

**ЗАВИСИМОСТЬ РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИАГНОСТИКУМОВ
ДЛЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь¹,
УО «Витебский государственный медицинский университет»²,
Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро³*

На основании литературных и собственных данных показано, что широкое использование эффективных лекарственных средств на основе моноклональных антител в Республике Беларусь, стало возможным благодаря внедрению в практику морфологических исследований новообразований с 2008 г. иммуногистохимического определения маркеров необходимых для назначения таргетной терапии. Наиболее часто, эти исследования, используются при раке молочной железы и лимфопролиферативных заболеваниях. Наряду с ростом потребления импортных лекарственных средств для задач онкологии 2,8 раза в денежном выражении, отмечено увеличение расходов на иммуногистохимию за период 2010—2014 гг., более чем в 10 раз. В 2016 г., в связи с приходом на рынок иммуногистохимических диагностикумов новых фирм дистрибьюторов, цена их существенно снизилась. Однако, во зникли вопросы отладки методик и проведении сертификации иммуногистохимических исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимические исследования.

A. Yu. Krylov, E. Yu. Krylov, Yu. V. Krylov

DEPENDENCE OF THE MARKET FOR ANTI DRUGS BASED ON MONOCLONAL ANTIBODIES FROM USE DIAGNOSTICUM FOR IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH IN BREAST CANCER IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Based on the literature and our own data shows that the widespread use of effective drugs based on monoclonal antibodies in the Republic of Belarus, made possible by the introduction of the practice of morphological studies of tumors from 2008 immunohistochemical determination of markers required for the appointment of targeted therapy. Most often, these studies are used in breast cancer and limfoproliferatinyh diseases. Along with increased consumption of imported drugs for oncology tasks 2.8 times in terms of money, on an increase in the period 2010—2014 immunohistochemistry costs., more than 10 times. In 2016., due to the arrival on the market of new firms immunohistochemical diagnostics distributors, their price has dropped significantly. However, there is a question of methods of debugging and the certification of immunohistochemical studies.

Key words: breast cancer, immunohistochemical researches.

Актуальность

В статье Моисеевой А. М. и соавторов (2016 г.) изучены ассортимент и динамика продаж лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител (МАТ) на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2008—2015 гг., проведена его структуризация, на основании которой выделены препараты, наиболее востребованные в клинике. Объем продаж за указанный период составил около 125,4 млн. долларов США; 90,1% от этой суммы составили продажи противоопухолевых препаратов МАТ. Все препараты МАТ, представленные на фармацевтическом рынке Беларуси, импортные. Наибольшие объемы продаж имеют препараты для лечения онкологических заболеваний — «Герцептин» (45,7% в денежном и 34,3% в натуральном выражении), «Мабтера» (27,3% и 30,6%, соответственно), «Авастин» (15,3% и 19,3%, соответственно). Средняя цена препарата составляла 1342,45 доллара США за упаковку. К концу 2014 г. продажи препаратов МАТ в денежном выражении выросли в 2,8 раза, в натуральном — в 3,2 раза по сравнению с 2008 г.

Основным направлением терапевтического использования моноклональных антител является онкология, где используется более половины зарегистрированных препаратов МАТ. Доля продаж противоопухолевых МАТ составляет подавляющую часть рынка: 90,1% в денежном и 88,6% в натуральном выражении. Применение моноклональных антител является в настоящее время эффективной формой иммунотерапии онкологических заболеваний. Все препараты МАТ, представленные на фармацевтическом рынке Беларуси, импортные. Среди основных стран-производителей препаратов на основе МАТ можно выделить США и Швейцарию [1]: наибольшие объемы продаж имеют препараты для лечения онкологических заболеваний при

РМЖ — «Герцептин» (45,7 % в денежном и 34,3% в натуральном выражении) [2].

Не умаляя достоинств статьи выше приведенных авторов отметим, что ими упущен очень важный и достаточной емкий сегмент рынка использования МАТ, а именно, диагностических препаратов для ИГХ исследования новообразований, и в частности РМЖ.

Цель исследования. Анализ зависимости рынка противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител от использования диагностикомов для иммуногистохимического исследования при раке молочной железы в Республике Беларусь.

Материал и методы

В работе использованы данные статистического сборника А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, А. А. Евмененко, Л. Ф. Левин под редакцией О. Г. Суконко «25 лет против рака: успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси», Минск 2016 г. [3], публикация Моисеева А. М., Моисеев Д. В., Веремчук О. А., Лукашов Р. И., Сяхин Д. А. «Препараты моноклональных антител в Республике Беларусь», 2016 г. [2], отчеты патологоанатомических организаций о результатах и стоимости ИГХ диагностики, данные республиканского канцер-регистра.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что авторы статьи начали анализ потребления лекарственных средств на основе МАТ с 2008 г., когда в Республике Беларусь началось широкое внедрение ИГХ исследований при РМЖ, на основе результатов которого, только и возможно назначение Герцептина и его аналогов. Этим по-видимому и обусловлено 64 место по потреблению Герцептина на 1 млн. населения в странах мира в 2008 г. (Российская Федерация 71 место [4].

Таблица 1. Препараты МАТ, используемые при лечении рака молочной железы в Республике Беларусь в 2008—2015 гг.

Препарат	Активное вещество	Формы выпуска и производитель	Показания к применению
Авастин (бевацизумаб)	Гуманизированные МАТ к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 400 мг/16 мл № 1, 100 мг/4 мл № 1, «F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария), «Genentech Inc» (США)	Метастатический колоректальный рак, рак молочной железы , рак легкого, почечно-клеточный рак
Герцептин (трастузумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1) к внеклеточному домену рецептора эпидермального роста фактора человека 2 типа (HER-2) на опухолевых клетках	Порошок для приготовления раствора для инъекций 440 мг № 1, 150 мг №1, «F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария)	Рак молочной железы , яичника, предстательной железы, желудка, легких с гиперэкспрессией HER-2 на опухолевых клетках
Перьета (пертузумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1) к внеклеточному домену рецептора эпидермального ростового фактора человека 2 типа (HER-2) на опухолевых клетках	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 420 мг/14 мл №1, «Roche Diagnostics GmbH» (Германия)	Рак молочной железы

Из статьи Моисеевой А. М. и соавторов [3].

По результатам ИГХ исследования определяется выбор направления лекарственной терапии прооперированных пациенток с РМЖ. Трастузумаб назначается при гиперэкспрессии HER2/neu, гормональная терапия при наличии экспрессии ER и PR. При трижды негативном раке (ТНРМЖ), когда отсутствует экспрессия рецепторов гормонов и HER-2 (ER-, PR-, HER2/neu-), терапия трастузумабом

и гормональная не эффективны, отмечается плохой прогноз, применяется агрессивная терапия цитостатиками. Таким образом, ИГХ исследования относится к фармакодиагностике, поскольку на основании их результатов назначается таргетная терапия [4].

Результаты оценки иммуногистохимической степени экспрессии HER2/neu представлены в таблице 2.

Таблица 2. Степень экспрессии HER2/neu при инфильтрирующем раке молочной железы в Витебской, Гродненской, Гомельской и Могилевской областях за 2010–2014 гг.

Степень экспрессии	Витебская область	Гродненская область	Гомельская область	Могилевская область	Всего
Score 0	466 (37,6%)	376 (19,3%)	1407 (42,5%)	1199 (57,6%)	3448 (40,2%)
Score 1+	339 (27,4%)	889 (45,7%)	872 (26,3%)	133 (6,4%)	2233 (26%)
Score 2+	216 (17,4%)	133 (6,8%)	397 (12%)	180 (8,7%)	926 (10,8%)
Score 3+	218 (17,6%)	549 (28,2%)	637 (19,2%)	569 (27,3%)	1973 (23%)
Всего	1239	1947	3313	2081	8580
Количество пациенток ¹ / % ²	2543 (48,7%)	2200 (88,5%)	3074 (108%)	2248 (92,6%)	10065 (85,2%)

Примечание: ¹ – количество пациенток по данным канцер-регистра; ² – процент охвата заболевших РМЖ ИГХ исследованием HER2/neu.

Анализ данных таблицы показывает, что процент гиперэкспрессии HER2/neu (score 3+), при которой показано лечение трастузумабом, в Витебской, Гродненской, Гомельской и Могилевской областях составил соответственно – 17,6% (218 пациенток), 28,2% (549 пациенток), 19,2% (637 пациентки) и 27,3% (569 пациенток), в среднем – 25,3%.

Стоимость ИГХ исследований в регионах на основе товарно-транспортных накладных представлена в таблицах 3–5. Общая сумма затрат за указанный период составила 688 226 евро. Следует отметить, что за 2010–2014 гг. во всех бюро наблюдался значительный ежегодный рост затрат на гистохимические исследования. Это связано с рядом обстоятельств. Во-первых, с увеличением больных, которым требуется его проведение. Во-вторых, с внедрением в практику новых гистохимических маркеров,

необходимых для дифференциальной диагностики. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что за период 2010–2014 гг. суммы, затраченные на ИГХ исследования в трех бюро значительно отличаются. Сумма затраченная Витебским бюро составила 302 514 евро, Могилевским 144 629,4 евро, Гродненским 97 150,5. В Витебском бюро для диагностики Her2 при РМЖ использованы реактивы, закупленные у фирмы Тосилена (единственного дистрибьютера фирмы DAKO). Реактивы этой фирмы используются во многих ИГХ лабораториях и считаются «золотым» стандартом. Витебское бюро сертифицировано в международном центре ИГХ исследований «Nordik» (Дания).

Сумма затрат на ИГХ исследования в Могилевском бюро была ниже, чем в Витебском бюро 144 629. Это связано с тем, что в отдельные годы закупались концентраты антител. Бюро пока не сертифицировано.

Таблица 3. Затраты на ИГХ исследования Витебского областного клинического патологоанатомического бюро в 2010–2016 гг.

	Сумма за год	Курс евро на 01.01.	Сумма в евро	%, в евро
2010 г.	77 843 879	4 094,37	19 012	100%
2011 г.	247 172 250	3 999,3	61 804	326%
2012 г.	331 898 033	10 800	30 731	162%
2013 г.	1 103 846 562	11 340	97 941	515%
2014 г.	1 216 770 328	13 080	93 025	489%
2015 г.	1 625 778 247	14 460	112 433	591%
2016 г.	700 059 43	22 221	31 545	166%
Итого:	4 610 315 242		446 491	

Примечание: за период 2010–2014 гг. сумма в евро составила 302 513.

Таблица 4. Затраты на ИГХ исследования Могилевского бюро в 2010–2014 гг.

	Сумма за год	Курс евро на 01.01.	Сумма в евро	%, в евро
2010 г.	26 681 796	4094,37	6517	100%
2011 г.	273 381 233	3999,3	68357	1048%
2012 г.	214 688 768	10 800	19878	305%
2013 г.	565 604 112	11 340	49877	766%
2014 г.	–	13 080		
Итого:	1 080 355 909		144 629	

Примечание: за период 2010–2014 гг. сумма в евро составила 144 629.

Сумма затрат Гродненского бюро составила 97 150 евро. Это связано с тем, что значительная часть ИГХ реактивов была получена по грантам для выполнения научных исследований на текущем материале биопсий при РМЖ, совместно с польскими учеными.

В 2010 г. сумма затрат на ИГХ исследование по Витебской, Могилевской, Гродненской областях составила 49534 евро, за 2010–2014 г. — 544292 евро, т.е. увеличилась более чем в 10 раз.

В 2016 г. в связи с отсутствием регистрации фирмы «Тосилена» в РБ за счет электронных аукционов значительно снизилась цена ИГХ препаратов.

22.07.2015 г. стоимость одного иммуногистохимического набора для определения HER-2 фирмы «DACO» дистрибьютор в Республики Беларусь фирма «Тосилена» = 56.753.751 млн. бел.руб. до номинации, одно исследование = 1.621.535 бел.руб., в евро = 97.595, в долларах = 106.701.

Таблица 5. Затраты на ИГХ исследования Гродненского бюро в 2010–2014 гг.

	Сумма за год	Курс евро на 01.01.	Сумма в евро	%, в евро
2010 г.	98 286 900	4094,37	24 005	100%
2011 г.	—	—	—	—
2012 г.	155 335 051	10 800	14 383	60%
2013 г.	666 363 362	11 340	58 762	244%
2014 г.	—	—	—	—
Итого:	919 985 313		97 150	

П р и м е ч а н и е: за период 2010–2014 гг. сумма в евро составила 97 150.

26.09.2016 г. ООО «Медбиоаенс» поставила в Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро стоимость одного иммуногистохимического набора фирмы «BioGenex» по определению HER-2/neu одно исследование = 24.739 млн. бел. руб., в евро = 11.430, в долларах = 12.804.

Вместе с тем, поставленные этой фирмы наборы HER-2 до настоящего времени проходят методическую доработку и требуют сертификации в международном центре иммуногистохимии «Nordik».

Таким образом, широкое использование эффективных лекарственных средств на основе моноклональных антител в Республике Беларусь, стало возможным благодаря внедрению в практику морфологических исследований новообразований с 2008 г. иммуногистохимического определения маркеров необходимых для назначения таргетной терапии. Наиболее часто, эти исследования, используются при раке молочной железы и лимфопролиферативных заболеваний. Наряду с ростом потребления импортных

лекарственных средств для задач онкологии 2,8 раза в денежном выражении, отмечено увеличение расходов на иммуногистохимию за период 2010-2014гг., более чем в 10 раз. В 2016г. в связи с приходом на рынок ИГХ диагностикумов, новых фирм дистрибьюторов, цена их существенно снизилась. Однако, возникли вопросы отладки методик и проведении сертификации.

Литература

1. Цыбина, А. Атака моноклонов / А. Цыбина // Коммерсант. ги. Медицина. — 2013. — 3 окт. (№ 180). — С. 28.
2. Океанов А. Е., П. И. Моисеев, А. А. Евмененко, Л. Ф. Левин под редакцией О. Г. Суконко / «25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси» / Минск 2016 г. — С. 415.
3. Моисеева, А. М., Моисеев Д. В., Веремчук О. А., Лукашов Р. И., Сяхин Д. А. / «Препараты моноклональных антител в Республике Беларусь» / Журнал ВГМУ, 2016 г. Том 15(1). — С. 85–92.
4. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика в онкологии / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аринина. — М. : ШИКО, 2011. — 420 с.

Поступила 12.12.2016 г.