2024 Most Valuable R&D Project Top 10

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원

Overview

제약바이오 산업 전문 분석기관인 이밸류에이트는 2024 Preview을 통해 순현재가치 기준으로 가장 가치가 높은 2024년 R&D Project Top 10을 발표했다(표1).

가장 높은 가치가 매겨진 2가지 에셋은 비만, 당뇨병 등 대사질환 치료제다. 위고비(Wegovy, Semaglutide, GLP-1R agonist/Type 2 diabetes and obesity)를 보유한 노보 노디스크와 마운자로/젭바운드(Mounjaro/Zepbound, Tirzepatide, GLP-1/GIP agonist/Type 2 diabetes and obesity)를 보유한 일라이 릴리가 시장의 선두주자로 남기 위해 후속 신약 개발을 위한 경쟁을 벌이고 있으며, 시장에서도 지난 해의 대사질환 치료제에 대한 관심이 올해도 한동안 이어질 것으로 보인다.

2개의 대사질환 에셋 외 8개의 다른 에셋들은 종양 3개, 자가면역질환 2개, 호흡기질환 1개, 심장질환 1개, 신경질환 1개로 구성되었으며, 전체 10개 에셋을 모달리티별로 분류해 본 결과 저분자화합물 7개, 항체 2개, 펩타이드 1개로 확인되었다.

[표 1. Biopharma's Most Valuable R&D Projects Top 10]

(2024.1)

No	Company	Project/Asset	Modality	Targets/MoA	Indication	Status	Net Present Value(USD)
1	Novo Nordisk	CagriSema (cagrilintide+ semaglutide)	Peptide	Amylin receptor + GLP1 receptor combination agonist	Type 2 diabetes and obesity	Phase 3	$30.2bn
2	Eli Lilly	Orforglipron	Small molecule	GLP1 receptor agonist	Type 2 diabetes and obesity	Phase 2	$13.0bn
3	Vertex Pharmaceuticals	Vanzacaftor	Small molecule	CFTR regulator	Cystic fibrosis	Phase 3	$10.7bn
4	Roche	Tiragolumab	Antibody	αTIGIT mAb	Lung and other cancers	Phase 3	$5.2bn
5	Cytokinetics	Aficamten	Small molecule	Cardiac myosin inhibitor	Hypertrophic cardiomyopathy	Phase 3	$4.6bn
6	AstraZeneca	Camizestrant	Small molecule	Oral SERD and ERα antagonist	Breast cancer	Phase 3	$4.5bn
7	Roche	Giredestrant	Small molecule	Oral SERD	Breast cancer	Phase 3	$3.8bn
8	Merck KGaA	Evobrutinib	Small molecule	BTK inhibitor	Multiple sclerosis	Phase 3	$3.6bn
9	J&J	Nipocalimab	Antibody	FcRn antagonist	Myasthenia gravis	Phase 3	$3.6bn
10	Vertex Pharmaceuticals	VX-548	Small molecule	Nav1.8 inhibitor	Pain	Phase 3	$3.4bn

(Source: Evaluate Omnium, BioCentury)

CagriSema

카그리세마는 노보 노디스크의 위고비(Wegovy, Semaglutide, GLP-1R agonist/Type 2 diabetes and obesity)를 잇는 또 다른 비만 치료제로, 카그릴린타이드(Cagrilintide, amylin analogue)와 위고비의 고정 용량 복합제이다.

미국당뇨병학회 연례 학술대회인 ADA2023에서 발표된 제2형 당뇨병 환자 대상 소규모 임상2상(NCT04982575) 결과에 따르면, 카그릴린타이드와 위약 조합과 세마글루타이드와 위약 조합 대비 혈당이 개선되고 체중이 줄어든 것이 확인되었다. 해당 연구의 1차 종결점으로는 등록 시점 대비 당화혈색소 변화, 2차 종결점으로는 체중과 공복혈당, 연속혈당측정기 매개변수와 안전성이 설정되었다.

구분		CagriSema	Cagrilintide+Placebo	Semaglutide+Placebo
32주차	당화혈색소(HbA_{1c}) 변화 평균	-2.2(0.9)%	-0.8(0.9)%	-1.9(1.0)%
	체중의 백분율 변화 평균	-14.7(9.3)%	-	-5.0(4.0)%
	체중 변화 평균	-15.4(10.1)kg	-	-5.3(4.2)kg
	공복혈당(FPG) 변화 평균	-3.4(3.1)mmol/L	-	-2.7(2.3)mmol/L
	평균 포도당 변화 평균	-3.5(2.3)mmol/L	-1.0(2.2)mmol/L	-

카그리세마는 2023년 2월 1일을 기준으로 과체중 및 비만 환자를 대상으로 하는 임상3상(REDEFINE 2, NCT05394519) 연구를 시작하였으며, 해당 연구는 2025년 중 완료될 예정이다.

Orforglipron

일라이 릴리의 오르포글리프론은 펩타이드가 아닌 저분자로, 위에서 분해되지 않는 경구용 GLP-1 수용체 작용제다. 주사형 제제 대비 환자 편의성은 월등한 반면, 현재까지 발표된 데이터 기준으로는 주사형 제제와 효과 및 부작용은 유사한 수준이다.

오르포글리프론의 임상2상(NCT05048719) 결과는 카그리세마와 마찬가지로 미국당뇨병학회 연례 학술대회인 ADA2023에서 발표되었다. 26주차 기준으로 제2형 당뇨병 환자의 오르포글리프론 투여군은 각 용량별로 8.6~12.6% 체중이 줄어 2% 정도 체중이 줄어든 플라시보 대조군 대비 유의미한 효과를 보였다.

구분		12mg	24mg	36mg	45mg	Placebo
26주차	당화혈색소(HbA_{1c}) 변화 최소제곱 평균	-1.91(0.133)%	-1.79(0.149)%	-2.03(0.127)%	-2.10(0.124)%	-0.43(0.128)%
	공복혈당(FPG) 변화 최소제곱 평균	-53.7(3.92)mg/dL	-52.2(4.49)mg/dL	-53.9(3.79)mg/dL	-55.9(3.69)mg/dL	-11.1(3.9)mg/dL
	체중 변화 최소제곱 평균	-6.5(0.76)kg	-9.7(0.85)kg	-9.5(0.73)kg	-10.1(0.71)kg	-2.2(0.74)kg
36주차	≥5% 체중 감소	72%	90%	92%	90%	24%
	≥10% 체중 감소	47%	62%	75%	69%	9%
	기준선 대비 BMI 감소	3.4kg/m2	4.7kg/m2	5.0kg/m2	5.5kg/m2	0.9kg/m2
	기준선 대비 허리둘레 감소	9.6cm	11.2cm	10.6cm	13.6cm	4cm

Vanzacaftor

버텍스는 낭포성섬유증에 대해 1)칼리데코(Kalydeco, Ivacaftor, CFTR channel potentiator), 2)오르캄비(Orkambi, Ivacaftor+Lumacaftor, CFTR stabilizer), 3)심데코(Symdeko, Tezacaftor+Ivacaftor, CFTR modulator), 4)트리카프타(Trikafta, Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor, CFTR stabilizer)라는 FDA 승인 신약 4개를 보유한 낭포성섬유증 전문 바이오텍이다.

반자카프터는 버텍스의 차기 낭포성섬유증 치료제로 개발 중이다. 반자카프터와 같은 기전의 CFTR 조절제인 테자카프터(Tezacaftor)와 기존 병용요법 제제에서 강화제 역할을 하는 이바카프터의 변형 형태인 듀티바카프터(Deutivacaftor)와 함께 삼중요법으로 사용된

다. 해당 삼중요법제는 임상2상 결과 폐 기능이나 호흡기 증상, CFTR 기능이 개선된 것으로 나타났으며 안전성과 내약성 또한 우수한 것으로 나타났다. 임상3상(NCT05033080) 연구는 2023년 11월 21일에 완료되었으나, 결과는 아직 발표되지 않았다.

Tiragolumab

로슈의 티라골루맙은 TIGIT과 그 수용체인 PVR(Poliovirus receptor)의 결합을 차단하는 αTIGIT IgG1 항체다. PD-1 항체를 잇는 블록버스터급 면역항암제가 될 것으로 업계에서 큰 주목을 받았던 티라골루맙은 2022년 PFS 미충족으로 인하여 확장기-소세포폐암의 1차 치료제로서 첫 임상 3상(SKYSCRAPER-02)에 실패한 바 있다. 최근에는 티라골루맙과 티쎈트릭을 병용투여한 PD-L1 양성 재발성 자궁경부암 환자 대상 임상2상(SKYSCRAPER-04, NCT04300647) 결과가 2023년 11월에 발표 되었는데 그 결과 또한 그리 좋지 못했다. 병용투여군 ORR은 19%인 반면 티쎈트릭 단독요법의 ORR은 15.6%로, 기준치인 14.6%는 넘어섰지만 유의미한 개선효과를 입증했다 할 수 있는 21%는 달성하지 못했기 때문이다.

한편, 2023년 5월, 로슈는 티라골루맙과 티쎈트릭(Tecentriq, atezolizumab, αPD-L1 mAb)을 병용투여하는 비소세포폐암 임상3상(SKYSCRAPER-01, NCT04294810)에서 PFS 평가변수를 개선하지 못했다고 발표하며 실패를 알린 바 있다. 그러나 2023년 8월에 OS 중간분석 결과가 외부로 유출되면서 기대감이 다시금 고조된 상태다. 유출 데이터에 의하면 병용투여군의 mOS는 22.9개월로, 티쎈트릭 단독투여군 16.7개월 대비 6개월 이상 생존 연장 효과가 관찰되었다. 최종 결과 발표에 대한 기대가 높아진 가운데 티라골루맙의 비소세포폐암 임상3상 연구 결과 발표는 2024년 1분기 중 이뤄질 예정이다.

Aficamten

사이토키네틱스의 아피캄텐은 알로스테릭 결합 부위에서 심장 미오신에 직접 결합해 작용하는 차세대 선택적 심장 미오신 억제제(Cardiac mysin inhibitor, CMI)로 폐쇄성 비후성심근병증 치료제다.

2023년 12월 발표된 임상3상(SEQUOIA-HCM, NCT05186818) 연구 탑라인 결과는 긍정적이었다. 1차 종결점은 24주차 기준 심폐운동능력검사로 측정한 최대산소섭취량(pVO_2) 차이였는데, 아피캄텐 투여군은 위약 대조군 대비 pVO_2가 최소 제곱 평균 차이(95% CI) 1.74(1.04)로 증가하여 유의미하게 운동능력을 개선했으며, 베타 차단제 치료 유무와 관계없이 사전 지정된 모든 하위그룹에서 일관된 효과를 보였다.

사이토키네틱스는 이외에도 2차 종결점인 12주차와 24주차 기준 좌심실 유출관 구배(LVOT-G) 및 삶의 질과 연관된 캔자슨시티 심근병증 설문지 점수(KCCQ-CSS), 심부전 심각도 지표인 뉴욕심장협회(NYHA) 기능등급 1등급 이상 개선 환자 비율 등 10개 항목에서도 유의미한 개선이 확인되었다고 발표했다.

Camizestrant

카미제스트란트는 아스트라제네카의 경구용 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(Selective Estrogen Receptor Degrader, SERD)로 유방암 항암제다. 주사제인 파슬로덱스(Faslodex, Fulvestrant, ER antagonist/유방암)의 편의성을 극복할 차세대 제제로 주목받고 있는 카미제스트란트는 2022년 임상2상(SERENA-2, NCT04214288) 연구 결과로 파슬로덱스 대비 무진행 생존기간을 유의미하게 향상시켰음을 발표했다.

현재 카미제스트란트는 CDK4/6 억제제와 병용요법으로써의 효능과 안전성을 평가하기 위한 임상3상 2건(SERENA-4, NCT04711252

및 SERENA-6, NCT04964934)을 진행 중이며, 이외 초기 유방암 환자를 대상으로 아로마타제(Aromatase) 억제제 혹은 타목시펜(Tamoxifen)과 같은 표준 내분비 요법과 비교하는 임상3상(CAMBRIA-1, NCT05774951) 연구도 진행되고 있다.

Giredestrant

기레데스트란트는 로슈의 경구용 SERD 항암제다. 2022년 임상2상(aeclERA, NCT04576455)에서 PFS 개선에 실패하며 1차 종결점에 도달하지 못했다. 그럼에도 불구하고 로슈는 계속해서 기레데스트란트에 투자하고 있으며, 해당 임상3상 연구 목록은 다음과 같다.

Trial		Setting	Regimen	Number of patients	Primary endpoint	Expected readout
evERA	NCT05306340	First/second-line (prior CDK4/6i and ET in advanced or adjuvant setting)	Combined with Everolimus	320	PFS (ESR1m and ITT population)	October 2024
persevERA	NCT04546009	First-line	Combined with Palbociclib	992	PFS	March 2025
lidERA	NCT04961996	Adjuvant (medium to high-risk Stage I-III)	Monotherapy	4,100	IDFS	December 2025
pionERA	NCT06065748	First-line (resistance to ET)	Combined with CDK4/6 inhibitor	1,050	PFS (ESR1m and ITT population)	July 2026
heredERA	NCT05296798	First-line maintenance after Phesgo induction	Combined with Phesgo	812	PFS	August 2026

(Source: ApexOnco)

Evobrutinib

에보브루티닙은 재발성 다발성 경화증 치료제로 머크의 신경면역질환 분야의 가장 핵심적인 파이프라인이 될 것으로 기대되었다. 그러나 2023년 4월 경 간 손상 이슈로 인하여 치료기간이 70일 미만인 환자를 대상으로 한 임상3상 연구가 보류되었던 데 이어, 2023년 12월 임상3상 2개 연구(evolutionRMS 1, NCT04338022 및 evolutionRMS, NCT04338061)에서 1차 평가변수를 충족하지 못했음이 발표되었다. 설정된 1차 평가변수는 재발 감소였으나, 에보브루티닙은 연간 재발률 감소 측면에서 경구용 테리플루노마이드인 오바지오(Aubagio, Teriflunomide, DOHDH inhibitor/다발성 경화증) 대비 우월성을 보이지 못했다. evolutionRMS1에서 에보브루티닙 투여군은 ARR이 0.11로 대조군인 오바지오 투여군의 ARR 0.11과 같았으며, evolutionRMS2에서 에보브루티닙 투여군 ARR은 0.15로 대조군인 오바지오 투여군 ARR의 0.14와 유의미한 차이를 보이지 못했다.

Nipocalimab

니포칼리맙은 FcRn을 선택적으로 차단하여 IgG 항체의 수준을 감소시키는 기전의 전신성 중증 근무력증 치료제다. 전신성 중증 근무력증 임상3상 연구(VIVACITY-MG, NCT04951622)는 현재 진행 중이다.

J&J는 니포칼리맙이 면역 기능은 유지하면서 전반적인 자가항체 수준을 감소시킬 수 있는 가능성이 있다고 여기기 때문에, 전신성 중증 근무력증과 같은 희귀 자가항체 질환 외에도 모체 자가항체에 의해 매개되는 모체 태아 질환, 동종항체 면역질환 치료제로 적응증을 확대하기 위한 연구 또한 진행하고 있다.

태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN) 발생 위험이 높은 임산부를 대상으로 한 임상2상(UNITY, NCT03842189) 연구 탑라인 결과와 류마티스 관절염 임상2상(IRIS-RA, NCT04991753) 연구 데이터 결과는 긍정적이었으며, 2024년 중으로 전신홍반루푸스 임상2상

(NCT04882878) 연구 결과 또한 확인 가능할 예정이다.

VX-548

2023년 12월, 버텍스의 이온채널 NaV1.8 저해제 기반 당뇨병성 말초신경병증(DPN) 진통제 VX-548의 임상2상(NCT05660538) 결과가 발표되었다. 해당 연구의 1차 종결점은 12주차 기준에서 표준 통증 평가 수치 통증 평가 척도(NPRS)를 사용하여 측정한 DPN 환자의 일일 통증 강도 변화였다. VX-548은 모든 용량 그룹에서 기준선 대비 유의미한 통증 감소를 보여주었으며, 대조군인 리리카(Lyrica, Pregabalin, GABA receptor agonist/통증 외) 투여군과 비교해도 더 높은 수준의 통증 감소 효과를 보였다. VX-548의 급성 통증 임상3상(NCT05661734) 연구 결과는 2024년 1분기 중 발표 예정이다.

구분		Pregabalin	VX548 23mg / Low dose	VX-548 46mg / Mid dose	VX548 69mg / High dose
기준선	평균(SD)	5.98 (1.28)	5.70 (1.32)	5.88 (0.97)	5.79 (1.22)
12주차	LS 평균(SE)	-2.09 (0.29)	-2.18 (0.39)	-2.11 (0.28)	-2.26 (0.28)

* 0: 통증없음 ~ 10: 가장 심한 수준의 통증

버텍스는 VX-548을 요추 부위의 신경근 손상이나 손상으로 인해 발생하는 통증인 요추신경근병증(Lumbosacral Radiculopathy, LSR)으로 적응증을 추가로 확대할 예정이다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원 (inakim@kddf.org)

Reference

Evaluate / BioCentury / Global Data / 각 사 홈페이지

CagriSema and the link between obesity and type 2 diabetes, *The Lancet*

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01291-6/fulltext

Research Study to Look at How Well Cagrilintide Together With Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes, *ClinicalTrials.gov*

https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04982575?tab=results

Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity, *The New England Journal of Medicine*

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302392

A Study of LY3502970 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus, *ClinicalTrials.gov*

https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05048719

A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF), *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080

Safety and efficacy of vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials, *The Lancet Respiratory Medicine*

https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(22)00504-5/fulltext

Tiragolumab Combo Marginally Improves ORR in PD-L1+ Cervical Cancer, *Cancernetwork*

https://www.cancernetwork.com/view/tiragolumab-combo-marginally-improves-orr-in-pd-l1-cervical-cancer

Genentech Provides Update on Phase III Skyscraper-01 Study in PD-L1-High Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, *Gennentech*

https://www.gene.com/media/press-releases/14998/2023-08-22/genentech-provides-update-on-phase-iii-s

Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic oHCM (SEQUOIA-HCM) (SEQUOIA-HCM), *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186818

Exercise Capacity in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM Baseline Characteristics and Study Design, *JACC Journals*

https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2023.10.004

SERENA-2 Trial: Camizestrant Improves Progression-Free Survival in Advanced Breast Cancer, *The ASCO Post*

https://ascopost.com/issues/january-25-2023/camizestrant-improves-progression-free-survival-in-advanced-breast-cancer/

SERENA-4: A phase 3 comparison of AZD9833 (camizestrant) plus palbociclib, versus anastrozole plus palbociclib, for patients with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer who have not previously received systemic treatment for advanced disease., *Journal of Clinical oncology*

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS1101

Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6) (SERENA-6), *ClinicalTrials.gov*

https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04964934

A Study of Camizestrant in ER+/HER2- Early Breast Cancer After at Least 2 Years of Standard Adjuvant Endocrine Therapy (CAMBRIA-1), *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774951

Roche keeps expanding its SERD phase 3 programme, *ApexOnco*

https://www.oncologypipeline.com/apexonco/roche-keeps-expanding-its-serd-phase-3-programme

BTK Inhibitor Evobrutinib Fails to Meet Primary End Points in Phase 3 EVOLUTION Trials, *NeurologyLive*

https://www.neurologylive.com/view/btk-inhibitor-evobrutinib-fails-meet-primary-end-points-phase-3-evolution-trials

A Study of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis, *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622

A Proof-of-concept Study of the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants With Active Rheumatoid Arthritis, *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991753

A Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus, *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878

Evaluation of Efficacy and Safety of VX-548 for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN), *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660538

A Single-arm Study to Evaluate Safety and Effectiveness of VX-548 for Acute Pain, *ClinicalTrials.gov*

https://clinicaltrials.gov/study/NCT05661734