

داروهای با سرعت رشد فروش در سال ۲۰۱۶

«قسمت اول»

دکتر مجتبی سرکنده

در نتیجه این جهش افزایش یابد، به عنوان خط اول درمان ملانوم غیر قابل جراحی یا متاستاتیک در ترکیب با اپیلیوموب (ipilimumab) به کار می‌رود و در صورت جهش در BRAF، با یک مهار کننده BRAF، به عنوان درمان خط دوم پس از درمان با اپیلیوموب استفاده می‌شود. این دارو به عنوان درمان خط دوم برای سرطان ریه سلول غیر کوچک سنگفرشی و کارسینوم سلول کلیوی نیز به کار می‌رود.

نیولومب یک آنتی‌بادی منوکلونال G4 (G4) ضد Programmed cell death protein 1 (PD-1) است و به عنوان مهار کننده checkpoint، سیگنالی را که از حمله سلول‌های T فعال به سرطان جلوگیری می‌کند، مهار می‌نماید. بنابراین، سیستم ایمنی بدن می‌تواند سرطان را پاک کند (۱۶).

در سال ۲۰۱۴، حدود ۱,۱۶۹,۳۵۱ نفر در ایالات متحده مبتلا به ملانوم پوست بودند. برآورد می‌شود

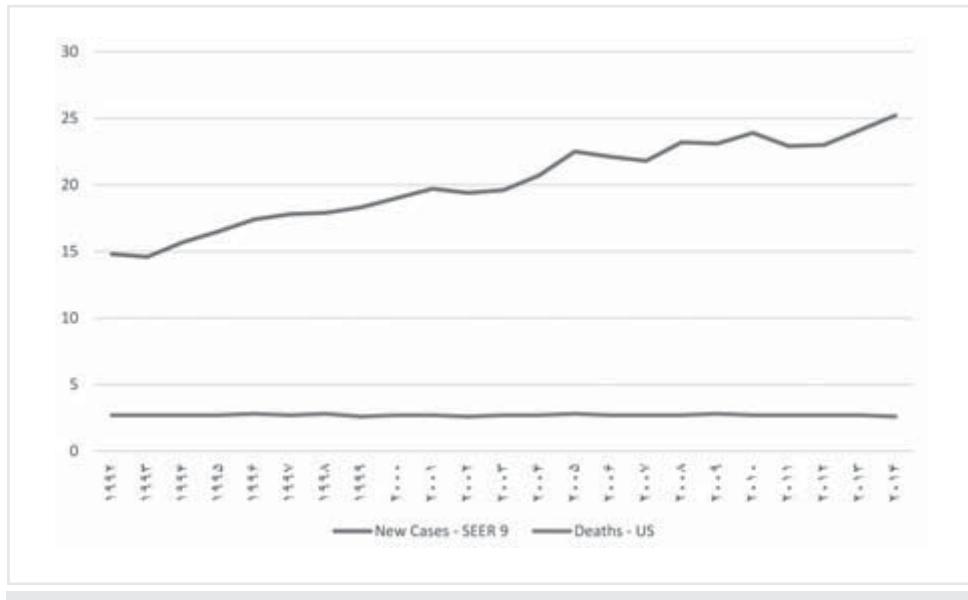
در این مجموعه، داروهایی که میزان فروششان طی سال ۲۰۱۶، نسبت به سال ۲۰۱۵، رشد سریع‌تری داشتند، بررسی گردیدند. با این حال، تلاش گردیده تا در کنار میزان فروش دارو، به موارد مصرف، بحث اپیدمیولوژیک، پروتکلهای درمانی و پیش‌بینی در مورد این داروها هم پرداخته شود.

۱ - نیولومب (Nivolumab)

نیولومب با نام تجاری اوپدیوو (Opdivo) برای درمان سرطان استفاده می‌گردد. اگر سرطان در BRAF جهش نداشته باشد BRAF ژنی که پروتئینی به نام B-Raf تولید می‌کند که این پروتئین در ارسال علامت یا سیگنال در سلول‌ها و در رشد سلولی نقش دارد. در بسیاری از انواع سرطان‌ها، ممکن است این ژن جهش کرده باشد که باعث تغییر یافتن پروتئین B-Raf می‌شود و امکان دارد رشد و گسترش سلول‌های سرطانی

از [Epidemiology and End Results (SEER)] ۱۹۸۸ تا ۲۰۰۶ طبقه‌بندی می‌شود، نشان می‌دهد که میزان بروز تمام چهار دسته ضخامت (کمتر یا برابر ۱، ۱/۰۱ - ۲/۰۱، ۲ - ۴ و بیشتر از ۴ میلی‌متر) طی مدت مطالعه ۱۹ ساله افزایش یافته است. علاوه بر این، جمال (Jemal) و همکاران گزارش کردند که این افزایش بر حسب جنسیت متفاوت می‌باشد، در زنان افزایش بیشتری در ضایعه‌های نازک (۴/۱ درصد در سال) نسبت به مردان مشاهده می‌گردد، در حالی که بیشترین افزایش در ملانوم‌های ضخیم است (۱/۶ درصد در سال). تجزیه و تحلیل پایگاه داده‌های ثبت شده SEER ۱۹۷۵-۲۰۰۶ نشان داد که میزان بروز ملانوم سن خاص به هنگام تشخیص در زنان نسبت به مردان قبل از ۴۰ سالگی بیشتر بود. علاوه بر این، ملانوما در تنہ در زنان آمریکایی نسبت به

که افزایش سالانه نرخ بروز ملانوم در سراسر جهان حدود ۷/۳ درصد برای سفیدپوستان است و تعداد موارد جدید در سال ۲۰۱۷، ۱۱۰، ۸۷، ۲۰۱۷ نفر باشند. براساس آمار سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۱۴، تعداد موارد جدید ملانوم پوست ۲۲/۳ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال میزان مرگ و میر ۲/۷ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال بود (نمودار ۱). این نرخ و موارد و مرگ مناسب با سن است و این افزایش بروز می‌تواند ناشی از تشخیص بهتر و زودتر ملانوما و افزایش آگاهی عمومی باشد. با این حال، بخش قابل توجهی از این افزایش در بروز ممکن است به تغییر در رفتار جستجو برای نور خورشید باشد، زیرا افراد بیشتری در معرض اشعه UV طبیعی و یا مصنوعی قرار گرفته‌اند. تجزیه و تحلیل روند ملانوم که توسط ضخامت و بر اساس میزان بقا، ثبت داده‌ها در اپیدمیولوژی و نتایج نهایی



نمودار ۱- تعداد موارد جدید ابتلا به ملانوم و میزان مرگ ناشی از آن طی سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴

هر دو هفته درمان نگهدارنده به شرح ذیل صورت می‌پذیرد.

نیوولومب: ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت ۱۷ طی ۶۰ دقیقه با توجه به این که هزینه هر میلی‌گرم نیوولومب ۲۸/۷۸ دلار و هزینه هر میلی‌گرم ایپیلیmomب ۱۵۷/۴۶ دلار می‌باشد، هزینه یک ساله درمان تقریباً ۲۶۱۵۰۰ دلار می‌شود. از سوی دیگر، هزینه استفاده از ایپیلیmomب به تنها ۱۵۸/۲۸۲ دلار بود (برای ۲/۹ ماه بقای عاری از پیشرفت [PFS]) و هزینه نیوولومب به تنها ۱۰۳/۲۲۰ دلار برای ۶/۹ ماه (PFS) بود و هزینه‌های ترکیبی ۲۹۵/۵۶۶ دلار (برای ۱۱/۴ ماه PFS) می‌باشد، که بقای عاری از پیشرفت یا PFS در درمان ترکیبی نزدیک به چهار برابر زمان PFS در درمان فقط با ایپیلیmomب (در حال حاضر استاندارد درمان است) می‌باشد. با این نتایج پیش‌بینی می‌شود که یک تغییر بنیادی در درمان ملانوم در حال روی دادن است.

فروش دارو در سال ۱۴: ۱ میلیون دلار
فروش دارو در سال ۱۵: ۹۴۲ میلیون دلار
فروش دارو در سال ۱۶: ۳,۷۷۴ میلیون دلار
صاحب نظران اعتقاد دارند که این دارو تا سال ۲۰۲۰، همچنان در بین ۲۰ داروی اول پر فروش باقی خواهد ماند (۱-۴).

۲- آdalimumab (Adalimumab)

آdalimumab با نام تجاری یومرا [Humira] از «آنتی‌بادی منوکلونال انسانی در آرتربیت human monoclonal antibody» (in rheumatoid arthritis مشتق شده است.)

مردان بیشتر است. Lipsker (Lipsker) و همکارانش، بر اساس داده‌های حاصل از اروپا، این فرضیه را بیان کردند که تغییرات در روند بیماری بیانگر آن است که سه نوع مختلف ملانوم با علت‌ها و عوامل خطر مختلف وجود دارند. مطالعه‌های مشابه که در آن الگوهای مختلف قرار گرفتن در معرض نور خورشید (مزمن در مقابل متابوپ) مربوط به ظاهر ملانوم در نقاط آناتومیک مختلف می‌باشد و بیانگر علت‌های گوناگون برای این بیماری هستند، نظریه Lipsker و همکارانش را تأیید می‌کنند.

قرار گرفتن در معرض اشعه ماورای بنفش یک عامل خطر شناخته شده برای ملانوم است. با این حال، محققان بسیار کمتر در مورد رابطه بین قرار گرفتن در معرض اشعه ماورای بنفش طی سال‌های اخیر و طول مدت زندگی و تعامل بین تابش UV و عوامل ژنتیکی می‌دانند. آسیب DNA ناشی از UV گاهی اوقات، اما نه همیشه، در تومورهای ملانوما شناسایی شده‌اند.

این دارو توسط شرکت Medarex کشف شد و با همکاری Medarex و Ono توسعه یافت. بریستول - مایرز اسکوییز (Bristol-Myers Squibb's) که Medarex را در سال ۲۰۰۹ خرید، این دارو را به بازار دارویی عرضه کرد و در سال ۲۰۱۴ مورد تصویب FDA قرار گرفت.

رژیم درمانی ترکیبی این دو دارو به شرح زیر است:
نیوولومب: ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت ۱۷ طی ۶۰ دقیقه
ایپیلیmomب: ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت ۱۷ طی ۶۰ دقیقه
که هر سه هفته تا ۴ بار انجام می‌گیرد و سپس

❖ تقریباً ۵۰ درصد افراد با سن بیشتر از ۶۵ سال یا بیشتر دچار آرتربیت هستند.

❖ تقریباً نیمی از افراد مبتلا به بیماری قلبی یا دیابت نیز دچار آرتربیت هستند و از این تعداد، حدود یک چهارم محدودیت فعالیت ناشی از آرتربیت دارند.

❖ تقریباً یک سوم افراد چاق نیز مبتلا به آرتربیت می‌باشند. از این تعداد، حدود ۱۵ درصد محدودیت فعالیت دارند.

پسوریاتیک آرتربیت یک بیماری هتروژن است که با درگیری پوست، ناخن، مفاصل محیطی و محوری مشخص می‌شود. حضور پسوریازیس، آرتربیت‌های التهابی و عدم وجود آزمون‌های سرولوژی مثبت برای آرتربیت روماتویید نشانه‌های پسوریاتیک آرتربیت (PSA) است. در ۷۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس این بیماری مشاهده می‌گردد، در حالی که در ۱۵ تا ۲۰ درصد افراد مبتلا به آرتربیت، پسوریاتیک آرتربیت دیده می‌شود. شیوع پسوریاتیک آرتربیت (PSA) ۰/۰۵ تا ۰/۲۵ درصد جمعیت و ۶ تا ۴۱ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس می‌باشد. این بیماری، شیوع بالاتری در بیماران مبتلا به بیماری‌های پوستی (حدود ۳۰ درصد) گستردگی‌تر دارد.

هزینه یومرا حدود ۳۱۰۰ دلار در هر ماه می‌باشد. از سال ۲۰۱۲ تا پایان زمان انقضای حق ثبت دارو در ایالات متحده (در سال ۲۰۱۶)، یومرا در فهرست محصولات پرفروش دارویی قرار گرفته و در سال ۲۰۱۶، ۱۶ میلیارد دلار فروش جهانی داشته است. در سال ۲۰۱۴، در هند، اولین داروی بیوسیمیالار آدالیمومب با قیمت ۲۰۰ دلار به بازار راه یافت. سال ۲۰۱۶ آغاز راه یافتن بیوسیمیالارهای

دارویی است که برای درمان آرتربیت روماتویید، آرتربیت پسوریاتیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، پسوریازیس مزمن، suppurrativa hidradenitis مانند سوختگی که در زیر بغل، زیر پستان و ...) آرتربیت نوجوانان ایدیوپاتیک استفاده می‌شود. این دارو در آرتربیت روماتویید، دارای پاسخی مشابه متوترکسات و در ترکیب، پاسخ متوترکسات به تنها بی رتفقیاً دو برابر می‌کند.

آدالیمومب یک داروی بیولوژیک ضدالتهابی، مهارکننده TNF است. این دارو به فاکتور نکروزدهنده تومور - آلفا (TNF α)، متصل می‌شود و منجر به پاسخ التهابی بیماری‌های خود ایمنی می‌گردد. آدالیمومب با اتصال به TNF α ، پاسخ التهابی را کاهش می‌دهد. از آنجایی که TNF α بخشی از سیستم ایمنی بدن است که بدن را از عفونت محافظت می‌کند، درمان با این دارو ممکن است خطر ابتلا به عفونت را افزایش دهد (۳).

آرتربیت روماتویید (RA) یک بیماری التهابی سیستمیک با ویژگی پلی آرتربیت متقارن محیطی است، علت RA به طور کامل مشخص نیست و فرض می‌کنند که توسط عوامل زیست محیطی، استعداد ژنتیکی و جنس مؤنث تحت تأثیر قرار می‌گیرد. میزان شیوع آن در بزرگسالان را تقریباً ۱ به ۴ تخمین می‌زنند.

برآورد می‌کنند که طی سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۰:

❖ شیوع آرتربیت ۲۲/۷ درصد باشد.

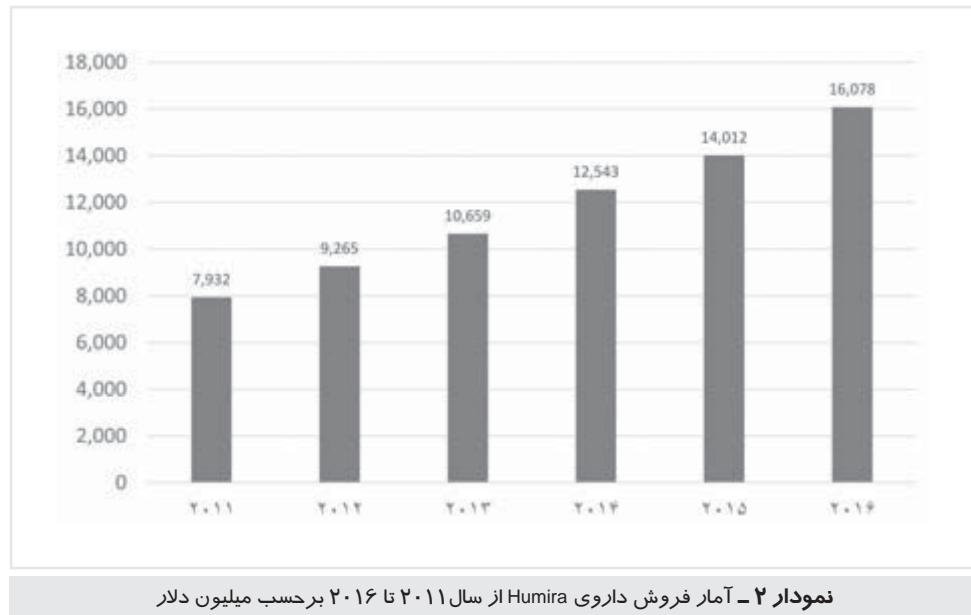
❖ در زنان (۲۶ درصد) نسبت به مردان (۱۹ درصد) شایع‌تر است.

آن در شیکاگو، ایلینوی می‌باشد. در ژانویه ۲۰۱۳، آبوت به دو شرکت از هم جدا تبدیل شد. آبوت به صورت تخصصی روی محصولات دارویی، در حالی که AbbVie مسؤول محصولات دارویی مبتنی بر تحقیق است^(۵-۸).

۳- سوفوسبیور / ولپاتاسویر (sofosbuvir/ Velpatasvir)

بنابر نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO)، هپاتیت C (HCV) یک مشکل بهداشت جهانی است، سالانه ۳۰ میلیون نفر به این ویروس آلوده می‌شوند و ۱۳۰ تا ۱۷۰ میلیون نفر به صورت مزمن به این بیماری مبتلا هستند. بیش از ۳۵۰،۰۰۰ نفر در هر سال از بیماری‌های کبدی ناشی از هپاتیت C می‌میرند. افراد مبتلا به HCV در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های

این دارو به بازار بود. ابتدا یکی دیگر از شرکت داروسازی هند به نام تورنت (Torrent)، دومین بیوسیمیلار این دارو را عرضه کرد. در سپتامبر ۲۰۱۶، سازمان غذا و داروی آمریکا، بیوسیمیلار دیگر این دارو مربوط به شرکت آمژن (Amgen) با نام آمژویتا (Amjevit) را تأیید کرد^(۴) و چهارمین بیوسیمیلار این دارو، سینورا (CinnoRA)، توسط شرکت داروسازی سیناژن در همان سپتامبر ۲۰۱۶ به بازار داروی ایران راه یافت. آمار نشان‌دهنده فروش داروی Humira از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۶ می‌باشد (نمودار ۲). در سال ۲۰۱۶، فروش این داروی شرکت AbbVie کمی بیش از ۱۶ میلیارد دلار آمریکا بود. لا براتوارهای آبوت (Abbot Laboratories) یک شرکت جهانی دارویی و بهداشتی وابسته به ایالات متحده که مقر



اختلاف می‌باشد. توزیع ژنوتیپ‌های HCV به نحوه انتقال و تنوع قومی بستگی دارد. ژنوتیپ ۱، رایج‌ترین ژنوتیپ HCV است و تخمین زده می‌شود که عامل $\frac{83}{4}$ میلیون (۴۶/۲ درصد)، با توزیع جغرافیایی گسترده، در شمال و غرب اروپا، آسیا، شمال و جنوب Amerika و استرالیا می‌باشد. ژنوتیپ ۲ عمده‌است در غرب و مرکز آفریقا، به عنوان محل اندمیک منشاء آن یافت می‌شود. ژنوتیپ ۳، بعد از ژنوتیپ ۱، شایع‌ترین نوع می‌باشد و عامل $\frac{54}{3}$ میلیون (۳۰/۱ درصد) مورد جهانی است، حدود ۷۵ درصد از این تعداد، در جنوب آسیا می‌باشد. ژنوتیپ ۴ در آسیای میانه، به ویژه مصر، شایع است و شکل غالب در میان مصری‌ها، به خصوص زیر گروه $4a$ ، می‌باشد. نوع ۵ فقط در آفریقای جنوبی موجود است. ژنوتیپ ۶ در جنوب شرق آسیا، به ویژه در هنگ‌کنگ و جنوب چین، اندمیک می‌باشد. ژنوتیپ‌های ۱، ۲، ۴ و ۶ پس از موارد ناشی از نوع‌های ۱ و ۳ مسؤول اکثر موارد باقی‌مانده از HCV در سراسر جهان هستند [به ترتیب حدود $\frac{16}{5}$ میلیون نفر (۹/۱ درصد)، $\frac{15}{0}$ میلیون نفر ($\frac{8}{3}$ درصد) و $\frac{9}{8}$ میلیون مورد ($\frac{5}{4}$ درصد)]. تا به امروز، فقط یک عفونت ژنوتیپ ۷ گزارش شده که از یک مهاجر آفریقایی مرکزی در کانادا جدا گردیده است.

سوفوسبویر / ولپاتاسویر با نام تجاری اپکلوسا (Epclusa) ترکیبی از دو دارو برای درمان هپاتیت C است و به صورت یک قرص در روز تجویز می‌شود. این ترکیب حاوی ولپاتاسویر (Velpatasvir) مهارکننده NS5A ویروسی (Nonstructural protein 5A) تکثیر هپاتیت C بازی می‌کند) و سوفوسبویر

مزمن کبدی، سیروز و سرطان کبد (HCC) می‌باشد. HCV عامل حدود ۳۷ درصد موارد ابتلا به سیروز و در حدود ۲۵ موارد HCC در سراسر جهان است. با این حال، داده‌های سازمان بهداشت جهانی براساس مطالعه‌های منتشر شده و داده‌های ارایه گردیده از کشورها و مناطق مختلف است. اگر چه HCV یک بیماری همه‌گیر جهانی می‌باشد، توزیع آن در مناطق مختلف جهان زیادی متغیر است. بیشترین میزان شیوع از کشورهای فقیر در حال توسعه در آفریقا و آسیا گزارش شده، در حالی که در کشورهای صنعتی توسعه یافته، اروپا و شمال Amerika، میزان شیوع اندکی وجود دارد. بالاترین میزان عفونت مزمن در مصر، پاکستان و چین مشاهده می‌گردد. متأسفانه، اطلاعات مناسبی از کشورهای آفریقایی، به استثنای مصر، مراکش و آفریقای جنوبی در دسترس نیست. تصور می‌شود که راه انتقال عمدی در این کشورها تزریق نا امن با استفاده از تجهیزات آلوده می‌باشد. به عنوان مثال، مصر که در آن همه‌گیری HCV به طور عمدی به خاطر استفاده طولانی مدت از درمان ضد شیستوزومای تزریقی (آنتمیوان تارتارات پتابسیم، تارتار امتیکس) با استفاده از سرنگ شیشه‌ای غیر یک بار مصرف برای بیش از ۳۰ سال است. مزمن شایع‌ترین علت سیروز و رایج‌ترین مورد برای پیوند کبد در مصر است.

HCV به هفت ژنوتیپ (۷-۱) با زیرگروه‌های مختلف، براساس فیلورنوتیک و آنالیز توالی ژنوم تام ویروسی، طبقه‌بندی می‌شود. سویه‌های HCV متعلق به ژنوتیپ‌های مختلف در ۳۰-۳۵ درصد جایگاه‌های نوکلئوتیدی تفاوت دارند. سویه‌های متعلق به یک زیر گروه در ۱۵ درصد جایگاه‌های نوکلئوتیدی دارای

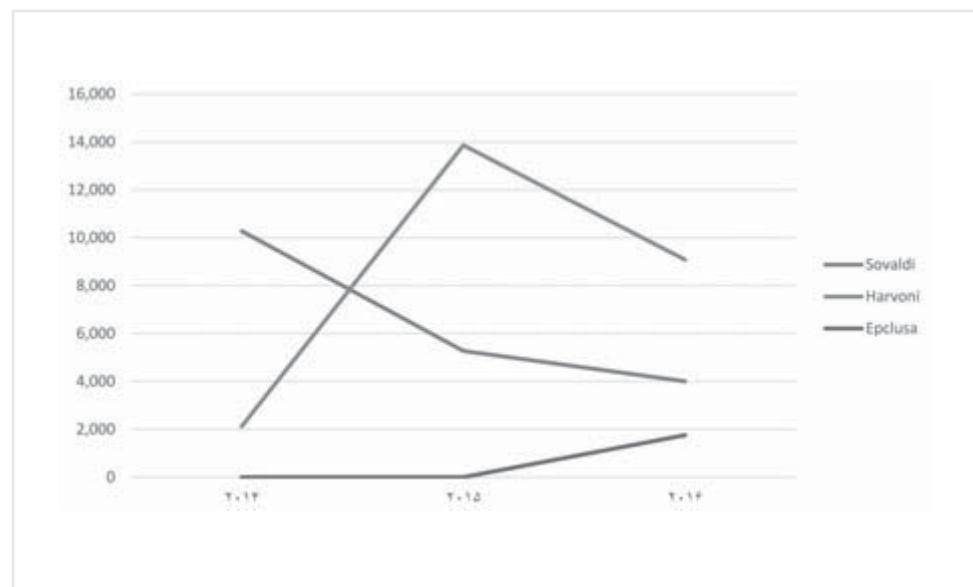
دو محصول قبلی شد (۱۲-۹).

۴- ایبروتینیب (Ibrutinib) (۱۶-۱۲)
 ایبروتینیب با نام تجاری ایمbruویکا (Imbruvica) دارویی با یک مولکول کوچک است که به طور ثابت به یک پروتئین به نام بروتون تیروزین کیناز (BTK: Bruton's tyrosine kinase)، که در سلول‌های B مهم است، متصل می‌شود. این دارو برای درمان سرطان سلول B مانند لنفوم سلول ماتل، لوسمی لنفوسیتی مزمن و ماکروگلوبولینمی والدنstrom (Waldenström's macroglobulinemia) استفاده می‌شود.
 گیرنده سلول B (BCR) چند مسیر فرآیندهای سلولی (مانند تکثیر، تمایز، و آپوپتوز) را تنظیم می‌کند

(sofosbuvir) مهارکننده نوکلئوتیدی RNA پلیمراز ویروسی می‌باشد. رژیم تک قرصی این دارو برای بزرگسالان مبتلا به هپاتیت مزمن با ژنتیپ ۱ تا ۶ استفاده می‌شود (۵، ۶).

اپکلوسا سومین داروی شرکت جیلیاد (Gilead) بر پایه سوفوسبویر می‌باشد. دو داروی قبلی عبارتند از: سووالدی (Sovaldi) یا سوفوسبویر و هارونی (Harvoni) که ترکیب سوفوسبویر و لدپاسبویر (Lepidasvir) می‌باشد.

پس از تصویب اپکلوسا، در ماه ژوئن ۲۰۱۶ توسط FDA و در ۶ جولای در اتحادیه اروپا، میزان فروش سووالدی و هارونی به ترتیب ۱۲۷۵ و ۴۷۸۳ میلیون دلار کاهش یافت (نمودار ۳). به عبارت دیگر، ورود این دارو به بازار منجر به کاهش ۶ میلیارد دلاری



نمودار ۳ - میزان فروش فرآورده‌های شرکت جیلیاد برای هپاتیت C طی سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۱۴
 فروش دارو در سال ۲۰۱۶: ۱,۷۵۲ میلیون دلار

بیماری و یا سایر بدخیمی‌های لنفاوی از عوامل خطر مهم برای توسعه CLL است. در واقع، CLL در بیماران با یک سابقه خانوادگی به طور متوسط ۱۴ سال زودتر تشخیص داده می‌شود.

CLL در دوره بالینی سیار ناهمنگ است. برخی از بیماران برای چندین دهه با بیماری تبلیغ زندگی می‌کنند و نیازی به درمان ندارند، در حالی که دیگران از نوع تهاجمی با مقاومت ذاتی به شیمی درمانی رنج می‌برند که در نهایت، منجر به مرگ می‌شود. در مورد دوم، بیماران تجربه سرعت رو به وحامت کاهش سلول‌های خونی (به عنوان مثال، کم خونی و ترومبوسیتوپنی) و بزرگ شدن اعضای بدن را خواهند داشت. علاجیم لفوم «B» ممکن است مشاهده گردد که عبارتند از: از دستدادن غیرعمدی وزن بدن به میزان ۱۰ درصد یا بیشتر در شش ماه گذشته، تب بالاتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد به مدت حداقل دو هفته بدون عفونت، تعریق شبانه برای بیش از چهار هفته بدون ارتباط با یک فرآیند عفونی و خستگی قابل توجه.

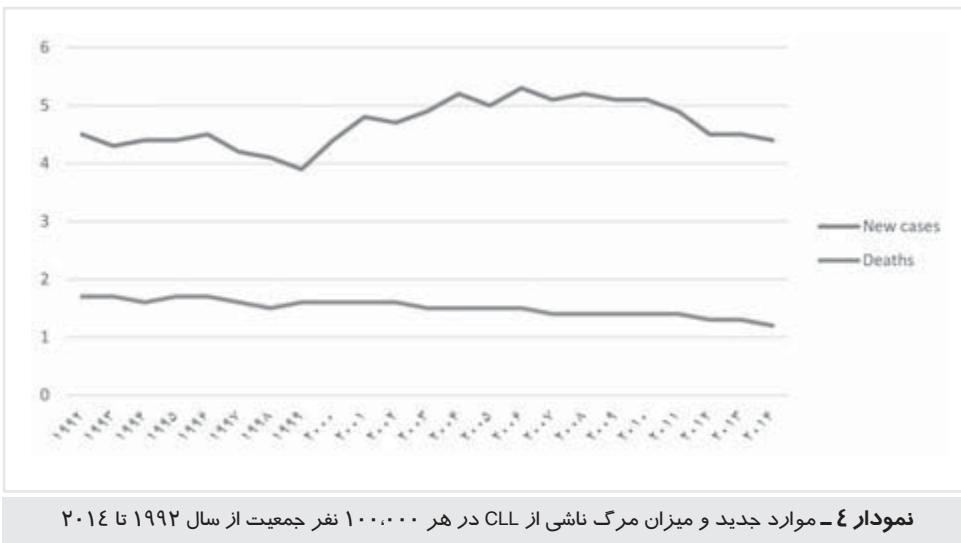
هیپوگامالوبولینمی و عفونت مکرر به علت اختلال ذاتی در اینمی هومورال و سلوالی رایج است. میزان بروز لوسومی لنفوسيتی مزمون (CLL)، ۳-۵ در هر ۱۰۰،۰۰۰ در سال است. نمودار (۴) بیانگر تعداد موارد جدید و میزان مرگ ناشی از CLL در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر جمعیت از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ می‌باشد. CLL شایع‌ترین نوع سرطان خون در جهان غرب است و عامل ۳۰-۴۰ درصد لوسومی افراد بالای ۶۵ سال می‌باشد.

ایبروتینیب توسط دانشمندان در سلرا ژنومیک (Celera Genomics) به عنوان ابزاری برای مطالعه

که برای عملکرد و بقای هر دو سلول طبیعی و بدخیم B ضروری است. در سلول بدخیم B، مانند CLL و نابهجا، سیگنالینگ نقش مهمی در پاتوزن بیماری بازی می‌کند. مسیر BCR مسؤول فسفریلاسیون تعدادی پروتئین تیروزین کیناز (PTKs)، از جمله، Lyn و بروتون تیروزین کیناز می‌باشد. دریافت‌هایاند که این پروتئین تیروزین کینازها به طور اساسی در CLL فعال و بیش از حد بیان می‌شوند که منجر به تکثیر کنترل نشده و بقای سلول‌های بدخیم B می‌گردد. در بین بسیاری از PTKs که در سیگنالینگ BCR درگیر هستند، بروتون، عضوی از تیروزین کیناز که از خانواده تک کیناز (Tec kinase family) می‌باشد، یک هدف درمانی تمایز است. پس از فعال‌سازی BCR است، بروتون توسط دیگر PTKs، مانند لین و SYK فعال و منجر به فعال شدن عوامل رونویسی پایین دست لازم برای تکثیر سلولی و تمایز سلول B می‌گردد.

لوسمی لنفوسيتی مزمون (CLL) شایع‌ترین سرطان خون بزرگ‌سالان در کشورهای غربی است و برآورد می‌شود که در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده به تنها ۱۱۰،۲۰۰ مورد جدید و ۴،۶۶۰ مرگ و میر رخ خواهد داد. CLL در افراد مسن شایع و میانگین سن تشخیص آن ۷۲ سال است. این بیماری در مردان دو برابر زنان شایع بوده و بیشتر در سفیدپوستان در مقایسه با آمریکایی‌های آفریقایی تبار رخ می‌دهد، در اسپانیایی تبارها و بومیان آمریکا نادر و در افراد آسیایی بسیار نادر است.

هیچ عامل خطر شغلی یا محیطی قابل تشخیصی به طور واضح وجود ندارد که مستعد کننده بیماران به CLL باشد. با این حال، سابقه خانوادگی این



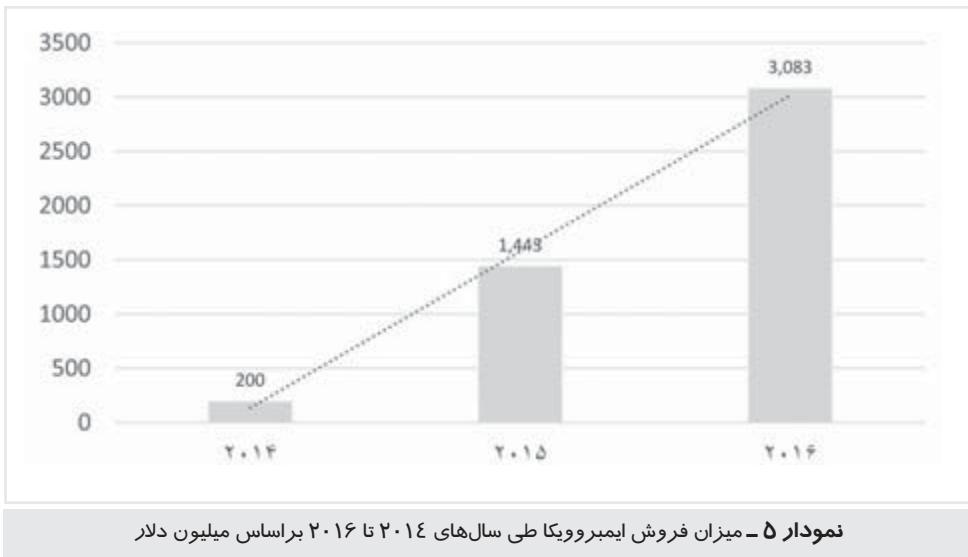
نمودار ۴- موارد جدید و میران مرگ ناشی از CLL در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴

مقدار مصرف توصیه شده ایبروتینیب برای CLL به میزان ۴۲۰ میلی گرم در روز به صورت خوارکی در یک زمان مشخص با آب می‌باشد (جدول ۱). ایبروتینیب به صورت کپسول مات سفید ۱۴۰ میلی گرم در بسته‌های ۹۰ عددی (۹۸۴۰ دلار) و ۱۲۰ کپسول در هر بطری (۱۳۱۲۰ دلار) موجود می‌باشد، قیمت متوسط واحد عمده فروشی آن ۱۰۹/۳۳ دلار به ازای هر کپسول است. از سوی دیگر، برخی منابع قیمت این دارو را در بسته‌های ۹۰ عددی (۱۱۵۹۹/۴۴ دلار) و بطری ۱۲۰ کپسولی

عملکرد BTK به وجود آمد، سپس فارماسیکلیکس (Pharmacyclics) آن را تا فاز دوم توسعه داد و با جانسون و جانسون (Johnson & Johnson) شریک شد. پس از آن در ماه مه ۲۰۱۵، فارماسیکلیکس توسط AbbVie خریداری گردید و این شرکت جهت فروش جهانی ۱ میلیارد دلاری در سال ۲۰۱۶ و ۵ میلیارد دلاری در سال ۲۰۲۰ برنامه‌ریزی کرد. با این حال، میزان فروش واقعی این دارو در سال ۲۰۱۵، ۱,۴۴۳ میلیار دلار و در سال ۲۰۱۶، بالغ بر ۳ میلیارد دلار گردید (نمودار ۵).

جدول ۱- مقدار مصرف توصیه شده ایبروتینیب براساس نوع بیماری

نحوه مصرف	مقدار مصرف روزانه	طول درمان	مورد مصرف
خوارکی و به صورت یک جا	۴۲۰ میلی گرم (سه کپسول)	مداوم	Chronic Lymphocytic Leukaemia
خوارکی و به صورت یک جا	۵۶۰ میلی گرم (چهار کپسول)	مداوم	Mantel Cell Lymphoma



رسید و در سال ۲۰۱۴ در ایالات متحده برای درمان و پیشگیری ثانویه از ترومبوуз ورید (DVT) و آمبولی ریوی (PE) تصویب شد. این دارو در یک سرمایه گذاری مشترک توسط شرکت داروسازی فایزر(Pfizer) و بربستول - مایرز اسکوییز (Bristol-Myers Squibb's) توسعه یافت.

میزان شیوع فیریلاسیون دهلیزی (AF) در کشورهای توسعه یافته ۱/۵-۲ درصد است و انتظار می‌رود که این میزان، با توجه به پیش‌شدن جمعیت، رو به افزایش رود. مهم‌ترین عارضه مرتبط با AF سکته مغزی می‌باشد که بار قابل توجهی بر بیمار،

۱۵,۴۶۳/۲۵) ذکر می‌کنند، بنابراین، قیمت متوسط واحد عمده فروشی آن ۱۲۸/۸۶ دلار به ازای هر کپسول است. در نتیجه، هزینه درمان یک ساله بر اساس نوع بیماری به میزان جدول (۲) است.

۵- آپیکسابان (apixaban)

آپیکسابان با نام تجاری الیکیس(Eliquis) داروی ضدانعقادی برای درمان حوادث ترومبوآمبولیک وریدی است. این داروی خوراکی مهارکننده مستقیم فاکتور Xa می‌باشد.

آپیکسابان در اروپا در سال ۲۰۱۲ به تصویب

جدول ۲ - هزینه درمان یک ساله ایبروتینیب براساس نوع بیماری

حداکثر هزینه درمان (دلار)	حداقل هزینه درمان (دلار)	مورد مصرف
۱۴۱ ، ۱۰۱/۷	۱۱۹ ، ۷۱۶/۳۵	Chronic Lymphocytic Leukaemia
۱۸۸ ، ۱۳۵/۶	۱۵۹ ، ۶۲۱/۸	Mantel Cell Lymphoma

می شد. اگر چه آپیکسابان باعث طولانی شدن INR، زمان پروتروموبین (PT) و زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (APTT) می گردد، تعییرات در این آزمون ها در مقادیر مصرف درمانی آپیکسابان معمولاً متوسط، متغیر و برای اندازه گیری فعالیت ضدانعقادی آپیکسابان مفید نیست.

در بیماران مبتلا به ترومبوузوریدی یا سندروم های حاد کرونری، آپیکسابان شاخص های تولید ترومبوین و تشکیل فیبرین را به صورت معنی داری کاهش می دهد.

اگر چه آپیکسابان هیچ تأثیر مستقیمی بر تجمع پلاکتی در شرایط آزمایشگاهی ندارد، به طور غیرمستقیم تجمع پلاکتی مهار ناشی از ترومبوین را مهار می کند. ترکیب این اثر ضدپلاکتی غیرمستقیم و فعالیت ضدتروموبوز و ضدانعقاد مستقیم آن بدان معنی است که آپیکسابان ممکن است در پیشگیری و درمان ترومبووزوریدی و شریانی مفید باشد. با این حال، مطالعه های بیشتری در مورد اثر آپیکسابان در ترومبووز شریانی مورد نیاز است.

در واقع، آپیکسابان دارای فعالیت ضدتروموبوز با حفظ هموستاز، در مدل های حیوانی ترومبووزوریدی یا شریانی، می باشد. در نتیجه، کارآزمایی های بالینی بیانگر فعالیت ضدتروموبوزی این دارو در گروه های مختلف بیماران هستند، از جمله در پیشگیری حواضث ترومبوآمبولیک وریدی در بیماران که جراحی جایگزینی مفصل ران و زانو انجام داده اند.

اگر چه آپیکسابان به ارزیابی رایج ضدانعقادی نیاز ندارد، روشی (روش سنجش Rotachrom anti-FXA) در دسترس است که ممکن است در شرایط استثنایی (به عنوان مثال، هنگامی که مایل به ارزیابی میزان

سیستم بهداشت و درمان و جامعه تحمیل می کند. در واقع، خطر سکته مغزی در بیماران مبتلا به AF نسبت به افراد بدون AF، پنج برابر است.

اگر چه درمان با آنتاگونیست ویتمین K (VKA) (به عنوان مثال وارفارین) مدت زیادی است که تکیه گاه اصلی درمان برای پیش گیری از ترومبووز (thromboprophylaxis) در بیماران مبتلا به AF شده (کاهش خطر سکته مغزی تا ۶۵ درصد)، همراه با محدودیت های متعددی، از جمله طیف درمانی باریک، نیاز به نظارت بر انعقاد در باقی عمر، خطر خونریزی و تداخل های بالقوه دارویی و مواد غذایی می باشد.

توسعه داروهایی که به طور مستقیم فاکتور Xa (آپیکسابان، ریواروکسابان) یا ترومبوین (etexilate dabigatran) را مهار می کنند، نشان دهنده پیشرفت مهمی در پیشگیری از سکته مغزی و آمبولی سیستمیک در بیماران مبتلا به AF می باشد.

آپیکسابان خوراکی مهار کننده مستقیم، بسیار انتخابی و برگشت پذیر فاکتور Xa است. این فاکتور مسؤول تبدیل پروتروموبین به ترومبوین می باشد.

تروموبین آنزیم نهایی در آبشار انقادی و مسؤول تشکیل لخته فیبرینی است. آپیکسابان با اتصال به جایگاه فعال فاکتور Xa این فاکتور را مهار می کند و در نتیجه، باعث کاهش تولید ترومبوین و توسعه ترومبووز می شود.

در شرایط *in vitro*، آپیکسابان قادر به مهار فاکتور Xa آزاد می باشد. علاوه بر این، آپیکسابان برای فعالیت خود نیازی به آنتی ترومبوین III ندارد. همبستگی مثبت و قوی بین فعالیت ضدفاکتور Xa (FXA anti-) و غلظت پلاسمایی آپیکسابان دیده

خونریزی بالا می‌رود.

داروهای فعلی آنتی‌تروموبوتیک به سه نوع عمده طبقه‌بندی می‌شوند:

۱ - بازدارنده‌های تجمع پلاکتی (PAIs)

۲ - فیبرینولیتیک‌ها (fibrinolytics)

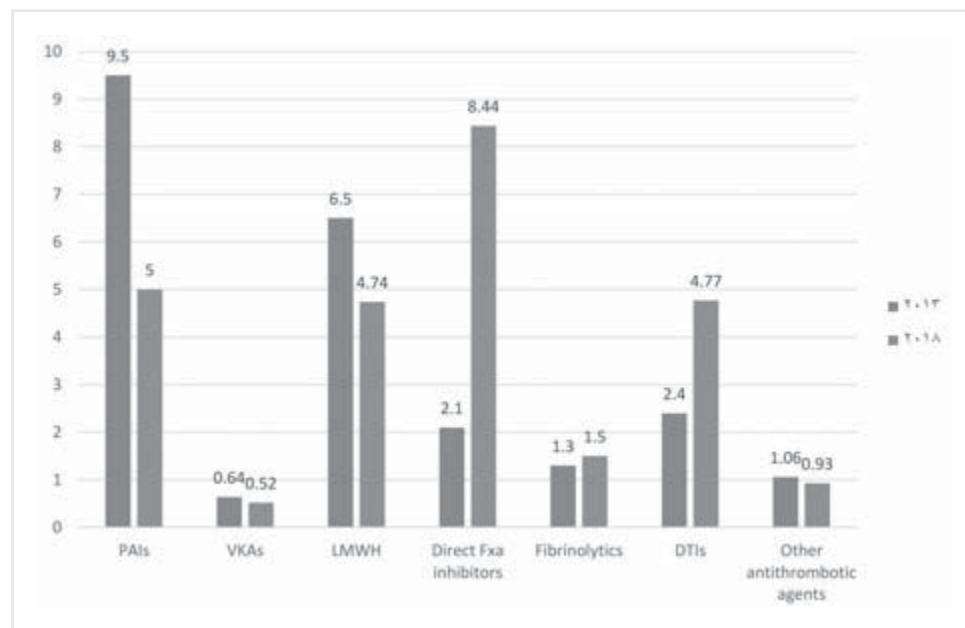
۳ - ضدانعقادها.

بازدارنده‌های تجمع پلاکتی با انسداد گیرنده‌های سطحی پلاکت از لخته شدن خون جلوگیری به عمل می‌آورند و به طور عمده برای درمان طولانی مدت ترومبوуз شریانی استفاده می‌شوند.

فیبرینولیتیک‌ها با تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و حل فیبرین باعث برقراری مجدد جریان خون می‌گردند. ضدانعقادها شامل هپارین،

آپیکسابان در مصرف بیش از حد و یا عمل جراحی اضطراری) مفید باشد. نیمه عمر آپیکسابان تقریباً ۱۲ ساعت است. در حال حاضر، هیچ داروی برای بازگشت اثر ضدانعقادی آپیکسابان که انتظار می‌رود به مدت ۲۴ ساعت پس از آخرین مقدار مصرف (برای حدود دو نیمه عمر) باقی بماند، وجود ندارد. در حال حاضر یک داروی بالقوه (PRT064445) در حال توسعه می‌باشد.

در مدل‌های حیوانی، ترکیب آپیکسابان با دیگر داروهای ضدانعقادی (به عنوان مثال، انوکسپارین سدیم، هپارین) و یا با عوامل ضدپلاکتی (به عنوان مثال، آسپیرین و یا کلوبیپیدوگرل) به طور کلی فعالیت‌های ضدتروموبوز بدون افزایش زمان



نمودار ۶ - میزان فروش گروه‌های گوناگون داروهای آنتی‌تروموبوتیک در سال ۲۰۱۳ و ۲۰۱۶
(پیش‌بینی) (میلیون دلار)

آنتیتروموبوتیک در سراسر جهان ۲۳/۵ میلیارد دلار بود که برآورد می‌شود این میزان در سال ۲۰۱۸، به مبلغ ۲۵/۹ میلیارد دلار برسد (میزان رشد ترکیبی سالانه: ۲ درصد) (نمودار ۶).^{۱۷-۲۰}

آناتاگونیست ویتامین K (VKAs)، مهارکننده مستقیم ترومبین (DTIs) و مهارکننده مستقیم فاکتور Xa هستند.^{۲۱} در سال ۲۰۱۳، میزان فروش داروهای

منابع

1. Johnson DB. Peng C. Sosman JA. Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7(2): 97-106.
2. Sundar R. Cho BC. Brahmer JR. Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015; 7(2): 85-96.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Nivolumab. NCCN Drugs and Biologics Compendium. Fort Washington, PA: NCCN. 2017.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v1.2015. Fort Washington, PA: NCCN. 2015.
5. Scheinfeld N. Adalimumab (HUMIRA): a review. *J Drugs Dermatol* 2003; 2(4): 375-377.
6. Menter A. Gottlieb A. Feldman SR. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5): 826-850.
7. Krznicic Z. Stimac D. Franjic N. et al. Place of biologic therapy in the treatment of inflammatory bowel diseases and assessment of its efficacy. *Acta Med Croatica*. 2013; 67(2): 145-155.
8. Kawalec P. Mikrut A. Wisniewska N. Pilc A. Tumor necrosis factor-α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2013; 9(5): 765-779.
9. EPCLUSA US full Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. February 2017.
10. Viral Hepatitis - Hepatitis C. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/>. Accessed January 3, 2017.
11. Feld JJ. Jacobson C. Hézode T. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(27): 2599-2607.
12. Gane EJ. Shiffman ML. Etzkorn K. et al. Sofosbuvir + velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. The International Liver Congress, 13-17 April 2017.
13. Byrd J. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 32-42.
14. Wang et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma 2013; 369: 507-516.
15. Reljic T. Kumar A. Djulbegovic B. Kharfan-Dabaja MA. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation as front-line consolidation in chronic lymphocytic leukemia: A systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(8): 1069-1074.
16. Chen YB. Batchelor T. Li S. Hochberg E. et al. Phase 2 trial of high-dose rituximab with high-dose cytarabine mobilization therapy and high-dose thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide autologous stem cell transplantation in patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2015; 121(2): 226-233.
17. Chaudhari K. Hamad B. Syed BA. Antithrombotic Drug Market. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014; 13: 571-572.
18. Enriquez A. Lip GY. Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* 2015; 18: 955-964.
19. Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992.
20. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2013; 369: 799-808.