

2023 ADC 기술거래 및 임상연구 현황

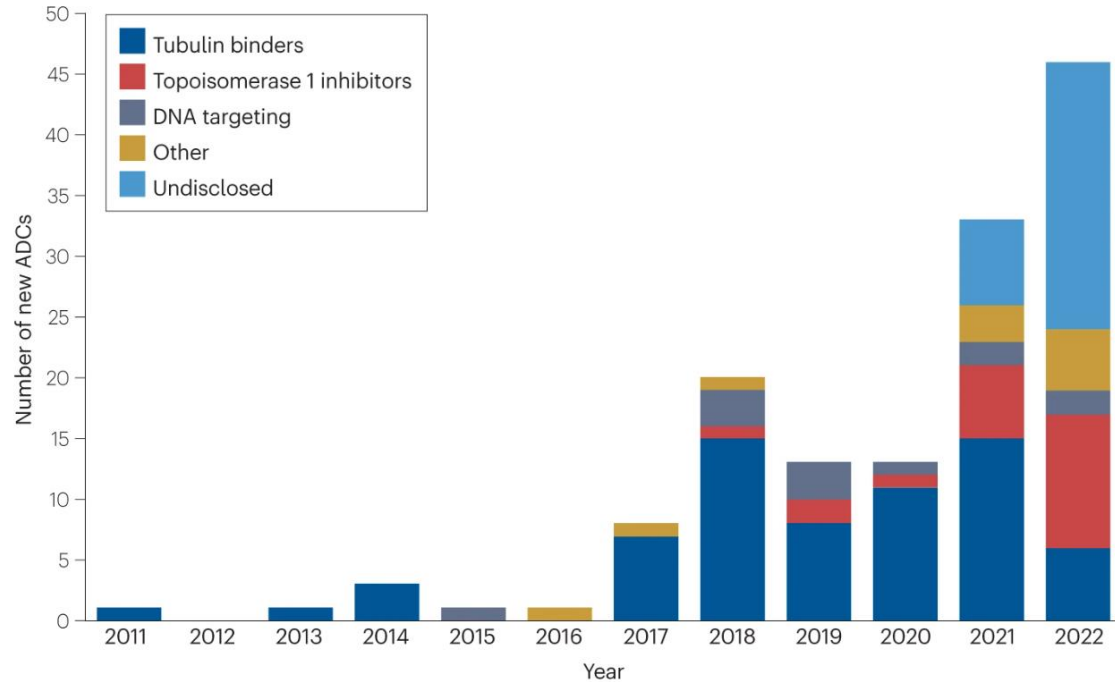
국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원

Overview

시장조사 전문기관 Research and Markets에 따르면 글로벌 ADC 시장은 2023년 기준 77억 2천만 달러 규모로 추산되며, GlobalData는 글로벌 ADC 시장이 2029년 기준 387억 달러에 이를 정도로 성장하리라 전망하고 있다. 현재까지 FDA의 승인을 받은 ADC 치료제는 12개인데, 그 중 7개의 ADC 치료제가 지난 5년간 승인을 획득한 바 있다. 가장 잘 알려진 ADC 치료제인 엔허투(Enhertu, Daiichi Sankyo, Trastuzumab deruxtecan, HER2 ADC/유방암, 위암, 비소세포폐암)를 비롯해 트로델비(Trodely, Gilead Sciences, Sacituzumab govitecan, TROP2 ADC/유방암), 엘라히어(Elahere, ImmunoGen, Mirvetuximab soravtansine, FR α ADC/난소암) 등이 이에 해당된다.

ADC 치료제는 본격적으로 FDA의 승인을 획득하기 시작한데다 각종 임상연구에서 우수한 효능이 입증되고 있다. 또한 토포이소머라아제 I(Topoisomerase I, TOP1) 저해제 계열 페이로드인 엑사테칸(Exatecan)의 특허 만료, HER2 및 CD30 표적 ADC 구조에 대한 특허 만료 예정 등에 따라 ADC 치료제 개발은 더욱 가속화 될 것으로 보인다.

[그림 1. Number of new ADCs reaching clinical trials 2012-2022]



(Source: Antibody–drug conjugates come of age in oncology, *Nature Reviews Drug Discovery*)

[그림 1]에 따르면 ADC 신규 임상연구는 2018년을 기점으로 폭발적으로 증가하고 있으며, 누적 임상연구의 수 자체도 늘어났다. ADC 매출 상위 5개의 회사가 이미 90%에 가까운 ADC 시장 점유율을 확보하고 있어 신규 적응증 분야에서 시장을 선점하기 위한 개발사들의 공동개발 및 파트너십이 늘어나고 있으며, 기술 거래나 기술을 보유한 기업과의 M&A 또한 활발히 진행되고 있다. 이에 본 편에서는 2023년 최근, ADC 관련 대표적 M&A 및 라이선싱/파트너십 딜과 주요 ADC 임상 연구현황에 대해 알아보고자 한다.

1. 주요 M&A 및 라이선싱/파트너십 딜

[표 1. ADC 주요 M&A, 라이선싱 및 파트너십]

(2023.1~2023.8)

No	시기	거래구분	개발사· 피인수기업	도입업체· 인수기업	물질·기술명	주요 기술 및 파이프라인	적응증	단계	최대 마일스톤 (USD mn)
1	2023.1	Licensing/ Partnership	Synaffix	Hummingbird Bio	GlycoConnect, HydraSpace, toxSYN	차세대 ADC 기술 플랫폼	n/d	n/d	150
2	2023.1	Licensing/ Partnership	Synaffix	Amgen	GlycoConnect, HydraSpace, toxSYN	차세대 ADC 기술 플랫폼	n/d	n/d	2,000
3	2023.2	Licensing/ Partnership	CSPC Biopharma	Corbus Pharma	CRB-701 (SYS6002)	Nectin4 ADC 후보물질	요로상피암 등	중국1상	693
4	2023.2	Licensing/ Partnership	KYM Biosciences	AstraZeneca	CMG901	Claudin18.2 ADC 후보물질	위암	1상	1,163
5	2023.3	M&A	Seagen	Pfizer	Adcetris Padcev Tivdak Tukysa SGN-B6A SGN-BB228	CD30 ADC Nectin-4 ADC TF ADC HER2 TKI Integrin Beta-6 표적 ADC 후보물질 αCD228x4-1BB BsAbs	림프종 요도암 자궁경부암 유방암, 대장암 고형암	시판중 시판중 시판중 시판중 임상1상 임상1상	43,000
6	2023.3	Licensing/ Partnership	ImmunoGen	Vertex Pharmaceuticals	Exa-cel 전처치요법	ADC 기술	SCD, TDT	n/d	337

No	시기	거래구분	개발사· 피인수기업	도입업체· 인수기업	물질·기술명	주요 기술 및 파이프라인	적응증	단계	최대 마일스톤 (USD mn)
7	2023.3	Licensing/ Partnership	Synaffix	MacroGenics	GlycoConnect, HydraSpace, toxSYN	차세대 ADC 기술, ADC 후보물질 7종	n/d	n/d	2,200
8	2023.4	Licensing/ Partnership	DualityBio	BioNTech	DB-1303 DB-1311	HER2 ADC 후보물질 TOP1 억제 ADC 후보물질	자궁내막암, 고형암, 고형암	1/2상 전임상	1,670
9	2023.4	Licensing/ Partnership	GeneQuantum Healthcare	Pyramid Biosciences	GQ1010	TROP2 ADC 후보물질	암	전임상	1,020
10	2023.4	Licensing/ Partnership	Tubulis	BMS	Tubutecan payload P5 접합 플랫폼	TOP1 ADC 후보물질	고형암	n/d	1,023
11	2023.5	M&A	Apexigen	Pyxis Oncology	APXiMAB	페이로드 항체 생성 플랫폼 외	n/d	n/d	16
12	2023.5	Licensing/ Partnership	Bliss Biopharma	Eisai	BB-1701	HER2 ADC 후보물질(Eribulin 페이로드)	유방암, 폐암 등	1/2상	2,000
13	2023.5	Licensing/ Partnership	Fortis Therapeutics	FibroGen	FOR46	CD46 ADC	다발성골수종, 전립 선암	1상	280
14	2023.5	Licensing/ Partnership	LaNova Medicines	AstraZeneca	LM-305	GPRC5D ADC	R/R 다발성 골수종	전임상	600
15	2023.6	M&A	Synaffix	Lonza	GlycoConnect, HydraSpace, toxSYN	차세대 ADC 기술 플랫폼	n/d	n/d	171
16	2023.6	M&A	Emergence Therapeutics	Eli Lilly	ETx-22	Nectin-4(PRR4) 표적 ADC 후보물질			12

(Source: 재편집(비공개 물질/기술 제외), 신약개발관련 주요 Deal, KDDF)

화이자-씨젠 M&A

ADC 분야에서 가장 큰 M&A 딜은 2023년 3월에 발표된 화이자(Pfizer)와 씨젠(Seagen)의 합병이다. 화이자는 양사의 합병으로 씨젠이 보유한 FDA 승인 ADC 치료제 1)에드세트리스(Adcetris, Brentuximab vedotin, CD30 ADC/림프종, 호지킨림프종, 백혈병 외), 2)파드셉(Padcev, Enfortumab vedotin-ejfv, Nectin-4 ADC/방광암), 3)티브닥(Tivdak, Tisotumab vedotin-tftv, TF ADC/자궁경부암) 외 투키사(Tukysa, Tucatinib, HER2 TKI/유방암, 대장암) 및 ADC 후기 파이프라인 SGN-B6A(Integrin β 6 ADC/고형암), SGN-BB228(CD228 x 4-1BB BsAb/고형암, 진행성 흑색종)을 확보했다. 딜 클로징 시 화이자는 ADC 분야에서도 독보적인 위치를 점할 수 있을 것으로 예상된다.

론자-시나픽스 M&A

2023년 6월에 발표된 론자(Lonza)의 시나픽스(Synaffix) 딜 또한 주목할 만하다. 시나픽스는 최근 2년 간 10개 회사와 파트너십 계약을 체결했으며, 올해 초 허밍버드바이오(Hummingbird Bio), 암젠(Amgen), 마크로제닉스(MacroGenics)와도 ADC 플랫폼 3종에 대한 파트너십 계약을 체결한 바 있다. 주 계약 대상이 되는 시나픽스의 ADC 플랫폼 기술은 1)위치특이적 항체 접합 기술(GlycoConnect), 2)극성 스페이서 기술(HydraSpace), 3)TOP1억제 및 DNA 손상, 미세소관 억제 등 각 링커의 종류에 따른 페이로드 조합 기술(ToxSYN)이다. 론자는 이번 인수를 통해 확보한 시나픽스의 기술을 토대로 ADC CDMO 사업을 확장해 나갈 방침이다.

ADC 후보물질 라이선싱 및 파트너십

FDA의 승인을 받은 ADC 항원은 1)고형암 분야: HER2, TROP2, Nectin4, TF, 2)혈액암 분야: CD19, CD22, CD30, CD33, CD38, BCMA, CD79b 등이 있다. 기존에 활발히 연구되던 HER2, TROP2 외 Nectin4, CLDN18.2, GPRC5D 항원 관련 ADC 거래가 눈에 띈다.

2. 주요 임상시험 I: FDA 승인 ADC

[표 2. FDA 승인 주요 ADC의 최근 임상현황]

(2023.8)

No	회사명	물질명	Target	Isotype	Linker	Payload	Indications	Clinical Status
1	ImmunoGen	Elahere (Mirvetuximab soravtansine)	FR α	IgG1 κ	Sulfo-SPDB (cleavable)	DM4	난소암	Accelerated Approval (2022.11.14)
2	Daiichi Sankyo- AstraZeneca	Enhertu (Trastuzumab deruxtecan)	HER2	IgG1 κ	Glycine-glycine-phenylalanine-glycine (cleavable)	DXD	자궁경부암, 자궁내막암, 난소암 외	Phase II
3	Gilead	Trodelvy(Sacituzumab govitecan) + Pembrolizumab	TROP2	IgG1 κ	CL2A (cleavable)	SN-38	비소세포폐암(1L)	Phase II
4	Gennentech (Roche)	Polivy(Polatuzumab vedotin) + Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Prednisone	CD79b	IgG1 κ	Valine-citrulline (cleavable)	MMAE	미만성거대B세포림프종 (1L)	Approval (2023.4.19)
5	ADC Therapeutics	Zynlonta(Loncastuximab tesirine) + Rituximab	CD19	IgG1 κ	Valine-citrulline (cleavable)	PBD SG3199	미만성거대B세포림프종 (1L)	Phase II (Discontinued)
6	Seagen, Astellas US	Padcev(Enfortumab vedotin) + Pembrolizumab	Nectin4	IgG1 κ	Valine-citrulline (cleavable)	MMAE	요로상피세포암(1L)	Accelerated Approval (2023.04.03)

(Source: 재편집, Antibody-drug conjugates come of age in oncology, *Nature Reviews Drug Discovery*)

엘라히어(Elahere, ImmunoGen, Mirvetuximab soravtansine, FR α ADC)

엘라히어(Elahere, ImmunoGen, Mirvetuximab soravtansine, FR α ADC/난소암)는 '엽산 수용체 알파 결합 항체' 및 '절단 가능한 링커', 튜블린 억제제인 메이탄시노이드 페이로드 'DM4'로 설계된 ADC다. 2022년 11월, 임상3상(SORAYA, NCT04296890)을 근거로 FDA의 가속승인을 받았다. 이전에 치료받은 전력이 있는 백금 저항성 난소암/난관암/원발성 복막암 환자를 대상으로 객관적 반응률(ORR) 32.4%(CR 5명, PR 29명 포함), 반응지속기간 중앙값(mDOR) 6.9개월을 입증했기 때문이다.

가속승인 이후 6개월만인 2023년 5월, 이뮤노젠은 임상3상(MIRASOL, NCT04209855) 연구 결과를 근거로 엘라히어의 FDA 정식승인을 신청했다. ASCO2023에서 발표된 연구 결과에 따르면 MIRASOL 임상시험은 고등급 백금 저항성 난소암 환자 453명을 대상으로 무작위 글로벌 연구로 진행되었다. 전체생존기간 중앙값(mOS)은 16.46개월(vs 12.75개월)로 화학요법 대조군 대비 사망위험이 33% 감소하였으며, 무진행생존기간 중앙값(mPFS)은 5.62개월(vs 3.97개월)로 질병의 진행 및 사망위험이 35% 감소했다. 객관적 반응률(ORR)은 42.3%(vs 15.9%)였으며, CR과 PR은 각각 5%(vs 0%), 37%(vs 16%)를 달성해 화학요법 대비 우수성을 입증했다.

엔허투(Enhertu, Daiichi Sankyo-AstraZeneca, Trastuzumab deruxtecan, HER2 ADC)

엔허투(Enhertu, Daiichi Sankyo-AstraZeneca, Trastuzumab deruxtecan, HER2 ADC/유방암, 위암, 비소세포폐암)는 ASCO 2023에서 유방암과 폐암 외 요로상피암, 담도암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 췌장암, 기타 고형암 등 HER2 발현 국소 진행성 또는 전이성 암 7종의 환자를 대상으로 한 임상2상(DESTINY-PanTumor02, NCT04482309) 연구 중간분석 결과를 발표했다. 1차 평가변수는 객관적 반응률(ORR), 2차 평가변수는 반응지속기간(DoR), 무진행생존기간(PFS), 전체생존기간(OS), 안전성, 내약성 등이었다. 전체 환자의 ORR은 37.1%(CR 15명, PR 84명 포함)였으며, 질병 통제율(DCR)은 68.2%였다. 전체 환자의 mDoR은 11.8개월로 ORR 달성 환자 중 49.6%는 1년 후에도 반응을 유지한 것으로 나타났으며 PFS와 OS는 아직 추적 중이다.

FDA는 해당 연구 결과를 근거로 지난 8월 31일, 엔허투를 이전 치료 이후 재발 및 대체 치료 옵션이 없는 절제 불가능 혹은 전이성 HER2 양성 고형암 성인환자 대상 혁신치료제(BTD)로 추가 지정했다. 아울러 엔허투는 임상2상(DESTINY-CRC01, NCT03384940) 최종결과를 근거로 2개 이상의 요법으로 치료받은 이력이 있는 HER2 양성 전이성 직결장암 등 총 7개의 적응증에서 BTD를 획득하게 되었다.

트로델비(Trodely, Gilead Sciences, Sacituzumab govitecan, TROP2 ADC) – 병용투여

단독요법 외 적응증 확장을 위한 병용투여 연구 또한 활발히 진행되고 있다. 9월 10일, WCLC 2023(세계폐암학회)에서 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료제로서 트로델비(Trodely, Gilead Sciences, Sacituzumab govitecan, TROP2 ADC)와 키트루다(Keytruda, pembrolizumab, α PD-1 mAb)의 병용 효능 및 그 가능성을 평가한 전이성 비소세포폐암 임상2상(EVOKE-02, NCT05186974) 연구의 예비 결과가 발표되었다.

연구는 대상 환자들을 PD-L1 발현율 50% 이상/미만에 따라 코호트 A/B군으로 분류해 화학요법 없이 트로델비와 키트루다를 병용투여하며 추적관찰하는 방식으로 진행되었는데, PD-L1 발현율 50% 이상인 코호트 A군(29명)에서 객관적 반응률(ORR)은 69%, PD-L1 발현율 50% 미만 코호트B군(32명)에서는 ORR 44%를 확인했다. 키트루다는 이미 비소세포폐암에서 PD-L1 발현율 50% 이상의 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자의 1L 표준요법으로 활용되고 있다. 때문에 길리어드 측은 PD-L1 발현율 50% 이상이라는 동일 조건 하에서 키트루다 단독요법 ORR은 44.8%이기 때문에 ORR 69%를 달성한 이번 병용투여 연구는 트로델비 병용투여가 키트루다 단독투여 대비 효능을 끌어올렸다고 할 수 있다는 점에서 의의가 있다고 설명했다. 그러나 3~4등급 수준의 이상반응 발생 비율이 52%에 달해 향후 임상 결과를 살펴보아야 할 필요가 있다.

파드셉(Padcev, Seagen, Enfortumab vedotin, Nectin-4 ADC) – 병용투여

파드셉(Padcev, Seagen, Enfortumab vedotin, Nectin-4 ADC)의 병용투여 연구도 눈에 띈다. 2023년 4월, 파드셉과 키트루다(Keytruda, MSD, Pembrolizumab, αPD-1 mAb)의 병용요법이 FDA의 가속승인을 획득했다. 표준 치료법인 시스플라틴(Cisplatin) 화학요법 치료를 받을 수 없는 국소 진행성 혹은 전이성 요로상피암 환자의 1차 치료제로 ADC와 PD-1 면역항암제를 병용한 최초의 승인 사례가 된 것이다.

이번 가속승인은 임상1/2상(KEYNOTE-869, NCT03288545) 중 용량증량/코호트A/코호트K군 총 121명의 객관적 반응률(ORR)과 반응지속기간(DoR)을 근거로 결정되었다. 해당 연구는 1)용량증량군은 1L 및 2L 시스플라틴 부적격 환자를 대상으로 파드셉과 키트루다를 병용투여, 2)코호트A군은 1L 시스플라틴 부적격 환자를 대상으로 파드셉과 키트루다 병용투여, 3)코호트K군은 모집군 중 무작위 추출 환자를 대상으로 파드셉과 키트루다를 병용투여 하는 방식으로 구분되어 진행되었다. 전체 ORR은 68%(CR 12%, PR 55% 포함)로 파드셉 단독투여군 ORR 45% 대비 유의미한 결과값을 보였으며, 용량증량/코호트A군의 mDoR은 22.1개월을 기록했다(코호트K군 미도달). 키트루다와 파드셉의 병용요법은 현재 진행 중인 임상3상(KEYNOTE-A39, NCT04223856)의 연구결과에 따라 정식허가 유무가 결정될 예정이다.

[표 3. FDA 승인 ADC 주요 임상결과]

(2023.8)

물질명	연구명	적응증	ORR	CR	PR
Elahere (Mirvetuximab soravtansine)	SORAYA(임상2상)	백금 저항성 난소암	32.4%	4.8%	27.6%
	MIRASOL(임상3상)	백금 저항성 난소암	42.3%	5%	37%

Enhertu (Trastuzumab deruxtecan)	DESTINY-PanTumor02(임상3상)	자궁경부암	50.0%		5%		45%	
		자궁내막암	57.5%		17.5%		40%	
		난소암	45%		10%		35%	
		담도암	22%		2.4%		19.5%	
		요로상피암	39%		2.4%		36.6%	
		기타 고형암	30%		0%		30%	
Enhertu (Trastuzumab deruxtecan)	DESTINY-CRC01(임상2상)	전이성 대장암	45.3%		0%		45.3%	
Trodelvy (Sacituzumab govitecan) + Pembrolizumab	EVOKE-02(임상2상)	비소세포폐암	Cohort A (TPS \geq 50%)	69%	Cohort A (TPS \geq 50%)	0%	Cohort A (TPS \geq 50%)	62%
			Cohort B (TPS<50%)	44%	Cohort B (TPS<50%)	0%	Cohort B (TPS<50%)	38%
Padcev(Enfortumab vedotin) + Pembrolizumab	KEYNOTE-869(임상1/2상)	요로상피암	68%		12%		55%	

3. 주요 임상시험 II – ADC 후보물질

[표 4. 주요 ADC 후보물질의 최근 임상현황]

(2023.8)

No	회사명	물질명	Target	Isotype	Linker	Payload	Indications	Clinical Status
1	Byondis	SYD985 (Trastuzumab duocarmazine)	HER2	IgG1κ	Valine-citrulline (cleavable)	Duocarmycin	HER2+ BC	Received CRL (2023.05.15)
2	Macrogenics	MGC018 (Vobramitamab duocarmazine)	B7-H3	IgG1κ	Valine-citrulline (cleavable)	Duocarmycin	Prostate cance	Phase II/III
3	Merck Sharp & Dohme	MK-2140 (Zilovetamab vedotin)	ROR1	IgG1κ	Valine-citrulline (cleavable)	MMAE	DLBC	Phase II/III
4	Kelun Biotech, MSD	SKB264	TROP2	IgG1	Stable linker	Belotecan	TNBC	Phase III
5	Daiichi Sankyo, AstraZeneca	DS-1062 (Datopotamab deruxtecan)	TROP2	IgG1κ	Glycine-glycine-phenylalanine-glycine (cleavable)	DXD	BC	Phase III
6	Sanofi, Innovent	SAR408701 (Tusamitamab ravtansine)	CEACAM5	IgG1κ	SPDB (cleavable)	DM4	NSCLC	Phase III
7	Daiichi Sankyo	U3-1402 (Patritumab deruxtecan)	HER3	IgG1κ	Glycine-glycine-phenylalanine-glycine (cleavable)	DXD	NSCLC	Phase III
8	Ambrx, NovoCodex	ARX788	HER2	IgG1	Oxime (non-cleavable)	Amberstatin 269	HER2+ BC	Phase III

No	회사명	물질명	Target	Isotype	Linker	Payload	Indications	Clinical Status
9	Jiangsu HengRui Medicine	SHR-A1811 (Trastuzumab rezetecan)	HER2	IgG1κ	u/d	Rezetecan	HER2+ BC	Phase III
10	Mersana Therapeutics	XMT-1536 (Upifitamab rilsodotin)	NaPi2b	IgG1κ	Dolaflexin polymer scaffold	Auristatin F-hydroxypropyl amide	Ovarian cancer	Phase I~II (Discontinued)

(Source: 재편집, Antibody-drug conjugates come of age in oncology, *Nature Reviews Drug Discovery*)

다토포타맙 데룩스테칸(Datopotamab Deruxtecan; Dato-DXd, Daiichisankyo-AstraZeneca, TROP2 ADC)

다이이찌산쿄(Daiichisankyo)와 아스트라제네카(AstraZeneca)의 다토포타맙 데룩스테칸(Datopotamab Deruxtecan; Dato-DXd, TROP2 ADC/유방암, 비소세포폐암)은 트로델비와 유사하게 TROP2를 표적하는 ADC다. IgG1 TROP2 단일클론 항체가 테트라펩타이드 기반의 절단 가능한 링커를 통해 엑사테칸 유도체인 TOP1 억제제 페이로드에 부착되어 있는 구조로 설계되어 있다. 국소진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 임상3상(TROPION-Lung01, NCT04656652) 및 전이성 HR+/HER2- 유방암 임상3상(TROPION-Breast01, NCT05104866), 재발성 수술 불가능 혹은 전이성 삼중음성 유방암 임상3상(TROPION-Breast02, NCT05374512) 등 다양한 TROP2 표적 종양에 대해 12개의 임상시험이 진행 중이다.

지난 7월 3일, Dato-DXd의 비소세포폐암 임상3상(TROPION-Lung01, NCT04656652) 결과가 발표되었다. 다이이찌산쿄와 아스트라제네카는 무진행생존기간(PFS)이 유의미하게 늘어나 긍정적인 결과를 얻었다고 발표했다. 현재 상세 데이터는 공개되지 않았으며, OS 데이터를 추적 중에 있다.

한편 9월 10일, WCLC 2023(세계폐암학회)에서 면역항암제 임핀지(Imfinzi, AstraZeneca, Durvalumab, α PD-L1 mAb)와의 병용투여 임상 1b상(TROPION-Lung04, NCT04612751) 연구결과가 발표되었다. 임핀지와 2제 병용요법에서는 객관적 반응률(ORR) 50%(PR 7명 포함), 질병 통제율(DCR)은 92.9%를 달성했으며, 임핀지에 추가로 카보플라틴(Carboplatin)을 더한 3제 병용요법에서는 ORR 76.9%, DCR 92.3%를 달성해 3제 병용요법에서 유의미한 효과를 확인했다고 연구팀은 밝혔다.

XMT-1536(UpRi, Mersana Therapeutics, Upifitamab Rilsodotin, NaPi2b ADC)

지난 6월, 머사나(Mersana Therapeutics)의 XMT-1536(UpRi, Upifitamab Rilsodotin, NaPi2b ADC/난소암)은 5등급 수준의 출혈 부작용으로 인하여 환자 5명이 사망하면서 1)재발성 백금 민감성 난소암 환자 대상 XMT-1536 단독요법(UP-NEXT, NCT05329545/임상3상), 2)백금 민감성 난소암 환자 대상 XMT-1536+카보플라틴(Carboplatin) 병용요법(UPGRADE-A, NCT04907968/임상1상)에 대해 임상보류 조치를 받았다.

임상보류 조치에 따라 2개 임상연구의 추가 환자 모집이 중단된 데 이어 8월에는 아바스틴(Avastin, Bevacizumab, α VEGF mAb/유방암, 난소암, 대장암 등) 혹은 PARP 저해제로 1~4회 치료 이력이 있는 백금 저항성 난소암 환자 대상 단독요법(UPLIFT, NCT03319628/임상1b/2상) 임상연구가 1차 종결점을 충족하지 못했음을 발표했다. UPLIFT 연구의 1차 종결점은 연구자 평가 객관적 반응률(ORR)이었으며, 2차 종결점은 전체 환자군의 ORR, 반응지속기간, 안전성, 내약성 등이었다. XMT-1536의 연구자 평가 ORR은 15.6%(CR 2명/1.4%, PR 20명/14.2%), 전체 ORR은 13.1%(CR 3명/1.1%, PR 32명/11.9%)로 단일 화학요법의 ORR 12% 대비 유의미한 개선을 보이지도 못해 머사나는 UPLIFT 연구의 1차 종결점 미충족 발표와 함께 안전성 문제를 이유로 XMT-1536의 개발 중단을 발표했다.

SYD985(Byondis, Trastuzumab duocarmazine, HER2 ADC)

SYD985(Byondis, Trastuzumab duocarmazine, HER2 ADC/유방암)는 ESMO2021에서 발표된 임상3상(TULIP, NCT03262935) 연구결과를 토대로 HER2 양성 전이성 유방암에 대해 FDA의 승인을 신청했다. 그러나 5월 15일에 CRL을 받으며 임상 평가기간을 넘어선 추가 임상데이터를 요구 받게 되었다. TULIP 임상연구는 이전에 최소 2가지 요법 혹은 케싸일라(Kadcyla, Trastuzumab emtansine, HER2 ADC)로 치료받은 환자를 대상으로 진행되었다. SYD985 단독요법에 의사 선택 치료군으로 1)타이커브(Tykerb, Lapatinib, HER1/HER2 kinase inhibitor) 및 2)허셉틴(Herceptin, Trastuzumab, αHER2 mAb)과의 병용요법 등이 대조군으로 설정되었다. 무진행생존기간 중앙값(mPFS)은 7개월(vs 4.9개월)이었으나 전체생존기간 중앙값(mOS)은 21개월(vs 19.5개월)으로 통계적으로 유의미한 결과를 보이지 않았다. 또한 객관적 반응률(ORR)은 27.8%(vs 29.5%)로 대조군과 큰 차이가 없는데 비해 안구 장애, 호흡기 장애를 비롯한 심각한 부작용이 18.4%(vs 8.76%)로 발생해 추가 데이터를 요구 받은 것으로 보인다.

[표 5. ADC 후보물질 주요 임상결과]

(2023.8)

물질명	연구명	적응증	ORR	CR	PR
Datopotamab Deruxtecan + Durvalumab	TROPION-Lung04(임상1b상)	비소세포폐암	50%	0%	50%
Datopotamab Deruxtecan + Durvalumab ± Carboplatin			76.9%	0%	76.9%
Upifitamab Rilsodotin	UPLIFT(임상1b/2상)	난소암	13.1%	1.1%	11.9%
Trastuzumab duocarmazine	TULIP(임상3상)	유방암	27.8%	n/d	n/d

Conclusion

ADC는 다양한 적응증에 대해 계속해서 임상 효능을 입증하고 있으며, 신규 항원을 이용한 항체 개발 및 기타 ADC 관련 기술이 고도화 되고 있다. 글로벌 빅파마들은 M&A 및 라이선싱, 파트너십을 강화하며 ADC 신기술을 적극적으로 확보하는 동시에 기존 보유한 ADC의 적응증 확대나 병용투여 연구를 통해 시장 선점에 힘을 쏟고 있다. GlobalData의 Pharma Intelligence Center에 따르면 2023년 2월 기준 170개 이상의 새로운 ADC가 임상 단계에 진입해 초기 임상부터 후기 임상까지 전 단계에 걸친 임상연구가 활발히 진행되고 있으며, AACR 2023에서 142편의 ADC 관련 초록이 발표될 정도로 학계에서도 관심이 뜨거운 ADC 시장은 앞으로도 고성장세를 지속할 것으로 보인다.

한편, ADC의 기술적인 측면에서는 페이로드 개발 트렌드의 변화가 주목할 만하다. 최근, 2021년까지 페이로드의 대다수를 차지하던 MMAE/F, DM1, DM4 등 튜불린(Tubulin) 계열 억제제의 비중이 다소 낮아지는 반면 독성이 낮아 DAR(Drug to Antibody Ratio)을 8까지 늘릴 수 있는 장점을 가진 TOP1 억제제 계열 페이로드는 엔허투의 성공 사례가 발표된 2022년부터 비약적으로 연구개발 비중이 높아지고 있음을 확인할 수 있다(그림1). 지나치게 강력한 세포독성 효능은 낮추면서 DAR을 높여 암 표적에서만 작용할 수 있도록 개발 방향이 변화 중인 셈이다.

안전성 문제로 인한 ADCT의 진론타(Zynlonta, Loncastuximab tesirine, CD19 ADC/DLBCL)의 임상2상(LOTIS-9, NCT05144009) 중단 및 효능 부족 및 안전성 문제로 인한 머사나의 XMT-1536(Upifitamab rilsodotin, NaPi2b ADC/난소암) 개발 중단 발표 등 성공적인 ADC 개발 소식만 들려오는 것은 아니다. 그러나 안전성과 효능 모두 개선된 새로운 ADC가 등장할 여지는 충분하다.

유방암의 치료 패러다임을 완전히 뒤바꾼 엔허투를 이을 다음 블록버스터로 어떤 ADC가 등극하게 될 지 기대된다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원 (inakim@kddf.org)

Reference

각 제약사 홈페이지

GlobalData

Research and Markets

BioCentury

Antibody-drug conjugates come of age in oncology, *Nature Reviews Drug Discovery*

<https://www.nature.com/articles/s41573-023-00709-2>

Nuances in SORAYA Data Highlight Role of Mirvetuximab Soravtansine in FR α -High Platinum-Resistant Ovarian Cancer, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/nuances-in-soraya-data-highlight-role-of-mirvetuximab-soravtansine-in-fr--high-platinum-resistant-ovarian-cancer>

Phase III MIRASOL (GOG 3045/ENGOT-ov55) Study: Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancers with High Folate Receptor-Alpha (FR α) Expression, *Immunogen Presentation in ASCO2023*

https://www.immunogen.com/wp-content/uploads/2023/06/ASCO_MIRASOL_2023-Oral.vF_.pdf

ENHERTU® Demonstrated Clinically Meaningful and Durable Responses in Patients Across Multiple HER2 Expressing Advanced Solid Tumors, *Daiichisankyo*

https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202306/20230605_E.pdf

Early Activity With Frontline Sacituzumab Govitecan/Pembro in Metastatic NSCLC, *Targeted Oncology*

<https://www.targetedonc.com/view/early-activity-with-frontline-sacituzumab-govitecan-pembro-in-metastatic-nsclc>

Pembrolizumab monotherapy for PD-L1 $\geq 50\%$ non-small cell lung cancer, undisputed first choice?, *NIH*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685838/>

Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer, *Nature Communications*

<https://www.nature.com/articles/s41467-023-38032-4>

FDA Approves Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/fda-approves-enfortumab-vedotin-plus-pembrolizumab-for-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma>

Enfortumab Vedotin With Pembrolizumab May Usher in New Standard for Treatment of Urothelial Carcinoma, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/enfortumab-vedotin-with-pembrolizumab-may-usher-in-new-standard-for-treatment-of-urothelial-carcinoma>

TROPION-Lung01 Trial of Datopotamab Deruxtecan Meets PFS End Point in NSCLC, *Targeted Oncology*

<https://www.targetedonc.com/view/tropion-lung01-trial-of-datopotamab-deruxtecan-meets-pfs-end-point-in-nsclc>

Upifitamab Rilsodotin Fails to Meet ORR End Point in NaPi2b+ Platinum-Resistant Ovarian Cancer, *Onclive*

<https://www.onclive.com/view/upifitamab-rilsodotin-fails-to-meet-orr-end-point-in-napi2b-platinum-resistant-ovarian-cancer>

Byondis' breast cancer drug fails to bloom as FDA denies approval, *Fierce Biotech*

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-denies-approval-byondis-her-2-breast-cancer-treatment-citing-too-little-information>

SYD985 vs. Physician's Choice in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (TULIP), *ClinicalTrials.gov*

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03262935?cond=NCT03262935&rank=1&tab=history&a=41>