

ГЛОБАЛЬНЫЙ РЫНОК МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ: ПРОДАЖИ, ЦЕНЫ, ПОТРЕБНОСТЬ

Д. А. Уваров

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия

Биофармацевтика – одна из наиболее наукоемких отраслей. Ежегодно расходуется огромное количество средств на прикладные исследования по созданию и коммерциализации новых лекарственных средств. Многие фармацевтические компании стараются иметь в продуктовой линейке или в пайплайне препараты на основе моноклональных антител – класса биотехнологических препаратов, направленных на борьбу с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями и действующих по принципу таргетной терапии. Ввиду большого интереса к биофармацевтической промышленности со стороны предпринимателей, государства и науки любые современные данные о том, что происходит внутри рынка, могут быть полезны для формирования адекватной картины происходящего и для принятия управленческих решений на государственном и частном уровне. В статье актуализированы данные по мировым продажам препаратов на основе моноклональных антител. Кроме денежного выражения объема продаж, автором приведены результаты расчетов натурального объема реализованной продукции, основанные на ценовом анализе продуктов. Статья содержит ранжированный по объему продаж список зарегистрированных на рынках Европейского союза и США препаратов. Анализ цен на препараты с поправкой на дозировку выявил наиболее дорогие и наиболее дешевые препараты в своем классе. Информация о натуральном объеме реализованного препарата позволяет понять масштаб производства того или иного препарата.

Ключевые слова: биофармацевтика, фармацевтический рынок, моноклональные антитела, биоаналоги, биосимиляры, продажи, биотехнологии, таргетная терапия, бигфарма, отрасли, инновационное производство.

GLOBAL MARKET OF MONOCLONAL ANTIBODIES: SALES, PRICES, DEMAND

Danila A. Uvarov

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Bio-pharmaceutics is one of the most science-intensive industries. Annually a lot of money is spent on applied research aimed at development and commercialization of new medications. Many pharmaceutical companies try to have in their product line or pipeline drugs on the basis of monoclonal antibodies, i.e. a class of biotechnological preparations that are used to combat oncologic and autoimmune diseases and are based on target therapy principle. Because of the high interest in bio-pharmaceutical industry on the part of businessmen, state and science any advanced data dealing with the situation inside the market can be useful for shaping the adequate picture of the present day condition and for making managerial decisions on state and private level. The article provides information about global sales of preparations based on monoclonal antibodies. Apart from sales in terms of money the author calculates the natural volume of products being sold based on price analysis of products. The article gives a list of preparations registered on EU and US markets rated by their sales. By analyzing preparation prices corrected to dosage it was possible to find the most expensive and the cheapest medications in their class. Information concerning the natural volume of drug being sold can help understand the scale of preparation production.

Keywords: bio-pharmaceutics, pharmaceutical market, monoclonal antibodies, bio-analogues, bio-similars, sales, biotechnologies, target therapy, bigpharma, industries, innovation production.

Введение

Мировой биофармацевтический рынок стремительно развивается последние несколько десятиле-

тий. Это происходит во многом благодаря появлению препаратов нового типа – моноклональных антител, позволяющих проводить таргетную терапию онкологиче-

ских или аутоиммунных заболеваний. Моноклональные антитела получают путем ферментации специально созданной культуры клеток (клеточных линий), которые способны выделять необходимую субстанцию – в данном случае антитела. После ферментации антитела выделяются из культуральной жидкости и проходят процедуру тщательной очистки от остальных элементов клеточной культуры. В результате очистки и розлива субстанции получается готовый препарат [7].

Биофармацевтический сегмент в целом растет быстрее (10% в год), чем весь фармацевтический рынок (6% в год), при этом этот рост во многом обеспечивается за счет моноклональных антител. Размер биофармацевтического рынка составляет около 240 млрд долларов¹. Половину от него составляют препараты таргетной терапии, что делает их интересными объектами для исследования.

Изучением биофармацевтической отрасли занимаются многие авторы [10], исследующие бизнес-модели (RIPCO, FIPCO, NRDO и др.) на биофармацевтическом рынке. Ряд авторов исследует влияние на рынок выхода биоаналогичных препаратов [1], в частности, они обращают внимание на барьеры, с которыми сталкиваются биоаналоги на европейском рынке: сложность в привлечении пациентов в клинические исследования, конкуренция с монополистом, отсутствие механизма автоматической замены оригинального препарата на биоаналоги.

Другие авторы [4] отмечают высокую степень фрагментации в биофармацевтической отрасли и стремление компаний к монополизации всего рынка через слияния и поглощения. Авторы приводят в качестве аргумента данные о том, что всего 10 компаний контролируют 44% мировой

отрасли, 20 следующих компаний владеют еще 31% рынка, а оставшиеся 25% рынка разделены между остальными компаниями. Однако, по мнению авторов, это соотношение меняется в пользу уменьшения доли крупнейших компаний в общем рынке.

Большое внимание исследователи уделяют построению экономических производственных моделей для биофармацевтической отрасли [6]. Сравнивая варианты производственных сценариев по различным аспектам, таким как требуемое количество персонала, объем и количество биореакторов, количество производственных циклов, капитальные затраты на строительство завода, годовая мощность производственной площадки, в конечном итоге авторы получают величину себестоимости производства.

В ряде работ показана роль интеллектуальной собственности в биофармацевтической отрасли [5]. В частности, отмечаются стимулы, поощряющие ведение разработок в области прикладных медицинских исследований: добавление времени рыночной эксклюзивности, налоговые вычеты, механизмы ускоренной оценки результатов клинических исследований и др.

Ранее предпринимались попытки расчета потребности в моноклональных антителах. К примеру, в 2013 г. было произведено около 8,18 тонн моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих [3]. После 2013 г. на рынке появилось еще более 50 препаратов. Кроме того, изменились объемы продаж препаратов, поэтому необходимо их дополнительное исследование.

Методы исследования

Исследование предполагало сбор и обработку информации, касающейся торговых наименований препаратов на основе моноклональных антител, представленных на мировом рынке. За основу списка препаратов были взяты реестры лекарств, зарегистрированных в США² и Европейском

¹ URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/the-global-biopharmaceuticals-market-was-valued-at-usd-237-250-8-million-in-2018--and-is-estimated-to-be-valued-at-usd-388-997-3-million-in-2024--witnessing-a-cagr-of-8-59-300916070.html> (дата обращения: 15.11.2020).

² URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (дата обращения: 15.11.2020).

союзе¹. Далее для каждого препарата были определены ключевые характеристики: международное непатентованное название, источник антитела, мишень, производитель. Информация бралась из документации препаратов (Package insert), расположенных на сайтах регуляторов США и Европейского союза.

Данные об объеме продаж лекарств были взяты из годовых отчетов (Annual report) компаний за 2019 г. В ходе исследования не удалось получить информацию об объеме продаж препаратов, которыми владеют частные компании, однако наиболее значимые для исследования препараты в анализе представлены.

Стоимость и дозировка лекарств получены с помощью сервисов GoodRX² и Drugs.com³. В ходе исследования были оценены натуральные объемы производства (в килограммах) моноклональных антител. Для этого стоимость препаратов была приведена к единому знаменателю – доллар/грамм. Основой для расчета этого показателя послужила информация о стоимости и объеме одной упаковки продукта. Натуральный объем реализованных препаратов рассчитывался как частное продаж препарата и его цены за грамм.

Продажи препаратов на основе моноклональных антител

Количество препаратов, зарегистрированных в регуляторных органах США и ЕС, составляет 130 наименований, которые включают оригинальные препараты и биоаналоги, а также моноклональные антитела и их фрагменты, конъюгаты моноклональных антител и некоторые другие нестандартные варианты препаратов. Из 130 торговых наименований 29 являются биосимилярами, 10 из 102 оригинальных препаратов являются конъюгатами

антител (ADC), еще 3 препарата содержат биспецифические антитела, 6 лекарств представляют собой фрагменты моноклональных антител.

Всего в 2019 г. публичные компании реализовали препаратов на основе моноклональных антител на 121,8 млрд долларов (в 2018 г. объем всего рынка подобных препаратов составлял 115,2 млрд долларов [9]). Среди 65 препаратов, по которым предоставляется информация о годовых продажах, самым продаваемым оказалась «Хумира», занимающая первое место по продажам на протяжении долгого времени. Продажи оригинального адалимумаба составили 19,269 млрд долларов.

Второе место принадлежит «Китруде», продажи которой составили 11,084 млрд долларов. Стоит отметить, что за год продажи данного препарата выросли практически на 4 млрд долларов (55%) по сравнению с 2018 г. Затем следуют лекарства с продажами около 7 млрд долларов – «Опдиво» и «Авастин». Ниже в списке наиболее популярных препаратов следуют «Герцептин», «Ритуксан», «Ремикейд», «Солирис», «Окревус», «Козентикс», «Перьета» и др. (табл. 1).

Среди препаратов с наименьшим объемом продаж чаще всего встречаются вышедшие в 2018–2019 гг. лекарства, которые не успели пока нарастить продажи до средних величин. Они представлены как биоаналогами («Мваси», «Канджинти», «Герцума»), так и оригинальными препаратами. Многие из них уже в первый год продаж сумели аккумулировать немалую выручку: «Такхиро» (626 млн долларов), биоаналог «Труксима» (387 млн долларов), «Аджови» (347 млн долларов), «Крисвита» (298 млн долларов) и др.

Отдельно можно выделить препараты, продажи которых существенно выросли в 2019 г. Наибольшая положительная динамика (кроме «Китруды») достигается у «Гемлибры», продажи которой выросли за год на 533%, далее следуют «Дюпиксент» (152%, или около 1,4 млрд долларов), «Тецентрик» (149%, или 1,1 млрд долларов),

¹ URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_views_fulltext (дата обращения: 15.11.2020).

² URL: <https://www.goodrx.com> (дата обращения: 16.11.2020).

³ URL: <https://www.drugs.com/price-guide/> (дата обращения: 16.11.2020).

«Имфинзи» (132%, или 0,8 млрд долларов). жи которого возросли на 62% (1,4 млрд долларов).
Также нужно отметить «Окревус», прода-

Т а б л и ц а 1

Продажи препаратов на основе моноклональных антител

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Первое появление на рынке	Глобальные продажи (2018), млн долл.	Глобальные продажи (2019), млн долл.	% продаж от 2018 г.	Терапевтическая мишень
Humira	Adalimumab	2002	19 936,0	19 169,00	96	TNF
Keytruda	Pembrolizumab	2014	7 171,0	11 084,00	155	PD-L1
Opdivo	Nivolumab	2014	6 735,0	7 204,00	107	PD-1
Avastin	Bevacizumab	2004	6 712,0	7 119,32	106	VEGF-A
Stelara	Ustekinumab	2009	5 156,0	6 316,00	122	IL-12, IL-23
Herceptin	Trastuzumab	1998	6 842,4	6 078,55	89	HER2
Rituxan/MabThera	Rituximab	1997	6 617,0	4 922,00	74	CD20
Remicade	Infliximab	1998	5 908,0	4 791,00	81	TNF
Soliris	Eculizumab	2007	3 563,0	3 946,40	111	Aquaporin-4
Lucentis	Ranibizumab	2006	3 671,8	3 923,96	107	VEGF-A
Ocrevus	Ocrelizumab	2017	2 305,9	3 732,28	162	CD20
Cosentyx	Secukinumab	2015	2 837,0	3 551,00	125	IL-17A
Perjeta	Pertuzumab	2012	2 717,5	3 545,07	130	HER2
Entyvio	Vedolizumab	2014	2 470,2	3 185,91	129	α4β7 integrin
Xolair	Omalizumab	2003	2 912,8	3 153,89	108	IgE
Simponi/Simponi Aria	Golimumab	2009	2 977,0	3 018,00	101	TNFα
Darzalex	Daratumumab	2015	2 025,0	2 998,00	148	CD38
Prolia	Denosumab	2011	2 291,0	2 672,00	117	RANKL
Actemra	Tocilizumab	2009	2 116,8	2 326,13	110	IL-6α
Dupilixent	Dupilumab	2017	923,3	2 323,15	252	IL-4Rα, IL-13
Xgeva	Denosumab	2010	1 786,0	1 935,00	108	RANKL
Cimzia	Certolizumab pegol	2008	1 705,2	1 917,66	112	TNF
Tysabri	Natalizumab	2004	1 864,0	1 892,20	102	α4 integrin
Tecentriq	Atezolizumab	2016	756,6	1 887,28	249	PD-L1
Yervoy	Ipilimumab	2011	1 330,0	1 489,00	112	CTLA-4
Imfinzi	Durvalumab	2017	633,0	1 469,00	232	PD-L1
Kadcyla	Ado-trastuzumab emtansine	2013	959,4	1 402,12	146	HER2
Hemlibra	Emicizumab	2017	219,5	1 389,04	633	coagulation factor VIII
Taltz	Ixekizumab	2016	937,5	1 367,00	146	IL-17A
Nucala	Mepolizumab	2015	748,8	983,00	131	IL-5
Cyramza	Ramucirumab	2014	821,4	924,00	112	VEGFR2
Benlysta	Belimumab	2011	629,1	785,00	125	BlyS
Vectibix	Panitumumab	2006	691,0	744,00	108	EGFR
Fasenera	Benralizumab	2017	297,0	704,00	237	CD125 (IL5RA)
Ilaris	Canakinumab	2009	554,0	671,00	121	IL-1β
Repatha	Evolocumab	2015	550,0	661,00	120	PCSK9
Takhzyro	Lanadelumab	2018	-	626,20	-	plasma kallikrein
Gazyvaro	Obinutuzumab	2013	382,2	555,62	145	CD20
Erbitux	Cetuximab	2004	635,3	543,40	86	EGFR
Adcetris	Brentuximab vedotin	2011	476,9	483,60	101	CD30
Zevalin	Ibritumomab tiuxetan	2002	-	483,60	-	CD20
Inflixtra/Remsuma	Infliximab	2013	642,0	453,00	71	TNF
Arzerra	Ofatumumab	2009	-	453,00	-	CD20
Truxima	Rituximab-abbs	2018	-	387,00	-	CD20
Synagis	Palivizumab	1998	1 391,0	358,00	26	RSV
Empliciti	Elotuzumab	2015	247,0	357,00	145	SLAMF7
Ajovy	Fremanezumab-vfrm	2018	-	347,20	-	CGRP ligand
Lemtrada	Alemtuzumab	2013	442,2	314,76	71	CD52
Blinicyto	Blinatumomab	2014	230,0	312,00	136	CD19/CD3 epsilon
Aimovig	Erenumab-aooe	2018	119,0	306,00	257	CGRP receptor
Crysvita	Burosumab-twza	2018	-	298,00	-	FGF23
Praluent	Alirocumab	2015	294,8	288,99	98	PCSK9
Tremfya	Guselkumab	2017	544,0	270,00	50	IL-23
Kanjinti	Trastuzumab	2019	-	226,00	-	HER2
Libtavo	Cemiplimab-rwlc	2018	-	193,80	-	PD-1
Evenity	Romosozumab-aqgg	2019	-	189,00	-	Sclerostin
Emgality	Galcanezumab-gnlm	2018	4,9	163,00	3 327	CGRP ligand
Mvasi	Trastuzumab	2018	-	127,00	-	VEGF-A
Unituxin	Dinutuximab	2015	84,8	113,70	134	GD2
Herzuma	Trastuzumab-pkrb	2018	-	103,90	-	HER2
Kevzara	Sarilumab	2017	97,9	103,00	105	IL-6R
Poteligeo	Mogamulizumab	2012	18,1	99,00	547	CCR4
Cablivi	Caplacizumab-vhdp	2019	-	62,73	-	von Willebrand factor
Lartruvo	Olaratumab	2016	304,7	59,80	20	PDGFR-α
Polivy	Polatuzumab vedotin-piiq	2019	-	51,33	-	CD79b
Ilumya/Ilumetri	Tildrakizumab-asmn	2018	-	20,00	-	p19 subunit of IL-23

Большинство препаратов на рынке показывают рост объемов продаж, однако некоторые имеют отрицательную динамику роста. Так, например, «Синагис» в 2019 г. потерял около 76% от объема продаж, что в денежном эквиваленте равно одному миллиарду долларов. Также серьезно снизились продажи «Ритуксана», который лишился четверти рынка (1,7 млрд долларов). Выручка «Ремикейда» упала на 19% по сравнению с 2018 г. (1,1 млрд долларов). Кроме того, зафиксировано снижение на 11% продаж «Герцептина» (0,8 млрд долларов) и лидера рынка «Хумиры» (на 4%, или 0,78 млрд долларов).

Наиболее кассовыми в 2019 г. оказались антитела к фактору некроза опухоли (TNF), в частности, «Хумира», «Ремикейд»,

«Ремсима» и «Цимзия», которые составляют более 20% от всего рынка моноклональных антител. Препараты «Китруда», «Тецентрик» и «Имфинзи», взаимодействующие с PD-L1, находятся на втором месте, но почти в два раза уступают по совокупному объему продаж – 14,5 млрд долларов. Противоопухолевые антитела, направленные на HER2 («Герцептин», «Герцума», «Кадсила», «Канджинти» и «Перьета»), занимают третью строчку с общими продажами около 11,4 млрд долларов. Практически на том же уровне (11,2 млрд долларов) находятся продажи антител к VEGF-A («Авастин», «Луцентис», «Мваси»). Кроме того, миллиарды долларов тратятся на препараты к CD20, PD-1, IL-12, IL-23, IL-17a, RANKL и др. (рис. 1).

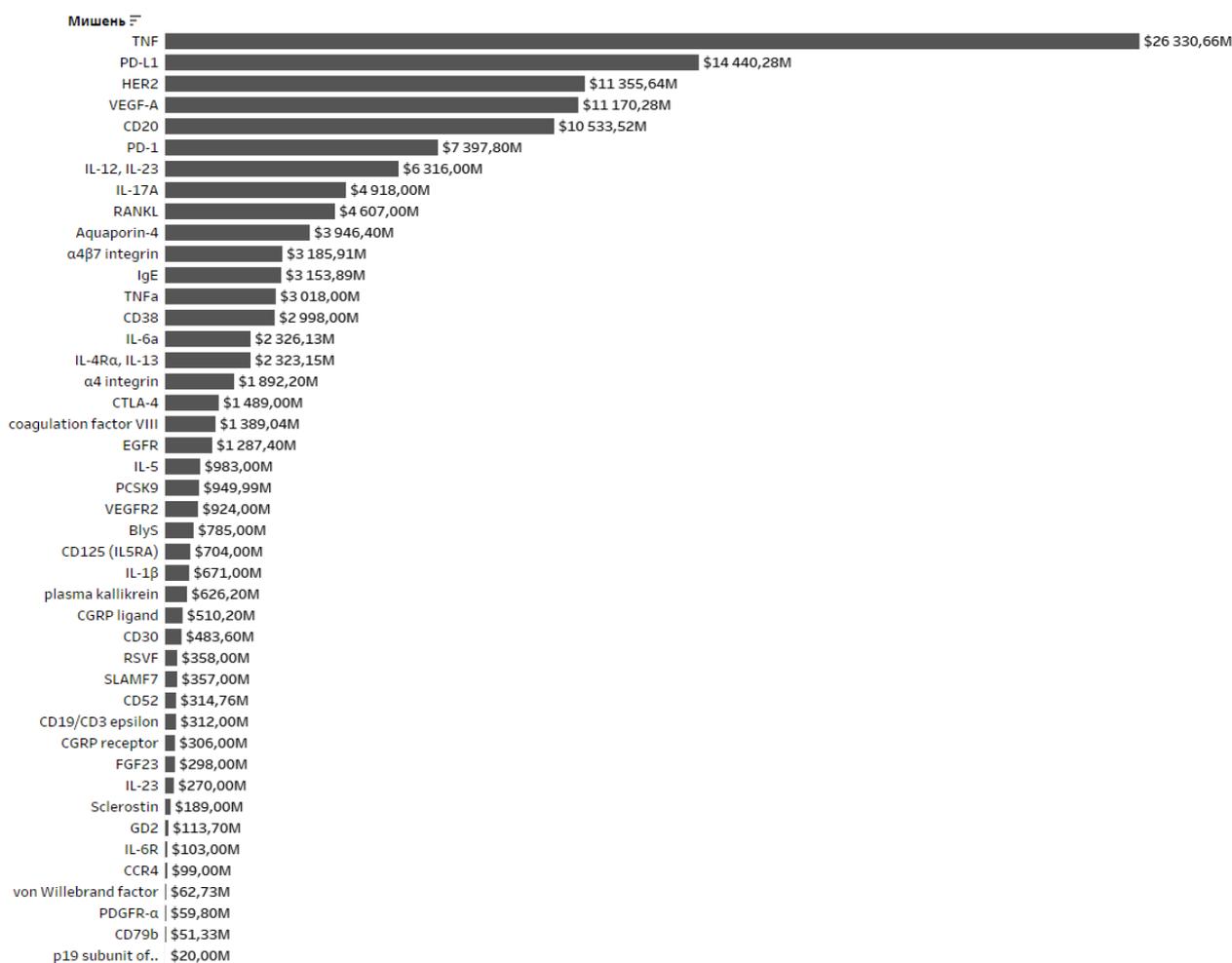


Рис. 1. Продажи препаратов на основе моноклональных антител по терапевтическим мишеням

Самая многочисленная группа препаратов (6 торговых наименований) относится к CD20, из них основной объем продаж обеспечивают «Окревус» и «Ритуксан». Остальные препараты («Арзерра», «Газиваро», «Труксима» и «Зевалин») не имели таких значительных показателей в 2019 г. Препараты, относящиеся к HER2, располагаются на втором месте. Наиболее значимыми являются «Герцептин» и «Перьета». Препараты, относящиеся к фактору некроза опухоли, по количеству находятся на третьем месте (4 наименования). Из них сильно выделяется «Хумира».

По три торговых наименования относятся к терапевтическим мишеням PD-L1 и VEGF-A, по два – к PD-1, IL17a, RANKL, EGFR и др.

Последнее десятилетие оказалось весьма успешным для фармацевтических компа-

ний, которые инвестировали в создание биологических препаратов. Динамика выхода на рынок препаратов на основе моноклональных антител перевернулась в сторону сильного роста в 2011–2014 гг. Если в первые 20 лет существования данной отрасли в год в среднем выпускали 1,55 препарата, то в последние 8 лет данный показатель увеличился до 11 одобренных лекарств в год.

На динамику повлиял выход как биоаналогов, так и оригинальных препаратов. С 2012 г. в странах ЕС и США было одобрено 29 биоаналогов и 70 оригинальных препаратов. Самое большое число препаратов было зарегистрировано в 2017 г. – 23 наименования. В 2018 и 2019 гг. регуляторные органы регистрировали по 18 препаратов, в 2020 г. к ноябрю на рынке появилось 10 новых лекарств (рис. 2).

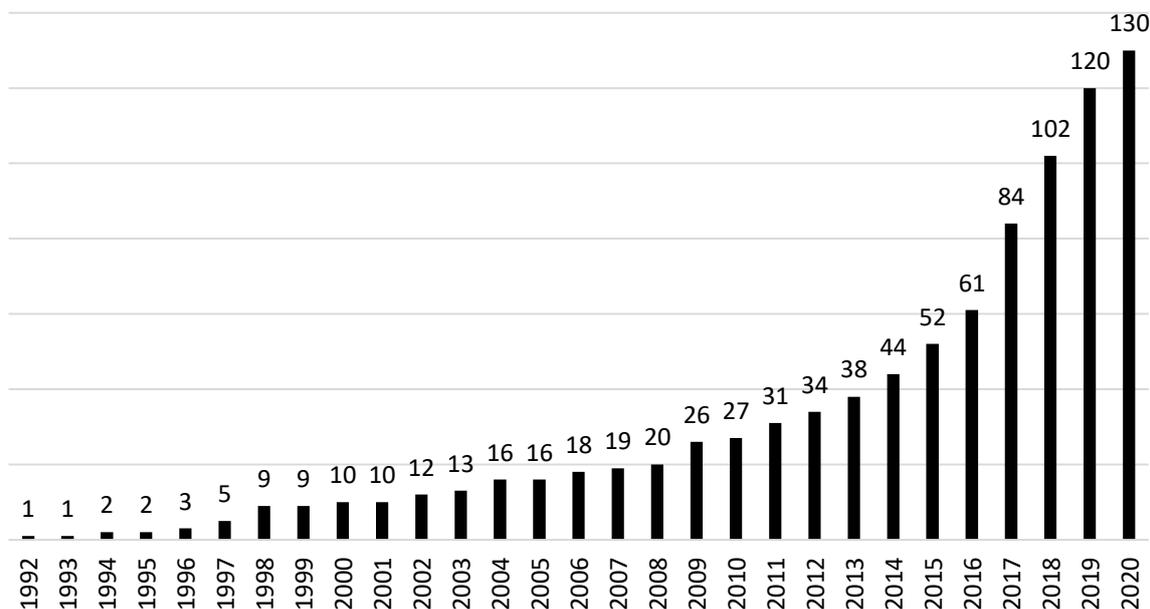


Рис. 2. Количество препаратов на основе моноклональных антител нарастающим итогом

Анализ стоимости препаратов

Одним из промежуточных результатов исследования стал анализ стоимостей моноклональных антител, который позволил оценить разброс цен в данном сегменте. Отдельно рассматривались сегменты стандартных антител и их разновидностей,

включая биспецифичные антитела, конъюгаты и фрагменты. Несмотря на то, что по химическому составу все препараты в своей группе являются разновидностью одной и той же молекулы и имеют практически идентичный процесс производства, особенности их терапевтического

применения сильно различаются. Главным образом это выражается в способе доставки препарата и в дозировке, уникальной для каждого антитела и показания.

Дозировка и цена дозы препарата использовались для расчета единого показателя – долларов/грамм вещества, который позволил определить, какие препараты имеют самую высокую или, наоборот, самую низкую наценку сверх стандартной себестоимости производства одного грамма моноклональных антител (200–250 долл./грамм) [8].

Лекарством с самой высокой стоимостью за один грамм вещества оказалась «Лемтрада», которая применяется для лечения рецидивирующего рассеянного склероза и некоторых других аутоиммунных заболеваний. Рыночная стоимость этого препарата составила 2,14 млн долларов за грамм антител, в то время как одна доза алемтузумаба стоит около 25 тыс. долларов. Стоимость «Лемтрады» сильно выбивается из общего списка – она в три раза выше препарата «Юнитуксин», который находится на втором месте по цене – 709,3 тыс. долларов за грамм и 12,4 тыс. долларов за упаковку. На третьем месте находится «Крисвита» – 364 тыс. долларов за грамм и 3 647 долларов за упаковку.

Также в числе препаратов с наибольшей наценкой оказались «Потелигео», «Фасенра», «Ервой», «Илюмия», «Тремфия», «Иларис» и «Симпони». Данные лекарства имеют стоимость, превышающую 100 тыс. долларов за грамм моноклональных антител. При этом стоит отметить, что стоимость терапии каким-либо препаратом зависит не от граммовой стоимости препарата, а от стоимости одной дозы и годовой потребности в препарате на человека. Так, наиболее дорогим лекарством считается «Солирис», годовая стоимость которого может достигать 500 тыс. долларов¹, а рыночная стоимость грамма экулизумаба со-

ставляет 22,7 тыс. долларов, что гораздо ниже, чем у лидирующих представителей из данного списка.

Препараты с наименьшей наценкой производителя – «Репата» (1 745 долларов за грамм), «Аджови» (2 841 доллар за грамм), «Бенлиста» (4 793 доллара за грамм), а также «Лартруво», «Эмгалити», «Окревус», «Дарзалекс», «Актемра» и др. Медианное значение данной выборки составило 12 287 долларов за грамм, среднее – 88 685,72 доллара с учетом сильно выбивающейся «Лемтрады». Лекарства с наибольшим объемом продаж в 2019 г. – «Хумира», «Китруда», «Опдиво», «Авастин», «Стелара», «Ритуксан» и некоторые другие – оказались в середине списка, их граммовая стоимость колеблется в диапазоне от 9 тыс. до 73 тыс. долларов (табл. 2). Всего в данную выборку вошли 57 препаратов моноклональных антител.

Помимо стандартного формата антител, были проанализированы другие форматы, продажи которых есть в открытом доступе: 4 конъюгата, 2 биспецифичных антитела и 3 фрагмента антител.

Среди конъюгатов наибольшая стоимость оказалась у «Зевалина» (используется для терапии неходжкинской лимфомы), один грамм которого можно приобрести за 18,1 млн долларов, при этом из-за небольшого количества активного вещества в одной дозе и отсутствия необходимости многократного введения препарата его терапевтическая стоимость остается на конкурентном уровне [2]. Цена грамма других конъюгатов существенно ниже, однако все же является высокой по меркам препаратов, представленных в табл. 2.

Два биспецифичных антитела – «Гемлибра» и «Блинцито» – также имеют высокую стоимость, причем последний при пересчете в долларах за грамм оказался препаратом с самой высокой стоимостью за один грамм активной субстанции – 120 млн долларов, притом что одна доза стоит около 4 000 долларов. Подобная разница возникает вследствие того, что «Блинцито» применяется в микрограммо-

¹ URL: <https://www.statnews.com/2019/03/01/ultomiris-innovation-patent-protection/#:~:text=At%20a%20cost%20of%20more,once%20thought%20to%20be%20fatal> (дата обращения: 17.11.2020).

вых масштабах и требует гораздо меньше- препараты из представленных в настоя- го количества вещества, чем любые другие щем исследовании.

Т а б л и ц а 2

Рыночная стоимость грамма моноклональных антител

Торговое наименование	Впервые одобрен	Долл./грамм	Торговое наименование	Впервые одобрен	Долл./грамм
Lemtrada	2013	2 143 998,00	Kevzara	2017	12 140,17
Unituxin	2015	709 314,86	Herceptin	1998	10 909,93
Crysvita	2018	364 784,00	Inflectra/Remsima	2013	9 974,20
Poteligeo	2012	204 292,50	Rituxan/MabThera	1997	9 904,00
Fasenra	2017	168 124,00	Herzuma	2018	9 824,73
Yervoy	2011	156 820,00	Kanjinti	2019	9 253,67
Ilumya/Ilumetri	2018	145 367,60	Aimovig	2018	9 131,71
Tremfya	2017	119 023,00	Evenity	2019	9 118,10
Ilaris	2009	114 041,07	Truxima	2018	8 922,00
Simponi/ Simponi Aria	2009	105 121,00	Avastin	2004	8 415,20
Takhyzo	2018	79 139,37	Dupixent	2017	8 141,10
Taltz	2016	74 373,25	Tecentriq	2016	8 010,11
Humira	2002	72 637,25	Xolair	2003	7 917,60
Keytruda	2014	51 616,00	Imfinzi	2017	7 846,60
Cosentyx	2015	38 631,73	Mvasi	2018	7 167,20
Synagis	1998	33 038,80	Erbitux	2004	7 055,00
Nucala	2015	32 188,40	Gazyvaro	2013	6 951,20
Opdivo	2014	28 862,00	Empliciti	2015	6 789,67
Libtayo	2018	27 171,14	Arzerra	2009	6 331,00
Tysabri	2004	24 710,73	Praluent	2015	6 159,33
Entyvio	2014	23 443,90	Actemra	2009	6 137,00
Soliris	2007	22 732,00	Darzalex	2015	5 896,50
Prolia	2011	22 409,33	Ocrevus	2017	5 658,17
Xgeva	2010	20 543,75	Emgality	2018	5 283,00
Stelara	2009	13 552,00	Lartruvo	2016	5 178,00
Vectibix	2006	13 489,50	Benlysta	2011	4 793,58
Perjeta	2012	13 177,05	Ajovy	2018	2 841,07
Cyramza	2014	12 701,00	Repatha	2015	1 745,71
Remicade	1998	12 287,00			

Препараты «Луцентис», «Цимзия» и «Кабливи» не демонстрируют однозначной направленности в цене за грамм (табл. 3): стоимость одного грамма «Луцентиса» – 4,1 млн долларов, стоимость грамма «Кабливи» – 693 тыс. долларов. Один грамм «Цимзии» стоит 24,2 тыс. долларов, что ближе к средним показателям всей выборки.

Информация об объемах производства моноклональных антител может быть полезна для всесторонней характеристики мировой биофармацевтической отрасли. Вследствие большого разброса дозировок различных препаратов и цен получить достоверную информацию о масштабах производства того или иного лекарства возможно только путем сравнения количества реализованного препарата за год.

Рыночная стоимость одного грамма конъюгатов, фрагментов моноклональных антител и биспецифичных антител

Торговое наименование	Впервые одобрен	Долл./грамм	Международное непатентованное наименование	Формат препарата
Kadcyla	2013	33 027,90	Ado-trastuzumab emtansine	ADC (конъюгат)
Zevalin	2002	18 134 521,88	Ibritumomab tiuxetan	ADC (конъюгат)
Adcetris	2011	179 591,00	Brentuximab vedotin	ADC (конъюгат)
Polivy	2019	111 925,00	Polatuzumab vedotin-piiq	ADC (конъюгат)
Hemlibra	2017	104 919,67	Emicizumab	Bispecific
Blinicyto	2014	119 757 428,57	Blinatumomab	Bispecific
Lucentis	2006	4 103 266,67	Ranibizumab	Fab (фрагмент антитела)
Cimzia	2008	24 217,95	Certolizumab pegol	Fab (фрагмент антитела)
Cablivi	2019	693 700,00	Caplacizumab-yhdp	Fab (фрагмент антитела)

Рынок моноклональных антител в натуральном выражении

В совокупности мировая отрасль моноклональных антител произвела в 2019 г. около 8,7 тонн моноклональных антител, что на 1,4 тонны больше, чем в 2018 г. Самый большой объем проданной активной субстанции в 2019 г. был у «Авастина». Компания «Рош» произвела 846 кг данного моноклонального антитела. Вторым по массе оказался «Окревус», сбыт которого составил 659,6 кг. Далее следуют «Герцептин» – 557,2 кг, «Дарзалекс» – 508,4 кг, «Ритуксан» – 497 кг, «Стелара» – 466 кг, «Ксолар» – 398 кг, «Ремикейд» – 389,9 кг, «Актемра» – 378,64 кг и «Репата» – 378,6 кг. Годовой объем производства данных препаратов превышает 300 кг.

Замыкает список препаратов «Блинцито» – биспецифичное антитело, применяющееся для терапии редкого онкологического заболевания. Для обеспечения мирового рынка данным препаратом требуется около 2,6 г. В число препаратов с наименьшим объемом производства входит «Зевалин», которого требуется около 30 г в год, а также «Кабливи» – 90 г, «Илюмия» – 140 г, «Лемтрада» – 150 г, «Юнитуксин» – 160 г. Кроме того, менее килограмма активного вещества в год требуется для обеспечения рынка «Луцентисом» (960 г), «Крисвитой» (820 г), «Потелигео» (480 г) и «Поливи» (460 г). Следует отметить, что многие из

данных препаратов имеют внушительный объем продаж в денежном эквиваленте.

Современный рынок биофармацевтических препаратов, особенно моноклональных антител, находится в постоянной динамике. Рис. 3 демонстрирует годовую потребность в препаратах в 2018 и 2019 гг. Наибольший абсолютный прирост в количестве реализованной субстанции был достигнут у препарата «Окревус». В 2019 г. его было продано на 252 кг больше, чем в 2018 г. (407,54 кг в 2018 и 659,63 кг в 2019). Также увеличилась продажа препарата «Дупиксент» – 172 кг (113,42 кг в 2018 и 285,36 кг в 2019). «Окревус» и «Дупиксент» впервые появились на рынке в 2017 г. и успешно наращивают продажи и производство.

Увеличение количества требуемой субстанции произошло у «Гецентрика», впервые появившегося в 2016 г., продажи которого выросли в натуральном выражении в 2,5 раза (с 94 кг 2018 до 236 кг в 2019). Также необходимо отметить «Имфинзи», объем реализации которой увеличился на 107 кг, или 2,3 раза. Все вышеперечисленные препараты существуют на рынке не более пяти лет и, возможно, еще не достигли естественного потолка в объеме продаж. Кроме того, данные препараты имеют большое количество активного вещества в одной дозе (к примеру, один флакон «Гецентрика» содержит 840 мг антител).

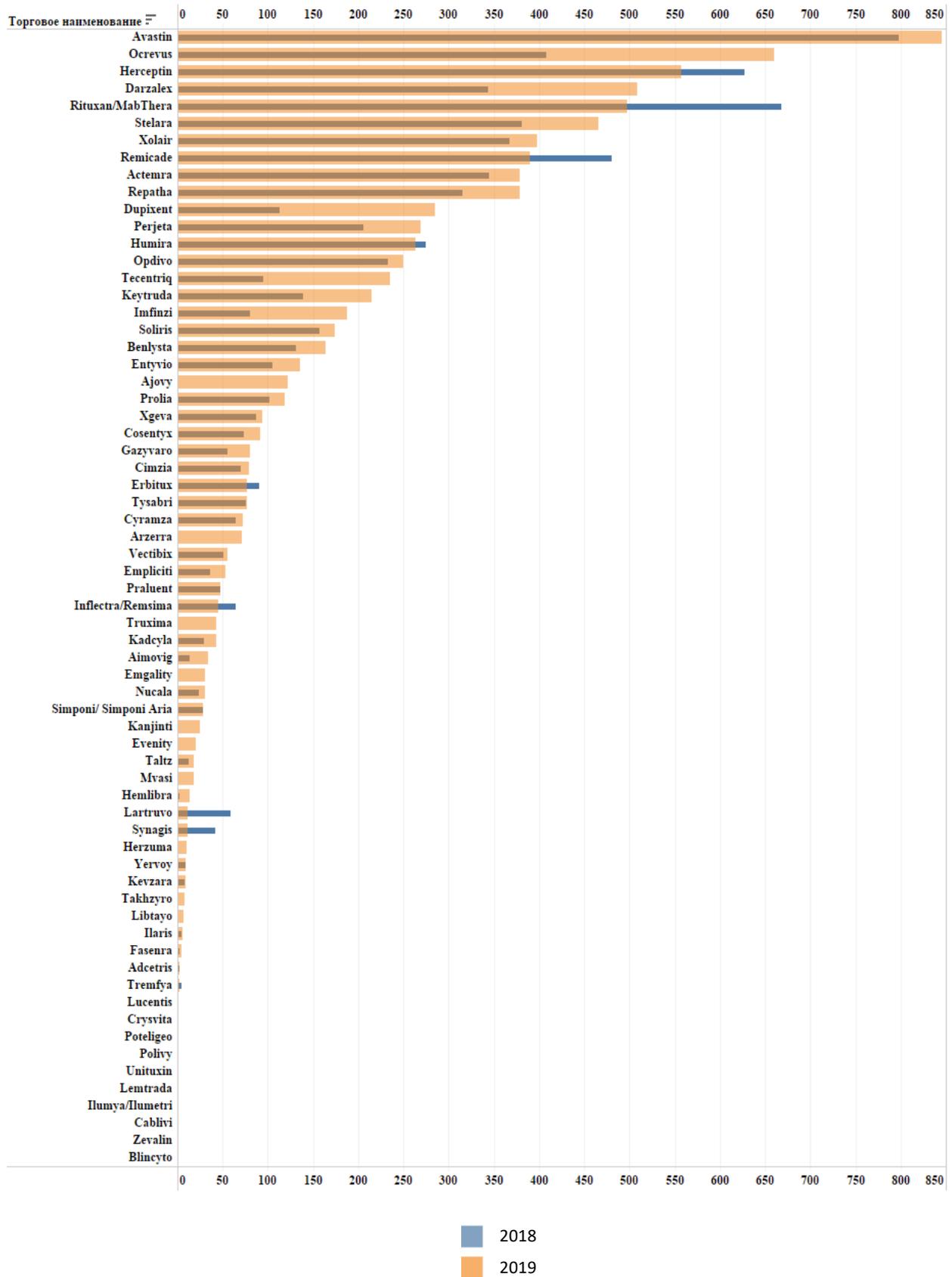


Рис. 3. Объем продаж моноклональных антител в натуральном выражении (в кг)

В процентном соотношении наибольшего увеличения проданной субстанции достиг препарат «Гемлибра», появившийся в 2017 г. Объем реализованного препарата в 2019 г. оказался в 6,3 раза больше, чем годом ранее (2,09 кг в 2018 и 13,24 кг в 2019). Продажи препарата «Потелигео» в натуральном выражении выросли в 5,4 раза, хотя реальное увеличение составило всего 400 г. Далее следуют «Аймовиг» (увеличение в 2,5 раза), «Дупиксент» (в 2,5 раза), «Тецентрик» (в 2,49 раза), «Фасенра» (в 2,37 раза). Все перечисленные препараты были впервые одобрены в 2016–2017 гг. (за исключением «Потелигео»), из чего следует, что они, вероятно, также не успели заполнить рыночную нишу.

Несмотря на то, что большинство препаратов показали положительную динамику продаж в 2018 и 2019 гг., некоторые из них уменьшились в объемах. Наиболее значительное снижение продаж и связанное с ним уменьшение натурального объема реализованного лекарства произошло у «Ритуксана» – 171 кг (668 кг в 2018 и 497 кг в 2019) и «Ремикейда» – 91 кг (481 кг в 2018 и 390 кг в 2019). Также значительный спад продаж наблюдался у «Герцептина», потребность в котором уменьшилась на 70 кг (с 627 кг в 2018 до 557 кг в 2019). 2019 г. стал худшим для «Лартруво», чьи продажи в натуральном объеме сократились на 80% (с 59 до 12 кг), и «Синагис», который потерял 74% (42 кг в 2018 и 11 кг в 2019) от объема продаж. Кроме того, снижение зафиксировано у «Ремсимы» (19 кг), «Эрбитукса» (13 кг), «Хумиры» (11 кг), «Тремфии» (2,3 кг), «Пралуэнта» (1 кг) и «Лемтрады» (60 г).

Выделение наиболее и наименее маржинальных препаратов, которые наиболее и наименее отличаются от стандартной себестоимости производства, возможно также в рамках различных подходов.

К примеру, к препаратам, продажи которых в 2019 г. превысили 1 млрд долларов, прежде всего относится «Луцентис». Однако он является фрагментом антител и не может напрямую сравниваться со стан-

дартными их формами. Поэтому наиболее маржинальными антителами можно считать «Ервой», чья стоимость составляет 157 тыс. долл./г, «Симпони» стоимостью 105 тыс. долл./г, «Гемлибру» (биспецифичное антитело) стоимостью 105 тыс. долл./г и «Тальтз» стоимостью 74 тыс. долл./г.

Наименее маржинальными при этом являются «Окревус» (5,7 тыс. долл./г), «Дарзалекс» (5,9 тыс. долл./г) и «Актемра» (6,1 тыс. долл./г).

Вместе с тем если исходить из натурального количества проданных моноклональных антител и выделить те, годовая потребность в которых составила в 2019 г. более 100 кг, наиболее маржинальными являются «Хумира» (72,6 тыс. долл./г) и «Китруда» (51,6 тыс. долл./г), наименее маржинальными – «Репата» (1,7 тыс. долл./г) и «Аджови» (2,8 тыс. долл./г).

Заключение

В ходе исследования удалось собрать и проанализировать информацию о мировых продажах биофармацевтических препаратов на основе моноклональных антител. В выборку исследования вошли 65 препаратов, информация о которых размещена в открытом доступе в годовых финансовых отчетах компаний. Лидерами мирового сегмента моноклональных антител стали «Хумира», «Китруда», «Опдиво», «Авастин», «Стелара» и «Герцептин». Продажи этих препаратов в целом составляют около 56 млрд долларов, или 47% от совокупного объема сегмента.

Анализ стоимости препаратов на основе моноклональных антител позволил не только сравнить отпускные цены, но и привести все цены к одному показателю – количеству долларов за один грамм активного вещества. Наиболее высокий показатель стоимости наблюдается у биспецифичного антитела «Блинцито», конъюгата антитела «Зевалина», фрагмента антитела «Луцентиса» и стандартной формы «Лемтрады». Препаратами с самым низким показателем стоимости являются «Репата»,

«Аджови», «Бенлиста», «Лартруво» и «Емгалиги».

Объем продаж лекарственных средств и их стоимость, приведенная к единому знаменателю, послужили основой для расчета еще одного важного показателя – объема продаж препаратов в натуральном выражении. Самая большая масса активной

субстанции в 2019 г. потребовалась для обеспечения рынка «Авастина», «Окревуса», «Герцептина», «Дарзалекса» и «Ритуксана». Вместе с тем препараты «Блинцито», «Зевалин», «Кабливи», «Илюмия» и «Лемтрада» могут обеспечивать многомиллионные продажи, производя менее одного килограмма препарата.

Список литературы

1. Blackstone E. A., Fuhr J. P. Economics of Biosimilars // *American Health & Drug Benefits*. – 2013. – N 6 (8). – P. 469–478.
2. Chen Q., Ayer T., Rose A. C., Nastoupil L. J., Flowers Ch. R. Comparing the Cost-Effectiveness of Rituximab Maintenance and Radio-Immunotherapy Consolidation Versus Observation Following First-Line Therapy in Follicular Lymphoma Patients // *Value Health*. – 2015. – Vol. 18 (2). – P. 189–197.
3. Ecker D. M., Jones S. D., Levine H. L. The Therapeutic Monoclonal Antibody Market // *mAbs*. – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 9–14.
4. Goldsmith A. D., Varela F. E. Fragmentation in the Biopharmaceutical Industry // *Drug Discovery Today*. – 2016. – Vol 22 (2). – P. 1–7.
5. Grabowski H. G., DiMasi J. A., Long G. The Roles of Patents and Research and Development Incentives in Biopharmaceutical Innovation // *Health Affairs*. – 2015. – Vol. 34 (2). – P. 302–310.
6. Hammerschmidt N., Tscheliessnig A., Sommer R., Helk B., Jungbauer A. Economics of Recombinant Antibody Production Processes at Various Scales: Industry-Standard Compared to Continuous Precipitation // *Biotechnology Journal*. – 2014. – Vol. 9 (16). – P. 766–775.
7. Kelley B. D. Industrialization of mAb Production Technology: The bioprocessing industry at a crossroads // *mAbs*. – 2009. – Vol. 1 (5). – P. 443–452.
8. Levine H. L., Stock R., Lilja J. E., Gaasvik Å., Hummel H., Ransohoff T. C., Jones S. D. Single-Use Technology and Modular Construction Enabling Biopharmaceutical Facilities of the Future // *BioProcess International*. – 2013. – Vol. 11. – P. 40–45.
9. Lu R.-M., Hwang Y.-Ch., Liu I.-J., Lee Ch.-Ch., Tsai H.-Z., Li H.-J., Wu H.-Ch. Development of Therapeutic Antibodies for the Treatment of Diseases // *Journal of Biomedical Science*. – 2020. – Vol. 27 (1). – P. 1–30.
10. March-Chorda I., Yague-Perales R. M. Biopharma business models in Canada // *Drug Discovery Today*. – 2011. – N 16. – P. 654–658.

References

1. Blackstone E. A., Fuhr J. P. Economics of Biosimilars. *American Health & Drug Benefits*, 2013, No. 6 (8), pp. 469–478.
2. Chen Q., Ayer T., Rose A. C., Nastoupil L. J., Flowers Ch. R. Comparing the Cost-Effectiveness of Rituximab Maintenance and Radio-Immunotherapy Consolidation Versus Observation Following First-Line Therapy in Follicular Lymphoma Patients. *Value Health*, 2015, Vol. 18 (2), pp. 189–197.
3. Ecker D. M., Jones S. D., Levine H. L. The Therapeutic Monoclonal Antibody Market. *mAbs*, 2015, Vol. 7 (1), pp. 9–14.

4. Goldsmith A. D., Varela F. E. Fragmentation in the Biopharmaceutical Industry. *Drug Discovery Today*, 2016, Vol 22 (2), pp. 1-7.
5. Grabowski H. G., DiMasi J. A., Long G. The Roles of Patents and Research and Development Incentives in Biopharmaceutical Innovation. *Health Affairs*, 2015, Vol. 34 (2), pp. 302-310.
6. Hammerschmidt N., Tscheliessnig A., Sommer R., Helk B., Jungbauer A. Economics of Recombinant Antibody Production Processes at Various Scales: Industry-Standard Compared to Continuous Precipitation. *Biotechnology Journal*, 2014, Vol. 9 (16), pp. 766-775.
7. Kelley B. D. Industrialization of mAb Production Technology: The bioprocessing industry at a crossroads. *mAbs*, 2009, Vol. 1 (5), pp. 443-452.
8. Levine H. L., Stock R., Lilja J. E., Gaasvik Å., Hummel H., Ransohoff T. C., Jones S. D. Single-Use Technology and Modular Construction Enabling Biopharmaceutical Facilities of the Future. *BioProcess International*, 2013, Vol. 11, pp. 40-45.
9. Lu R.-M., Hwang Y.-Ch., Liu I.-J., Lee Ch.-Ch., Tsai H.-Z., Li H.-J., Wu H.-Ch. Development of Therapeutic Antibodies for the Treatment of Diseases. *Journal of Biomedical Science*, 2020, Vol. 27 (1), pp. 1-30.
10. March-Chorda I., Yague-Perales R. M. Biopharma business models in Canada. *Drug Discovery Today*, 2011, No. 16, pp. 654-658.

Сведения об авторе

Данила Антонович Уваров

аспирант кафедры
экономики инноваций
МГУ имени М. В. Ломоносова.
Адрес: ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет имени
М. В. Ломоносова»,
119991, Москва,
Ленинские горы, д. 1.
E-mail: bluesvera@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9954-3931

Information about the author

Danila A. Uvarov

Post-Graduate Student of the Department
for Economics of Innovation
of the Lomonosov MSU.
Address: Federal State Educational
Institution of Higher Professional Education
Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie gory, Moscow, 119991,
Russian Federation.
E-mail: bluesvera@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9954-3931