# 2023년 글로벌 주요 신약개발 R&D 프로젝트 TOP 10

국가신약개발사업단 기획팀 곽서연 선임연구원

## Overview

글로벌 제약/바이오 시장분석 전문기관인 Evaluate Pharma는 지난해 12월 발표한 'Evaluate Vantage 2023 Preview'를 통해 올해 임상 결과도출을 앞둔 2023년 글로벌 주요 신약개발 R&D 프로젝트 10개를 소개했다. ADC, Cell & Gene Therapy, Antibody, Gene editing therapy 등 다양한 모델리티를 활용한 의약품의 임상 파이프라인이 포함된 가운데 지난 한해동안 유의미한 임상 결과 및 신규 치료기술로 주목을 받았던 ADC와 Cell & Gene Therapy가 각각 2개씩 이름을 올려 2023년에도 여전히 많은 기대를 모을 것으로 전망된다.

[표 1. 2023년 글로벌 주요 신약개발 R&D 프로젝트 TOP 10]

| | 성분명 또는 코드명 | 회사명 | 적응증 | 단계 | 모델리티 | 순현재가치(USD) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Datopotamab deruxtecan (Dato-Dxd) | Daiichi Sankyo/ Astrazeneca | 유방암 | Phase 3 | TROP-2 targeted ADC | $9.6Bn |
| | | | 비소세포폐암 | Phase 3 | | |
| 2 | NTLA-2001 | Intellia/Regeneron | ATTR-PN | Phase 1 | CRISPR/CAS9 gene editing therapy | $6.3Bn |
| | | | ATTR-CM | | | |
| 3 | Nipocalimab | J&J | 온난 자가면역성 용혈성 빈혈(wAIHA) | Phase 3 | FcRn antagonist | $5.4Bn |
| | | | 중증 근무력증 | Phase 3 | | |
| 4 | mRNA-1647 | Moderna | 거대세포 바이러스(CMV) | Phase 3 | Vaccine | $4.7Bn |
| 5 | Talquetamab | J&J/Genmab | 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 | Phase 2 | Bispecific antibody (GPRC5DxCD3) | $4.5Bn |
| 6 | KarXT | Karuna Therapeutics | 조현병 | Phase 3 | M1/M4-muscarinic agonist | $4.2Bn |
| 7 | Aficamten | Cytokinetics | 비후성 심근병증 | Phase 3 | Cardiac myosin inhibitor | $3.7Bn |
| 8 | Tiragolumab | Roche | 진행성 식도암 (+Tecentriq 병용요법) | Phase 3 | Anti-TIGIT mAb | $3.2Bn |
| 9 | Patritumab deruxtecan | Daiichi Sankyo | 2L 비소세포폐암 | Phase 3 | HER3 targeted ADC | $2.9Bn |
| | | | 3L 비소세포폐암 | Phase 2 | | |
| 10 | Exagamglogeneautotemcel (Exa-cel) | CRISPR/Vertex | 베타 지중해빈혈 | Registration | CRISPR/CAS9 gene editing therapy | $2.4Bn |
| | | | 겸상적 혈구병 | Phase 3 | | |

(Source: Evaluate Pharma and Evaluate Vantage)

## Antibody Drug Conjugate (ADC)

10개의 파이프라인 중 가장 높은 순현재가치를 보이는 것은 Daiichi Sankyo와 Astrazeneca가 공동개발하는 Datopotamab deruxtecan(Dato-DXd)이다. Dato-DXd는 TROP2 단일항체와 tetrapeptide 기반의 cleavable linker, topoisomerase I inhibitor 페이로드로 이루어진 ADC로, 현재 유방암, 폐암과 같은 TROP2를 발현하는 암종을 대상으로 한 10여개의 임상시험이 진행되고 있다.

Dato-DXd는 Imfinzi 또는 Keytruda와의 병용요법에서 우수한 효능을 나타내고 있다. 지난해에는 BEGONIA 임상 1b/2상 예비결과(3.9개월 추적결과)를 통해 Imfinzi(Durvalumab, Astrazeneca)와의 병용투여 시, 우수한 치료효능(ORR[1] 73.6%, CR[2] 7%, PR[3] 67%)과 안전성(용량제한 독성반응은 없음, 이상반응으로 인한 임상시험 중단 비율 7%) 데이터가 제시되었다. 8월 세계폐암학회(WCLC)에서 발표된 TROPION_Lung02 임상 1b의 중간분석결과 또한 고무적이었으며, NSCLC 대상 1차 치료제로서 Dato-DXd와 pembrolizumab과의 병용투여시, ORR 62%, PR 62%, 질병통제율(DCR) 100%에 해당하는 우수한 치료효능 및 내약성을 보였다. 다만, DXd-ADC 계열에서 관찰되는 간질성 폐질환(ILD) 부작용 발생여부에서는 여전히 자유롭지 않은 것으로 나타났다(3등급 ILD: 2건). 해당 병용요법의 안전성은 앞으로 진행 될 임상시험에서 더 자세한 평가가 진행될 예정이다.

Daiichi Sankyo는 Enhertu의 성공을 이어가기 위해 Dato-DXd 외에도 자체 개발하는 ADC 파이프라인 추가를 통해 공격적으로 ADC 포트폴리오를 넓히고 있으며, 현재 47개의 ADC 관련 임상 시험을 진행 중이다. Patritumab deruxtecan(HER3-DXd)은 임상 2상과 3상(비소세포폐암: 5건, 유방암: 3건)을 진행중으로 자체 개발 파이프라인 중에서 가장 앞서 있다. 특히 HER3-DXd는 티로신 키나아제 억제제(TKI) 투여 후 불응하는 EGFR 변이 비소세포폐암의 3차 치료제로 진행한 임상 2상 시험결과를 토대로 FDA로부터 혁신치료제(Breakthrough Therapy Designation) 지정을 받은 상태이며 올해 안에 탑라인 데이터가 공개될 예정이다.

---

[1] ORR: 객관적반응률(Objective Response Rate)
[2] CR: 완전관해(Complete Response)
[3] PR: 부분관해(Partial Response)

## Cell and Gene Therapy

두번째로 높은 순현재가치를 보인 NTLA-2001은 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증(Transthyretin amyloidosis, ATTR) 치료제 후보로,서 특정 염기서열을 인지하여 해당 부위의 DNA를 절단하는 Cas9 효소단백질을 정맥에 주입해 간세포 내의 비정상적인 트랜스티레틴(TTR) 유전자를 영구적으로 비활성화시키고 TTR의 단백질의 축적을 감소시키도록 설계된 CRISPR/Cas9 유전자 편집 치료제이다. 지난 2016년 4월부터 Intellia와 Regeneron이 CRISPR 유전자 편집 기술을 통한 유전자 치료제 공동 개발의 일환으로 진행해왔으며, 2020년 Regeneron은 1억 달러 규모의 추가 라이선스 계약을 통해 NTLA-2001의 상업화 권리를 확보하였다.

Intellia와 Regeneron은 각각 2022년 2월과 11월 트랜스티레틴 매개 아밀로이드 수반 다발성 신경병증(Transthyretin amyloidosis polyneuropathy, ATTR-PN)과 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증에 의한 심근병증(Transthyretin amyloidosis cardiomyopathy, ATTR-CM) 환자들을 대상으로 NTLA-2001의 용량에 따른 내약성, 안전성 및 PK/PD를 평가한 임상 1상의 중간분석 결과를 발표하였다. 환자군과 투약용량에 따라 진행된 7개의 코호트에서(ATTR-PN: 4개, ATTR-CM: 3개) 투약군은 추적관찰 28일차에 최대 94%의 TTR 감소 효과를 보였으며, 6개월이상 진행한 장기 추적결과에서도 이러한 TTR 감소가 관찰기간동안 지속되는 것으로 나타났다. 특히 ATTR-CM 환자군의 경우, 3개의 코호트 군에서 평균 92-94%의 TTR 감소 효과를 보이며 상용화된 ATTR 치료의 감소 수준인 80%보다 우수한 효능을 나타냈다. 일반적인 내약성 또한 우수했다. 두 환자군에서 2등급 이상의 이상반응이 보고된 환자는 1명으로 기존에 위 마비 병력이 있었으며 구토 부작용(3등급)을 보였다. NTLA-2001의 임상 1상 결과는 *in vivo* CRISPR 유전자 편집 치료제가 인체 대상 임상 연구에서 효능을 입증한 최초의 사례로 많은 관심을 받았으며, 2023년에도 그 관심은 지속될 것으로 예상된다.

NTLA-2001은 또한 최초의 ATTR 단일투여 치료제 후보로도 주목받고 있다. 만약 NTLA-2001이 FDA 승인을 받을 경우 단일투여로 ATTR을 근본적으로 치료할 수 있는 완치제라는 점에서 큰 장점이 있을 것으로 보인다. 지난해 ATTR-PN 치료제로 FDA 승인을 받은 Amvuttra(Alnylam)은 3개월에 1회씩 연 4회 피하투여(SC)하는 방식으로, 투약간격이 3주 단위였던 기존 치료제보다 높은 투여 편의성으로 기대를 샀다.

*Ex vivo* CRISPR 유전자 편집 치료제로는 Vertex Pharmaceuticals와 CRISPR Therapeutics가 공동개발해온 수혈의존성 베타지중해성빈혈(TDT)와 중증 겸상적혈구병(SCD) 치료제 후보 Exagamglogene autotemcel(Exa-cel)이 가장 선두에 있다. Exa-cel은 지난 해 6월 유럽 혈액학회(EHA)에서 Exa-cel은 CLIMB 임상 2/3상 시험의 장기추적 결과를 발표하며 1회 투여로 질병을 기능적으로 치료할 수 있는 가능성을 보여주었다. Exa-cel은 Fast Track, 희귀의약품 및 희귀 소아질환 지정을 받았으며 최초의 CRISPR 유전자 편집 치료제가 될 가능성이 가장 높아 보인다.

Exa-cel은 환자의 혈액을 채취해 줄기세포를 분리하고, 이후 비바이러스성 전기천공법을 통해 BCL11A를 타겟하는 CRISPR/Cas9을 전달하여 태아형 헤모글로빈을 생성하고 질병진행을 막는다. 최대 37개월까지 진행된 장기 추적결과에서 TDT 환자들의 50%는 추적기간내 수혈을 받지 않았으며, 수혈을 계속하는 환자들도 필요한 수혈량이 각각 75%, 89%로 크게 줄었다. SCD 환자들 또한 2년동안 매년 평균 4회정도 발생하던 SCD의 주요 증상인 혈관폐색위기가 추적기간내 한번도 관찰되지 않았다. Vertex Pharmaceuticals와 CRISPR Therapeutics는 CLIMB 임상 시험 결과를 기반으로 올해 1분기까지 FDA에 생물학적제제신청서(BLA)를 제출할 예정이며 2023년 안에 승인 여부를 알 수 있을 것으로 예상된다.

## Bispecific Antibody

J&J와 Genmab이 공동개발하는 Talquetamab은 다발성 골수종에서 과발현 되는 GPRC5D와 T세포의 수용체인 CD3에 동시에 결합하는 이중항체이다. Talquetamab은 현재 피하제형으로 개발 중이며 단백분해효소 저해제, 면역조절제, CD38 단일클론항체 등을 포함해 3회 이상 치료경험이 있는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(RRMM)을 대상으로 지난 2021년과 2022년 FDA로부터 희귀의약품과 혁신치료제 지정을 받았다.

J&J는 2022년 12월 미국 혈액학회(ASH)에서 Talquetamab의 MonumenTAL-1 임상 2상 시험 결과(중간값 14.9개월의 추적결과)를 통해 우수한 효능(ORR 약 70% 이상, CR 약 30%)과 안전성(치료 초반에만 관찰되는 가장 높은 등급의 이상반응은 혈구감소증) 데이터를 발표 하였고 현재 이를 기반으로 FDA에 BLA를 제출한 상태이다. Talquetamab이 승인된 치료제에 불응성을 보이는 다발성 골수종 환자군에 대하여 미충족의학수요를 충족할 주인공이 될 수 있을지 FDA의 BLA 심사 결과가 주목된다.

**<문의>**

**국가신약개발사업단 기획팀 곽서연 선임연구원 (seokwak@kddf.org)**

**<Reference>**

Vantage Preview Report 2023, *Evaluate Vantage*

https://www.evaluate.com/thought-leadership/vantage/evaluate-vantage-2023-preview

Datopotamab deruxtecan-based combinations show promising clinical activity in patients with advanced non-small cell lung cancer

https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/datopotamab-deruxtecan-based-combinations-show-promising-clinical-activity-in-patients.html

Datopotamab deruxtecan showed promising responses as monotherapy and in combination with Imfinzi in patients with metastatic triple-negative breast cancer in two early trials

https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/datopotamab-deruxtecan-showed-promising-responses-as-monotherapy-and-in-combination-with-imfinzi-in-patients.html

Intellia and Regeneron Announce Initial Data from the Cardiomyopathy Arm of Ongoing Phase 1 Study of NTLA-2001, an Investigational CRISPR Therapy for the Treatment of Transthyretin (ATTR) Amyloidosis

https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-and-regeneron-announce-initial-data-cardiomyopathy-arm

Intellia and Regeneron Announce Updated Phase 1 Data Demonstrating a Single Dose of NTLA-2001, an Investigational CRISPR Therapy for Transthyretin (ATTR) Amyloidosis, Resulted in Rapid, Deep and Sustained Reduction in Disease-Causing Protein

https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-and-regeneron-announce-updated-phase-1-data

Vertex and CRISPR Therapeutics Announce Global exa-cel Regulatory Submissions for Sickle Cell Disease and Beta Thalassemia in 2022

https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-and-crispr-therapeutics-announce-global-exa-cel

Janssen Submits Biologics License Application to U.S. FDA for Talquetamab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

https://www.jnj.com/janssen-submits-biologics-license-application-to-u-s-fda-for-talquetamab-for-the-treatment-of-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma