

ESMO 2024 - ADC, 이중항체 주요 연구 리뷰

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원

Overview

세계 3대 종양 관련 학회 중 하나인 ESMO 2024(유럽종양학회 연례학술대회, European Society for medical Oncology 2024)가 9월 13일부터 17일까지, 닷새간 스페인 바르셀로나에서 개최되었다. 올해 행사에는 5,030개의 연구 초록이 제출되었으며 151개의 논문과 1,828개의 포스터 발표를 포함한 2,186개의 연구가 발표되었다.

이번 ESMO 2024의 주된 연구 트렌드는 작년 대비 큰 변화는 없었으며, ADC와 이중항체가 가장 주목 받은 모달리티로 확인되었다. 이에 본편에서는 ESMO 2024에서 발표된 ADC와 이중항체 관련 주요 연구 결과를 살펴보고자 한다.

ADC

ADC를 주제로는 HER3, B7-H3, B7-H4, CLDN6 등 신규 타겟과 TOP1 외의 다른 페이로드와 관련해 안전성 확보 및 내성 극복과 관련된 연구들이 주로 소개되었다. 아울러 시장성이 높아 경쟁이 치열한 폐암과 유방암 대신 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암과 같은 부인과암이나 요로상피암과 같이 미충족 의학수요가 높고 비교적 경쟁이 적은 다른 암종들로 관심이 확대되는 경향 또한 확인할 수 있었다. ESMO 2024에서 소개된 주요 ADC 예셋은 다음의 [표 1]과 같다.

[표 1. ESMO 2024 - 주요 ADC Assets]

No.	Ingredient name	Company	Targets	Payload	Linker	Indications	Phase	Clinical Trial Name/ Clinical Trial No.	Abstract
1	TORL-1-23	TORL Biotherapeutics	CLDN6	MMAE	Cleavable linker	OC, EC, TC	Ph 1	NCT05103683	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/phase-i-two-part-multicenter-first-in-human-fih-study-of-torl-1-23-a-novel-claudin-6-cldn6-targeting-antibody-drug-conjugate-adc-in-patien
2	DS-9606a	Daiichi Sankyo	CLDN6	PBD	Cleavable linker	Solid tumors	Ph 1	NCT05394675	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/preliminary-results-from-a-phase-i-first-in-human-study-of-ds-9606a-a-claudin-6-cldn6-directed-antibody-drug-conjugate-adc-in-patients-pts
3	SHR-A1904	MSD, Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals	CLDN18.2	TOP1	Cleavable linker	GC, GEJC	Ph 1	NCT04877717	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/cldn18.2-targeted-antibody-drug-conjugate-adc-shr-a1904-in-patients-pts-with-gastric-gastroesophageal-junction-cancer-gc-gejc-a-phase-i-study
4	YL201	MediLink	B7-H3	TOP1	Cleavable linker	SCLC, NPC, NSCLC	Ph 1	NCT05434234, NCT06057922	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/yl201-a-novel-b7h3-targeting-antibody-drug-conjugate-adc-in-patients-pts-with-advanced-solid-tumors-results-from-a-first-in-human-phase-i-study
5	Ifinatamab deruxtecan (DS-7300a)	MSD, Daiichi Sankyo	B7-H3	TOP1 (DXd)	Cleavable linker (A thioether)	ES-SCLC	Ph 2	IDeate-Lung01 (NCT05280470)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/intracranial-response-in-patients-pts-with-baseline-bi-brain-metastases-bm-and-extensive-stage-es-small-cell-lung-cancer-sclc-treated-wit
6	Puxitatug samrotecan (AZD-8205)	AstraZeneca	B7-H4	TOP1	Cleavable linker	Solid tumors	Ph 1/2	NCT05123482	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/initial-results-from-a-first-in-human-study-of-the-b7-h4-directed-antibody-drug-conjugate-adc-azd8205-puxitatug-samrotecan-in-patients-with-adv
7	Telisotuzumab vedotin	AbbVie	c-MET	MMAE	Cleavable linker (mc-val-cit-PABC)	NSCLC	Ph 2	LUMINOSITY (NCT03539536)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/c-met-protein-overexpression-and-telisotuzumab-vedotin-efficacy-by-biopsy-age-type-and-region-in-the-9luminosity-phase-ii-study

8	Zalontamab brenigitecan (BL-B01D1)	BMS, Chengdu Pharmaceutical	EGFRxHER3	TOP1	Cleavable linker (A cathepsin B)	UC	Ph 1b/2	NCT05785039	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/bl-b01d1-an-egfr-x-her3-bispecific-antibody-drug-conjugate-adc-in-patients-with-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-uc
9	Patritumab deruxtecan	Daiichi Sankyo, MSD	HER3	TOP1 (DXd)	Cleavable linker (A tetrapeptide-based)	BC	Ph 2	ICARUS-BREAST01 (NCT04965766)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/efficacy-safety-and-biomarker-analysis-of-icarus-breast01-a-phase-ii-study-of-patritumab-deruxtecan-her3-dxd-in-patients-pts-with-hr-her2-a
	Patritumab deruxtecan	Daiichi Sankyo, MSD	HER3	TOP1 (DXd)	Cleavable linker (A tetrapeptide-based)	EGFRm NSCLC	Ph 2	HERTHENA-Lung01 (NCT04619004)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress-2024/patritumab-deruxtecan-her3-dxd-in-previously-treated-patients-pts-with-advanced-egfr-mutated-egfr-m-n-scl-c-updated-safety-results-from-herthen
10	Datopotamab deruxtecan	Daiichi Sankyo, AstraZeneca	TROP2	TOP1 (DXd)	Cleavable linker (A tetrapeptide-based)	EC, OC	Ph 2	TROPION- PanTumor03 (NCT05489211)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/datopotamab-deruxtecan-dato-dxd-in-patients-with-endometrial-ec-or-ovarian-cancer-oc-results-from-the-phase-ii-tropion-pantumor03-study
11	Sacituzumab tirumotecan (MK-2870)	MSD, KLUS Pharma	TROP2	TOP1	Cleavable linker (A sulfonyl pyrimidine- CL2A-carbonate linker)	EC, OC	Ph 1b/2	NCT04152499	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/safety-and-efficacy-of-sacituzumab-tirumotecan-sac-tmt-in-patients-pts-with-previously-treated-advanced-endometrial-carcinoma-ec-and-ovarian
12	Rinatabart sesutecan	Genmab	FR α	TOP1 (Exa)	Cleavable linker	EC, OC	Ph 1/2	NCT05579366	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/a-phase-i-ii-study-of-rinatabart-sesutecan-rina-s-in-patients-with-advanced-ovarian-or-endometrial-cancer
13	AZD-5335	AstraZeneca	FR α	TOP1	Cleavable linker	PRROC	Ph 1/2	FONTANA (NCT05797168)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/initial-results-from-a-first-in-human-study-of-azd5335-a-folate-receptor-a-fra-targeted-antibody-drug-conjugate-in-patients-pts-with-platinum
14	Disitamab vedotin	Pfizer	HER2	MMAE	Cleavable linker (mc-val-cit-PABC)	UC	Ph 1b/2	NCT04264936	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/disitamab-vedotin-dv-plus-toripalimab-t-in-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-la-muc-long-term-outcomes-from-a

(Sources: ESMO 2024's Abstract, ADC Review, Synapse 재구성)

B7-H3

B7-H3(CD276)은 B7 단백질 계열 면역 체크포인트 분자로 종양세포와 활성화 된 종양 침윤 면역세포에서 고발현되어 종양 증식과 전이, 치료 저항에 관여하는 것으로 알려져 있다. 아직까지 허가된 B7-H3 타겟 ADC 치료제는 존재하지 않으며, SCLC를 적응증으로 메디링크(MediLink)의 YL201과 MSD-다이이치산쿄(Daiichi Sankyo)의 이피나타맙 데룩스테칸(Ifinatamab Deruxtecan), 밍후이(Minghui Pharmaceutical)의 MHB088C, HSK-한서제약(Hansoh)의 GSK5764227, 매크로제닉스(MacroGenics)의 MGC018 등이 개발 경쟁 중이다.

YL201 / MediLink

YL201은 TOP1을 페이로드로 하는 DAR 8의 ADC 후보물질로 ESMO 2024에서 YL201의 중국/미국 임상 1상 데이터가 최초 공개되었다. 2024년 8월 9일을 기준으로 등록된 312명의 진행성 고형암 환자 중 276명의 환자의 RECIST 1.1 반응 평가 데이터 분석 결과, 객관적 반응률(ORR)은 44.6%였으며, 질병통제율(DCR)은 83.7%로 집계되어 경쟁 약물들 대비 경쟁력 있는 것으로 평가 받았다.

[표 2. YL201 NCT05434234/NCT06057922 (Phase 1) Trial Results]

Dose Levels ≥ 2.0mg/kg	2024.4.26(n=276)			2024.8.9(n=312)				
Top 3 Tumor type	SCLC (n=79)	NPC (n=75)	NSCLC without AGAs (n=44)	ES-SCLC (n=72)	NPC (n=70)	wild-type NSCLC (n=59)		
						Adeno(n=24)	Squamous(n=12)	LELC(n=23)
ORR(%)	73.7	45.9	32.1	68.1	48.6	29.2	8.3	27.8
DCR(%)	98.2	95.1	85.7	93.1	92.9	70.8	58.3	87.0
mPFS(m)	-	-	-	6.2	7.0	unmatured	-	8.1

(Source: MediLink Therapeutics 홈페이지, 보도자료 재구성)

Ifinatamab Deruxtecan(I-DXd; DS7300) / MSD, Daiichi Sankyo

이피나타맙 데룩스테칸(I-DXd)은 DXd을 페이로드로 하는 DAR 4의 ADC 후보물질이다. ESMO 2024에서는 1회 이상의 백금 기반 항암요법을 포함해 1~3회의 치료를 받은 전력이 있는 ES-SCLC 환자들 중 치료 여부와 관계 없이 무증상 뇌 전이(Brain Metastases, BM)가 있는 환자들의 두개 내 반응과 관련된 IDEate-Lung01 임상 2상 연구 결과가 발표되었다.

대상자들은 I-DXd 8mg/kg 혹은 12mg/kg을 3주마다 투여 받았으며, 중추신경계 반응은 CNS RECIST 기준으로 BICR에 따라 평가되었다. 상세 결과값은 [표 3]과 같다. I-DXd에 대한 CNS 반응은 다른 DXd ADC에서 확인 가능한 반응과 일치하는 것으로 나타났으며, ES-SCLC 환자를 대상으로 유망한 두개내 효능을 보이는 것으로 해석된다.

[표 3. I-DXd IDEate-Lung01 (Phase 2) Trial Results]

	With BL BM			Subset with brain target lesions		
	Total (n=37)	8 mg/kg (n=19)	12 mg/kg (n=18)	Total (n=16)	8 mg/kg (n=6)	12 mg/kg (n=10)
CNS ORR, n (%)	14 (38)	7 (37)	7 (39)	9 (56)	4 (67)	5 (50)
95% CI	22.5–55.2	16.3–61.6	17.3–64.3	29.9–80.2	22.3–95.7	18.7–81.3
CR	8 (22)	5 (26)	3 (17)	3 (19)	2 (33)	1 (10)
PR	6 (16)	2 (11)	4 (22)	6 (38)	2 (33)	4 (40)
SD	18 (49)	8 (42)	10 (56)	7 (44)	2 (33)	5 (50)
PD	1 (3)	1 (5)	0	0	0	0
Not evaluable	4 (11)	3 (16)	1 (6)	0	0	0
CNS disease control rate (CR + PR +SD), n (%)	32 (86)	15 (79)	17 (94)	16 (100)	6 (100)	10 (100)
95% CI	71.2–95.5	54.4–93.9	72.7–99.9	79.4–100	54.1–100	69.2–100

CI, confidence interval; CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

(Source: ESMO 2024, Abstract)

Claudine 6

CLDN6은 태아 발달시기에만 높게 발현되며 성인의 정상 세포조직에서는 발현되지 않는다. 난소암, 자궁암, 자궁내막암 등 부인과암을 비롯하여 간암, 식도암, NSCLC 등 고형암에서 높은 비율로 발현되며, PD-(L)1이나 EGFR, MSLN, FR α 등 잘 알려진 타겟들과 발현 패턴의 구분이 가능해 고형암 치료제의 새로운 바이오마커로 각광받고 있다. ADC로는 TORL(TORL Biotherapeutics)의 TORL-1-23과 다이이치산쿄의 DS-9606a가 개발 중이며, ADC 외의 다른 모달리티로는 바이오엔텍(BioNTech)의 CAR-T BNT211과 CLDN6xCD3 이중항체 BNT142가 개발 중에 있다.

TORL-1-23 / TORL Biotherapeutics

TORL-1-23은 MMAE를 페이로드로 하는 DAR 4의 ADC 후보물질이다. ESMO 2024에서는 18세 이상의 진행성 고형암 환자를 대상으로 한 임상 1상 연구 결과가 발표되었다. TORL-1-23은 0.2mg/kg부터 3.6mg/kg까지 11단계의 다른 용량 수준으로 평가되도록 설계되었으며, 용량 증량 평가 대상으로는 CLDN6⁺ 백금 저항성 난소암(Platinum resistant ovarian cancer, PROC)을 포함해 다수의 치료 전력이 있는 CLDN6⁺ NSCLC, 기타 CLDN6⁺ 내성 암 및 CLDN6⁺ 저내성 고형암 환자가 포함되었다.

효능 평가가 가능한 전체 환자의 용량별 ORR 및 CLDN6⁺ PROC 환자의 용량별 ORR 등 세부 연구 결과는 다음 페이지의 [표 4]에서 확인할 수 있다.

이번 연구 결과에 따라 우수한 내약성과 항암 활성을 보인 것으로 확인된 TORL-1-23은 검증된 ADC가 거의 존재하지 않는 부인과암에서 새로운 표적인 CLDN6의 가능성을 제시하고, 치료 옵션이 거의 없어 미충족 의학수요가 특히 높은 난소암에서 잠재적인 효능을 기대해 볼 수 있다는 점에서 의의가 높은 것으로 평가받고 있다.

[표 4. TORL-1-23 NCT05103683 (Phase 1) Trial Results]

Dose	All efficacy-evaluable patients			CLDN6+ PROC patients		
	<2.4mg/kg(n=19)	2.4mg/kg(n=19)	3.0mg/kg(n=26)	<2.4mg/kg(n=unknown)	2.4mg/kg(n=8)	3.0mg/kg(n=12)
ORR	26%	42%	31%	30%	50%	42%
CR	-	-	4%	unknown		
PR	100%	100%	27%			
SD	42%	47%	46%			
PD	32%	11%	23%			

(Source: OnLive, Article 재구성)

DS-9606a / Daiichi Sankyo

DS-9606a는 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자를 대상으로 한 용량 증량 임상 1상 연구 결과를 발표하였다. 해당 연구는 COG PS ≤1이고 표준요법으로 치료받은 전력이 있거나, 표준요법에 내성을 보인 성인 환자 53명을 대상으로 0.016mpk부터 0.225mpk까지 다양한 용량을 투여하여 안정성을 평가하고 최대 내약 용량(MTD)과 확장을 위한 권장 용량(RDE)을 결정하고자 설계되었다. [표 5]로 난소암, 생식세포종, 췌장암, 위암 등 환자별 적응증에 따른 분석 결과를 확인할 수 있다.

연구 결과, 전체 등급에서 발생한 이상반응(Adverse Event, AE)은 53%(21건)로 나타났다. 메스꺼움과 피로, 빈혈과 같은 가벼운 치료 후 발생 이상반응(Treatment Emergent Adverse Event, TEAE)이 주된 부작용이었으며 Grade 3 이상의 AE은 5%(2건)로 확인되었다. 용량 감량이나 치료 중단, 사망으로 이어지는 치료 관련 이상반응(Treatment Related Adverse Event, TRAE)는 발생하지 않았다.

이와 같은 안전성 결과와 해당 연구 결과가 MTD와 RDE가 결정되지 않은 상태의 중간 발표라는 점을 고려해 보았을 때 DS-9606a 또한 향후 연구 결과를 주목해서 살펴 볼 필요가 있다.

[표 5. DS-9606a NCT05394675 (Phase 1) Trial Results]

Dose, mg/kg	0.016 (n=3)	0.032 (n=7)	0.048 (n=7)	0.072 (n=6)	0.100 (n=7)	0.150 (n=7)	0.225 (n=3)	Total (N=40)
Age, ^a years	67 (52–72)	52 (24–72)	63 (51–68)	48 (29–68)	63 (55–75)	43 (31–73)	35 (32–58)	58 (24–75)
Male, n (%)	1 (33)	3 (43)	1 (14)	3 (50)	1 (14)	5 (71)	2 (67)	16 (40)
ECOG PS, n (%)								
0	1 (33)	2 (29)	3 (43)	0	1 (14)	2 (29)	0	9 (23)
1	2 (67)	5 (71)	4 (57)	6 (100)	6 (86)	5 (71)	3 (100)	31 (78)
Primary diagnosis, n (%)								
Ovarian	1 (33)	2 (29)	5 (71)	2 (33)	5 (71)	2 (29)	0	17 (43)
GCT	0	2 (29)	0	3 (50)	0	2 (29)	1 (33)	8 (20)
Pancreatic	1 (33)	2 (29)	2 (29)	0	0	0	0	5 (13)
Gastric	0	0	0	0	1 (14)	1 (14)	2 (67)	4 (10)
Other	1 (33)	1 (14)	0	1 (17)	1 (14)	2 (29)	0	6 (15)
Prior lines of therapy ^a	3 (3–3)	3 (2–8)	4 (1–8)	3.5 (1–8)	6 (3–9)	4 (1–9)	7 (3–8)	4 (1–9)

^aMedian (range)

(Source: ESMO 2024, Abstract)

Bispecific Antibodies

이중항체는 두 개의 항원을 인식해 동시에 작용하는 항체다. 단일클론항체 대비 특이적 항원 결합 부위가 추가로 존재하기 때문에 높은 표적 특이성을 갖고 있으며, 표적 단백질 간의 상호 작용을 유도해 세포 신호를 효율적으로 수정할 수 있어 종양 세포의 증식을 저해하거나 염증 경로를 비활성화 하기 용이하다. 표적 외 독성이 적어 안전성이 높다는 장점 또한 보유하고 있다.

이중항체를 주제로는 PD-L1xVEGF, EGFRxMET, EGFRxHER3 등 다양한 연구 결과가 발표되었다. ESMO 2024에서 소개된 주요 이중항체 에셋은 다음의 [표 6]과 같다.

[표 6. ESMO 2024 - 주요 BsAbs Assets]

No.	Ingredient name	Company	Targets	Indications	Phase	Clinical Trial Name (Clinical Trial No.)	Abstract
1	Ivonescimab (AK112)	Summit Therapeutics, Akeso	VEGFxPD-1	R/M HNSCC	Ph 1b/2	NCT05229497	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/evaluation-of-the-safety-and-efficacy-of-ivonescimab-in-combination-with-ligufalimab-as-first-line-1l-treatment-for-pd-l1-positive-recurrent-meta
	Ivonescimab (AK112)	Summit Therapeutics, Akeso	VEGFxPD-1	mCRC	Ph 2	NCT05382442	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/the-efficacy-and-safety-of-ivonescimab-with-or-without-ligufalimab-in-combination-with-folfoxiri-as-first-line-1l-treatment-for-metastatic-colore
	Ivonescimab (AK112)	Summit Therapeutics, Akeso	VEGFxPD-1	TNBC	Ph 2	NCT05227664	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/the-safety-and-efficacy-of-ivonescimab-in-combination-with-chemotherapy-as-first-line-1l-treatment-for-triple-negative-breast-cancer-tnbc
2	BNT327 (PM8002)	BioNTech, Biotheus	VEGFxPD-L1	EGFRm NSCLC	Ph 2	NCT05756972	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/a-phase-ii-safety-and-efficacy-study-of-pm8002-bnt327-in-combination-with-chemotherapy-in-patients-with-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer-ns
	BNT327 (PM8002)	BioNTech, Biotheus	VEGFxPD-L1	ccRCC/nccRCC	Ph 1b/2	NCT05918445	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/a-phase-ib-ii-trial-to-evaluate-the-safety-and-efficacy-of-pm8002-bnt327-a-bispecific-antibody-targeting-pd-l1-and-vegfr-a-as-a-monotherapy-in-p
	BNT327 (PM8002)	BioNTech, Biotheus	VEGFxPD-L1	la/mTNBC	Ph 1b/2	NCT05918133	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/a-phase-ib-ii-study-to-assess-the-safety-and-efficacy-of-pm8002-bnt327-in-combination-with-nab-paclitaxel-for-first-line-treatment-of-locally-advan

3	Cadonilimab (AK104)	Akeso	CTLA-4xPD-1	OC	Ph 2	NCT05430906	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/cadonilimab-with-neoadjuvant-chemotherapy-in-advanced-ovarian-cancer-patients-ak104-ii-003-an-open-prospective-single-arm-phase-ii-trial
	Cadonilimab (AK104)	Akeso	CTLA-4xPD-1	CC	Ph 2	COMPASSION-13 (NCT04868708)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/a-phase-ii-study-of-cadonilimab-plus-chemotherapy-in-persistent-recurrent-metastatic-cervical-cancer-patients-who-failed-previous-immuno-chemotherapy
4	Amivantamab	J&J	EGFRxMET	NSCLC	Ph 3	MARIPOSA-2 (NCT04988295)	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/amivantamab-plus-chemotherapy-vs-chemotherapy-in-egfr-mutated-advanced-non-small-cell-lung-cancer-after-disease-progression-on-osimertinib-second
5	PF-08046049	Pfizer	CD228x4-1BB	Melanoma/ Solid tumors	Ph 1	NCT05571839	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/phase-i-study-of-the-investigational-cd228-x-4-1bb-costimulatory-antibody-anticalin-bispecific-sgn-bb228-pf-08046049-in-advanced-melanoma-and-oth
6	REGN5093	Regeneron Pharmaceuticals	METxMET	aNSCLC	Ph 1/2	NCT04077099	https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/met-met-bispecific-antibody-davutamig-regn5093-for-met-altered-advanced-non-small-cell-lung-cancer-ansclc-update-from-a-first-in-human-fih-s

(Source: ESMO 2024, Abstract 재구성)

VEGFxPD-(L)1

기존 승인된 이중항체들은 대부분 림프종이나 다발성골수종 등 혈액암을 대상으로 하는 반면, VEGFxPD(L)-1의 경우 폐암, 두경부암, 대장암, 유방암 등 고형암을 대상 적응증으로 삼고 있다. 현재 서밋(Summit)의 이보네시맵(Ivonescimab)과 BioNTech의 BNT327이 대표적인 리드 에셋으로 개발 경쟁 중이다.

Ivonescimab(VEGFxPD-1) / Summit Therapeutics, Akeso

이보네시맵은 2+2구조를 활용한 신규 4가 분자로 VEGF를 억제하여 TME를 조절하고 T세포의 결합을 증가시켜 면역 요법의 효과를 개선시킬 수 있으며, PD-1의 차단을 강화하여 T 세포 활성화에 기여한다. 서밋은 이보네시맵이 VEGF 혹은 PD-1 고발현 종양조직의 선택성이 높다고 밝히고 있으나, 정확한 작용기전에 대해서는 아직 발표한 바 없다.

이보네시맵은 WCLC 2024에서 HARMONi-2(AK112-303) 임상 3상 연구 결과로 키트루다(Keytruda, MSD, Pembrolizumab, αPD-1 mAb/NSCLC, HNC 외) 대조군 대비 무진행생존기간(Progress Free Survival, PFS) 11.14m(vs. 5.82m), ORR 50%(vs. 38.5%)로 질병의 진행 또는 사망 위험을 49% 감소시켰음을 밝히며 우수성을 입증했다. 연이어 개최된 ESMO 2024에서도 이보네시맵은 3가지 적응증에 대한 연구 결과를 발표하며 가장 주목 받은 에셋이 되었다[표 7].

[표 7. Ivonescimab Trial Results]

Clinical Trial No.	Indication	Experimental Group	Control Group	Phase	ORR	DCR	mPFS	≥AE(Grade 3)
NCT05229497	R/M HNSCC(1L)	Ivonescimab +Ligufalimab	Ivonescimab monotherapy	Ph 1b/2	60%(vs. 30%)	90%(vs. 80%)	7.1m(vs. 5.0m)	3.3%
NCT05382442	mCRC(1L)	Ivonescimab +Chemo	Ivonescimab +Chemo +Ligufalimab	Ph 2	81.8%(vs. 88.2%)	100%(vs. 100%)	unmatured	54.5%(vs. 44.4%)
NCT05227664	TNBC(1L)	Ivonescimab +Chemo	-	Ph 2	72.4%	100%	9.3m	46.7%

(Source: ESMO 2024, Abstract 재구성)

BNT327(VEGFxPD-L1) / BioNTech, Biotheus

BioNTech는 ADC와 콤보 전략으로 활용할 수 있을 것으로 기대되는 BNT327의 임상 연구 결과 3종을 발표하였다. 특히 주목해 볼만한 결과는 EGFRm NSCLC와 Ia/mTNBC 관련으로, 상세 데이터는 [표 8]에서 확인 할 수 있다.

[표 8. BNT327 Trial Results]

Clinical Trial No.	Indication	Experimental Group	Phase	ORR	DCR	mPFS	≥AE(Grade 3)
NCT05756972	EGFRm NSCLC(2L)	BNT327+Chemo	Ph 2	60.9%	95.3%	-	54.7%
NCT05918445	ccRCC(2L)	BNT327 monotherapy	Ph 1b/2	25%	82.1%	10.9m	41.5%
	nccRCC(1L)			36.4%	90.9%	15.1m	
NCT05918133	Ia/mTNBC(1L)	BNT327+Chemo	Ph 1b/2	78.6%	95.2%	13.5m	57.1%

(Source: BioNTech's ESMO 2024 Presentation Slides 재구성)

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 김효인 연구원 (inakim@kddf.org)

Reference

ESMO Congress 2024 / Cortellis(Clarivate Analytics) / Global Data / BioCentury / Synapse / 각 사 홈페이지

Day1~Day4 @ESMO 2024, *OncInfo*

<https://oncinfo.it/congresso/archivio/esmo/2024/day1/>

<https://oncinfo.it/congresso/archivio/esmo/2024/day2/>

<https://oncinfo.it/congresso/archivio/esmo/2024/day3/>

<https://oncinfo.it/congresso/archivio/esmo/2024/day4/>

ESMO 2024 Annual Congress: Preview of Key Late-Breaking Abstracts, *Targeted Oncology*

<https://www.targetedonc.com/view/esmo-2024-annual-congress-preview-of-key-late-breaking-abstracts>

Key Advances in Oncology: Top Highlights From ESMO 2024, *Targeted Oncology*

<https://www.targetedonc.com/view/key-advances-in-oncology-top-highlights-from-esmo-2024>

ADCs on the Horizon Offer Hope for Challenging Cancers, *Targeted Oncology*

<https://www.targetedonc.com/view/adcs-on-the-horizon-offer-hope-for-challenging-cancers>

ESMO 2024: Research Roundup, *Cancer Therapy Advisor*

<https://www.cancertherapyadvisor.com/features/esmo-2024-research-roundup/>

ESMO 2024: Showcasing Advancement in ADC Development Pipeline with New Data in Tumor Types with High Unmet Needs, *ADC REVIEW*

<https://www.adcreview.com/conference-what-to-expect/esmo-2024-showcasing-advancement-in-adc-development-pipeline-with-new-data-in-tumor-types-with-high-unmet-needs/>

708A phase 1/2 study of rinatabart sesutecan (PRO1184), a novel folate receptor alpha-directed antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*

https://jitc.bmj.com/content/11/Suppl_1/A803

Claudin-targeted antibody–drug conjugates are promising treatments for solid tumours, *ESMO Daily Reporter*

<https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2024/congress-highlights/claudin-targeted-antibody-drug-conjugates-are-promising-treatments-for-solid-tumours>

Clinical activity reported for novel first-line combination strategies in advanced triple-negative breast cancer, *ESMO Daily Reporter*

<https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2024/breast-cancer/clinical-activity-reported-for-novel-first-line-combination-strategies-in-advanced-triple-negative-breast-cancer>

Gynaecological Cancers: Immunotherapy and Novel Targeted Drug Appear Beneficial in Group of Women with Early-Stage Disease, *ESMO Media Release*

<https://www.esmo.org/newsroom/press-and-media-hub/esmo-media-releases/gynaecological-cancers-immunotherapy-and-novel-targeted-drug-appear-beneficial-in-group-of-women-with-early-stage-disease>

B7-H3: An Attractive Target for Antibody-based Immunotherapy, *Clinical Cancer Research*

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/5/1227/83893/B7-H3-An-Attractive-Target-for-Antibody-based>

Targeting the immune checkpoint B7-H3 for next-generation cancer immunotherapy, *Cancer Immunology, Immunotherapy*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10991665/>

New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development, *Molecular Cancer*

<https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-023-01751-9>

Claudin 6: Therapeutic prospects for tumours, and mechanisms of expression and regulation (Review), *Molecular Medicine Reports*

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2021.12316>

ESMO 2024 preview – conjugates in the spotlight, *ApexOnco*

<https://www.oncologypipeline.com/apexonco/esmo-2024-preview-conjugates-spotlight>

ESMO 2024 – MediLink impresses in small-cell lung cancer, *ApexOnco*

<https://www.oncologypipeline.com/apexonco/esmo-2024-medilink-impresses-small-cell-lung-cancer>

ESMO 2024 preview – Summit and BioNTech battle again, *ApexOnco*

<https://www.oncologypipeline.com/apexonco/esmo-2024-preview-summit-and-biontech-battle-again>

ESMO 2024 preview – Summit could take on Merck in breast cancer, *ApexOnco*

<https://www.oncologypipeline.com/apexonco/esmo-2024-preview-summit-could-take-merck-breast-cancer>

ESMO 2024 movers – VEGF bispecifics win, TIGIT loses, *ApexOnco*

<https://www.oncologypipeline.com/apexonco/esmo-2024-movers-vegf-bispecifics-win-tigit-loses>

ESMO Congress, *OnLive*

<https://www.onlive.com/conference/esmo-congress>

TORL-1-23 Is Tolerable, Active in Heavily Pretreated CLDN6+ Advanced Ovarian Cancer, Other Solid Tumors, *OnLive*

<https://www.onlive.com/view/torl-1-23-is-tolerable-active-in-heavily-pretreated-cldn6-advanced-ovarian-cancer-other-solid-tumors>

ESMO 2024: breakthroughs in gynecological oncology including TORL-1-23, *Oncology Central*

<https://www.oncology-central.com/esmo-2024-breakthroughs-in-gynecological-oncology-including-torl-1-23/>

TORL BioTherapeutics Presents Updated Phase 1 Results of Novel Claudin 6 Targeted Antibody-Drug Conjugate TORL-1-23 at the 2024 European Society of Medical Oncology

Congress, *BioSpace*

<https://www.biospace.com/press-releases/torl-biotherapeutics-presents-updated-phase-1-results-of-novel-claudin-6-targeted-antibody-drug-conjugate-torl-1-23-at-the-2024-european-society-of-medical-oncology-congress>

Promising Anti-Tumor Activity and Safety of Ivonescimab in Combination Therapies in CRC, TNBC, and HNSCC Featured at ESMO 2024, *BioSpace*

<https://www.biospace.com/press-releases/promising-anti-tumor-activity-and-safety-of-ivonescimab-in-combination-therapies-in-crc-tnbc-and-hnsc-featured-at-esmo-2024>

Despite Win Over Keytruda, Summit's NSCLC Bispecific Still Has Something to Prove, *BioSpace*

<https://www.biospace.com/drug-development/despite-win-over-keytruda-summits-nsclc-bispecific-still-has-something-to-prove>

MediLink presents YL201 (B7H3 ADC) at ESMO 2024, with over 6-months PFS in SCLC, and showing pan-tumor benefits, *MediLink Therapeutics*

<https://www.medilinkthera.com/news-details/36>

First in Human Study of TORL-1-23 in Participants With Advanced Cancer, *LARVOL*

<https://clin.larvol.com/trial-detail/NCT05103683>

Ivonescimab Improves PFS Vs Pembrolizumab in Advanced PD-L1+ NSCLC, *Cancer Network*

<https://www.cancernetwork.com/view/ivonescimab-improves-pfs-vs-pembrolizumab-in-advanced-pd-l1-nsclc>

ESMO2024(BNT327), *BioNTech*

https://investors.biontech.de/system/files-encrypted/nasdaq_kms/assets/2024/09/17/10-19-17/ESMO%202024_BNTX%20vFINAL.pdf