

داروهای با سرعت رشد فروش در سال ۲۰۱۶

«قسمت اول»

دکتر مجتبی سرکندی

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

نیوولومب یک آنتی‌بادی منوکلونال IgG4 انسانی ضد PD-1 (Programmed cell death protein 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 (۱،۲). در سال ۲۰۱۴، حدود ۱،۱۶۹،۳۵۱ نفر در ایالات متحده مبتلا به ملانوم پوست بودند. برآورد می‌شود

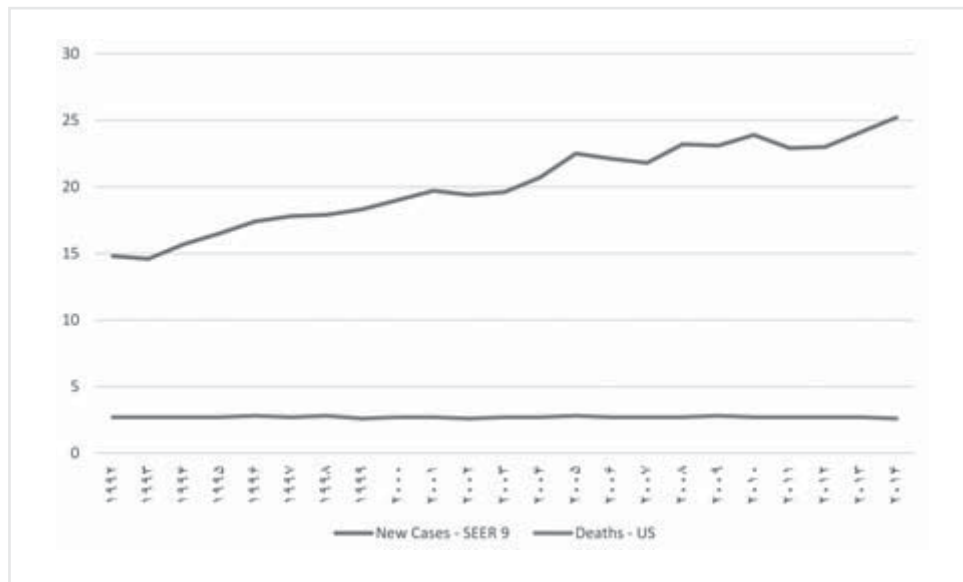
در این مجموعه، داروهایی که میزان فروششان طی سال ۲۰۱۶، نسبت به سال ۲۰۱۵، رشد سریع‌تری داشتند، بررسی گردیدند. با این حال، تلاش گردیده تا در کنار میزان فروش دارو، به موارد مصرف، بحث اپیدمیولوژیک، پروتکل‌های درمانی و پیش‌بینی در مورد این داروها هم پرداخته شود.

۱ - نیوولومب (Nivolumab)

نیوولومب 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

[Epidemiology and End Results (SEER)] از ۱۹۸۸ تا ۲۰۰۶ طبقه‌بندی می‌شود، نشان می‌دهد که میزان بروز تمام چهار دسته ضخامت (کمتر یا برابر ۱، ۱/۰۱ - ۲، ۲/۰۱ - 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 ملانوما ضحیم است (۶/۱ درصد در سال). تجزیه و تحلیل پایگاه داده‌های ثبت شده SEER 9 (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 تنه 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، ۸۷،۱۱۰ نفر باشند. براساس آمار سال‌های ۲۰۱۴-۲۰۱۰، تعداد موارد جدید ملانوم پوست ۲۲/۳ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر و میزان مرگ و میر ۲/۷ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال بود (نمودار ۱). این نرخ و موارد و مرگ متناسب 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 بقاء، 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

مردان بیشتر است. لپسکر (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 (مزمین در مقابل متناوب) مربوط به ظاهر ملانوم در نقاط آناتومیک مختلف می‌باشد و بیانگر علت‌های گوناگون برای این بیماری هستند، نظریه لپسکر 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 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت ۱۷ طی ۶۰ دقیقه**
ایپیلیومب: ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت ۱۷ طی ۶۰ دقیقه
 که هر سه هفته تا ۴ بار انجام می‌گیرد و سپس

هر دو هفته درمان نگهدارنده به شرح ذیل صورت می‌پذیرد.

نیوولومب: ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت ۱۷ طی ۶۰ دقیقه
 با توجه به این که هزینه هر میلی گرم نیوولومب ۲۸/۷۸ دلار و هزینه هر میلی گرم ایپیلیومب ۱۵۷/۴۶ دلار می‌باشد، هزینه یک ساله درمان تقریباً ۲۶۱۵۰۰ دلار می‌شود. از سوی دیگر، هزینه استفاده از ایپیلیومب به تنهایی ۱۵۸/۲۸۲ دلار بود (برای ۲/۹ ماه بقای عاری از پیشرفت [PFS]) و هزینه نیوولومب به تنهایی (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 ایپیلیومب (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 ۲۰۱۴: ۱ میلیون دلار
فروش دارو در سال ۲۰۱۵: ۹۴۲ میلیون دلار
فروش دارو در سال ۲۰۱۶: ۳,۷۷۴ میلیون دلار
 صاحب نظران اعتقاد دارند که این دارو تا سال ۲۰۲۰، هم‌چنان در بین ۲۰ داروی اول پرفروش باقی خواهد ماند (۴-۱).

۲ - آدالیمومب (Adalimumab)

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

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

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

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

پسوریاتیک آرتریت یک بیماری هتروژن است که با درگیری پوست، ناخن، مفاصل محیطی و محوری مشخص می‌شود. حضور پسوریازیس، آرتریت‌های التهابی و عدم وجود آزمون‌های سرولوژی مثبت برای آرتریت روماتوئید نشانه‌های پسوریاتیک آرتریت (PSA) است. در ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس این بیماری مشاهده می‌گردد، در حالی که در ۱۵ تا ۲۰ درصد افراد مبتلا به آرتریت، پسوریاتیک آرتریت دیده می‌شود. شیوع پسوریاتیک آرتریت (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) گسترده‌تر 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 بیوسیمیلار آدالیمومب با قیمت ۲۰۰ دلار به بازار راه یافت. سال ۲۰۱۶ آغاز راه یافتن بیوسیمیلارهای

دارویی است که برای درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریاتیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، پسوریازیس مزمن، suppurativa hidradenitis (آبسه یا عفونت‌های مانند سوختگی که در زیر بغل، زیر پستان و ...) آرتریت نوجوانان ایدیوپاتیک استفاده می‌شود. این دارو در آرتریت روماتوئید، دارای پاسخی مشابه متوترکسات و در ترکیب، پاسخ متوترکسات به تنهایی را تقریباً 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).

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی سیستمیک با ویژگی پلی‌آرتریت متقارن محیطی است، علت RA به‌طور 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 آرتریت ۲۲/۷ درصد باشد.

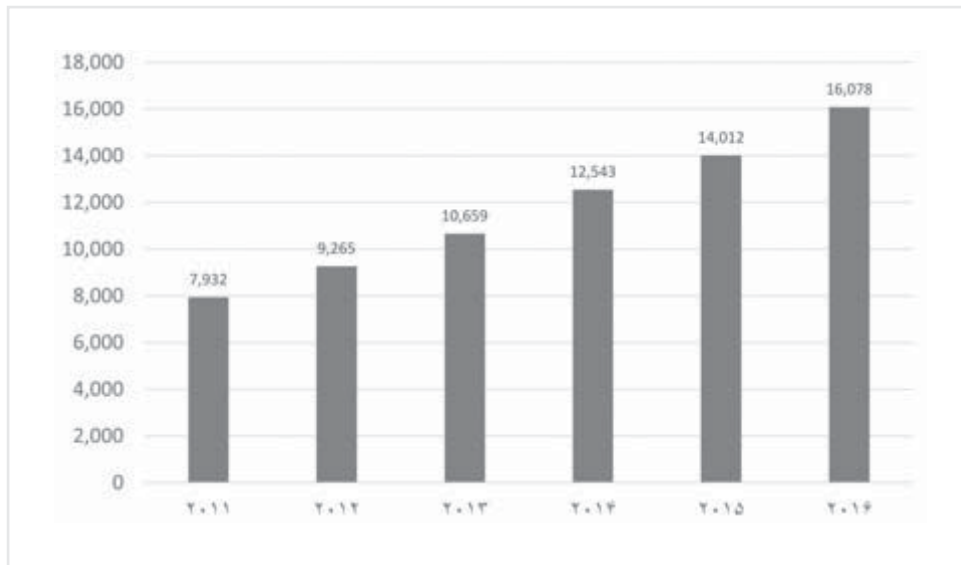
❖ در زنان (۲۶ درصد) نسبت به مردان (۱۹ درصد) شایع‌تر است.

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

۳ - سوفوسبوویر / وِلپاتاسویر (sofosbuvir/ Velpatasvir)

بنابر نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO)، هپاتیت C (HCV) یک مشکل بهداشت جهانی است، سالانه ۳ تا ۴ 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 (Amjevita) را تأیید کرد (۴) و چهارمین بیوسیمیلار این دارو، سینورا (CinnoRA)، توسط شرکت داروسازی سیناژن در همان سپتامبر ۲۰۱۶ به بازار دارویی 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. لابراتوارهای ابوت (Abbot Laboratories) یک شرکت جهانی دارویی و بهداشتی وابسته به ایالات متحده که مقر



نمودار ۲ - آمار فروش داروی Humira از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۶ برحسب میلیون دلار

اختلاف می‌باشند. توزیع ژنوتیپ‌های HCV به نحوه انتقال و تنوع قومی بستگی دارد.

ژنوتیپ ۱، رایج‌ترین ژنوتیپ HCV است و تخمین زده می‌شود که عامل ۸۳/۴ میلیون (۴۶/۲ درصد)، با توزیع جغرافیایی گسترده، در شمال و غرب اروپا، آسیا، شمال و جنوب آمریکا و استرالیا می‌باشد. ژنوتیپ ۲ عمدتاً در غرب و مرکز آفریقا، به‌عنوان محل اندمیک منشاء آن یافت می‌شود. ژنوتیپ ۳، بعد از ژنوتیپ ۱، شایع‌ترین نوع می‌باشد و عامل ۵۴/۳ میلیون (۳۰/۱ درصد) مورد جهانی است، حدود ۷۵ درصد از این تعداد، در جنوب آسیا می‌باشند. ژنوتیپ ۴ در آسیای میانه، به‌ویژه مصر، شایع است و شکل غالب در میان مصری‌ها، به‌خصوص زیر گروه ۴a، می‌باشد. نوع ۵ فقط در آفریقای جنوبی موجود است. ژنوتیپ ۶ در جنوب شرق آسیا، به‌ویژه در هنگ‌کنگ و جنوب چین، اندمیک می‌باشد. ژنوتیپ‌های 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 ۱۶/۵ میلیون نفر (۹/۱ درصد)، ۱۵/۰ میلیون نفر (۸/۳ درصد) و ۹/۸ میلیون مورد (۵/۴ درصد)]. تا به امروز، فقط یک عفونت ژنوتیپ ۷ گزارش شده که از یک مهاجر آفریقای مرکزی در کانادا جدا گردیده است.

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

مزمن کبدی، سیروز و سرطان کبد (HCC) می‌باشند. HCV عامل حدود ۲۷ 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 آمریکا، میزان شیوع اندکی وجود دارد. بالاترین میزان عفونت مزمن در مصر، پاکستان و چین مشاهده می‌گردد. متأسفانه، اطلاعات مناسبی از کشورهای آفریقای، به استثنای مصر، مراکش و آفریقای جنوبی در دسترس نیست. تصور می‌شود که راه انتقال عمده در این کشورها تزریق نا امن با استفاده از تجهیزات آلوده می‌باشد. به‌عنوان مثال، مصر که در آن همه‌گیری HCV به‌طور عمده به‌خاطر استفاده طولانی مدت از درمان ضد شیستوزوما (آنتیموان تارتارات پتاسیم، تارتار امتیکس) با استفاده از سرنگ شیشه‌ای غیر یک بار مصرف برای بیش از ۳۰ سال است. HCV مزمن شایع‌ترین علت سیروز و رایج‌ترین مورد برای پیوند کبد در مصر است.

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

دو محصول قبلی شد (۹-۱۲).

۴ - ایبروتینیب (Ibrutinib) (۱۶-۱۲)

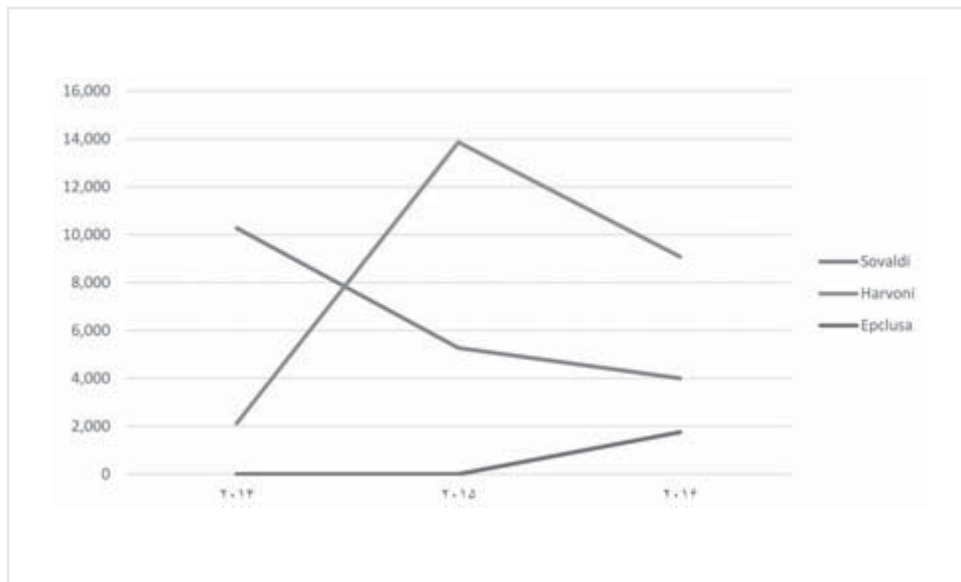
ایبروتینیب با نام تجاری ایمبروویکا (Imbruvica) دارویی با یک مولکول کوچک است که به طور ثابت به یک پروتئین به نام بروتون تیروزین کیناز (BTK: Bruton's tyrosine kinase)، که در سلول‌های B مهم است، متصل می‌شود. این دارو برای درمان سرطان سلول B مانند لنفوم سلول مانتل، لوسمی لنفوسیتی مزمن و ماکروگلوبولینمی والدنستروم (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 پلیمرز ویروسی می‌باشد. رژیم تک قرصی این دارو برای بزرگسالان مبتلا به هیپاتیت مزمن با ژنوتیپ ۱ تا ۶ استفاده می‌شود (۵، ۶).

اپکلو سا 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 لدیپاسویر (Lepidasvir) می‌باشد.

پس از تصویب اپکلو سا، 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 هیپاتیت C طی سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۶
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 به‌طور متوسط ۱۴ سال زودتر تشخیص داده می‌شود.

CLL در دوره بالینی بسیار ناهمگن است. برخی از بیماران برای چندین دهه با بیماری تنبل 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 وخامت کاهش سلول‌های خونی (به‌عنوان مثال، کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی) و بزرگ شدن اعضای بدن را خواهند داشت. علائم لنفوم «B» ممکن است مشاهده گردند که عبارتند از: از دست دادن 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.

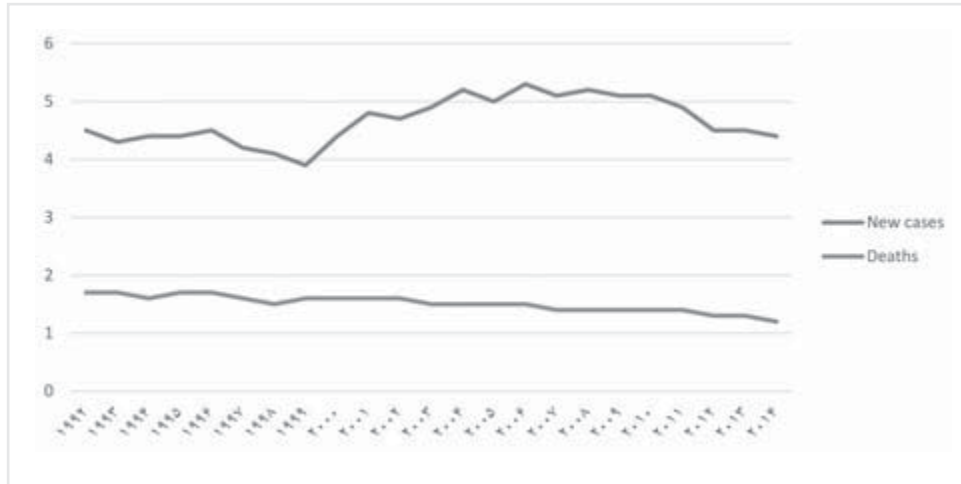
هیپوگاماگلوبولینمی و عفونت مکرر به علت اختلال ذاتی در ایمنی هومورال و سلولی رایج است. میزان بروز لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)، ۳-۵ در هر ۱۰۰,۰۰۰ در سال است. نمودار (۴) بیانگر تعداد موارد جدید و میزان مرگ ناشی از CLL در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ می‌باشد. CLL شایع‌ترین نوع سرطان خون در جهان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

ایروتنیپ توسط دانشمندان در سلرا ژنومیک (Celera Genomics) به‌عنوان ابزاری برای مطالعه

که برای عملکرد و بقای هر دو سلول طبیعی و بدخیم B ضروری است. در سلول بدخیم B، مانند CLL و BCR نابه‌جا، سیگنالینگ نقش مهمی در پاتوژنز بیماری بازی می‌کند. مسیر BCR مسؤل فسفریلاسیون تعدادی پروتئین تیروزین کیناز (PTKs)، از جمله، Lyn و SYK و پروتئین تیروزین کیناز می‌باشد. دریافت‌اند که این پروتئین تیروزین کینازها به‌طور اساسی در CLL فعال و بیش از حد بیان می‌شوند که منجر به تکثیر کنترل نشده و بقای سلول‌های بدخیم B می‌گردند. در بین بسیاری از PTKs که در سیگنالینگ BCR درگیر هستند، پروتئین، عضوی از تیروزین کیناز که از خانواده تک کیناز (Tec kinase family) می‌باشد، یک هدف درمانی متمایز است. پس از فعال‌سازی BCR است، پروتئین 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 لنفوسیتی مزمن (CLL) شایع‌ترین سرطان خون بزرگسالان در کشورهای غربی است و برآورد می‌شود که در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده به تنهایی، ۲۰,۱۱۰ 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 به‌طور وضوح وجود ندارد که مستعدکننده بیماران به CLL باشد. با این حال، سابقه خانوادگی این



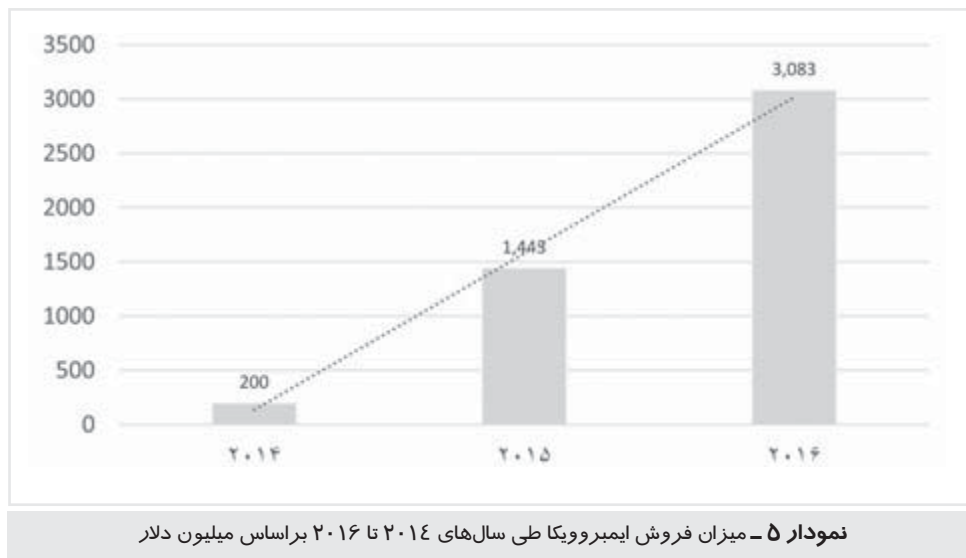
نمودار ۴ - موارد جدید و میزان مرگ ناشی از CLL در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴

مقدار مصرف توصیه شده ایبروتینیب برای CLL به میزان ۴۲۰ میلی گرم در روز به صورت خوراکی در یک زمان مشخص با آب می باشد (جدول ۱). ایبروتینیب به صورت کپسول مات سفید ۱۴۰ میلی گرم در بسته های ۹۰ عددی (۹۸۴۰ دلار) و ۱۲۰ کپسول در هر بطری (۱۳۱۲۰ دلار) موجود می باشد، قیمت متوسط واحد عمده فروشی آن ۱۰۹/۳۳ دلار به ازای هر کپسول است. از سوی دیگر، برخی منابع قیمت این دارو را در بسته های ۹۰ عددی (۱۱,۵۹۹/۴۴ دلار) و بطری ۱۲۰ کپسولی

عملکرد BTK به وجود آمد، سپس فارماسیکلیکس (Pharmacocyclics) 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 برنامه ریزی کرد. با این حال، میزان فروش واقعی این دارو در سال ۲۰۱۵، ۱,۴۴۳ میلیارد 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
خوراکی و به صورت یک جا	۴۲۰ میلی گرم (سه کپسول)	مداوم	Chronic Lymphocytic Leukaemia
خوراکی 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 ترومبوز ورید (DVT) و آمبولی ریوی (PE) تصویب شد. این دارو در یک سرمایه گذاری مشترک توسط شرکت داروسازی فایزر (Pfizer) و بریستول - مایرز اسکویبز (Bristol-Myers Squibb's) توسعه یافت.

میزان شیوع فیبریلاسیون دهلیزی (AF) در کشورهای توسعه یافته ۲-۱/۵ درصد است و انتظار می رود که این میزان، با توجه به پیر شدن جمعیت، رو به افزایش رود. مهم ترین عارضه مرتبط با AF سکتة مغزی می باشد که بار قابل توجهی بر بیمار،

ذکر می کنند، 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 ضد انعقادی برای درمان حوادث ترومبوآمبولیک وریدی است. این داروی خوراکی مهارکننده مستقیم فاکتور Xa می باشد. آپیکسابان در اروپا در سال ۲۰۱۲ به تصویب

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

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

اگر چه درمان با آنتاگونیست ویتامین K (VKA) (به‌عنوان مثال وارفارین) مدت زیادی است که تکیه‌گاه اصلی درمان برای پیش‌گیری از ترومبوز (thromboprophylaxis) در بیماران مبتلا به AF شده (کاهش خطر سکنه مغزی تا ۶۵ درصد)، همراه با محدودیت‌های متعددی، از جمله طیف درمانی باریک، نیاز به نظارت بر انعقاد در باقی عمر، خطر خونریزی و تداخل‌های بالقوه دارویی و مواد غذایی می‌باشد.

توسعه داروهایی که به‌طور مستقیم فاکتور Xa (آپیکسابان، ریواروکسابان) یا ترومبین (etexilate dabigatran) را مهار می‌کنند، نشان‌دهنده پیشرفت مهمی در پیشگیری از سکنه مغزی و آمبولی سیستمیک در بیماران مبتلا به AF می‌باشد.

آپیکسابان خوراکی مهارکننده مستقیم، بسیار انتخابی و برگشت‌پذیر فاکتور Xa است. این فاکتور مسؤوّل تبدیل پروترومبین به ترومبین می‌باشد. ترومبین آنزیم نهایی در آبشار انعقادی و مسؤوّل تشکیل لخته فیبرینی است. آپیکسابان با اتصال به جایگاه فعال فاکتور Xa، این فاکتور را مهار می‌کند و در نتیجه، باعث کاهش تولید ترومبین و توسعه ترومبوز می‌شود.

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

می‌شد. اگر چه آپیکسابان باعث طولانی شدن INR، زمان پروترومبین (PT) و زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT) می‌گردد، تغییرات در این آزمون‌ها در مقادیر مصرف درمانی آپیکسابان معمولاً متوسط، متغیر و برای اندازه‌گیری فعالیت ضدانعقادی آپیکسابان مفید نیست.

در بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی یا سندروم‌های حاد کرونری، آپیکسابان شاخص‌های تولید ترومبین و تشکیل فیبرین را به‌صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد.

اگر چه آپیکسابان هیچ تأثیر مستقیمی بر تجمع پلاکتی در شرایط آزمایشگاهی ندارد، به‌طور غیرمستقیم تجمع پلاکتی مهار ناشی از ترومبین را و فعالیت ضدترومبوز و ضدانعقاد مستقیم آن بدان معنی است که آپیکسابان ممکن است در پیشگیری و درمان ترومبوز وریدی و شریانی مفید باشد. با این حال، مطالعه‌های بیشتری در مورد اثر آپیکسابان در ترومبوز شریانی مورد نیاز است.

در واقع، آپیکسابان دارای فعالیت ضدترومبوز با حفظ هموستاز، در مدل‌های حیوانی ترومبوز وریدی یا شریانی، می‌باشد. در نتیجه، کارآزمایی‌های بالینی بیانگر فعالیت ضدترومبوزی این دارو در گروه‌های مختلف بیماران هستند، از جمله در پیشگیری حوادث ترومبوآمبولیک وریدی در بیماران که جراحی جایگزینی مفصل ران و زانو انجام داده‌اند. اگر چه آپیکسابان به ارزیابی رایج ضدانعقادی نیاز ندارد، روشی (روش سنجش Rotachrom anti-FXA) در دسترس است که ممکن است در شرایط استثنایی (به‌عنوان مثال، هنگامی که مایل به ارزیابی میزان

خونریزی بالا می‌رود.
داروهای فعلی آنتی‌ترومبوتیک به سه نوع عمده طبقه‌بندی می‌شوند:

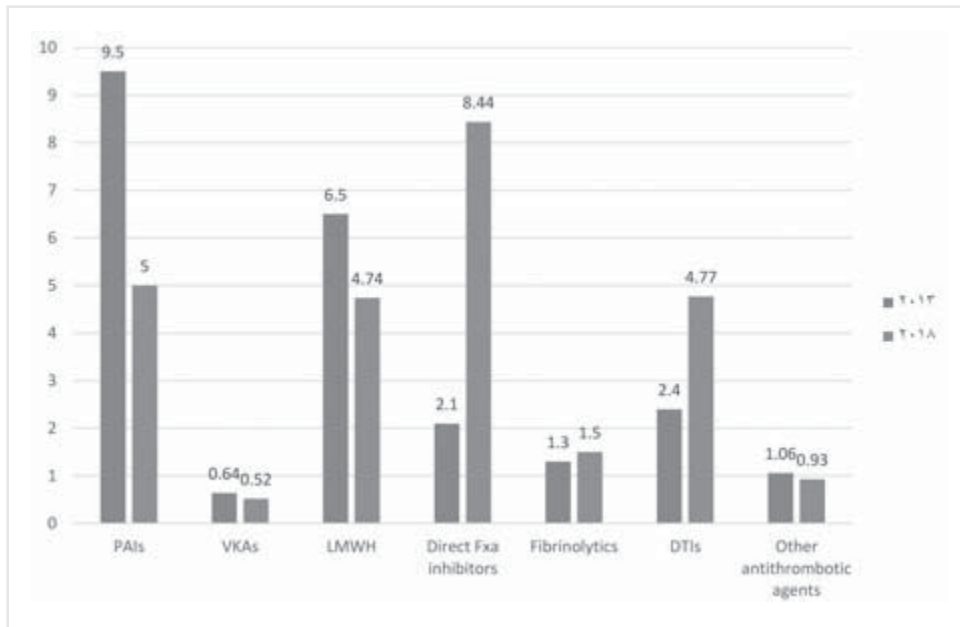
- ۱ - بازدارنده‌های تجمع پلاکتی (PAIs)
- ۲ - فیبرینولیتیک‌ها (fibrinolytics)
- ۳ - ضدانعقادها.

بازدارنده‌های تجمع پلاکتی با انسداد گیرنده‌های سطحی پلاکت از لخته شدن خون جلوگیری به عمل می‌آورند و به‌طور عمده برای درمان طولانی مدت ترومبوز 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 (به‌عنوان مثال، انوکسپارین سدیم، هپارین) و یا با عوامل ضدپلاکتی (به‌عنوان مثال، آسپیرین و یا کلوپیدوگرل) به‌طور کلی فعالیت‌های ضدترومبوز بدون افزایش زمان



نمودار ۶ - میزان فروش گروه‌های گوناگون داروهای آنتی‌ترومبوتیک در سال ۲۰۱۳ و ۲۰۱۸
(پیش‌بینی) (میلیون دلار) LMWH: Low molecular weight Heparin

آنتی‌ترومبوتیک 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) (۲۰-۱۷).

آنتاگونیست ویتامین K (VKAs)، مهارکننده مستقیم ترومبین (DTIs) و مهارکننده مستقیم فاکتور Xa (FXa) هستند. 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. Krznaric 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.