

## جهان داروسازی در سال

# ۲۰۰۷

## شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال

قسمت اول

دکتر بهنام اسماعیلی

۲۰۰۷ شرکت Imclone منظور نشده است زیرا این شرکت عمده درآمدش از محل دریافت حق Royalty بوده است. در جدول شماره یک ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال جهان در سال ۲۰۰۷ و در جدول شماره دو میزان سرمایه‌گذاری ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال جهان در سال ۲۰۰۷ در زمینه R&D آورده شده است. جدول شماره سه شامل ۵۰ داروی بیولوژیک با میزان فروش آن‌ها در سال ۲۰۰۷ است.

از این شماره بررسی ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال جهان در سال ۲۰۰۷ را شروع می‌کنیم. برابر خط مشی تعیین شده و به تمایز شرکت فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال در این واقعیت نهفته است که شرکت بیوفارماسیوتیکال شرکتی در نظر گرفته می‌شود که حداقل ۴۰ درصد درآمد آن از محل فروش فرآورده‌های بیولوژیک به دست آمده باشد. به همین دلیل در بررسی شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال در سال

### 1 - Top 10 Biopharma Companies

based on 2007 biopharma revenues		
1	Amgen	\$14,311
2	Genentech	\$9,443
3	Novo Nordisk	\$7,696
4	Merck Serono	\$6,111
5	Baxter BioScience	\$4,649
6	Biogen Idec	\$3,063
7	Genzyme	\$2,764
8	CSL Ltd.	\$2,327
9	Allergan	\$1,212
10	Elan	\$446

Note: In all Top Company profiles, dollar amounts are in millions.

### 2 - 2007 R&D Expenditures

2007 R & D Expenditures		
1	Amgen	\$3,266
2	Genentech	\$2,446
3	Novo Nordisk	\$1,571
4	Merck Serono	\$1,205
5	Biogen Idec	\$925
6	Baxter BioScience	\$760
7	Genzyme	\$738
8	Allergan	\$718
9	Elan	\$272
10	CSL Ltd.	\$150

Note: In all Top Company profiles, dollar amounts are in millions.

### 3 - Top 50 Biologics

based on 2007 revenues			
No	Global Biopharma Products	Marketer	2007 Sales (US\$million)
1	Enbrel	Amgen, Wyeth	5,290
2	Aranesp	Amgen	4,415
3	Remicade	Centocor (J & J)	4,220
4	Mabthera / Rituxan	Roche, Genentech, Biogen Idec	3,714
5	Neulasta	Amgen	3,556
6	Eprex / Erypo	Janssen - Cilag, Ortho Biotech (J & J)	3,291
7	Herceptin	Genentech	3,255
8	Epogen	Amgen	2,982
9	Avastin	Genentech	2,847
10	Humira	Abbott Laboratories	2,790
11	Lantus	Sanofi - Aventis	2,593

based on 2007 revenues			
No	Global Biopharma Products	Marketer	2007 Sales (US\$million)
12	Avonex	Biogen Idec	1,857
13	NeoRecormon	Roche	1,615
14	Gardasil	Merck	1,458
15	Rebif	Biogen Idec	1,452
16	Neupogen	Amgen	1,446
17	Novorapid	Novo Nordisk	1,351
18	Erbix	ImClone, Bristol - Myers Squibb, Merck KgA	1,153
19	Lucentis	Genentech	1,147
20	Synagis	MedImmune	1,146
21	Humalog	Lilly	1,127
22	Betaferon	Bayer Healthcare	1,104
23	Pegasys	Roche	999
24	Actraphane MH	Novo Nordisk	867
25	Novomix	Novo Nordisk	811
26	Novomix	Pfizer	773
27	Viraferon GEG	Schering - Plough	738
28	Novoseven	Novo Nordisk	732
29	Forteo	Lilly	664
30	Norditropin	Pfizer	599
31	Ins. Protaphane HM	Novo Nordisk	559
32	Recombinate	Baxter	557
33	Xolair	Genentech, Novartis	541
34	Puregon	Schering	473
35	Levemire	Novo Nordisk	458
36	Ins. Actrapid HM	Novo Nordisk	458

based on 2007 revenues			
No	Global Biopharma Products	Marketer	2007 Sales (US\$million)
37	Gonal - F	Merck Serono	456
38	Nutropin	Genentech	445
39	Humalog Mix	Lilly	439
40	Humatrope	Lilly	416
41	Pulmozyme	Genentech	391
42	Kogenate	Bayer	387
43	Humulin NPH	Lilly	358
44	Benefix	Wyeth	347
45	Humulin Mix	Lilly	347
46	Cerezyme	Genzyme	342
47	Neutrogen	Chugai (Roche)	308
48	ESPO	Kirin	267
49	Engerix B	GlaxoSmithkline	260
50	Activase	Genentech	258
Total Sales for Top 50			68,059
Total Sales for Remaining 728			7,060

Data provided by IMS Health \* photo courtesy of sandoz

## ۱ - Amgen

شرکت آمژن امریکا در سال ۱۹۸۰ تاسیس و دارای ۱۷۵۰۰ نفر پرسنل است.

### □ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۴/۳۱۱ میلیارد دلار با ۳ درصد افزایش

درآمد از محل Royalty: ۴۶۰ میلیون دلار با ۴

### درصد افزایش

درآمد کل: ۱۴/۷۷۱ میلیارد دلار با ۱۲ درصد افزایش

درآمد خالص: ۳/۱۶۶ میلیارد دلار با ۷ درصد افزایش

بودجه R&D: ۳/۲۶۶ میلیارد دلار با ۳ درصد کاهش

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

Drug	Indication
panitumumab	head and neck cancer, colorectal cancer
cinacalcet HCl	cardiovascular disease in patients with secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease undergoing maintenance dialysis
romiplostim	immune thrombocytopenic purpura
motesanib diphosphate	first-line NSCLC
denosumab	prevention of bone metastases, bone loss in breast cancer or prostate cancer, prevention of cancer-related bone damage, postmenopausal osteoporosis
darbepoetin alfa	anemia in heart failure, chronic kidney disease, type 2 diabetes

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Vectibix	(EGFr) expressing metastatic colorectal cancer (EU)
aranesp	anemia associated with chronic renal failure in pediatric patients (EU)

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
enbrel	pediatric psoriasis

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Aranesp	chemotherapy induced anemia	3,614	-12
Enbrel	rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis	3,230	12
Neulasta	chemotherapy induced neutropenia	3,000	11
Epogen	anemia	2,489	-1
Neupogen	chemotherapy	1,277	5

Account for 95% of total biopharma sales, down from 97% in 2006.

سال ۲۰۰۶ برای اولین بار رشد فروش محصولات و درآمد کل آمژن به زیر ۲۰ درصد رسید. روندی که در سال ۲۰۰۷ ادامه یافت و تنها ۳ درصد بر درآمد این شرکت افزوده شد. در سه ماهه اول سال ۲۰۰۸ کاهش دو درصدی فروش آمژن زنگ خطر را برای مدیران این شرکت به صدا درآورد. افت شدید فروش آمژن ناشی از محدودیت‌هایی بود که برای فروش دو داروی اول آمژن یعنی Aranesp و Enbrel پیش آمد. مطالعات انجام شده در چند سال گذشته حاکی از خطرات مصرف ترکیبات محرک اریتروپوئیتین یا ESAs بود امری که موجب شد پوشش بیمه‌ای این داروها کاسته شده، مقادیر مصرف آن‌ها تقلیل یافته و در نتیجه بر فروش آن‌ها تاثیرگذار باشد. شرکت آمژن مجبور شد در ماه مارس ۲۰۰۸ برچسب دو داروی Aranesp و Epogen را تغییر داده و در مورد تجویز مقادیر بالای آن در بیماران سرطانی به علت افزایش موارد مرگ و میر هشدار دهد. فروش Aranesp در سه ماهه اول سال ۲۰۰۸ حدود ۲۵ درصد کاهش یافت. این رقم برای بازار آمریکا ۳۸ درصد گزارش شده است. فروش این محصول در این دوره ۷۶۱ میلیون دلار بوده است. افت ۱۱ درصدی فروش داروی Epogen و رقم فروش ۵۵۴ میلیون دلاری طی سه ماهه اول ۲۰۰۸ نیز گزارش شده است. روند افت فروش این اقلام احتمالاً تا پایان ۲۰۰۸ تاثیر بسیاری بر فروش سالانه آمژن داشته است. شرکت آمژن علاوه بر مشکل فوق در زمینه داروهای ESA در سال ۲۰۰۸ وارد دعوی حقوقی با شرکت روش سوئیس که داروی مشابه Mircera را در بازار دارد، شد. Mircera نوعی peg-Epo است. گرچه

FDA داروی Mircera را تایید کرده ولی با ورود آن به بازار آمریکا به علت تداخل با داروی دارای Patent شرکت آمژن تا تعیین و روشن شدن وضعیت مخالفت کرده است. دیگر داروی مهم آمژن یعنی Enbrel نیز در سال ۲۰۰۸ با مشکلاتی مواجه بود که مهم‌ترین آن الزام شرکت آمژن به اشاره نمودن به خطر بروز سل و سایر عفونت‌ها در بیماران دریافت‌کننده Enbrel بود. سایر داروهای هم گروه Enbrel که مهارکننده‌های TNF-alfa نامیده می‌شود نیز ملزوم به ذکر این خطر در اطلاعات مربوط به داروهای خود شده‌اند. گفته می‌شود با توجه به شرایط ذکر شده طی سال ۲۰۰۸ داروی Enbrel به‌عنوان داروی اول آمژن جای Aranesp را خواهد گرفت. مشکلات مالی ناشی از مسایل فوق شرکت آمژن را مجبور کرد که طی سال ۲۰۰۸ و برای اولین بار برنامه کاهش هزینه را به اجرا گذارد که در مرحله اول شامل کاهش حدود ۲۵۰۰ نفر از پرسنل اداری شرکت آمژن خواهد شد. آمژن در نظر دارد با کاهش نیرو و تغییر در برنامه‌های R&D خود حدود ۱/۳ میلیارد دلار از هزینه‌های خود بکاهد. برابر برنامه تنظیمی شرکت آمژن یک واحد تولید Enbrel را تعطیل ساخت چند واحد جدید را متوقف ولی در عوض با مبلغ ۷۲۰ میلیون دلار دو شرکت کوچک Alantos و I Lyrsa را خریداری کرد. هدف از خرید شرکت Alantos ورود به عرضه داروهای مهارکننده DPP-4 است که در حال حاضر داروی مهم این گروه یعنی Januvia به شرکت مرک آمریکا تعلق دارد. شرکت آمژن هم‌چنین در مارس سال ۲۰۰۸ امتیاز یک مهارکننده CCR4 را از شرکت کیوای

در حال حاضر امید اول آمژن برای داشتن یک داروی برگزیده و جدید Denosumab است که یک داروی بیولوژیک برای درمان پوکی استخوان پس از یائسگی است گرچه سایر کاربردهای آن از جمله مالتیپل میلوما و آرتریت روماتوئید نیز در دست مطالعه قرار دارند. گفته می‌شود Denasumab که هنوز نام تجاری آن انتخاب نشده به سرعت به فروش ۲ میلیارد دلار دست خواهد یافت و در ادامه تا ۳/۳ میلیارد دلار پیش‌بینی فروش آن است. بروز عفونت در بین بیماران مصرف‌کننده این دارو مهم‌ترین مشکل آن در مطالعات بالینی انجام شده بوده است. Denosumab طی سال ۲۰۰۹ برای تایید به FDA ارایه خواهد شد.

## ۲ - Genentech

شرکت Genentech در سال ۱۹۷۶ تاسیس و دارای ۱۱ هزار نفر پرسنل است.

### □ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۹/۴۴۳ میلیارد دلار با ۲۴ درصد افزایش  
درآمد از محل Royalty: ۱/۹۸۴ میلیارد دلار با ۲۶ درصد افزایش  
درآمد کل: ۱۱/۷۲۴ میلیارد دلار با ۴۷ درصد افزایش  
درآمد خالص: ۲/۷۶۹ میلیارد دلار با ۳۱ درصد افزایش  
بودجه R&D: ۲/۴۴۶ میلیارد دلار با ۳۸ درصد افزایش  
گرچه فروش شرکت Genentech در سال

ژاپن به مبلغ ۵۲۰ میلیون دلار خریداری کرد. این گروه از داروها در درمان التهاب و نیز سرطان کاربرد دارند. امتیاز فروش این دارو شامل بازارهای ژاپن کره جنوبی، چین و تایوان نمی‌شود.

در اقدامی دیگر شرکت آمژن به منظور کاهش هزینه‌ها و کسب درآمد تصمیم به فروش امتیاز بعضی از داروهای خود گرفته است. در این راستا آمژن با شرکت تاکدای ژاپن قراردادی امضا کرده که براساس آن فروش ۱۳ محصول آمژن در بازار ژاپن به تاکدا واگذار شده است. تاکدا مبلغ ۲۰۰ میلیون دلار برای عقد این قرارداد پرداخته و مبلغ ۳۴۰ میلیون دلار نیز در زمینه مطالعات بالینی این اقلام سرمایه‌گذاری خواهد کرد و نهایتاً نیز پس از شروع به فروش این داروها تا سقف ۳۶۲ میلیون دلار به آمژن حق Royalty خواهد پرداخت. تاکدا همچنین طی قرارداد جداگانه‌ای امتیاز مربوط به داروی جدید و ضدسرطان Motesanib diphosphate را از آمژن خریداری کرده است. براساس این قرارداد تاکدا مبلغ یکصد میلیون دلار پیش پرداخت خواهد پرداخت و پس از اخذ تاییدیه دو مورد کاربرد اول نیز ۱۷۵ میلیون دلار دیگر خواهد پرداخت. تاکدا ۶۰ درصد هزینه‌های مربوط به مطالعات پایانی این دارو را می‌پردازد و در عوض ۵۰ درصد درآمد جهانی این دارو را صاحب خواهد شد. در ادامه این همکاری شرکت تاکدا برای فروش جهانی داروی Vecitibix با شرکت آمژن همکاری خواهد کرد. Vecitibix یک داروی ضدسرطان روده است که در سال ۲۰۰۶ به تایید FDA رسیده ولی با افت شدید فروش مواجه شده است.

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
avastin	first-line metastatic renal cell carcinoma, relapsed glioblastoma multiforme
rituxan	rheumatoid arthritis DMARD-inadequate responders
herceptin	adjuvant HER2-positive breast cancer

بوده و به اهداف خود در بازار دست نیافته است. شرکت Genentech داروی Lucentis را برای درمان wet age-related macular degeneration و با تغییر در مولکول داروی اول خود یعنی Avastin به بازار عرضه کرد. ولی در عمل پزشکان ترجیح دادند برای کاربرد جدید نیز از داروی مادر یعنی Avastin استفاده کنند که در عمل از نظر هزینه بسیار مقرون به صرفه تر است. شرکت Genentech متوجه شد که داروخانه‌های آمریکا داروی Avastin را با برچسب و بسته‌بندی Lucentis به فروش می‌رسانند و بلافاصله عرضه آن از طریق داروخانه‌ها را متوقف کرد ولی با این مشکل مواجه شد که مراکز دریافت‌کننده Avastin دارو را برای تغییر بسته‌بندی در اختیار داروخانه‌ها قرار می‌دهند. موضوعی که به یک دعوی حقوقی تبدیل شده است. فروش Lucentis در سال ۲۰۰۷ حدود ۸۱۵ میلیون دلار بوده ولی فروش آن در

۲۰۰۷ رشد خوبی داشت و حتی با توجه به مشکلات شرکت آژن موضوع کسب رتبه اول شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال را برای Genentech مطرح کرد ولی افت فروش این شرکت در سال ۲۰۰۸ این موضوع را در پرده ابهام قرار داد. اولین مشکل شرکت Genentech داروی جدید Lucentis است که گرچه رشد فروش آن ۱۱۴ درصد

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Avastin	colorectal cancer	2,296	32
Rituxan	lymphoma, rheumatoid arthritis	2,285	10
Herceptin	breast cancer	1,287	4
Xolair	asthma	472	11
Tarceva	lung cancer	417	4
Lucentis	wet age-related macular degeneration	815	114
Nutropin / Protropin	growth hormone	371	-2

Account for 84% of total pharma sales, up from 87% in 2006.



سه ماهه اول ۲۰۰۸ به ۱۹۸ میلیون دلار رسید که نسبت به مدت مشابه در سال ۲۰۰۷ (۲۱۱ میلیون دلار) کاهش داشته است. Avastin علاوه بر کاربرد تایید شده سرطانی آن توسط چشم‌پزشکان نیز به صورت off-label تجویز می‌شود. بررسی FDA مشخص کرد که طی سال ۲۰۰۷ تعداد چهار بیج تولیدی Avastin برای مصرف در چشم پزشکی مناسب نبوده و لذا شرکت Genentech مجبور شد ۳۵۰ هزار ویال Avastin را به ارزش ۲۰۰ میلیون دلار معدوم کند.

Avastin در سال ۲۰۰۷ با رشد ۳۴ درصدی جای Rituxan را به‌عنوان داروی اول Genentech به خود اختصاص داد.

از طرف دیگر شرکت Genentech و Biogen Idec که مشترکاً داروی Rituxan را به بازار عرضه کرده‌اند در سال ۲۰۰۸ اعلام کردند مطالعات انجام شده در زمینه مصرف این دارو برای درمان مالتیپل اسکلروزیس و لوپوس با شکست مواجه شده است.

FDA در آوریل ۲۰۰۸ کاربرد توأم Avastin و Paclitaxel به‌عنوان درمان رده اول سرطان پستان را تایید نمود که برای Genentech موفقیت محسوب شده و موجب افزایش فروش این دارو خواهد شد. رقیب اصلی Avastin داروی Erbitux شرکت Imclone است که کاربردهای جدید آن در سرطان ریه و روده در دست بررسی و تایید توسط FDA قرار دارد.

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

Drug	Indication
2nd gen, anti-CD20	lupus nephritis, rheumatoid arthritis
avastin	diffuse large B-cell lymphoma, GIST, high risk carcinoid, hormone refractory prostate cancer, metastatic head and neck cancer, relapsed platinum-sensitive ovarian cancer
avastin +/- tarceva	first-line metastatic, non-squamous, NSCLC, second-line metastatic NSCLC
herceptin	adjuvant HER2-positive breast cancer
lucentis	diabetic macular edema, retinal vein occlusion
pertuzumab	first-line HER2-positive metastatic breast cancer
rituxan	follicular NHL, relapsed chronic lymphocytic leukemia
rituxan	active rheumatoid arthritis, ANCA-associated vasculitis, lupus nephritis
tarceva	adjuvant NSCLC, first-line metastatic NSCLC
TNKase	central venous access device occlusion, hemodialysis catheter clearance
Xolair	pediatric asthma

