

보로노이 (310210)

Analyst 김현석 heunseok0419@hmsec.com

타그리소를 넘어 왕좌를 노린다

BUY

TP 230,000원

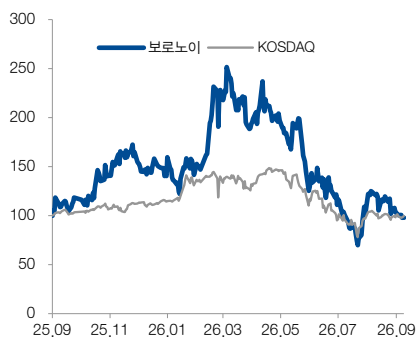
현재주가 (9/17)	141,400원
상승여력	62.7%
시가총액	2,619십억원
발행주식수	18,536천주
자본금/액면가	9십억원/500원
52주 최고가/최저가	363,500원/100,800원
일평균 거래대금 (60일)	14십억원
외국인 지분율	6.16%
주요주주 지분율	
김현태외 5인	39.19%

주가상승률	1M	3M	6M
절대주가(%)	-21.3	-34.2	-59.3
상대주가(%p)	-17.2	-17.5	-43.7

* K-IFRS 연결 기준

(단위: 원)	EPS(26F)	EPS(27F)	T/P
Before	-3,600	-5,541	220,000
After	-4,234	-1,450	230,000
Consensus	-5,201	-5,665	450,000
Cons. 차이	-18.6%	-74.4%	-48.9%

최근 12개월 주가수익률



자료: FnGuide, 현대차증권

요약 실적 및 Valuation

구분	매출액 (십억원)	영업이익 (십억원)	순이익 (십억원)	EBITDA (십억원)	EPS (원)	증감율 (%)	P/E (배)	P/B	EV/EBITDA (배)	ROE (%)	배당수익률 (%)
2024	0	-36	-33	-34	-1,818	적지	NA	22.1	NA	-44.1	0.0
2025	8	-54	-43	-53	-2,323	적지	NA	38.5	NA	-50.2	0.0
2026F	4	-83	-78	-80	-4,234	적지	NA	62.3	NA	-107.2	0.0
2027F	4	-27	-27	-25	-1,450	적지	NA	172.9	NA	-94.0	0.0
2028F	4	-26	-27	-25	-1,463	적지	NA	NA	NA	-1,692.3	0.0

* K-IFRS 연결 기준

왕좌를 위한 첫걸음: C797S 변이 양성 환자 대상 2L 가속승인

- EGFR 변이 비소세포폐암에서 3세대 TKI 치료 이후 C797S 내성 변이가 발생하는 환자의 비중은 약 10% 수준. 현재 C797S 변이 양성 환자로 승인된 치료 옵션은 없는 상황으로 1b/2상 이후 가속승인 절차 진입할 수 있을 것으로 판단
- 현재 개발 중인 4세대 C797S 변이 타깃 EGFR TKI 파이프라인들과 비교했을 때 우월한 유효성 및 안전성 확인

3세대 TKI를 능가할 CNS 유효성

- 오시머티닙은 기존 1, 2세대 약물 대비 CNS 유효성이 개선된 결과를 보여주었으나, CNS 내 유효성이 충분하다고 보기는 어려운 상황. 오시머티닙의 CNS 유효성은 ORR 87%/CR 16% 수준이며 24개월 누적 CNS 진행 환자 비율은 23%. 3세대 ALK TKI인 롤라티닙의 CNS 유효성 대비 저조
- 혈액 대비 뇌에서의 약물 농도를 보면 오시머티닙 0.2, 롤라티닙 0.77, VRN11 2 수준으로 약물의 뇌투과율에서 압도적으로 우월
- 전임상 마우스 모델에서 오시머티닙 대비 우월한 종양 억제 능력을 보였으며, 타깃 변이 음성 환자군에서도 긍정적인 유효성 시그널을 시사

1L을 위한 마지막 퍼즐: Classic 변이에 대한 억제력과 T790M까지 잡는다면

- 기존 TKI 대비 정상 EGFR 대비 Classic 변이인 Del19과 L858R에 대한 우월한 선택성 확인. 비공유결합 약물임에도 공유결합 약물과 비교했을 때 더 빠르고 강한 결합력 확인
- 전임상에서 기존 1, 2세대 TKI와는 달리 T790M 변이에 대한 준수한 억제력 확인

추가전망 및 Valuation

- 투자 의견 BUY 및 목표주가 230,000원으로 커버리지 개시
- 목표주가는 핵심 파이프라인 VRN11에 대한 가치평가를 통해 산정. VRN11의 가치는 가장 승인 가능성이 높은 3세대 EGFR TKI 치료 이후 생기는 C797S 변이 양성 환자에 대한 2차 치료 시장과 뇌전이 환자 시장을 가치에 반영. 향후 임상 1b/2상에서 치료 이력이 없는 환자들을 대상으로 한 데이터가 공개되면 1차 표준 치료제로서의 시장 확장 가능성이 존재

보로노이 밸류에이션

〈표1〉 보로노이 Valuation Table

(단위: 십억원, 원, 배, 주)

구분	내용	비고
파이프라인 가치	4,231	
VRN11 2L C797S	1,355	
VRN11 1L 뇌전이	2,877	
발행주식수	18,420,949	
적정주가	229,701	
목표주가	230,000	
현재주가	141,400	
상승여력	62.7%	

자료 : 현대차증권

투자의견 BUY, 목표주가 230,000원으로 커버리지를 개시한다. 목표주가는 동사의 핵심 파이프라인인 VRN11에 대한 가치평가를 통해 산정했다. VRN11의 가치는 가장 승인 가능성이 높은 3세대 EGFR TKI 치료 이후 생기는 C797S 변이 양성 환자에 대한 2차 치료 시장과 뇌전이 환자 시장을 가치에 반영하였다. 향후 임상 1b/2상에서 치료 이력이 없는 환자들을 대상으로 한 데이터가 공개되면 1차 표준 치료제로서의 시장 확장 가능성이 존재한다.

기술이전 가능성보다는 M&A 가능성이 더 높다고 판단되어 M&A를 가정하여 밸류에이션을 진행하였다. VRN11은 현재 진행 중인 임상 1b/2상이 종료되고 나면 가속승인 절차에 들어갈 수 있으며 2029년 상업화될 것으로 판단되기 때문이다.

1차 표준 치료 이후 C797S 변이가 발생한 환자들을 대상으로 한 2차 치료 시장은 현재 치료 옵션이 없어 최근 개시한 1b/2상 종료 후 가속승인 절차에 들어갈 수 있을 것으로 판단된다. 또한 현재 개발 중인 경쟁 파이프라인들 중 가장 유망한 결과를 보여주고 있다는 점을 감안해 성공확률 70%를 적용하였다.

〈표2〉 VRN11 2L C797S 변이 양성 환자 대상 파이프라인 가치 산정

	2029F	2030F	2031F	2032F	2033F	2036F	2042F	2043F	2044F
미국 폐암 신규 발생(명)	236,361	238,725	241,112	243,523	245,959	253,411	269,001	271,691	274,408
비소세포폐암(85%)	200,907	202,916	204,945	206,995	209,065	215,400	228,651	230,938	233,247
Adenocarcinoma(40%)	80,363	81,166	81,978	82,798	83,626	86,160	91,460	92,375	93,299
EGFR 변이 양성(24%)	19,287	19,480	19,675	19,872	20,070	20,678	21,951	22,170	22,392
Classic 변이(90%)	17,358	17,532	17,707	17,884	18,063	18,611	19,755	19,953	20,153
3-4 기 환자 비중(70%)	12,151	12,272	12,395	12,519	12,644	13,027	13,829	13,967	14,107
C797S 변이 양성(10%, 명)	1,458	1,473	1,487	1,502	1,517	1,563	1,659		
점유율	10%	20%	30%	40%	50%	80%	80%		
연간 약가(인상을 2%, 달러)	216,486	220,816	225,232	229,737	234,332	248,675	280,048		
US 매출(백만달러)	26	54	84	115	148	259	310		
exUS(백만달러, 오시머티닙 ex-US 비중)	37	76	117	161	207	363	434		
전체 매출(백만달러)	63	130	201	276	356	622	744	520	372
기여이익(70%)	44	91	141	193	249	435	520	364	260
NOPLAT(법인세율 22%)	34	71	110	151	194	340	406	284	203
NOPLAT(환율 1,350 원)	47	96	148	204	262	458	548	384	274
할인계수	0.8	0.7	0.6	0.6	0.5	0.4	0.2	0.2	0.2
PV	35	65	92	115	134	177	119	76	49
sum of PV(십억원)	1,935								
성공확률	70%								
VRN11 2L C797S+ 가치(십억원)	1,355								

자료 : 현대차증권

〈표3〉 VRN11 뇌전이 환자 대상 파이프라인 가치 산정

	2029F	2030F	2031F	2032F	2033F	2036F	2042F	2043F	2044F
미국 폐암 신규 발생(명)	236,361	238,725	241,112	243,523	245,959	253,411	269,001	271,691	274,408
비소세포폐암(85%)	200,907	202,916	204,945	206,995	209,065	215,400	228,651	230,938	233,247
Adenocarcinoma(40%)	80,363	81,166	81,978	82,798	83,626	86,160	91,460	92,375	93,299
EGFR 변이 양성(24%)	19,287	19,480	19,675	19,872	20,070	20,678	21,951	22,170	22,392
Classic 변이(90%)	17,358	17,532	17,707	17,884	18,063	18,611	19,755	19,953	20,153
3-4 기 환자 비중(70%)	12,151	12,272	12,395	12,519	12,644	13,027	13,829	13,967	14,107
뇌전이 환자(50%)	7,291	7,363	7,437	7,511	7,587	7,816	8,297		
점유율	0%	5%	10%	15%	20%	30%	30%		
연간약가(인상률 2%, 달러)	216,486	220,816	225,232	229,737	234,332	248,675	280,048		
US 매출(백만달러)	0	135	279	431	593	972	1,162		
exUS(백만달러, 오시머티닙 ex-US 비중)	0	190	391	604	830	1,361	1,627		
전체 매출(백만달러)	0	325	670	1,035	1,422	2,332	2,788	1,952	1,394
기여이익(70%)	0	228	469	725	996	1,633	1,952	1,366	976
NOPLAT(법인세율 22% 가정)	0	178	366	565	777	1,274	1,522	1,066	761
NOPLAT(환율 1,350 원)	0	240	494	763	1,048	1,719	2,055	1,439	1,028
할인계수	0.8	0.7	0.6	0.6	0.5	0.4	0.2	0.2	0.2
PV	0	164	307	431	538	663	447	285	185
sum of PV(십억원)	7,191								
성공확률	40%								
VRN11 1L 뇌전이 가치(십억원)	2,877								

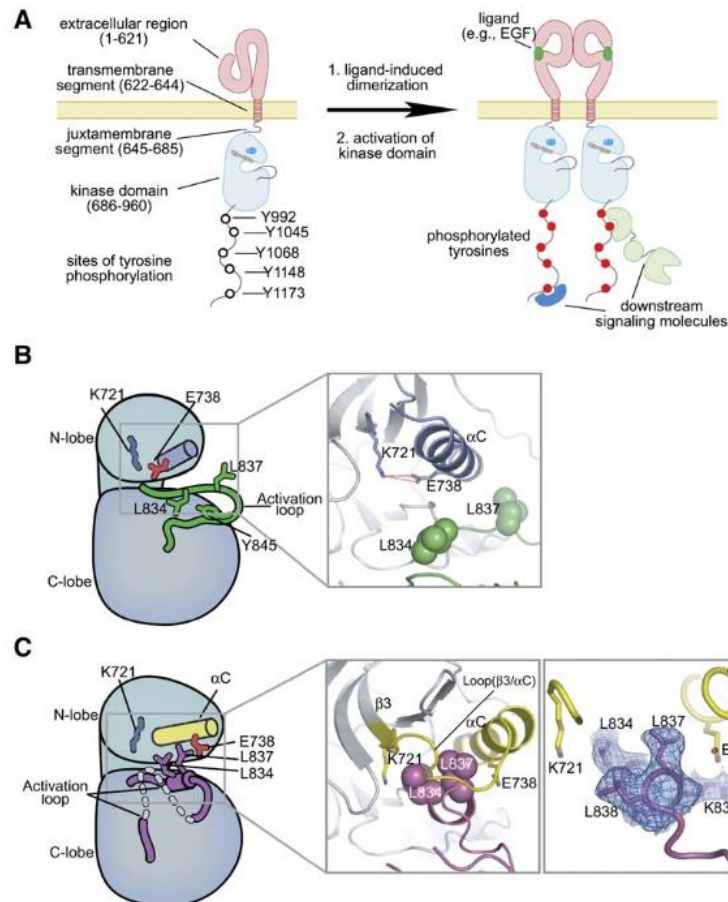
자료 : 현대차증권

EGFR 변이와 EGFR TKI 개발의 역사

EGFR의 구조와 주요 변이

EGFR은 상피세포 성장인자 수용체(Epidermal Growth Factor Receptor)로 세포의 분열과 조직 재생을 통제하는 핵심 신호 전달자의 역할을 수행한다. 주로 인체의 피부 표면이나 내부 장기의 점막을 덮고 있는 상피 조직(Epithelial tissue)에 광범위하고 밀집하게 분포한다. EGFR의 작동방식을 살펴보면 외부 성장 신호(EGF)가 감지되면 EGFR은 활성화형 구조로 전환되며 C나선이 안으로 들어가고 활성화 루프(A-loop)가 나와 ATP가 안정적으로 자리잡을 수 있는 K-E 염다리(salt bridge)를 형성한다. 이를 통해 생체 에너지원인 ATP를 촉매 포켓에 정밀하게 고정할 수 있게 된다. 이후 ATP가 자리잡으면 키나아제는 이 ATP에서 인산기를 떼어내 하위 표적 단백질에 부착함으로써 세포 증식 스위치를 켜는. 반대로 신호가 없을 때는 C나선이 밖으로 나와 활성화 루프를 막고 염다리가 끊어지는 비활성형 구조를 유지하여 불필요한 작동을 차단한다.

〈그림1〉 EGFR의 작동 방식

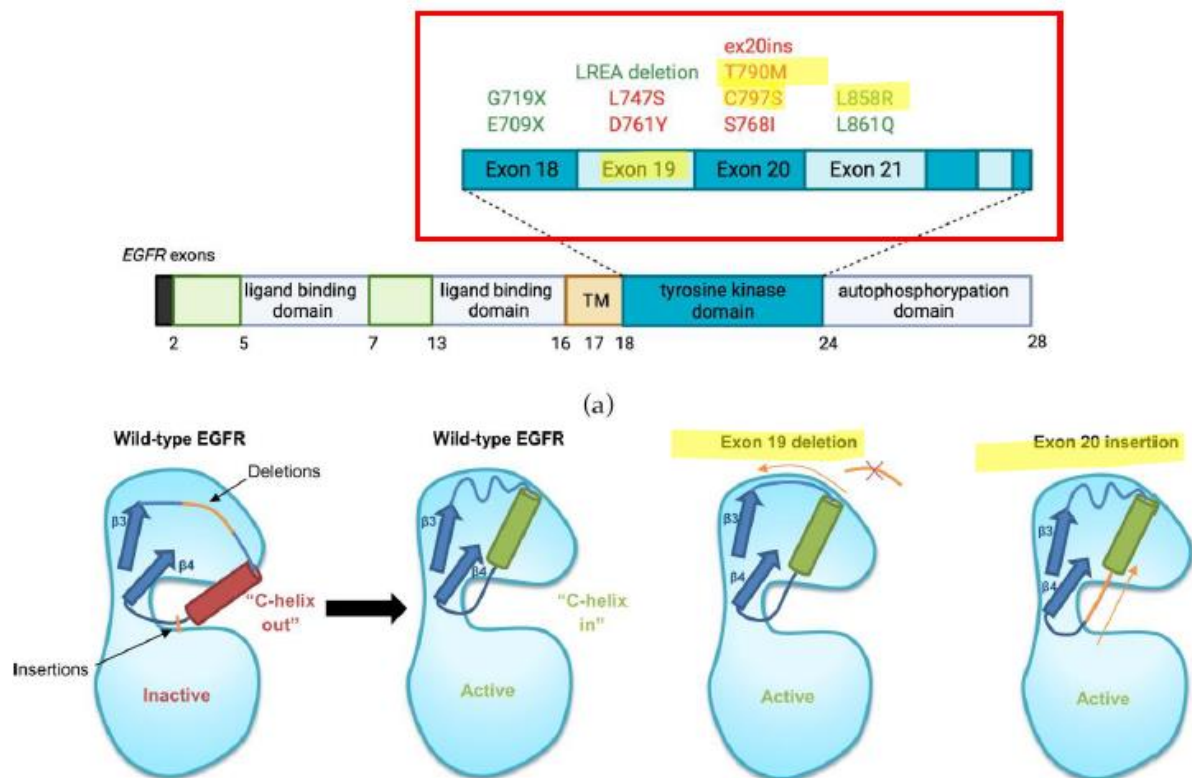


자료 : Cell Press Journal, 현대차증권

정상상태에서는 앞서 살펴본 바와 같이 세포의 분열을 통한 조직 재생의 역할을 수행한다. 그런데 피부, 위장관, 폐 점막 등의 상피세포는 외부 환경에 직접 노출되면서 지속적으로 손상과 재생을 반복하는 조직이다. 그렇기 때문에 재생과정에서 변이가 나타나기 쉬운 환경이며, 변이가 발생했을 때 세포 증식 스위치가 영구적으로 켜지면서 계속해서 증식하게 된다.

대표적으로 발견되는 EGFR변이는 주로 티로신 키나아제가 ATP와 결합하는 부분 주변에 위치하는 Exon 19, Exon 20, Exon 21에서 발생한다. Exon 19가 사라지면서 C나선을 세포 안 쪽으로 끌어당겨서 ATP가 들어오는 문을 지속적으로 열고 있는 활성화 상태가 되고, Exon 20 이 삽입은 힌지 부분이 길어져서 C나선을 세포 안으로 밀어 넣어서 활성화 상태가 지속된다. 이렇듯 문이 항상 열려 있어 ATP가 끊임없이 들어와 무한 증식 스위치를 누르게 되는 구조를 만드는 변이에 의해 암세포가 증식하게 된다.

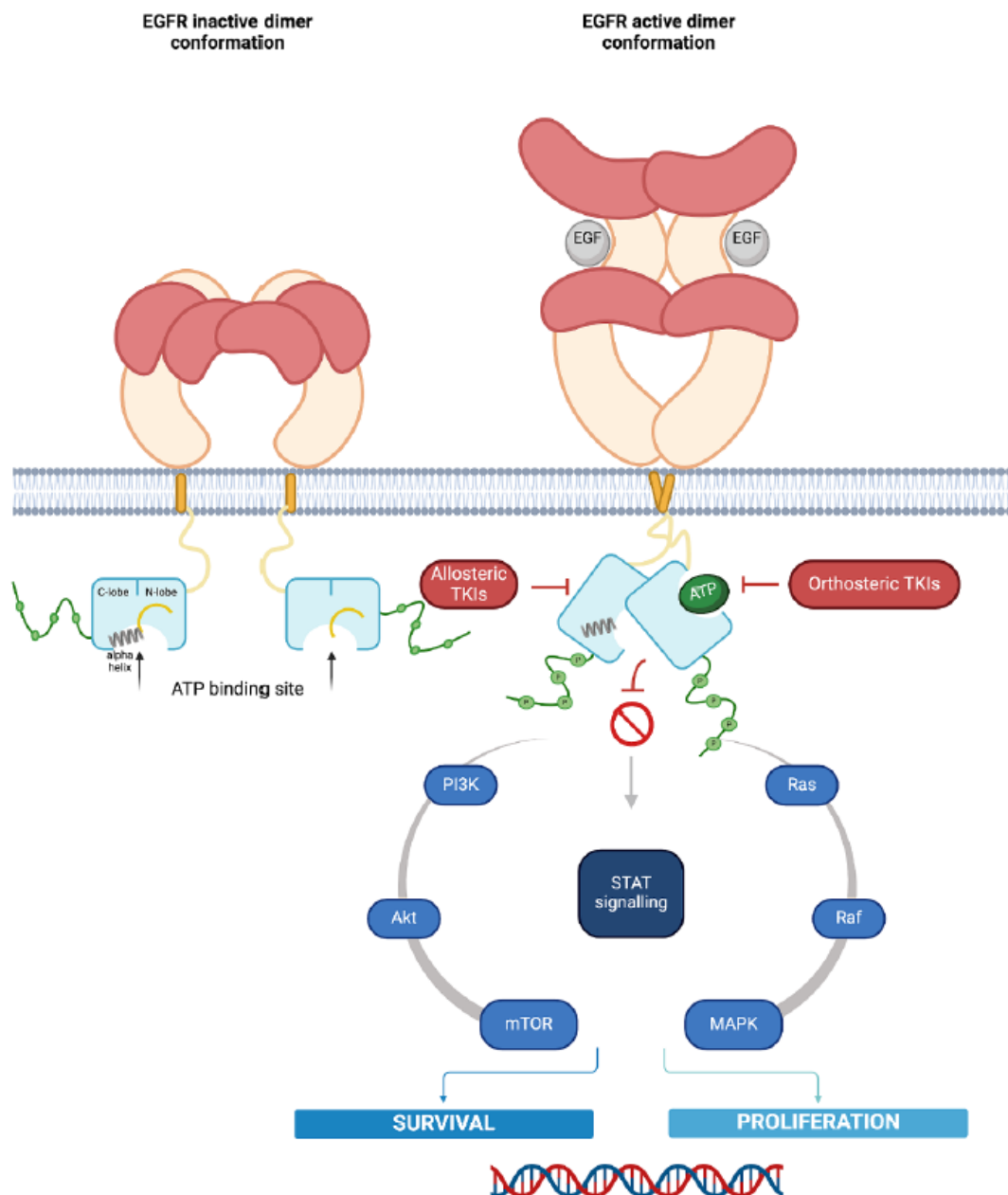
〈그림2〉 주요 EGFR 변이



자료 : Springer Nature, 현대차증권

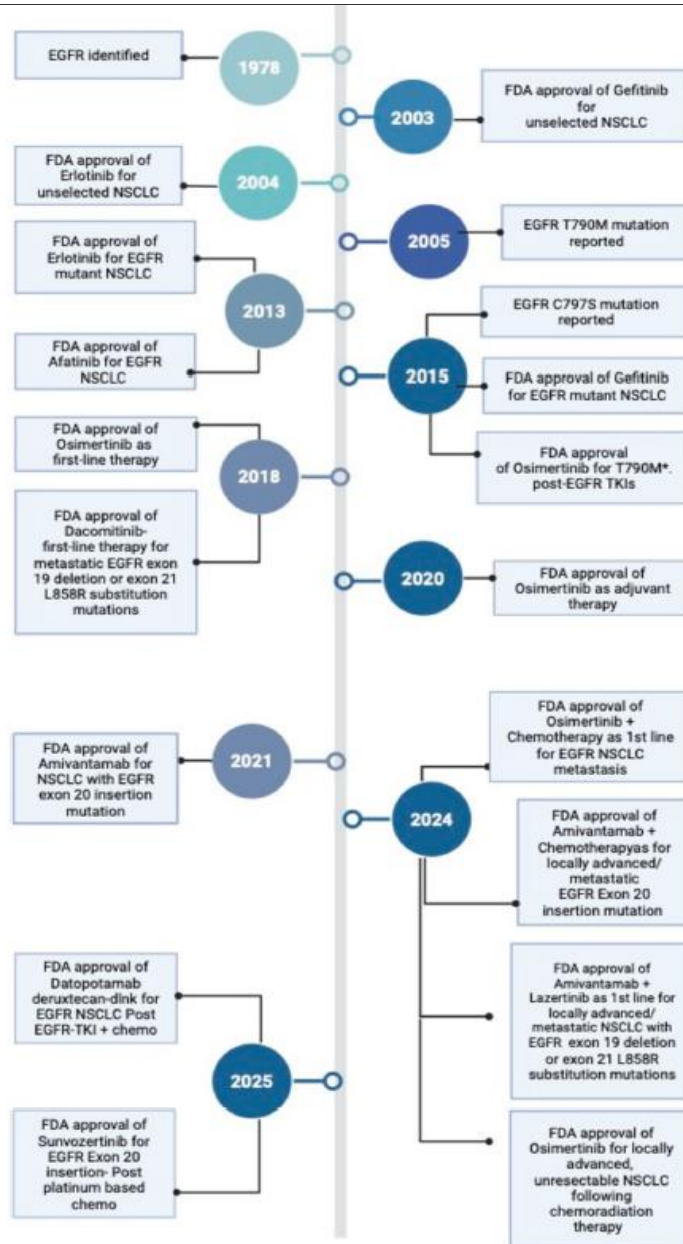
티로신 키나아제 억제제(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)는 바로 이 신호를 끊는 방식으로 작동한다. 현재 승인 받은 EGFR TKI는 모두 ATP가 티로신 키나아제에 결합하는 자리에 ATP보다 먼저 결합하여 신호전달을 막는 방식으로 작동한다. EGFR 변이 암세포는 EGFR 신호에만 의존하기 때문에 EGFR TKI는 약 하나로 끝 수 있는 효율적인 전략이 된다. TKI의 효과가 좋은 이유이기도 하지만 동시에 내성 변이가 생기면 곧바로 진행되는 이유가 되기도 한다.

〈그림3〉 EGFR TKI 작용 방식



자료 : Science direct, 현대차증권

〈그림4〉 EGFR 변이 비소세포암 치료제 개발의 역사



자료 : Springer Nature, 현대차증권

1978년 EGFR이 발견된 이후로 현재까지도 EGFR TKI는 활발하게 개발되고 있다. 현재 승인된 EGFR TKI는 1세대 게피티닙, 엘로티닙부터 시작해서 2세대 아파티닙, 다코미티닙, 그리고 3세대 오시머티닙이 있다. 또한 동사의 VRN11을 비롯해 기존 3세대 TKI들의 한계를 극복하고자 개발 중인 4세대 TKI 파이프라인들 역시 다수 존재한다. 지금부터는 1세대 TKI에서 시작해서 다음세대 약물이 어떤 한계점들을 극복해서 더 높은 유효성을 달성했는지를 살펴보고, 이를 통해 동사 VRN11의 성공 가능성을 짐쳐보고자 한다.

〈그림5〉 EGFR TKI 주요 임상 결과

Gen.	EGFR-TKI	Type	Clinical Trial	Control Arm	N° of pts	PFS (median)	OS (median)
I	Erlotinib	Reversible	EURTAC [†]	PBC	174	10.4 vs 5.1 months (HR 0.34; 95 %CI, 0.23–0.49)	22.9 vs 19.5 months (HR, 0.93; 95 % CI 0.64–1.35)
			OPTIMAL [*]	PBC	164	13.1 vs 4.6 months (HR 0.16; 95 %CI, 0.10–0.26)	22.8 vs 27.2 months (HR, 1.19; 95 %CI, 0.83–1.71)
			ENSURE [*]	PBC	217	11.0 vs 5.5 months (HR 0.34, 95 %CI, 0.22–0.51)	26.3 vs 25.5 months, (HR, 0.91, 95 %CI 0.63–1.31)
	Gefitinib		IPASS [*]	PBC	261	9.5 vs 6.3 months (HR 0.48; 95 %CI, 0.36–0.64)	21.6 vs 21.9 months (HR, 1.00; 95 % CI, 0.76–1.33)
			WJTOG3405 [*]	PBC	172	9.2 vs 6.3 months (HR 0.49; 95 %CI, 0.33–0.71)	34.9 vs 37.3 months (HR, 1.252; 95 % CI, 0.883–1.775)
			NEJ002 [*]	PBC	228	10.8 vs 5.4 months (HR 0.322; 95 %CI, 0.236–0.438)	27.7 vs 26.6 months (HR, 0.887; 95 % CI, 0.634–1.241)
	Icotinib		CONVINCE [*]	PBC	296	11.2 vs 7.9 months (HR 0.61; 95 %CI, 0.43–0.87)	30.5 vs 32.1 months (log rankP=0.885)
II	Afatinib	Irreversible	Lux-Lung 3 [§]	PBC	345	11.1 vs 6.9 months (HR 0.58, 95 % CI 0.43–0.78)	28.2 vs 28.2 months (HR 0.88, 95 % CI 0.66–1.17)
			Lux-Lung 6 [*]	PBC	364	11.0 vs 5.6 months (HR 0.28, 95 % CI 0.20–0.39)	23.1 vs 23.5 months (HR 0.93, 95 % CI 0.72–1.22)
			Lux-Lung 7 [§] (phase II B)	Gefitinib	319	11.0 vs 10.9 months (HR 0.73; 95 %CI, 0.57–0.95)	27.9 vs 24.5 months (HR, 0.86; 95 % CI, 0.66–1.12)
	Dacomitinib		ARCHER 1050 [*]	Gefitinib	452	14.7 vs 9.2 months (HR 0.59; 95 %CI, 0.47–0.74)	34.1 vs 27.0 months (HR, 0.748; 95 % CI, 0.591–0.947)
III	Osimertinib	Irreversible	FLAURA [§]	Gefitinib or Erlotinib	556	18.9 vs 10.2 months (HR 0.46; 95 %CI, 0.37–0.57)	38.6 vs 31.8 months (HR, 0.80; 95.05 % CI, 0.64–1.00)
	Almonertinib		AENEAS [*]	Gefitinib	429	19.3 vs 9.9 months (HR 0.46; 95 %CI, 0.36–0.60)	Data immature
	Furmonertinib		FURLONG ^{*,†}	Gefitinib	358	20.8 vs 11.1 months (HR 0.44; 95 %CI 0.34–0.58)	Data immature
	Lazertinib		LASER301 [*]	Gefitinib	393	20.6 vs 9.7 months (HR 0.45; 95 %CI, 0.34–0.58)	Data immature

자료 : Science direct, 현대차증권

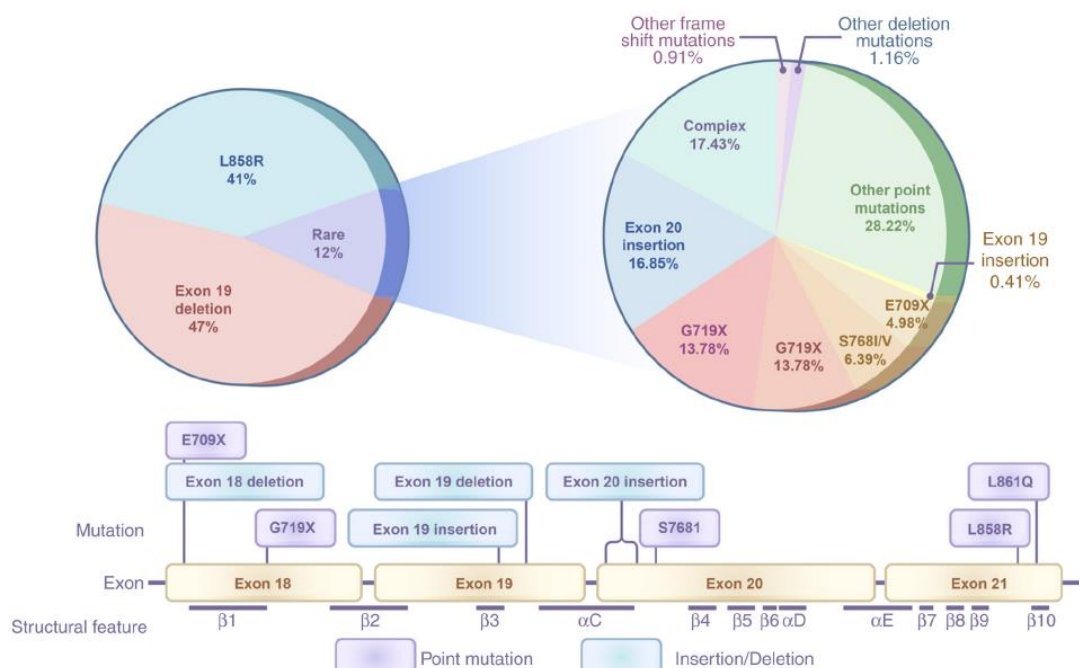
의도치 않는 성공, 1세대 게피티닙, 엘로티닙

EGFR 발견 이후 여러 종류의 상피세포암에서 EGFR이 과발현되고 예후 불량과 연관된다는 관찰이 지속적으로 나오면서 EGFR 신호를 차단하면 암세포 증식을 억제한다는 가설이 힘을 얻기 시작한다. 따라서 첫번째 EGFR TKI 개발은 EGFR이 과발현된 환자에게 EGFR 티로신 키나아제 신호를 끊으면 종양억제가 가능할 것이라는 가설에서 출발한다. 즉 유전자 변이가 아니라 단백질 발현량을 타깃으로 잡았던 것이다.

게피티닙은 임상 2상에서 1-2개의 화학항암제에 실패한 환자군을 대상으로 단일군 임상을 진행했고 ORR 12% 수준을 근거로 가속승인을 받았다. 다만, 동일 조건으로 위약을 대조군으로 진행한 임상 3상에서 위약 대비 PFS를 개선하지 못하며 실패했으며, 미국에서는 신규 처방이 제한되었다. 엘로티닙의 경우 임상 3상에서 위약군 대비 PFS, OS를 모두 유의미하게 개선하면서 정식 승인이 되었다. 다만, 두 약물의 임상 3상에서의 ORR은 8-9% 수준으로 반응률이 높지 않았다.

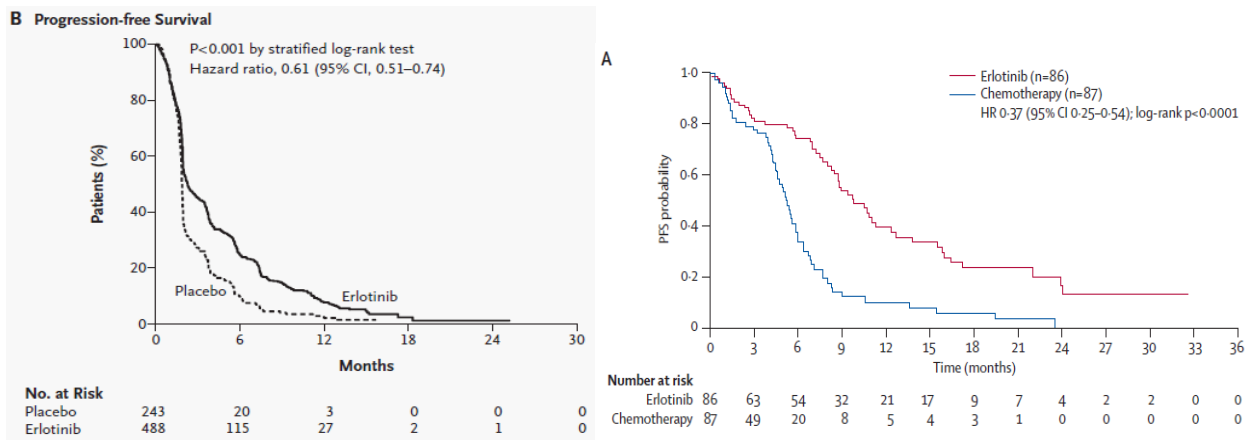
게피티닙과 엘로티닙의 임상에서도 비흡연자, 아시아인, 동양인 등 특정 하위 환자군에서 반응률이 높게 관찰되었으며, 이후 후속관찰을 지속하던 연구자들이 결국 유전자 시퀀싱을 시도했다. 그 결과 2004년 높은 반응률을 보였던 환자들의 종양에서 EGFR 키나아제 도메인의 활성화 변이인 exon 19 deletion과 exon 21 L858R이 발견되었다.

〈그림6〉 EGFR 변이 비소세포암 하위 변이 타입



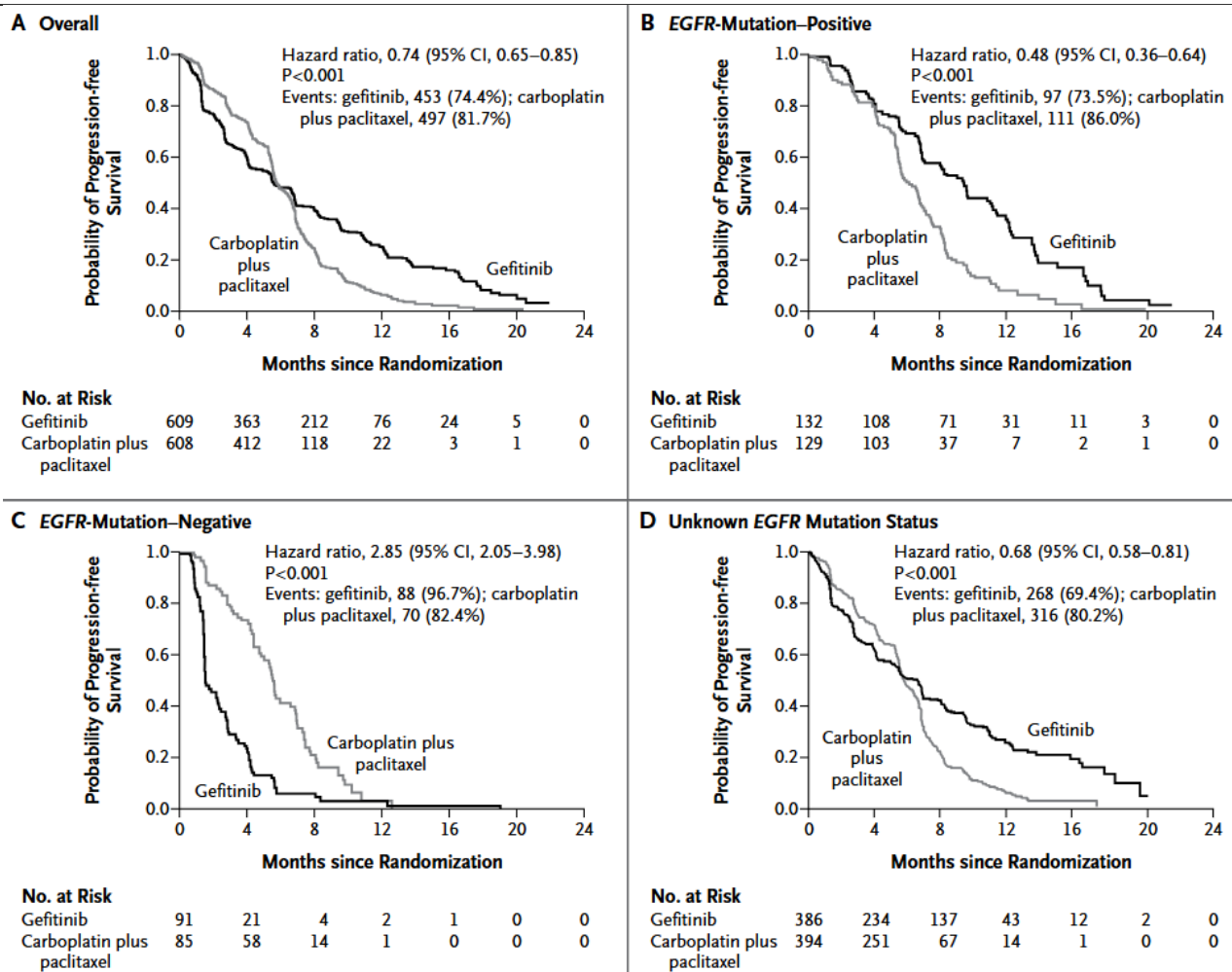
자료 : Science Direct, 현대차증권

〈그림7〉 엘로티닙 EGFR 변이 구분에 따른 유효성 결과 차이



자료 : NEJM, 현대차증권

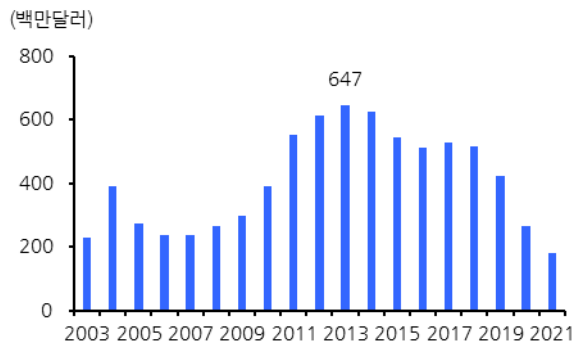
〈그림8〉 게피티닙 PFS 결과



자료 : NEJM, 현대차증권

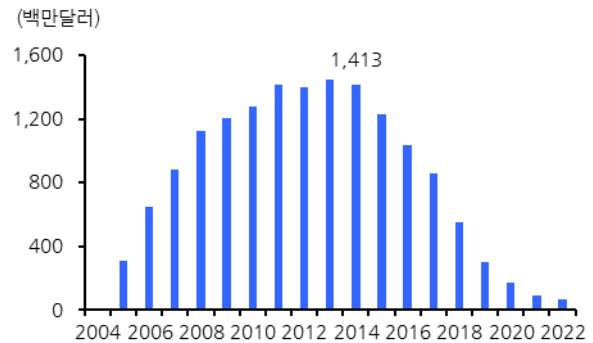
유전자 변이 발견 이후 게피티닙과 엘로티닙 모두 EGFR 변이 양성 환자들을 대상으로 임상을 진행했으며, 유효성 차이는 ORR 10% 수준에서 70% 수준으로 상승했으며, PFS는 2개월 수준에서 10개월 수준까지 개선되었다. 이후 두 약물 모두 EGFR 변이 양성 환자들을 대상으로 1차 치료제로 승인되었다.

〈그림9〉 Gefitinib (Iressa) 매출 추이



자료 : EP, 현대차증권

〈그림10〉 Erlotinib (Tarceva) 매출 추이



자료 : EP, 현대차증권

이렇게 극적인 유효성 차이가 난 이유는 exon 19 deletion과 exon 21 L858R 변이가 생기면서 EGFR 티로신 키나아제가 활성화 상태로 고정되고, ATP 친화성이 낮아지면서 ATP와 경쟁적으로 결합하는 TKI가 훨씬 더 쉽게 결합할 수 있는 환경이 조성되었기 때문이다. 또한 EGFR 변이가 있는 종양 세포의 경우 성장 신호를 전적으로 EGFR 변이에 의존하기 때문에 이 신호를 끊었을 때의 효과가 증폭되기 때문이었다.

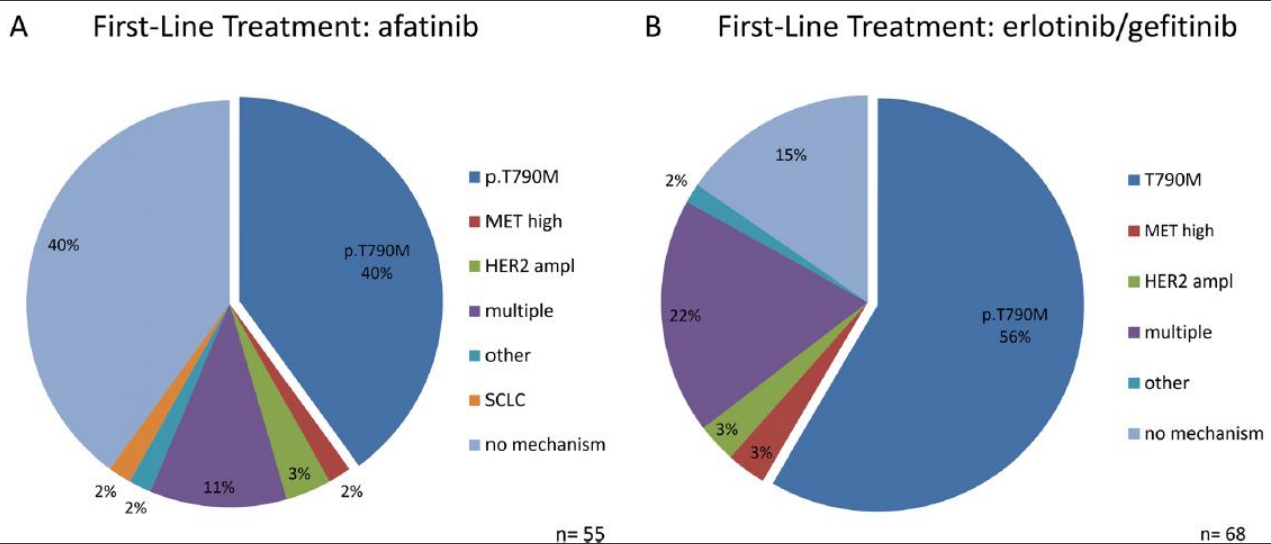
다만, 이러한 극적인 유효성 개선도 내성 변이의 등장으로 한계를 맞이한다. 1세대 TKI로 치료받은 환자들의 50% 수준에서 새로운 내성 변이인 T790M이 발견되었다. 1세대 약물들은 이 T790M 변이를 극복하지 못했으며 PFS 10개월 수준에 그친다.

T790M의 등장과 2세대 TKI의 실패

T790M 내성 변이를 잡기 위해서 2세대가 출발한 것은 아니다. 2세대 약물들의 개발이 시작된 것은 2000년대 초반이었고, T790M 변이는 2005년에 발견이 되었기 때문이다. 설계단계에서 2세대 약물들이 목표로 한 것은 EGFR 키나아제와의 결합 방식을 비가역적 공유결합으로 바꾸면서 1세대 보다 억제 지속시간을 늘리겠다는 의도였다.

그런데 2005년에 기존 1세대 TKI 치료 이후 50% 이상의 환자에서 T790M 내성변이가 발생한다는 것이 발견되었고, 비가역적 결합방식이 T790M을 억제할 수 있다는 사실이 2세대 약물의 전임상 단계에서 밝혀지면서 2세대 약물들이 T790M을 억제할 수 있다는 기대감이 대두되었다.

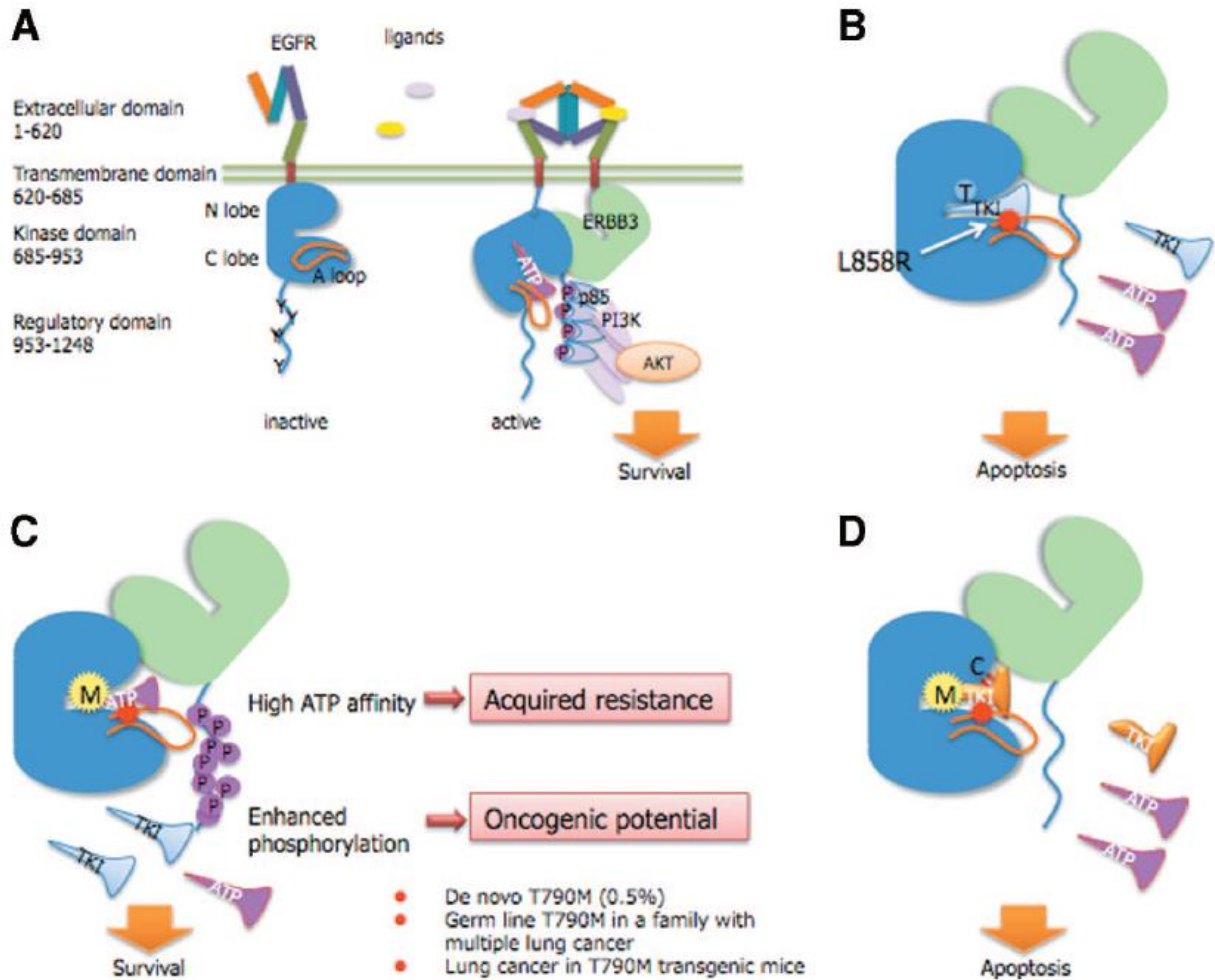
〈그림11〉 1세대 EGFR TKI 치료 이후 내성 변이 발생 비율



자료 : Science direct, 현대차증권

1세대 TKI가 T790M 내성변이 발생 이후 치료에 실패하는 이유는 2가지로 설명된다. 첫 번째는 T790M은 gatekeeper 잔기로, ATP가 결합하는 포켓을 지키는 문지기 역할을 수행하는데 T790M 변이가 되면 크기가 커지면서 TKI가 들어갈 수 있는 물리적 공간이 줄어든다. 두 번째는 T790M 변이가 생기면서 기존 del19, L858R 변이에서 낮아져 있던 ATP 친화도가 야생형 수준으로 되돌아오기 때문에 결합력이 떨어지게 된다. 이 결과로 1세대 TKI는 PFS 10개월 수준을 넘기지 못하는 결과를 보였다.

〈그림12〉 T790M 내성 변이에 따른 1세대 TKI 실패 원인

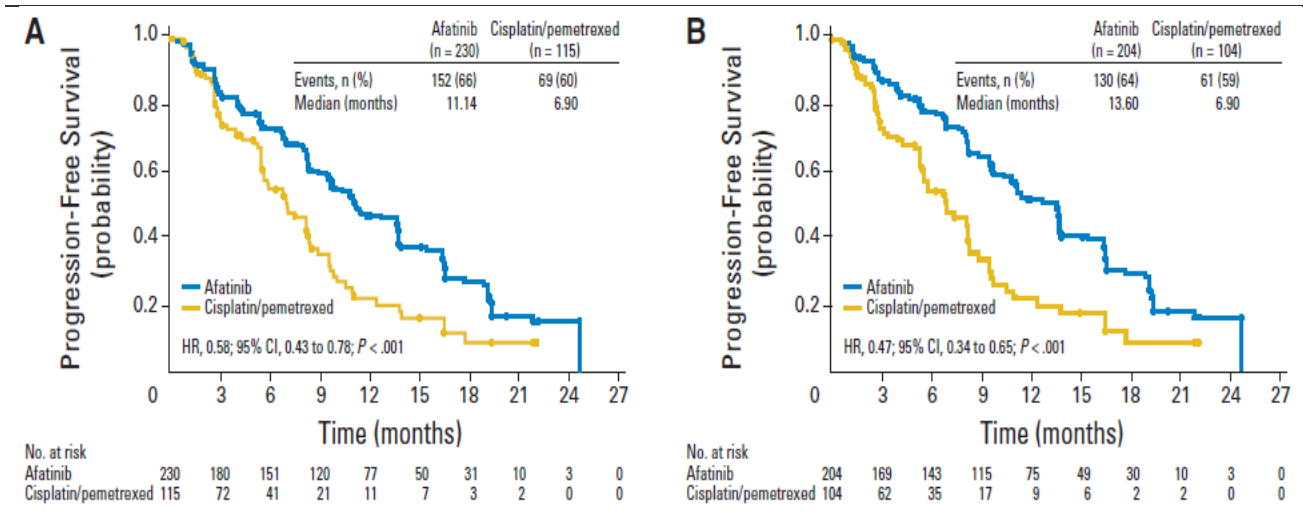


자료: Science direct, 현대차증권

2세대 약물들은 1세대와는 다르게 키나아제가 ATP와 결합하는 포켓 내부의 C797 시스테인과 영구적으로 결합한다. 그렇기 때문에 ATP와의 경쟁적 결합에서 1세대보다는 우위를 점할 수 있게 되는 것으로 보인다. 이는 2세대 전임상에서 T790M 변이에 대한 결합력이 확인되기도 하였다.

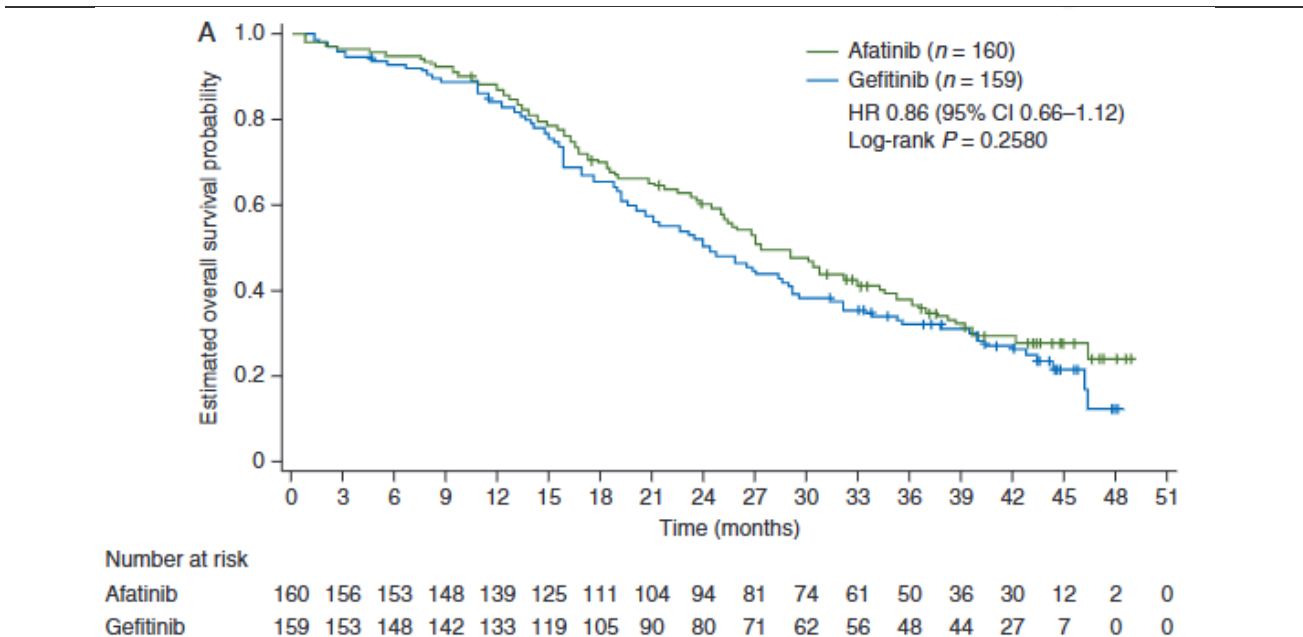
다만 2세대 약물들은 애초에 T790M 변이를 타겟하기 위해 설계된 것이 아니었기 때문에 T790M 변이 양성 환자들을 대상으로 임상을 진행하지 않았고, 오히려 더 큰 시장을 타겟하는 포부를 보였다. 1세대와는 다른 방식의 결합을 사용했고, HER 경로도 차단하는 기전이었기 때문에 EGFR 변이 양성 환자들만이 아닌 환자들 대상으로도 유효성이 있을 것으로 판단했다. 그래서 초기임상을 1세대 TKI 실패 이후 화학요법까지 실패한 EGFR 과발현 환자들을 모집해서 임상을 진행했다. 그 결과 모두 실패했으며, 결국 EGFR 변이 양성환자들을 대상으로 임상 3상 시험에 들어갔다.

〈그림13〉 아파티닙 vs. 화학항암제 임상 PFS 결과



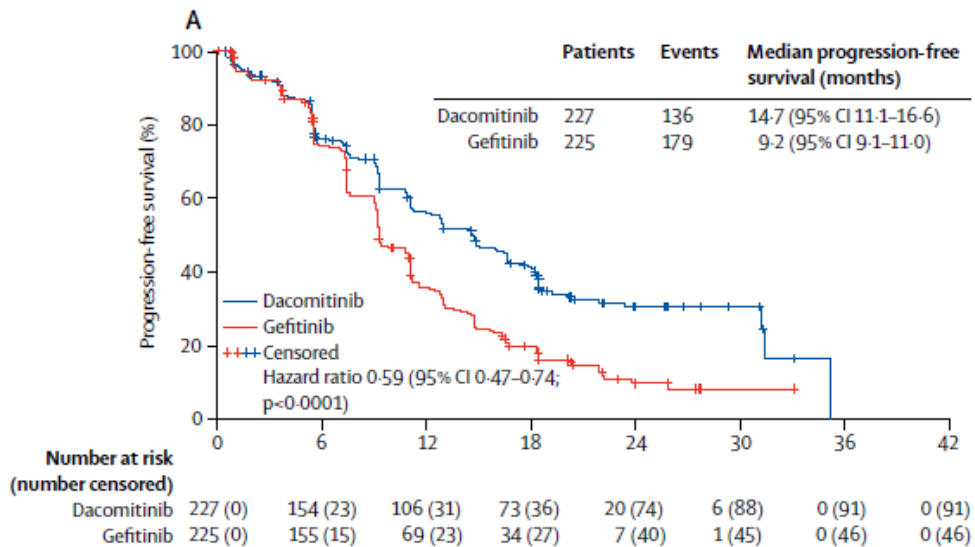
자료 : Science direct, 현대차증권

〈그림14〉 아파티닙 vs. 게피티닙 임상 PFS 결과



자료 : ESMO, 현대차증권

〈그림15〉 다코미티닙 vs. 게피티닙 임상 PFS 결과



자료 : ESMO, 현대차증권

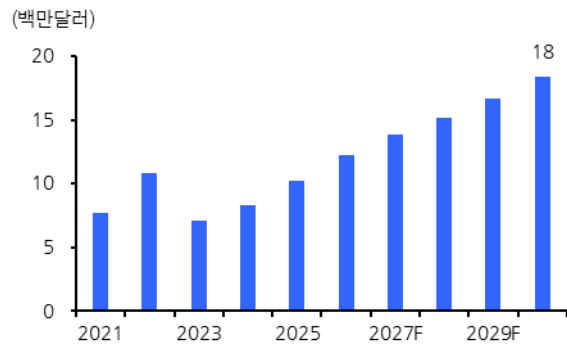
다만 EGFR 변이 양성 환자군에서도 상반되는 결과를 보였으며, T790M 변이에 대한 유효성도 확인되지 않았다. 아파티닙의 경우 화학항암제 대조 3상에서는 유의미한 유효성 개선에 성공했으나, 1세대 약물인 게피티닙과의 대조 3상에서는 PFS 11.0개월 vs. 10.9개월($p=0.017$)으로 통계적 유의성은 달성했으나 PFS에서의 임상적 이점이 0.1개월 수준밖에 되지 않아 사실상 실패하였다. 반면 다코미티닙의 경우 게피티닙 대조 3상에서 PFS 14.7개월 vs 9.2개월($p<0.0001$)로 성공했다. 결국 2세대 약물 중 다코미티닙만 1세대 약물 대비 유효성 개선에 성공했으나, 다코미티닙 치료 이후에도 지속적으로 T790M 변이가 검출이 되었다.

뿐만 아니라 부작용 또한 문제점이었다. 2세대 약물은 기본적으로 1세대 약물과 같은 구조라서 야생형 EGFR의 ATP 포켓에 최적화되어 있다. 이러한 구조는 그대로 두고 비가역성 결합을 추가했으니 당연히 1세대 대비 야생형 EGFR에 대한 결합의 지속성 역시 길어진다. 이 때문에 1세대 대비 독성이 크게 증가했으며, 임상 시험에서 고용량군에서 용량 감량률이 아파티닙 52%, 다코미티닙 66%로 매우 높았다.

뿐만 아니라 부작용 또한 문제점이었다. 2세대 약물은 기본적으로 1세대 약물과 같은 구조라서 야생형 EGFR의 ATP 포켓에 최적화되어 있다. 이러한 구조는 그대로 두고 비가역성 결합을 추가했으니 당연히 1세대 대비 야생형 EGFR에 대한 결합의 지속성 역시 길어진다. 이 때문에 1세대 대비 독성이 크게 증가했으며, 임상 시험에서 고용량군에서 용량 감량률이 아파티닙 52%, 다코미티닙 66%로 매우 높았다.

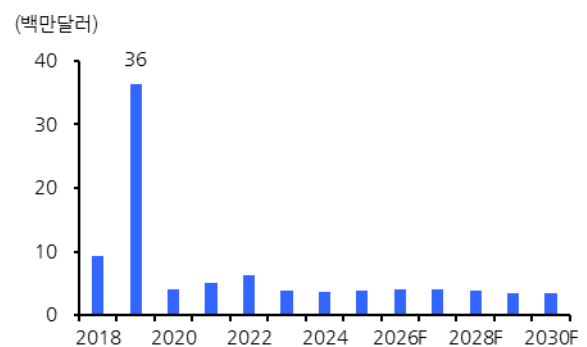
결과적으로 2세대 약물은 실패했다. 1세대 대비 애매한 유효성 개선에 독성은 확실히 높아졌으며, 1세대 이후 생긴 내성변이에 대한 유효성도 보여주지 못했다. 이는 2세대 약물의 매출액에서도 여실히 드러난다. 상대적으로 빠르게 승인을 받은 아파티닙의 경우 1세대 약물 대비 유효성 개선을 입증하지 못했다. 또한 1세대 대비 유효성 개선에 성공한 다코미티닙은 임상 3상에서 뇌전이 환자를 의도적으로 배제하면서 상업적으로 결함이 있었으며, 무엇보다도 FDA 승인 시점이 이미 3세대 약물인 오시머티닙이 1차 치료제로 승인이 난 이후였기 때문에 유의미한 매출을 발생시킬 수 없었다.

〈그림16〉 Afatinib (Gilotrif) 매출 추이



자료 : EP, 현대차증권

〈그림17〉 Dacomitinib (Vizimpro) 매출 추이

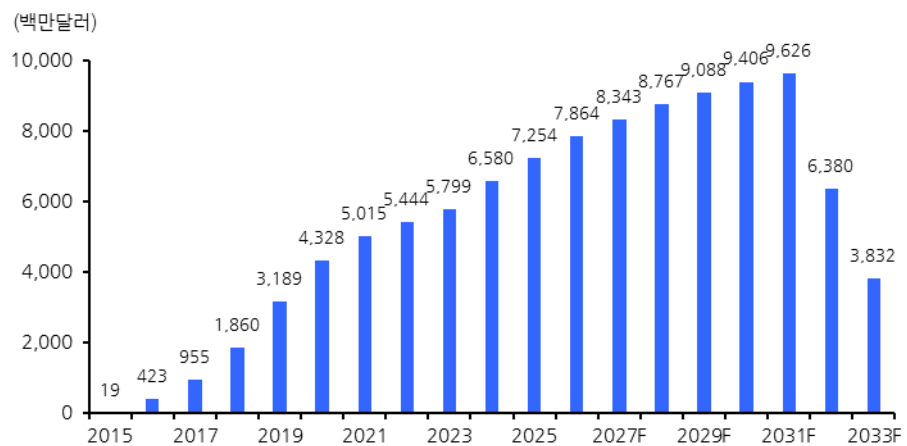


자료 : EP, 현대차증권

1, 2세대의 문제점을 해결하고 블록버스터가 된 3세대 오시머티닙

오시머티닙은 앞선 2세대 약물과는 달리 설계 단계부터 T790M 변이를 억제하기 위한 의도를 가지고 개발되었다. 1차적으로 EGFR 변이 양성 환자들 중 1세대 약물 치료 이후 진행된 T790M 변이 양성 환자들을 대상으로 2차 치료제로 임상을 진행했다. 이를 통해 T790M 변이 양성 환자들을 대상으로 2차 치료제 가속승인을 우선 받았으며, 이후 EGFR 변이 양성 1차 치료제로 라벨을 확장했다.

〈그림18〉 오시머티닙 매출 전망



자료 : ESMO, 현대차증권

오시머티닙 역시 2세대 약물과 동일하게 ATP가 결합하는 포켓 내부의 C797에 영구적으로 공유결합을 하게 설계되었다. 다만 구조 자체를 2세대 약물과 다르게 설계하여 T790M 변이가 있는 상황에서도 더 잘 결합하는 동시에 야생 EGFR에는 덜 결합하도록 만들었다. 기존 1, 2세대 약물들은 이중고리 형태로 본체가 크기 때문에 구조가 뻣뻣한 특성을 갖는다. 반면 오시머티닙의 경우 단일고리 형태로 이중고리에 비해 본체의 덩치가 훨씬 작고, 약물 분자가 휘어질 수 있는 유연성을 확보했다.

또한 2세대 약물은 C797에 결합하는 부분이 이중고리 본체에 직접 달려 있어 유연성이 떨어지는 것에 반해 오시머티닙은 단일고리 본체 부분이 아닌 끝부분에 위치하고 있어 유연성이 높은 구조이다. 이로 인해 작아진 덩치 덕분에 좁아진 T790M 게이트키퍼 더 잘 통과할 수 있고, 결합부위의 유연성을 통해 C797에 보다 적합한 각도로 결합할 수 있게 된다.

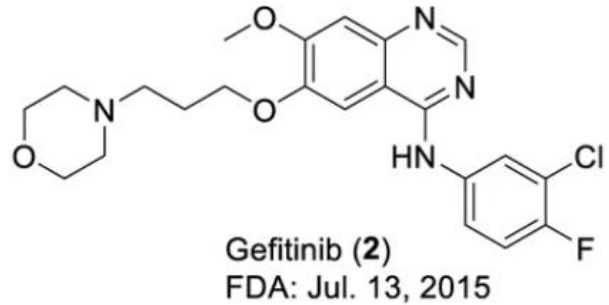
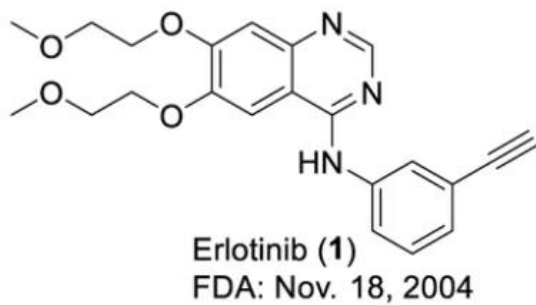
게이트키퍼 역할을 하는 T790은 정상 상태일 때는 친수성을 띄고, T790M 변이가 생겼을 경우에는 경우에는 소수성을 띄게 된다. 오시머티닙의 본체인 단일고리 위쪽에 위치하고 있는 인돌고리 역시 소수성을 띄고 있어 기름과 결합력이 높고 물과는 결합력이 낮아진다. 이로 인해 오시머티닙은 야생형일 때의 T790과는 결합력이 낮아지고, T790M 변이가 생겼을 경우에

는 결합력이 높아지게 된다.

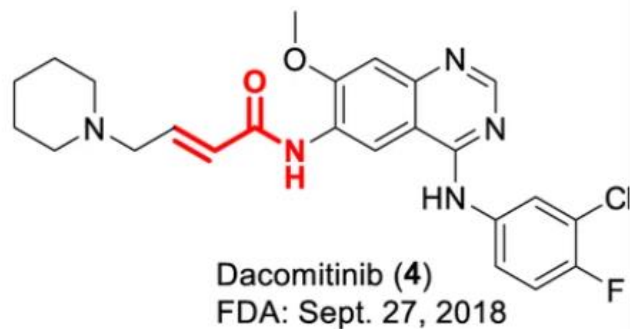
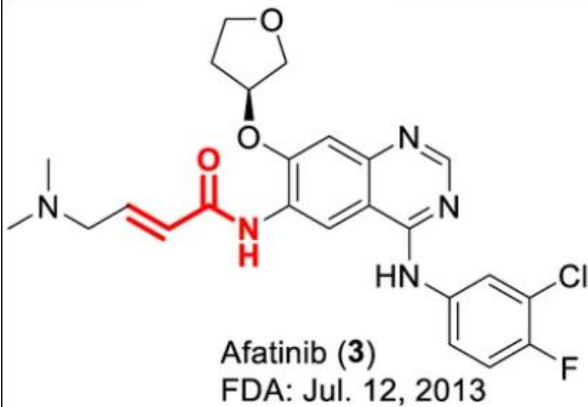
이러한 구조적인 차이로 인해 기존 1, 2세대 대비 T790M 변이에 대한 결합력이 강해지고, 동시에 정상적인 EGFR에 대한 결합력은 낮아져 선택성이 강해진다. 이는 오시머티닙의 전임상 결과에서도 확인이 된다.

〈그림19〉 EGFR TKI 별 분자 구조

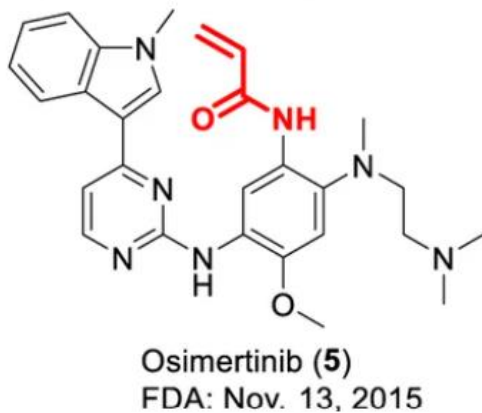
First generation EGFR tyrosine kinase inhibitors: Quinazoline-based, reversible



Second generation EGFR tyrosine kinase inhibitors: Quinazoline-based, irreversible



Third generation EGFR tyrosine kinase inhibitors: Indole pyrimidine-based, irreversible



자료 : Research Gate, 현대차증권

〈그림20〉 오시머티닙 전임상 EGFR 변이별 GI50 농도

A

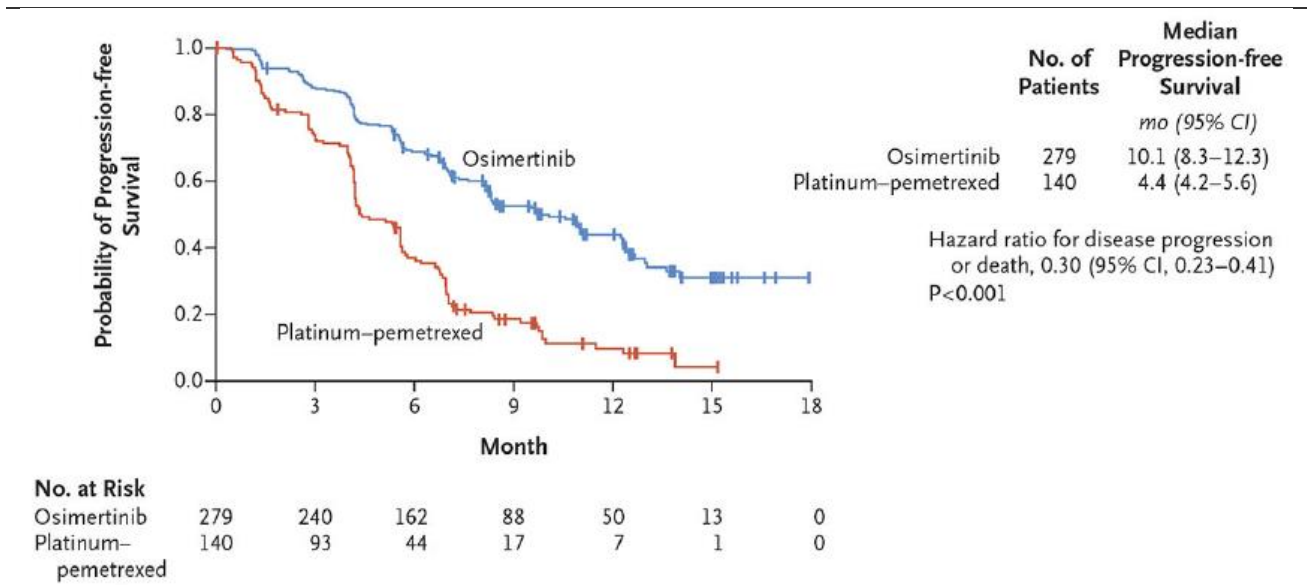
	H1975 (T790M/L858R)	PC-9 VanR (ex19del/T790M)	PC-9 (ex19del)	Calu 3 (WT)	NCI-H2073 (WT)
AZD9291	11 (6, 19)	40 (30, 54)	8 (7, 9)	650 (457, 924)	461 (230, 924)
Dacomitinib	335 (265, 424)	531 (465, 607)	0.4 (0.3, 1)	65 (37, 116)	54 (ND)
Afatinib	483 (403, 579)	679 (532, 868)	0.8 (0.7, 0.9)	71 (35, 144)	30 (9, 99)
Gefitinib	6962 (6304, 7688)	4232 (1998, 8965)	23 (20, 25)	1933 (1299, 2876)	200 (41, 974)
Erlotinib	6165 (5392, 7050)	5778 (4766, 7029)	28 (22, 36)	4101 (2732, 6156)	692 (193, 2478)

자료 : AACR, 현대차증권

EGFR TKI 별 세포 증식을 50% 억제하기 위해 필요한 세포 내 농도를 보면 1, 2세대 약물들이 왜 T790M 변이에서 유효성을 보이지 못했는지 알 수 있다. Del19 변이만 있을 때와 T790M 변이가 함께 있을 때를 비교했을 때 세포 증식 50% 수준을 억제하는데 필요한 세포 내 농도가 오시머티닙은 1세대 약물들이 각각 23nmol, 28nmol 수준에서 약 2,000~3,000배 수준으로 치솟고, 2세대 약물들은 역시 각각 0.4nmol, 0.8 nmol 수준에서 850~1,300배 수준의 농도가 더 필요하다. 이는 T790M 변이의 유무에 따라 타깃 결합력이 1세대 약물은 2,000배 이상, 2세대 약물은 850배 이상 떨어진다는 것을 의미한다.

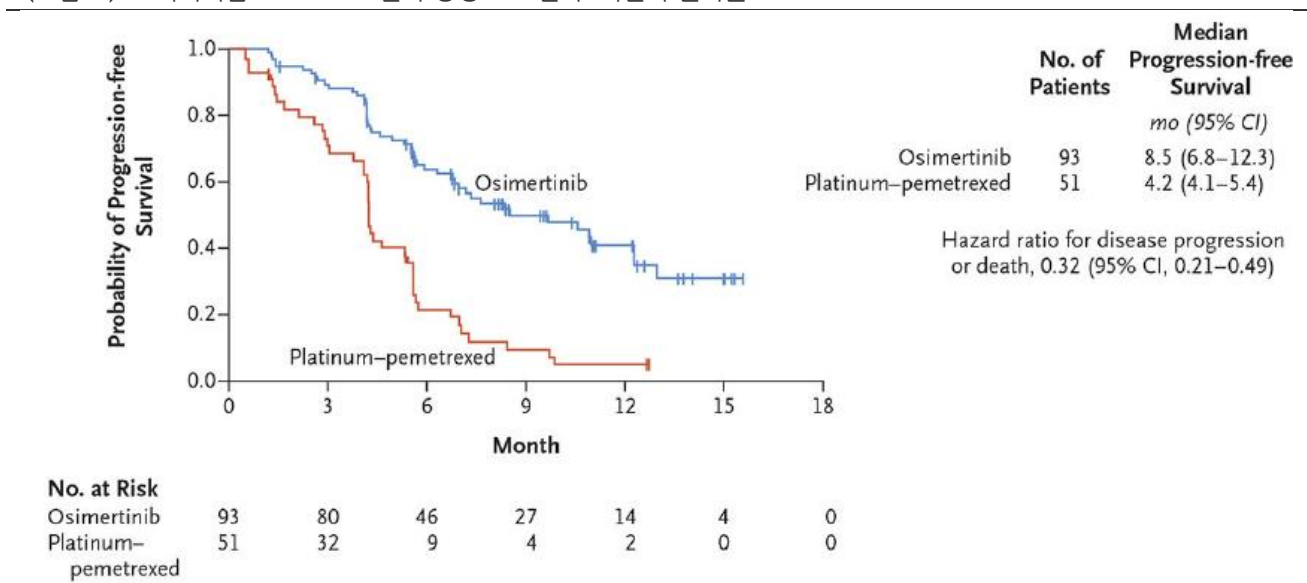
또한 정상적인 EGFR에 대한 GI50 농도를 비교했을 때 2세대 약물들이 1, 2세대와 오시머티닙 대비 매우 강하게 결합하는 것을 확인할 수 있다. 이로 인해 2세대 약물들의 독성이 매우 높았다는 것 역시 확인할 수 있다. 반면 오시머티닙은 T790M에 대한 결합력이 강하면서도 정상적인 EGFR에 대한 결합력은 낮은 것을 확인할 수 있다. 이러한 특성을 바탕으로 T790M 변이 양성 환자들을 대상으로 유효성을 확보하며 가속승인을 받았다.

〈그림21〉 오시머티닙 2LT790M 변이 양성 PFS 결과: 전체 환자군



자료 : WCLC 2026, 현대차증권

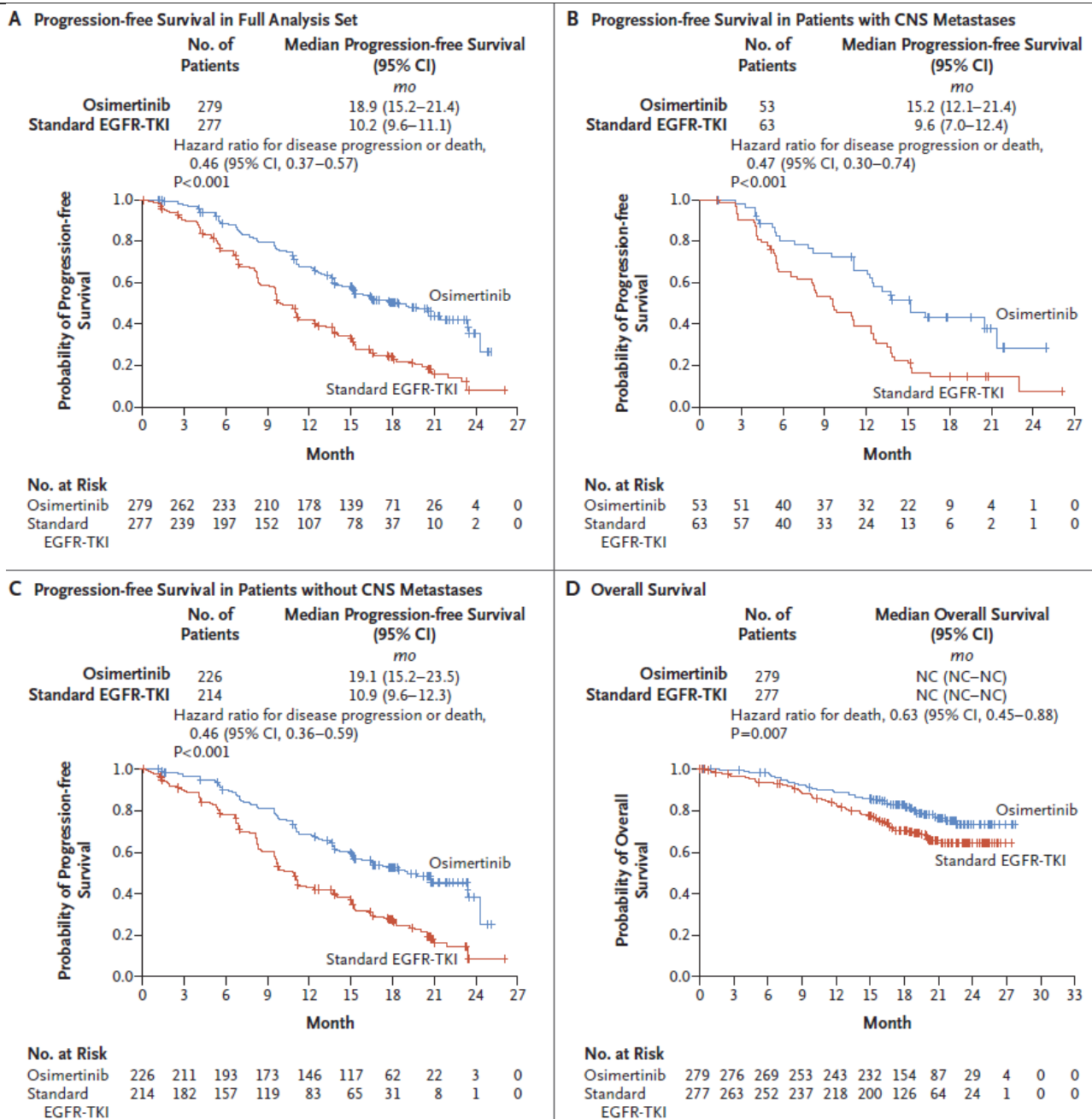
〈그림22〉 오시머티닙 2LT790M 변이 양성 PFS 결과: 뇌전이 환자군



자료 : WCLC 2026, 현대차증권

2차 치료제 가속승인에 그치지 않고 바로 1세대 약물과 대조 임상 3상에 들어갔다. 1세대 약물과의 대조 임상 3상에서 PFS 18.9개월 vs. 10.2개월($p<0.001$), OS 38.6개월 vs. 31.8개월($p=0.046$)으로 1세대 약물 대비 유효성 개선에 성공하면서 EGFR 변이 비소세포폐암 1차 치료제로 승인되었다.

〈그림23〉 오시메티닙 1L EGFR 변이 양성 1세대 TKI 대조 임상 결과: PFS



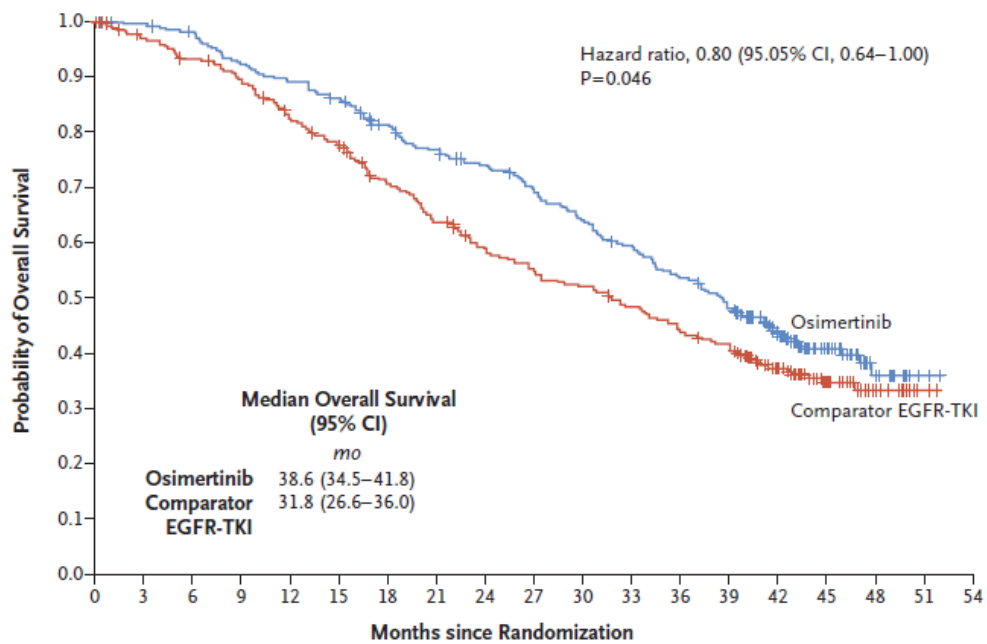
자료 : NEJM, 현대차증권

〈그림24〉 오시머티닙 1L EGFR 변이 양성 1세대 TKI 대조 임상 결과: ORR

End Point	Osimertinib (N=279)	Standard EGFR-TKI (N=277)
Type of response — no. (%)†		
Complete	7 (3)	4 (1)
Partial	216 (77)	206 (74)
Stable disease for ≥6 wk	47 (17)	46 (17)
Progression	3 (1)	14 (5)
Death	0	5 (2)
Could not be evaluated	6 (2)	7 (3)
Objective response rate — % of patients (95% CI)	80 (75–85)	76 (70–81)
Disease-control rate — % of patients (95% CI)‡	97 (94–99)	92 (89–95)

자료 : NEJM, 현대차증권

〈그림25〉 오시머티닙 1L EGFR 변이 양성 1세대 TKI 대조 임상 결과: OS



No. at Risk																			
Osimertinib	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
Comparator EGFR-TKI	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

자료 : NEJM, 현대차증권

〈그림26〉 오시메티닙 1L EGFR 변이 양성 1세대 TKI 대조 임상 결과: 안전성 프로파일

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Event	Osimertinib (N= 279)					Standard EGFR-TKI (N= 277)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>									
Any adverse event	273 (98)	34 (12)	144 (52)	83 (30)	6 (2)	271 (98)	22 (8)	125 (45)	103 (37)	11 (4)
Rash or acne†	161 (58)	134 (48)	24 (9)	3 (1)	0	216 (78)	110 (40)	87 (31)	19 (7)	0
Diarrhea	161 (58)	120 (43)	35 (13)	6 (2)	0	159 (57)‡	116 (42)	35 (13)	6 (2)	0
Dry skin†	100 (36)	87 (31)	12 (4)	1 (<1)	0	100 (36)	76 (27)	21 (8)	3 (1)	0
Paronychia†	97 (35)	52 (19)	44 (16)	1 (<1)	0	91 (33)	55 (20)	34 (12)	2 (1)	0
Stomatitis	80 (29)	65 (23)	13 (5)	1 (<1)	1 (<1)	56 (20)	47 (17)	8 (3)	1 (<1)	0
Decreased appetite	56 (20)	27 (10)	22 (8)	7 (3)	0	52 (19)	25 (9)	22 (8)	5 (2)	0
Pruritus	48 (17)	40 (14)	7 (3)	1 (<1)	0	43 (16)	30 (11)	13 (5)	0	0
Cough	46 (16)	34 (12)	12 (4)	0	0	42 (15)	25 (9)	16 (6)	1 (<1)	0
Constipation	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	35 (13)	28 (10)	7 (3)	0	0
Nausea	39 (14)	28 (10)	11 (4)	0	0	52 (19)‡	32 (12)	19 (7)	0	0
Fatigue	38 (14)	21 (8)	15 (5)	2 (1)	0	33 (12)	23 (8)	8 (3)	2 (1)	0
Dyspnea	35 (13)	24 (9)	10 (4)	1 (<1)	0	20 (7)‡	8 (3)	8 (3)	3 (1)	0
Anemia	34 (12)	19 (7)	12 (4)	3 (1)	0	25 (9)	18 (6)	4 (1)	3 (1)	0
Headache	33 (12)	26 (9)	6 (2)	1 (<1)	0	19 (7)	12 (4)	7 (3)	0	0
Vomiting	31 (11)	25 (9)	6 (2)	0	0	29 (10)	22 (8)	3 (1)	4 (1)	0
Upper respiratory tract infection	28 (10)	16 (6)	12 (4)	0	0	18 (6)	9 (3)	9 (3)	0	0
Pyrexia	28 (10)	27 (10)	1 (<1)	0	0	11 (4)	8 (3)	2 (1)	1 (<1)	0
Prolonged QT interval on ECG	28 (10)	11 (4)	11 (4)	5 (2)	1 (<1)	11 (4)	6 (2)	3 (1)	2 (1)	0
Aspartate aminotransferase elevation	26 (9)	18 (6)	6 (2)	2 (1)	0	68 (25)	38 (14)	18 (6)	12 (4)	0
Alopecia	20 (7)	17 (6)	3 (1)	0	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0	0
Alanine aminotransferase elevation	18 (6)	11 (4)	6 (2)	1 (<1)	0	75 (27)	31 (11)	19 (7)	21 (8)	4 (1)

* Listed are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in any group. Safety analyses included all the patients who received at least one dose of a trial drug (safety analysis set). Some patients had more than one adverse event. ECG denotes electrocardiography.

† This category represents a grouped term for the event. If a patient had multiple preferred-term events within a specific grouped-term adverse event, then the maximum grade (according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events) across those events was counted.

‡ In the standard EGFR-TKI group, there were two patients who had missing data on grade, one with diarrhea and one with nausea. In addition, there was one patient with grade 5 diarrhea and one patient with grade 5 dyspnea.

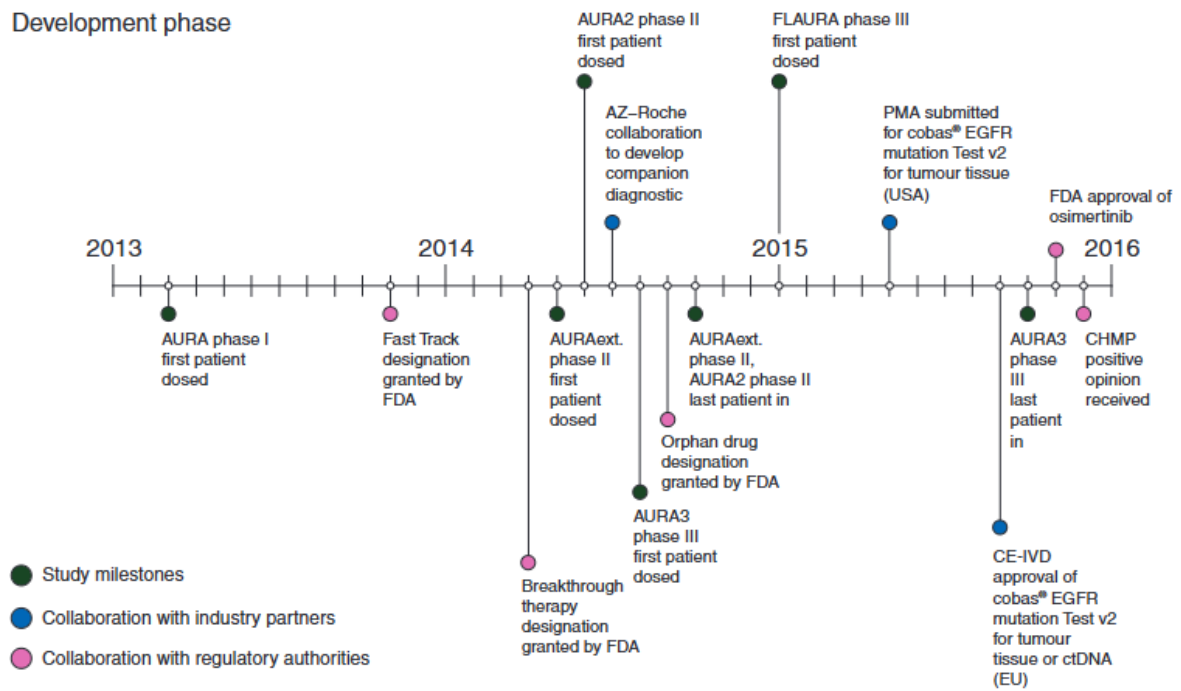
자료 : NEJM, 현대차증권

〈그림27〉 오시머티닙 개발 타임라인

A Discovery phase



B Development phase



자료 : Science Direct, 현대차증권

타그리소를 넘어 왕좌를 향해

왕좌를 위한 첫걸음: C797S 변이 양성 환자 대상 2L 가속승인

VRN11 역시 오시머티닙과 마찬가지로 표준 치료 이후 획득된 내성변이를 타깃하는 2차 치료 옵션으로 가속승인을 노린다. 3세대 약물 치료 이후 발생하는 내성변이는 C797S 변이로 3세대 치료를 받은 환자 중 약 10% 수준에서 발생한다. C797S 변이는 2세대 약물과 오시머티닙이 공유결합하는 C797 부분에 변이가 발생한 것으로 C797에 공유 결합하는 약물들은 타깃할 수 없는 표적이다.

현재 C797S 변이 양성을 특정해서 승인을 받은 치료 옵션은 없는 상황이다. 1차 치료에서 오시머티닙 치료 이후 진행된 환자들의 2차 치료 옵션은 아미반타맙 + 화학항암제 병용과 화학항암제 단독 요법이다. 2차 옵션의 유효성과 안전성 데이터는 MARIPOSA-2 임상 결과에서 직접 비교가 가능하다.

〈그림28〉 MARIPOSA-2 유효성 결과

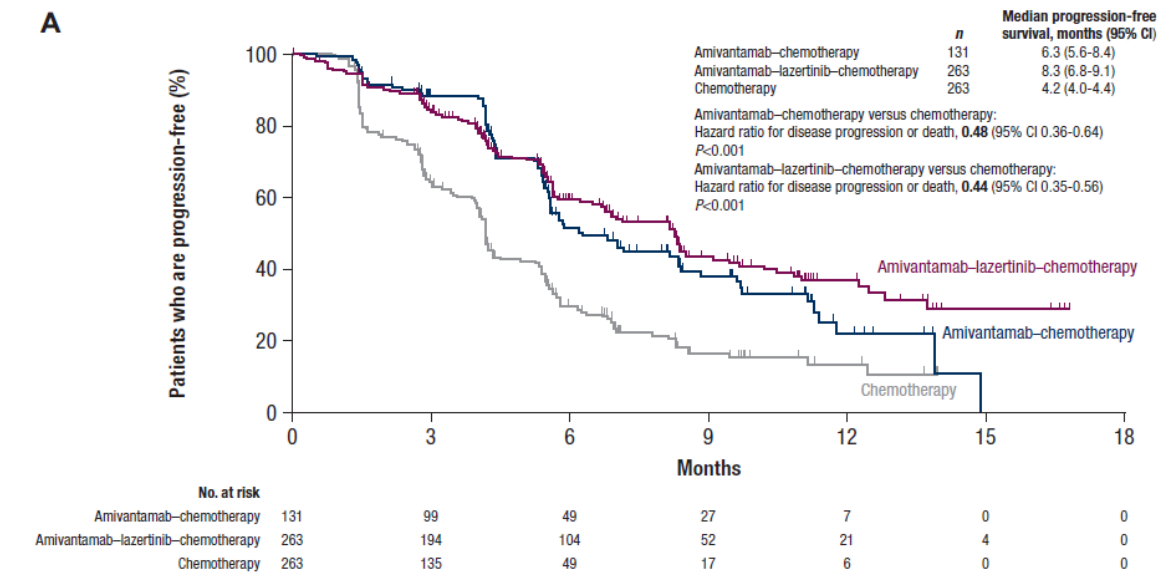


Table 2. Key efficacy endpoints by blinded independent central review

Endpoint	Chemotherapy (n = 263)	Amivantamab-chemotherapy (n = 131)	Amivantamab-lazertinib-chemotherapy (n = 263)
Progression-free survival			
No. of months, median (95% CI)	4.2 (4.0-4.4)	6.3 (5.6-8.4)	8.3 (6.8-9.1)
% of patients progression-free at 6 months (95% CI)	30 (23-36)	51 (41-60)	59 (52-65)
% of patients progression-free at 12 months (95% CI)	13 (8-20)	22 (12-34)	37 (29-45)
Objective response rate, ^a % (95% CI)	36 (30-42)	64 (55-72)	63 (57-69)
Duration of response ^a			
No. of months, median (95% CI) ^b	5.6 (4.2-9.6)	6.9 (5.5-NE)	9.4 (6.9-NE)
Intracranial progression-free survival			
No. of months, median (95% CI)	8.3 (7.3-11.3)	12.5 (10.8-NE)	12.8 (11.1-14.3)
% of patients progression-free at 6 months (95% CI)	66 (59-72)	78 (69-85)	79 (74-84)
% of patients progression-free at 12 months (95% CI)	34 (23-45)	50 (35-64)	54 (45-63)

자료 : WCLC 2026, 현대차증권

MARIPOSA-2이 결과에 따르면 아미반타맙 + 화학항암제 요법의 PFS는 6.3개월, ORR 64%였으며, 화학항암제 요법은 PFS 4.2개월, ORR 36% 수준이었다. 다만, 아미반타맙 + 화학항암제 병용요법은 안전성에서 상당한 부담이 있다. Grade 3 이상 부작용 발생환자가 72%였으며 투약 용량을 줄인 환자가 41%, 투약을 중단한 환자가 18%로 확인되었다.

〈그림29〉 MARIPOSA-2안전성 결과

Table 3. Treatment-emergent adverse events						
Event, n (%)	Chemotherapy (n = 243)		Amivantamab—chemotherapy (n = 130)		Amivantamab—lazertinib—chemotherapy (n = 263)	
Any event	227 (93)		130 (100)		263 (100)	
Grade ≥3	117 (48)		94 (72)		242 (92)	
Any serious event	49 (20)		42 (32)		137 (52)	
Any event resulting in death	3 (1)		3 (2)		14 (5)	
Any event leading to:						
Interruptions of any study agent	81 (33)		84 (65)		202 (77)	
Reductions of any study agent	37 (15)		53 (41)		171 (65)	
Discontinuations of any study agent	9 (4)		24 (18)		90 (34)	
Adverse events ^a	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3
Neutropenia ^b	101 (42)	52 (21)	74 (57)	59 (45)	181 (69)	144 (55)
Thrombocytopenia ^b	72 (30)	22 (9)	57 (44)	19 (15)	158 (60)	96 (37)
Infusion-related reaction	1 (0.4)	0	76 (58)	7 (5)	148 (56)	9 (3)
Anemia	97 (40)	23 (9)	51 (39)	15 (12)	141 (54)	48 (18)
Paronychia	1 (0.4)	0	48 (37)	3 (2)	133 (51)	11 (4)
Nausea	90 (37)	2 (1)	58 (45)	1 (1)	131 (50)	16 (6)
Rash	12 (5)	0	56 (43)	8 (6)	126 (48)	17 (6)
Stomatitis	21 (9)	0	41 (32)	1 (1)	120 (46)	24 (9)
Leukopenia	68 (28)	23 (9)	37 (28)	26 (20)	106 (40)	71 (27)
Hypoalbuminemia	21 (9)	1 (0.4)	29 (22)	3 (2)	104 (40)	12 (5)
Constipation	72 (30)	0	50 (38)	1 (1)	96 (37)	3 (1)
Decreased appetite	51 (21)	3 (1)	40 (31)	0	85 (32)	7 (3)
Peripheral edema	15 (6)	0	42 (32)	2 (2)	85 (32)	1 (0.4)
Vomiting	42 (17)	1 (0.4)	32 (25)	1 (1)	76 (29)	10 (4)
Fatigue	47 (19)	4 (2)	36 (28)	4 (3)	69 (26)	15 (6)
Diarrhea	16 (7)	1 (0.4)	18 (14)	1 (1)	68 (26)	10 (4)
Asthenia	40 (16)	5 (2)	34 (26)	1 (1)	67 (25)	14 (5)
Dermatitis acneiform	7 (3)	0	26 (20)	5 (4)	62 (24)	17 (6)
Alanine aminotransferase increased	67 (28)	10 (4)	26 (20)	7 (5)	55 (21)	14 (5)
Hypokalemia	15 (6)	6 (2)	24 (18)	6 (5)	55 (21)	16 (6)
COVID-19	25 (10)	0	27 (21)	2 (2)	44 (17)	0
Hypocalcemia	9 (4)	0	16 (12)	1 (1)	44 (17)	3 (1)
Aspartate aminotransferase increased	57 (23)	0	19 (15)	1 (1)	43 (16)	7 (3)
Hyponatremia	16 (7)	2 (1)	13 (10)	5 (4)	42 (16)	10 (4)
Pruritus	17 (7)	0	20 (15)	0	30 (11)	0
Adverse events of special interest	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3
Rash ^c	30 (12)	0	92 (71)	13 (10)	197 (75)	40 (15)
Venous thromboembolism ^d	11 (5)	7 (3)	13 (10)	3 (2)	58 (22)	17 (6)
Interstitial lung disease ^e	0	0	2 (2)	1 (1)	7 (3)	5 (2)

자료 : WCLC 2026, 현대차증권

또 한 가지 주목할만한 점은 MARIPOSA-2의 내성기전별 하위분석을 보면 2차적인 EGFR 변이가 나타난 환자군에서는 아미반타맙 + 화학항암제 병용요법이 화학항암제 단독 대비 통계적 유의성을 확보하지 못했다는 점이다. 물론 2차적인 EGFR 변이가 C797S만 있는 것은 아니나 추가적인 EGFR 변이 발생시 아미반타맙 + 화학항암제 병용 요법의 유효성이 떨어진다는 것을 유추해볼 수 있다.

〈그림30〉 MARIPOSA-2 내성기전별 하위분석 결과

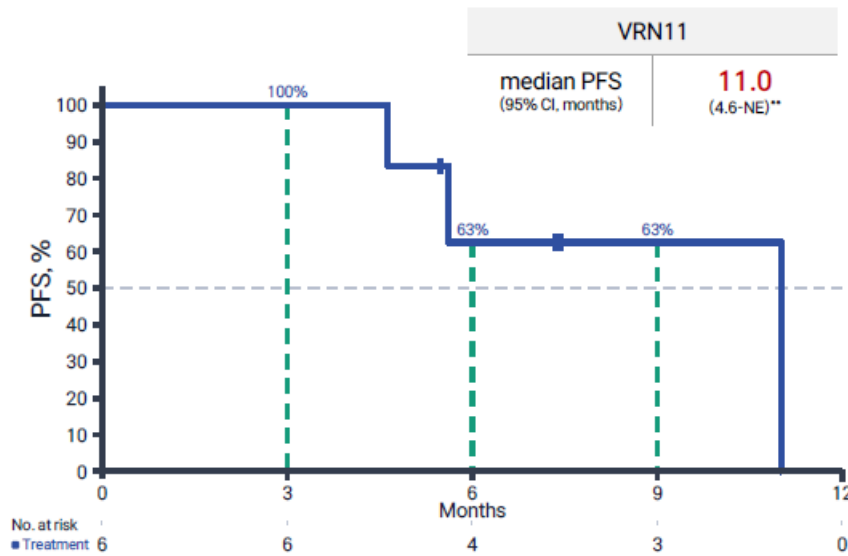
	Ami-chemo, chemo (n)	Ami-chemo vs chemo, mPFS (mo)	HR (95% CI); P value
Detectable baseline ctDNA	104, 195	5.9 vs 4.2	0.49 (0.36–0.68); <0.001
TP53 co-mutation	59, 127	5.6 vs 4.1	0.63 (0.44–0.92); 0.014
METamp present	12, 30	4.4 vs 3.1	0.51 (0.24–1.11); 0.078
Secondary EGFR resistance mutations present	15, 39	5.7 vs 5.0	0.55 (0.26–1.19); 0.125
Secondary EGFR resistance mutations absent	89, 156	6.2 vs 4.2	0.47 (0.34–0.67); <0.001
EGFR/MET dependent	27, 62	5.5 vs 4.1	0.57 (0.33–0.99); 0.042
EGFR/MET independent	39, 41	5.6 vs 3.9	0.54 (0.31–0.94); 0.025
Unknown	38, 92	9.7 vs 4.2	0.31 (0.17–0.56); <0.001
Independent + unknown	77, 133	7.0 vs 4.2	0.47 (0.32–0.68); <0.001

자료 : ASCO 2025, 현대차증권

이번 WCLC 2026에서 VRN11의 C797S 양성 변이 환자의 PFS 데이터가 공개되었다. C797S 양성 환자 7명 중 160mg 이상 투약한 환자 6명에 대해서만 유효성 분석을 진행한 결과 이진 하나, 데이터가 상당히 일관되게 확인되고 있다. 6명 환자 모두 40% 이상의 종양 감소를 일관되게 보이며 PR을 달성했으며, PFS는 11개월을 달성했다. 뿐만 아니라 투약 이후의 ctDNA 검사에서 C797S 변이가 모두 소실된 것이 확인되었다.

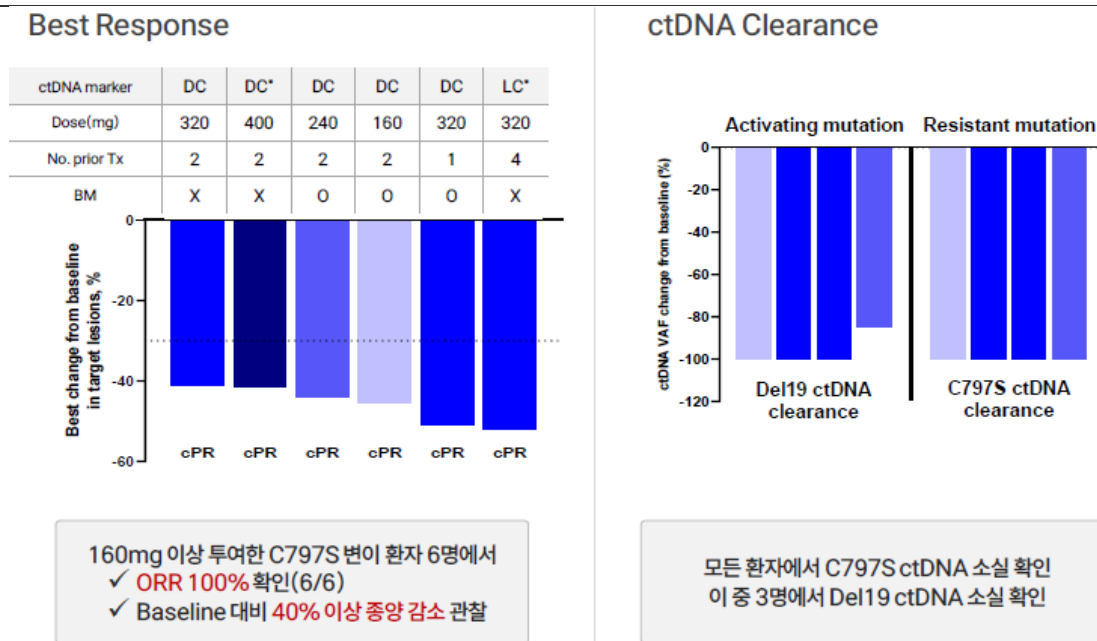
안전성에서도 2차 표준옵션이 아미반타맙 + 화학항암제 요법 대비 월등히 우월한 결과를 보여주었다. 1a상 480mg 이하 전체 환자 67명 중 단 3%의 환자에서만 Grade 3 이상 부작용이 확인되었으며 용량을 줄인 환자는 6%, 투약을 중단한 환자는 없었다. 또한 320mg 이상 용량에서 6개월 이상 투약한 환자군에서도 Grade 3 이상 부작용은 발견되지 않았다.

〈그림31〉 VRN11 C797S 변이 양성 환자 PFS



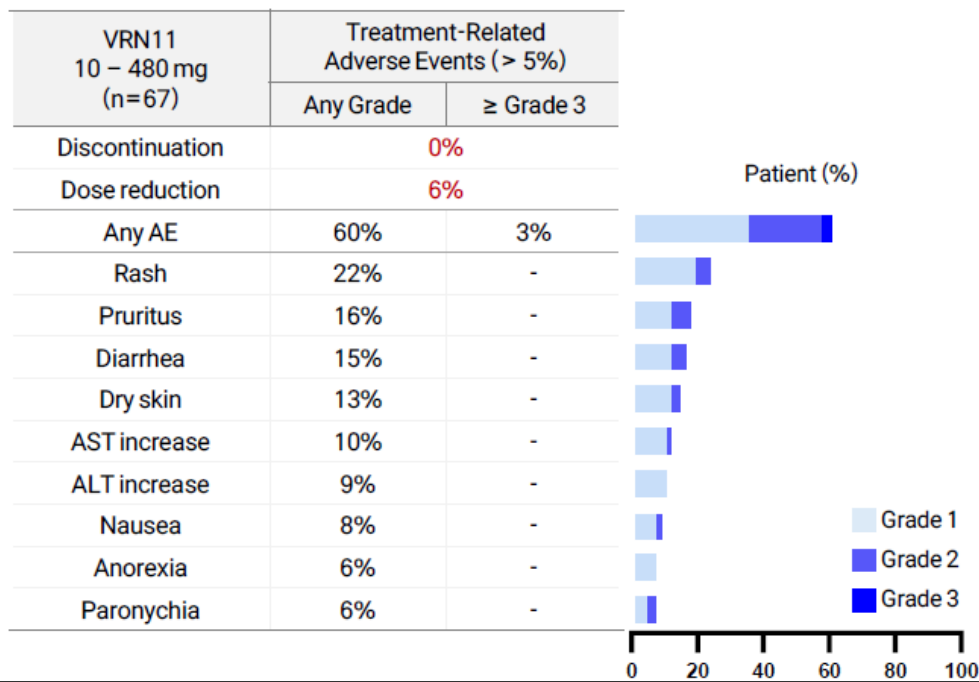
자료 : WCLC 2026, 현대차증권

〈그림32〉 VRN11 C797S 변이 양성 환자 ORR 및 ctDNA 검사 시 C797S 변이 소실률



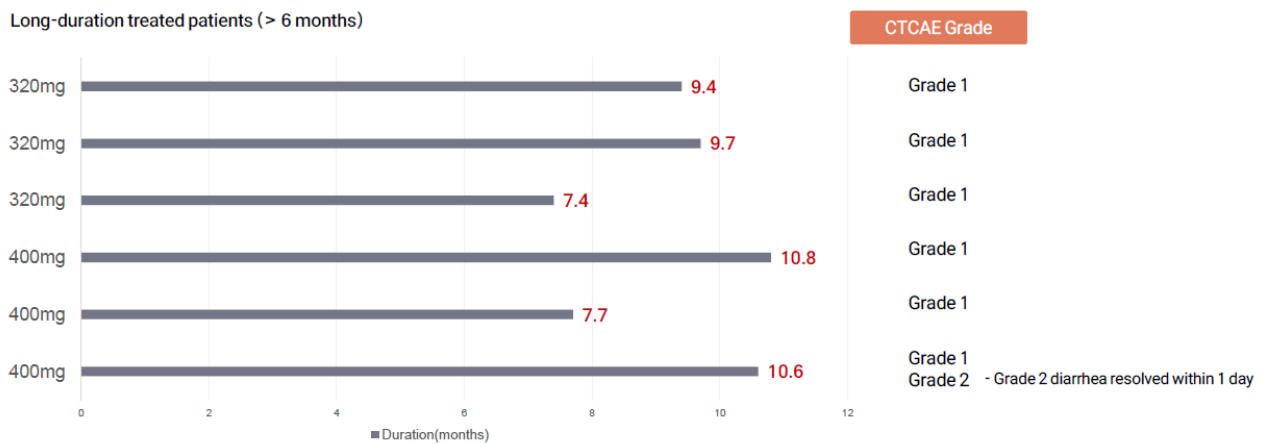
자료 : WCLC 2026, 현대차증권

〈그림33〉 VRN11 1a상 전체 환자군에서의 안전성 데이터



자료 : WCLC 2026, 현대차증권

〈그림34〉 VRN11 320mg 이상, 6개월 이상 투약군에서도 안전성 확인



자료 : 보로노이, 현대차증권

결론적으로 현재 C797S 변이에 대한 뚜렷한 치료 옵션은 부재한 상황에서 현재 2차 치료제 이미반타맙 + 화학항암제 대비 유효성과 안전성 개선 가능성을 상당 부분 시사하고 있다. 또한 현재 개발 중인 4세대 EGFR TKI 파이프라인들과 비교했을 때도 우월한 유효성 및 안전성을 보여주고 있다. 따라서 1b/2상 결과 확보 이후 FDA 가속승인을 들어갈 수 있을 것으로 전망된다.

〈표4〉 4세대 EGFR TKI 파이프라인 C797S 변이 양성 환자군에서의 유효성 및 안전성 비교

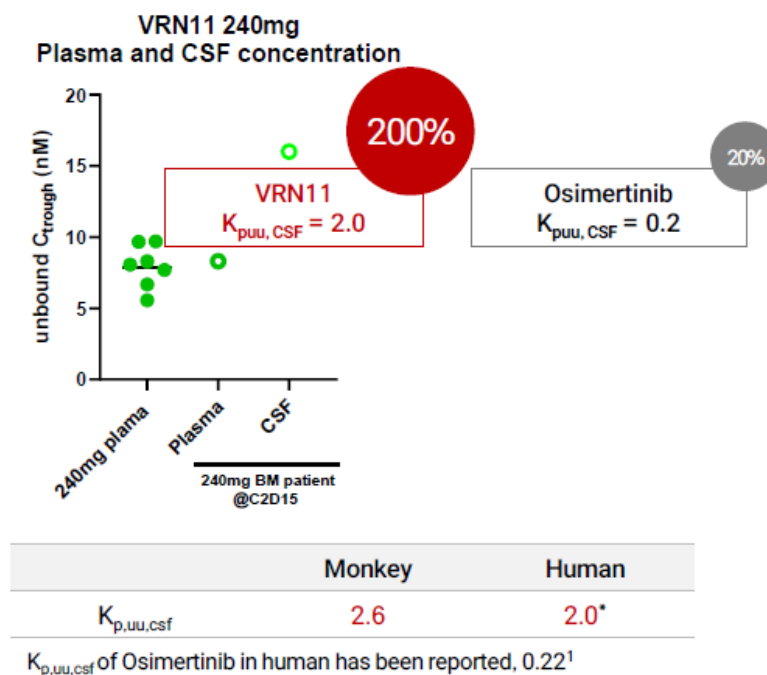
	VRN11	DZD6008	BH-30643	HS-10504		Silevertinib (BDTX-1535)
				300mg	400mg	
임상단계	1 상	1 상	1 상	1 상	1 상	2 상
ORR	100% (6/6)	42.9% (9/21) (60mg)	43.8% (14/32)	31.8%	52.9%	36.4% (12/33) (200mg)
≥G3 TRAE	3%	보고되지 않음	20%	35.3%	65.7%	35%
Dose reduction	6%	보고되지 않음	16%	보고되지 않음	42.9%	32%

자료 : 각 사, 현대차증권

3세대를 능가할 CNS 유효성

오시머티닙은 기존 1, 2세대 약물 대비 CNS 유효성이 개선된 결과를 보여주었으나, CNS 내 유효성이 충분하다고 보기는 어렵다고 판단된다. 뇌 유리농도는 혈장 내 유리농도와 혈액과 뇌 사이의 약물 분포 비율 상수인 $K_{p,uu}$ 에 따라 결정된다. 오시머티닙의 연수막 전이 (LM) 임상에서는 오시머티닙의 $K_{p,uu}$ 가 0.16-0.22 수준으로 보고된다. 즉, 혈액 농도 대비 20% 수준만 뇌로 들어간다는 의미이다.

〈그림35〉 240mg 투약 환자에서 확인한 혈장 대비 뇌척수액 내 유리 약물 계수



자료 : 보로노이, 현대차증권

이는 오시머티닙의 임상 결과에서도 나타난다. CNS ORR 87%, CR16%, 24개월 누적 CNS 진행 환자 비율 23%라는 데이터는 “잘 반응하지만 완전관해는 적고 신규 병변이 계속 생긴다”는 의미로 해석된다. 이는 3세대 ALK TKI 롤라티닙과 비교했을 때 더 잘 드러난다. 롤라티닙은 1세대 ALK TKI 크리조티닙 대비 CNS에서의 유효성을 극적으로 개선한 것으로 잘 알려져 있다.

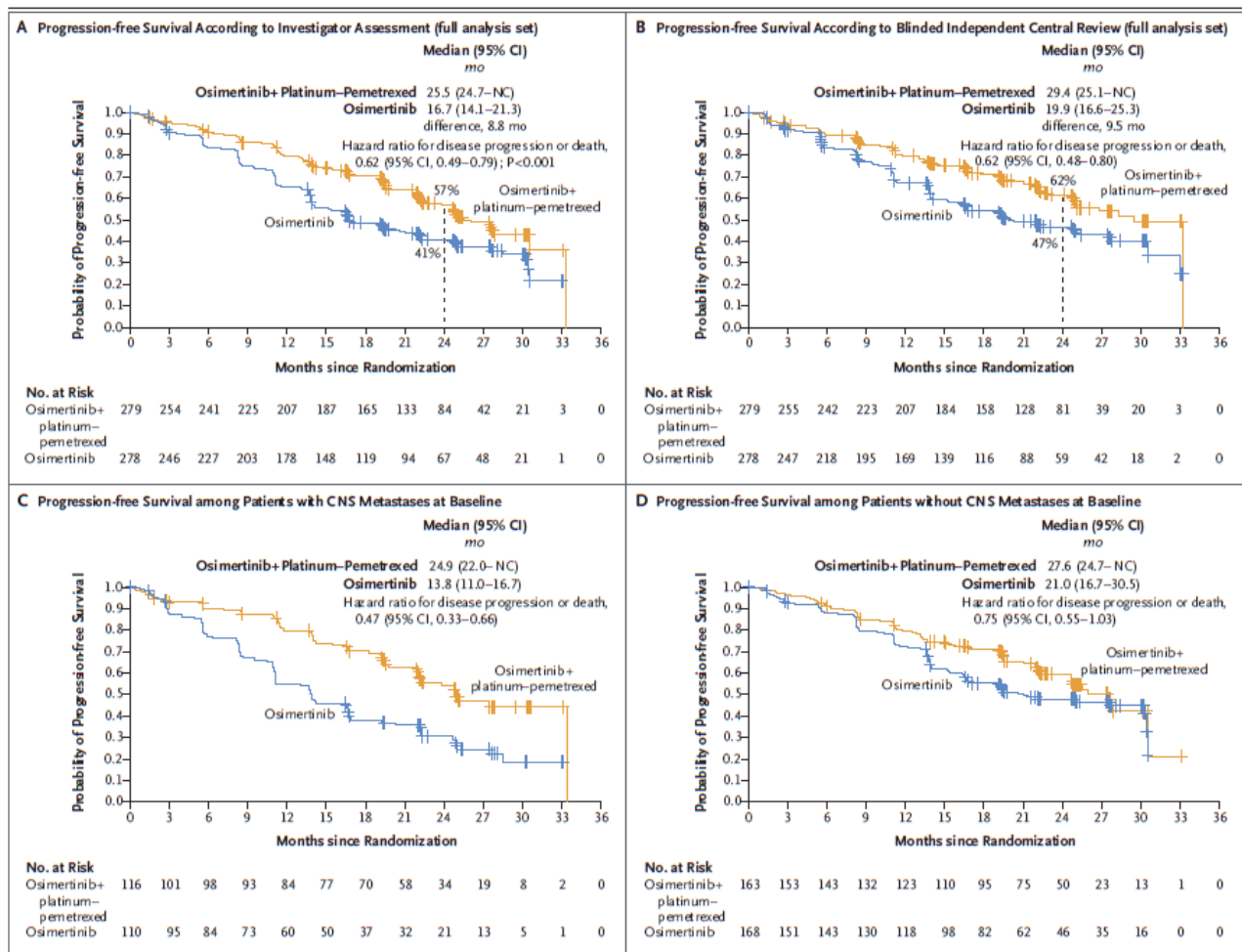
롤라티닙의 $K_{p,uu}$ 는 0.77로 측정가능 병변 기준으로 CNS ORR 82%, CR71%, 12개월 누적 CNS 진행 환자 비율 7%로 오시머티닙과 비교했을 때 반응률(ORR)은 비슷한데 반응의 깊이(CR)에서는 큰 차이를 보인다.

〈표5〉 FLAURA2 뇌전이 환자 하위분석

지표	오시메티닙 단독	오시메티닙 + 화학항암제
전신 PFS, 뇌전이 환자	13.8 개월	24.9 개월
CNS ORR / CR (cFAS, 비측정 병변 포함)	69% / 43%	73% / 59%
CNS ORR / CR (cEFR, 측정가능 병변만)	87% / 16%	88% / 48%
CNS PFS (cFAS)	27.6 개월	30.2 개월
누적 CNS 진행, 24 개월	23%	9%
신규 CNS 병변 발생	5%	4%

자료 : NEJM, 현대차증권

〈그림36〉 오시메티닙 FLAURA2 PFS 결과



자료 : NEJM, 현대차증권

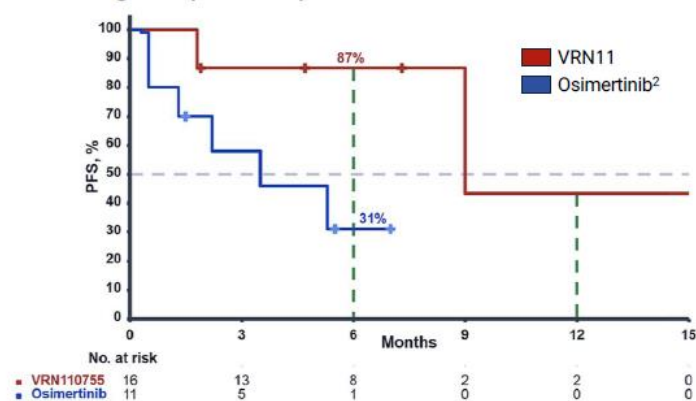
오시머티닙의 CNS 유효성 부족은 PFS에서도 관찰된다. 톨라티닙은 뇌전이 여부에 따른 PFS 격차가 거의 없다. 오시머티닙의 경우 FLAURA2의 뇌전이 하위환자군 분석에서도 뇌전이가 없는 환자군에서의 PFS는 21개월, 뇌전이가 있는 환자군에서의 PFS는 13.8개월로 약 7개월 차이가 난다.

반면, VRN11의 경우 $K_{p,uu}$ 가 2이기 때문에 혈중에서의 약물 농도보다 뇌에서의 약물 농도가 2배 많다. 이게 가능한 이유는 VRN11은 기질(Substrate)이 아니기 때문이다. 뇌혈관장벽에는 MDR1(P-gp 펌프)이라는 배출 펌프가 있는데 기질을 뇌 밖으로 밀어내는 작용을 한다. VRN11은 거기서 그치지 않고 MDR1을 억제한다. 즉 VRN11은 "배출을 안 당한다"에 그치지 않고 배출 펌프가 작동하지 못하게 막아 유입이 더 잘 되게 만든다.

이는 실제로 전임상 및 임상 데이터로 확인된다. 내성 변이 음성 환자군에서의 두개 내 PFS를 비교했을 때 오시머티닙은 3.5개월, VRN11은 9개월로 확인이 되었다. 다만, 이는 각각 다른 임상에서의 결과를 가져온 것이기 때문에 환자군의 baseline에 따라 해석일 달라질 수 있다. 마우스 모델에서도 두개 내 종양에 대한 억제력이 오시머티닙보다 더 뛰어난 결과를 보여 주고 있다.

〈그림37〉 타깃 변이 음성 환자에서의 두개내 PFS 비교

[biomarker-negative pts] Comparison of iPFS From Published Studies



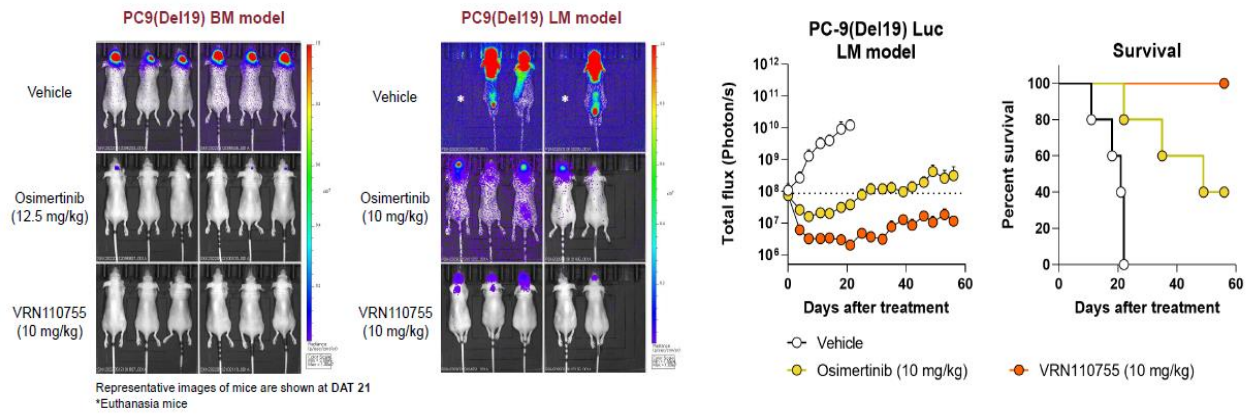
✓ 15 patients previously treated with 3rd-gen. EGFR TKIs (15/16)

Efficacy in BM patients

With baseline BM	VRN11 (≥ 160 mg, C797S negative)	Osimertinib ^{1,2} (T790M negative)
iPFS	9.0 months (9.0-NR)	3.5 months (1.0-NR)

자료 : WCLC 2026, TREM 2020, 현대차증권

〈그림38〉 VRN11 전임상: 마우스 모델 두개 내 종양 억제력 비교

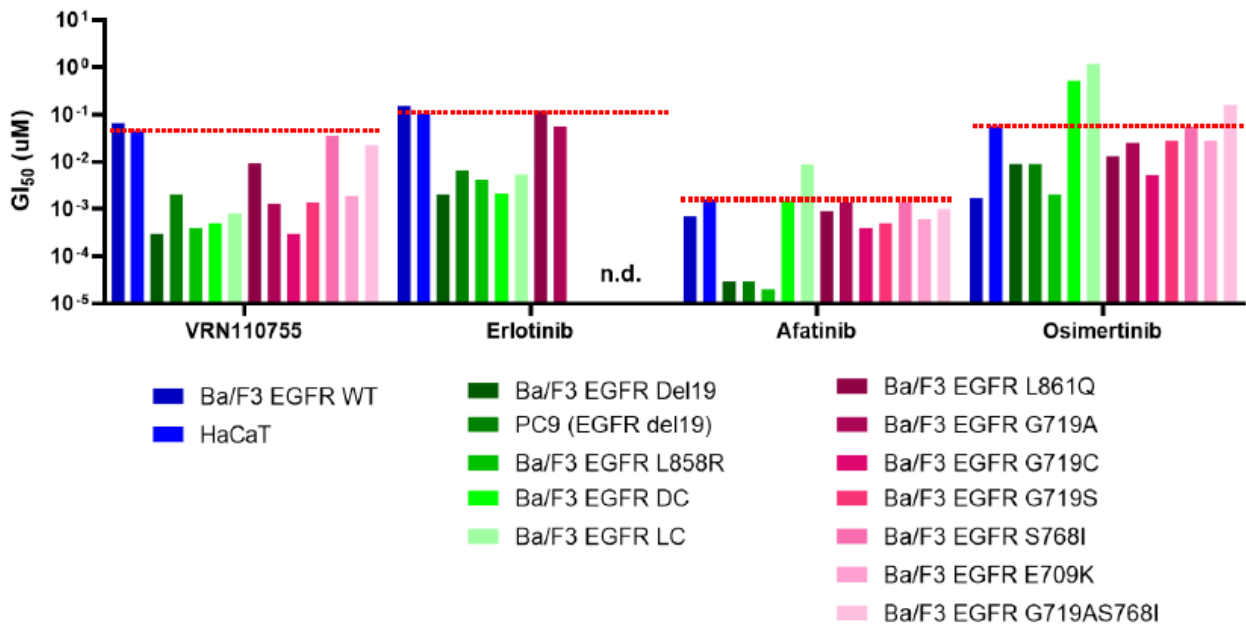


자료 : WCLC 2026, 현대차증권

1L을 위한 마지막 퍼즐: Classic 변이에 대한 억제력과 T790M까지 잡는다면

앞서 오시머티닙의 전임상 결과에서 기존 세대 약물 대비 개선된 EGFR 선택성을 봤던 것과 동일하게 VRN11을 살펴보자. 기존 약물 대비 정상 EGFR 억제 농도에 비해 EGFR 변이에 대한 억제 농도가 훨씬 낮은 것을 확인할 수 있다. 특히 오시머티닙 대비했을 때 EGFR Classic 변이인 Del19과 L858R에 대한 선택성이 우월함을 확인할 수 있다.

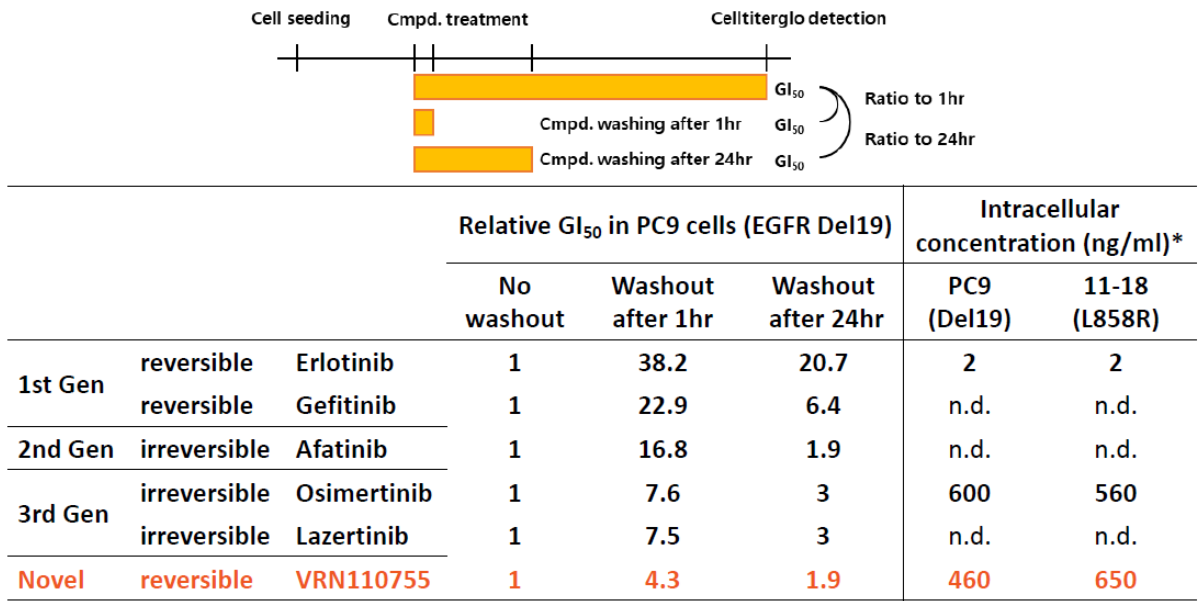
〈그림39〉 VRN11의 우월한 EGFR 변이 선택성



자료 : WCLC 2023, 현대차증권

다음으로는 Del19 변이에 얼마나 빠르고 강하게 결합하는지를 본 약물 세척 시험이다. 투약 이후 씻어내지 않은 세포주 대비 1시간 이후 씻어낸 세포주와 24시간 이후 세척한 세포주에서 세포 증식을 얼마나 억제했는지를 비교한다. 1세대 비공유결합 약물은 세척 시 떨어져 나가기 때문에 세포 증식을 억제하지 못하는 것을 볼 수 있다. 다만 VRN11은 비공유결합임에도 불구하고 공유결합하는 2, 3세대 약물보다 더 빠르고 강하게 결합하는 것을 확인할 수 있다.

〈그림40〉 약물 세척 시험 결과



자료 : WCLC 2023, 현대차증권

결론적으로 전임상 결과로 미루어 보았을 때 VRN11은 EGFR 변이에 대한 선택성이 강하고, 비공유결합 방식임에도 불구하고 공유결합 방식의 약물들보다 타깃 변이에 더 빠르고 강하게 결합한다는 것을 알 수 있다. 이러한 EGFR 변이에 대한 높은 선택성으로 인해 1a상에 서의 320mg 이상의 용량에서도 낮은 부작용을 유지하는 것으로 판단된다.

현재 오시머티닙이 1차 치료제가 되면서 T790M 변이 검출이 크게 감소했으나, VRN11이 치료 이력이 없는 환자들을 대상으로 처방되었을 때는 T790M 변이가 다시 증가할 수 있다. 다만 T790M 변이 발생 시 결합력이 급감하는 1, 2세대 약물들과는 달리 VRN11은 순수한 T790M 변이 결합력을 보여줄 것으로 기대된다.

〈그림41〉 T790M 변이에서도 순수한 결합력을 보이는 VRN11

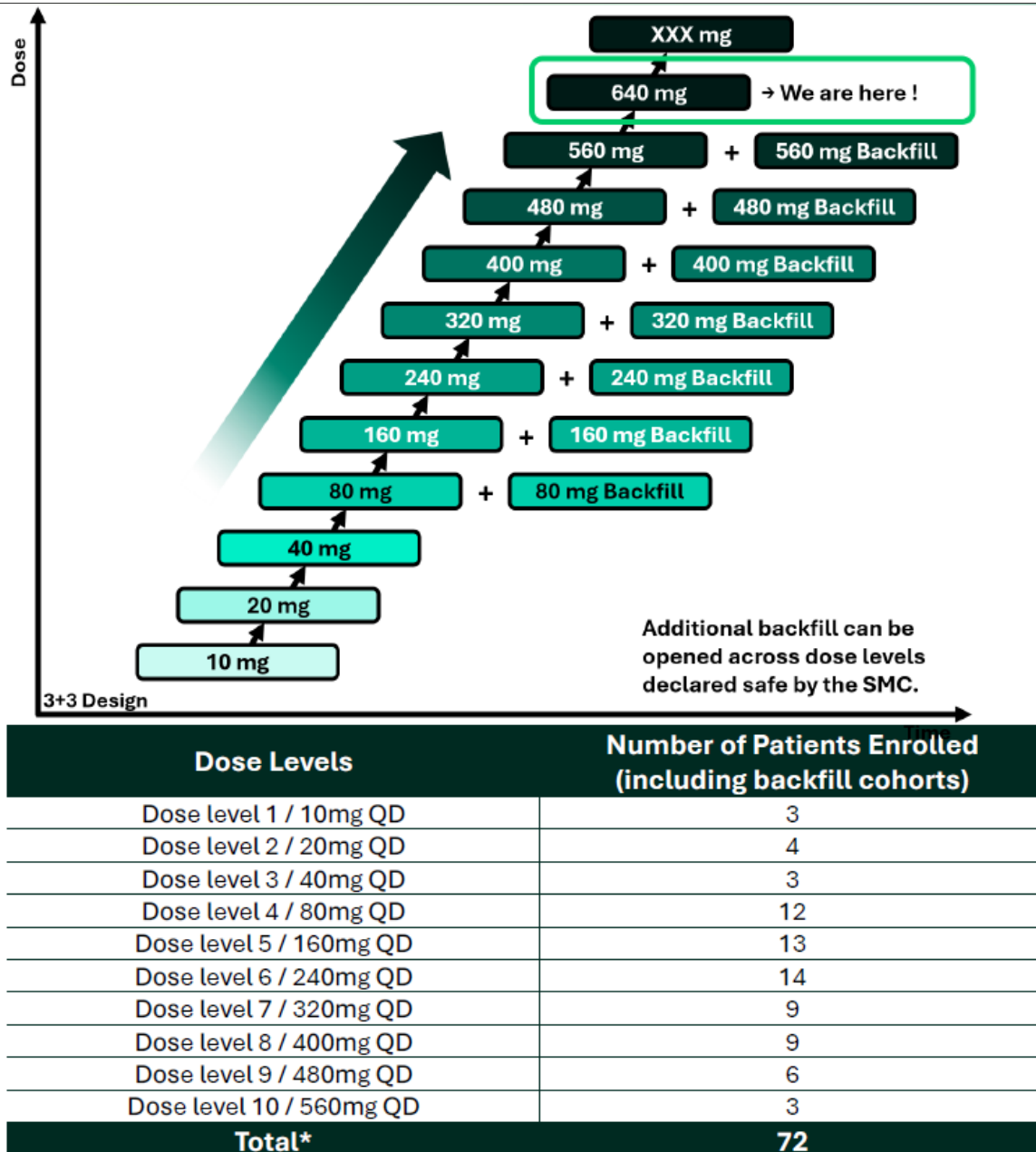
Catalytic IC ₅₀ (nM)	Driver	Resistance		Uncommon		
TKI	Del19	Del19-T790M	Del19-C797S	L861Q	G719S	L718Q
1G Erlotinib	3	1,390	<1.0	<1.0	2	34.1
3G Osimemrtinib	2.8	0.8	240	<1.0	10.3	292
VRN110755	3.6	7.1	<1.0	<1.0	<1.0	3

자료 : AOS 2025, 현대차증권

1b/2상 나이프 환자 대상 임상 개시, 본격임 시작

VRN11은 현재 1a상에서 560mg 용량까지 총 72명의 환자들을 대상으로 투약을 진행했으며, 9월 15일 WCLC 2026에서 10~480mg 용량을 투약한 67명의 환자에 대한 데이터를 발표했다. 현재 640mg까지 용량 증량할 계획이며 추후 560mg, 640mg 투약 환자에 대한 데이터 공개가 기대되는 상황이다.

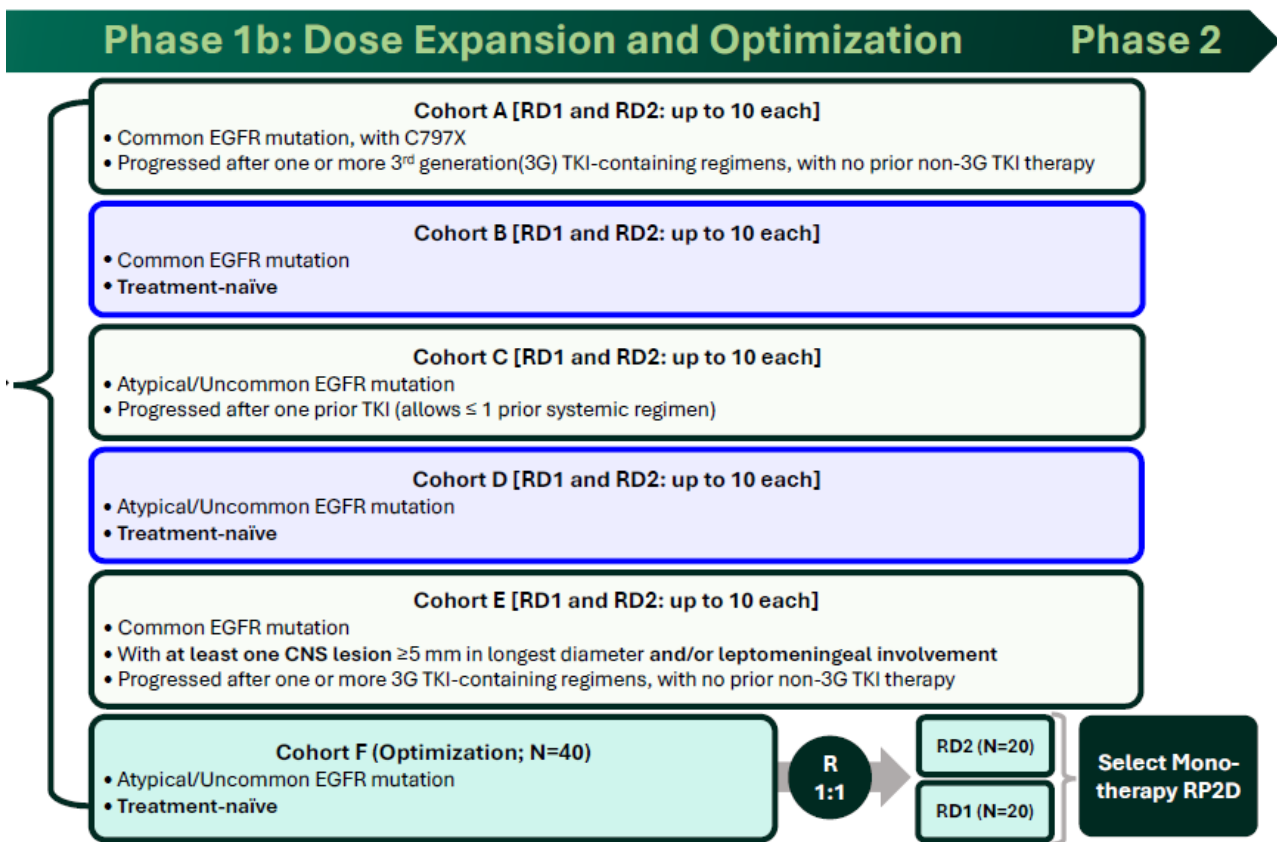
〈그림42〉 VRN11 임상 1a상 디자인



자료 : WCLC 2026, 현대차증권

현재 호주와 홍콩, 싱가포르, 말레이시아, 태국에서 1b상을 개시했으며, 치료 이력이 없는 환자들을 대상으로도 임상을 진행한다. 현재 저용량은 320mg으로 확정이 된 상황이며, 고용량은 아직 확정이 되지 않았으나 뛰어난 안전성을 고려했을 때 640mg가 선정될 가능성이 높을 것으로 판단된다. 각 코호트 당 저용량 10명, 고용량 10명 최대 20명의 환자를 모집할 계획이며, 무엇보다 1차 치료제로서의 가능성을 확인할 수 있는 데이터 발표가 기대된다.

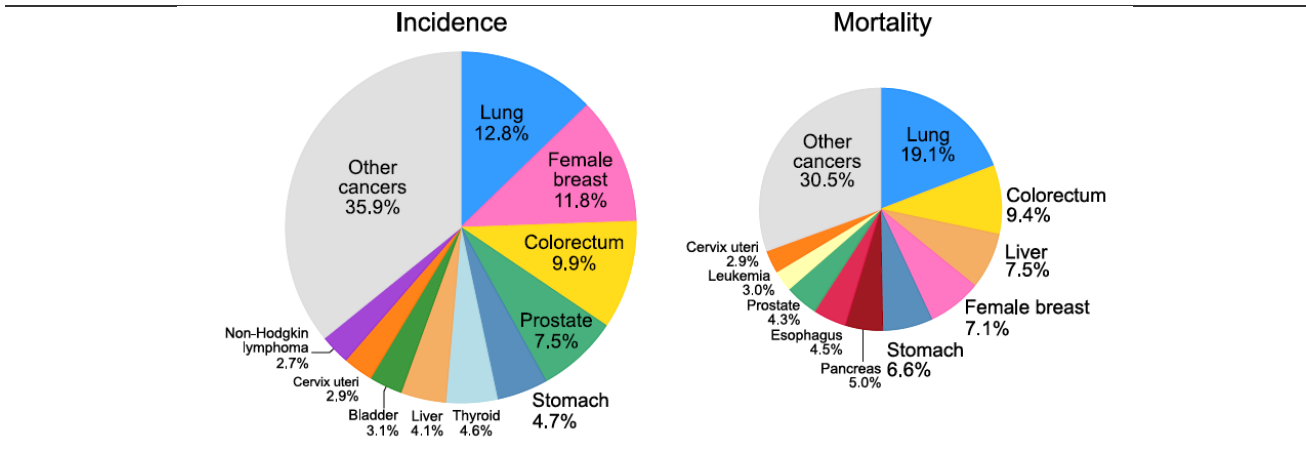
〈그림43〉 VRN11 임상 1b상 디자인



자료 : WCLC 2026, 현대차증권

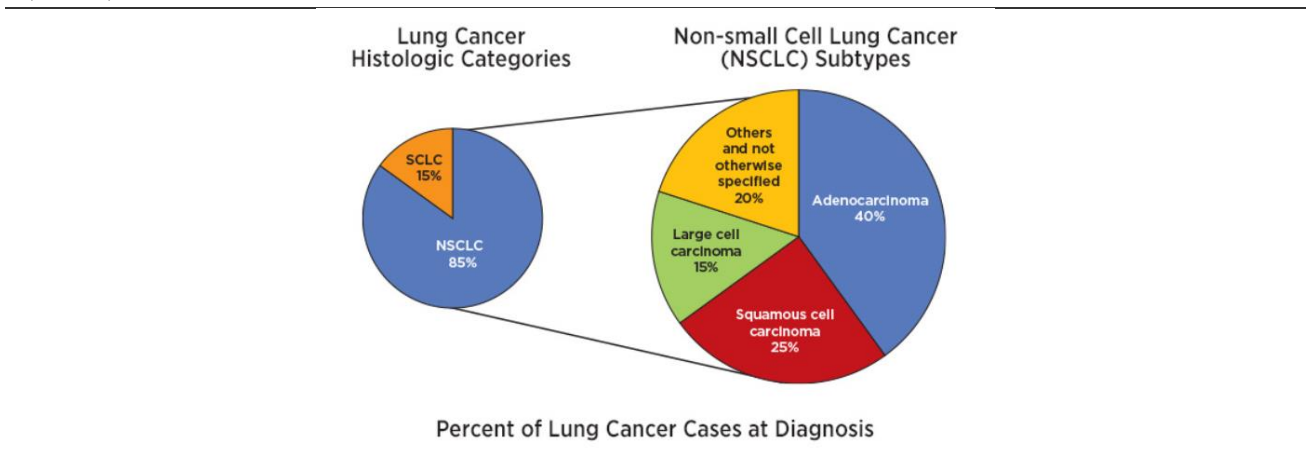
Appendix

〈그림44〉 2024년 암종별 신규 환자 및 사망 환자 발생 비중



자료 : GLOBAL CANCER STATISTICS 2024, 현대차증권

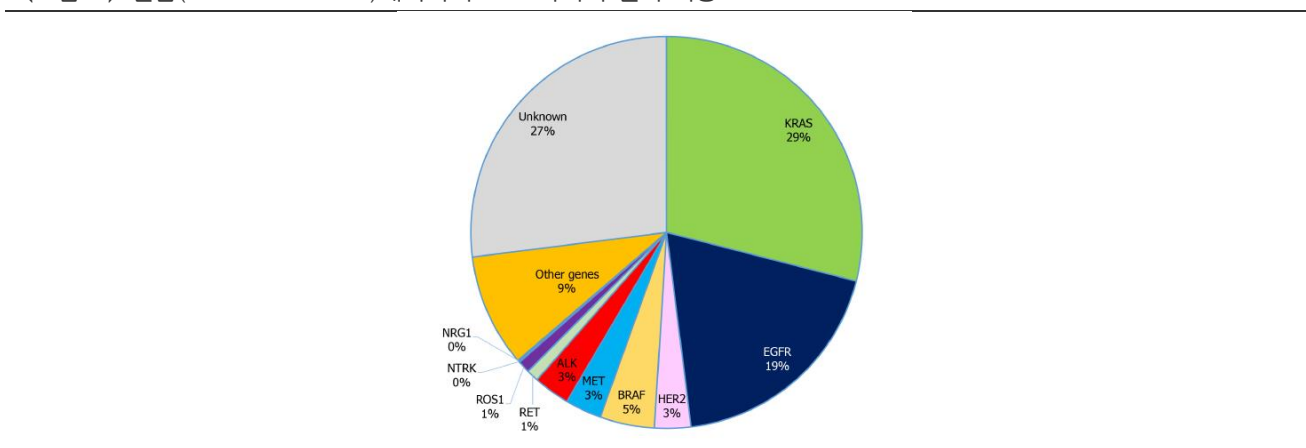
〈그림45〉 폐암 하위 분류



Percent of Lung Cancer Cases at Diagnosis

자료 : AACR, 현대차증권

〈그림46〉 선암(Adenocarcinoma)에서의 주요 드라이버 변이 비중



자료 : Science Direct, 현대차증권

〈그림47〉 EGFR 변이 비소세포폐암 NCCN 가이드라인

Guide 3 Targeted therapy for metastatic NSCLC with <i>EGFR</i> deletions and mutations	
<i>EGFR</i> exon 19 deletion or <i>EGFR</i> L858R mutation	Preferred therapies • Osimertinib • Carboplatin (or Cisplatin), Osimertinib, Pemetrexed for adenocarcinoma, large cell carcinoma, and rare cell types of lung cancer • Lazertinib plus Amivantamab-vmjw Therapies used in certain cases • Afatinib • Dacomitinib • Erlotinib • Erlotinib plus Bevacizumab • Erlotinib plus Ramucirumab • Gefitinib • Lazertinib
<i>EGFR</i> S768I, L861Q, or G719X mutation	Preferred therapies • Afatinib • Osimertinib Other recommended therapies • Dacomitinib • Erlotinib • Gefitinib

자료 : NCCN, 현대차증권

〈그림48〉 EGFR 변이 비소세포폐암 TKI 치료 중 진행했을 시 가이드라인

Guide 4 Options if metastatic NSCLC grows during <i>EGFR</i>-targeted therapy
Stay on targeted therapy if it has some benefit. Your care team will consider if local treatment would also help.
Switch to a different targeted therapy • Switch from Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, or Gefitinib to Osimertinib • Switch from chemotherapy-Osimertinib to Datopotamab deruxtecan-dlnk (Preferred therapy) or to Lazertinib plus Amivantamab (Other recommended therapy) • Switch from Osimertinib to Carboplatin, Pemetrexed plus Amivantamab (Preferred therapy) or to Lazertinib plus Amivantamab (Used in certain cases) • Switch from a kinase inhibitor to Afatinib plus Cetuximab
Start treatment listed in Chapter 6

자료 : NCCN, 현대차증권

COMPANY REPORT

	(단위:십억원)				
포괄손익계산서	2024	2025	2026F	2027F	2028F
매출액	0	8	4	4	4
증가율 (%)	N/A	N/A	-50.0	0.0	0.0
매출원가	0	0	0	0	0
매출원가율 (%)	N/A	0.0	0.0	0.0	0.0
매출총이익	0	8	4	4	4
매출이익률 (%)	N/A	100.0	100.0	100.0	100.0
증가율 (%)	N/A	N/A	-50.0	0.0	0.0
판매관리비	36	62	87	31	31
판매비율 (%)	N/A	775.0	2,175.0	775.0	775.0
EBITDA	-34	-53	-80	-25	-25
EBITDA 이익률 (%)	N/A	-662.5	-2,000.0	-625.0	-625.0
증가율 (%)	적지	적지	적지	적지	적지
영업이익	-36	-54	-83	-27	-26
영업이익률 (%)	N/A	-675.0	-2,075.0	-675.0	-650.0
증가율 (%)	적지	적지	적지	적지	적지
영업외손익	4	4	-1	-3	-4
금융수익	5	10	6	2	2
금융비용	1	6	7	5	6
기타영업외손익	-0	-0	0	0	0
종속관계기업관련손익	0	0	0	0	0
세전계속사업이익	-33	-51	-84	-30	-31
세전계속사업이익률	N/A	-637.5	-2,100.0	-750.0	-775.0
증가율 (%)	적지	적지	적지	적지	적지
법인세비용	-0	-8	-6	-4	-4
계속사업이익	-33	-43	-78	-27	-27
중단사업이익	0	0	0	0	0
당기순이익	-33	-43	-78	-27	-27
당기순이익률 (%)	N/A	-537.5	-1,950.0	-675.0	-675.0
증가율 (%)	적지	적지	적지	적지	적지
지배주주지분 순이익	-33	-43	-78	-27	-27
비지배주주지분 순이익	0	0	0	0	0
기타포괄이익	0	1	1	0	0
총포괄이익	-32	-42	-77	-27	-27

	(단위:십억원)				
현금흐름표	2024	2025	2026F	2027F	2028F
영업활동으로인한현금흐름	-29	-72	-67	-25	-26
당기순이익	-33	-43	-78	-27	-27
유형자산 상각비	2	2	3	2	1
무형자산 상각비	0	0	0	0	0
외환손익	-0	0	-0	0	0
운전자본의 감소(증가)	1	-30	2	0	0
기타	1	-1	6	0	0
투자활동으로인한현금흐름	22	-32	56	10	0
투자자산의 감소(증가)	16	-3	0	0	0
유형자산의 감소	0	0	0	0	0
유형자산의 증가(CAPEX)	-1	-2	-4	0	0
기타	7	-27	60	10	0
재무활동으로인한현금흐름	4	130	1	0	15
차입금의 증가(감소)	0	19	0	0	0
사채의증가(감소)	-11	37	-6	0	15
자본의 증가	20	72	12	0	0
배당금	0	0	0	0	0
기타	-5	2	-5	0	0
기타현금흐름	0	-0	0	0	0
현금의증가(감소)	-3	26	-10	-14	-11
기초현금	13	10	36	26	12
기말현금	10	36	26	12	1

* K-IFRS 연결 기준

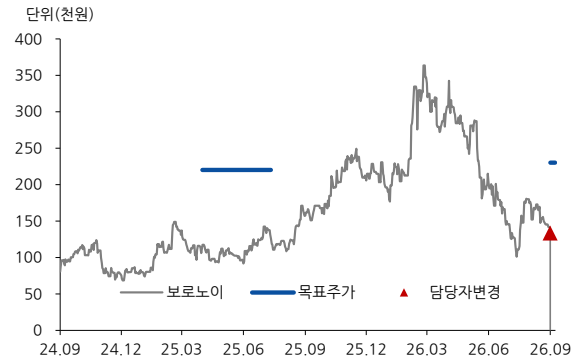
	(단위:십억원)				
재무상태표	2024	2025	2026F	2027F	2028F
유동자산	56	148	77	52	42
현금성자산	10	36	26	12	1
단기투자자산	6	60	10	0	0
매출채권	0	0	0	0	0
재고자산	0	0	0	0	0
기타유동자산	1	1	1	1	1
비유동자산	17	23	26	24	22
유형자산	5	6	8	6	4
무형자산	1	1	1	1	1
투자자산	10	13	14	14	14
기타비유동자산	1	3	3	3	3
기타금융업자산	0	0	0	0	0
자산총계	74	171	103	76	64
유동부채	7	8	8	8	23
단기차입금	0	0	0	0	0
매입채무	0	0	0	0	0
유동성장기부채	0	0	0	0	0
기타유동부채	7	8	8	8	23
비유동부채	0	60	53	53	53
사채	0	37	31	31	31
장기차입금	0	0	0	0	0
장기금융부채	0	19	19	19	19
기타비유동부채	0	4	3	3	3
기타금융업부채	0	0	0	0	0
부채총계	7	67	61	61	76
지배주주지분	66	104	42	15	-12
자본금	9	9	9	9	9
자본잉여금	242	314	326	326	326
자본조정 등	12	19	22	22	22
기타포괄이익누계액	-7	-6	-5	-5	-5
이익잉여금	-190	-232	-310	-337	-364
비지배주주지분	0	0	0	0	0
자본총계	66	104	42	15	-12

	(단위:원, 배, %)				
주요투자지표	2024	2025	2026F	2027F	2028F
EPS(당기순이익 기준)	-1,818	-2,323	-4,234	-1,450	-1,463
EPS(지배순이익 기준)	-1,818	-2,323	-4,234	-1,450	-1,463
BPS(자본총계 기준)	3,615	5,643	2,268	818	-645
BPS(지배지분 기준)	3,615	5,643	2,268	818	-645
DPS	0	0	0	0	0
P/E(당기순이익 기준)	NA	NA	NA	NA	NA
P/E(지배순이익 기준)	NA	NA	NA	NA	NA
P/B(자본총계 기준)	22.1	38.5	62.3	172.9	-219.2
P/B(지배지분 기준)	22.1	38.5	62.3	172.9	-219.2
EV/EBITDA(Reported)	NA	NA	NA	NA	NA
배당수익률	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
성장성 (%)					
EPS(당기순이익 기준)	적지	적지	적지	적지	적지
EPS(지배순이익 기준)	적지	적지	적지	적지	적지
수익성 (%)					
ROE(당기순이익 기준)	-44.1	-50.2	-107.2	-94.0	-1,692.3
ROE(지배순이익 기준)	-44.1	-50.2	-107.2	-94.0	-1,692.3
ROA	-38.8	-34.9	-56.9	-29.9	-38.6
안정성 (%)					
부채비율	10.9	65.0	145.6	403.8	-637.5
순차입금비용	순현금	순현금	순현금	25.2	순현금
이자보상배율	NA	NA	NA	NA	NA

▶ 투자 의견 및 목표주가 추이

일자	투자 의견	목표주가	과리율(%)	
			평균	최고/최저
2025.04.18	BUY	220,000	-49.58	-35.32
2025.07.30	종목 편출		-	-
2026.09.18	담당자 변경			
2026.09.18	BUY	230,000		

▶ 최근 2년간 보로노이 주가 및 목표주가



▶ Compliance Notice

- 동 자료는 기관투자자 또는 제3자에게 사전제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료에 언급된 종목의 지분율 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료에 언급된 종목의 유가증권(DR, CB, IPO, 시장조성) 발행과 관련하여 지난 6개월간 주간사로 참여하지 않았습니다.
- 조사분석 담당자 및 그 배우자는 해당 종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
- 이 자료에 게재된 내용들은 자료작성자 김현석의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다.

▶ 투자 의견 분류

- ▶ 업종 투자 의견 분류 현대차증권의 업종투자 의견은 3등급으로 구분되며 향후 6개월간 업종 펀더멘털과 업종주가의 전망을 의미함.
 - OVERWEIGHT : 업종 펀더멘털의 개선과 함께 업종주가의 상승 기대
 - NEUTRAL : 업종 펀더멘털상의 유의미한 변화가 예상되지 않음
 - UNDERWEIGHT : 업종 펀더멘털의 악화와 함께 업종주가의 하락 기대

- ▶ 현대차증권의 종목투자 의견은 3등급으로 구분되며 향후 6개월간 추천기준일 증가대비 추천종목의 예상 상대수익률을 의미함.

- BUY : 추천일 증가대비 초과수익률 +15%P 이상
- MARKETPERFORM(M.PERFORM) : 추천일 증가대비 초과수익률 -15% ~ +15%P 이내
- SELL : 추천일 증가대비 초과수익률 -15%P 이하

▶ 투자등급 통계 (2025.07.01~2026.06.30)

투자등급	건수	비율(%)
매수	189건	95.5%
보유	9건	4.5%
매도	0건	0%

- 본 조사자료는 투자자들에게 도움이 될 만한 정보를 제공할 목적으로 작성되었으며, 당사의 사전 동의 없이 무단복제 및 배포할 수 없습니다.
- 본 자료에 수록된 내용은 당사가 신뢰할 만한 자료 및 정보로 얻어진 것이나, 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 투자자 자신의 판단과 책임하에 최종결정을 하시기 바랍니다.
- 본 자료는 어떠한 경우에도 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다.