مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره پنجم، شماره بیستم - پائیز ۱۳۹۴

Review Article
مقاله مروری

بررسی جایگاه تجاری و فروش محصولات دارویی زیست فناور

فاطمه صابری[۱]، دلارام بابائی[۲]، سمیه مالمیر[۳]، مهرداد موسی زاده مقدم[۴*]، رضا میرنژاد[۵*]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیۀ اله (عج)، تهران، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد نانوبیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران، ایران
۳. کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیۀ اله (عج)، تهران، ایران
۴. دانشجوی دکتری مهندسی بافت، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیۀ اله (عج)، تهران، ایران
۵. دکترای باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیۀ اله (عج)، تهران، ایران

چکیده

در دو دهه اخیر با توجه به اهمیت داروهای حاصل از زیست فناوری و نقش بسیار موثر آن ها در درمان بسیاری از بیماری ها، روند تجاری سازی و فروش این محصولات از رشد چشم گیری در دنیا برخوردار بوده است و بسیاری از شرکت های بزرگ با سرمایه گذاری در این حوزه سودهای کلان اقتصادی برای خود و کشور مادر کسب نموده اند. در این میان ایالات متحده بزرگترین سرمایه گذار در حوزه پژوهش، تولید و فروش محصولات دارویی حاصل از زیست فناوری می باشد و لذا بررسی بازار داروهای زیست فناور آن می توان یک دیدگاه کلی در مورد روند تجاری سازی و بازار فروش این نوع از داروها در جهان ارائه نماید. لذا به منظور آشنایی محققین جوان حوزه بیوتکنولوژی و دارویی با جایگاه تجاری و میزان فروش داروهای زیست فناور، روند توسعه تجاری و فروش این محصولات در ایالات متحده در یک دوره زمانی ۱۰ ساله (۲۰۱۲-۲۰۰۲) به عنوان یک مدل مرجع مورد بررسی قرار گرفته است. اطلاعات ارائه شده در این مقاله بر اساس گزارشاتی است که از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۴ به طور هر ساله در مجله نیچر بیوتکنولوژی منتشر شده است.

کلمات کلیدی: زیست فناوری، دارو، تجارت، فروش

مقدمه

در قرن حاضر زیست فناوری ابزار قدرتمندی در جهت توسعه پایدار می باشد. این فناوری در حال حاضر یکی از ابزارهای اساسی در ایجاد نوآوری در محصولات و ایجاد ارزش افزوده در حوزه های مختلف صنعت و اقتصاد محسوب می شود. با رشد بی رویه جمعیت و افزایش آن به بیش از ۸ میلیارد نفر در سال ۲۰۳۰ میلادی و چالش های پیش رو در زمینه بهداشت و سلامت عمومی، زیست فناوری در حوزه پزشکی می تواند در جهت تامین بخش قابل توجهی از اقلام دارویی نقش قابل توجه و به سزایی داشته باشد.

در سال های اخیر به موازات دگرگونی در زیست فناوری، مهندسی زیست فرایند نیز دستخوش تحولات عظیم و شگرف گردید به طوری که دورنمای مهندسی زیست فرایند و زیست فناوری صنعتی تا قبل از دهه ۱۹۹۰ معطوف به دیدگاه های مهندسی و بزرگ نمایی فرایند بود اما در حال حاضر زیست فناوری صنعتی از طراحی تجهیزات، بزرگ نمایی و مدل سازی ماکروسکوپیک فاصله زیادی گرفته است. این دهه برای زیست فناوری صنعتی عصر شکوفایی دیدگاه های زیست مولکولی، فرایندهای سلولی، مهندسی آنزیم، پروتئین های نوترکیب، پادتن های تک دودمان و ... بوده است.

به طور کلی زیست فناوری از جمله دانش هایی است که در دو دهه اخیر پیشرفت چشم گیری را داشته است به طوری که هر کشوری که سرمایه گذاری مناسبی بر روی منابع انسانی و مالی مرتبط با آن انجام داده است از مزایای اقتصادی و دانشی این

نویسندگان مسئول:
تهران، خیابان ملاصدرا، خیابان شیخ بهایی جنوبی، کوچه شهید نصرتی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج)، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی
ایمیل : mm.genetics@gmail.com
دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج)، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی.
ایمیل :RMIRNEJAD@yahoo.com
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۴/۷
تاریخ پذیرش : ۹۴/۶/۱۶

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

علم استفاده شایانی کرده است. کشورهای پیشرفته مانند آمریکا، کانادا، ژاپن، کشورهای اتحادیه اروپایی و کره از آن دسته از کشورهایی هستند که هزینه زیادی را در زمینه تحقیقات زیست فناوری صرف کرده اند و از این راه نیز سود سرشاری را به دست آورده اند. بسیاری از صاحب نظران معتقدند سده اخیر، سده حاکمیت و شکوفایی فناوری زیستی است و این فناوری را عامل دومین انقلاب سبز در آینده به حساب می آورند. در دو دهه اخیر زیست فناوری به ویژه با استفاده از روش های DNA نوترکیب، نقش مهمی در تولید داروها و واکسن ها ایفا کرده است. فروش جهانی پروتئین های نوترکیب دارویی در سال ۱۹۹۵ بالغ بر ۱۰ میلیارد دلار بوده است اما این رقم در سال های اخیر به چند برابر رسیده است. در حال حاضر حدود ۲۰ پروتئین نوترکیب دارویی در بازار وجود دارد که ۶۰ درصد فروش آنها مربوط به پروتئین دارویی از جمله واکسن هپاتیت B، هورمون رشد انسانی و انسولین می باشد. در حدود ۳۰۰ داروی نوترکیب برای درمان بیماری های مختلف به ویژه سرطان، ایدز، ناراحتی های دستگاه عصبی، در مراحل مختلف آزمایش های بالینی قرار دارند. رقم برآورد شده برای این فرآوردهها ۳۰۵۰ میلیارد دلار تخمین زده می شود ولی به طور مسلم از این میان تعداد اندکی به مراحل تجاری شدن خواهند رسید. به طور کلی در طول ۳۰ سال گذشته صنعت زیست فناوری به بیش از ۱۰۰ مولکول مختلف دست یافته است که باعث افزایش کیفیت زندگی بسیاری از مردم شده است. این داروها شامل انواع مختلف مولکول ها مانند پپتیدهای هورمونی، فاکتورهای رشد، آنتی بادی ها، آنزیم ها و واکسن های نوترکیب، پروتئین های تلفیقی و فاکتورهای انعقادی می شود. (۱،۷)

با توجه به اهمیت داروهای حاصل از زیست فناوری و نقش بسیار موثر آن ها در درمان بسیاری از بیماری ها، روند تجاری سازی و فروش این محصولات در دو دهه اخیر از رشد چشم گیری در دنیا برخوردار بوده است و بسیاری از شرکت های بزرگ با سرمایه گذاری در این حوزه شکل گرفته اند که نتیجه آن کسب سودهای کلان اقتصادی برای کشور مادر و این شرکت ها بوده است. بر این اساس و با توجه به این که ایالات متحده بزرگترین کشور سرمایه گذار در حوزه پژوهش، تولید و فروش محصولات دارویی حاصل از زیست فناوری می باشد و بررسی آن می توان یک دیدگاه کلی در مورد روند تجاری سازی و بازار فروش داروهای زیست فناور در جهان ارائه دهد، لذا در قالب این مقاله و به منظور آشنایی محققین جوان حوزه بیوتکنولوژی و دارویی با تجارت و میزان فروش داروهای زیست فناور، روند توسعه تجاری و فروش این محصولات در ایالات متحده به عنوان یک مدل مرجع به تفکیک مورد بررسی قرار می گیرد.

چگونگی جمع آوری و منابع اطلاعات مورد بررسی

ایالات متحده از پیشگامان تحقیق، توسعه، تولید و مصرف محصولات دارویی بر پایه زیست فناوری می باشد به طوری که حدود ۶۰ درصد بازار مصرف این داروها متعلق به این کشور است و البته حدود ۳۰٪ متعلق به اروپا، ۷ درصد ژاپن و ۷٪ در سایر کشورها می باشد. در این مقاله بررسی روند توسعه تجاری و فروش محصولات در ایالات متحده بر اساس گزارش های دکتر سوراب آگاروال (Saurabh Aggarwal) انجام پذیرفته است. این گزارش ها از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۴ میلادی به طور مرتب در مجله نیچر بیوتکنولوژی و با هدف بررسی فروش محصولات زیست دارویی و توسعه تجارت آن ها در ایالات متحده طی دوره زمانی ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۲ به چاپ رسیده است. لازم به توضیح است اطلاعات مربوط به ۴ ماه اول سال ۲۰۱۳ به صورت تجمیع شده با سال ۲۰۱۲ در ژانویه ۲۰۱۴ منتشر شده است لذا در این گزارش نیز همانند مقاله اصلی این ۴ ماه همراه سال ۲۰۱۲ آورده شده است. هم چنین این گزارش چکیده و در برگیرنده نکات اصلی مقالات چاپ شده در مجله نیچر بیوتکنولوژی است و بسیاری از جزئیات بر اساس اهمیت موضوعی حذف شده اند.

داروهای بررسی شده در این مقالات بر اساس جدول زیست دارویی آمریکا که در سال ۲۰۰۶ انتشار یافته است و هم چنین گزارش سایت سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در مورد داروهایی که وارد بازار آمریکا شده اند، انتخاب گردیده اند. در این مقالات جهت بررسی حجم و تنوع بازار و نیز رشد انواع مختلف داروهای زیست فناور، بازار زیست دارویی آمریکا به ۱۰ گروه تقسیم شده است که شامل مونوکلونال آنتی بادی ها، هورمون ها، فاکتورهای رشد، سیتوکاین ها، فیوژن پروتئین ها، فاکتورهای خونی، آنزیم های نوترکیب، واکسن های نوترکیب، فاکتورهای خونی، آنتی کواگولان ها و البته نوکلئیک اسیدها (سال ۲۰۰۶ از بازار فروش حذف شدند) می باشند. در هر یک از این گروه ها داروهای مطرح مورد بررسی قرار گرفته اند، هم چنین در هر حوزه، دارویی که بیش ترین میزان فروش را در طی دوره های مورد بررسی داشته است به عنوان Market leaders، دارو با بیش ترین رشد فروش به عنوان Rising stars و دارو با فروشی کمتر از میزان استاندارد به عنوان Laggards در نظر گرفته شده اند. در این مطالعه هم چنین رتبه بندی شرکت های مطرح به منظور ارزیابی میزان فروش محصولات آن ها ارائه شده است. محصولات پر فروش آنهایی هستند که حداقل فروش آنها ۱ میلیارد دلار در سال می باشد که صرفا برای آمریکا است. (۲-۷)

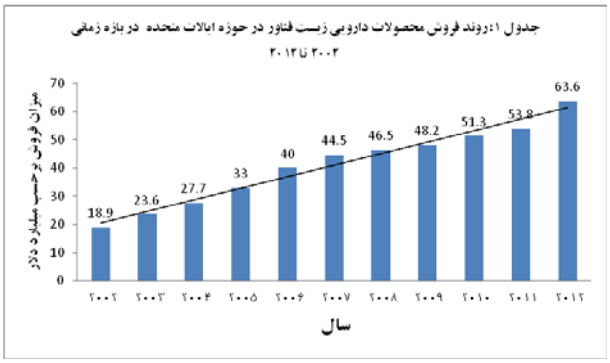
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

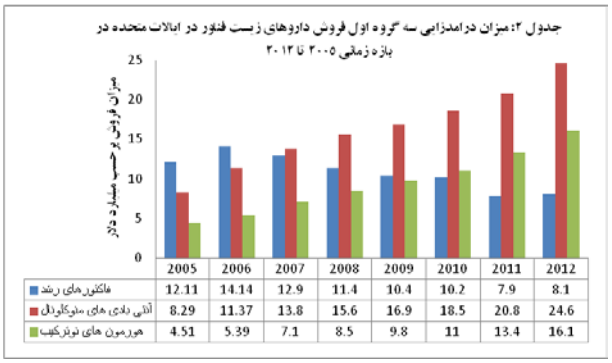
بررسی کلی جایگاه تجاری و بازار فروش داروهای زیست فناور در ایالات متحده

طبق بررسی های صورت گرفته فروش محصولات دارویی زیست فناور در ایالات متحده و در بازه زمانی ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۳ دارای رشد ۳۳۶/۵ درصدی بوده است به نحوی که از فروش ۱۸/۹ میلیارد دلاری در سال ۲۰۰۲ به میزان فروش ۶۳/۶ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۲ رسیده است. در طی این سال ها بیش ترین رشد فروش نیز در بین سال های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ بوده است به طوری که از ۵۳/۸ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۱ به ۶۳/۶ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۲ رسیده است که افزایشی حدود ۱۰ میلیارد دلاری را نشان می دهد (جدول ۱). بر اساس این مطالعات در فاصله زمانی ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۶ بیش ترین فروش محصولات به ترتیب مربوط به گروه های دارویی فاکتورهای رشد، آنتی بادی های منوکلونال و هورمون های نوترکیب بوده است. اما از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۲ آنتی بادی های منوکلونال با پیشی گرفتن از گروه دارویی فاکتورهای رشد رتبه اول فروش را به خود اختصاص داده است. هم چنین از سال ۲۰۱۰ گروه دارویی هورمون های نوترکیب با پشت سر گذاشتن فاکتورهای رشد جایگاه دوم فروش محصولات دارویی زیست فناور را به خود اختصاص داده است (جدول ۲). پس از این سه گروه، گروه های دارویی فیوژن پروتئین ها و سیتوکاین ها در طی این دوره رده بعدی فروش را به خود اختصاص داده اند و گروه های دیگر شامل فاکتورهای خونی، آنزیم های نوترکیب و واکسن های نوترکیب در ردههای میانی فروش قرار داشته و به تناوب و با توجه به شرایط بازار و نیازهای موجود جایگاه شان با یکدیگر جا به جا شده است. آنتی کواگولان ها در طی این سال ها کمترین میزان فروش را داشته اند و همان طور که اشاره گردید داروهای برپایه اسیدهای نوکلئیک از سال ۲۰۰۶ از بازار فروش و رقابت حذف شده اند که علت آن عدم استقبال کافی و لذا فروش بسیار پائین و هم چنین سخت گیری های زیاد FDA جهت تجاری سازی آن ها به علت مخاطرات موجود می باشد (جدول ۳). (۲-۷)

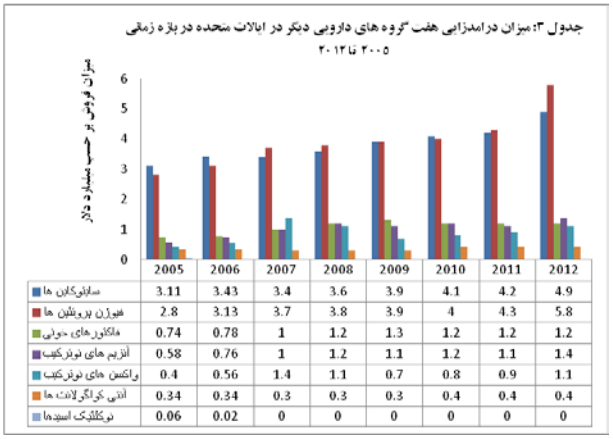
جدول ۱: روند فروش محصولات دارویی زیست فناور در حوزه ایالات متحده در بازه زمانی ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۳



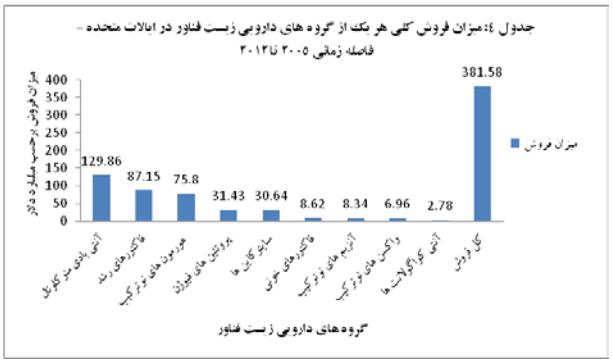
جدول ۲: میزان درامدزایی سه گروه اول فروش داروهای زیست فناور در ایالات متحده در بازه زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۲



جدول ۳: میزان درامدزایی هفت گروه های دارویی دیگر در ایالات متحده در بازه زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۲



جدول ٤: میزان فروش کلی هر یک از گروه های دارویی زیست فناور در ایالات متحده – فاصله زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۲



بررسی بازار و روند فروش هر یک از گروه های دارویی زیست فناور

آنتی بادی های منوکلونال

این گروه دارویی در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ بیش ترین فروش را در بین تمامی گروه های بررسی شده داشته است (جدول ۲) به طوری که ۳۴٪ از کل فروش محصولات دارویی زیست فناور مربوط به این گروه بوده است. البته تا سال ۲۰۰۶ فاکتورهای رشد فروش نخست را در بین گروه های دارویی زیست فناور داشته اند اما در سال ۲۰۰۷ آنتی بادی های منوکلونال با فروش کلی ۱۳/۸ میلیارد دلار در مقایسه با فروش ۱۲/۹ میلیارد دلاری فاکتورهای رشد (جدول ۲) از نظر فروش از این گروه پیشی گرفت که تا انتهای بازی زمانی مورد بررسی این روند افزایش و رتبه نخست ادامه داشته است. شتاب تقاضا برای این گروه

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

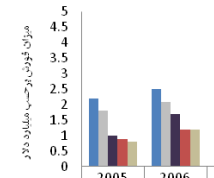
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

دارویی به حدی بوده است که در سال ۲۰۰۵ از میزان ۸/۲۹ میلیارد دلار فروش به مقدار ۱۶/۹ میلیارد در سال ۲۰۰۹ رسیده است که رشد فروش تقریبا ۱۰۰٪ را نشان می دهد.

طبق گزارش های موجود، تا ۴ ماه ه اول سال ۲۰۱۳ تعداد آنتی بادی های مونوکلونال تایید شده توسط سازمان غذا و دارو ۴۰ عدد می باشد که بیش تر آن ها جهت درمان سرطان، بیماری های خود ایمن و التهابی تایید شده اند. البته همه این آنتی بادی ها سهم یکسانی در بازار فروش نداشته اند و از میان آن ها بیش ترین سهم فروش در بین سال های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۳ مربوط به Remicade (آنتی بادی علیه TNF-α، ساخت شرکت های Schering-Plough) برای بیماری های خود ایمنی، Rituxan (آنتی بادی علیه آنتی ژن CD۲۰ سلول های لنفوسیت های B، تولید Genentech & Biogen Idec) برای سرطان لنفوم، Avastin (آنتی بادی علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، تولید Genentech) برای درمان برخی سرطان های کلیه، ریه، روده و مغز، Herceptin (آنتی بادی علیه پروتئین محرک رشد موسوم به HER۲/neu، تولید Genentech) برای درمان سرطان پستان، Humira (تنها آنتی بادی کاملا انسانی علیه TNF، تولید شرکت Abbott) برای درمان آرتریت روماتوئید و بیماری کرون، Syn-agis (آنتی بادی علیه پروتئین F ویروس RSV، تولید شرکت MedImmune) برای متوقف کردن ویروس سنسیشیال تنفسی، Erbitux (آنتی بادی علیه پروتئین قسمت خارجی EGFR، تولید شرکت ImClon Systems) برای درمان برخی سرطان ها مانند سر-گردن و روده بزرگ، Xolair (آنتی بادی ضد ایمونوگلوبولین، Genentech) جهت کاهش واکنش های آلرژی، Lucentis (آنتی بادی ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروق،Genentech) جهت درمان ادم ماکولای چشمی، بوده است. بقیه آنتی بادی ها به طور متوسط در طی این سال ها فروشی کمتر از ۳۰۰ میلیون در سال را داشته اند. هم چنین در این گروه دارویی ۵ آنتی بادی Herceptin, Humira, Avastin, Rituxan, Remicade در طی سال های مورد بررسی بیش ترین سهم فروش را به خود اختصاص داده اند به طوری که از سهم ۳۴ درصدی فروش گروه دارویی آنتی بادی های منوکلونال در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵، به ترتیب ۱۸/۴۸٪، ۱۶/۱٪، ۱۴/۶٪، ۱۴/۸٪ و ۸/۶٪ میزان فروش مربوط به این آنتی بادی ها بوده است که در مجموع ۷۲/۶٪ از سهم بازار آنتی بادی های منوکلونال را در اختیار داشته اند (جدول ۵). هم چنین آنتی بادی Stelara (تولید شرکت Cen-tocor Ortho Biotech) که علیه اینترلوکین های ۱۲ و ۱۳ می باشد و برای درمان پلاک های سوریازیس مورد استفاده قرار می گیرد در فاصله زمانی ۲۰۱۲-۲۰۱۰ در بین آنتی بادی های تجاری دارای بالاترین رشد فروش (Rising star) بوده به نحوی که از فروش ۰/۳ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۰ به ۰/۶ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۲ رسیده است، این افزایش فروش احتمالا به علت صدور مجوزهای جدیدی بوده است که برای این آنتی بادی صادر شده است. در این گروه دارویی، آنتی بادی Remicade طی دوره زمانی ۲۰۱۰-۲۰۰۵ به عنوان Market leader دارای بیش ترین میزان فروش بوده است اما در سال های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ آنتی بادی Humira با پیشی گرفتن از این آنتی بادی جایگاه اول فروش را بدست آورده است (جدول ۵). (۲-۷)

جدول ۵: میزان فروش ۵ آنتی بادی منوکلونال برتر در ایالات متحده

فاصله زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۲



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Remicade	2.2	2.5	2.8	3.1	3.2	3.3	3.3	3.6
Rituxan	1.8	2.1	2.4	2.61	2.6	2.9	3	3.5
Avastin	1	1.7	2.3	2.51	3	3.1	2.6	2.8
Humira	0.9	1.2	1.6	2.2	2.5	2.8	3.5	4.6
Herceptin	0.8	1.2	1.3	1.37	1.4	1.5	1.7	1.9

فاکتورهای رشد

این گروه دارویی در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ با فروش کلی ۲۲/۸٪ جایگاه دوم را در بین تمامی گروه های بررسی شده در ایالات متحده به خود اختصاص داده است، هرچند که از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۱ فروش محصولات این گروه روند کاهشی را داشته است به طوری که فروش آن ها در این بازه زمانی به نصف کاهش یافته است (جدول ۲). محصولات این حوزه بیش تر در دو گروه Erythropoietin ها یا EPOs و Colony stimu-lating factor ها یا CFSs تقسیم می شوند. این بازار با حضور Epogen در سال ۱۹۸۹ برای درمان آنمی و Neupogen برای درمان نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی در سال ۱۹۹۱ به وجود آمد، در حال حاضر این گروه شامل ۱۱ برند دارویی است که از این تعداد ۱۰ دارو مولکول های طبیعی می باشند. یکی از عوامل موثر در کاهش فروش، انتشار گزارش هایی در مورد موثر بودن اریتروپوئتین ها در بروز حملات قلبی در مصرف کنندگان این داروها و مرگ در برخی بیماران سرطانی بوده است. از میان برند های عرضه شده ۶ برند Aranesp (هورمون اریتروپوئیتین، تحریک کننده تولید گلبول های قرمز، تولید شرکت Amgen) جهت درمان آنمی یا کم خونی، Procrit و Epogen (اپوتین آلفا، Amgen) جهت درمان کم خونی، Neulasta، Leukine و Neupogen (تحریک کننده تولید گلبول های سفید، Amgen) جهت افزایش گلبول های سفید در دوره های شیمی درمانی،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

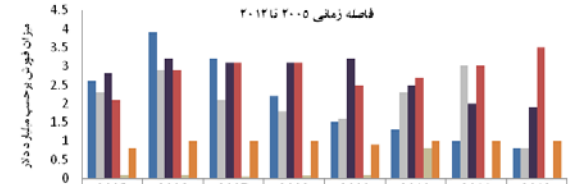
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

دارای بیش ترین فروش بوده اند البته Aranesp و Neulasta مولکول های پگیله و گلیکوزیله شده داروهای Epogen و Neupogen با نیمه عمر بالاتر می باشند. برندهای دیگر کمتر از ۵۰ میلیون دلار در سال فروش داشته اند (جدول ۶). در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ این ۶ برند به ترتیب ۱۸/۹۳٪، ۱۹/۲۷٪، ۲۵٪، ۲۶/۲۷٪، ۱/۴٪ و ۸/۸۲٪ از کل فروش محصولات دارویی گروه فاکتورهای رشد را به خود اختصاص داده اند که مجموعا حدود ۹۹/۶٪ بازار فروش این گروه بوده است. در این دوره زمانی دو برند Aranesp و Epogen دارای تداوم کاهش قابل توجهی در میزان فروش بوده اند (Laggard) در حالی که برند Neulasta دارای روند فروش ثابتی بوده است.

درسال ۲۰۱۲ بعد از ۶ سال کاهش مداوم در فروش فاکتورهای رشد، فروش این محصولات با افزایش ۲/۵٪ مواجه شد و به ۸/۱ میلیارد دلار رسید. بیش ترین علت این افزایش ناشی از فروش داروهای کلاس CSFs می باشد که حتی با وجود تداوم کاهش فروش مربوط به ESAs، روند کاهشی فروش این گروه جبران گردید. به طور کلی در سال ۲۰۱۲ فروش داروهای کلاس ESAs، میزان ۶۵٪ کاهش یافت که به دلیل نگرانی ها برای ایمنی این محصول و اخطار سازمان غذا و دارو آمریکا بوده است. (۷-۲)

جدول ۶: میزان فروش ۶ برند برتر دارویی فاکتور رشد در ایالات متحده

فاصله زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۲



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Aranesp	2.6	3.9	3.2	2.2	1.5	1.3	1	0.8
Procrit	2.3	2.9	2.1	1.8	1.6	2.3	3	0.8
Epogen	2.8	3.2	3.1	3.1	3.2	2.5	2	1.9
Neulasta	2.1	2.9	3.1	3.1	2.5	2.7	3	3.5
Leukine	0.1	0.1	0.05	0.08	0.1	0.8	0	0
Neupogen	0.8	1	1	0.99	0.9	1	1	1

هورمون های نوترکیب

این گروه دارویی در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ پس از داروهای آنتی بادی منوکلونال و فاکتورهای رشد با فروش کلی ۷۵/۸ میلیارد دلار و ۱۹/۸۶٪ از کل فروش داروهای زیست فناور جایگاه سوم را در بین تمامی گروه های بررسی شده در ایالات متحده به خود اختصاص داده است. البته این گروه یکی از بخش های برتر در سرعت رشد فروش بوده است که البته در طول سال های مورد بررسی این وضعیت را برای خود حفظ کرده است و حتی در بسیاری از سال ها رشد دو رقمی را در میزان فروش تجربه کرده است. بر این اساس فروش هورمون های نوترکیب با ۹/۸ میلیارد دلار درسال ۲۰۰۹ به ۱۶/۱ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۲ رسیده است (حدود ۶۰٪ رشد در میزان فروش طی ۴ سال) که منجر به ارتقاء جایگاه این گروه به رتبه دوم فروش در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۹ شده است.

علت اصلی این رشد معرفی محصولات جدید مانند آنالوگ های انسولین (هورمون های انسولین با اثر طولانی، متوسط و یا سریع) و آگونیست پپتید گلوکاگون با نیمه عمر بالاتر و سازگاری بیش تر و هم چنین شیوع دیابت بوده است. در حال حاضر در حدود ۴۰ برند مختلف در این حوزه دارویی وجود دارد که بیش تر شامل هورمون های انسولین، گلوکاگون و آنالوگ های آن ها و هم چنین هورمون های رشد انسانی (hGH) و در موارد محدود تر Follicle-stimulating hormone (follitropin و Gonal F alpha) می باشند. در بین برند های موجود ۱۳ برند شامل Lantus (گلارژین انسولین، تولید شرکت Sonafi) به عنوان انسولین طولانی اثر جهت درمان دیابت نوع ۱ و ۲، Humalog (انسولین لیسپرو، تولید شرکت Lilly) انسولین سریع الاثر جهت درمان دیابت نوع ۱ در بزرگسالان، Novolog (انسولین آسپارت، تولید شرکت Novo Nordisk) انسولین سریع الاثر جهت درمان دیابت نوع ۱ در بزرگسالان و کودکان بالای ۲ سال، Humuli (تولید Lilly) و Novolin (انسولین رگولار، Novo Nordisk) به عنوان انسولین کوتاه اثر جهت درمان دیابت نوع ۱ و ۲، Byetta (آنالوگ GLP-۱، تولید شرکت های Lilly و Amylin) جهت درمان دیابت نوع ۲، Genotropin، Nutropin، Humatrope و Nordi-tropin (هورمون نوترکیب رشد انسانی سوماتوتروپ، Novo Nor-disk) جهت درمان اختلالات رشد، Follistim (هورمون تحریک کننده رشد فولیکول یا FSH، تولید شرکت Merck) جهت درمان ناباروری، Levemir (انسولین دتمیر، Novo Nordisk) برای درمان دیابت نوع ۲ و ۱ در بزرگسالان و هم چنین درمان دیابت نوع ۱ در کودکان بالای ۲ سال، Victoza (تولید Novo Nordisk) جهت درمان دیابت نوع ۲، دارای بیش ترین میزان فروش در بازه زمانی مورد بررسی بوده اند و بقیه برند ها فروشی کمتر از ۲۰۰ میلیون دلار در سال داشته اند.

در بین برندهای موجود، ۶ برند Lantus، Novolog، Humalog، Byetta، Humulin و Levemir با فروش مجموع ۵۵/۷ میلیارد دلار بیش ترین میزان فروش را در دوره زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ داشته اند (جدول ۷). هرچند بخش اعظم این فروش (۳۴/۴ میلیارد دلار) نیز مربوط به ۳ برند Lantus، Novolog و Huma-log می باشد که به تنهایی حدود ۴۵/۴٪ از بازار فروش این گروه

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

دارویی را شامل می شود. هم چنین برند Lantus در طی بازه زمانی مورد مطالعه همیشه بالاترین میزان فروش را داشته است (Market leader) و برندهای Novolog، Humalog و Levemir نیز روند افزایش فروش خود را در طی این دوره همواره حفظ کرده اند (Rising star). برندهای Byetta و Humulin نیز سطح فروش نسبتا باثباتی را داشته اند (جدول ۷). داروی Byetta دارای اثر حفاظتی بر روی سلول های بتا است و هم چنین باعث کاهش وزن در مصرف کننده می شود لذا برطرف کننده ۲ مشکل عمده ایی است که در بیماری دیابت مشاهده می شود، اما به دلیل نیاز به ۲ بار تزریق زیر پوستی در روز، رشد بازار آن محدود گردید. این دارو تا سال ۲۰۱۰ تنها آنالوگ GLP-۱ تایید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا بود اما پس از آن دو داروی Victoza و Bydureon نیز به عنوان آنالوگ دیگری از GLP-۱ تائیدیه های این سازمان را دریافت نمودند و به عنوان رقیب Byetta وارد بازار دارویی آمریکا شدند، هرچند Bydureon همان Byetta است که نیاز به یکبار تزریق در روز را دارد. داروی Victoza در سال ۲۰۱۲، تنها پس از گذشت ۲ سال از تائید، توانست به فروشی در حدود ۱/۶ میلیارد دلار در ایالات متحده برسد که در تاریخ عرضه محصولات زیستی بی سابقه می باشد. (۷-۲)

جدول ۷: میزان فروش ٦ برند برتر هورمون دارویی در ایالات متحده
فاصله زمانی ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۲

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Lantus	1	1.3	1.7	2.2	2.6	3	3.5	4.5
Novolog	0.5	0.7	1.1	1.3	1.7	2.1	2.4	3
Humalog	0.6	0.8	1	1.2	1.5	1.6	1.9	2.1
Byetta	0.4	0.4	0.5	0.7	0.7	0.6	0.5	0.5
Humulin	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8
Levemir	0	0	0.2	0.3	0.5	0.7	0.8	1.1

فیوژن پروتئین ها

این گروه دارویی تا سال ۲۰۰۷ پس از سایتوکاین ها در رتبه پنجم فروش قرار داشت اما در فاصله زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۷ با افزایش فروش توانسته است نسبت به سایتوکاین ها با اختلاف ناچیزی در جایگاه چهارم قرار گیرد. پروتئین های فیوژن در طی سال های ۲۰۱۲-۲۰۰۵ با فروش کلی ۳۱/۴۳ میلیارد دلار، ۸/۲٪ از بازار فروش داروهای زیست فناور را به خود اختصاص داده اند.

تا سال ۲۰۰۸ این دسته تنها شامل ۴ داروی Amevive (پروتئین متصل شونده به CD۲ خارج سلولی که به ناحیه Fc آنتی بادی IgG۱ متصل می باشد، تولید شرکت Astellas) برای درمان زوریازیز، Enbrel (دومین خارجی گیرنده TNF-α متصل شده به ناحیه Fc آنتی بادی IgG۱ انسانی، تولید شرکت Amgen) برای درمان روماتوئید آرتریت، Ontak (اینترلوکین ۲ متصل شده به توکسین دیفتری، Amgen) جهت لنفومای سلول های T و Orencia (دومین خارجی CTAL۴ متصل شده به ناحیه Fc آنتی بادی IgG۱، تولید شرکتBristol Myers Squibb) برای درمان روماتوئید بود. در ۲۰۰۹ با اضافه شدن دو داروی Arcalyst (به عنوان یک IL۱ trap شناخته می شود، تولید شرکت Re-generon) و Nplate (یک پپتید ۶۰ کیلودالتونی با یک دومین متصل شونده به ترومبوپویتین، Amgen) که به ترتیب جهت درمان ایمیون ترومبوسیتوپنی و پورپورای ایدیوتورمبوسایتوپنی استفاده می شوند، تعداد این داروها به ۶ مورد رسید. البته طبق گزارش های موجود در سال ۲۰۱۳-۲۰۱۲، تعداد این داروها به ۱۰ مورد افزایش یافته است که هنوز سهم قابل توجهی در بازار فروش را ندارند. هرچند در سال ۲۰۱۲ فقط داروی جدید Eylea (شامل دومین خارج سلولی رسپتور VEGF ۱, ۲ متصل شده به ناحیه Fc آنتی بادی IgG۱، Regeneron) که در سال ۲۰۱۱ تائیدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده را گرفته است و جهت درمان neovascular age-related macular degeneration یا AMD استفاده می شود توانست حدود ۸۳۸ میلیون دلار فروش داشته باشد، این فروش تا ۴ ماه ه اول سال ۲۰۱۳ به ۱ میلیارد دلار رسید.

به طور کلی فروش اصلی این گروه دارویی در بازه زمانی ۲۰۱۱-۲۰۰۵ تقریبا ناشی از فروش دو داروی Enbrel و Orencia بوده است که البته بالاترین میزان فروش را Enbrel به عنوان Market leader داشته است. این دارو به عنوان یکی از محصولات اصلی ضد-TNF می باشد که برای بیماری های ضد التهابی کاربرد دارد. موفقیت چشم گیر این محصول به دلیل تایید اثربخشی موثر و نیز سلامت آن برای درمان روماتوئید و زوریازیس آرتریت می باشد که گروه بزرگی از بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد. سطح فروش این محصول در این سال ها از ثبات نسبی برخوردار بوده است و افزایش چشم گیری نداشته است زیرا آنتی بادی های Humira و Stelara بترتیب در بخش روماتولوژی و درماتولوژی به عنوان رقیب این دارو بخشی از سهم فروش را به خود اختصاص داده اند. اما برخلاف این دارو، Orencia رشد فروش مناسبی داشته است (Rising star) زیرا به عنوان یک داروی ثانویه که مسیر پیام رسانی وابسته به CTLA۴ را مهار

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

می کند برای درمان آرتریت روماتوئیدهایی که به داروهای دیگر به ویژه آنتی بادی مونوکلونال ضد TNF-α پاسخ کافی و مناسب نمی دهد مورد توجه قرار گرفته است. داروی Eylea نیز همانطور که در بالا اشاره شد در سال ۲۰۱۲ در لیست پرفروش های این گروه قرار گرفت (جدول ۸). (۲-۷)

جدول ۸: میزان فروش ۳ برند برتر پروتئین های نقلیقی دارویی در ایالات متحده
فاصله زمانی ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۲

میزان فروش بر حسب میلیارد دلار

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Enbrel	3.4	3.4	3.3	3.3	3.5	3.9
Orencia	0.2	0.4	0.5	0.6	0.6	0.8
Eylea	0	0	0	0	0	0.8

سایتوکاین ها

این گروه دارویی با فروش ۳۰/۶۴ میلیارد دلاری در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ توانسته است ۸/۰۲٪ درصد بازار فروش داروهای زیست فناور ایالات متحده را در اختیار داشته باشد و با یک اختلاف ناچیز در مقایسه با فیوژن پروتئین ها در جایگاه پنجم فروش قرار گیرد. در بازار فروش ۴ نوع سایتوکاین ها در بازار موجود است که شامل اینترفرونهای آلفا، بتا، گاما و اینترلوکین های مختلف می باشد. البته اینترفرون بتا که برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس استفاده میشود بیش ترین سهم فروش را در این گروه دارویی به خود اختصاص داده است به طوری که در انتهای بازه زمانی مورد مطالعه حدود ۸۰٪ از کل فروش سایتوکاین ها مربوط به این دارو بوده است. بر اساس گزارش های موجود، در طی سال های مورد بررسی ۴ برند Avonex (تولید شرکت Biogen Idec) و Rebif (IFN-β1a نوترکیب تولید شده در CHO، تولید شرکت Merck)، Betaseron (IFN-β1b نوترکیب تولید شده در *E. coli*، تولید شرکت Berlex) و Pegasys (IFN-α نوترکیب تولید شده در *E. coli*، تولید شرکت Roche) که برای بیماران مبتلا به هپاتیت C و برخی سرطان ها تجویز می گردد، بیش ترین فروش را در بین برندهای مختلف داشته اند به طوری که در فاصله زمانی ۲۰۰۷-۱۰۱۲ در مجموع با فروش ۲۱/۴۵ میلیارد دلار در برابر ۱/۹۴ میلیارد دلار فروش سایر برندها ۹۱/۷٪ فروش بازار را در اختیار داشته اند (جدول ۹).

جدول ۹: میزان فروش ٤ برند برتر سایتوکاین های دارویی در ایالات متحده
فاصله زمانی ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۲

میزان فروش بر حسب میلیارد دلار

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Avonex	1.2	1.25	1.3	1.42	1.6	1.7
Rebif	0.57	0.76	0.9	0.94	1.1	1.3
Betaseron	0.48	0.67	0.8	0.83	0.7	0.8
Pegasys	0.45	0.47	0.5	0.51	0.6	0.6

همان طور که در جدول شماره ۹ مشاهده می شد برند Avonex در این دوره با فروش ۸/۴۷ میلیارد دلار رتبه نخست (Market leader) را در این گروه دارویی داشته است. هم چنین برند Re-bif روند افزایش فروش خود را هرچند به صورت آرام حفظ نموده است در صورتی که دو برند دیگر در دوره زمانی مورد نظر از سطح فروش باثباتی برخوردار بوده اند. یکی از دلایل آرام بودن افزایش فروش دو برند Avonex و Rebif به خاطر ایجاد رقابت با داروی خوراکی به نام Gilenya (تعدیل کننده گیرنده اسفنگوزین ۱ فسفات، تولید شرکت Novartis) می باشد که در سپتامبر ۲۰۰۹ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تایید گردید. آزمایش ها نشان داد که این دارو کارامدی خیلی بهتری نسبت به IFN-β دارد به طوری که در مقام مقایسه کاهش ۳۸ تا ۵۲ درصدی در عود مجدد بیماری داشت. داروی Tysabri (یک آنتی بادی منوکلونال ضد اینتگرین α۴، Biogen Idec) که جدیدا برای بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس تجویز می شود نیز می توانند نقش موثری در کاهش فروش داروهای پایه IFN-β داشته باشد.

هم چنین انتظار می رود داروهای گروه IFN-α مانند Pegasys نیز در سال های آینده با کاهش میزان فروش مواجه گردند زیرا دو داروی مهار کننده پروتئاز NS۳ ی ویروس هپاتیت C به نام های Incivek (تولید شرکت Vortex) و Victrelis (تولید شرکت Merck) در سال ۲۰۱۱ از سازمان غذا و داروی ایالات متحده تائیدیه دریافت نمودند. مطالعه ها نشان داده است اگر هر دو دارو در ترکیب با IFN-α و ریباویرین استفاده شوند می توان به میزان دو برابر پاسخ ویروسی پایدار در فرد ایجاد نمود که باعث کاهش دوره درمان به نصف شده و لذا نیاز به دریافت IFN-α کمتری می باشد. (۲-۷)

فاکتورهای خونی

فاکتورهای خونی با فروش ۸/۶۲ میلیارد دلاری حدود ۲/۲۵٪ از بازار فروش داروهای زیست فناور را دوره زمانی ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۲

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

در ایالات متحده در اختیار داشته است. سه فاکتور VIII، VIIa و IX داروهایی می باشند که بازار اصلی این گروه دارویی را تشکیل می دهند، این فاکتورها نقش مهمی در فرایند لخته شده خون دارند و برای بیمارانی که به صورت ژنتیکی کمبود این فاکتورها را دارند یا به دلیل جراحی یا تروما خون زیادی را از دست داده اند مورد استفاده قرار می گیرند.

در حال حاضر ۷ برند در این گروه موجود است که از فروش ۷۷۶ میلیونی در ۲۰۰۶ به فروشی برابر با ۱/۱۵ میلیارد دلار در ۲۰۱۲ رسیده اند. در میان همه برند های فاکتور خونی، دو برند NovoSeven (تولید شرکت Novo Nordisk) و Benefix (تولید شرکتWyeth) بازار فروش را در این سال ها در اختیار داشته اند. برند NovoSeven (فاکتور نوترکیب VIIa) در طی این سال ها به عنوان پیشتاز در بازار فروش مطرح بوده است به طوری که با فروش حدود ۰/۵ میلیارد دلار در سال همیشه حدود ۴۰٪ بازار فروش را در اختیار داشته است. این دارو یک فاکتور خون فعال شده می باشد که به صورت مستقیم می تواند باعث شروع آبشار انعقادی شود و سریعتر از فاکتور VIIIعمل می کند. در سال ۲۰۰۸ با ورود نوع جدیدی از این برند دارویی با نام NovoSeven RT (فرموله شده با سوکروز و ال- متیونین) که در دمای اتاق نیز پایدار است روند فروش این دارو از ثبات برخوردار گردید و منجر به تداوم فروش بالای آن در بازارهای رقابتی گردید. برند Benefix که فاکتور نوترکیب IX می باشد با فروش سالیانه در حدود ۰/۳ میلیارد دلار نیز به طور مداوم رتبه دوم فروش را در این گروه دارویی در اختیار داشته است. بقیه برندهای این گروه نیز در طی سال های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۲ با فروش کلی ۰/۴۵ میلیارد دلار بقیه بازار فروش را در اختیار داشته اند. البته در آینده با ورود نسخه های جدید داروهای این گروه امکان جابه جایی و تغییرات قابل توجه در بازار فروش برندهای فاکتورهای خونی وجود دارد به عنوان مثال ورود فاکتور خونی IX نوترکیب متصل شده به پروتئین Fc که توسط دو شرکت Biogen Idec و-Swed ish Orphan Biovitrum جهت درمان هموفیلی نوع B ارائه شده است می تواند یکی از داروهای موثر در این زمینه باشد، این دارو دارای اثر طولانی تری نسبت به فاکتور IX نوترکیب می باشد. هم چنین فاکتور IX نوترکیب کواگولیت شده متصل به آلبومین (rIX-FP) که توسط شرکت CSL Behring معرفی شده نیز از دیگر داروهای تاثیرگذار در بازار خواهد بود. این دارو نیز دارای اثر دراز مدت می باشد و مطالعات فازهای ۱/۲ آن که در سال ۲۰۱۳ تکمیل شده است، نشان داد که به تعداد تزریق کمتری نیاز دارد. (۲-۷)

آنزیم های نوترکیب

آنزیم های درمانی داروی بیماری های فوق العاده نادر می باشند (Orphan diseases) که بیش تر نقص های نادر ژنتیکی را شامل می شوند و معمولا برای جمعیت چند صد تا چند هزار تایی مورد استفاده قرار می گیرند. این گروه دارویی اگرچه بازار بسیار وسیعی ندارد اما بسیار سودمند هستند به طوری که در دوره زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۲ با فروش کلی ۸/۳۴ میلیارد دلار و ۲/۱۸٪ از کل بازار فروش محصولات دارویی زیست فناور، دارای فروشی مشابه فاکتورهای خونی بوده اند.

شش برند برتر این گروه دارویی شامل Cerezyme (بتا گلوکو سربروزیداز نوترکیب انسانی که دارای جانشینی آرژنین با هیستیدین ۴۹۵، تولید شرکت Genzyme) جهت درمان بیماری گوچر، Pulmozyme (آنزیم نوترکیب انسانی دزوکسی ریبونوکلئاز، تولید شرکت Genentech) تنها آنزیم استنشاقی جهت درمان سیستیک فیبروزیس، Fabrazyme (آلفا گالاکتوزیداز A نوترکیب انسانی، Genzyme) به عنوان اولین آنزیم تجاری برای درمان بیماری فابری، Replagal دومین داروی عرضه شده جهت درمان فابری، Vpriv (گلوکو سربروزیداز نوترکیب انسانی، تولید شرکت Shire) برای بیماری گوچر و Elaprase (تولید شرکت Shire) جهت درمان سندرم هانتر، می باشند. البته تا سال ۲۰۱۰ سه برند Cerezyme، Pulmozyme، Fabrazyme (با فروش متوسط ۲۵۰ میلیون دلار در سال) داروهای اصلی و مطرح این گروه از نظر فروش بودند اما از این سال سه برند دیگر هم توانستند با سطح فروش قابل قبول (۲۰۰ میلیون دلار در سال) بخش مناسبی از بازار آنزیم های نوترکیب را در اختیار بگیرند. در این گروه دارویی شرکت Genzyme یکی از بزرگترین پیشگامان و سرمایه گذاران جهت تولید دارو برای درمان بیماری های بسیار نادر است زیرا ارزش فروش این نوع داروها در سال برای هر فرد بیمار بین ۲۰۰ تا ۵۰۰ هزار دلار می باشد و اگرچه در داخل ایالات متحده به علت محدودیت جمعیت بیماران، میزان فروش هر یک از این آنزیم ها بر پایه میلیون دلار می باشد (حدود ۳۰٪ بازار فروش این داروها مربوط به ایالات متحده است) اما فروش جهانی آن در طی یکسال قابل توجه است (بیش از ۳ میلیارد دلار). البته در سال ۲۰۰۹ این شرکت شکست بزرگی را تجربه کرد که علت آن دریافت اخطار از سازمان غذا و داروی ایالات متحده به دلیل آلودگی خط تولید سه محصول این شرکت (Cerezyme، Fabrazyme و Myozyme) با یک نوع ویروس به نام Vesivirus ۲۱۱۷ بود. ایجاد این مشکل و کمبود جهانی داروی Cerezyme باعث شد که سازمان غذا و داروی ایالات

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

متحده در سال ۲۰۱۱ به دو شرکت Protalix (فلسطین اشغالی) و Shire (بریتانیا) مجوز تولید و عرضه این آنزیم درمانی را با نام تجاری Vpriv اعطاء کند و باعث شکستن انحصار شرکت Gen-zyme در این زمینه گردد. [۲-۷]

واکسن های نوترکیب

بازار واکسن های نوترکیب نیز یکی از بازارهای کوچک بازار آمریکا می باشد. با توجه به اینکه بازار واکسن بسیار گسترده است اما فروش محصولات این گروه دارویی تقریبا در انتهای جدول فروش داروهای زیست فناور قرار دارد. این جایگاه فروش پائین سه علت ویژه دارد، معمولا دولت ها بزرگترین مشتری برنامه های واکسن می باشند و لذا همیشه درصدد هستند که قیمت این محصولات را پایین نگه دارند. در ضمن، برخلاف بقیه محصولات، واکسن ها تنها یک یا چند بار در طی دوره زندگی افراد تجویز و مورد استفاده قرار می گیرند بنابراین باعث می شود که فروش یک واکسن ۱ تا ۲ سال بعد از ارائه آن به اوج خود برسد و بعد از آن رشد فروش آن ثابت یا منفی خواهد بود. یکی از نکات دیگر قابل توجه در بازار این گروه دارویی دست یافتن به واکسن های ترکیبی بود که می تواند همزمان بیماری های متعددی را در بر بگیرد مانند واکسن Pediarix کودکان که علیه ۵ بیماری دیفتری، هپاتیت B، کزاز، سیاه سرفه و فلج اطفال موثر می باشد و یا واکسن های Comvax و Twinrix که علیه مننژیت حاصل از باکتری هموفیلوس آنفولانزا نوع bو هپاتیت B به صورت همزمان مصونیت ایجاد می کنند. لازم به توضیح است بر خلاف بسیاری از محصولات دارویی زیست فناور، واکسن ها در جمعیت های بزرگی مورد استفاده قرار می گیرند و لذا بررسی اثرات جانبی مصرف آن ها نیز بر اساس گزارش های سالیانه دقیق تر می باشد. بر این اساس برخی از محصولات ممکن است پس از مدتی از بازار فروش حذف گردند به عنوان مثال واکسن Lymerix که علیه بیماری لایم مورد استفاده قرار می گرفت در سال ۲۰۰۵ به علت ایجاد خود ایمنی در فرد دریافت کننده از بازار فروش حذف گردید.

این گروه دارویی در بازه زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۲ با فروش کلی ۶/۹۶ میلیارد دلار حدود ۱/۸۲٪ بازار فروش محصولات زیست فناور ایالات متحده را به خود اختصاص داده است. مهم ترین محصول دارویی این گروه Gardasil (تولید شرکت Merck) است که یک واکسن چهار ارزشی علیه ۴ نوع (۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸) ویروس پاپیلومای انسانی است. این واکسن در زنان ۹ تا ۲۶ ساله عامل محافظت در برابر ۲ نوع از این ویروس است که باعث ۷۰٪ از موارد سرطان گردن رحم، ۷۰٪ از موارد سرطان واژن و تا ۵۰٪ از موارد سرطان تخمدان می باشند. در مردان (اواخر سال ۲۰۰۹ تائیدیه واکسن برای مردان دریافت گردید) و زنان سنین ۹ تا ۲۶، این واکسن منجر به محافظت در برابر حدود۸۰٪ از موارد ابتلا به سرطان مقعد و ۹۰٪ از موارد زگیل تناسلی می گردد. Gardasil از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۳ با فروش حدود ۳ میلیارد دلاری تقریبا ۴۵٪ بازار فروش واکسن های نوترکیب را به خود اختصاص داده است. البته در سال ۲۰۰۹ شرکت GSK تائیدیه Cevarix را به عنوان دومین واکسن پاپیلومای انسانی را دریافت نمود که می تواند منجر به کاهش بازار فروش Gargasil گردد. از طرفی در اواخر سال ۲۰۱۲ شرکت مرک به عنوان سازنده Gargasil نتایج آزمایشگاهی واکسن جدید خود به نام V۵۰۳ را منتشر کرد که با عملکرد موثرتری علیه ۹ نوع ویروس پاپیلوما ویروس انسانی مصونیت ایجاد می کند و در آینده می تواند جایگزینی برای Gargasil باشد. دومین داروی با ارزش این گروه Pediarix می باشدکه یک واکسن نوترکیب ساخته شده از آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B می باشد و جهت حفاظت در برابر این ویروس مورد استفاده قرار می گیرد. این واکسن حدود ۲۵٪ بازار فروش واکسن های نوترکیب در ایالات متحده را در دوره زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۵ به خود اختصاص داده است. لازم به توضیح است در سال ۲۰۱۰ اولین واکسن درمان سرطان توسط شرکت Dendreon آمریکا با نام Provenge عرضه گردید که علیه سرطان پروستات مورد استفاده قرار می گیرد. این واکسن یک داروی شخصی شده است که حاوی سلول های تحریک شده T بیمار با یک پروتئین نوترکیب شامل آنزیم فسفاتاز اسید پروستاتیک و GM-CSF، می باشد. این واکسن در سال ۲۰۱۱ حدود ۲۲۸ میلیون دلار در ایالات متحده فروش داشت که در سال ۲۰۱۳-۲۰۱۲ به ۳۲۵ میلیون دلار رسید. هر چند انتظار می رفت که این روند رشد ادامه داشته باشد اما طبق گزارشات موجود این رشد تداوم نداشته است که علت آن می تواند ورود مولکول های کوچک درمانی مانند داروهای ضد آندروژن باشد (مثل Zytiga و Xtan-di) که عملکردی مشابه Provenge را دارند، باشد. (۲-۷)

ضد انعقاد ها

بخش ترومبولیتیک ها و ضد انعقادها کوچکترین گروه در بازار داروهای زیست فناور است به طوری که در دوره زمانی ۲۰۱۲-۲۰۰۲ با فروش ۲/۷۸ میلیارد دلار فقط ۰/۷۳٪ از بازار داروی های زیست فناور ایالات متحده را در اختیار داشته است. البته ضد انعقادها تنها گروه دارویی است که در بیش تر سال ها کاهش فروش را تجربه کرده است به طوری که از فروش ۳۴۷ میلیون

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

دلار در سال ۲۰۰۴ به ۳۲۸ میلیون دلار در پایان ۲۰۰۹ رسیده است. هرچند شرایط بازار این گروه دارویی از سال ۲۰۱۰ روند رو به رشدی را مجددا تجربه نموده است و با فروش ۳۵۵ میلیون دلاری در این سال به ۴۱۴ میلیون دلار در سال ۲۰۱۲ رسیده است.

داروهای ضد انعقاد طی واکنش آنزیمی منجر به حل شدن فیبرین ها می شوند که منجر به حل شدن لخته خون می گردد. سه نوع داروی ضد انعقاد وجود دارد که شامل فعال کننده پلاسمینوژن بافتی یا tPA، هیرودین نوترکیب (به عنوان مهار کننده ترومبین) و پروتئین C فعال (دارای فعالیت ضد ترومبیک) می باشد. تا سال ۲۰۰۶، سه برند از tPA به نام های Activase ،TNKase و Retavase در بازار آمریکا موجود بود اما در سال های بعد توسعه روش آنژیوپلاستی باعث رکود در بازار فروش این نوع از داروها و برندهایی مانند TNKase و Retavase گردید. هرچند برند Activase (تولید شرکت Genentech) با توجه به فرمولاسیون ویژه ای که دارد (Cathfli Ac) توانسته است از یک ثبات نسبی در بازار فروش برخوردار باشد زیرا جهت تمیز نمودن کاتترها از لخته های خون می تواند مورد استفاده قرار گیرد. تنها برند هیرودین نیز Refludan (تولید شرکت Berlex) است که تنها برای بیماران دارای ترومبوسایتوپنی استفاده می شود. هم چنین داروی Xigris (تولید شرکت Lilly) نیز فرم نوترکیب پروتئین C است که در این گروه دارویی جهت درمان سپسیس های شدید مورد استفاده قرار می گیرد.

تا سال ۲۰۱۲ بخش اعظم فروش این گروه دارویی متعلق به دو برند Activase و Xigris بوده و بقیه برندهای دارویی به طور مجموع فروشی کمتر از ۲۰۰ میلیون دلار در سال داشته اند. هر چند در طی سال های مورد بررسی بازار فروش Xigris با یک روند کاهشی مواجه بوده است به طوری که از ۱۱۵ میلیون دلار فروش در سال ۲۰۰۶ به ۶۰ میلیون دلار در سال ۲۰۱۰ رسید که علت آن نبود شفافیت کامل در دستورالعمل های بالینی و عدم باز پرداخت هزینه های درمانی ناشی از این دارو توسط بیمه گذاران خصوصی بوده است. بالاخره نیز در اکتبر سال ۲۰۱۱ این دارو به صورت داوطلبانه توسط شرکت سازنده (Lilly) از بازار فروش حذف گردید. در مقابل Activase توانسته است بازار فروش خود را ثابت و حتی ارتقاء بخشد به طوری که از سال ۲۰۱۰ به بعد روند رشد فروش این گروه دارویی مرهون افزایش فروش این برند بوده است و در حال حاضر نیز حدود ۸۰٪ بازار فروش ضد انعقاده متعلق به این برند دارویی است. این دارو با فروش ۹۵ میلیون دلاری در سال ۲۰۰۵ به فروشی در حدود ۴۰۰ میلیون دلار رسیده است که رشدی ۴ برابری را نشان می دهد. البته در سال های آتی انتظار می رود که این روند رشد بازار افزایش داشته و البته بخشی از فروش Activase نیز کاهش یابد که علت آن ورود یک محصول جدید (Desoteplase) از شرکت Lundbeck دانمارک می باشد. این دارو یک فعال کننده پلاسمینوژن بافتی نوترکیب گرفته شده از خفاش های خون آشام می باشد که اختصاصیت بیش تری به فیبرین دارد. داروی فوق دارای نیمه عمر بیش تری است و زمان طلایی استفاده از آن پس از سکته های مغزی به جای ۳ ساعت، ۴/۵ ساعت می باشد. (۲-۷)

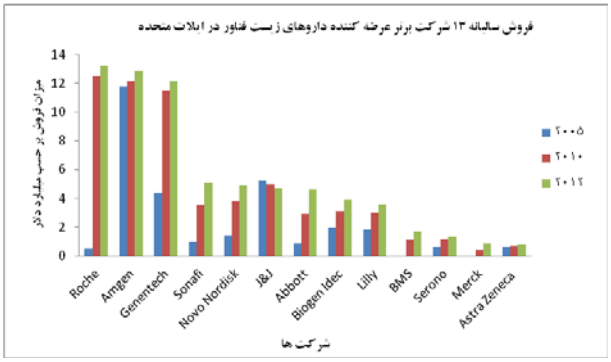
شرکت های برتر عرضه کننده داروهای زیست فناور ایالات متحده

در ایالات متحده شرکت های بسیاری در زمینه تولید و فروش داروهای زیست فناور فعال می باشند اما در بین آن ها فقط تعداد محدودی می باشند که توانسته اند در طی سال های مورد مطالعه، حداقل فروش سالانه در حدود ۵۰۰ میلیون دلار را با یک روند افزایشی سالانه تجربه کنند. در جدول شماره ۱۰ نام ۱۳ شرکت برتر تولید کننده داروهای زیست فناور آورده شده است که از بین آن ها ۳ شرکت Roche، Amgen و Genentech دارای بالاترین میزان فروش و سودآوری بوده اند. در این میان شرکت Amgen را می توان سود آورترین شرکت تولید کننده داروهای زیست فناور دانست به طوری که از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۰ با فروش بالای ۱۰ میلیارد دلار در سال همواره رتبه نخست را در این حوزه داشته است. البته تا سال ۲۰۱۰ شرکت Genentech تنها رقیب اصلی این شرکت بوده است و توانست در سال ۲۰۰۹ با فروش ۱۱/۳ میلیارد دلاری و گذر از سقف ۱۰ میلیارد دلار رکوردی مشابه Amgen (با ۱۲ میلیارد دلار فروش) داشته باشد، این افزایش فروش مرهون استقبال از سه محصول این شرکت به نام های Rituxan، Avastin و Lucentis بوده است. اما از سال ۲۰۱۰ به بعد شرکت Roche توانسب با یک افزایش فروش خیره کننده جایگاه نخست سود آورترین شرکت را که در این سال ها در اختیار شرکت Amgen بود، از آن خود کند. تا قبل از سال ۲۰۱۰ این شرکت با بازار فروش حدود ۵۰۰ میلیون دلار در سال در ردههای میانی و پائین شرکت های زیست فناور ایالات متحده بود اما طی سال های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۳ با فروش مجموع ۳۸ میلیارد دلار در مقابل فروش ۳۷/۶ میلیارد دلاری Amgen توانست جایگاه نخست را تصاحب نماید. هر چند انتظار می رود شرکت Amgen با ارائه ۲ محصول جدید خود که یکی داروی کاهنده کلسترول است و دیگری

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

نیز داروی جدید Osteoporosis، بتواند در سال های آتی به جایگاه اول بازار فروش برگردد. در بین شرکت های برتر، Sa-nofi نیز از جمله شرکت هایی است که در بازار فروش دارای روند افزایشی پیوسته و قابل توجهی بوده است به طوری که توانسته است از ردههای پائین جدول فروش در سال ۲۰۰۵ خود را در سال ۲۰۱۲ به عنوان چهارمین شرکت فروشنده داروهای زیست فناور مطرح نماید که البته بیش تر این درامد را مرهون فروش انسولین تولیدی خود (Lantus) می باشد. (۲-۷)



نتیجه گیری

از سال ۲۰۰۲ تا ۴ ماه ابتدایی سال ۲۰۱۳ فروش داروهای زیست فناور در آمریکا حدود ۳۸۲ میلیارد دلار بوده است. فروش این محصولات با ۱۸/۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۲ به ۶۳/۶ میلیارد دلار در اوایل سال ۲۰۱۳ رسیده است که حدود ۳۴۰٪ رشد را نشان می دهد. تقریبا ۷۷٪ فروش این نوع از داروها به سه گروه دارویی مونوکلونال آنتی بادی ها، هورمون های نوترکیب و فاکتورهای رشد تعلق دارد و لذا این گروه ها به عنوان بزرگترین بازار فروش داروهای زیست فناور شناخته شده اند که علت آن نیاز شدید حوزه پزشکی و درمان به این نوع از زیست داروها و هم چنین خلاقیت مداوم شرکت های زیست فناور در تولید انواع متنوعی از آن ها می باشد.

نوآوری هایی مانند پگیله کردن، گلیکوزیله کردن آنالوگ های نوین که باعث افزایش نیمه عمر، افزایش اثر گذاری و آسان نمودن روش های استفاده گردیده، منجر شده است که سرعت رشد بازار فروش این داروها از روند افزایشی مناسب برخوردار باشد. به طور کلی سه عامل هزینه های درمانی بالا، فروش قابل توجه و قیمت های بالای محصولات به شرکت ها کمک می کند تا در سال فروش میلیارد دلاری این محصولات را داشته باشند.

با توجه به اطلاعات موجود محصولات مرتبط با سرطان مانند آنتی بادی های منوکلونال در میان داروهای زیست فناور در ایالات متحده جزء پرفروش ترین ها می باشد (و هم چنین جهان). داروهای زیست فناور مورد استفاده در درمان سرطان ۱۳/۲ میلیارد دلار فروش را در دوره زمانی مورد مطالعه داشته است که حدود ۳/۵٪ کل فروش داروهای زیست فناور در ایالات متحده می باشد. فروش بالای این داروها به دلیل عدم اشباع بازار، نیاز سرطان های مختلف به داروهای جدید و قیمت بالای داروهای مرتبط با سرطان بوده است (هزینه متوسط داروها در هر سال ۱۰۰۰۰۰ دلار است). بیماری های خود ایمن دومین بازار بزرگ داروهای زیست فناور می باشند به عنوان مثال در سال ۲۰۱۱ این داروها ۱۱/۲ میلیارد دلار فروش داشته اند که البته بیش از ۹۰٪ فروش این داروها متعلق به محصولات An-ti-TNF-α می باشد. داروهای زیست فناور جهت درمان دیابت سومین جایگاه فروش در بین این نوع از داروها به خود اختصاص داده اند (و هم چنین در جهان). آنالوگ های انسولین در سال ۲۰۱۱ با ۱۰ میلیارد دلار فروش حدود ۱۶٪ افزایش فروش را نسبت به سال ۲۰۱۰ در ایالات متحده داشته اند. داروهای زیست فناور مرتبط با دیابت تنها داروهایی می باشند که نرخ رشد دو رقمی پایدار را در دهه مورد مطالعه همواره تجربه کرده اند که علت آن اپیدمی این بیماری و افزایش قابل توجه افراد دارای دیابت در ایالات متحده و جهان می باشد. تخمین زده می شود که ۲۷٪ افراد بالای ۶۵ سال دارای دیابت می باشند. آنالوگ های انسولینی با ایجاد تغییرات و بالا بردن لااقل یکی از خصوصیات داروهای اولیه مانند افزایش فعالیت، ترکیب پایدار و فرمولاسیون پیشرفته توسط شرکت های مانند Lilly، Sanofi و Novo Nor-disk گسترش یافتند که همین موضوع به بالا بردن رتبه این سه شرکت در بین شرکت های برتر حوزه داروهای زیست فناور کمک شایانی کرده است. بر اساس رشد دیابت در سال های آتی و به دنبال آن افزایش فروش آنالوگ های انسولین و محصولات جدید مرتبط، احتمالا به زودی بازار فروش داروهای این بیماری از بازار داروی اختلالات خودایمن سبقت می گیرد. (۲-۷)

از طرفی در بازار فروش داروهای زیست فناور سه چالش پتانسیل راه اندازی داروهای جدید مقلد زیستی، تولید داروهای زیست سازگارتر با نیمه عمر بالاتر و عملکرد موثرتر، جنگ قیمت گذاری و باز پرداخت بیمه ها، می توانند در میزان جذب، سودآوری و پایداری بازار آن ها نقش تعیین کننده ای ایفا کنند. به عنوان مثال آنالوگ های زیستی با ریسک پایین سازگاری، مانند CSF برای نوتروپنی، می توانند به راحتی جذب بازار شده و فروش قابل توجهی را کسب نمایند در حالیکه آنالوگ های زیستی با ریسک بالای سازگاری یا شاخص های پیچیده تر، مثل فاکتورهای رشد انسانی جهت کمبود رشد و یا آنتی بادی مونوکلونال برای درمان سرطان، احتمالا روند جذب و فروش کندتری را تجربه می کنند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

در انتها باید متذکر شد اگرچه در حال حاضر ایالات متحده بزرگترین تولید کننده و فروشنده داروهای زیست فناور در دو حوزه داخلی و جهانی می باشد اما با ظهور کشورهایی مانند برزیل، روسیه، هند و چین که در سال های اخیر سرمایه گذاری های قابل توجهی در این زمینه داشته اند بازار فروش این نوع از داروها به سرعت در حال تغییر و تحول است که نتیجه آن فراهم کردن فرصت های گسترده تر برای رشد بیش تر شرکت های زیست فناور بزرگ و هم چنین توسعه شرکت های کوچکتر فعال در تولید و عرضه داروهای زیست فناور می باشد. در این میان ایران نیز جزء معدود کشورهایی است که از تکنولوژی تولید واقعی یعنی از تولید سلول تا ماده دارویی برخوردار است. در بین ۱۵۷ داروی زیست فناور موجود در جهان، ایران ۱۷ مورد از این داروها را با کمک شرکت های داخلی تولید و عرضه می کند که منجر به عدم خروج حدود ۴۲۰ میلیون دلار ارز از کشور شده است، هم چنین ۱۴ دارو در مراحل نهایی ثبت و اخذ مجوز است که در صورت ورود آنها به بازار دارویی کشور نیز حدود ۶۷۰ میلیون دلار صرفه جویی ارزی خواهد شد. بر این اساس ایران بعد از ژاپن دومین کشور آسیایی تولید کننده محصولات زیست فناور خواهد بود که از نظر تنوع داروی های زیست فناور گوی سبقت را از هند و چین می رباید. با توجه به اینکه قیمت هر واحد از داروهای زیست فناور در برخی موارد بالغ بر ۳۰۰۰ دلار می باشد و حتی ماده اولیه بعضی از این داروها قیمتی معادل ۳ میلیون دلار در هر گرم دارد لذا هزینه درمان یک بیمار با استفاده از داروهای وارداتی زیست فناور می تواند در برخی از موارد حدود ۴۰ تا ۵۰ هزار دلار گردد که با در نظر گرفتن افزایش قیمت داروها می تواند سالانه حدود ۸۰۰ تا ۹۰۰ میلیارد تومان برای کشور هزینه به دنبال داشته باشد لذا تولید داخلی این محصولات می تواند با جلوگیری از ورود داروهای مشابه خارجی و خروج ارز منجر به کاهش هزینه های درمانی بیماران داخلی گردد. هم چنین با توجه به اینکه رقبای اصلی صادراتی ما کشورهای غربی هستند و این داروها در کشورهای فوق مشمول قانون انحصار می باشند و لذا فقط توسط یک شرکت تولید و عرضه می گردند بنابراین ایران در اکثر موارد می تواند به عنوان دومین تولید کننده در جهان مطرح گردد و از پتانسیل صادراتی قابل توجه و قدرت رقابتی بالای آن برخوردار شود. طبق اطلاعات موجود کل صادرات دارویی کشور در سال ۱۳۹۱ حدود ۱۰۰ میلیون دلار بوده است که توسط ۷۵ شرکت تولید کننده (شامل بیش از ۵۰ قلم دارو) صورت گرفته است، این درحالی است که تنها یک داروی زیست فناور (برای بیماری MS) بالغ بر ۲۰ میلیون دلار صادرات داشته است، آن هم به کشورهایی با سطح کیفی بالا مانند روسیه که تابع قوانین دارویی اروپا می باشد.

هم اکنون در حدود هشت شرکت دارویی داخلی محصولات دارویی زیست فناور تولید و به بازار دارویی کشور عرضه می کنند که پیش بینی می شود ظرف ۲ سال آینده تعداد این شرکت ها به عدد چهل برسد. از جمله این شرکت ها می توان به سیناژن، آریوژن زیست دارو، پویش دارو، ثامن، اکسیر، اسوه، زیست دارو دانش و زهراوی اشاره کرد اما بیش تر تحقیقات و فروش توسط چند شرکت اصلی مانند سیناژن، آریوژن و پویش دارو صورت می گیرد. به طور کلی بیشتر فرآوردههای زیست فناور که در بازار دارویی ایران وجود دارند، از طریق تحقیقات شرکت های دانش‌بنیان تولید شده اند مانند شرکت پویش دارو که موفق به ساخت محصولات زیست فناور در مرکز رشد فناوری‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران گردید که شامل سه محصول اینترفرون، اریتروپویتین و GCSF (تحریک کننده مغز استخوان) می باشند. (۸)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

منابع

1. **عباس شجاع الساداتی، امیر مقصودی، وحیدرضا قدیریان. بیوتکنولوژی صنعتی:وضعیت کنونی و دورنمای آینده. چهارمین همایش ملی بیوتکنولوژی ایران، کرمان - ۱۳۸۴**
2. Aggarwal SR. What's fueling the biotech engine? *Nat biotechnol* 2007;25(10): 1097-104.
3. Aggarwal SR. What's fueling the biotech engine-2008. *Nat Biotechnol* 2009;27(11): 987-93.
4. Aggarwal SR. What's fueling the biotech engine-2009-2010. *Nat Biotechnol* 2010;28(11): 1165-71.
5. Aggarwal SR. What's fueling the biotech engine--2010 to 2011. *Nat Biotechnol* 2011;29(12): 1083-9.
6. Aggarwal SR. What's fueling the biotech engine-2011 to 2012. Nat biotechnol 2012; 12(30): 1191-197
7. Aggarwal SR. What's fueling the biotech engine–2012 to 2013. *Nat Biotechnol* 2014; 32(1): 32-39.
8. Mahboudi F, Hamedifar H, Aghajani, H. Medical biotechnology trends and achievements in Iran. *Avicenna J Med Biotechnol* 2012. 4(4): p. 200-205.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.1.5]