

오픈이노베이션 전략과 신약 IP lifecycle management 사례

오 세웅

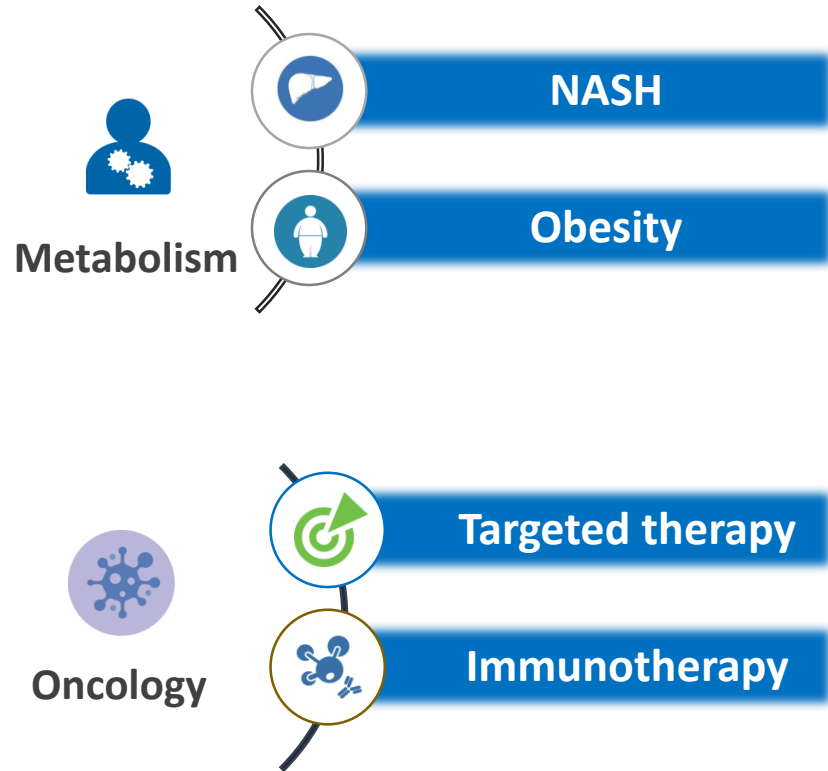
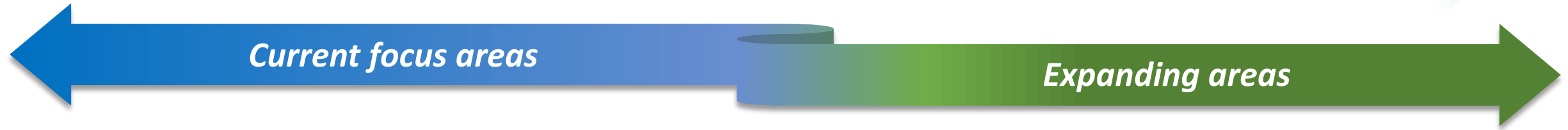
Yuhan Corporation

BIOPUS
INTERPHEX
KOREA 2021



Table of Contents

- R&D 오픈 이노베이션 전략
- 레이저티닙(렉라자®)의 공동 개발
- 레이저티닙 IP life cycle management



Open Innovation



- 외부 자원을 활용하여 R&D 성과를 극대화하는 새로운 경영 패러다임

오픈 이노베이션이란 무엇인가?

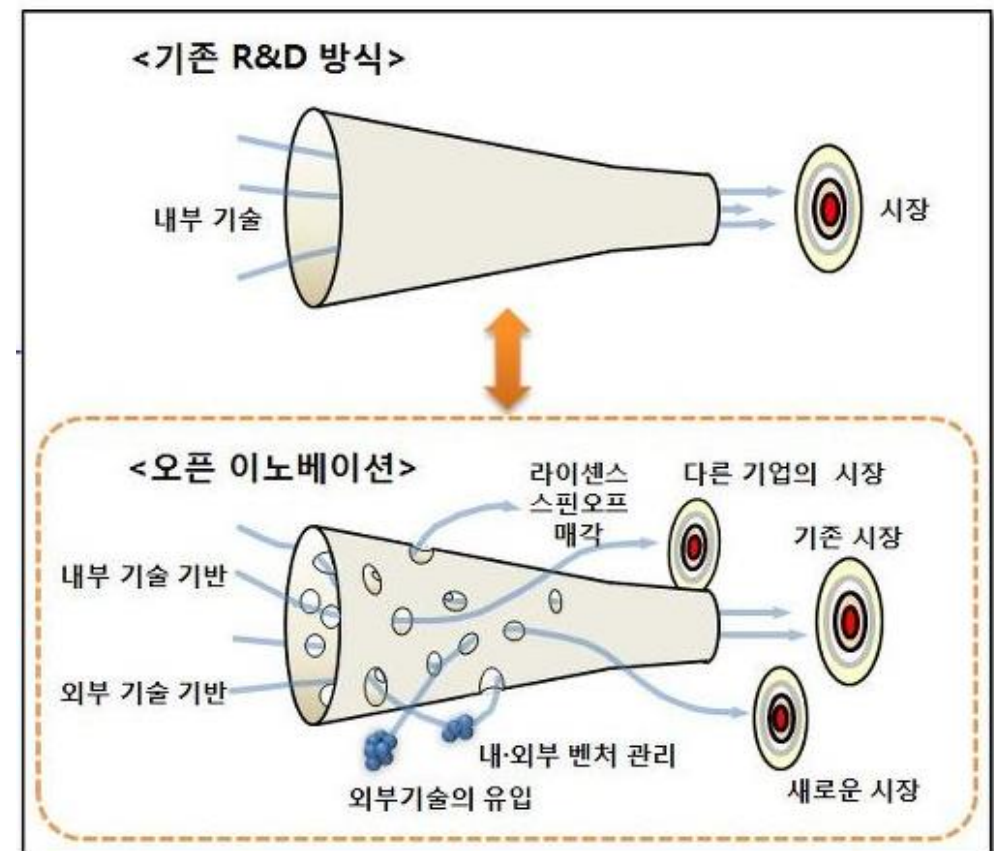
- 창조적인 기술·기술·제품 역량을 강화하고 R&D 투자의 효율성을 제고하기 위해,
- 제품 아이디어나 기술을 외부에서도 도입하여 R&D 기반을 확대하고,
- 내부에서 사업화되지 않은 기술을 특허판매, 라이선싱, 분사(spun-off) 등의 형태로 사업화하는 새로운 R&D 경영 패러다임

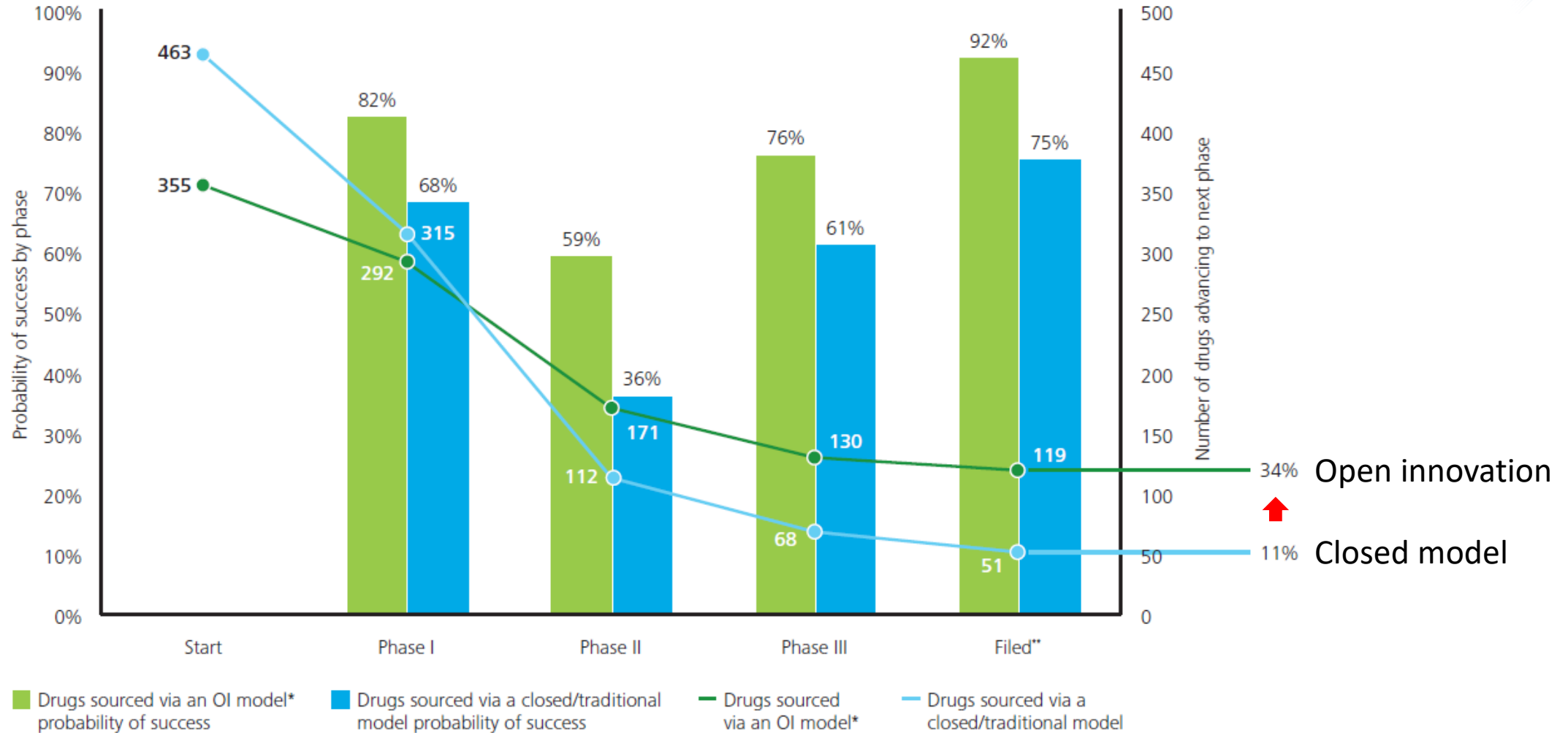
R&D 혁신성 및 효율성 극대화!

- ① 외부 → 내부 (In-bound OI): 기술개발의 속도를 높이고 원천을 다양화
- ② 내부 → 외부 (Out-bound OI): 개발된 기술의 가치를 극대화해 새로운 수익원천으로 활용

Source: <https://innoneyo.tistory.com/archive/20110216>

오픈 이노베이션을 통한 R&D 활동



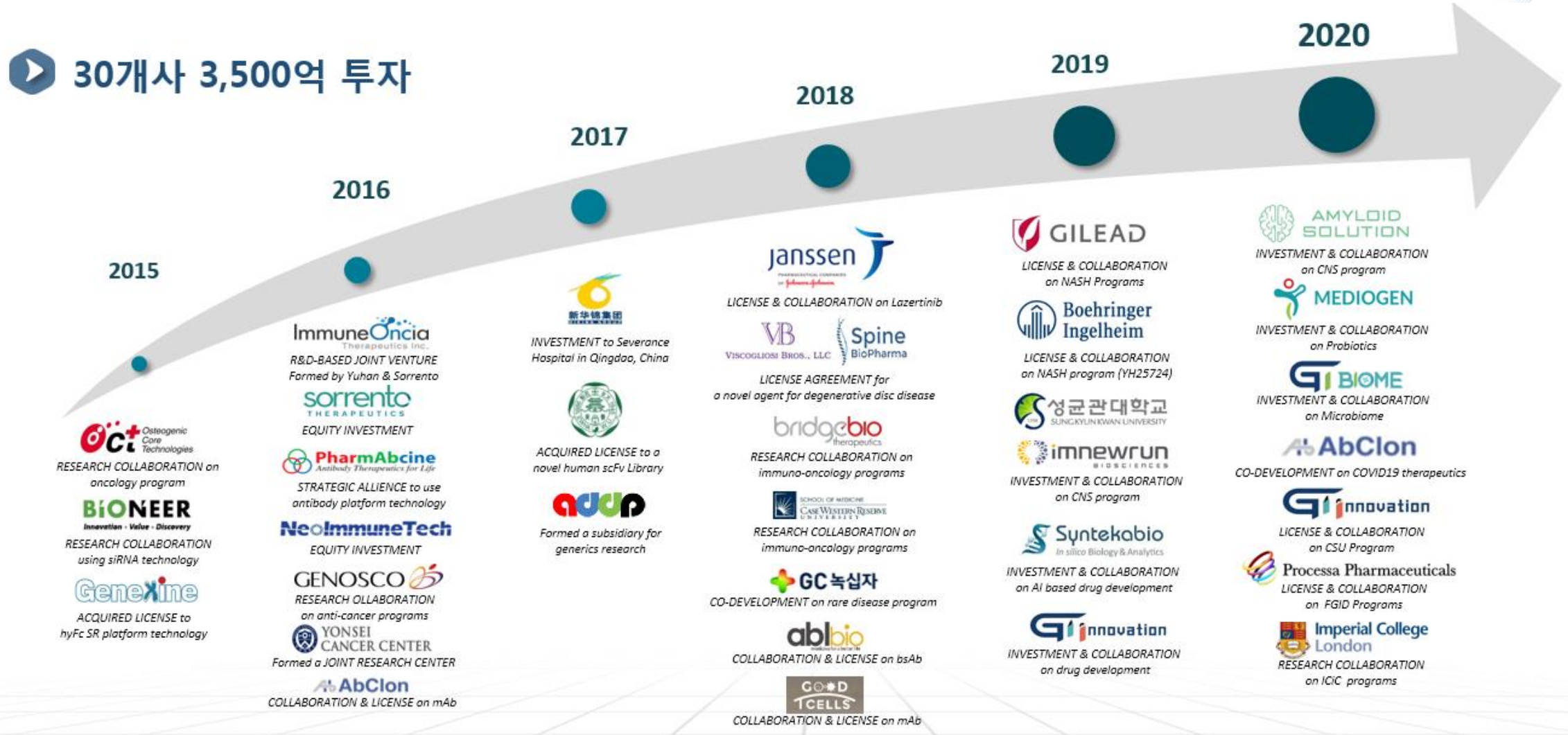


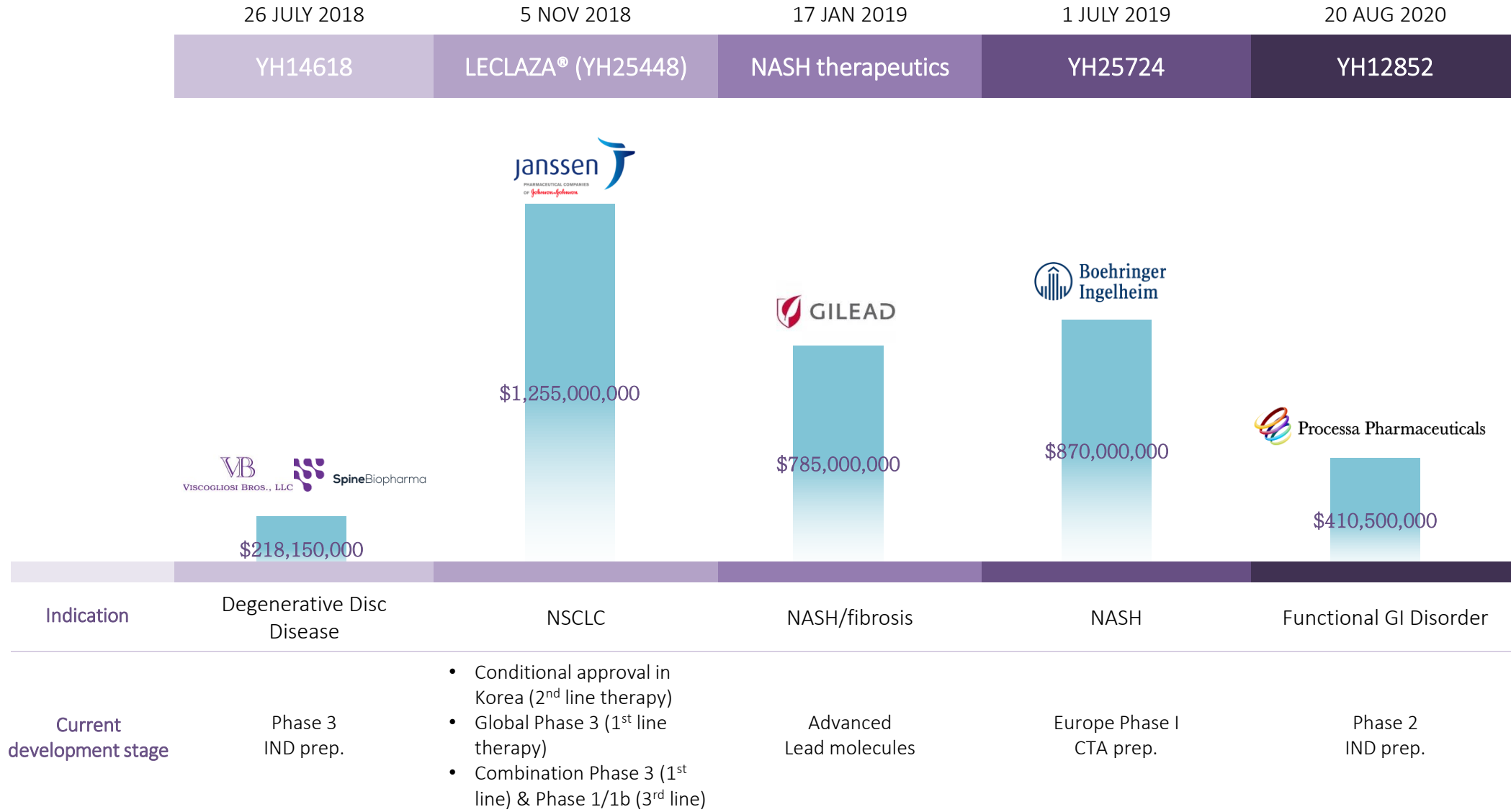
Deloitte, 2015

The Journey of Open Innovation

BIOPLUS INTERPHEX KOREA 2021

▶ 30개사 3,500억 투자







 <p>렉라자[®]정 80 mg</p>	성분명	레이저티닙메실산염일수화물 96.48 mg
	성상	원형의 노란색 필름코팅정
	효능·효과	이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료
	용법·용량	<ul style="list-style-type: none">• 권장용량은 1일 1회, 240 mg (80 mg, 3정)이며 매일 일정한 시간에 식사와 관계 없이 경구 복용한다.• 용량 감소가 필요한 경우, 1일 1회 160 mg (80 mg, 2정)로 감량되어야 한다.

Lazertinib development history

BIOPLUS INTERPHEX KOREA 2021

License-in Jul 2015

GENOSCO 

Aug 2015-Nov 2016

Non-clinical Study

CMC Development

IND (Korea)
Nov 2016

Phase 1/2 Study (Korea)

Jun-Aug 2018

PK Study (Korea)

Ethnicity,
Food Effect

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson 

License-out Nov 2018

IND (US)
Apr 2019

Approval by MFDS
(Jan. 2021)

Part D (USA/UK/Spain)
Recruitment completed (Oct 2019 – Aug 2020)

IND (Korea)
Dec 2019

1st line Phase 3 Study (AP/EU Countries)
Recruitment ongoing (Feb 2020 -)

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

Dec WCLC

Apr AACR

Jun ASCO

Sep WCLC

Jan Clinical
Cancer
Research

Jun ASCO

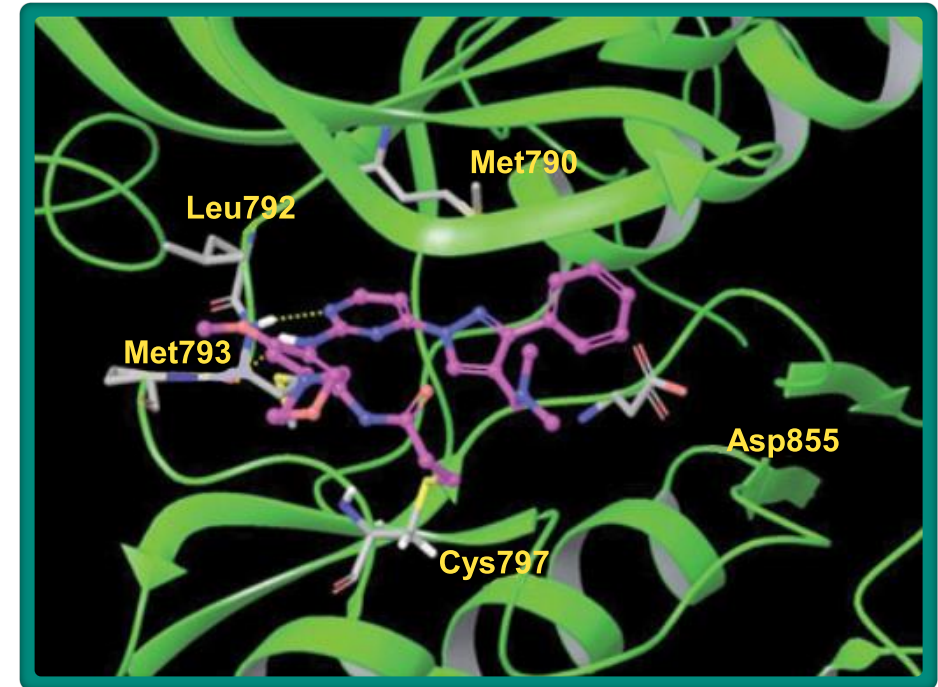
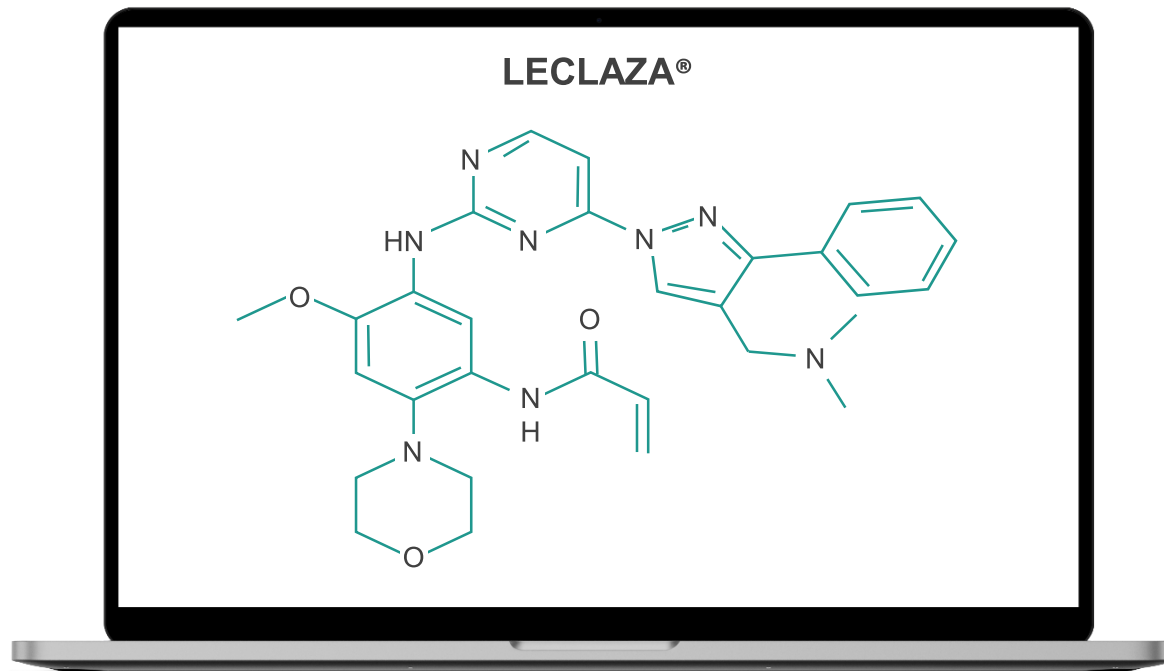
Oct THE LANCET
Oncology

Jun ASCO



A small-molecule, oral, highly potent, irreversible, mutant-selective, wild type-sparing, and third-generation EGFR TKI¹

Crystal structure of LECLAZA[®] in a complex with the EGFR T790M mutant¹



EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitors.

Clin Cancer Res 2019; 25(8): 2575



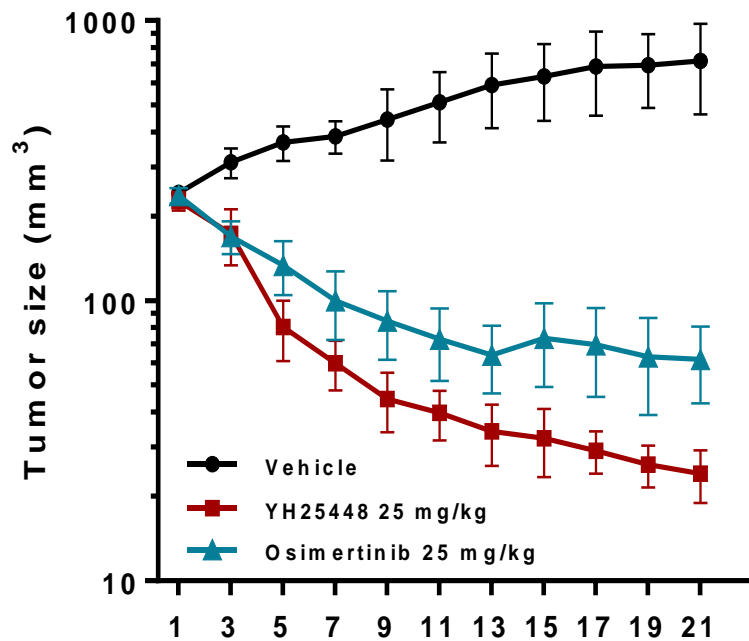
▶ 다양한 돌연변이 EGFR에 대해 우수한 선택성과 강한 억제 활성을 나타냄

오시머티닙	% 억제	레이저티닙	% 억제
EGFR(T790M,L858R)(h)	102	EGFR(T790M)(h)	101
EGFR(T790M)(h)	100	EGFR(T790M,L858R)(h)	98
EGFR(L858R)(h)	97	MLK1(h)	97
ErbB4(h)	96	EGFR(L858R)(h)	91
ErbB2(h)	95	EGFR(h)	86
EGFR(h)	94	EGFR(L861Q)(h)	86
EGFR(L861Q)(h)	94	Ret(h)	86
ACK1(h)	89	Fer(h)	85
Mnk2(h)	83	Mer(h)	71
BTK(h)	77	Axl(h)	67
Blk(h)	75		
Flt3(D835Y)(h)	73		
Tec(h) activated	71		
IR(h), activated	70		
LRRK2(h)	69		
TSSK1(h)	66		
FAK(h)	65		

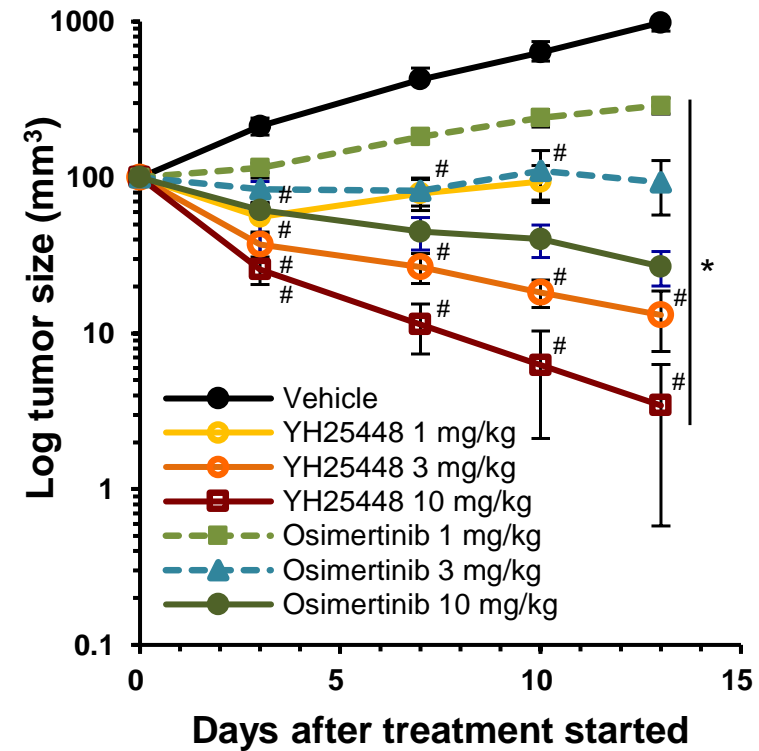
시험물질 농도: 1,000 nM

▶ 레이저티닙은 EGFR 단일 및 이중 돌연변이에 대해 우수한 항암 효과를 나타냄

Del19 Mutation

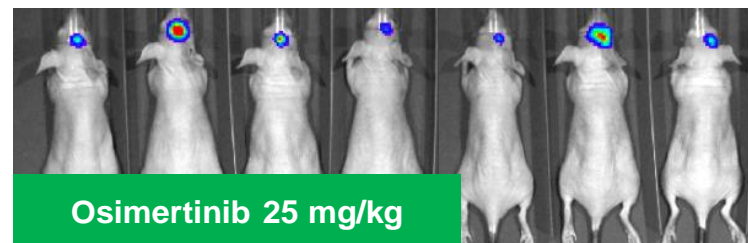
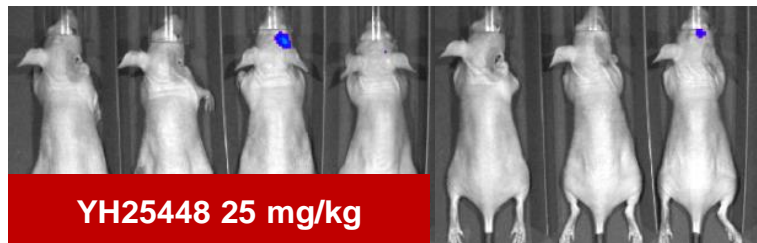
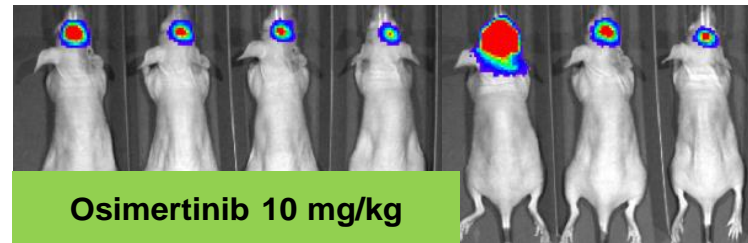
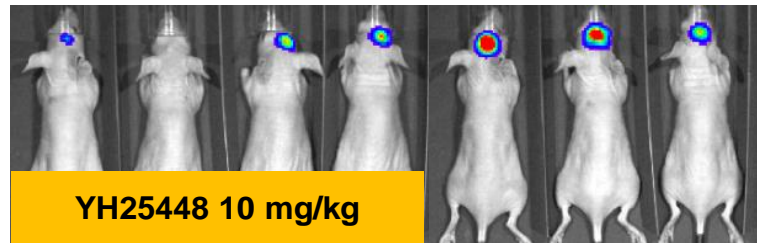
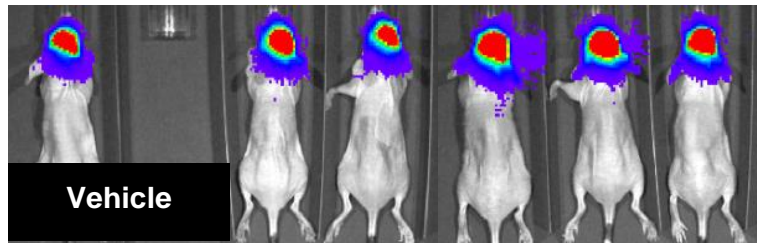


L858R/T790M

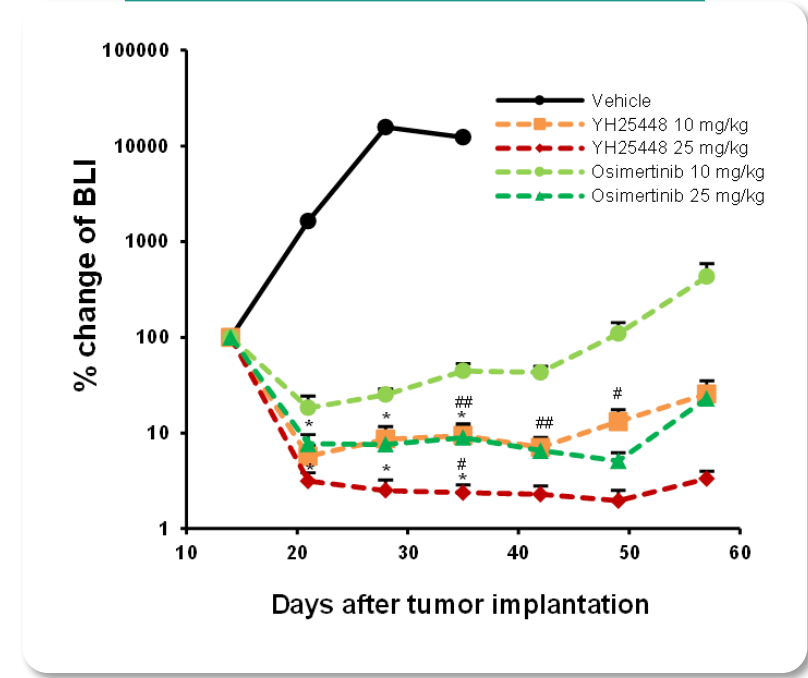


▶ 레이저티닙은 뇌-혈액 장벽(BBB) 투과도가 높아 뇌전이암에 대한 우수한 효능

Day 28



두개강 내 종양 크기



▶ 레이저티닙은 낮은 피부 독성을 보임

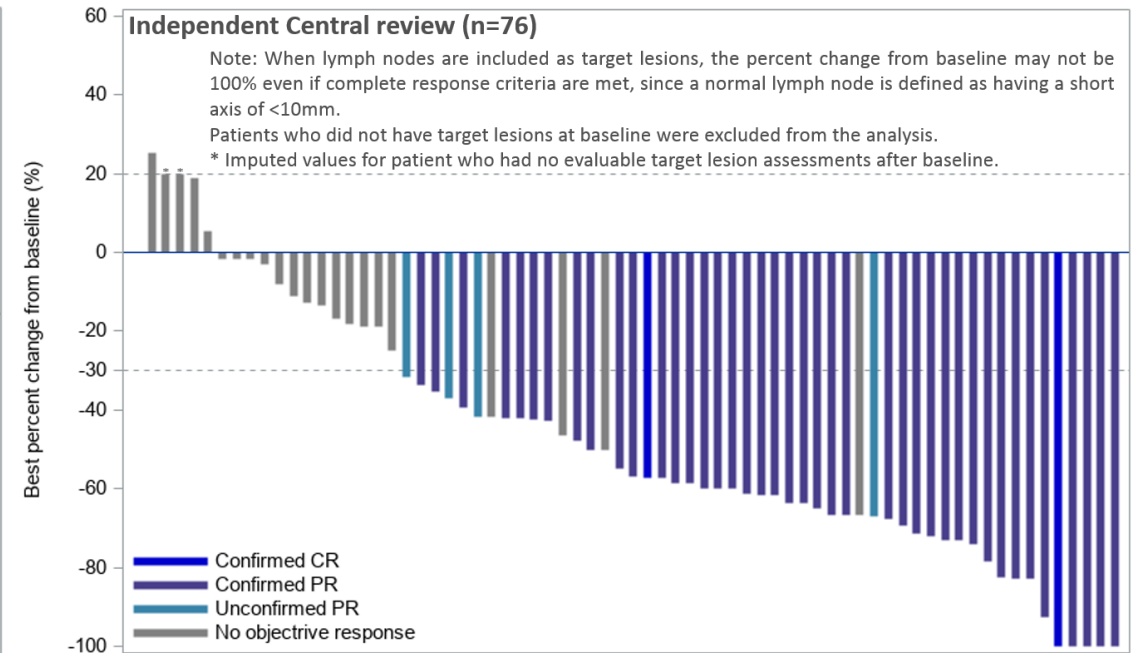
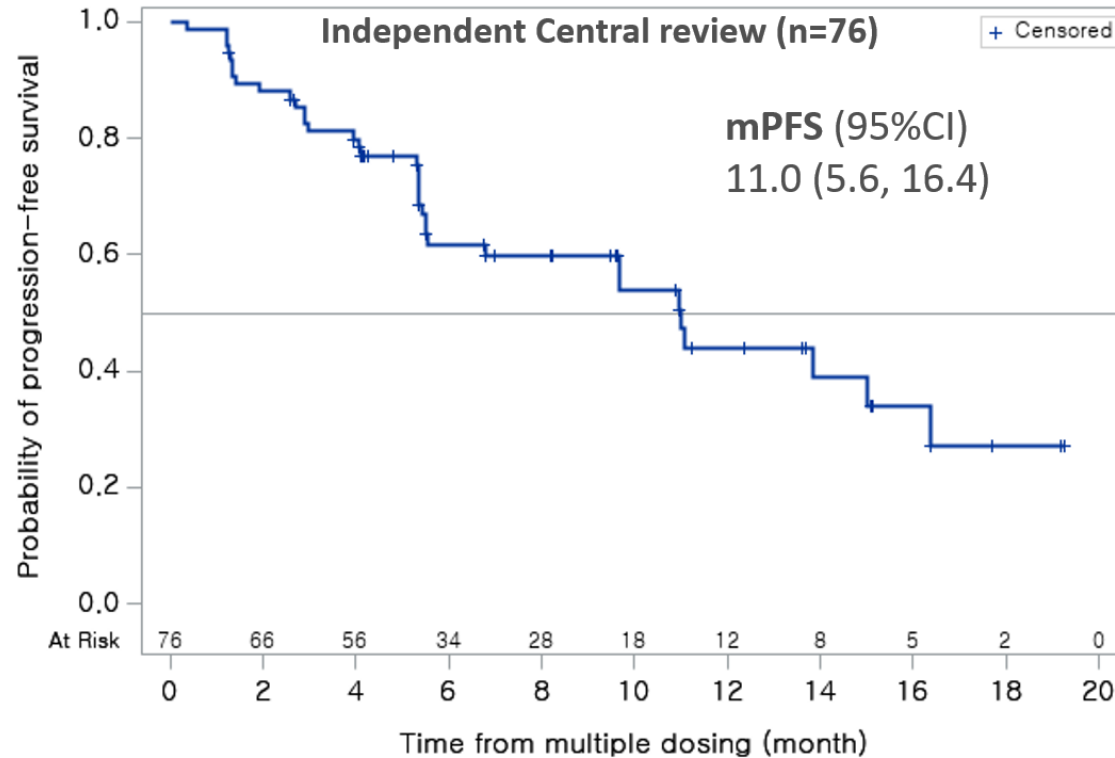


▶ Lazertinib



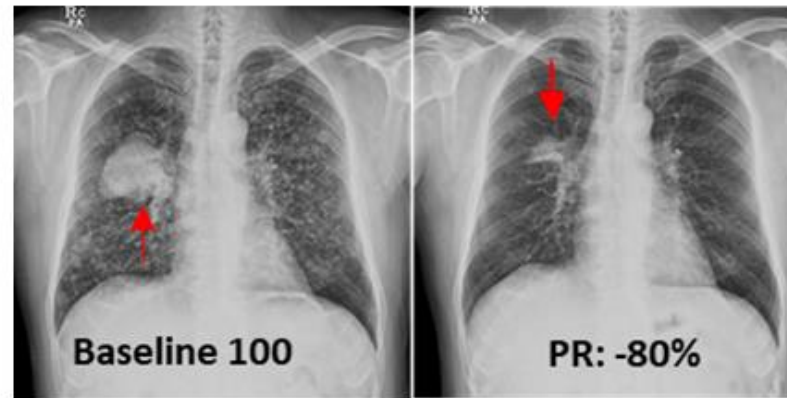
▶ Osimertinib

Clin Cancer Res 2019; 25(8): 2575

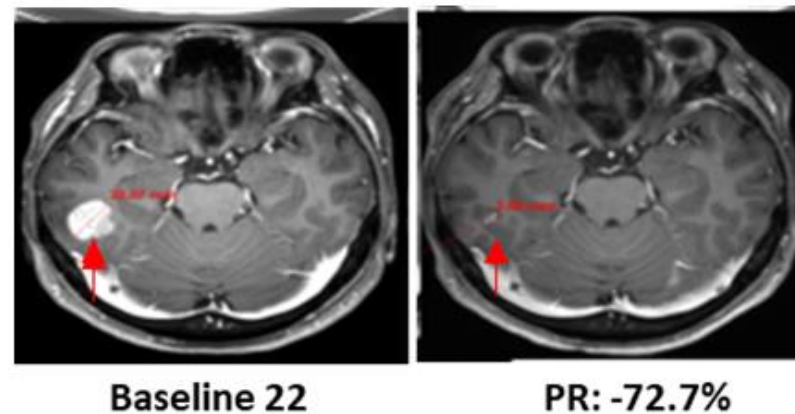


Lee KH et al., ASCO Annual meeting 2020, Poster, Abstract #9572

Case Study 1: subject with extracranial tumor of del19/T790M mutation dosed with YH25448 40mg



Case Study 2: subject with intracranial brain tumor of del19/T790M(-) mutation dosed with 40mg



Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study

Myung Ju Ahn, Ji Youn Han, Ki Hyung Lee, Sang-Wi Kim, Dong Wan Kim, Yun-Gyoo Lee, Eun Kyung Cho, Joo-Hang Kim, Gyeong-Won Lee, Jong-Seok Lee, Young-Joo Min, Jin-Soo Kim, Sung-Sook Lee, Hye-Ryun Kim, Min Hee Hong, Jin-Seok Ahn, Jong-Mu Sun, Heung Tae Kim, Doe Ho Lee, Sohee Kim, Byoung Chul Cho

Summary

Background Patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer (NSCLC) given EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) inevitably become resistant to first-generation or second-generation drugs. We assessed the safety, tolerability, pharmacokinetics, and activity of lazertinib—an irreversible, third-generation, mutant-selective, EGFR TKI—in patients with advanced NSCLC progressing after EGFR TKI therapy.

Methods This first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study had three parts: dose escalation, dose expansion, and dose extension; here, we report results on dose escalation and dose expansion. The study was done in 14 hospitals in Korea. Eligible patients were aged 20 years or older and had advanced NSCLC harbouring an activating EGFR mutation and progressing after first-generation or second-generation EGFR TKI treatment, a defined measurable T790M mutation status, an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-1, at least one measurable extracranial lesion, defined according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, and adequate organ function. Patients were enrolled to seven dose-escalation cohorts according to a rolling six design; five cohorts were expanded. Patients were given oral lazertinib 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 240 mg, or 320 mg once daily continuously in 21-day cycles. Primary endpoints were safety and tolerability and secondary endpoints included objective response in evaluable patients. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03046992, and the phase 2 extension study is ongoing.

Findings Between Feb 15, 2017, and May 28, 2018, 127 patients were enrolled into the dose escalation group (n=38) and dose expansion group (n=89). No dose-limiting toxicities occurred. There was no dose-dependent increase in adverse events. The most commonly reported adverse events were grade 1-2 rash or acne (in 38 [30%] of 127 patients) and pruritus (in 34 [27%]). Grade 3 or grade 4 adverse events occurred in 20 (16%) patients, with the most common being grade 3 pneumonia (four [3%]). Treatment-related grade 3 or 4 adverse events occurred in four (3%) patients; treatment-related serious adverse events were reported in six patients (5%). There were no adverse events with an outcome of death and no treatment-related deaths. The proportion of patients achieving an objective response by independent central review assessment was 69 (54%; 95% CI 46-63) of 127.

Interpretation Lazertinib had a tolerable safety profile and showed promising clinical activity in patients with NSCLC progressing on or after EGFR TKI therapy. Our findings provide a rationale for further clinical investigations.

Funding Yuhan Corporation.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer (NSCLC) given EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) inevitably become resistant to first-generation or second-generation drugs.^{1,2} The most common mechanism of acquired resistance involves an exon 20 point mutation leading to a threonine to methionine substitution at amino acid position 790 (T790M) of EGFR.³ The recognition of this mechanism provided a rationale for the development of third-generation EGFR TKIs with activity against T790M-positive tumours. One such

drug is osimertinib, which is approved for patients with metastatic EGFR T790M-positive NSCLC that has progressed on or after EGFR TKI therapy.⁴

Lazertinib (YH25448) is an oral, highly potent, irreversible, third-generation, mutant-selective, and wild-type-sparing EGFR TKI, with half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values of 2 nM for L858R/T790M double mutant EGFR compared with 76 nM for wild-type EGFR.⁵ Using in vitro and in vivo experimental models, Yun and colleagues⁶ compared the antitumour activity and toxicity profiles of lazertinib and osimertinib.



Lancet Oncol 2019

Published Online

October 3, 2019

[https://doi.org/10.1016/S1473-2165\(19\)30504-2](https://doi.org/10.1016/S1473-2165(19)30504-2)

See Online/Comment

[https://doi.org/10.1016/S1473-2165\(19\)30433-3](https://doi.org/10.1016/S1473-2165(19)30433-3)

Division of

Hematology/Oncology,

Department of Medicine,

Samsung Medical Center,

Samung Hospital,

Y. C. Lee MD, Sanggyunwan

University School of Medicine,

Seoul, South Korea; Center for

Lung Cancer, Research Institute

and Hospital, National Cancer

Center, Goyang, South Korea

(J. H. Ahn MD, J. H. Han MD),

Division of Medical Oncology,

Department of Medicine,

Chungbuk National University

Hospital, Chungbuk National

University College of Medicine,

Cheongju, South Korea

(W. J. Han MD), Department of

Oncology, Asan Medical Center

University of Ulsan College of

Medicine, Seoul, South Korea

(S. W. Kim MD, D. H. Lee MD),

Department of Internal

Medicine, Seoul National

University Hospital, Seoul,

South Korea (D. W. Kim MD);

Gachon University Gil Medical

Center, Gachon University

College of Medicine, Incheon,

South Korea (E. K. Cho MD), CHA

Bundang Medical Center, CHA

University, Seongnam, South

Korea (J. H. Kim MD), Division of

Hematology/Oncology,

Department of Internal

Medicine, Gyeongsang

National University Hospital,

Gyeongsang National

University of Medicine, Jinju,

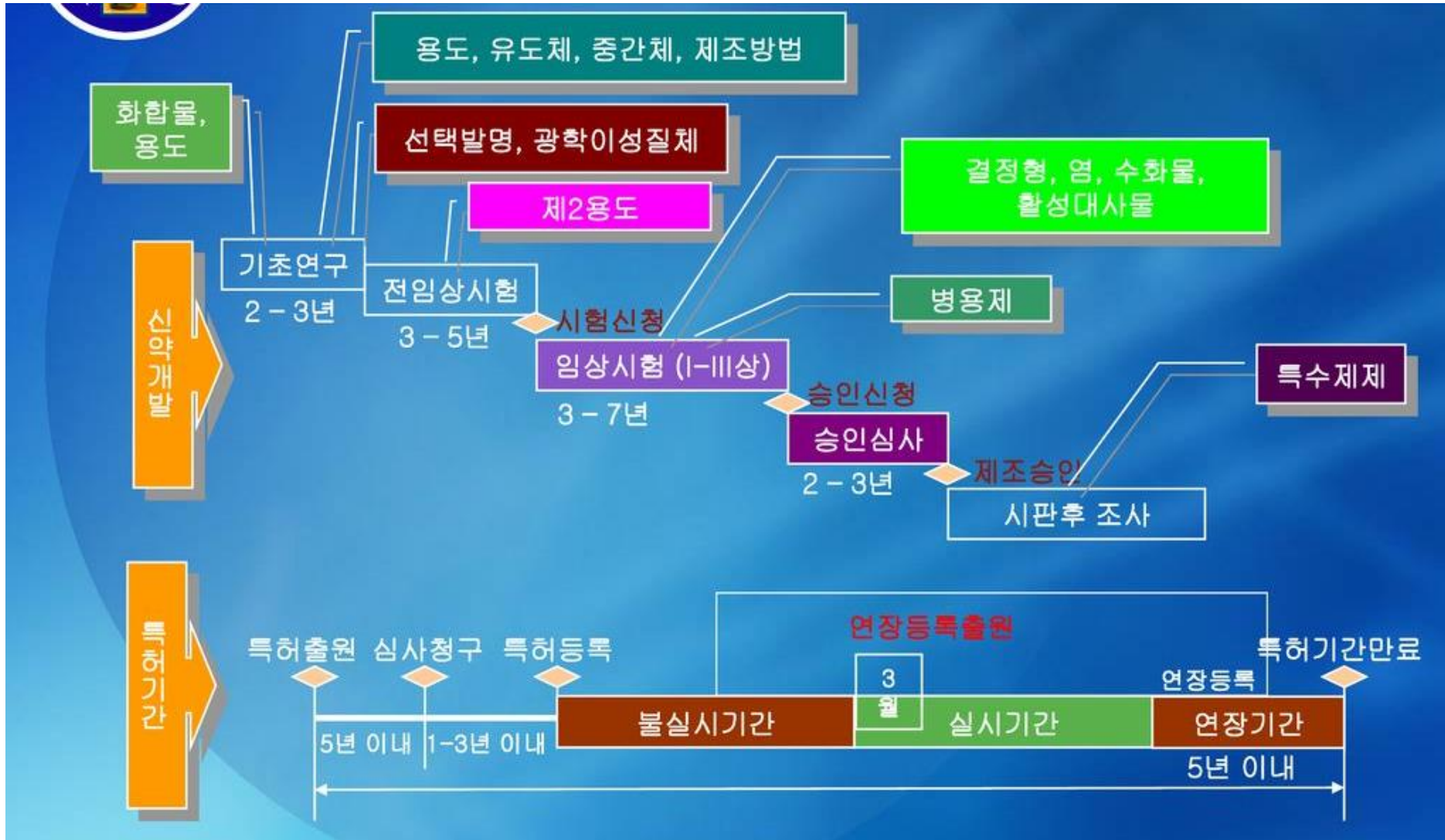
South Korea (S. W. Lee MD);

Department of Internal

Medicine, Seoul National



<https://snurnd.snu.ac.kr/?q=node/33>



출처: 특허청 운영애 팀장, 제네릭 의약품의 개발전략, 2007



제노스코 → 유한양행 → 안센 기술이전 단계별로 특허 포트폴리오 완성

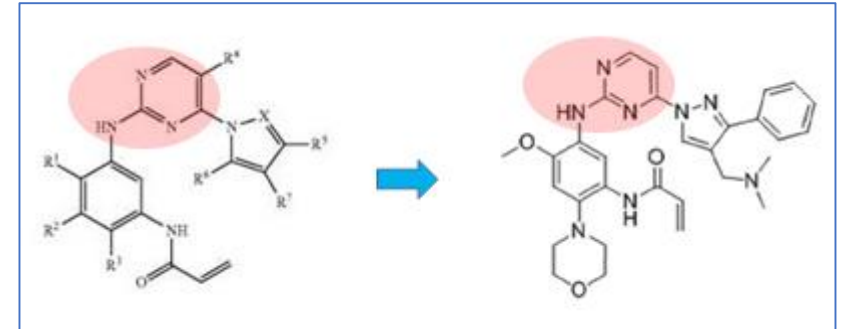
2021년 1월 레이저티닙(렉라자™)이 국내 31호 신약이라는 영광스러운 타이틀을 얻으면서 조건부 허가를 받았다. HK이노엔의 테고프라잔(케이캡™) 허가 이후 한동안 뜸했던 국내 신약개발 역사에서 큰 경사이다. 제노스코/오스코텍- 유한양행-안센(J&J)로 이루어지는 화려한 라인업이 세운 첫 번째 이정표로 평가하고 싶다.

레이저티닙은 TKI로 EGFR T790M 돌연변이를 치료 타겟으로 하여(3세대), 이레사, 타세바, 타그리소 등이 버티고 있는 비소세포폐암(NSCLC) 시장의 기대주로 주목 받고 있다.

필자는 헬스케어 분야에서 활동하는 변리사 입장에서 레이저티닙에 관련된 특허를 파헤치고 싶은 욕구를 누를 수 없었다. 특히, 개발이 진행되고 라이선싱 딜이 2차례 이루어지면서 어떠한 특허들이 어떤 시점에 출원되었는지 무척 궁금했다.

물질특허는 제노스코/오스코텍이

레이저티닙의 물질발명을 추적해 보았다. 그 결과, 2014.10.13.자로 미국 임시출원(US 62/063,394)을 진행한 후, 2015.10.13.자로 미국 정규출원(US 14/881,930)과 PCT 출원(PCT/KR2015/010784)을 마친 것을 확인할 수 있었다(미국 정규출원 및 PCT 출원의 청구항 중 독립항은 레이저티닙을 비롯한 145개의 아미노피리미딘 유도체(붉은색 원으로 표시)를 아우를 수 있도록 마쿠쉬 타입으로 설정되어 있다).



제노스코/오스코텍과 유한양행의 기술이전이 2015.07.29.자로 이루어진 점을 고려할 때, 임시출원은 제노스코/오스코텍이 진행하고(2014.10.13.), 정규출원은 유한양행이 진행한 것으로 추측된다(2015.10.13.). 여기서 놀라운 점은, 제노스코/오스코텍이 임시출원한 후 약 7개월 만에 기술이전을 마무리하였다는 것이다. Term Sheet 작성, 기술 실사(Due diligence), 실제 계약 조건 협의 등에 물리적인 시간이 꽤 필요한 점을 고려할 때, 매우 놀라운 속도이다. 이는 임시출원 전후에 이미 유의미한 potency 데이터를 축적하고 있었기 때문이 아닐까 추정된다



후속특허는 유한양행에 바통을 넘겨

필자는 2020년 1월 칼럼에서 Life cycle management(LCM)의 필요성을 다룬 바 있다. LCM 또는 에버그리닝을 위한 후속특허로 ▲적응증 확장 또는 약물 재창출에 따른 의약품도발명 ▲새로운 환자군에 대한 의약품도발명 ▲투여용법 용량으로 한정된 의약품도발명 ▲염 발명 ▲결정형/용매화물/공결정 발명 ▲제제(조성물) 발명 ▲제조방법 발명 등이 있음을 다시 한번 언급한다.

레이저티닙을 기술이전 받은 유한양행 역시 LCM을 소홀히 하지 않았다. 2015년 라이선싱-인하고 개발 가능성 내지 성공 가능성을 엿본 후 후속특허 작업에 들어간 것으로 보인다. 구체적으로, 2018년 4월 **염(메실레이트)/결정형 발명** 1건(KR 10-2018-0044850), 2018년 7월 **제조방법 발명** 2건(KR 10-2018-0086376 및 KR 10-2018-0086377), 2018년 10월 **제제(조성물 발명)** 1건(KR 10-2018-0124171) 등 총 4개의 발명을 2018년에 3개월 간격으로 출원을 완료한 후, 같은 해 11월 얀센(J&J)에 라이선싱-아웃을 성공하였다.

해당 L/O의 총 계약규모는 약 1조4000억원 이었는데, 이중 레이저티닙 물질발명이 가장 많은 부분을 차지하겠지만 4건의 후속 특허가 기술의 가치를 조금이라도 높이는데 일조하였을 것임에는 의심의 여지가 없다.

위와 같은 레이저티닙의 성공적인 L/O와 다른 파이프라인의 추가 L/O를 통하여 유한양행은 오픈-이노베이션의 대명사가 되면서, 국내 제약사의 신약개발에 새로운 비즈니스 모델을 제시하였다.



얀센은 임상 데이터를 기반으로 후속특허 마무리

EGFR/c-MET 이중항체인 아미반타맙(amivantamab)을 보유하고 있던 얀센은 이를 보완할 수 있는 파이프라인이 필요했고, 그 병용 파트너로 레이저티닙을 낙점한 것으로 보인다. 2018년 말 이후 레이저티닙의 단독 임상, 레이저티닙+아미반타맙 병용 임상이 진행되었고, 여기서 도출된 임상 데이터에 기반한 후속 특허가 확인된다.

구체적으로, 2020년 5월 레이저티닙의 단독 투여에 의한 **용법용량 특허**(US 15/931,626)는 얀센과 유한양행의 공동출원으로 진행되었고, 레이저티닙 및 아미반타맙의 **병용 투여 특허**(US 15/931,726)는 얀센 단독으로 출원되었다.



특허 포트폴리오 요약

- 1) 제노스코/오스코텍이 물질발명을 출원하여 기초를 쌓고,
- 2) 유한양행이 염/결정형 발명, 제조방법 발명, 제제(조성물) 발명 등을 출원하여 가치를 높인 후,
- 3) 임상 단계에서 유한양행/얀센이 특허 포트폴리오를 완성하는 형국



“

We serve our nation and people through the sincere manufacture of superior quality medicines and train our workers into honest, sincere and conscientious able businessmen so that they may remain a bona fide service to society.

”

THE CREED AND SPIRIT OF **YUHAN**

- by Dr. IL HAN NEW