

# جهان داروسازی در سال ۲۰۰۸ شرکت‌های فارماسو-تیکال

قسمت سوم

ترجمه: دکتر مجتبی سرکندي

داروی Fosamax منجر به کاهش ۱/۵ میلیارد دلاری در درآمد ۲۰۰۸ می‌شود (و فروش آن در فصل اول سال ۲۰۰۹، ۴۴ درصد کاهش یافته) دو محصول پرفروش Merck یعنی Singulair

۶- شرکت Merck & Co شرکت Merck&Co در سال ۱۸۹۱ تشکیل شده و ۵۵۲۰۰ نفر پرسنل دارد.

## وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۲۵/۹۰۱ میلیارد دلار

درآمد کل: ۲۶/۱۳۱ میلیارد دلار با ۲ درصد کاهش

درآمد خالص:

۷/۸۰۸ میلیارد دلار با ۱۳۸ درصد

افزایش

بودجه R&D: ۴/۸۰۵ میلیارد دلار با ۲ درصد کاهش

کاهش

در حالی که پایان اتمام حق امتیاز (Patent)

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Emend for Injection	chemotherapy induced nausea and vomiting
Gardasil	protection against vaginal and vulvar cancers
Janumet	diabetes first-line therapy

آن با متغورین) زمان لازم برای حفظ سهم بازار را می‌دهد.

فروش Zetia/Vytorin به میزان ۱۲ درصد در سال ۲۰۰۸ و ۲۳ درصد در فصل اول ۲۰۰۹ کاهش داشته است. از قرار معلوم، فروش این دارو به زودی به حداقل می‌رسد، به گونه‌ای که Merck باید راهی برای فروش آن تدارک ببیند، زیرا این دارو فقط به Merck تعلق دارد.

مانند شرکت‌های دیگر، Merck بازارهای کشورهای در حال توسعه و ژنریک را به عنوان بخشی از هویت جدید خود در نظر گرفته است. قبل از ادغام کمپانی انتظار می‌رفت که

#### موارد حذف شده

Drug	Indication
telcagepant	migraine
taranabant	obesity

#### موارد در حال ثبت

Drug	Indication
isentress	HIV first-line
mk-0524a cordaptive	atherosclerosis (not approvable)

و Cozaar به حداکثر فروش خود رسیده‌اند (و به ترتیب در سال‌های ۲۰۱۲ و ۲۰۱۳ با رقابت داروهای ژنریک روپرو می‌شوند). به غیر از برتر، Merck بیشترین میزان کاهش فروش را دارا می‌باشد.

با نگاه به داروهای پرفروش این شرکت درمی‌یابید که تنها نقطه امید، داروی Januvia درمان دیابت نوع ۲ از دسته DPP-IV (مهرانکننده دی‌پی‌تیدیل پیتیداز<sup>۴</sup>) می‌باشد که فروش آن در سال ۲۰۰۸، دو برابر شده و در فصل اول سال ۲۰۰۹ تا ۵۱ درصد رسیده است.

به نظر می‌رسد که AZ (آسٹرازینیکا) و BMS (بریستول میرز اسکویپ) نزدیکترین رقبا در این بازار باشند اما خطر تهدید FDA این فرآیند را کند می‌سازد و به Janumet (Januvia) و

#### طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIIB و جلوتر

Drug	Indication
rolofylline	acute heart failure
deforolimus	cancer
anacetrapib	atherosclerosis
mk-0859	atherosclerosis
mk-0524B	atherosclerosis
mk-0431c	diabetes
odanacatib	migraine, osteoporosis HPV
v503	HPV
mk-0653c (ezetimibe, atorvastatin, combination)	cholesterol

در وضعیتی قرار داده که به داروهای بیولوژیک پپردازد.

همراه با این ابتکارات، Merck برنامه بازسازی شده سال ۲۰۰۵ با عنوان «طرحی برای پیروزی» را با یک طرح جدید کاهنده هزینه‌ها و بدون نام در اکتبر ۲۰۰۸، تعویض کرد. این ابداع جدید تا سال ۲۰۱۱ ۷۲۰۰ شغل را تقليل داده، در حالی که تا ۲۰۱۳، مبلغی در حدود  $\frac{3}{4}$ -۴/۲ میلیارد دلار از هزینه‌ها می‌کاهد. این طرح زمانی موفق می‌شود که ۱۰۰۰۰ شغل را حذف کند. Merck ۵۸۰۰ شغل را طی سال ۲۰۰۸ حذف کرد. این کمپانی  $\frac{1}{3}$  میلیارد دلار بر روی ابداع‌های جدید در سال ۲۰۰۸ هزینه کرده و برآورد می‌شود که در سال ۲۰۰۹، باید متحمل  $400-600$  میلیون دلار دیگر گردد.

برنامه بازسازی جدید شامل تعطیل واحدهای تحقیقات پایه در ژاپن، ایتالیا و آمریکا (سیاتل) می‌باشد. هم‌چنین، ۲۵ درصد افراد اخراجی از بین کارمندان اجرایی ارشد و سطوح میانی خواهند بود و ۴۰ درصد افراد اخراج شده در بخش آمریکا هستند. بخش تولید Merck بر محصولات اصلی تمرکز پیدا می‌کند و محصولات غیر اصلی را به صورت خرید خدمت تولید می‌نماید.

این شرکت در حال گسترش دستیابی به دانش جهانی از طریق یک استراتژی جهانی تحقیقات Schering-Plough و Merck پایه می‌باشد. برای حذف شغل‌های پس از ادغام اعلامیه رسمی Merck نداده‌اند، اما در اطلاعیه ادغام در مارس، بیان داشت که ادامه طرح بازسازی هم چنان به قوت خود باقی می‌ماند.

#### پروژه‌های تحقیقاتی ابتدایی

Drug	Indication
v950	alzheimer's disease
mk-2578	anemia
mk-1775	cancer
mk-8984	cardiovascular
v934/v935	cancer
mk-3614	cardiovascular
mk-4074	diabetes
mk-3281	infectious disease
mk-5395	neurologic
Ins-19	neutropenia
mk-8368	psychiatric disease
mk-5932	respiratory disease

#### موردنام مدت حق امتیاز (patent)

Drug	Indication
Cozaar	hypertension (2010)

طی سال آینده، ۲ میلیارد دلار فروش در بازار کشورهای در حال توسعه به دست می‌آید اما Schering-Plough(SP) قبلاً از آن کشورها همان میزان را به دست آورده است. بنابراین، می‌توان دریافت که Merck باید در آن مناطق تلاش بسیار زیادی انجام دهد و به دست آوردن شرکت بیوفارماستوتیکال اینسmed (Insmed) را

## داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Singulair	asthma	4,337	2
Cozaar/Hyzaar	hypertension	3,558	6
Zetia/Vytorin	cholesterol	2,281	-12
Fosamax	postmenopausal osteoporosis	1,553	-49
Gardasil	HPV vaccine	1,403	-5
Januvia	diabetes	1,397	109
ProQuad/MMR II/Varivax	children's vaccine	1,269	-6
Trusopt	ophthalmic	781	-1
Primaxin	antibiotic	760	-1
Rotateq	rotavirus vaccine	665	27
Zocor	cholesterol	660	-25
Cancidas	antifungal	596	11
Maxalt	migraine	529	13

Account for 76% of total pharma sales, down from 78% in 2007.

\* 2008 Pharma revenues include \$2.3 billion in Zetia and Vytorin sales. This derives from a joint venture with Schering-Plough and are not counted as drug revenues by Merck. I have reported half of Vytorin/Zetia sales as Merck revenues to give a clearer idea of Merck's pharma performance.

درآمد خالص: ۱۲/۹۴۹ میلیارد دلار با ۲۲

### Johnson & Johnson - ۷

درصد افزایش بودجه R&D: ۵/۰۹۵ میلیارد دلار با ۳ درصد کاهش

شرکت Johnson & Johnson در سال ۱۸۸۷ تاسیس شده و ۱۱۸۰۰ نفر کارمند دارد.

#### وضعیت مالی

در سال گذشته اشاره گردید که درآمد Johnson & Johnson بسیار سنگین میباشد و در حدود ۷۵ درصد این درآمد از ۸ محصول به دست میآید. امسال این عدد به میزان

درآمد دارویی: ۲۴/۵۶۷ میلیارد دلار با یک درصد کاهش درآمد کل: ۶۳/۷۴۷ میلیارد دلار با ۴ درصد افزایش

موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Risperdal Consta	deltoid injection, bipolar maintenance-long acting injectable
Concerta	adult ADHD
Stelara	psoriasis (SC) (EU)
Doribax	nosocomial pneumonia
Preszista	HIV treatment-naïve patients (EU)
Priligy	premature ejaculation (EU)
Simponi	rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis
Tapentadol IR	moderate to severe acute pain

پرفروش ترین دارو مانند Remicade در این فصل کمتر شده و رشد آن فقط ۳ درصد بوده است. فقط میزان رشد فروش دو رقمی در فصل اول سال ۲۰۰۹ داشته و به ۳۴۴ میلیون دلار رسیده

موارد در حال ثبت

Drug	Indication
Invega	schizoaffective disorder
Carisbamate	epilepsy
Zevtera	complicated skin and skin structure infections
Doxil	breast cancer (metastatic)
Yondelis	relapsed ovarian cancer
rivaroxaban	VTE prophylaxis (prevention of venous thromboembolism in hip and knee replacement surgery)
ustekinumab	moderate to severe plaque psoriasis

۷۱ درصد کاهش یافته است اما پنج دارو Duragesic AcipHex Levaquin, Topamax) و (Risperdal) با محصولات ژنریک در بازارهای گوناگون روبرو شده‌اند و باعث یک درصد کاهش درآمد دارویی کل گردیده‌اند. Risperdal به صورت ویژه تقریباً در حال نابودی می‌باشد و ۱/۳ میلیارد دلار کاهش در درآمد سالانه را موجب گردیده است.

علاوه بر کاهش ناشی از وجود داروهای ژنریک همتای این داروهای پرفروش، ۱۵ Procrit درصد درآمد خود را سال گذشته، بعد از ۹ درصد تقلیل در سال ۲۰۰۷، از دست داد. در فصل اول سال ۲۰۰۹، اوضاع بدتر شده و درآمد کلی شرکت ۱۰ درصد کاهش داشته است. Risperdal، ۶۶ درصد کاهش در درآمد سالانه نشان می‌دهد و از ۸۰۹ میلیون دلار در فصل اول ۲۰۰۸ به ۲۷۹ میلیون دلار در فصل اول ۲۰۰۹ تقلیل یافته است. حتی میزان فروش

از اين نوع در آمرika از سال ۱۹۵۴ می باشد و می توانست بخشی از ۴ میلیارد دلار سهم بازار Sanofi-Aventis Lovenox متعلق به را به دست آورد. علی رغم نتایج رضایت بخش در مورد Lovenox و توصیه اکید کمیته مشورتی FDA تا ماه مه ۲۰۰۹ که نامه ای كامل به L&L فرستاد، پاسخ را به تأخیر انداخت. شرکت محتوای نامه را افشا نکرد اما ساختگوی آنان بيان داشت که کارآزمایی بالینی جدیدی درخواست نشده است. L&L در حال حاضر منتظر به تصویب رسیدن داروی Stelara توسط FDA می باشد. این دارو یک درمان بیولوژیک جدید برای پلاک پسوریازیس است. Stelara در اروپای متعدد و کانادا به

است. این کاهش باعث گردیده که شرکت ۹۰۰ شغل را در آوریل ۲۰۰۹ حذف کند. Preszista، درمان HIV، ۶۵ درصد افزایش در درآمد فصل اول سال ۲۰۰۹ تا ۱۲۲ میلیون دلار ایجاد کرده، در حالی که فروش Velcade داروی جدید دیگر Johnson & Johnson فقط ۴ درصد رشد در فصل اول سال ۲۰۰۹ داشته است. برخی از امیدهای بزرگ شرکت بر روی Rivaroxaban، نسل آینده ضد انعقادی خوراکی که می توانست یک محصول چند میلیارد دلاری باشد، تقریبا از بین رفته است. این دارو در اروپای متعدد به نام Xarelto (توسط Bayer Schering عرضه می شود) به تصویب رسیده و درمان جدید

#### طرح های مطالعاتی تا مرحله IIB و جلوتر

Drug	Indication
Invega	bipolar mania
paliperidone palmitate	IM long acting injectable schizophrenia
Remicade	pediatric ulcerative colitis
golimumab	rheumatoid arthritis, structural damage
Orocrit (epoetin alfa)	chronic renal function-extended dosing, myelodysplastic syndrome
ceftobiprole	nosocomial pneumonia, hospitalized community acquired pneumonia (CAP)
Velcade	NHL, mantle cell lymphoma 1st line, subcutaneous formulation
telaprevir	chronic hepatitis C virus (HCV) infection
tapentadol	moderate to severe chronic pain (ER formulation)
Dacogen for injection	myelodysplastic syndromes (MDS), acute myeloid leukemia
rivaroxaban	stroke prevention in atrial fibrillation, VTE treatment, acute coronary syndrome, medically ill

پژوهش‌های تحقیقاتی ابتدایی

Drug	Indication
JNJ-26481585	lymphoma, leukemia
JNJ-38431055	type 2 diabetes
pancrelipase microtablet	steatorrhea, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis
JNJ-26854165	solid tumors
rabeprazole sodium	gastroesophageal reflux
JNJ-31001074	attention deficit disorders with hyperactivity
JNJ-38877605	solid tumors
bortezomib; rifampicin	multiple myeloma or NHL

از فناوری UltiMAB توسعه یافته است. همان فناوری برای توسعه Simponi، یک داروی تزریقی مهار کننده TNF $\alpha$  با مصرف ماهی یک بار، متعلق به شرکت L&L به کار رفته است که در ماه آوریل ۲۰۰۹ برای آرتربیت روماتویید، آرتربیت پسوریاتیک و اسپوندیلیت آنکیلوزان به تصویب رسید. حق عرضه Simponi (و Remicade) در اروپا بر اساس توافق توزیع سال ۱۹۹۸، متعلق به Schering-Plough می‌باشد و به نظر می‌رسد که ادغام Merck/SP به گونه‌ای طراحی گردیده که شرکت ادغامی بتواند سهم از Schering-Plough را کنترل کند.

پیش‌بینی می‌شد که L&L به لحاظ قیمت بر روی دست Merck ۴۱/۱ (۴۱ میلیارد دلار) برای Schering-Plough بلند شود اما L&L به جای آن به آرایش ساختار خود پرداخت. در ماه مه ۲۰۰۹ L&L درخواست داوری کرد، زیرا معتقد بود که

تصویب رسیده اما FDA در ماه مه، تصویب آن را برای مدت سه ماه به تعویق انداخت. در ژوئن ۲۰۰۸، یک کمیته مشورتی دارو را توصیه کرد اما در دسامبر، FDA درخواست اطلاعات بیشتری از جمله طرح مطالعاتی REMS کرده است و مانند Rivaroxaban، تا خیر آن شامل کارآزمایی بالینی بیشتر نمی‌باشد.

در مشارکت با Stelara و استفاده

مورد اتمام مدت حق امتیاز (patent)

Drug	Indication
topamax	migraine (2009)
Levaquin	antibiotic (2010)

## داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Remicade	rheumatoid arthritis	3,748	13
Topamax	epilepsy	2,731	11
Procrit/Eprex	anemia	2,460	-15
Risperdal	schizophrenia	2,126	-38
Levaquin	infection	1,591	-3
Risperdal Consta	schizophrenia	1,309	16
Concerta	ADHD	1,247	21
Aciphex/Pariet	acid reflux	1,158	-15
Duragesic	chronic pain	1,036	-11
Velcade	myeloma/lymphoma	787	47

Account for 71% of total pharma sales, down from 74% in 2006.

## افزایش

بودجه R&amp;D: ۸/۱۹۴ میلیارد دلار با ۱۷ درصد

ادغام دو شرکت Merck و SP، باعث تغییر کنترل  
در موافق نامه ۱۹۹۸ می‌شود. نظر تحلیل گران  
این بود که Merck/SP باید از داوری با دادن سهم  
بیشتری از درآمد دو دارو به L&L اجتناب کنند.

## موارد ثبت جدید

Drug	Indication
Mabthera	chronic lymphocytic leukemia, 1st line (EU)
Avastin	brain cancer
RoACTEMRA	rheumatoid arthritis (EU)
Pegasys+Copegus	hepatitis C
Herceptin	HER2-positive breast cancer (Japan)
Iressa	lung Cancer (EU)

**F.Hoffman-La Roche - آ**

شرکت F.Hoffman-La Roche در سال ۱۸۹۶ تاسیس شده و دارای ۸۰۰۸۰ پرسنل می‌باشد.

## وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۲۳/۶۲۴ میلیارد دلار با ۷ درصد  
افزایش

درآمد کل: ۴۲/۲۶۱ میلیارد دلار با ۱۰ درصد  
افزایش

درآمد خالص: ۱۰/۰۴۶ میلیارد دلار با ۵ درصد

درمان اشکال تهاجمی ترین سرطان مغز را به دست آورد اما سوال عده این بود که آیا Avastin می‌تواند اثربخشی خود در معالجه سرطان ابتدایی کولون (درمان کمکی با شیمی درمانی، پس از جراحی) را اثبات کند. نتایج مثبت، قیمت سهام Genentech افزایش می‌داد و خارج از دسترس Roche می‌ساخت. برخی از تحلیل گران فکر می‌کنند که Roche چند بار قیمت پیشنهادی خود را به منظور فرونشان دادن اخبار کارآزمایی در مورد Avastin بالا برد. متاسفانه چهار هفته پس از نهایی شدن ادغام، Roche اعلام کرد که Avastin نتوانسته است نتیجه ابتدایی بقای بدون پیشرفت بیماری را برآورد سازد.

در مارس ۲۰۰۹، شرکت نتایج مثبتی - طولانی ساختن زندگی به طور معنی‌دار - در مورد بیماران مبتلا به سرطان معده را که با Herceptin درمان شده‌اند و درمان سرطان پستان بیمارانی که پروتئین HER2 در آن‌ها بیش از حد بیان شده‌اند، گزارش کرد. تقریباً ۲۵ درصد تومورهای معده در این دسته قرار دارند.

در فوریه ۲۰۰۹، Roche برای Mabthera جهت درمان لوکمی لنفوسيتیک مژمن تصویب اتحادیه اروپا را به دست آورد. در همان ماه، این شرکت گزارش کرد که Tarceva و Avastin در کارآزمایی سرطان ریه نتایج موقت مثبت نشان داده‌اند. در نوامبر ۲۰۰۸، Tarceva به عنوان خط اول درمان سرطان ریه در بقای بدون پیشرفت بیماری موثر بوده است. شرکت بیان می‌کند که ۱۳۰ کارآزمایی بالینی شامل Tarceva (تنها و یا در ترکیب با درمان‌های دیگر) در سرطان ریه NSCLC انجام داده است.

#### موارد در حال ثبت

Drug	Indication
Actemra	rheumatoid arthritis
Mabthera/ Rituxan	chronic lymphocytic leukemia (relapsed), 1st line
Tarceva	NSCLC (1st line maintenance)
Xeloda	metastatic colorectal cancer (1st and 2nd line) combo
Avastin	metastatic breast cancer (1st line) combo taxotere, glioblastoma multiforme recurrent, renal cell carcinoma
Valcyte	cytomegalovirus in transplantation
Xolair	pediatric asthma

#### افزایش

جدا ساختن سهم فروش از Roche به منظور نشان دادن جایگاه Genentech در بین شرکت‌های بیوفارماستوتیکال از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است اما سهم Roche عده را به میزان تقریباً ۴۷ میلیارد دلار خرید. در این بین، دو شرکت مدت زیادی بر سر قیمت سهم با یکدیگر چالش داشتند اما Roche پیروز شد. بخشی از این چالش بر سر سهم در مورد قیمت طولانی مدت داروی سرطان Avastin بود. فروش کل (Genentech+Roche) در سال ۲۰۰۸، به ۴/۸ میلیارد دلار رسید. Avastin در کارآزمایی‌ها علیه چند نوع سرطان مصرف شد. در ماه مه ۲۰۰۹، Roche تصویب فوری برای Avastin

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله II و جلوتر

Drug	Indication
rituximab	rheumatoid arthritis
tocilizumab	juvenile idiopathic arthritis
ocrelizumab	lupus nephritis, rheumatoid arthritis
mycophenolate mofetil	lupus nephritis
taspoglutide	type 2 diabetes
dalcetrapib	dyslipidemia
rituximab	indolent NHL maintenance 1st line
rituximab and bevacizumab	aggressive NHL
pertuzumab	metastatic breast cancer HER2+
erlotinib	NSCLC 1st line EGFR-mutation positive patients, adjuvant NSCLC
capecitabine	adjuvant breast cancer, adjuvant colon cancer (oxaliplatin combo), adjuvant colon cancer (avastin combo)
trastuzumab-DM1	metastatic breast cancer HER2+
bevacizumab	adjuvant NSCLC, ovarian cancer (1st line), metastatic gastric cancer, adjuvant breast cancer HER2-, metastatic breast cancer (1st line) combo standard chemotherapies, adjuvant colon cancer, prostate cancer, hormone-refractory, adjuvant breast cancer
bevacizumab and erlotinib	NSCLC 1st line maintenance
bevacizumab and trastuzumab	HER2+mBC (1st line) combo Herceptin
trastuzumab	metastatic gastric cancer

(patent) مورد ائمام مدت حق امتیاز

Drug	Indication
xenical	weight loss (2009)
cellcept	organ rejection (2009)

داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Herceptin	breast cancer	3,335	19
MabThera/Rituxan	NHL	2,900	15
Avastin	oncology	2,138	27
CellCept	transplantation	1,945	16
NeoRecormon/Epoquin	anemia	1,644	-6
Pegasys/Copegus	hepatitis C	1,515	11
Xeloda	oncology	1,122	17
Boniva	osteoporosis	1,026	49
Tarceva	lung cancer	669	64
Tamiflu	influenza	564	-68
Valcyte	virology	512	22

Account for 74% of total pharma sales, up from 66% in 2007.

\* 2008 Drug revenues and sales figures for Roche do not include revenues from Genentech, which at the time was 56% owned by Roche and with which it co-market-ed several major products. Revenues from Chugai, which is 60% owned by Roche, are counted in Roche's results.

ساختن اطلاعات حیوانی پیش بالینی جدید می‌باشد. اما احتیاج به انجام کارآزمایی‌های بالینی نیست. به نظر می‌رسد که Roche در مورد ورود Mircera، فعال کننده گیرنده اریتروپوئتین، در بازار آمریکا کمتر خوش بین است. کم خونی بیولوژیک در ۵۶ کشور مشاهده می‌گردد، در ابتدای سال ۲۰۰۸ توسط FDA تصویب شد اما Amgen یک حکم دائم علیه Roche در اکتبر ۲۰۰۸ به دست آورد که Mircera، حق امتیاز Epoquin مربوط به Amgen را نقض می‌کند.

Actemra، مهارکننده IL-6 این شرکت برای درمان بیماران مبتلا به آرتیتیت روماتویید در افرادی که به میزان کافی به مهارکنندگان TNF پاسخ نداده‌اند، سال گذشته در ژاپن و اتحادیه اروپا برای درمان آرتیتیت روماتویید به تصویب رسید. این دارو برای اولین بار در ژاپن در سال ۲۰۰۵ جهت بیماری Castleman تصویب گردید. Roche در مورد مجوز کاربرد بیولوژیک یک نامه کامل از Actemra در پاییز گذشته دریافت کرد و در دسامبر ۲۰۰۸، اعلام شد که با استراتژی REMS به پایان می‌رسد و احتیاج به آماده