

## The Business Paradigm Shift in Global Pharmaceuticals Bristol Myers Squibb- Hope, triumph, and the miracle of medicine

김영호 대리 한국바이오협회 산업정책부문  
오기환 전무 한국바이오협회

「한국바이오협회」는 국내 바이오 벤처기업의 기술 수출과 공동연구에 필요한 정보를 제공하고자, 2021년 한 해 동안 다국적 제약회사 비즈니스 동향을 연재합니다.

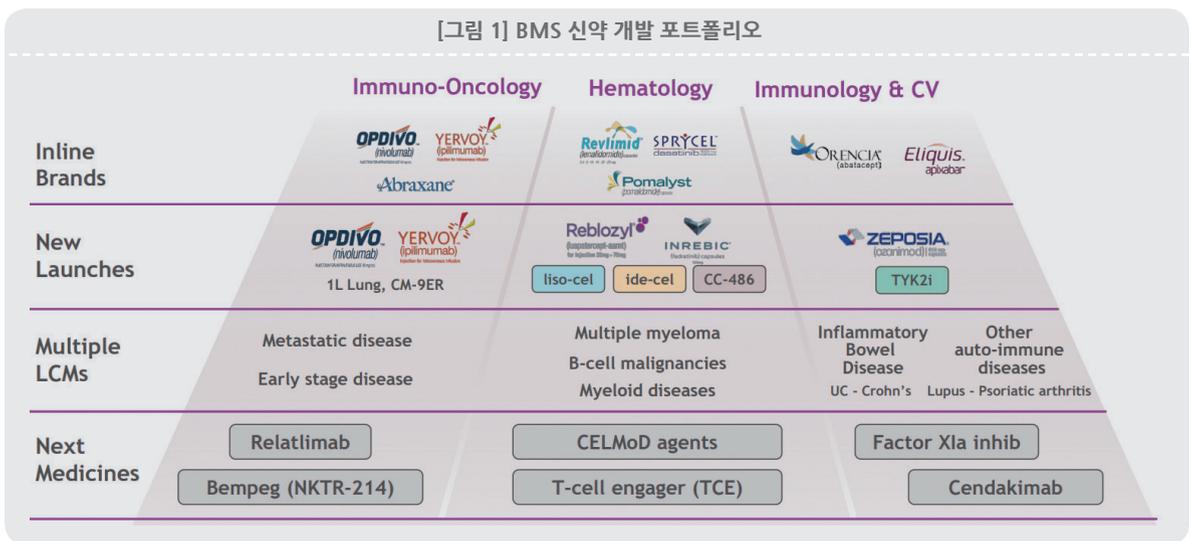
### 1. BMS 기업 동향 및 파트너십 기회

#### 1) 새로운 제품의 시장 출시 및 기존 프렌차이즈 제품의 적응증 확장

- BMS는 한때 위기의 순간이 있었지만 만성질환과 항바이러스 분야 포트폴리오를 종료시키고 면역항암제로 진출하면서 기업 경쟁력을 회복함. 이 후 BMS는 2019년 미국 생명공학 기업 Celgene을 약 740억 달러에 인수하면서 항암제 분야의 경쟁력을 강화하였고, 현재는 Oncology를 포함해 Hematology, Immunology, Cardiovascular, Neurology R&D에 집중하고 있음(그림 1).
  - Early stage pipeline (Phase I/II) : Oncology(21건), Hematology(16건), Immunology(10건), Fibrosis(6건), Neurology(1건)<sup>1</sup>
- Celgene 인수를 통해 BMS는 혈액암 포트폴리오를 포함해 다수의 신규 의약품을 확보하였으며, 이미 출시했거나 시장출시를 앞두고 있음. 이외에도 출시 예정 포트폴리오를 구축하고 있어 매출 성장이 전망됨.
  - Celgene으로부터 확보한 신규 의약품 : Inrebic<sup>®</sup>(골수섬유증), Reblozyl<sup>®</sup>(골수형상이상증 후군), Onureg<sup>®</sup>(급성골수성백혈병), Zeposia<sup>®</sup>(다발성 경화증)
  - 신규 출시 의약품 : liso-cel(혈액암치료제-CD19 CAR-T, '21.02 승인), ide-cel(다발성골수종-BCMA CAR-T, '21.03 승인)
  - 출시 예정 의약품 : Deucravacitinib(건선치료제-TYK2 inhibitor), Mavacamten(비대심근 병증-allosteric myosin inhibitor)

- BMS는 면역관문억제제 Opdivo®(PD-1 inhibitor), Yervoy®(CTLA-4 inhibitor)를 중심으로 매출 성장을 기록하고 있음. 하지만, Opdivo®는 경쟁 제품인 Keytruda®에게 폐암시장을 내주면서 시장점유율 타격을 입고 매출 확대에 어려움을 겪고 있음. 이에 따라 BMS는 Opdivo®의 매출 확대를 위해 적응증 추가와 병용요법 등 다수의 임상시험을 진행 중임. 한편, Yervoy®의 뒤를 잇는 차세대 CTLA-4 inhibitor도 개발하고 있음¹.
  - Opdivo® 임상시험 : 단일요법 적응증 추가(28건), 병용요법(23건)
  - 차세대 CTLA-4 inhibitor(고형암 대상) : anti-CTLA-4 NF, anti-CTLA-4 Probody, anti-CTLA-4 NF Probody

[그림 1] BMS 신약 개발 포트폴리오



## 2) MyoKardia 기업 인수를 통한 심혈관계 포트폴리오 확장

- BMS는 2020년 5월에 심혈관 치료제 개발 전문 기업 MyoKardia를 131억 달러에 인수함. BMS는 MyoKardia 인수를 통해 Mavacamten, Danicamtive, MYK-224 파이프라인을 확보하게 됨. Mavacamten은 unmet needs가 높은 비대심근병증 치료 분야에서 상업적 잠재력이 높은 의약품으로 평가 받고 있어, 향후 BMS 매출 Driver로서 역할을 할 것으로 전망됨.
  - Mavacamten : 임상3상, 무작위, 이중맹검 EXPLORER-HCM trial에서 환자의 운동 능력 과, LVOT(left ventricular outflow tract) 폐쇄, NYHA(New York Heart Association) 등급 및 건강 상태 개선 효과²

- 기존 Eliquis® 중심의 심혈관계 포트폴리오에서 Mavacamten 추가를 통해 심혈관계 포트폴리오를 확장하게 됨. Eliquis®는 항응고제 전 세계 매출 1위 제품으로 지난 해 약 91억 달러의 매출을 기록한 블록버스터 의약품이지만, Eliquis®는 2029년 특허 만료 예정인 상황에 놓여 있어 이에 대한 대응을 위해 심혈관계 포트폴리오를 확장한 것으로도 보임.
- 한편, Eliquis의 특허만료 대안으로 혈전장애 치료제인 FXIa inhibitor 개발도 진행 중에 있음. 기존 혈전장애 치료제에 비해 출혈 위험을 낮춰 범용성이 우수할 것으로 전망하고 있어, Eliquis® 특허 만료 대안으로 보고 있음. 현재 2가지의 임상2상(TKR, SSP)을 진행 중임. 이렇듯 BMS는 Eliquis® 대안 마련을 위해 심혈관계 포트폴리오를 확장 중임.

### 3) 중·장기 매출 성장을 위한 면역질환 치료제 R&D 강화

- 자체 브랜드 제품인 Orencia®외에 Celgene으로부터 Zeposia®를 확보하면서 면역질환 제품군을 새롭게 추가함. BMS는 Zeposia®를 중·장기적 매출 성장을 가져올 프렌차이즈 제품으로 키울 계획을 갖고 있음. 이외에도 TYK2 inhibitor와 Cendakimab 면역질환 치료제를 개발하고 있음.
- 특히 Zeposia®, TYK2i 적응증 추가와 글로벌 임상시험을 확대하고 있으며, 두 치료제를 기업의 차세대 프렌차이즈 제품으로 성장시키려고 함(표 1).
  - TYK2i : 건선질환 치료제로서 best-in-class 제품화 계획
  - Zeposia® : 기존 다발성 경화증 치료제에서 궤양성 대장염, 크론병 적응증을 추가하여 범용성 자가면역질환 치료제로 발돋움. 이를 통해 자가면역질환 치료제 시장 점유 계획

[표 1] BMS의 면역질환 치료제 개발 로드맵<sup>3</sup>

2020	2021	2022+
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zeposia® (다발성 경화증) - FDA &amp; EU approval</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (건선 질환) - 임상3상(IM011-047) registration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (루푸스 신염) - 임상2상(IM011-073) signal-seeking</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zeposia® (궤양성 대장염) - 임상3상 registration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (궤양성 대장염) - 임상3상(IM011-066) registration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (크론병) - 임상2상(IM011-023) signal-seeking</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (건선 질환) - 임상2상(IM011-084) signal-seeking</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (전신 홍반 루푸스) - 임상2상(IM011-084) signal-seeking</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zeposia® (건선 질환) - 임상3상 registration</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (건선 질환) - 임상 3상(IM011-046) registration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (건선 질환) - 임상 3상(IM011-046) signal-seeking</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TYK2i (건선 질환) - 임상 3상(IM011-065) registration</li> </ul>

#### 4) 혈액암에서부터 고형암에 이르기까지 다수의 항암제 개발 포트폴리오 구축

- BMS는 항암 프렌차이즈 제품인 Opdivo®와 Yervoy®를 중심으로 항암제 기업 브랜드 이미지를 구축해왔으며, Celgene 인수를 통해 Revlimid®와 혈액암 파이프라인을 보유하게 되면서 항암분야 브랜드 이미지를 견고히 함. 특히 BCMA (B-cell maturation antigen) 기반 파이프라인과 CAR-T 파이프라인을 다수 확보하면서 면역항암제 분야 경쟁력이 높아졌으며, 혈액암 분야 메인 기업으로 발돋움함.
- BMS의 혈액암 파이프라인은 BCMA에 주목하고 있음. 다발성 골수종의 악성 plasma cell에서 높게 발현되는 BCMA는 Bluebird bio의 Anti-BCMA 임상 결과 발표 이후로 주요 항암제 개발 기업들의 다발성골수종 치료 타겟이 되어옴. Bluebird bio는 Celgene과 파트너십을 맺고 있었고 현재 해당 파이프라인들은 BMS로 귀속되면서 BMS가 Anti-BCMA 항암제 강자로 단숨에 자리매김함. 이 밖에 BCMA를 타겟으로 항암제를 개발하고 있는 기업으로는 Johnson & Johnson, GSK, Allogene Therapeutics, Regeneron, Amgen, Pfizer 등이 있음.
  - 다발성 골수종 치료를 위한 다양한 모달리티 형태의 Anti-BCMA 항암제 개발 중 : T cell engager (CC-93269), CAR-T (bb2121, bb21217), ADC (CC-99712)
  - '21년 3월에 FDA에서 BMS-Bluebird bio의 Abecma®(idecabtagene viciuecel)가 최초의 BCMA-CAR-T로 승인

[표 2] BMS의 항암제 개발 포트폴리오<sup>4</sup>

구분	Oncology		Hematology	
임상1상	AHR Antagonist	TGF-b inhibitor	CELMoD agent (CC-92480)	CELMoD agent (CC-99282)
	Anti-IL8	Anti-Fucosyl GM1	CELMoD agent (CC-90009)	NEX T CD19
	Anti-TIGIT	Anti-SIRPa	BCMA TCE	LSD1 inhibitor
	CD3 x PSCA	BET inhibitor	BCMA ADC	BCMA CAR-T
	Anti-CD73	NLRP3 Agonist	NEX T BCMA	CD3 x 33
	Anti-NKG2A	Anti-CTLA-4 NF-Proboddy	BET inhibitor (CC-95775)	CD22 ADC
	Anti-TIM3	Anti-OX40	BET inhibitor (BMS-986158)	
임상2상	Anti-CTLA-4 NF	CCR2/5 Dual Antagonist	Iberdomide	
	Anti-CTLA-4 Proboddy	LSD1 inhibitor	Orva-cel	
임상3상	Bempegaldesleukin		DNMT Inhibitor	
	Linrodostat		ide-cel (BCMA CAR-T)	
	Relatlimab		liso-cel (CD19 CAR-T)	

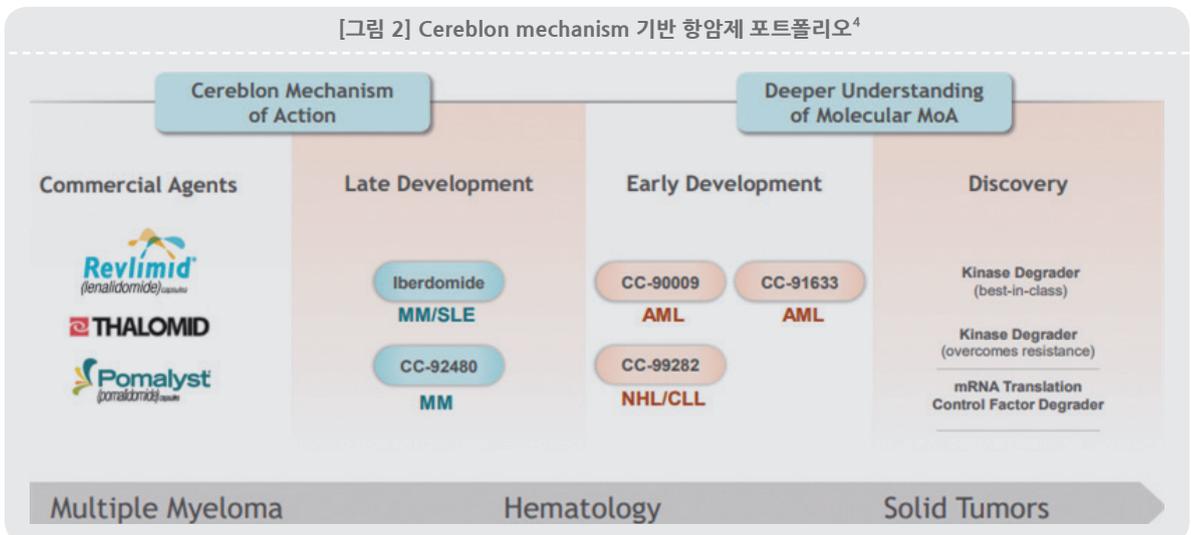
- 항암 면역세포치료제 개발과 관련하여서는 중·장기 계획을 마련함. 경쟁사와 차별화된 바이 오마커를 바탕으로 CAR-T 치료제 출시를 단기적 계획으로 삼고 있으며, 이후 제조·공정 개 선을 통해 CAR-T 치료제 개발에 소요되는 비용과 시간을 단축시키는 중기 계획을 갖고 있음. 임상 효능의 우수성뿐만 아니라 가격 경쟁력을 높임으로서 치열한 CAR-T 치료제 시장에서 경쟁 우위를 점하기 위함으로 풀이됨.
- 또한, CAR-T armed payload, Dual antigen targeting CAR-T, Allogenic CAR-T, TCR-T 치료제 개발 플랫폼을 확보하면서 범용성이 우수하거나, 종양미세환경을 극복하기 위한 차세 대 면역세포 치료제 개발을 준비하고 있음.

[표 3] 항암제 개발 로드맵<sup>4</sup>

단기 계획	중기 계획	장기 계획
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 차별화된 CAR-T 개발</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 제조 공정 최적화 및 개선</li> <li>● 개발 시간 및 원가 절감</li> <li>● 차세대 CAR-T 기술 개발</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 면역세포치료제 반응 및 지속성 개선</li> <li>● TCR (T cell receptor) 치료제 개발</li> <li>● Off the shelf 면역세포치료제 개발</li> </ul>

- 한편 BMS는 Celgene 인수를 통해 CELMoD (Cereblon E3 ligase modulator) 기반 표적 단백질 분해 접근법으로 다수의 항암제 후보물질을 개발 중임. 이미 cereblon 단백질의 작용 기전을 활용한 다발성 골수종 치료제 Revlimid<sup>®</sup> Thalomid<sup>®</sup>, Pomalyst<sup>®</sup>를 시장에 출시한 바 있음. E3 ligase로 모집되기 위한 기질적 특이점(degron)이 확인되고<sup>5</sup>, CELMoD의 잠재적 다양성이 입증되면서 다양한 CELMoD 파이프라인을 개발 중임. 현재는 다발성 골수종을 포 함해 혈액암 위주로 개발 중이지만 궁극적으로 CELMoD를 고형암에 이용할 수 있기를 희망 하고 있음(그림 2).

[그림 2] Cereblon mechanism 기반 항암제 포트폴리오<sup>4</sup>



### 5) 포트폴리오 구성을 위한 중·대형 거래 집중

- BMS는 Revlimid®, Pomalyst® 독점권을 상실했으며, 2029년에는 Eliquis®와 Opdivo® 특허 만료를 앞두고 있어 기업 매출을 책임질 차세대 프렌차이즈 확보가 중요한 상황임. 이러한 제품 포트폴리오 구성으로 인해, in-line 파이프라인을 발전시키는 전략보다 빠르게 매출 성장 동력을 확보하면서 관심 있는 R&D 분야와 시너지를 낼 수 있는 거래를 적극 추진함.

[표 4] Sanofi 주요 거래 동향('19~'20)

Date	Deal	Acquired	Deal size (\$M)	Portfolio
'20.11	M&A	MyoKardia	131	Cardiovascular disease pipeline
'20.09	M&A	Forbuis	N/A	TGF-beta inhibitor for oncology and fibrosis
'20.08	In-license	Dragonfly	475+a	interleukin-12 program, half-life cytokine DF6002
'20.07	In-license	Dragonfly	55	Novel therapeutic candidates for multiple sclerosis
'20.05	In-license	Repare	65	CRISPR-based solutions to treat cancers
'20.03	In-license	Voluntis	N/A	Digital therapeutic solution in oncology
'19.04	M&A	Celgene	731	Hematology, oncology pipeline

- Opdivo® 개발 성공 이후 주요 임상시험 실패 경험을 하면서 적절한 시기에 적응증 확장을 하지 못했던 경험이 중·대형 거래를 부추긴 원인으로 작용한 것으로 보임. 최근 2년 사이 산업계에 기록될 수준의 거래를 단행하면서 외부로부터 신규 파이프라인을 다수 도입한 만큼 신규 의약품 개발에 집중할 것으로 보임. 이를 통해 기존 프렌차이즈 제품의 의존도를 줄이고 특허 만료를 대처할 계획으로 보이며, 임상결과에 따라 추가로 mid-size 거래를 할 가능성이 있음. 주요 거래 대상은 항암 분야, 정밀의학, adjuvant 등이 될 것으로 보임.

### 요약

- BMS는 혈액암에서부터 고형암에 이르기까지 항암 분야 강자가 되기 위해 항암 분야 R&D에 집중 투자하고 있음. 심혈관계 질환, 신경계 질환 영역에도 투자를 하고 있지만 관심도는 상대적으로 떨어지는 편으로 보임. 기업 차원에서 집중 투자하는 분야가 항암 분야인 만큼 BMS와 파트너십 기회도 대부분 항암 분야에서 나올 것으로 보여짐.
- BMS의 20개 블록버스터 의약품 중에서 12개는 파트너십의 결과물이었고 현재 개발 파이프라인의 60% 이상이 외부에서 도입된 것을 감안했을 때, BMS는 파트너십에 꽤나 적극적이

라고 할 수 있음. 다만, 주요 임상시험 실패와 기존 제품 특허 상황을 고려했을 때 중-대형 거래를 선호하고 있는 상황임.

- 특히 항암분야는 장기적으로 CAR-T에서 차세대 CAR-T 발굴과 T cell engineering으로 넘어갈 것을 구상하고 있는 만큼 TCR  $\alpha/\beta$  repertoire 연구와 그 조합을 찾을 것으로 보이며, 추가적으로  $\gamma/\delta$  T 세포에 대한 연구 성과를 시장에서 탐색할 것으로 보임. 또한 면역세포치료제 반응성 개선을 위해 TME(Tumor micro environment)를 조절 할 수 있는 기술이 BMS 거래 대상이 될 것으로 예상됨. 환자 선택 전략과 새로운 면역-항암 조절 메커니즘 등 기술 차별성이 BMS와의 비즈니스 미팅에서 티핑 포인트가 될 것으로 보임.

< 참고자료 >

1. BMS, 2021, J.P. Morgan Healthcare Conference presentation
2. OLIVOTTO I et al., 2020, Lancet, Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial
3. BMS, 2020, Investor series (immunology & cardiovascular)
4. BMS, 2020, Investor series (early pipeline & immune-oncology)
5. BMS, 2020, Investor series (hematology)
6. Chamberlain, P.P. and Hamann, L.G., 2019, Nat Chem Biol, Development of targeted protein degradation therapeutics

Writer

**김영호** 한국바이오협회 산업정책부, 대리  
yhkim@koreabio.org, 031-628-0052

Reviewer

**오기환** 한국바이오협회, 전문

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 5월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터  
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr  
\* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 07  
ISSN 2508-6812