

作者: 魏慧琪 于邦坤 来源: 澎湃新闻 发布时间: 2023/10/19 9:06:35 选择字号: 大 中 小

实现血友病患者“零出血”，中国还有多远？

“我们与国际的差距正在逐渐缩小，大家都希望血友病患者都能实现零出血，过上接近正常人一样的生活，这需要通过技术的进步和支付能力的提升来实现。”

在19世纪，罕见病“血友病”曾被称为“王室病”，传遍欧洲王室。

当时的英国君主维多利亚女王是血友病基因携带者，维多利亚女王一生养有九个儿女，后来这些儿女与欧洲各国王室联姻，导致血友病蔓延整个欧洲王室，很多王室子孙英年早逝，欧洲贵族曾一度以为受到了诅咒。随着现代科技不断发展，血友病的遗传机制和发病原因才逐渐被摸清。

据《中国血友病诊治报告2023》，血友病是一种罕见的染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病，临床表现为反复关节出血、关节残疾等，严重时致命。血友病可分为血友病A(血友病甲)和血友病B(血友病乙)两种，前者是因为缺乏凝血因子Ⅷ(八因子)，后者则因为缺乏凝血因子Ⅸ(九因子)。

《中国血友病诊治报告2023》显示，中国血友病患者率在(2.73-3.09)/10万。国家血友病病例信息管理中心曾对全国血友病登记系统进行整理并分析，纳入全国血友病登记系统的血友病患者是17779例(2007年-2019年数据)，血友病A患者是3782例(2007年-2021年数据)。

有关血友病的治疗经历了无药可治、输血浆制品时期，现在正在凝血因子替代疗法、非因子治疗、基因治疗阶段。只要及时医治，定期注射凝血因子和使用其它治疗手段，患者就有可能基本实现正常生活，血友病的治疗目标也从“减轻严重出血致命”、“减少出血减缓残疾”，逐渐向“零出血无残疾”转变。

但促成一个普通的医学进步，需要依靠多种因素，医学技术、市场规模、支付能力……都在无形中牵制和影响血友病治疗的未来发展。

广阔的市场规模，较低的市场渗透率

目前血友病主要疗法为注射凝血因子替代治疗、非因子治疗和基因治疗等，多种疗法均有产品面世。但目前非因子治疗及基因治疗价格昂贵，针对A型、B型血友病的AAV基因疗法售价均在百万美元以上，血友病治疗主要以注射凝血因子为主。

不过就算在注射凝血因子领域，也存在技术差异。在近日举办的张江生命科学国际创新峰会暨“关爱‘罕见病’，创新突破战略研讨会”上，晟斯生物董事长王亚里介绍，用于血友病治疗的凝血因子主要分为血液源性凝血因子、标准重组凝血因子和长效重组凝血因子。目前已经逐渐实现了重组凝血因子替代血液源性凝血因子，“但中国尚无长效重组凝血因子上市，我认为重组产品替代血液产品已获得验证，长效重组凝血因子替代标准重组凝血因子、国产替代进口将会成为趋势。”

南方医科大学南方医院血液科主任医师孙竞认为，如今全球血友病市场规模约130亿美元，患者规模庞大，技术壁垒极高，中国市场高速增长，“但凝血因子人均用量极小，仍存在巨大的未满足需求。与发达国家相比，中国对于罕见病的治疗仍处于落后。”孙竞认为，血友病治疗的1.0时代，治疗目标为避免严重出血死亡，维持生命；2.0时代则为减少关节出血、减轻残疾，治疗方案以按需治疗为主，辅以低剂量及足剂量预防治疗；而3.0时代则追求患者像正常人一样的生活。“目前中国的治疗还处在1.0-2.0，还未完全进入2.0时代。中国血友病预防治疗与国际相比尚存差距：治疗渗透率低，预防比例低，人均因子用量低。”



南方医科大学南方医院血液科主任医师孙竞。图片来源：关爱“罕见病”论坛

据孙竞分享的数据，在美国，血友病的治疗渗透率能达到53.7%，而中国的渗透率为25%；世界血友病预防治疗比例为25%，而中国，此数据为16.2%；中国人均凝血因子消耗量为0.81U(医学价值单位)，也低于世界平均水平。

从获批产品来看，目前中国仅有标准重组凝血因子(SHL→FVIII)上市，然而其存在输注频率高、治疗依从性差、导致无法保证持续足量预防治疗而残疾率高等问题。孙竞举例：在预防治疗方面，标准重组凝血因子的谷浓度(给药期间的最低浓度)不能始终大于1%，而最新世界血友病联盟和中国诊治指南推荐的预防治疗应实现大于3%-5%的谷浓度。

空白的长效重组凝血因子市场

在孙竞看来，要提高血友病治疗渗透率，关键在于治疗技术迭代、提高药物可及性、提升医疗服务能力，以及提高病人治疗意识。“其实从药物研发人员的角度来看，我们能牢牢把握的就是不断升级治疗技术，这是关键。”

相较于一周需注射3-4次的标准重组凝血因子，长效重组凝血因子注射频率在一周1-2次，长效因子FXX个体化预防治疗，实现3%谷浓度达标，追求零出血，消除靶关节，避免残疾。但提升治疗技术并非易事。

王亚里介绍，自主研发长效重组凝血因子的技术难点在于：蛋白表达、细胞工艺和纯化工艺。因为八因子结构复杂、分子量大，表达有活性的八因子，属于重组蛋白和蛋白修饰中极富挑战的领域。同时，制成高质量和高纯度的八因子需要优化细胞培养工艺，建立良好的培养条件，“这需要技术沉淀和时间成本”。此外，还要优化纯化工艺，做成合格的制剂，而受到八因子结构复杂的制约，要制备出高纯度的长效重组凝血因子有相当的工艺难度。

上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科主任王学锋认为，制备凝血八因子面临的难点在于此技术并非传统的化学合成方法。在这个过程中，需要将特定的蛋白质(八因子)通过基因工程技术与其他分子结合在一起，以生成所需的八因子。这一过程通常涉及修改生物体的基因，使其能够产生八因子，然后将这些蛋白质连接在一起，以形成完整的八因子分子。



上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科主任王学锋。图片来源：关爱“罕见病”论坛

此外，在解决抗体问题方面，王学锋介绍，当作为外源的八因子被引入人体时，免疫系统可能会对其产生抗体反应，这有可能降低八因子的有效性。如果引入的八因子蛋白质分子过大，免疫系统更容易检测到它，因此，八因子的大小和结构对于避免抗体反应至关重要。

除了技术难度，还存在专利问题。目前全球上市的长效重组凝血八因子专利都在有效期内，进入该领域需要有自己专有的分子专利。

种种因素导致目前全球血友病市场主要被外国厂商占领。

2022年，丹麦药企诺和诺德研发的罕见血液药物在全球净销售额为6671百万丹麦克朗(66.89亿元人民币)。早在2017年，诺和诺德的长效重组凝血因子IX Refixia就在欧盟和美国获批上市，2019年，其研发的另一款长效重组凝血因子VIII NovoThirteen也获批，此药于2023年7月25日向中国递交了上市申请，已被受理。

在中国市场，目前尚无长效重组凝血因子上市，仅有三款国产重组凝血八因子药品。神州细胞的安佳因：于2021年在中国上市，是国内首个获批上市的国产重组凝血八因子药品。数据显示，2022年，安佳因年销售额10亿元人民币。正大天晴的安恒吉于2023年8月在中国上市。2023年9月8日，成都蓉生药业研发生产的“注射用重组凝血因子Ⅷ”获批。

2023年4月，晟斯生物的长效重组凝血八因子项目——107项目的新药注册上市获得国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)受理，于2023年第4季度启动儿童III期临床研究。

王亚里介绍，107-107给药2小时，实验数据显示，107在成年人中的半衰期(药物在血液中最高浓度降低一半所需的时间)为20-22小时，具有独特的双头Fc融合蛋白结构(同源二聚)，独特的高表达CHO细胞株突破了八因子的产能瓶颈，107的细胞培养产量能达到400 mg/L。

如果顺利获批上市，晟斯生物的这款产品有可能成为中国首个长效重组凝血八因子产品。

三足鼎立的市场格局

就像撑起一把椅子的四条腿，在技术不断更新的同时，推动中国血友病治疗向前迈进的其他因素是否具备？

从市场规模来看，数据显示，中国血友病药物市场规模于2022年达到38亿元人民币，预计于2026年超过100亿元人民币。不过，王亚里和王学锋都认为，虽然市场规模大，但中国患者的支付能力还有待提升，因此，血友病治疗的市场渗透率还不高。

目前业界普遍认为，提高支付能力的途径为：搭建政府主导、多方共济的支付模式，即医保为主，商保、慈善捐助等医疗救助为辅。在中国发达地区，该模式已得到成熟应用。

2016年，国家出台《关于健全重大疾病医疗保险和救助制度的意见》，救助对象无需再实行个人申请，可直接纳入城乡医疗保险和医疗救助数据库，全面实行基本诊疗费用减免等同步结算服务，血友病也被纳入其中，这意味着高昂的血友病治疗费用可以获得二次报销。

2018年5月11日，国家卫生健康委员会等5部门联合制定的《第一批罕见病目录》把血友病收录其中；同时，有些大型药企还提供相关费用援助。三重帮助，让患者治疗负担大减。

民间公益组织天津市宏聚罕见病关爱服务中心负责人王立新曾以他的个人经历向澎湃新闻举例：“以天津为例，一剂国产血友病需要400元左右，职工医保报销50%，居民医保可报销50%，按照每周注射2-3次的量，使用职工医保的人要自费2万元/年左右，使用居民医保的患者需要自费6-6万元/年左右。而大病保险的起付线是3000元，当自费费达5-10万元时，报销比例可达60%。再加上慈善援助，去年的医疗费用大概40万元左右，自己基本没花多少钱。”

不过，就像医保报销比例在各地存在差异，血友病治疗水平、医疗资源分布等都存在地域差异。

根据《2020中国罕见病综合社会调研》，在38,634名医务工作者中有近70%的医务工作者认为自己并不了解罕见病。根据中国罕见病联盟对33种罕见病、共20804名患者的调研，42%的患者曾被误诊，从第一次看病到确诊所需的平均时间为0.9年，如果不包括当年得到确诊的患者，罕见病患者平均需4.26年才能得到确诊。

此外，由于区域医疗资源分配不均，患者异地就医情况普遍，在经济欠发达地区尤为严重。根据《2020中国罕见病综合社会调研》，96.6%的北京患者和93.8%的上海患者可以实现本地确诊，而100%的西藏患者和83.7%的内蒙古患者则需要去省外医院确诊。

孙竞介绍：“随着更多的人参与血友病医疗建设，我们初步设想在全国建150个血友病治疗中心，让一个省有至少3-5个中心，这样至少900公里之内病人能找到一个很好的血友病中心。现在广东大概有十几个这样的医疗中心，在闽南地区有三个，但是在新疆如此幅员辽阔的地方，我们只有三个医疗中心。所以怎么提升医疗服务能力、患者的支付能力和药物的供给能力，这的确是全社会需要共同思考的问题。”

面对瞬息万变的市场，王亚里认为机遇大于挑战，“医保支持力度持续加大，综合支付能力提升，将带来市场的爆发；中国的血友病治疗正在由按需治疗向预防治疗转变，而长效重组因子依从性更高，预防疗效更好，将是这个转变的强劲助推剂。”

纵观血友病治疗发展脉络，2007年中国首次上市进口重组凝血八因子，这与国际落后15年，首个国产长效重组凝血八因子产品预计2024年上市，这与国际落后10年。“我们与国际的差距正在逐渐缩小。大家都希望血友病患者都能实现零出血，过上像正常人一样的生活，但中国地大物博，要让所有人吃大餐，有人吃盒饭，所以未来的血友病治疗市场将呈现各种技术三足鼎立的局面。”孙竞说道。

(原标题：特稿 | 实现血友病患者“零出血”，中国还有多远？)

特别声明：本文转载仅出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。



E-mail:

相关新闻

- 1 基因治疗9天后死亡，如何依据尸检公布死因
- 2 中国罕见病目录再更新，医生和企业怎么看？
- 3 从核辐射预防性治疗，首个血友病诊治报告发布
- 4 一位罕见病患者的夏季保卫战，聚焦药品储存温度
- 5 200年上市靶向药，“杀人”同时抵解毒？
- 6 约三成罕见病患者16岁前离世，亟需设立专科医院
- 7 美国呼吁FDA成立工作组，推动罕见病药物研发
- 8 两会观察 | 谁来兜底“孤儿药”？代表委员建言

图片新闻

>>>更多

一周新闻排行

- 1 马建峰：打造无线核能安全之盾的夙愿
- 2 王松涛教授：中国科学院录取了新的大学类型
- 3 国产量子计算机核心部件研制制冷机成功下线
- 4 曙光院士：中国科大在合肥的复兴之道
- 5 我国学青建成全球最大乳腺癌种质库
- 6 10年，他们打造棉花两种“金钥匙”
- 7 审核一拖一个月，该避开“一稿多投”了吗？
- 8 天下第一条雀巢鱼类现身云南
- 9 基金委公布一批资助资助项目
- 10 新策略可实现高通性一氧化碳电解制乙醇

编辑推荐博文

- 科学网月十佳博文榜单公布！
- SCI期刊合集 | QIS & 逐鹿领域研究必读！
- 期刊如何处理利益冲突？(附利益冲突声明示例)
- 天然气气态地质特征、形成分布与资源前景
- 国家自然科学基金资助获得者程开甲先生的博士论文
- 人机交互中的数字与文字

>>>更多