

## جهان داروسازی در سال ۲۰۰۶

### قسمت چهارم

دکتر بهنام اسماعیلی

در سال ۲۰۰۶ داروی ضداسکیزوفرنی Zyprexa برای الای لیلی به صورت شمشیری دو لبه عمل کرد. داروی اول الای لیلی با گذر از فروش ۴ میلیارد دلاری که از جمع سه داروی دیگر پرفروش الای لیلی بیشتر بود، درآمد زیادی به سوی الای لیلی سرازیر کرد ولی در عین حال با تعداد زیادی شکایت در دادگاه‌های آمریکا در زمینه بروز دیابت و یا افزایش قند خون با مصرف آن مواجه گردید. تعداد این شکایات در ژانویه ۲۰۰۷ به ۱۸ هزار مورد و رقم جریمه درخواستی بالغ بر ۵۰۰ میلیون دلار بود. شرکت الای لیلی با پرداخت این مبلغ عملاً همانند ۸۰۰۰ شکایت قبلی آن عمل کرد که

#### ۱۰ - Eli Lilly & Co.

شرکت الای لیلی در سال ۱۸۷۶ تاسیس و در حال حاضر ۴۱۵۰۰ نفر پرسنل دارد.

#### □ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۴/۸۱۶ میلیارد دلار با ۸ درصد افزایش

درآمد کل: ۱۵/۶۹۱ میلیارد دلار با ۷ درصد افزایش

درآمد خالص: ۲/۶۶۳ میلیارد دلار با ۳۴ درصد افزایش

بودجه R&D: ۳/۱۲۹ میلیارد دلار با ۳ درصد افزایش

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
byetta	type 2 diabetes (EU)
gemzar	ovarian cancer

و داروی ضدپوکی استخوان Forteo نیز مشاهده می‌شود. روی دیگر سکه برای الای لیلی در مورد داروی Arxxant اتفاق افتاد که برای درمان رتینوپاتی دیابتی تهیه شده ولی FDA تایید آن را منوط به انجام یک مطالعه جدید حداقل ۳ ساله نموده است. شرکت الای لیلی به منظور حفظ موقعیت خود در بازار داروهای ضدافسردگی داروی ترکیبی Symbyax را برای تایید به FDA ارایه کرده است که شامل دو داروی Prozac و Zyprexa می‌شود. شرکت الای لیلی با همکاری شرکت ژاپنی Daiichi - sankyo داروی جدیدی را در دست مطالعه دارند با نام Prasugrel که در صورت تایید رقیب اصلی Plavix شرکت آونتیس خواهد بود. شرکت الای لیلی در سال ۲۰۰۶ سهام شرکت ICOS را به قیمت ۲/۳ میلیارد دلار خریداری کرد. این دو شرکت قبلاً در پروژه Cialis با یکدیگر همکاری کرده بودند. بدین ترتیب درآمد حاصل از فروش Cialis نیز به شرکت الای لیلی می‌رسد که در سه ماهه اول سال ۲۰۰۷ بالغ بر ۲۶۶ میلیون دلار بوده است. فروش Cialis در سال ۲۰۰۶ با ۳۰ درصد افزایش ۹۷۱ میلیون دلار بوده است.

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
arxxant	diabetic retinopathy
evista	reduction of invasive breast cancer risk in postmenopausal women
cymbalta	generalized anxiety disorder

بابت آن‌ها نیز ۶۹۰ میلیون دلار غرامت پرداخته بود. گفته می‌شود الای لیلی حداقل با ۷۵۰ مورد مشابه دیگر نیز روبروست. مشکل دوم الای لیلی ورود شکل ژنریک Zyprexa یعنی آلنزاپین به بازار کانادا و آلمان بوده است. مدت patent این دارو در آمریکا تا ۲۰۱۱ معتبر است. علی‌رغم مشکلات گفته شده فروش سه ماهه اول Zyprexa با ۱۰ درصد افزایش به ۱/۱ میلیارد دلار رسید. داروی موفق دیگر الای لیلی نیز از گروه داروهای ضدافسردگی یعنی Cymbalta بوده که با ۱/۳ میلیارد فروش رتبه سوم داروهای پرفروش این شرکت را داشته است. رشد فروش این دارو در سال ۲۰۰۶ تقریباً دو برابر شده است. Cymbalta در دومین سال حضور خود از مرز یک میلیارد دلار عبور کرد که فروشی موفق به حساب می‌آید. در سه ماهه اول سال ۲۰۰۷ نیز این دارو با ۸۹ درصد افزایش فروش و رقم فروش ۴۴۲ میلیارد دلاری به حضور موفق خود در بازار ادامه داد. با توجه به موارد کاربرد جدید تایید شده برای Cymbalta گفته می‌شود این دارو تا پایان سال ۲۰۰۷ در رده اول داروهای پرفروش الای لیلی قرار گرفته است.

چنین وضعیت فروشی در مورد دو داروی جدید دیگر الای لیلی یعنی داروی ضدسرطان Alimta

دلار بوده است. لیلی جهت ترمیم وضعیت اقتصادی خود طی سال ۲۰۰۷ یکی از مراکز تولید انسولین خود واقع در ویرجینیای آمریکا را منحل کرد و در ضمن از یک هزار پرسنل شاغل در مرکز تولید مواد اولیه خود تعداد ۲۵۰ نفر را بازخرید نمود. در مقابل الای لیلی ظرفیت مطالعاتی و تولیدی فراورده‌های بیولوژیک خود را گسترش داده است و در صدد است از سال ۲۰۱۰ هر ساله حداقل یک فرآورده بیولوژیک جدید به بازار عرضه کند.

الای لیلی در زمینه درمان دیابت و به طور مشترک با شرکت Amylin داروی Byetta را در بازار دارند که در اولین سال حضور حدود ۲۱۹ میلیون دلار برای الای لیلی درآمد داشته است. به نظر نمی‌رسد Byetta بتواند سال ۲۰۱۰ به رقم فروش تعیین شده یعنی دو میلیارد دلار دست یابد ولی عرضه آن در درمان دیابت نوع دوم قدم مهمی بوده است. درآمد الای لیلی از محل فروش داروهای ضد دیابت در سال ۲۰۰۶ حدود ۳ میلیارد

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

Drug	Indication
inhaled insulin	diabetes
arzoifene	osteoporosis, prevention of breast cancer
enzastaurin	glioblastoma multiforme
prasugrel	acute coronary syndrome
alimta	small cell lung cancer (SCLC)
pruvanserin	insomnia
ppar alpha agonist	atherosclerosis
survivin aso	solid tumors
gamma secretase inhibitor	Alzheimer's disease
asap	solid tumors
mGluR3 antagonist	migraine
neri IV	depression
mGlu2/3 prodrug	schizophrenia
il-1 beta antibody	rheumatoid arthritis
GLP-1 analog	type 2 diabetes

## داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
zyprexa	schizophrenia	4,364	4%
gemzar	pancreatic cancer	1,408	5%
cymbalta	anxiety, depression diabetic peripheral neuropathic pain	1,316	94%
humalog	diabetes	1,300	9%
evista	postmenopausal osteoporosis	1,045	1%
humulin	diabetes	925	-8%
alimta	cancer	612	32%
forteo	osteoporosis	594	53%
strattera	ADHD	579	5%

Account for 82% of total pharma sales, up from 79% in 2005.

درآمد کل: ۱۷/۹۱۴ میلیارد دلار با ۷ درصد کاهش  
 درآمد خالص: ۱/۶۰۰ میلیارد دلار با ۴۷ درصد کاهش  
 بودجه R&D: ۳/۱۰۰ میلیارد دلار با ۱۳ درصد افزایش  
 به نظر می‌رسد کابوس مدیران BMS پایانی ندارد. BMS در چند سال اخیر با مشکلات حقوقی مختلفی مواجه بود که در اغلب موارد نیز محکوم به پرداخت غرامت شده است. آخرین مورد که نوعی قانون شکنی محسوب و BMS محکوم به پرداخت یک میلیون دلار جریمه شد، مربوط به داروی Plavix است. دو شرکت BMS و سانونی - آونتیس طی مذاکراتی پنهانی با شرکت Apotex کانادا سعی کرده بودند

در زمینه بازاریابی نیز الای لیلی تغییراتی در نحوه فعالیت خود ایجاد کرد تا از موارد ویزیت متعدد یک دکتر توسط نمایندگان علمی مختلف و برای اقلام متفاوت تا حد ممکن کاسته شود. هدف الای لیلی کاهش هزینه‌ها تا ۲۵۰ میلیون دلار تا پایان سال ۲۰۰۷ و دو برابر این تعداد تا پایان سال ۲۰۰۷ بوده است.

### ۱۱ - Bristol - Myers Squibb

شرکت BMS با بیش از ۴۳ هزار نفر پرسنل در سال ۱۸۸۷ تاسیس شده است.

#### □ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۳/۸۶۱ میلیارد دلار با ۹ درصد کاهش

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
orencia	rheumatoid arthritis
sprycel	chronic myelogenous leukemia
emsam	depression
erbitux	head and neck cancer
baraclude	hepatitis B
abilify injection	schizophrenia and bipolar mania (dose)
atrima	HIV/AIDS - one-tablet, daily dose (with Gilead Sciences)
reyataz	HIV-1 - dose

می‌کند. BMS همکاری مشابهی نیز با شرکت فایزر برای ادامه تحقیقات و عرضه داروی Apixaban دارد که گفته می‌شود جایگزین Plavix خواهد بود. در مورد این دارو شرکت فایزر علاوه بر ۲۵۰ میلیون دلار پیش پرداخت، ۶۰ درصد هزینه‌های مطالعاتی و ۷۵۰ میلیون نیز جهت بازاریابی این دارو به BMS پرداخت می‌کند. طی سال ۲۰۰۶ شرکت BMS حدود ۱/۱ میلیارد دلار از فروش خود را از دست داد که عمدتاً ناشی از افت فروش دو داروی Pravachol و Plavix بوده است. این امر موجب شد که برای اولین بار BMS جایگاهی از بین ده

این شرکت برای عدم عرضه شکل ژنریک Plavix راضی کنند. BMS و سانونی - آونتیس حتی در زمینه تاخیر در ورود به بازار و یا عرضه محدود شکل ژنریک Plavix نیز پیشنهادهای داده بودند که عملاً مخالف قوانین Patent آمریکاست. این موضوع سبب خروج تعدادی از مدیران ارشد BMS از این حرکت گردید.

دو شرکت BMS آسترا - زنکا اعلام کرده‌اند که در نظر دارند در مورد دو داروی جدید ضد دیابت یعنی Saxagliptin (مهارکننده DDP) و Dapagliflozin (مهارکننده SGLT2) نیز با یکدیگر همکاری کنند. برای نهایی کردن این دو طرح شرکت آسترا - زنکا علاوه بر پرداخت اولیه یکصد میلیون دلار به BMS، مبلغ ۶۵۰ میلیون دلار برای پیشبرد مطالعات مربوطه و ۶۰۰ میلیون دلار نیز در مرحله بازاریابی و فروش به BMS پرداخت

تاریخ انقضا مدت Patent

Drug	Indication
pravachol	cholesterol (2006)

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
ipilimumab	metastatic melanoma
ixabepilone	breast cancer
erbitux	metastatic colorectal cancer (third line treatment)
abilify	schizophrenia (pediatric)

است که میزان نسخ نوشته شده برای Plavix هجده درصد افزایش نشان می‌دهد. از طرف دیگر BMS از افزایش دو داروی Ability (ضداسکیزوفرنی) و Avapro (ضد فشارخون) طی سال ۲۰۰۶ و سه ماهه اول ۲۰۰۷ برخوردار بوده است. داروی ضد HIV این شرکت یعنی Reyataz نیز در آستانه ورود به باشگاه یک میلیاردی قرار دارد. شرکت BMS همانند بسیاری از شرکت‌های بزرگ داروسازی در تلاش است تا مطالعات R&D خود را به آسیا منتقل کند. بنگلور هند از جمله این مراکز است که تا ۴۰۰ نفر محقق را سرویس خواهد داد. BMS برای مستقل ماندن و ادامه حیات مبارزهای طولانی در پیش دارد.

شرکت اول دنیا نداشته باشد. BMS در خطر سقوط بیشتر در جدول شرکت‌های داروسازی قرار داشت ولی افت شدید فروش داروی Mobic ساخت آبوت و سقوط آبوت به رده‌های پایین‌تر باعث شده BMS بتواند رده یازدهم را به دست آورد. فروش Mobic در سال ۲۰۰۵ حدود ۱/۲ میلیارد دلار کاهش داشته است. وضعیت فروش BMS در سه ماهه اول سال ۲۰۰۷ نیز چندان امیدوارکننده نبوده است. کاهش ۷ درصدی فروش در این سه ماهه ناشی از افت ۷۵ درصدی فروش Pravachol و نیز ادامه افت فروش Plavix شروع ناامید کننده‌ای برای BMS بوده است. کاهش فروش Plavix در سه ماهه اول ۲۰۰۷ نیز حدود ۷ درصد بوده است. این در حالی

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله II B

Drug	Indication
apixaban	deep vein thrombosis
vinflunine	cancer
belatacept	solid organ transplant rejection

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
plavix	platelet inhibitor	3,257	-15%
pravachol	cholesterol	1,197	-47%
avapro	hypertension	1,097	12%
abilify	schizophrenia	1,282	41%
reyataz	HIV/AIDS	931	34%
sustiva	HIV/AIDS	791	16%
taxol	oncology	563	-25%

Account for 66% of total pharma sales, same as in 2005.

حذف این دارو از فهرست آبوت موجب ۱/۲ میلیارد دلار افت فروش گردید. Mobic داروی شرکت بوهرینگر - اینگه‌هایم آلمان است. شرکت آبوت طی سال ۲۰۰۶ علاوه بر موضوع داروی Omnicef با اتمام مدت Patent داروی Kaletra و مشکلاتی پیرامون داروی ضدایدز Kaletra مواجه بوده است. در عوض داروی ضدآرتريت روماتويد Humira با اخذ دو مورد به کارگیری جديد (بیماری گرن و آرتريت پسوریاتیکی) به حضور موفق خود در بازار ادامه داد. مطالعات فصلی شرکت آبوت بر روی دو گروه داروهای ضدسرطان و داروهای ضدچربی خون متمرکز شده است. در

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
humira	Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis

۱۲ - Abbott Laboratories

شرکت آبوت در سال ۱۸۸۸ تاسیس و دارای ۶۶/۶۶۳ نفر پرسنل است.

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۲/۳۹۵ میلیارد دلار با ۹ درصد کاهش  
 درآمد کل: ۲۲/۴۷۶ میلیارد دلار با ۱ درصد افزایش  
 درآمد خالص: ۱/۷۱۷ میلیارد دلار با ۴۹ درصد کاهش  
 بودجه R&D: ۲/۲۵۵ میلیارد دلار با ۲۴ درصد افزایش

قبل از بررسی وضعیت شرکت آبوت باید این نکته یادآوری شود که در فروش آبوت میزان فروش شرکت TAP Pharmareuticul وابسته به آبوت در نظر گرفته نشده است. در ضمن سال ۲۰۰۵ آخرین سالی بود که بخشی از فروش داروی Mobic به شرکت آبوت تعلق می گرفت.

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
humira	juvenile rheumatoid arthritis, moderate to severe chronic plaque psoriasis
niaspan and simvastatin	cholesterol

پزشکی را هم‌چنان حفظ کرده است. بدین منظور طی چند سال اخیر آبوت چندین شرکت داروسازی کوچک را خریداری کرده است. این شرکت‌ها شامل Knoll آلمان (تولیدکننده داروی humira)، Thera Sense (تجهیزات اندازه‌گیری قندخون)، Guidant Vascular Business (تولیدکننده داروی Xience) و شرکت داروسازی Kos (داروی ضدچربی خون) می‌شوند. در عوض شرکت آبوت در سال ۲۰۰۷ بخش کیت‌های آزمایشگاهی خود را به مبلغ ۸ میلیارد دلار به فروش رسانید. فروش خوب داروی Humira در سال ۲۰۰۶

زمینه تجهیزات پزشکی شرکت آبوت Xience را در اروپا و آسیا به ثبت رسانیده که نوعی شنت قلبی با پوشش دارویی است. همان‌طور که گفته شد مدت Patent داروی Omnicef در ماه می ۲۰۰۷ به اتمام رسید که این خود موجب کاهش بیشتر درآمد آبوت در سال‌های آتی خواهد شد. مدت Patent داروی Depakete نیز در سال ۲۰۰۸ به اتمام می‌رسد که دومین داروی پرفروش آبوت بوده و کاهش فروش آن ضربه‌ای دیگر برای آبوت محسوب می‌شود. شرکت آبوت خط مشی خود برای نوعی تعادل بین بخش دارویی با بخش تجهیزات

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

Drug	Indication
kaletra	HIV infection
adalimumab	Crohn's disease, ulcerative colitis
niacin ER/simvastatin tablets/atorvastatin	hyperlipidemia, mixed dyslipidemia
abt-335	hypercholesterolemia dyslipidemia
aivalproex	bipolar disorder
clarithromycin	Crohn's disease



و فروش داروی ضدکلسترول Crestor را انجام می‌دهند و پروژه آینده آن‌ها نیز داروی Tricor است که نوعی ترکیب درمانی کلسترول بالا است. آبوت هم‌چنین در پی اخذ تاییدیه برای ترکیب Niaspan و سیمواستاتین است که در همین گروه درمانی قرار دارد.

آبوت و شرکت Caprion از سه سال قبل به‌طور مشترک بر روی داروهای ضدسرطان ریه تحقیق می‌کنند. تحقیقات مشترک دیگری نیز در زمینه سرطان توسط آبوت و شرکت Geneotech در حال انجام است. شرکت آبوت در چند سال اخیر در زمینه قیمت داروی ضدایدز خود یعنی Kaletra با WHO در حال مذاکره بوده است. نهایتاً آبوت پذیرفته است که قیمت داروی خود را ۴۰ کشور فقیر به میزان یک هزار دلار به ازای هر بیمار در سال کاهش دهد. برزیل اولین و تایلند دومین کشور برخوردار از این کاهش قیمت بوده‌اند.

موارد اتمام Patent

Drug	Indication
omnicef	antibiotic (2007)
depakote	bipolar disorder (2008)
prevacid	acid reflux (2009)

با افزایش فروش سه ماهه اول سال ۲۰۰۷ ادامه یافت به‌طوری که رقم فروش آن طی این مدت با ۴۶ درصد افزایش به ۵۷۱ میلیون دلار رسید که با توجه به کاربردهای جدید به ثبت رسیده بیشتر هم خواهد شد. آبوت انتظار فروش ۲/۸ میلیارد دلاری Humira تا پایان سال ۲۰۰۷ را داشته است. کارخانه جدید آبوت در پورتوریکو جهت تداوم تولید Humira در سال ۲۰۰۷ آغاز به کار کرده است. آبوت و شرکت آسترانکا به‌طور مشترک بازاریابی

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
humira	rheumatoid arthritis	2,044	46%
depakote	bipolar disorder	1,308	19%
kaletra	HIV / AIDS	1,135	13%
tricor	cholesterol	1,048	13%
biaxin	antibiotic	816	-23%
ultane / sevorane	anesthetic	799	-9%
omnicef	antibiotic	637	29%
synthroid	hyperthyroidism	534	-4%

Account for 67% of total pharma sales, up from 54% in 2005.