

جهان داروسازی در سال ۲۰۰۳

((قسمت ششم))

دکتر بهنام اسماعیلی

AMGEN-۱

شرکت آمژن در سال ۱۹۸۰ تاسیس و در حال حاضر ۱۲,۸۸۶ نفر پرسنل دارد.

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۷/۸۶۷ میلیارد دلار با ۵۸ درصد افزایش

درآمد کل: ۸/۳۵۶ میلیارد دلار با ۵۱ درصد افزایش

درآمد از محل Royalty: ۴۸۸ میلیون دلار با ۸ درصد کاهش

درآمد خالص: ۲/۲۶۰ میلیارد دلار (۱/۴ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۲)

به دنبال بررسی وضعیت مالی و فروش بیست شرکت اول فارماسیوتیکال دنیا در سال ۲۰۰۳ از این شماره به چگونگی فروش، درآمد و تحقیقات انجام شده توسط ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال جهان خواهیم پرداخت. این ده شرکت طی سال مذکور بالغ بر ۱۸ میلیارد دلار درآمد داشته اند. در جدول شماره شانزده میزان فروش این شرکت ها، در جدول شماره هفده میزان سرمایه گذاری در زمینه R&D توسط این شرکت ها و در نهایت در جدول شماره هجده میزان درآمد از محل Royalty این شرکت ها آورده شده اند.

اول داروسازی دنیا قرار گرفته باشد ولی نیل به آن مهم در سال ۲۰۰۵ دور از انتظار نخواهد بود.

خرید شرکت Immunex توسط آمژن باعث شده است که حداقل درآمد خالص آن دو برابر شود. این خرید داروی پرفروش Enbrel را به داروهای آمژن اضافه کرد که با افزایش ظرفیت تولید فروش آن به مراتب بیشتر خواهد شد.

جدول ۳- طرح‌های تحقیقاتی تا مرحله IIB

Drug	Indication
PANITUMUMAB	colorectal carcinoma
AMG 714	rheumatoid arthritis
ALFIMEPRASE	peripheral arterial occlusion
AMG 531	immune thrombocytopenic purpura
GDNF	Parkinson's disease
AMG 162	osteoporosis
11B-HSD1	metabolic disease, type II diabetes

آمژن موفق شد موارد کاربرد جدیدی منجمله پسوریازیس را به تایید برساند و در پی تهیه فرم آماده تزریق و یک بار در هفته این داروست. در حال حاضر آمژن از موقعیت خوبی در بین سهام‌داران خود بهره‌مند است و رشد آن در حدی بوده است که خود می‌تواند مستقلاً با شرکت‌هایی مانند جانسون اند جانسون رقابت کند. موفقیت مهم آمژن تبدیل داروهای Aransep، Enbrel و Neulasta به داروهای یک

بودجه R&D: ۱/۶۵۵ میلیارد دلار با ۴۸ درصد افزایش فروش اقلام فوق ۹۹-۹۸ درصد درآمد سالانه آمژن را تشکیل می‌دهند.

جدول ۱- موارد ثبت جدید

Drug	Indication
ENBREL	psoriasis
NEULASTA	moderate risk febrile neutropenia
ARANESP	chronic kidney disease
SENSIPAR	secondary hyperparathyroidism in kidney disease

شرکت آمژن همانند سال‌های گذشته در سال ۲۰۰۳ نیز با اختلاف زیادی در صدر شرکت بیوفارماسیوتیکال قرار گرفت و درآمد آن حداقل سه برابر شرکت رده دوم بوده است. در صورتی که فهرست شرکت‌های فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال دنیا را در نظر بگیریم، آمژن در رده چهاردهم قرار می‌گیرد که نسبت به سال ۲۰۰۲ سه رده بالاتر آمده است. در چهار

جدول ۲- موارد در حال ثبت

Drug	Indication
PALIFERMIN	toxicity from chemotherapy / radiation therapy

ماهه اول سال ۲۰۰۴ نیز افزایش ۳۳ درصدی فروش آمژن نشان داد که این شرکت هم‌چنان در رده اول شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال قرار خواهد گرفت. گرچه به نظر نمی‌رسد که طی سال ۲۰۰۴ آمژن توانسته باشد در بین ده شرکت

جدول ۴ - طرح‌های مطالعاتی اولیه

Drug	Indication
ARANESP	congestive heart failure
AMG 162	metastatic bone disease
AMG 706	cancer
AMG 114	chemotherapy-induced anemia
KINERET	osteoarthritis
AMG 108	arthritis
P38 ANTAGONIST	multiple inflammatory diseases
BAFF ANTAGONIST	lupus
NGF ANTAGONIST	neuropathic pain
VR1 ANTAGONIST	chronic pain

، Enbrel و Aransep، Neulasta به ترتیب ۱۱۳، ۵۳ و ۴۵ درصد افزایش فروش داشته‌اند. آمژن در حال عرضه نسل دوم داروهای خود به بازار و کسب آمادگی و توان علمی برای عرضه نسل سوم آن‌ها در آینده است گرچه به نظر می‌رسد اقلام در دست تحقیق آمژن از توانایی بالایی برای تبدیل شدن به یک داروی برگزیده بهره‌مند نباشند. گروهی معتقدند که آمژن برای حفظ روند رو به رشد خود باید یک شرکت بیوفارماسیوتیکال بزرگ دیگر را خریداری کند و در عین حال مطالعات R&D خود را در زمینه سرطان بیشتر بر روی داروهای جدید ضد سرطان کند و همانند گذشته نیرو و سرمایه زیادی را برای داروهای کمکی یا کمک‌کننده به بیماران سرطانی از قبیل Epogen و Neupogen صرف نکند.

مثال روشن در این زمینه داروی panitumumab است که یک آنتی‌بادی مونوکلونال تحت مطالعه در مرحله II مطالعات است. این دارو به طور مشترک توسط آمژن و شرکت Abgenix تهیه شده و مطالعه اولیه حاکی از کارایی آن در درمان مواردی از سرطان کلورکتال است که به سایر درمان‌ها پاسخ نداده باشند.

میلیارد دلاری با افزایش صد درصدی فروش آن‌هاست که بدین ترتیب تعداد اقلام یک میلیاردی خود را از دو قلم در سال ۲۰۰۲ به پنج قلم رسانید.

گرچه داروی قدیمی Epogen این شرکت تنها ۸ درصد افزایش فروش داشته است ولی هنوز در صدر داروهای پرفروش آن قرار دارد. Epogen علاوه بر رقابت با مشکل کارایی درمانی نیز مواجه شده است. Neupogen تنها داروی آمژن است که طی سال ۲۰۰۳ با کاهش فروش مواجه بوده است. در سه ماهه اول سال ۲۰۰۴ نیز سه داروی

جدول ۵ - داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
EPOGEN	anemia	2,435	+8%
ARANESP	chemotherapy-induced anemia	1,544	+271%
NEUPOGEN	chemotherapy	1,267	-8%
NEULASTA	chemotherapy-induced neutropenia	1,255	+170%
ENBREL	rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis	1,300	+259%

درآمد کل: ۳/۳۰۰ میلیارد دلار با ۲۸ درصد افزایش
 درآمد از محل Royalty: ۵۰۰ میلیون دلار با ۳۷ درصد افزایش
 درآمد خالص: ۵۶۳ میلیون دلار با ۷۸۰ درصد افزایش

جدول ۶- موارد ثبت جدید

Drug	Indication
RITUXAN	rheumatoid arthritis
RAPTIVA	chronic plaque psoriasis
AVASTIN	metastatic colorectal cancer

بودجه R&D: ۷۲۲ میلیون دلار با ۱۶ درصد افزایش
 فروش این اقلام حدود ۸۵ درصد درآمد Genentech را تشکیل می‌دهد.
 مجله Science در سال ۲۰۰۴ برای دومین سال

جدول ۷- موارد در حال ثبت

Drug	Indication
NUTROPIN & NUTROPIN AQ	idiopathic short stature

پسپایی شرکت Genentech را رده اول شرکت‌های داروسازی از نظر سازماندهی و ساختار پرسنلی قرار داد. در عین حال این شرکت برای ششمین سال پیاپی از طرف بنیاد Fortune در بین ۱۰۰ شرکتی قرار گرفت که کار کردن در آن‌ها توصیه شده است.

panitumumab همانند داروی مشابه Erbitux ساخت Imclone مهارکننده EGFR است ولی گفته می‌شود موارد بروز واکنش‌های آلرژیک با آن کمتر از Erbitux است.
 مزیت دیگر panitumumab تزریق دو هفته یکبار آن در مقایسه با تجویز هفتگی Erbitux است. مصرف این دارو در سرطان ریه (cee-Small) نیز تحت بررسی قرار دارد.

شرکت آمژن برای درمان پارکینسون دارویی به نام GDNF تهیه کرده که مطالعات بالینی حاکی از عدم کارایی آن در مقایسه با placebo بوده است گرچه مطالعات اولیه در انگلستان نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است. آمژن در صدد تکرار مطالعات بالینی با دُز بالاتر GDNF است.

آمژن که زمانی به انجام کلیه مطالعات در داخل شرکت خود مشهور بود طی چند سال اخیر و به‌طور وسیعی مطالعات خود را به خارج از شرکت منتقل کرده و تعداد زیاد طرح‌های مطالعاتی مشترک را شروع کرده است و گفته می‌شود در حال حاضر یک دهم درصد بیولوژیست‌های دنیا به نوعی با آمژن در ارتباط قرار داشته و برای آن کار می‌کنند.

۲- GENENTECH

شرکت Genentech با ۶۲۲۶ نفر پرسنل در سال ۱۹۷۶ تاسیس شده است.

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۲/۶۲۱ میلیارد دلار با ۲۱ درصد افزایش

جدول ۸- طرح‌های در دست تحقیق تا مرحله IIB

Drug	Indication
HERCEPTIN	adjuvant breast cancer
LUCENTIS	age-related macular degeneration
NUTROPIN DEPOT	adult growth hormone deficiency
RITUXAN HEMATOLOGY / ONCOLOGY	aggressive frontline non-Hodgkin's lymphoma
RITUXAN IMMUNOLOGY	ANCA-associated vasculitis, lupus, refractory rheumatoid arthritis
TARCEVA	lung cancer, pancreatic cancer
XOLAIR	pediatric asthma
VELETRI	acute heart failure

۱۹۹۹ تاییدیه FDA برای هورمون رشد طولانی اثر خود یعنی Nutropin Depo را اخذ کردند که در این همکاری Genentech دارو و Alkermes سیستم دارورسانی مورد نیاز تحت نام prolease را فراهم می‌کردند.

افزایش نیاز در بازار و عدم توانایی این دو شرکت در تامین مواد مورد نیاز موجب شد که

از نظر بازار نیز داروی اول شرکت یعنی Rituxan با ۲۸ درصد افزایش فروش به رقم ۱/۵ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۳ دست یافت. این میزان افزایش در فروش کل ۳ میلیارد دلاری شرکت نیز دیده می‌شود. در عین حال دو داروی Raptiva (برای درمان پسوریازیس) و Xolair (ضد آسم) نیز از سال ۲۰۰۳ به داروهای Genentech اضافه شده‌اند. داروی جدید ضد سرطان Avastin نیز از سال ۲۰۰۴ به بازار عرضه شده است. Avastin توسط FDA برای کاربرد هم‌زمان با SFU به عنوان درمان خط اول سرطان کلورکتال متاستاز داده به تایید رسیده است. Avastin موجب توقف تولید عروق خونی مورد نیاز تومورهای سرطانی می‌شود. این دارو برای درمان سرطان پستان، سرطان ریه و سرطان پانکراس نیز تحت مطالعه قرار دارد. دیگر داروی Genentech یعنی Rituxan نیز در درمان موارد دیگری از سرطان به غیر لنفوم غیرهوچکینی تحت بررسی و مطالعه است. دو شرکت Genentech و Alkermes در سال

جدول ۹- طرح‌های مطالعاتی اولیه

Drug	Indication
OMNITARG	breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer
RAPTIVA	psoriatic arthritis
RITUXAN IMMUNOLOGY	moderate-to-severe rheumatoid arthritis, multiple sclerosis
TARCEVA	glioblastoma multiforme
XOLAIR	peanut allergy
G-024856	basal cell carcinoma
PRO1762 (APO21/TRAIL)	cancer therapy
PRO7070769 (ANTI-CD20)	rheumatoid arthritis
PRO128115 (VEGF)	wound healing

مصوب سال ۱۹۸۴ شرکت های ژنریک ساز برای داروهای شیمیایی مجاز به ورود به بازار آمریکا شده اند و در مورد داروهای بیوفارماسیوتیکال اشاره خاصی نشده است.

۳- SERONO

شرکت سرونو با ۴,۵۹۷ نفر پرسنل شاغل در سال ۱۹۸۷ تاسیس شده است.

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱/۸۵۸ میلیارد دلار با ۳۱ درصد افزایش

جدول ۱۱- موارد ثبت جدید

Drug	Indication
ZORBTIVE	short bowel syndrome

درآمد کل: ۲/۰۱۹ میلیارد دلار با ۳۱ درصد افزایش

درآمد از محل Royalty: ۱۶۱ میلیون دلار با ۳۱ درصد افزایش

جدول ۱۲- موارد در حال ثبت

Drug	Indication
LUVERIS	female infertility
GONAL-F PREFILLED PEN	dosage form
RAPTIVA	psoriasis
SAIZEN	small gestational age babies

درآمد خالص: ۳۹۰ میلیون دلار با ۲۱ درصد افزایش

جدول ۱۰- داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
RITUXAN	non-Hodgkin's lymphoma	1,489	+28%
HERCEPTIN	breast cancer	425	+10%
NUTROPIN / PROTROPIN	growth hormone	322	+8%

TOP SELLING DRUGS

مدیران این پروژه نهایتاً تصمیم به توقف تولید این فرآورده بگیرند.

شرکت های بیوفارماسیوتیکال در حال حاضر در حال تلاش برای متقاعد کردن FDA به منظور ممانعت از ورود رقبای ژنریک به بازار هستند. دو شرکت Amgen و Genentech اعلام کرده اند که تولیدات بیوفارماسیوتیکال آن ها پیچیده تر از آن هستند که بتوان به راحتی آن ها را کپی کرد. لذا FDA بایستی با خودداری از پذیرش پرونده های ثبت شرکت های ژنریک ساز مدعی مانع اختلال در روند درمان و ایجاد ضرر و زیان برای بیماران تحت درمان با اقلام بیوفارماسیوتیکال گردد.

از طرف دیگر شرکت های ژنریک ساز که در پی سهمی از این سفره گسترده و غنی هستند به شدت می کوشند که مسؤولین FDA را در زمینه توانایی خود برای تولید این اقلام مجاب کنند.

بازار داروهای بیوفارماسیوتیکال آمریکا در سال ۲۰۰۳ رقم ۲۲ میلیارد دلار بوده است. در صورتی که FDA به شرکت های ژنریک ساز روی خوش نشان دهد این مورد به دادگاه عالی آمریکا کشیده خواهد شد زیرا طبق قانون

جدول ۱۳- طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

Drug	Indication
MICROENCAPSULATED R-FSH	female infertility
ANASTROZOLE	ovulation induction, improved follicular development
EMFILERMIN (R-LIF)	embryo implantation enhancement
ATEXAKIN-A (R-IL-6)	peripheral neuropathy
SEROSTIM	HARS / lipodystrophy
R-INTERFERON BETA	chronic hepatitis C in Asian patients
TADEKINIG-A (IL-18 BP)	psoriasis
ONERCEPT (R-TBP-1)	psoriasis

برای سرونو بوده است زیرا شرکت برای اولین بار به فروش افزون بر ۲ میلیارد دلار در تاریخ فعالیت خود دست یافت. طی این سال نیز محصولات باروری عمده درآمد سرونو را تشکیل می‌دادند که بیش از ۴۰ درصد درآمد این شرکت را شامل می‌شود. داروی پروتئینی نو ترکیب Gonol-F که برای درمان ناباروری استفاده می‌شود از فروش ۴۵۰ میلیون دلاری سال ۲۰۰۲ به رقم فروش ۵۶۲ میلیون دلار رسید. داروی ضد Ms سرونو یعنی Rebif در بازار

جدول ۱۵- داروهای پرفروش

Drug	Indication	\$	(+/-%)
Gonal-F	infertility	526	+17%
Rebif	multiple sclerosis	819	+49%
Saizen	growth retardation	152	+23%
Serostim	wasting	89	-6%

آمریکا ۱۸۸ میلیون دلار فروش داشته که نسبت به سال ۲۰۰۲ دو برابر شده است. Rebif را دو شرکت سرونو و فایزر در بازار آمریکا بازاریابی می‌کنند. فروش نهایی این دارو نیز افزون بر پنجاه درصد افزایش نشان می‌دهد. سرونو دو طرح مطالعاتی مهم دارد که طی یکی از آن‌ها سرونو مدعی است کارایی بهتر Rebif در مقایسه با فرآورده رقیب یعنی Avonex ساخت شرکت بیوژن به اثبات رسیده است. طی این مطالعه نشان داده شده است که Rebif به طور موثرتری موارد عود حملات Ms را کاهش داده

بودجه R&D: ۴۶۸ میلیون دلار با ۳۱ درصد افزایش
حدود ۸۶ درصد درآمد سالانه سرونو از فروش اقلام فوق است. سال ۲۰۰۳ سال موفقی

جدول ۱۴- طرح‌های تحقیقاتی اولیه

Drug	Indication
FSH-LD CHIMERA	female infertility
PROSTANOID FP RECEPTOR ANTAGONIST	pre-term labor
OXYTOCIN RECEPTOR ANTAGONIST	pre-term labor
MMP-12 INHIBITOR	multiple sclerosis
CHEMOKINE INHIBITOR	multiple sclerosis
JNK INHIBITOR	multiple sclerosis
ORAL CLADRIBINE	multiple sclerosis
PTP1B INHIBITOR	diabetes, obesity
TAC-IG	lupus, rheumatoid arthritis
TADEKINIG-A (IL-18 BP)	rheumatoid arthritis
KAPPAPROCT	ulcerative colitis

عرضه شده است. اثربخشی و بی‌خطری این دو دارو طی یک مطالعه دو سال مورد بررسی قرار می‌گیرند.

سرونو از سال ۲۰۰۲ امتیاز داروی Novatrone ساخت شرکت آمژن را خریده است که در سال ۲۰۰۳ به رقم فروش ۳۱ میلیون دلار دست یافته است. این دارو نیز در زمینه درمان Ms تجویز می‌شود.

امید بعدی سرونو داروی Cladribine است که در حال حاضر در مرحله اول مطالعات بالینی قرار دارد و در صورت تایید اولین داروی

جدول ۱۸ - درآمد از محل Royalty شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال در سال ۲۰۰۳

1	GENENTECH	500
2	AMGEN	488
3	CHIRON	250
4	MILLENNIUM	190
5	SERONO	161
6	BIOGEN IDEC	128
7	MEDIMMUNE	62
8	GILEAD	25

*مبالغ بر اساس میلیون دلار
** دو شرکت Genzyme و Intermune این اطلاعات را منتشر نکرده‌اند

خوراکی ضد Ms خواهد بود. سرونو در پی آن است که تا پایان سال ۲۰۰۶ عمده بازار ضد Ms دنیا را در دست بگیرد.



و حتی بیمارانی که از Avonex به Rebif تغییر درمان داده می‌شوند نیز از این اثربخشی

جدول ۱۶ - ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال دنیا در سال ۲۰۰۳

1	AMGEN	7,868
2	GENENTECH	2,621
3	SERONO	1,858
4	BIOGEN IDEC	1,852
5	GENZYME	1,141
6	CHIRON	1,117
7	MEDIMMUNE	993
8	GILEAD	836
9	MILLENNIUM	244
10	INTERMUNE	154

*کلیه مبالغ فروش بر اساس میلیون دلار

بهره مند می‌شوند. طرح مطالعاتی دوم مقایسه اثربخشی Rebif با داروی Compaxone ساخت شرکت Teva است که برای درمان Ms به بازار

جدول ۱۷ - مقادیر سرمایه‌گذاری R&D شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال در سال ۲۰۰۳

1	AMGEN	1,655
2	GENENTECH	722
3	BIOGEN IDEC	546
4	SERONO	468
5	MEDIMMUNE	489
6	CHIRON	410
7	GENZYME	335
8	GILEAD	165
9	MEDIMMUNE	154
10	INTERMUNE	120

*مبالغ سرمایه‌گذاری بر اساس میلیون دلار