

# 诊断难 治疗贵 罕见病患者困境如何解?

## 长三角将整合优势医疗 资源科研攻关, 昂贵生命线也有人来守护



图 IC

### 罕见病患者其实不少

电影《攀登者》中登山运动员杨光,在体检后被告知不能继续攀登珠峰,原因是他的父亲死于一种叫“马凡综合征”的疾病,这是一种十分罕见的先天性遗传性结缔组织疾病,心血管异常,骨骼畸形是最常见的症状。因为手指和脚趾细长像蜘蛛脚一样,所以又被称为“蜘蛛指(趾)综合征”。

黄女士的孩子经过基因测序诊断,确诊为“蜘蛛指人”。这本身已经是罕见病了,更罕见的是黄女士的孩子并没有像其他“马凡综合征”患儿一样,异乎寻常地高大,反而生长发育大大落后于同龄人,表现出了“矮小症”的症状。“我们反复跟医院确认,的确是马凡综合征的一种特殊的‘亚型’,属于罕见中的罕见。”黄女士说。

2018年底,黄女士慕名找到了上海市儿童医院内分泌科主任李斌。经验丰富的李斌也是第一次遇到马凡综合征合并矮小症患者。结合临床经验,也查阅了大量国内外文献后,李主任对孩子进行了对症治疗。通过一整年的治疗,孩子长了6厘米多,达到了同龄人正常的生长速度。“虽然罕见病发病率很低,但是患病人群总数可能仍旧不少。”黄女士坦言,“作为罕见病患几家属,我们希望国家能有更多政策和措施,让药企有动力生产针对某一种病症的基因靶向药,从而惠及更多罕见病患者家庭。”

黄女士的孩子无疑是幸运的,但对于罕见病群体来说,这样的幸运儿只是少数。目前,全球确定的罕见病病种近7000种,合在一起,平均每10万人中有40人可能是罕见病患者。由于中国人口基数大,罕见病总患病人口数接近2000万,还有数倍的基因携带者,是我国活动性肺结核患者数的4倍、艾滋病感染者人数的20倍,因此罕见病在中国并不罕见。

然而,相关数据显示,目前90%以上的罕见病无有效治疗手段且致命性高。上海市罕见病防治基金会理事长李定国是我国最早开始系统化关注罕见病的专家,他表示,在临床上,约65%的罕见病患者曾被误诊;在所有无法当年确诊的患者中,平均需要花费5.3年时间才能最终确诊。而在这个过程中,他们大约需要奔赴3.6家医院,周转4个科室之多;大部分患者需要终生用药治疗,每年药物花费最高可达数百万元。罕见病只有确诊才能治,但有相当一部分罕见病患者,其实只是希望“解开谜团”,对于治疗,他们也没有抱太大的希望。

### 加速引入新药是第一步

关注罕见病是一个国家或区域社会文明进步的象征之一。2018年,我国第一批《罕见病目录》正式发布,首批纳入了包括白化病、血友病、成骨不全症、帕金森病、先天性肌无力综合征、先天性脊柱侧弯等在内的121种罕见病。

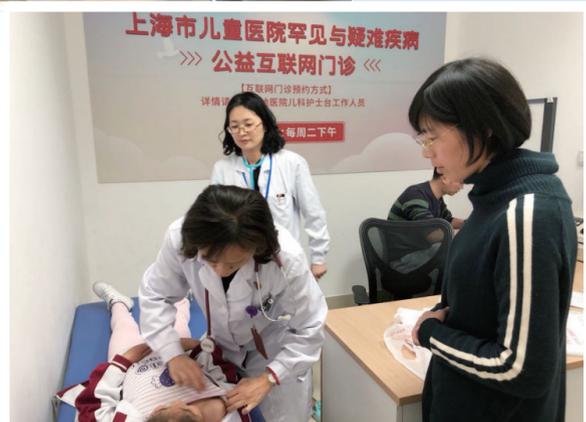
NMOSD(视神经脊髓炎谱系疾病)是一种罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病,复发率及致死率非常高。华山医院神经内科副主任医师李超介绍:“NMOSD的发病率相对于常见的心脑血管等疾病要低很多,患病率为1-5/10万人/年。其中,亚洲人群发病率远远高于白种人群,且女性比较多见,好发在‘黄金年龄’。”NMOSD患者常会经历反复发作性疾病过程,而每一次复发都可能导致神经损伤和残疾逐步累积,从而造成失明和瘫痪等严重残障后果。由

有人将突然暴发的传染病疫情比作“黑天鹅”事件,那么社会上还有一个群体就如同“灰犀牛”般存在,他们并不为人所熟知,就是我国近2000万的罕见病患者。“熊猫宝宝”(戈谢病)、“蓝嘴唇”(肺动脉高压)、“牵线木偶人”(多发性硬化症)……这些名字背后,是很多罕见病患者无法言喻的痛。

不久前,一对患肝豆状核变性的湖北母女在网上发帖称,因药厂暂停生产治疗“肝豆病”的二巯丙磺钠注射液,导致二人无法按正常剂量注射。帖子迅速升温后,也引发了人们对罕见病“缺医少药”局面的讨论。近年来,越来越多的企业开始布局罕见病药物市场,罕见病这一医学难题也逐渐受到关注。



复旦儿科医院多学科联合诊疗模式为患儿定制个性化治疗方案



上海儿童医院专家在为孩子做检查

于NMOSD复发与疾病进展密切相关,因此缓解期降低NMOSD复发频率的药物在NMOSD的治疗中占据主要地位,但中国尚未批准预防NMOSD复发的药物,国内NMOSD患者的用药窘境亟待改善。

目前,国际上有很多新兴方法可以帮助降低复发风险,其中,IL-6被认为在NMOSD的炎症中起关键作用,会触发炎症级联反应,导致损伤和残疾,通过靶向IL-6受体抑制IL-6信号传导,能够显著降低复发风险。李超说:“近年来,虽然越来越多的罕见病治疗药物被引进中国,但我国NMOSD患者仍处于‘望药’兴叹的窘境。对此,我们也期待未来在NMOSD领域有更多有效降低复发的药物尽早在中国上市,为患者带来治疗希望。”

近年来,国家对罕见病群体的重视度已日益提高,国务院以及国家食药监局先后发布了罕见病用药特殊审批、专门通道、优先审评、加快上市等的规定和措施。去年2月,国家还提出保障2000多万罕见病患者用药,并决定对21个罕见病药品减征增值税。

“罕见病患者的药物被形象地称为‘孤儿药’,可见数量之少。因此,罕见病患者最大的愿望,就是得用上药和用得起药。”李定国教授强调,“罕见病的工作是涉及方方面面的社会工作,加速引入罕见病新药是保障罕见病患者用药的第一步,我国政府在加快罕见病用药上市

方面取得了重大进展,只有让患者先‘有药可用’,我们才能协调多方共同破解‘用得起药’的难关。”

今年5月,中国首个法布雷病特效药法布赞在上海交通大学医学院附属瑞金医院开出首张处方。法布雷病是一种罕见的X染色体伴性遗传的溶酶体贮积症,目前我国约有超过300名法布雷病确诊患者,该疾病临床表现多样,手脚肢端的灼烧样疼痛是法布雷病常见的首发症状,甚至有女性患者形容“比生孩子还要痛”。

法布雷病患者小张如此形容自己的患病过程:“自幼时就开始出现无汗、脚底和手有难以忍受的灼烧和疼痛感,常体检发现蛋白尿等奇怪的征状。十几年来,父母陪我跑遍省里大小医院的各个科室,但医生通过各种诊断都无法查出这是什么病。去年,医生推荐我来到瑞金医院,这



法布雷病患者手持法布赞处方

第一批“上海市罕见病专科门诊”;复旦大学附属儿科医院,设置以神经系统、内分泌与代谢、免疫疾病为特色的罕见病专科门诊;复旦大学附属华山医院,设置以肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症为特色的罕见病专科门诊;上海交通大学医学院附属瑞金医院,设置以法布雷病为特色的罕见病专科门诊;上海市儿童医院,设置以内分泌与代谢疾病为特色的罕见病专科门诊。

2018年,上海市儿童医院组织研发使用疑难罕见病辅助决策支持系统(GPS),已经整合进医院HIS系统,涵盖8000多种遗传病,可以给全世界的医生使用。医生只要将患儿的表型输入系统,系统立刻给出前10种疑似疾病的初步判断。如果将患儿基因检测结果数据再次输入系统,则系统会进一步给出更为精确的疾病判断,辅助医生更为高效和准确地开展遗传病的诊断和治疗。

2019年,全国罕见病诊疗协作网问世,开启了罕见病病例诊疗的登记工作;同年9月,长三角罕见病实验诊断协作中心正式成立。这些工作的推进,标志着我国罕见病工作已逐步迈入正轨,长三角区域将整合优势医疗资源为罕见病实验诊断研究工作按下“快进键”。

在每个人的基因中,平均都有7到10组基因存在缺陷。只要生命在延续,就有发生罕见病的可能。早期发现、早期诊断、早期干预,是预防和治疗罕见遗传病、减少出生缺陷、防止患者发生不可逆转的严重后遗症的重要手段。复旦大学附属儿科医院2016年3月成立儿科“诊断不明疾病(Undiagnosed Diseases Program,UDP)诊治中心”,是国内首家儿童UDP诊治中心。2018年2月被批准挂牌“上海市罕见病专科门诊”,后,医院已开设36个罕见病专科门诊。上海市医学会罕见病分会主任委员、复旦儿科医院院长黄国英教授指出,随着医学的迅速发展,尤其是基因检测等分子遗传学技术的发展,使得目前对于罕见病发病机制的认识已经大大提高,诊断能力大幅提升,而且治疗方式也越来越个体化、精准化。今年4月,作为国家儿童医学中心,复旦儿科又升级成立了疑难罕见病多学科联合会诊中心,进一步提高疑难罕见病诊治能力。

国外罕见病创新药物进入中国耗时长,而我国药物医疗器械的创新性研发又比较落后,罕见病药物既贵且缺。即便有药,还有一些患者因为药价昂贵而望药兴叹。“国内罕见病的防治工作面临巨大挑战,但并没有减弱研究人员对罕见病事业的热情。专业学术团体的建立、各类病友服务组织的出现更是为国内罕见病工作开展增添了更多的动力。”李定国认为,针对罕见病、孤儿药,需要政府部门、医院、组织学会、企业等共同关注,才能形成合力,让罕见病患者不孤单。

首席记者 左妍

## 如何监测风险? 怎样组织生产供应? 短缺药保障机制这样运转

记者从相关部门获悉,无论是国家层面还是地方层面,对于小品种药(短缺药)的短缺风险监测和稳定生产供应,近年来都有相当完备的保障机制。

就在今年4月,国家卫健委等12个部门联合印发了《国家短缺药品清单管理办法(试行)》,对药品短缺风险预警、重点监测清单的制定和调整、基础清单和推荐清单如何形成等,进行了规范和界定。《办法》中还提到,国家将加强短缺药品清单和临床必需易短缺药品重点监测清单中药品价格异常情况监测预警,强化价格常态化监管,加大对原料药垄断等违法行为的执法力度,分类妥善处理药品价格过快上涨问题。

记者看到,在省市填报的短缺药品信息上报表中,填报者需详细注明短缺属性、短缺原因、短

缺及范围等信息。尤其是短缺原因,又分为地域偏远企业不愿配送、交易价格低企业不愿生产、原料短缺产能不足、原料垄断等多种。

而在上海,人社局等相关单位在2016年就曾出台了短缺药品发现报告机制和挂网采购的实施办法。值得注意的是,各医保定点医疗机构可以与药品生产企业直接议价,考虑市场供需关系、实际生产成本和利润等因素,合理确定采购价格。若挂网采购仍不能解决临床供应,市经信委可协调企业生产供应,市食药监局(现为市药监局)配合加强质量监督。如果上海企业无生产或组织生产有困难,市药事所将上报国家卫健委药品集中采购主管部门,并建议纳入国家定点生产药品范围。

本报记者 金曼奕

## “药联体”队伍壮大 缓解小品种药短缺

为缓解部分临床必需药品供应紧张或短缺的现象,“药联体”的模式应运而生,即成立小品种药集中生产基地建设单位。

小品种药是指临床必需、用量小、市场供应不稳定、易出现临床短缺的药品。2018年,我国首个国家小品种药(短缺药)供应保障联合体正式成立。首批成员由上海信谊联动浙江海正、常州亚邦、湖州展业药业等24家企业单位发起组织,可保障供应57个小品种药品种,其中包括47个短缺药“139目录”品种和10个省区品种药。所谓“139目录”指的是,2017年原卫计委公布的,通过国家重点监测系统、列入短缺药品清单的139个品种。

去年7月,在这个“药联体”的第二次理事会上,保供队伍进一步壮大,2家企业新加入药联体,8个新的短缺药品品种有望进入保供范围。“药联体”以责任书形式,明确成员单位需定期报送保障品种生产计划、库存及市场供应等情况,着力搭建短缺药信息采集平台,实施药品停产报告制度,逐步建立药品研制、生产、储备、供应(经营)全过程的有效管控和预警机制,构建小品种药(短缺药)长效保供的闭环管理体系。“药联体”还与江苏省南通市卫健委签订战略合作协议。

“药联体”向医疗机构提供生产的小品种药(短缺药)全部目录产品,一旦出现药品短缺,医疗机构将第一时间向药联体反馈。终端使用信息和药品供应信息的互通互联,将极大提高药品供应保障的有效性和稳定性。

此外,上海信谊药厂也与工信部签署《小品种药集中生产基地建设保障责任书》,着力确保用量小、临床必需、市场供应短缺药品的集中生产和稳定供应。记者获悉,上海信谊投资集团的上海信谊、湖州展业药业等24家企业单位发起组织,可保障供应57个小品种药品种,其中包括47个短缺药“139目录”品种和10个省区品种药。所谓“139目录”指的是,2017年原卫计委公布的,通过国家重点监测系统、列入短缺药品清单的139个品种。

去年7月,在这个“药联体”的第二次理事会上,保供队伍进一步壮大,2家企业新加入药联体,8个新的短缺药品品种有望进入保供范围。“药联体”以责任书形式,明确成员单位需定期报送保障品种生产计划、库存及市场供应等情况,着力搭建短缺药信息采集平台,实施药品停产报告制度,逐步建立药品研制、生产、储备、供应(经营)全过程的有效管控和预警机制,构建小品种药(短缺药)长效保供的闭环管理体系。“药联体”还与江苏省南通市卫健委签订战略合作协议。“药联体”向医疗机构提供生产的小品种药(短缺药)全部目录产品,一旦出现药品短缺,医疗机构

将第一时间向药联体反馈。终端使用信息和药品供应信息的互通互联,将极大提高药品供应保障的有效性和稳定性。

此外,上海信谊药厂也与工信部签署《小品种药集中生产基地建设保障责任书》,着力确保用量小、临床必需、市场供应短缺药品的集中生产和稳定供应。记者获悉,上海信谊投资集团的上海信谊、湖州展业药业等24家企业单位发起组织,可保障供应57个小品种药品种,其中包括47个短缺药“139目录”品种和10个省区品种药。所谓“139目录”指的是,2017年原卫计委公布的,通过国家重点监测系统、列入短缺药品清单的139个品种。

去年7月,在这个“药联体”的第二次理事会上,保供队伍进一步壮大,2家企业新加入药联体,8个新的短缺药品品种有望进入保供范围。“药联体”以责任书形式,明确成员单位需定期报送保障品种生产计划、库存及市场供应等情况,着力搭建短缺药信息采集平台,实施药品停产报告制度,逐步建立药品研制、生产、储备、供应(经营)全过程的有效管控和预警机制,构建小品种药(短缺药)长效保供的闭环管理体系。“药联体”还与江苏省南通市卫健委签订战略合作协议。

“药联体”向医疗机构提供生产的小品种药(短缺药)全部目录产品,一旦出现药品短缺,医疗机构

将第一时间向药联体反馈。终端使用信息和药品供应信息的互通互联,将极大提高药品供应保障的有效性和稳定性。

此外,上海信谊药厂也与工信部签署《小品种药集中生产基地建设保障责任书》,着力确保用量小、临床必需、市场供应短缺药品的集中生产和稳定供应。记者获悉,上海信谊投资集团的上海信谊、湖州展业药业等24家企业单位发起组织,可保障供应57个小品种药品种,其中包括47个短缺药“139目录”品种和10个省区品种药。所谓“139目录”指的是,2017年原卫计委公布的,通过国家重点监测系统、列入短缺药品清单的139个品种。

均由采访对象提供本版图片除署名外



罕见病的用药之难期待早日突破