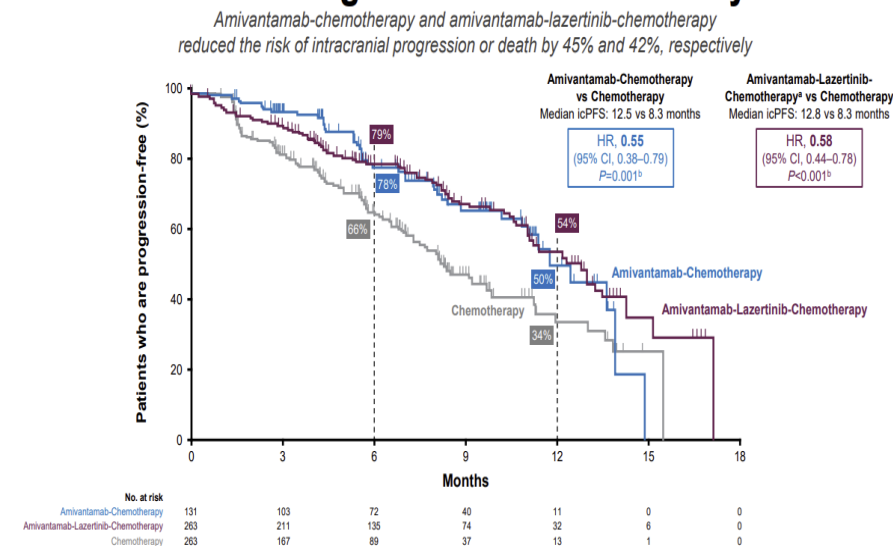
	Chemotherapy (n=243)	Amivantamab- Chemotherapy (n=130)	Amivantamab-Lazertinib- Chemotherapy* (n=263)
Treatment duration, median (range)	3.7 months (0-15.9)	6.3 months (0-14.7)	5.7 months (0.1-18.6)
No. of chemotherapy cycles, median (range)			
Carboplatin	4 (1-5)	4 (1-4)	4 (1-4)
Pemetrexed	6 (1-23)	9 (1-22)	7 (1-25)
TEAE, n (%)	Chemotherapy (n=243)	Amivantamab- Chemotherapy (n=130)	Amivantamab-Lazertinib- Chemotherapy* (n=263)
Any AEs	227 (93)	130 (100)	263 (100)
Grade ≥3 AEs	117 (48)	94 (72)	242 (92)
Serious AEs	49 (20)	42 (32)	137 (52)
AEs leading to death	3 (1)	3 (2)	14 (5)
Any AE leading to treatment:			
Interruptions of any agent	81 (33)	84 (65)	202 (77)
Reductions of any agent	37 (15)	53 (41)	171 (65)
Discontinuations of any agent	9 (4)	24 (18)	90 (34)
Discontinuations of all agents due to AE	10 (4)	14 (11)	38 (14)

- Median treatment duration was longer for the amivantamab-containing arms vs chemotherapy
- Amivantamab-containing arms had higher rates of grade ≥3 AEs and dose modifications vs chemotherapy
- Highest in the amivantamab-lazertinib-chemotherapy arm
- AEs leading to death were low
- Discontinuations of all agents due to treatment-related AEs was 2%, 8%, and 10%

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

MARIPOSA-2 intracranial PFS

Intracranial Progression-free Survival by BICR



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

3) 한미약품의 Belvarafenib, Cobimetinib 병용 임상 1b상 결과 발표

- 돌연변이 흑색종, 비소세포폐암, 췌장암, 대장암 환자 23명 대상 pan-RAF 저해제 Belvarafenib, MEK 저해제 Cobimetinib 병용 임상
- BRAF fusion/indel 환자군(SC-A, 흑색종 10명, 비소세포폐암 3명, 대장암 1명, 췌장암 1명)의 유효성 결과 ORR 66.7%, DCR 93.3%, mDOR 12.0m, mPFS 13.7m 확인
- 부작용으로 인한 치료 중단 9%, BRAF fusion 환자군과 전체 환자간 안전성 차이 나타나지 않음

Belvarafenib, Cobimetinib 병용 임상 1b상 유효성 결과

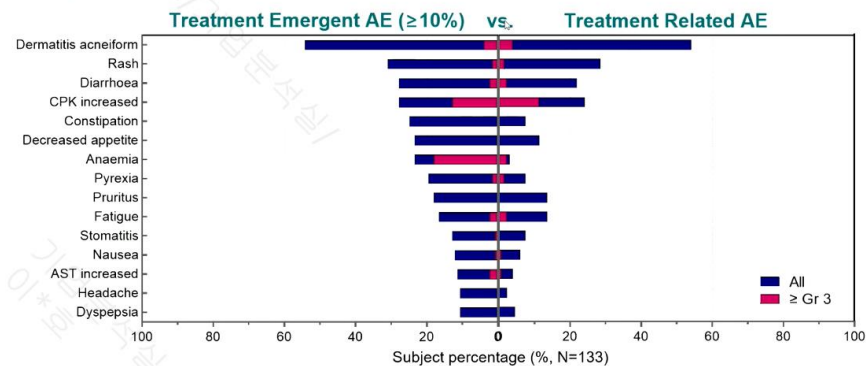
	SC-A: BRAF fusion/indel (N=15)	SC-B: BRAF Point mutation (N=8)
ORR, n (%)	10 (66.7)	0
cPR, n (%)	10 (66.7)	0
SD, n (%)	4 (26.7)	4 (50.0)
PD, n (%)	1 (6.7)	4 (50.0)
NE, n (%)	0	0
DCR*, n (%)	14 (93.3)	4 (50.0)
mDOR (month)	12.0	NA
mPFS (month)	13.7	2.1

*DCR: CR+PR+SD

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Belvarafenib, Cobimetinib 병용 임상 1b상 안전성 결과

Safety Profile



- 9% of all patient discontinued the study due to AE
- BRAF fusion subjects exhibited similar safety profile as all subjects

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

4) 보로노이 VRN07(ORIC-114) 임상 1b상, 2차 치료제로의 가능성 확인

- 2023 ESMO에서 ORIC-114 EGFR/HER2 Exon 20 insertion 비소세포폐암 임상1b상 중간 결과 발표. 1~6개 치료를 받은 환자 포함
- 기존에 Amivantamab, Chemo에도 재발한 뇌 전이 환자에서 최초로 CR(complete Response) 사례 확인. RP2D(75mg QD) ORR 75%(2/3)
- Grade 3 이상 치료 관련 부작용 19%, 치료 중단 4%, 용량 감소 16%. EGFR Exon20 비소세포폐암 2차 치료제로의 가능성 확인

VRN07(ORIC-114) 임상 1상 유효성 결과

ORIC-114 ANTITUMOR ACTIVITY IN EXON 20 INSERTION MUTATED NSCLC PATIENTS

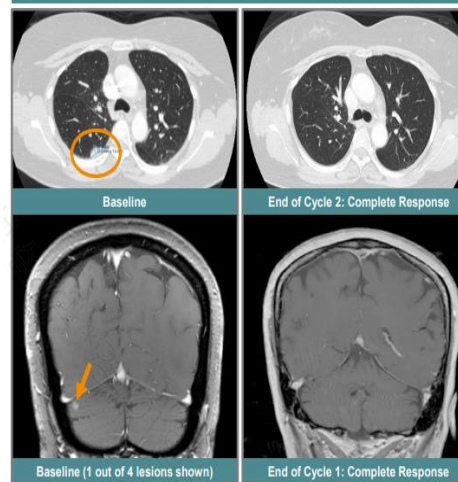


자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

완전관해 환자 Case

PATIENT VIGNETTES

Confirmed Complete Intracranial and Systemic Response in Patient with EGFR Exon 20 Mutated NSCLC and Active CNS Metastases that Progressed on Prior EGFR Exon 20 Therapy



- Patient: 55F with EGFR exon 20 mutated NSCLC
- Prior therapy: Pemetrexed/cisplatin and amivantamab
- CNS metastases at baseline: Four active CNS non-target lesions
 - Previously untreated
 - No prior surgery
 - No prior radiation
- ORIC-114 dose: 75 mg QD
- Systemic response: Partial response after Cycle 1 (60% reduction of all target and non-target lesions) followed by complete response at the end of Cycle 2 (100% reduction of all target and non-target lesions), subsequently confirmed
- CNS response: Complete response after Cycle 1 (100% reduction of all 4 CNS lesions), confirmed after Cycle 2
- Grade ≥ 2 treatment-related AEs: Grade 2 mucositis and paronychia
- Duration of treatment: Cycle 9 (ongoing)

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

5) 에이비엘바이오의 ABL111 임상 1상 결과, Claudin18.2 타겟에서 가능성 확인

- Claudin18.2/4-1BB 타겟 이중항체 ABL111의 임상 1상 중간 결과. 안전성, 유효성 확인
- 15mg/kg 중량까지 DLT/MTD 없음. 55명 환자 중 4-1BB의 주요 부작용인 간독성 Grade 3 1건, Grade 4 이상 이상반응 없음
- 분석 가능 환자 17명의 유효성 결과 ORR 24%, 권장용량으로 설정된 12mg/kg군은 ORR 40% 확인
- Claudin18.2는 Zolbetuximab의 임상 3상 성공으로 위식도암에 주목 받는 표적. 초기 결과지만 충분히 경쟁력 있는 결과 확인

ABL111 임상 1상 안전성 결과

Safety

- No DLT was reported up to 15mg/kg, and MTD was not reached.
- The most commonly reported TRAEs (reported from >10% of subjects) were Grade 1 or 2 nausea (23.6%), vomiting (16.4%), fatigue (14.5%), and anemia (10.9%).
- 10 subjects (18.2%) experienced at least one Grade 3 TRAE. No Grade 3 TRAEs occurred in more than 1 subject.
- Event onset of gastrointestinal TRAEs were generally after 14 days of treatment and recovered within 1 week; none led to drug withdrawal.

Table 2: Treatment-related Adverse Events (TRAEs) Occurred in ≥5% (N=55)

Preferred Term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	All Grades n (%)
Nausea	10 (18.2)	3 (5.5)	0	0	0	13 (23.6)
Vomiting	7 (12.7)	2 (3.6)	0	0	0	9 (16.4)
Fatigue	7 (12.7)	1 (1.8)	0	0	0	8 (14.5)
Anemia	1 (1.8)	4 (7.3)	1 (1.8)	0	0	6 (10.9)
Abdominal pain	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	0	3 (5.5)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0	0	3 (5.5)
Diarrhea	3 (5.5)	0	0	0	0	3 (5.5)
Headache	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	3 (5.5)
Lymphocyte count decreased	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	3 (5.5)
Pruritus	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0	0	3 (5.5)
Pyrexia	3 (5.5)	0	0	0	0	3 (5.5)
White blood cell count decreased	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	3 (5.5)

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

ABL111 임상 1상 유효성 결과

Figure 4A: Best Percentage Change in Target Lesions

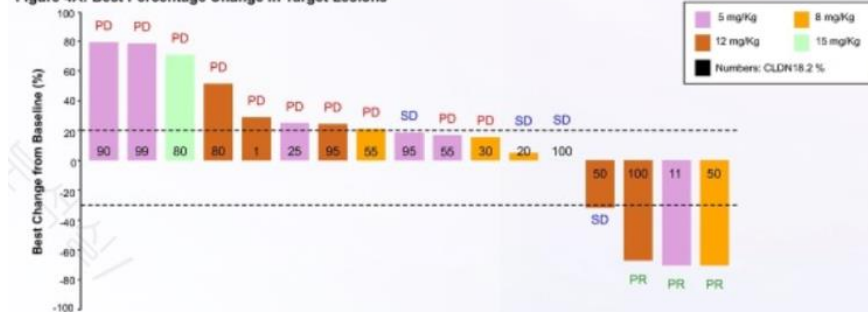
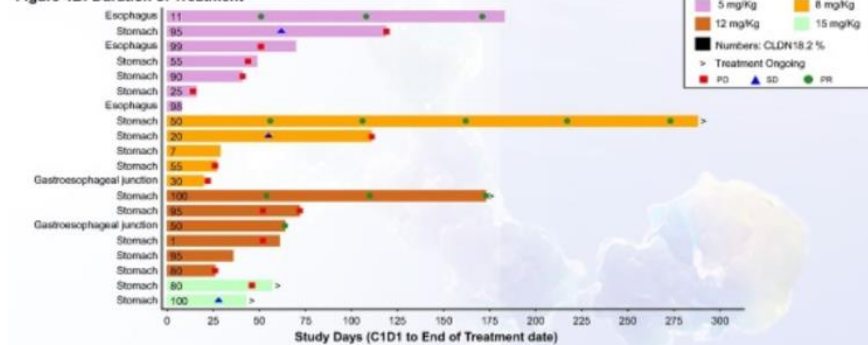


Figure 4B: Duration of Treatment



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

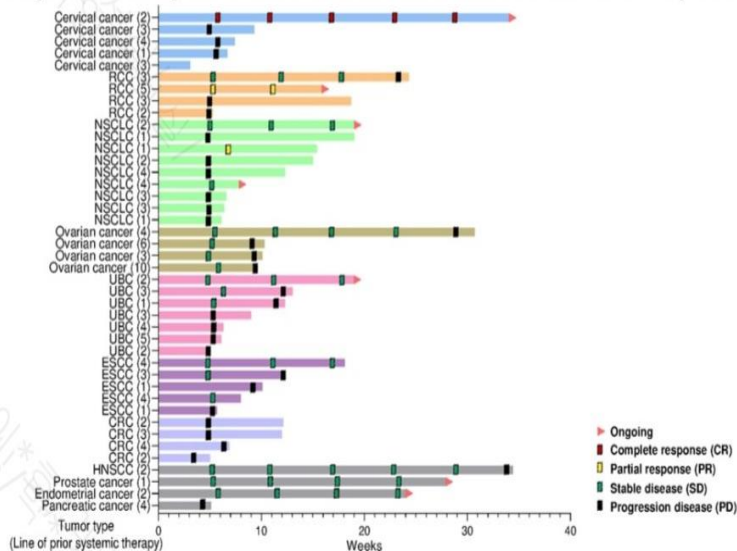
6) 지아이이노베이션의 GI-101 임상 1/2상 중간 결과 발표

- 차세대 IL-2 기반 면역항암제 GI-101의 임상 1/2상 중간 결과. FDA 승인 IL-2 약물인 프로류킨 대비 안전성, 유효성 확인
- Grade 3 이상 치료 관련 부작용 41%로 프로류킨의 95% 대비 우수한 안전성 확인. Grade 4 이상 치료 관련 부작용 없음
- GI-101의 T세포, 면역세포 증가 효과와 무진행 생존기간(PFS)의 상관관계 확인

GI-101 임상 1/2상 유효성 결과(swimmer plot)

Anti-tumor Activity:

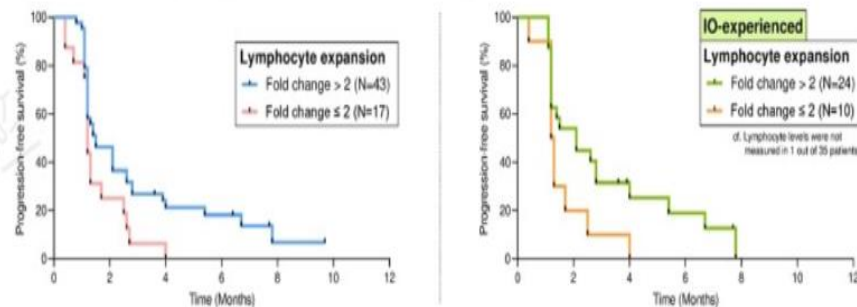
Objective Response and Treatment Duration in Dose Expansion Phase



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

GI-101 임상 1/2상 - T세포 증가와 PFS 상관관계 확인

Correlation of Lymphocyte and Immune Cell Expansion with PFS



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

7) 큐로셀의 Anbal-cel(CD19 CAR-T) 임상 2상 발표,

- 재발성/불응성 미만성거대B세포림프종(DLBCL) 환자 대상 CD19 CAR-T 임상 2상 중간 결과 발표
- ORR 82%(32/39), CR 69%(27/39), 6개월 반응을 70%, 6개월 무진행 생존률 58% 확인. 초기 데이터긴 하나 기존 약물 대비 높은 CR 비율 확인
- 임상 2상 결과 근거로 24년 상반기 국내 허가 신청 진행 예정

Anbal-cel 임상 2상 유효성 결과

Efficacy

Efficacy Outcome	N=39	
Objective Response Rate, ORR, IRC*	32	82%
Complete Response, CR	27	69%
Partial Response, PR	5	13%
Stable Disease, SD	2	5%
Progression Disease, PD	3	8%
Not Evaluable, NE	2	5%
Duration of Response (DOR) (Survival rate by 6 months)	70 %	
Progression Free Survival (PFS) (Survival rate by 6 months)	58 %	

*IRC=Independent Review Committee

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

LP cell, CAR-T cell의 표현형과 Clinical Response의 관계

Results: Immune Phenotype Changes

Figure 1. The cellular phenotypes of leukapheresis product (LP) that correlated with 6M clinical response to anbalcabtagene autoleucel.

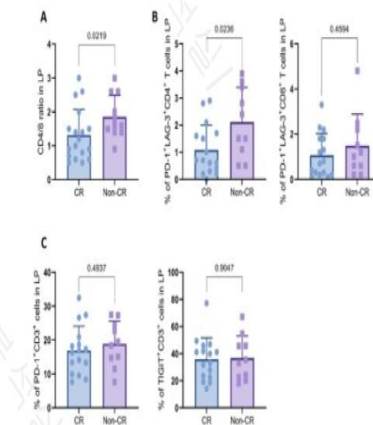


Figure legend (A) CD45 ratio, (B) the percentage of PD-1⁺LAG-3⁺ of CD4⁺ or CD8⁺, (C) The frequency of PD-1⁺ or TIGIT⁺ CD3⁺ in T cells from patients in each response groups (CR, n=16, Non-OR n=10) at the time of leukapheresis. Statistical analysis was done by Kruskal-wallis Test for (A) and unpaired two-tailed t test for (B,C).

Figure 3. The phenotypes of DAY14 post-infused CAR-Ts that correlated with 6M clinical response to anbalcabtagene autoleucel.

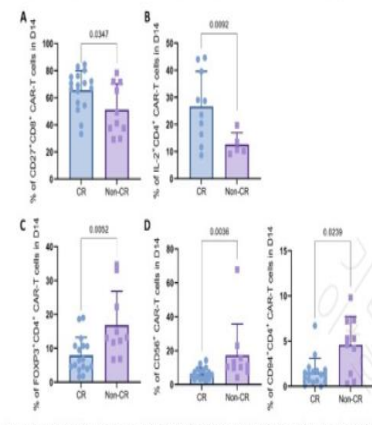


Figure legend (A) The frequency of CD27⁺CD4⁺ CAR-T cells in blood on day 14 after CAR-T infusion in each response groups (CR, n=17, Non-OR n=10). (B) The percentage of IL-2⁺CD4⁺ CAR-T cells in blood on day 14 after CAR-T infusion (CR, n=10, Non-OR n=4). (C) The percentage of FOXP3⁺CD4⁺ CAR-T cells (CR, n=17, Non-OR n=10) (D) The frequency of CD56⁺ or CD94⁺ CAR-T cells (CR, n=17, Non-OR n=10). Statistical analysis was done by unpaired two-tailed t test for (A,B) and Kruskal-wallis Test for (C,D).

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

8) 메드팩토 Vactosertib, Keytruda 병용 임상 1b/2a상, 300mg 투여 군 결과 최초 공개

- 이전에 치료 받은 전이성 대장암 환자 105명 대상 Vactosertib, Keytruda 병용 요법 1b/2a상 200mg, 300mg 투여 군 결과 발표
- 300mg 1일 2회 유효성 결과 최초 발표. ORR 18.75%, mPFS 1.22m, mOS 17.35m로 200mg군 대비 개선
- 300mg 1일 2회 안전성 결과 Grade 3 이상 부작용 37.5%, 부작용으로 인한 치료 중단 9.38%
- 300mg 1일 2회 용량으로 임상 3상 진행할 것으로 예상

Vactosertib 임상 1b/2a상 유효성 결과

Overview of Efficacy (RECIST)	Overall, (N=105)	200mg QD, (N=30)	200mg BID, (N=36)	200mg TID, (N=7)	300mg BID, (N=32)
Objective Response Rate(ORR), n(%)	14 (13.33)	5 (16.67)	3 (8.33)	0 (0.00)	6 (18.75)
Median Progression Free Survival(mPFS), Months	1.31	1.40	1.31	1.22	1.22
Progression Free Survival Rate at 6 Months, n(%)	18 (17.14)	6 (20.00)	6 (16.67)	0 (0.00)	6 (18.75)
Median Overall Survival(mOS), Months	15.80	7.52	15.80	NC	17.35
Overall Survival Rate at 12 Months, n(%)	64 (60.95)	16 (53.33)	22 (61.11)	5 (57.14)	22 (68.75)

NC: Not Calculated

* 400222 RECIST is not updated

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Vactosertib 임상 1b/2a상 안전성 결과

Summary of Treatment Emergent Adverse Events	Overall, (N=105) n(%, [E])	200mg QD, (N=30) n(%, [E])	200mg BID, (N=36) n(%, [E])	200mg TID, (N=7) n(%, [E])	300mg BID, (N=32) n(%, [E])
TEAE	90 (85.71), [691]	23 (76.67), [97]	31 (86.11), [272]	7 (100.00), [57]	29 (90.63), [265]
TEAESI	2 (1.90), [2]	2 (6.67), [2]			
Immune-related TEAE	26 (24.76), [95]	8 (26.67), [16]	6 (16.67), [22]	1 (14.29), [1]	11 (34.38), [56]
Grade 3-5 TEAE	33 (31.43), [74]	10 (33.33), [13]	7 (19.44), [29]	4 (57.14), [9]	12 (37.50), [23]
TEAE related to Dermatology	51 (48.57), [125]	13 (43.33), [28]	17 (47.22), [28]	3 (42.86), [11]	18 (56.25), [58]
TEAE related to Adrenal Insufficiency	2 (1.90), [2]		1 (2.78), [1]		1 (3.13), [1]
Serious TEAE	20 (19.05), [27]	6 (20.00), [6]	6 (16.67), [10]	1 (14.29), [1]	7 (21.88), [10]
Serious TEAE related to Vactosertib	9 (8.57), [11]	1 (3.33), [1]	2 (5.56), [2]		6 (18.75), [8]
Discontinue due to TEAE	9 (8.57), [10]	3 (10.00), [3]	3 (8.33), [3]		3 (9.38), [4]

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; n, No of subjects with adverse event; E, No of adverse event

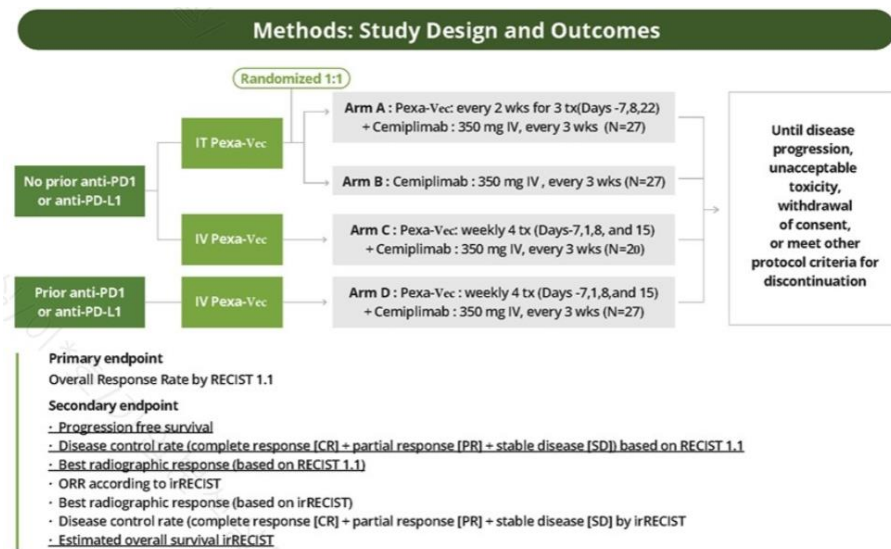
* Empty box means "0"

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

9) 신라젠의 Pexa-vac, Libtayo 병용 임상 1b/2a상 결과 발표

- 전이성/절제 불가 신세포암 대상 Pexa-vac, Libtayo 병용 요법 1b/2a상 결과. 안전성, 유효성 확인
- Pexa-vac 정맥투여(IV), 면역치료를 받지 않은 Arm C의 유효성 결과 ORR 23.3%, DCR 63.3%, mPFS 4.57m, mOS 25.13m
- Pexa-vac 정맥투여(IV), 이전에 면역치료를 받은 Arm D의 유효성 결과 ORR 17.9%, DCR 67.9%, mPFS 6.31m, mOS 18.53m
- Grade 3이상 치료 관련 부작용은 Arm C 40%, Arm D 47%

Pexa-vac, Libtayo 병용 임상 1b/2a상 디자인



자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

Pexa-vac, Libtayo 병용 임상 1b/2a상 유효성 결과

Results: Clinical Characteristics at Baseline

Parameter	Arm A (n=15)	Arm B (n=16)	Arm C (n=30)	Arm D (n=28)
ORR (95% CI) - %	13.3 (1.7, 40.5)	12.5 (1.6, 38.3)	23.3 (9.9, 42.3)	17.9 (6.06, 36.9)
DCR (95% CI) - %	60.0 (32.3-83.7)	56.3 (29.9-80.2)	63.3 (43.9-80.1)	67.9 (47.6-84.1)
BOR - no. %				
CR	0	0	1	0
PR	2	2	6	5
SD	7	7	12	14
PD	3	5	10	8
Not Evaluable	3	2	1	1
Median months PFS (80% CI)	4.27 [2.37 - NR]	5.65 [2.07 - NR]	4.57 [4.34 - 15.44]	6.31 [3.29 - NR]
Median months OS (80% CI)	21.98 [21.98 - NR]	20.83 [19.52 - NR]	25.13 [22.01 - NR]	18.53 [14.75 - NR]

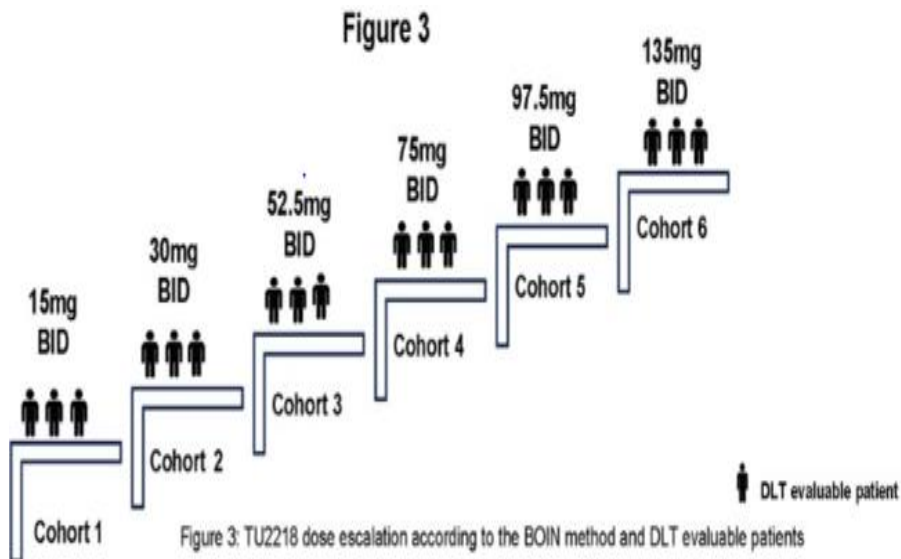
ORR-Overall Response Rate, DCR-Disease Control Rate, BOR-Best Overall Response, CR-Complete Response, PR-Partial Response, SD-Stable Disease, PD-Progressive Disease, PFS-Progression Free Survival, OS-Overall Survival

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

10) 티움바이오의 면역항암제 TU2218 임상 1a상 결과 발표

- TGF- β /VEGF 경구용 이중저해제 TU2218 임상 1a상 결과 발표. 이번 임상의 목표는 최적 용량 및 안전성 확인
- 1a상 15mg, 30mg, 52.5mg, 75mg, 97.5mg, 135mg 용량 증량 단계에서 Grade 3 이상의 약물 관련 부작용, DLT/MTD 없음
- 고형암 대상 Keytruda 병용 1b상 용량으로 52.5mg 1일 2회 확정. 23년 3월 1b상 개시해 진행하고 있음. 1b에서 유효성 확인 기대

TU2218 임상 1a상 디자인



TU2218 임상 1a상 안전성 결과

Dose (BID)	15mg N=3 n (G2)	30 mg N=4 n (G2)	52.5 mg N=4 n (G2)	75 mg N=3 n (G2)	97.5 mg N=3 n (G2)	135 mg N=5 n(G2)	Total N=22 n(≥G2)
Nausea	1 (1)	2 (1)	1 (0)	2 (1)	2 (1)	2 (0)	10 (3)
Diarrhoea	0	0	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	4 (0)
Vomiting	0	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0	0	3 (0)
Constipation	2 (0)	0	0	0	0	0	2 (0)
Stomatitis	0	0	0	0	1 (1)	2 (1)	3 (2)
Dyspepsia	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0)	0	1 (0)
Pruritus	0	1 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (1)	2 (1)	8 (4)
Rash	0	0	0	0	1 (0)	3 (0)	4 (0)
Rash maculo-papular	1 (0)	0	0	0	0	0	1 (0)
Asthenia	0	0	0	0	1 (0)	0	1 (4.5)
Fatigue	0	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
Decreased appetite	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
Dehydration	0	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
Headache	0	0	0	1 (0)	1 (0)	3 (0)	5 (0)
Platelet count decreased	0	0	1 (1)	0	1 (0)	0	2 (1)
Arthralgia	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
Myalgia	0	0	0	0	2 (1)	0	2 (1)
Epistaxis	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)
Haemoptysis	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)
Oropharyngeal pain	0	0	1 (0)	0	0	0	1 (0)

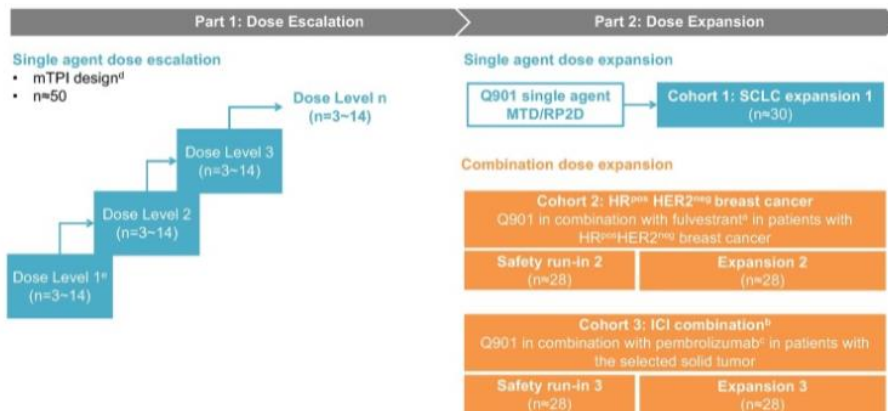
자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

자료: ESMO Congress 2023, 하나증권

11) 큐리언트의 Q901 임상 1/2상 디자인 포스터 발표

- 22년 8월 시작한 Cyclin dependent kinase 7(CDK7) 저해제 Q901의 임상 1/2상 디자인 공개
- Part 1에서 고형암 대상 용량 증량(Dose Escalation)을 통해 권장용량(R2PD)과 안정성 확인
- Part 2에서 소세포폐암, 유방암 적응증 확장 임상 계획. Keytruda와 병용 투여 역시 진행 예정. Part 1 임상 중 췌장암 환자 PR 환자 확인. 가능성 확인

Q901 임상 1/2상 임상 디자인



a: Standard dose for fulvestrant (500 mg IM Q2W for 3 doses, then Q4W thereafter). b: ICI combination indication will be selected after the completion of single agent dose escalation. c: 400 mg pembrolizumab IV Q6W d: A modified Toxicity Probability Interval (mTPI) design (Ji, 2013) with a target DLT rate of approximately 30% will be applied.

Q901 임상 1/2상 임상 평가지표

Objectives

Part 1 (Dose escalation single agent)

Primary

- Determination of the maximum tolerated dose (MTD), dose-limiting toxicities (DLTs), and safety profile of Q901 monotherapy
- Establishment of the recommended Phase 2 dose (RP2D) of Q901 monotherapy

Secondary

- Determination of the pharmacokinetics (PK) of Q901 monotherapy
- Observations of participants for any evidence of anticancer activity of Q901 monotherapy

Exploratory

- Assessment of changes in blood levels of circulating pharmacodynamic markers
- Assessment of correlations between PK and the pharmacodynamic response

Part 2 (Dose expansion single agent or in combination)

Primary

- Evaluation of the safety and tolerability and evidence of anticancer activity of Q901 when administered alone or in combination
- Establishment of the Recommended dose (RD) of Q901 in combination

Secondary

- Determination of the pharmacokinetics (PK) of Q901 monotherapy or in combination

Exploratory

- Assessment of changes in expression of tumor biomarkers

Compliance Notice

- 본 자료를 작성한 애널리스트(박재경)는 자료의 작성과 관련하여 외부의 압력이나 부당한 간섭을 받지 않았으며, 본인의 의견을 정확하게 반영하여 신의성실 하게 작성하였습니다.
- 본 자료는 하나증권과 KOTRA 협업으로 해외전시회를 활용한 중견·중소 기업의 해외 마케팅·투자 및 진출지원을 위한 정보서비스 사업의 일환으로 작성되었습니다.
- 본 자료는 기관투자가 등 제 3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다
- 당사는 2023년 10월 31일 현재 해당회사의 지분을 1%이상 보유 하고 있지 않습니다
- 본자료를 작성한 애널리스트(박재경)는 2023년 10월 31일 현재 해당회사의 유가 증권권을 보유하고 있지 않습니다

본 조사자료는 고객의 투자에 정보를 제공할 목적으로 작성되었으며, 어떠한 경우에도 무단 복제 및 배포 될 수 없습니다. 또한 본 자료에 수록된 내용은 당사가 신뢰 할 만한 자료 및 정보로 얻어진 것이나, 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 투자자 자신의 판단과 책임하에 최종결정을 하시기 바랍니다. 따라서 어떠한 경우에도 본 자료는 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다.

투자등급 관련사항 및 투자의견 비율공시

- **투자의견의 유효기간은 추천일 이후 12개월을 기준으로 적용**
- **기업의 분류**
BUY(매수)_목표주가가 현주가 대비 15% 이상 상승 여력
Neutral(중립)_목표주가가 현주가 대비 -15%~15% 등락
Reduce(비중축소)_목표주가가 현주가 대비 15% 이상 하락 가능
- **산업의 분류**
Overweight(비중확대)_업종지수가 현재지수 대비 15% 이상 상승 여력
Neutral(중립)_업종지수가 현재지수 대비 -15%~15% 등락
Underweight(비중축소)_업종지수가 현재지수 대비 -15%~15% 등락

투자등급	BUY(매수)	Neutral(중립)	Reduce(매도)	합계
금융투자상품의 비율	95.02%	4.52%	0.45%	100%

* 기준일: 2023년 10월 30일