

# جهان داروسازی در سال

# ۲۰۰۸

## شرکت‌های فارماسوتیکال

قسمت چهارم

ترجمه: دکتر مجتبی سرکندی

در سال گذشته، Lilly در انتظار تصویب Effient با نام تجاری Prasugrel بود. این دارو می‌تواند

### ۹ - شرکت Eli Lilly

شرکت Eli Lilly در سال ۱۸۷۶ تاسیس شده و ۴۰۴۵۰ نفر پرسنل دارد.

#### □ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۹/۲۸۵۴ میلیارد دلار با ۹ درصد افزایش  
درآمد کل: ۲۰/۲۷۸ میلیارد دلار با ۹ درصد افزایش  
درآمد خالص: ۲/۰۷۲ میلیارد دلار  
بودجه R&D: ۳/۸۴۱ میلیارد دلار با ۱۰ درصد افزایش

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Prasugrel	acute coronary syndromes (ACS) managed with an artery-opening procedure known as percutaneous coronary intervention (PCI)
Symbyax	treatment-resistant depression
Cymbalta	generalized anxiety disorder, fibromyalgia

۳۰۰۰۰ دعوی مربوط به عارضه دیابت بپردازد. در ژانویه ۲۰۰۹، این شرکت، مبلغ جزیبی برای دفاع پرداخت و ۱/۴ میلیارد دلار به بخش قضایی و قسمت‌های گوناگون ایالتی برای تبلیغ مواردی که در روی برچسب Zyprexa ذکر نشده بودند در سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۹ پرداخت کرد. متأسفانه، وقایع ناگوار همچنان ادامه دارد.

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB و جلوتر

Drug	Indication
imc-1121b	breast cancer
arzoxifene	osteoporosis, reduction of risk of invasive breast cancer
dirucotide	multiple sclerosis
enzastaurin	non Hodgkin lymphoma
semagaces-tat	Alzheimer's disease
tepilzumab	diabetes
exenatide	type 2 Diabetes
duloxetine	major depressive disorder, diabetic neuropathies
ly450139	Alzheimer's disease
drotrecogin alfa	sepsis
atomoxetine hydrochloride	ADHD
somatropin	idiopathic short stature
olanzapine	depression, bipolar
ruboxistaurin	diabetic macular edema
tadalafil	benign prostatic hyperplasia

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
Cymbalta	chronic pain
Alimta	1st line locally advanced or metastatic NSCLC
Olanzapine long-acting injection	schizophrenia

بخشی از بازار ۹ میلیارد دلاری Plavix را به خود اختصاص دهد. در آن زمان، FDA ضرب‌الاجل قانون قیمت مصرف‌کننده داروهای نسخه‌ای (PDUFA) را تا سپتامبر ۲۰۰۸ به تعویق انداخت. ۹ ماه از تاریخ ضرب‌الاجل گذشته بود و Effient هنوز در حالت برزخ قرار داشت. در فوریه ۲۰۰۹، دارو برای جلوگیری از مشکلات آتروترومبوتیک در بیماران مبتلا به سندروم کرونری حاد که مداخله کرونری بر روی آن‌ها انجام گرفته، در اتحادیه اروپا به تصویب رسید. جلسه بحث FDA در همان ماه بعد از بررسی یافته‌های حاصل از Effient که به صورت سربه‌سر با Plavix جلو می‌رفت Effient را توصیه کرد اما هیچ ضرب‌الاجلی برای تصمیم‌گیری مشخص نکرد.

Zyprexa محصول پرفروش Lilly باقی ماند اما همچنان نگرانی بزرگ آن نیز می‌باشد. در سال گذشته، فروش داروهای ضدافسردگی آتیبیک ۴/۷ میلیارد دلار (یک درصد کاهش) و در فصل اول سال ۲۰۰۹ در حدود ۱/۱ میلیارد دلار بود و این شرکت نمی‌تواند از نگرانی قانونی مربوط به بازار Zyprexa بگریزد. همان‌گونه که سال گذشته ذکر شد، Lilly باید مبلغ ۱/۲ میلیارد دلار به تقریباً

به طور قابل توجهی به شهرت Lilly آسیب وارد می‌کنند. با این حال، این شرکت معتقد است که موارد مذکور را مطبوعات و افراد شاکه ساخته‌اند.

یک نوع ژنریک Zyprexa در بازار آلمان وجود دارد و حق امتیاز آن در آمریکا در سال ۲۰۱۱ به اتمام خواهد رسید. Lilly در انتظار تصویب یک داروی تزریقی طولانی مدت برای درمان اسکیزوفرنی توسط FDA می‌باشد.

در همین حال، Cymbalta به‌طور جهشی رشد کرد (رشد ۲۸ درصدی در سال مالی ۲۰۰۸ و رشد ۱۷ درصدی در فصل اول سال ۲۰۰۹) و کاربرد آن جهت تسکین درد نیز به تصویب رسید. در ژوئن ۲۰۰۹، این شرکت یک کاربرد جدید مکمل دارو (SNDA) برای درمان درد مزمن ثبت کرد که می‌توانست فروش Cymbalta را بالا ببرد. در سال ۲۰۰۸، این دارو در اتحادیه اروپا برای درمان اختلال اضطراب عمومی به تصویب رسید و برای به تاخیر انداختن مراحل افسردگی در حال بررسی می‌باشد.

در اواخر سال گذشته، Lilly با یک حرکت قوی به دنبال ImClone رفت و با پیشنهاد قیمت هر سهم به ۷۰ دلار، خرید آن را در خارج از دسترس شریک بازاریابی خود، Bristol-Myers Squibb قرار داد. این خرید ۵/۶ میلیارد دلاری، به این شرکت سهمی از داروی بیولوژیک و پول‌ساز Erbitux (Cetuximab) را اختصاص داد. در حالی که درآمد Erbitux در بازار مربوط به BMS (آمریکا و کانادا) و Merck Serono (بقیه کشورها) می‌باشد، بحث‌هایی در مورد حق بازاریابی Erbitux پس از IMC-11F8 وجود دارد.

#### طرح‌های تحقیقاتی ابتدایی

Drug	Indication
imc-3g3	cancer
ly2405319	type 2 diabetes
ly2428757	type 2 diabetes
ly573636-sodium	acute myeloid leukemia
ic83/ly2603618	cancer
ly2811376	Alzheimer's disease

#### موارد اتمام مدت حق امتیاز patent

Drug	Indication
Zyprexa	schizophrenia (2011)
Actos	type 2 diabetes (2011)

۱۲ ایالت از نحوه عملکرد Lilly در مورد بازار Zyprexa شکایت کرده‌اند، در حالی که بیمه‌گرها و پرداخت‌کننده‌های دست سوم (Third party) برای بازاریابی متقلبانه علیه کمپانی شکایت کرده‌اند و درخواست ۶/۴ میلیارد دلار به منظور آسیب‌های گوناگون نموده‌اند. ادعای اصلی این است که Lilly آگاهانه Zyprexa را به‌عنوان درمان دمانس در افراد مسن تبلیغ کرده است علی‌رغم این واقعیت که در یک کارآزمایی بالینی ثابت شده هیچ‌گونه فایده‌ای ندارد و ممکن است واقعاً میزان مرگ در افراد مسن را افزایش دهد. مستندات بازاریابی و ایمیل‌هایی وجود دارند که

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Zyprexa	schizophrenia	4.696	-1
Cymbalta	anxiety, depression, diabetic peripheral neuropathic pain	2.697	28
Gemzar	pancreatic cancer	1.720	8
Humalog	diabetes	1.736	18
Cialis	erectile dysfunction	1.446	26
Evista	postmenopausal osteoporosis	1.077	-1
Humulin	diabetes	1.063	8
Alimta	cancer	1.155	35
Forteo	osteoporosis	779	10
Strattera	ADHD	580	2

Account for 88% of total pharma sales, up from 87% in 2007.

۱۰ - شرکت Bristol-Myers Squibb

شرکت Bristol-Myers Squibb در سال ۱۸۸۷ تاسیس شده و ۳۵۰۰۰ نفر پرسنل دارد.

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۷/۷۵ میلیارد دلار با ۱۳ درصد افزایش

درآمد کل: ۲۰/۵۹۷ میلیارد دلار با ۱۳ درصد

افزایش

درآمد خالص: ۵/۲۴۷ میلیارد دلار با ۱۴۲ درصد

افزایش

بودجه R&D: ۳/۵۸۵ میلیارد دلار با ۱۰ درصد

افزایش

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Sprycel	all phases of chronic myeloid leukemia
Abilify	bipolar I disorder and schizophrenia (pediatric/adolescent)
Orencia	juvenile idiopathic arthritis

## موارد در حال ثبت

Drug	Indication
Onglyza	type 2 diabetes
Erbix	first-line, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

زیرا بدون BMS, Abilify محکوم به فنا است. معامله با Otsuka ارزان نبود. BMS پیشاپیش ۴۰۰ میلیون دلار پرداخت کرد و دو شرکت بر روی دو داروی اونکولوژی، Spryzel و Ixempra همکاری می‌کنند. از سوی دیگر، Abilify به رشد جهشی خود ادامه می‌دهد. در فصل اول ۲۰۰۹، ۳۰ درصد رشد در فروش این دارو و رسیدن به مبلغ ۵۸۹ میلیون دلار در فروش جهانی دیده می‌شود.

خوش‌بختانه، گردش نقدینگی برای BMS به میزان زیادی بالا رفته است. در سال‌های اخیر، این شرکت با خلاص شدن از محصولات

Bristol-Myers Squibb با اتمام مدت حق امتیاز سه دارو از داروهای پرفروش خود مواجه است: Plavix (۲۰۱۱ برای انحصار آن در آمریکا) و Avapro (۲۰۱۲ برای انحصار آن در آمریکا)، در حالی که داروی پرفروش دوم این شرکت، Abilify در ۲۰۱۲ مدت حق امتیازش به پایان می‌رسد. از دست دادن سه دارو در چنین مدت زمانی، BMS را با بحران مواجه می‌سازد.

BMS با کارخانه داروسازی Otsuka به منظور به دست آوردن حقوق بازرگانی تا آوریل ۲۰۱۵ دوباره مذاکره کرد. این یک حرکت بحرانی بود

## طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB و جلوتر

Drug	Indication
abatacept	ulcerative colitis, rheumatoid arthritis
entecavir	chronic hepatitis B
aripiprazole	schizophrenia, bipolar disorder, metabolic syndrome, autistic disorder
apixaban	venous thrombosis, pulmonary embolism, acute coronary syndrome, atrial fibrillation
brivanib	hepatocellular carcinom, liver cancer, hepatocellular carcinoma
Ipilimumab and dacarbazine	melanoma
belatacept LI	renal transplantation
dapagliflozin and metformin XR	type 2 diabetes

پروژه‌های تحقیقاتی ابتدایی

Drug	Indication
dasatinib	leukemia, myeloid leukemia, scleroderma
bms-779788	atherosclerosis
bms-833923	stomach, esophageal neoplasms
bms-690514	cancer, tumors
ixabepilone + carboplatin	non-small cell lung cancer
dapagliflozin	diabetes
bms-663513	non-small cell lung cancer
ipilimumab	urothelial carcinoma
bms-754807	neoplasms
epofolate	advanced solid tumors
bms-830216	obesity
brivanib	hepatocellular carcinoma
brivanib	tumors
bms-820836	depression
bms-790052	hepatic insufficiency
bms-650032	hepatitis C
antiCD137	melanoma
bms-641988	prostate cancer
ct-322	glioblastoma multiforme

میلیارد دلار در ۲۰۱۰ برساند. اوت گذشته، BMS تلاش کرد تا ImClone شریک خود در درمان بیولوژیک سرطان یعنی Erbitux، را بخرد. BMS پیشنهاد خود را با ۶۰ دلار به ازای هر سهم شروع کرد و تا ۶۲ دلار به ازای هر سهم بالا برد و وقتی Lilly با ۷۰ دلار به ازای هر سهم وارد صحنه شد، تسلیم گردید و تصمیم

غیراصلی، سرمایه خود را به صورت سرسام‌آوری بالا برده است.

اخیراً، BMS ۸۰۰ میلیون از سهام در یک IPO از Mead Nutritional (در حدود ۱۷ درصد کل سهام) را فروخته است. BMS ابتکار تبدیل بهره‌وری (PTI) خود را تسریع بخشیده و حفظ ۱/۰ میلیارد دلار را هدف‌گیری کرده تا هدف تام PTI را به ۲/۵



موارد اتمام مدت حق امتیاز patent

Drug	Indication
pravachol/ pravigard PAC	cholesterol (2009)

به تصویب برساند اما این سازمان ضرب‌الاجل را سه ماه به تعویق انداخت. Onglyza می‌توانست فروش بسیار بالایی به دست آورد. BMS همچنین تصویب کامل Spreyzel را در ماه مه ۲۰۰۹ به دست آورد. این دارو دو سال قبل به سرعت برای افراد مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن که به Gleavec پاسخ نمی‌دادند، تصویب شد و در مرحله کارآزمایی علیه سرطان پروستات مقاوم به برداشتن بیضه‌ها (CRPC) می‌باشد. امیدهای زیادی در مورد Belatacept، یک داروی بیولوژیک برای جلوگیری از پس زدن عضو در پیوند اعضا که در فاز III است، وجود دارد. به غیر از قرارداد با Otsuka، هیچ کدام از این معامله‌ها نیاز به پیش‌پرداخت نداشت. بنابراین، BMS هنوز میلیاردها دلار در جیب دارد. در ژوئن ۲۰۰۹ شایعه‌ای طرح شد که BMS به دنبال خرید سهام یک شرکت مشکل‌دار بیوفارماسوتیکال به نام Elan می‌باشد اما این موضوع فقط یک شایعه بود.

گرفت که به این مسابقه ادامه ندهد و به جای آن ۱ میلیارد دلار از ۱۶/۶ درصد سهام ImClone را دریافت کند. از سال گذشته تاکنون، BMS وارد شراکت در مورد داروهای Exelixis (cv و سرطان) Zymogenetic (هیپاتیت C) با Nissanchemical و Teijin pharma (فیبریلاسیون دهلیزی) با PDL Biopharma (مولتیپل میلوما) و توافق ذکر گردیده با Otsuka شده است. تمام این معامله‌ها برای دوره میان یا بلندمدت است اما BMS چند داروی نزدیک به بازار هم دارد. BMS و شریک آن، AstraZeneca، امیدوار بودند تا FDA در ۳۰ آوریل ۲۰۰۹، داروی Onglyza را

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Plavix	platelet inhibitor	5.603	18
Abilify	schizophrenia	2.153	30
Reyataz	HIV/AIDS	1.292	15
Avapro	hypertension	1.290	7
Sustiva	hiv/AIDS	1.149	20
Erbix	oncology	749	8
Baraclude	hepatitis B	541	97

Account for 72% of total pharma sales, up from 68% in 2007.

## ۱۱ - شرکت Wyeth

شرکت Wyeth در سال ۱۹۲۶ تاسیس شده و ۴۷۴۲۶ نفر پرسنل دارد.

### وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۷/۳۹۱ میلیارد دلار با ۱ درصد افزایش

درآمد کل: ۲۲/۸۳۴ میلیارد دلار با ۲ درصد افزایش

درآمد خالص: ۴/۴۱۸ میلیارد دلار با ۴ درصد افزایش

بودجه R&D: ۳/۳۷۳ میلیارد دلار با ۴ درصد افزایش

Prevnar، واکسن اطفال این شرکت یک گام با اولین محصول پر فروش شدن در سال ۲۰۰۹ فاصله دارد.

سال گذشته، این شرکت Prevnar، واکسن ۱۳ ظرفیتی جدید خود، را توسعه داد که در مارس ۲۰۰۹ ثبت کرد و دو ماه بعد در وضعیت مطالعه فوری قرار گرفت. چند هفته قبل از معامله با Pfizer اعلام شد که Wyeth در حال خرید Crucell یک کارخانه سازنده واکسن آلمانی می‌باشد که

در سال ۲۰۰۸ در حدود ۴۱۰ میلیون دلار فروش داشته است.

اضافه شدن همتای ژنریک Protonix در سال ۲۰۰۸ تلاطمی برای Wyeth به وجود آورد. اگر به نمودار داروهای پر فروش این شرکت توجه کنید می‌توانید دریابید که رشد درآمد برای نام‌های بزرگ آن - شامل درآمد شرکت‌های متحد نباشد - تا حدود ۱/۳ میلیارد دلار می‌رسد. فروش Protonix در سال ۲۰۰۸، قدری بیش از ۱/۱ میلیارد دلار کاهش داشته است. با ۱۵۴ میلیون دلار در رشد درآمد خالص از محصولات پر فروش Weyth در محلی که راه پس و پیش ندارد، گیر افتاده است. با این حال، عدم رشد Wyeth در سال ۲۰۰۸ بهتر از فصل اول سال ۲۰۰۹ بود که کاهش درآمد این شرکت ۶ درصد می‌باشد. درآمد دارویی این شرکت به همان میزان کاهش یافت که Effexor که پر فروش‌ترین داروی این شرکت می‌باشد و نیمی از درآمد بین‌المللی خود را در رقابت با داروی ژنریک از دست داده، ۲۰ درصد کاهش فروش داشته است.

در واقع، از ۲۷۵ میلیون دلار کاهشی درآمدی

### موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Conbriza	postmenopausal osteoporosis in women at increased risk of fracture
Relistor	opioid-induced constipation
Pristiq	major depressive disorder
Xyntha	hemophilia A



فروش Protonix در فصل اول سال ۲۰۰۹ ۳۵ درصد افزایش داشت. اگرچه بخشی از افزایش درآمد مربوط به فروش نوع ژنریک این دارو است که ساخت خود Wyeth می‌باشد. در فصل اول سال ۲۰۰۹، میزان فروش نوع تجاری Protonix ۹۴ میلیون دلار و نوع ژنریک آن ۱۲۳ میلیون دلار بود.

Wyeth تربیتی اتخاذ کرده بود تا در فصل اول سال ۲۰۰۹، در حدود ۵۰ میلیون دلار از فروش Pristiq، پس از فروش ۶۷ میلیون دلاری آن در سال ۲۰۰۸ (فروش آن از آوریل ۲۰۰۸ شروع شده بود)، به دست آورد. این شرکت امید داشت که Pristiq بخشی از کاهش فروش Effexor را جبران کند اما این دارو نیز به همان سرنوشت دچار گردید. Wyeth کاربردهای Pristiq در اروپا در سال ۲۰۰۸ را پس گرفت و بررسی‌های مصرف دارو علیه فیبرومیالژی را در اواخر امسال تعطیل کرد.

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
Prevnar 13	invasive pneumococcal disease (Infant)
BeneFIX	hemophilia B (Japan)
Enbrel	juvenile rheumatoid arthritis (Japan)
Protonix	gastrointestinal reflux disease (pediatric)
Torisel	mantle cell lymphoma (EU); renal cancer (Japan)
Prevnar-7	vaccine for invasive pneumococcal disease (Infant) (Japan)
Pristiq	menopausal vasomotor symptoms
Vivian	osteoporosis

که در فصل اول سال ۲۰۰۹ دیده می‌شود، ۲۰۳ میلیون دلار آن مربوط به فروش نوع تجاری Protonix است.

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB و جلوتر

Drug	Indication
tygacil	diabetic foot infection
bapineuzumab	Alzheimer's disease
bosutinib	chronic myelogenous leukemia
neratinib	breast cancer monotherapy
torisel	renal cell carcinoma combination therapy
13vPnC (IM)	invasive pneumococcal disease (adult)
bazedoxifene/conjugated estrogens	menopausal symptoms/ osteoporosis

پروژه‌های تحقیقاتی ابتدایی

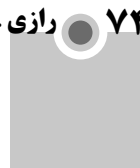
Drug	Indication
bli-489	infectious disease
agg-523	osteoarthritis
atn-103	ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis
atn-103	rheumatoid arthritis
ilv-094	psoriasis, rheumatoid arthritis
ilv-095	psoriasis
sbi-087	lupus/systemic lupus erythematosus
hsd-016	diabetes
oap-189	obesity
gsi-953	Alzheimer's disease
htc-867	schizophrenia
MnB rLP2086	meningococcal serogroup B (Infant)
pra-027	uterine fibroids

متمركز برنورولوژی تبلیغ خواهد کرد. تکیه بر Pristiq - داروی بسیار شبیه (به لحاظ شیمیایی) با Effexor - برای جانشین درآمد این دارو، قماری برای Wyeth بود اما بزرگترین قمار R&D در بیماری آلزایمر است. در آوریل ۲۰۰۹، این شرکت و Elan اخبار ناگواری از bapineuzumab، آنتی‌بادی منوکلونال (Mab)

این شرکت امید دارد تا این دارو را برای مصرف زنان پس از یائسگی در سال ۲۰۱۰ توسط FDA به تایید برساند. شاید Pristiq فقط نیاز به کمک داشته باشد. در مارس ۲۰۰۹، شرکت داروسازی Impax اعلام کرد که Pristiq را به‌عنوان درمان افراد بالغ مبتلا به اختلال افسردگی عمده با ۶۶ نیروی فروش

مورد اتمام مدت حق امتیاز patent

Drug	Indication
Mylotarg	acute myeloid leukemia (2009)



## داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Effexor	depression	3.928	4
Prevnar	pediatric vaccine	2.716	11
Enbrel (ex-N.A.)	rheumatoid arthritis	2.593	27
Zosyn/Tazocin	antibiotic	1.264	11
Premarin	HRT	1.074	2
Protonix	GERD	806	-58
BeneFix	hemophilia B	587	36
Alliance revenues*		1.581	16

Account for 84% of total pharma sales, up from 83% in 2007.

\* Alliance revenues include revenues from Amgen's sales of Enbrel, king pharma's sales of Altace, and J&J's sales of the Cypher drug-eluting stent, for which Wyeth makes the API of the eluted drug.

در برخی مناطق در اروپا محدود گردیده و این شرکت‌ها در نهایت به این نتیجه رسیدند که برخی بیماران که دارای ژن خاصی هستند، نمی‌توانند از مقدار مصرف بالای دارو استفاده کنند.

برای درمان بیماری، اعلام کردند. علایمی از تورم مغزی در برخی بیماران با مقدار مصرف بالای دارو مشاهده گردیده است. مساله این است که نتایج ابتدایی فاز II آن چنان امیدبخش بود که بیماران برای فاز III ثبت نام شدند. اکتبر گذشته، ثبت نام

