

## جهان داروسازی در سال ۲۰۰۲

«قسمت چهارم»

دکتر بهنام اسماعیلی

طریق Royalty در جدول C آورده شده‌اند. شرکت‌های Genzyme و Intermune درآمد خود از محل Royalty را گزارش نکرده‌اند.

### ۱- آمژن Amgen

#### A- وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۴/۹۹۱ میلیارد دلار با ۴۲ درصد افزایش  
درآمد کل: ۵/۵۲۳ میلیارد دلار با ۳۸ درصد افزایش

درآمد Royalty: ۳۳۲ میلیون دلار با ۳۱ درصد افزایش

درآمد خالص: ۱/۳۱۲ - میلیارد دلار (درآمد خالص شرکت در سال ۲۰۰۱ حدود ۱/۱۲ میلیارد دلار بوده است)

بودجه R&D: ۱/۱۱۷ میلیارد دلار با ۲۹ درصد افزایش

#### B- موارد ثبت جدید

Enbrel: آرتريت پسونياتيكي  
Aransep: كم خوني ناشي از شيمي درمانی

بررسی شرکت‌های داروسازی یا بیوفارماسیوتیکال عمده دنیا و وضعیت فروش آن‌ها در سال ۲۰۰۲ طی چهار شماره قبل به پایان رسید. در دو شماره آینده وضعیت ده شرکت عمده بیوفارماسیوتیکال دنیا در سال ۲۰۰۲ مورد مطالعه قرار خواهد گرفت. میزان فروش این شرکت‌ها در جدول A، میزان سرمایه‌گذاری R & D انجام شده در جدول B و درآمد آن‌ها از

جدول A- میزان فروش ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال دنیا

۱- آمژن	Amgen	۴/۹۹۱ میلیارد دلار
۲- ژنتک	Genentech	۲/۱۶۴ میلیارد دلار
۳- سرونو	Serono	۱/۴۲۳ میلیارد دلار
۴- بیوژن	Biogen	۱/۰۳۴ میلیارد دلار
۵- ژنزم	Genzyme	۸۵۸ میلیون دلار
۶- میدایمون	MedImmune	۷۸۶ میلیون دلار
۷- چیرون	Chiron	۷۶۶ میلیون دلار
۸- جیلاد	Gilead	۴۲۴ میلیون دلار
۹- میلونیوم	Millennium	۱۵۹ میلیون دلار
۱۰- اینترمون	Intermune	۱۱۲ میلیون دلار

شرکت بیوفارماسیوتیکال Immunex و به مدد داروی جدید و پرفروش Enbrel به فروش بالای ۵ میلیارد دلار دست یافت که آن را در بین ۲۰ شرکت اول فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال در رده هفدهم قرار می دهد که چند رتبه از سال ۲۰۰۱ بالاتر است. اگر شرکت آمژن به اهداف خود در سال ۲۰۰۳ دست یافته باشد، این رتبه دو پله دیگر نیز ترقی خواهد کرد. آمژن طی سال ۲۰۰۳ موفق شد سومین محل تولید برای Enbrel را راه اندازی و از نظر GMP به تایید FDA برساند که موفقیت مهمی برای شرکت محسوب می شود. در حال حاضر هدف اصلی آمژن افزایش هر چه بیشتر تولید Enbrel برای دستیابی به فروش سالانه ۳ میلیارد دلار است. بدین منظور آمژن در چندین کارخانه و در مساحتی بالغ بر ۲۵۰ هزار مترمربع و با به کارگیری بیورکتورهای با ظرفیت بیشتر از ۸۰۰۰ لیتر، ۵۵۰ نفر را به تولید Enbrel گمارده است. آمژن جهت ثبت Enbrel در درمان ankylosing spondylitis نیز اقدام کرده است که می تواند مصرف آن را هر چه بیشتر افزایش

جدول C - درآمد از محل Royalty

۱- آمژن	Amgen	۳۳۲ میلیون دلار
۲- ژنتک	Genentech	۳۳۶ میلیون دلار
۳- میلونیوم	Millennium	۱۹۳ میلیون دلار
۴- سرونو	Serono	۱۲۳ میلیون دلار
۵- بیوژن	Biogen	۱۱۴ میلیون دلار
۶- میدایمون	MedImmune	۶۲ میلیون دلار
۷- چیرون	Chiron	۴۷ میلیون دلار
۸- جیلاد	Gilead	۴۳ میلیون دلار

جدول B - میزان سرمایه گذاری R&D توسط شرکت های بیوفارماسیوتیکال

۱- آمژن	Amgen	۱/۱۱۷ میلیارد دلار
۲- ژنتک	Genentech	۶۲۴ میلیون دلار
۳- بیوژن	Biogen	۳۶۸ میلیون دلار
۴- سرونو	Serono	۳۵۸ میلیون دلار
۵- میلونیوم	Millennium	۳۳۸ میلیون دلار
۶- چیرون	Chiron	۳۲۶ میلیون دلار
۷- ژنزم	Genzym	۳۰۵ میلیون دلار
۸- میدایمون	MedImmune	۱۴۴ میلیون دلار
۹- جیلاد	Gilead	۱۳۵ میلیون دلار
۱۰- اینترمون	Intermune	۱۳۰ میلیون دلار

Neulasta: نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی

### C- در دست مطالعه

Enbrel: پسوریازیس، spondylitis ankylosing  
mucositis: KGF

Cinacalcet Hcl: پرکاری اولیه و ثانویه

پاراتیروئید

PEG-sTNF-RI: آرتريت روماتويد

Epratuzumab: لنفوم غيرهوچکيني

GDNF: پارکينسون

Osteoprotegerin: پوکي استخوان

### D- داروهای پرفروش و درصد تغییر فروش

فروش این اقلام صد در صد درآمد آمژن در سال ۲۰۰۱ و ۹۸ درصد درآمد آن در سال ۲۰۰۲ را تشکیل می دهد (جدول ۱).

شرکت آمژن علی رغم آن که به تولید داروهای بیولوژیکی مشغول است ولی به حرکت خود به سمت تبدیل شدن به یک شرکت داروسازی معظم Big pharma ادامه می دهد. آمژن با خرید

جدول ۱- داروهای پرفروش و درصد تغییر فروش

Epogen	کم خونی	۲/۲۶۱ میلیارد دلار	۷٪
Aranesp	تهوع ناشی از شیمی درمانی	۴۱۶ میلیون دلار	۸۹۰٪
Neupogen	نوتروپینی ناشی از سرطان	۱/۳۸۰ میلیارد دلار	۳٪
Neulasta	نوتروپینی ناشی از سرطان	۴۶۴ میلیون دلار	سال اول فروش
Enbrel	آرتريت روماتويد، آرتريت پسونياتيكي	۳۶۲ میلیون دلار	فروش پنج ماهه

شرکت آمژن انتظار دارد طی سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۳ حداقل پنج دارو با فروش بالای سالانه یک میلیارد دلار در بازار داشته باشد. فروش Enbrel برای سال ۲۰۰۳ حداقل ۱/۲ میلیارد دلار برآورد شده است.

مطالعات آمژن در مورد مصرف Enbrel در درمان plaque psoriasis نیز نتایج مثبتی در بر داشته است.

آمژن هم‌چنین در نظر دارد با سرمایه‌گذاری معادل ۸۰۰ میلیون دلار یک کارخانه جدید جهت تولید مواد اولیه داروهای بیولوژیک، فرآورده‌های آزمایشگاهی، تولید سرنگ‌های خاص در پورتوریکو احداث کند. در این مرکز ۶۰۰ نفر مشغول به کار خواهند شد که در صورت نیاز به یک هزار نفر افزایش می‌یابد.

## ۲- ژننتک Genentech

### A- وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۲/۱۶۴ میلیارد دلار با ۲۴ درصد افزایش

درآمد کل: ۲/۷۱۹ میلیارد دلار با ۲۳ درصد افزایش

درآمد از محل Royalty: ۲۶۶ میلیون دلار با ۳۸ درصد افزایش

درآمد خالص: ۶۴ میلیون دلار با ۵۵ درصد کاهش

بودجه R&D: ۶۲۴ میلیون دلار با ۱۹ درصد افزایش

### B- موارد ثبت جدید

Nutropin AQ Pen: کمبود هورمون رشد، نارسایی مزمن کلیوی، سندروم ترنر

Xolair: آسم آلرژیک

### C- در حال ثبت

Raptiva: پسوریازیس

Neulasta داروی جدید آمژن که در سال ۲۰۰۲ در آمریکا و اروپا به ثبت رسیده است از افزایش فروش قابل قبولی در سال ۲۰۰۳ برخوردار بوده به طوری که فروش آن در سه ماهه اول ۲۰۰۳ حدود ۴۶۴ میلیون دلار بوده که نسبت به فروش ۲۶۰ میلیون دلاری سال ۲۰۰۲ نشان از افزایش فروش آن داشته است.

وضعیت مشابهی نیز در مورد دیگر داروی جدید آمژن یعنی Aranesp حاکی بوده است. این دارو که در سال ۲۰۰۱ به بازار عرضه شد در سال ۲۰۰۲ مبلغ ۴۱۶ میلیون دلار و در سه ماهه اول ۲۰۰۳ مبلغ ۲۵۵ میلیون دلار فروش داشته است. با توجه به فروش ۲۷۴ میلیون دلاری Enbrel در سه ماهه اول ۲۰۰۳ و سایر موارد ذکر شده

Rituxan: آرتريت روماتويد

#### D- در دست مطالعه

Avastin: سرطان کلیه / سرطان کولون  
 rhu Fab V<sub>2</sub>: تخریب یافته ای ناشی از کهولت  
 Tarceva: سرطان ریه / سرطان لوزالمعده  
 Rituxan thrombocytopenic purpura  
 Immune

Herceptin: کمکی در درمان سرطان پستان

Raptiva: آرتريت پسوریاتيکی

Anti-CD11a antibody: آرتريت روماتويد

Anti-Tissue Factor: سندروم حاد کرونر

2CD antibody: تومورهای سفت

#### E- داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش

طی سال های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ به ترتیب ۸۱ و ۸۵ درصد درآمد Genentech از محل فروش اقلام فوق بوده است (جدول ۲).

Genentech اولین شرکتی بود که یک فرآورده دارویی بیولوژیک (انسولین انسانی نوترکیب) را به بازار عرضه کرد. در آن زمان این قدم پیشرفتی عمده و این دارو فرآورده ای استثنایی محسوب می شد.

به نظر می رسد Genentech با داروی در دست مطالعه خود Avastin در آستانه عرضه یک داروی مهم دیگر قرار گرفته باشد. Avastin در مطالعات بالینی انجام شده در کنار شیمی درمانی مرسوم موجب افزایش طول عمر بیماران مبتلا به سرطان کولون شده است. Avastin یک آنتی بادی مونوکلونال است که موجب مهار VEGF یا Vascular Endothelial Growth Factor می شود. VEGF پروتئینی است که نقش مهمی در تشکیل عروق خونی جدید در تومور و حفظ عروق

موجود در تومور عهده دار است. بدین ترتیب Avastin به عنوان مهارکننده رشد تومور و بروز متاستاز شناخته می شود. علی رغم کارایی در سرطان کولون، Avastin در مورد سرطان متاستاز داده پستان موثر نبوده است. FDA برای ثبت Avastin مدارک و مطالعات بیشتری را طلب کرده است. در ماه می سال ۲۰۰۳، FDA داروی Xolair را جهت درمان موارد متوسط تا شدید آسم آلرژیک بالغین و نوجوانان به تایید رساند. دو شرکت Novartis و Tanox در تولید این دارو و مطالعات انجام شده با Genentech همکاری کرده اند.

شرکت Genentech یک مهارکننده VEGF را نیز در دست مطالعه دارد به نام rhuFab V<sub>2</sub> که برای ممانعت از تخریب یاخته ای ناشی از کهولت تهیه شده است.

دو شرکت Biogen و Genentech جهت انجام مطالعات مشترک بر روی داروهای جدید قراردادی را امضا کرده اند و در اولین مرحله مطالعه ای مشترک بر روی پروتئین BR<sub>3</sub> یا BAFF-R انجام خواهند داد. این پروتئین یک گیرنده عامل فعال کننده B-cell از خانواده TNF (Tumor Necrosis Factor) است که به عنوان هدف در تهیه داروهای جدید درمان کننده امراض ناشی از فعالیت غیرطبیعی

جدول ۲- داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش

Rituxan	لنفوم غیر هوچکینی	۱/۱۶۳ میلیارد دلار	۴۲٪
Herceptin	سرطان پستان	۳۸۵ میلیون دلار	۱۱٪
Nutropin / protropin	هورمون رشد	۲۹۷ میلیون دلار	۱۹٪

Luveris: کمبود حاد LH و FSH  
Raptiva: پسوریازیس  
r-GH: HARS / Lipodystrophy  
r-IFNB-1a: بیماری کرون، کولیت  
اولسراتیو  
r-TBP-1: بیماری کرون  
cladibrine: مالتیپل اسکلروزیس  
chemokine inhibitor: مالتیپل اسکلروزیس  
INK inhibitor: مالتیپل اسکلروزیس /  
وضعیت‌های توام التهاب  
pTp 1b inhibitor: دیابت و چاقی  
Gn RH antagonist: سرطان پروستات  
r-IL-18bp: بیماری کرون  
PEG GHRF: کمبود هورمون رشد

**E- داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش**  
به ترتیب ۸۲ و ۸۶ درصد درآمد سرونو در  
سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ از محل فروش اقلام فوق  
بوده است (جدول ۳).

محل اصلی و قدیمی درآمد سرونو فروش  
داروهای درمان ناباروری بوده است که با رشد  
۸ درصد در سال ۲۰۰۲ به رقم ۶۲۲ میلیون دلار  
رسید. سرونو طی سال‌های اخیر منشأ داروهای  
خود را از ادار به نو ترکیب تغییر داده که موجب  
افزایش کارایی و سلامت این اقلام شده است.  
در حال حاضر فروش اروپا و امریکای  
گنادر و اروپین‌های سرونو از نوع نو ترکیب است.  
موفقیت اصلی سرونو در سال ۲۰۰۲ فروش  
داروی ضد مالتیپل اسکلروزیس Rebif بوده  
است. انتظار می‌رود با توجه به توافق سرونو و  
شرکت فایزر برای فروش این دارو در بازار  
امریکا، فروش Rebif افزایش قابل توجهی یابد.

لنفوسیت‌های B انتخاب شده است. لوپوس و  
آرتریت روماتوئید از جمله این امراض هستند.  
پرونده مشترک دیگر Genentech با دیگر  
شرکت بیوفارماسیوتیکال IDEC و در زمینه  
تهیه آنتی‌بادی‌های ضد CD20 انسانی است که  
برای درمان امراض ناشی از اختلال عملکرد  
B-cell به کار می‌روند.  
اولین محصول از این گروه از داروها، داروی  
معروف Rituxan بوده که از فروش خوبی در  
بازار برخوردار شده است.

### ۳- سرونو Serono

#### A- وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱/۴۲۳ میلیارد دلار با ۱۴  
درصد افزایش  
درآمد کل: ۱/۵۴۷ میلیارد دلار با ۱۲ درصد  
افزایش  
درآمد از محل Royalty: ۱۲۳ میلیون دلار با  
۳ درصد کاهش  
درآمد خالص: ۳۲۱ میلیون دلار با ۱ درصد  
افزایش  
بودجه R&D: ۲۵۸ میلیون دلار با ۱۶ درصد  
افزایش

#### B- موارد ثبت جدید

Rebif: مالتیپل اسکلروزیس  
Novantrone: مالتیپل اسکلروزیس. امتیاز  
این دارو از شرکت آمژن خریداری شده است و  
توسط FDA در سال ۲۰۰۰ به ثبت رسیده است.

#### C- در دست مطالعه

Anastrozole: ناباروری  
r-LIF: عدم جایگزینی نطفه

Gonal-F	ناباروری	۴۵۰ میلیون دلار	٪۹
Rebif	مالتیپل اسکلروزیس	۵۴۹ میلیون دلار	٪۴۴
Saizen	تاخیر در رشد	۱۲۴ میلیون دلار	٪۱۶
Serostim	Wasting	۹۵ میلیون دلار	-٪۲۴

#### ۴- بیوژن Biogen

##### A- وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱/۰۳۴ میلیارد دلار با ۶ درصد افزایش  
درآمد کل: ۱/۱۴۸ میلیارد دلار با ۱۰ درصد افزایش

درآمد از محل Royalty: ۱۱۴ میلیون دلار با ۵۸ درصد افزایش  
درآمد خالص: ۱۹۹ میلیون دلار با ۲۸ درصد کاهش  
بودجه R&D: ۳۶۸ میلیون دلار با ۱۷ درصد افزایش

##### B- موارد ثبت جدید

Amevive: پسوریازیس

##### C- در حال ثبت

Avonex: سایر موارد به کارگیری در بیمار  
مالتیپل اسکلروزیس  
D- در دست مطالعه  
Antegren: مالتیپل اسکلروزیس / بیماری کرون

Adentri: نارسایی احتقانی قلب

VLA-4 inhibitor: التهاب

VLA-1 mAb: التهاب / فیبروز

Interferon  $\beta$  gene therapy: سرطان

LFA-1: پسوریازیس

Lymphotoxin beta receptor: بیماری اتوایمیون

##### E- داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش

بیوژن در حال حاضر تک محصولی بوده و صد در صد درآمد آن از محل فروش این داروست (جدول ۴). بیوژن علی رغم تک

فایزر برای دریافت حق فروش Rebif مبلغ ۲۰۰ میلیون دلار به سرونو پرداخته است. مسؤلین دو شرکت امیدوارند با این همکاری بتوانند به فروشی بیشتر از داروی Avonex ساخت Biogen دست یابند. Avonex پرفروش ترین داروی ضد مالتیپل اسکلروزیس است. فایزر تجربه موفقی را برای چنین همکاری هایی بر روی دو داروی Lipitor ساخت Warner-Lambert و Bextra-Clebrex ساخت pharmacia دارد. دو شرکت سرونو و بیوژن تنها در مورد Avonex و Rebif رقیب نیستند. این دو رقابت سختی در مورد درمان پسوریازیس نیز دارند. سرونو حقوق فروش خارج از آمریکا و ژاپن داروی ضد پسوریازیس Raptiva را از شرکت Genentech خریداری کرده است که رقیب اصلی آن داروی جدید Amevire ساخت بیوژن است. آرتريت روماتويد زمينه اصلي ديگر رقابت اين دو شرکت است.

سرونو و شرکت آسترا زنکا برای مطالعات بالینی مشترک بر داروی ضد باروری anastrozole به توافق رسیده اند. IVAX شرکت دیگری است که سرونو همکاری مشترک با آن را شروع کرده است. همکاری این دو شرکت در مورد Cladribine است که دارویی خوراکی است برای درمان مالتیپل اسکلروزیس.

صرفه جویی کنند. در ژانویه سال ۲۰۰۳ شرکت بیوژن موفق شد تاییدیه FDA برای داروی Amevive را دریافت کند. این دارو درمان مواردی از پسوریازیس مزمن شدید استفاده می شود که نیازمند فتوتراپی هستند. حدود ۸۰ میلیون نفر از مردم دنیا به پسوریازیس مبتلایند که ۴/۵ میلیون نفر از آن ها در امریکا زندگی می کنند. از این تعداد ۱/۵ میلیون نفر به اشکال حاد این بیماری مبتلایند. مزیت اصلی Amevive طول اثر آن است. Amevive به صورت عامل افتخاری برای مسؤولین بیوژن درآمده است زیرا اولین دارویی است که کلیه مراحل تهیه و تولید و مطالعات آن مستقلاً توسط این شرکت انجام شده است. Amevive در بازار بایستی با اند جانسون ( Genentech ) Raptiva، ( جانسون ) Humira (آبوت) رقابت کند. بیوژن تجربه چنین رقابت سختی را با شرکت سرونو و داروی Rebif آن داشته است که رقیب Avonex محسوب می شود.

گرچه در این رقابت تاکنون بیوژن در برابر سرونو کم آورده و بازار خود را به تدریج به رقیب واگذار می کند. بیوژن برای جلب نظر بیماران سیستم آماده تزریق Avonex را به بازار عرضه کرده است.

بیوژن نهایتاً پذیرفت که دوران تک محصولی به سر آمده و بایستی به روشی نوین اندیشید. پیوستن به IDEC با هدف دستیابی به این مهم بوده است که گذشت زمان میزان موفقیت و یا شکست آن را روشن می سازد.

محصولی بودن و پس از ثبت داروی جدید Amevive به عنوان یک شرکت موفق بیوفارماسیوتیکال مورد نظر بسیاری از شرکت های بزرگ قرار گرفت. در حال حاضر امکان ادغام دو شرکت بیوژن و IDEC pharmaceutical وجود دارد. شرکت IDEC برای این ادغام مبلغ ۶/۴ میلیارد دلار پیشنهاد کرده است که از نظر ارزش دومین ادغام بزرگ در تاریخ شرکت های بیوفارماسیوتیکال است. قبل از آن و در سال ۲۰۰۱ شرکت Amgen دیگر شرکت بیوفارماسیوتیکال یعنی Immunex را به مبلغ ۱۰ میلیارد دلار خریداری کرده بود. شرکت حاصل از ادغام بیوژن و IDEC تحت نام Inc. BiogenIddec فعالیت خواهد کرد. Idec تحقیقات گسترده ای در زمینه سرطان و امراض اتوایمیون دارد که می تواند مکمل مناسبی برای فعالیت های مطالعاتی بیوژن در زمینه امراض اتوایمیون باشد.

در حال حاضر دو طرح تحقیقاتی عمده این دو شرکت داروهای Antegren بیوژن برای درمان مالتیپل اسکلروزیس و بیماری کرون و Rituxan تولیدی IDEC برای کاربرد جدید در آرتريت روماتوئید و سایر امراض اتوایمیون است.

مسؤولین شرکت BiogenIddec, Inc امیدوارند تا با اتحاد دو شرکت بیوژن و IDEC مبلغ ۳۰۰ میلیون دلار تا سال ۲۰۰۷ در هزینه های خود

Avonex	مالتیپل اسکلروزیس	۱/۰۳۴ میلیارد دلار	۶٪
--------	-------------------	--------------------	----