

The A Decade of Innovation in Rare Diseases(2005-2015)

罕见病的创新十年
(2005-2015)



2015.11

版权 | COPYRIGHT

《罕见病的创新十年》由美国药物研发与制造商协会(PhRMA)于2015年2月发布。罕见病发展中心(CORD)已获得授权翻译成中文。英文版原文件下载链接如下：

<http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA-Decade-of-Innovation-Rare-Diseases.pdf>

The A Decade of Innovation in Rare Diseases is published by PhRMA in Feb.2015. Chinese Organization for Rare Disorders(CORD) has obtained the authorization to translate. The original file in English can be downloaded at:

<http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA-Decade-of-Innovation-Rare-Diseases.pdf>

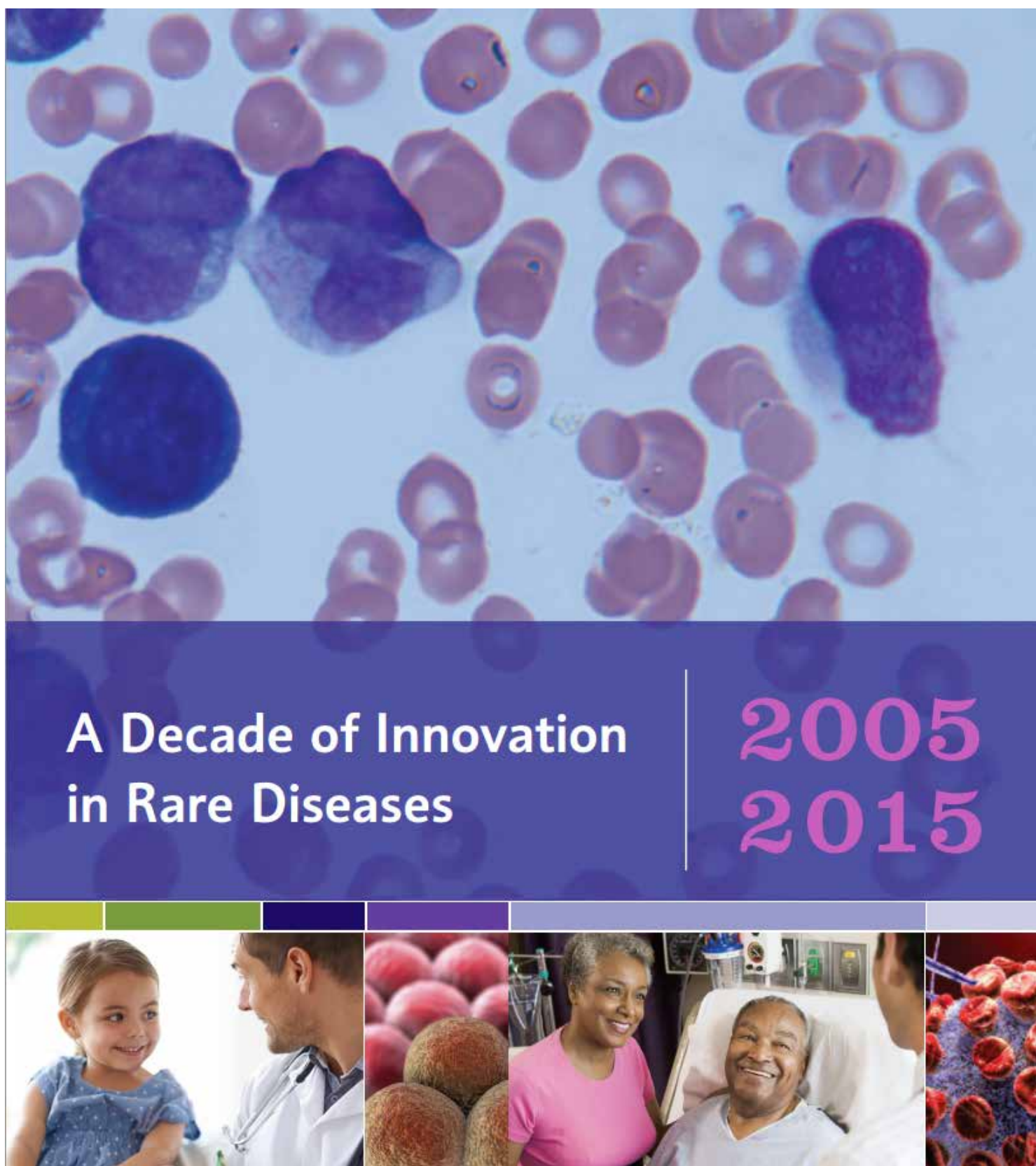


英文版本下载二维码

名称:罕见病的创新十年

发布者: 美国药物研发与制造商协会(PhRMA)

发布时间: 2015. 2



这份《罕见病的创新十年》旨在突出在广泛的疾病领域中、在那些患病率较高的代表性疾病领域、新的治疗选择的出现、患者群体影响等方面在过去十年中的重要进展。

The A Decade of Innovation in Rare Diseases seeks to highlight the significant progress made over the past decade in a broad range of disease areas, representing conditions that vary widely in terms of prevalence, availability of treatment options, and patient populations affected.

罕见病发展中心(**Chinese Organization for Rare Disorders, CORD**)已获得美国药物研发与制造商协会(**PhRMA**)授权，将此《罕见病的创新十年》翻译成中文版，希望能对中国罕见病药物的研发起到推动的作用。

This report is translated and published by the CORD, which has obtained the authorization from PhRMA .We hope this can promote the development of rare disease medicines in china.



中文版本下载二维码

致谢 | Acknowledgements

这份《罕见病的创新十年》由孟琳燕（休斯敦）、张桢润（纽约）、许璐（纽约）、曹阳（罗彻斯特）、童流川（波士顿）五位志愿者翻译完成，感谢他们为此付出的精力和时间。

This report is translated by Meng Linyan (from Houston), Zhang Zhenrun (from New York), Xu Lu (from New York), Cao Yang (from Rochester), Tong Liuchuan (from Boston). Thanks for their time and effort.

特别感谢孟琳燕女士在翻译工作中的耐心协调，感谢北京大学医学翻译社及肖磊在后期的校对工作。

Special thanks to Meng Linyan for the patiently coordination in the translation, and thanks to Peking University Medical Translation Association and Xiao Lei for the proofreading.

感谢生锐公司(Shire)对本报告印刷的慷慨赞助。生锐公司是罕见病治疗领域的领导者。凭借前沿的科研成果，我们为亨特氏综合征、法布雷病、戈谢病和遗传性血管性水肿的患者带来希望。

Thanks to the generous sponsorship of Shire for printing this report. Shire is a leader in the development and marketing of orphan drugs for rare diseases, delivering the science that offers hope to those with rare conditions such as Hunter syndrome, Fabry disease, Gaucher disease, and Hereditary Angioedema (HAE)

目录 | CONTENTS

- P1 前言:
- P5 孤儿药法案：持续进展罕见病治疗的重要激励政策
- P6 慢性粒细胞性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia):
科学的发展推动新的治疗手段
- P11 聚焦：早发性多系统炎症性疾病
(Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)
- P12 慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia):
靶向治疗的新纪元
- P17 聚焦：IVA型粘多糖病(Mucopolysaccharidosis Type IVA)
- P18 肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension):
减缓病情发展，保持病人活跃
- P23 聚焦：纯合型家族性高胆固醇血症
(Homozygous familial hypercholesterolemia)
- P24 遗传性血管性水肿(Hereditary Angioedema):
让病人掌病情管理
- P28 聚焦：亨廷顿舞蹈病(Huntington's Disease)
- P29 囊性纤维化(Cystic Fibrosis): 由症状和病因入手
- P34 聚焦：戈谢病(Gaucher disease)
- P35 不断前行中的罕见病研究:

» 引言

罕见病是我们这个时代最复杂的健康科学难题之一。现已知的7000多种罕见病中，有一半影响了儿童。

在美国，每种患病人数少于20万人的疾病被定义为罕见病，然而当把所有罕见病患者人数加起来却比“昂奔”这个名字听起来显得更为常见。²三千万美国人即十分之一的美国人患有罕见病，据估计全球共有3.5亿人为罕见病患者^{3, 4}。不幸的是，罕见病通常难以诊断，在多数情况下罕见病很少甚至没有治疗的方法。约80%的罕见病是由人们的基因异常所引起的。⁵这些异常的基因或是从父母遗传而来，或是由人生活中的DNA变异导致。⁶由于每种疾病都比较罕见，许多罕见病的致病机制以及临床病程尚不清楚。即使对于某种特定罕见病，也可能存在很多变体或亚型所导致的不同临床症状和疾病恶化。因此，持续研究以发现罕见病致病基因，辨别导致这些症状的基因或其他生物异常，以及理解罕见病的自然史，以支持潜在疗法的研发是现在的紧迫需求。

RARE DISEASES by the numbers

RARE DISEASES AFFECT
30 MILLION
AMERICANS

THAT'S 1 IN 10

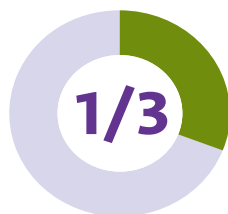


APPROXIMATELY
7,000
DIFFERENT RARE DISEASES
EXIST TODAY

THE FDA HAS APPROVED
NEARLY 500 ORPHAN DRUGS
SINCE THE PASSAGE OF
THE ORPHAN DRUG ACT



IN THE LAST 5 YEARS



OF ALL NEW DRUG
APPROVALS WERE FOR
RARE DISEASES



80% OF RARE
DISEASES
ARE GENETIC IN ORIGIN



APPROVED TREATMENTS
ARE AVAILABLE
FOR ONLY **5%** OF
ALL RARE DISEASES

THERE ARE
MORE THAN

450

MEDICINES
IN DEVELOPMENT
FOR RARE DISEASES

数说罕见病

- 三千万美国人受罕见病影响
- 每十个美国人中就有一人患罕见病
- 目前已发现约7000种罕见病
- 80%的罕见病是遗传性疾病
- 自《孤儿药法案》通过后美国食品药品监督管理局（FDA）已批准近500个孤儿药
- 近五年来，被批准的新药有三分之一用于罕见病治疗
- 只有5%的罕见病有获得批准的治疗方法
- 超过450种罕见病药物处于研发阶段

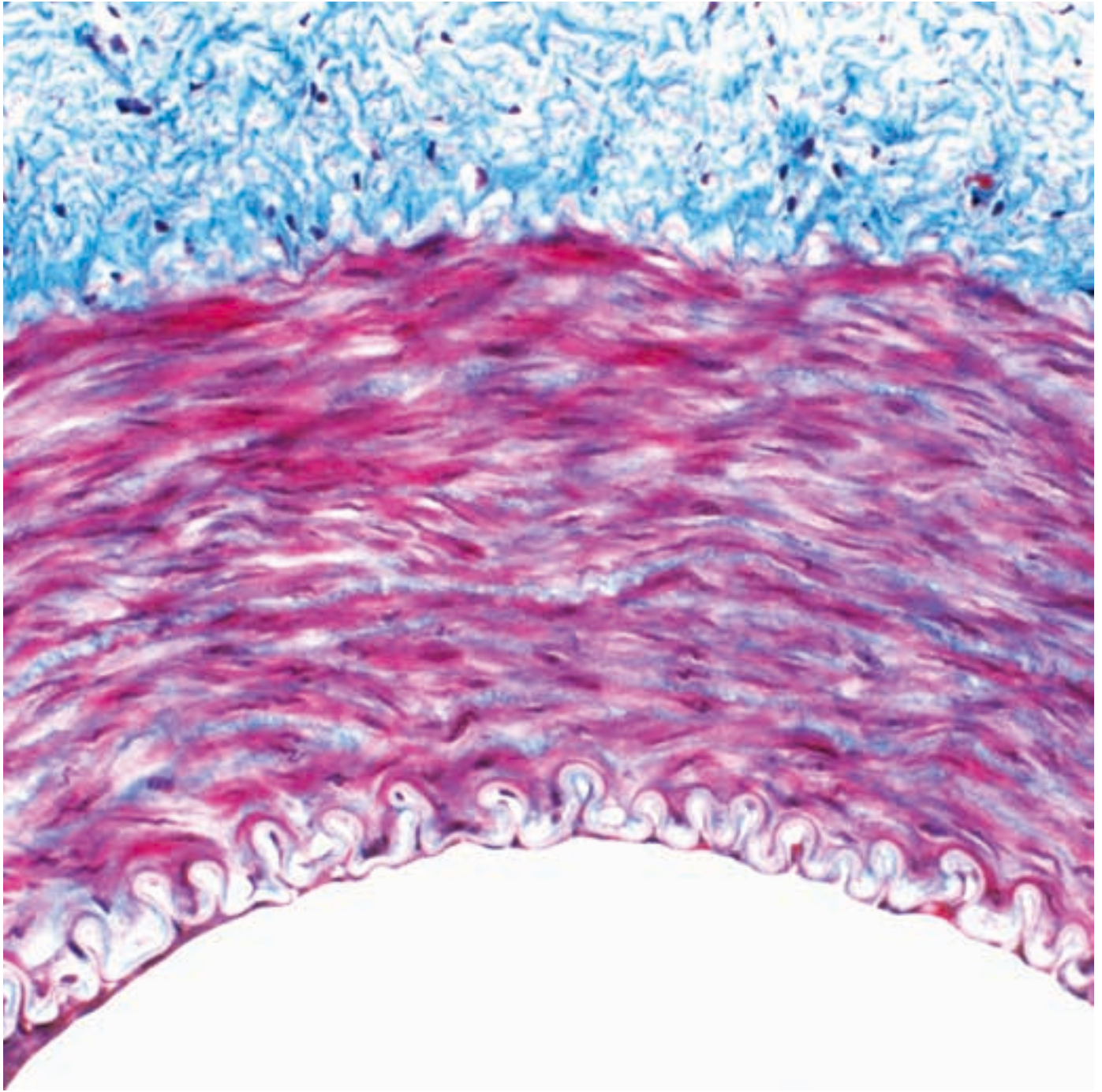
由于多种原因，罕见病药物的研发是一份艰巨的挑战。我们对特定罕见病病因和临床演化存在许多知识空白，因此难以确定最好的对症治疗方法，也使得本身就很复杂的药物研发变得更加困难。例如，临床试验是药物研发过程的重要部分，但是缺乏对疾病的理解使得设计和开展临床试验变得困难。此外，患者人数较少也使得临床试验难以招募足够多的受试者，故而难以获得统计学意义上的显著结果。由于儿童占了总人口中更小的一部分，这个问题对于那些严重影响儿童的罕见病而言尤为严重。⁷



尽管在研发罕见病药物的过程中有很多科学障碍，在过去的十年中，美国生物制药研究人员通过对罕见病逐步了解并利用新的科技去研发突破性治疗方案。1983年通过的《孤儿药法案》推动了这个过程的发展，并为罕见病创新疗法的研发持续提供动力（见专栏：《孤儿药法案》）。很多此类药物创造了一场变革，改变了曾经没有或鲜有治疗办法的疾病治疗方法。仅在过去十年中，FDA新批准了超过230个孤儿药。⁸

虽然取得了显著进步，但目前存在治疗方法的罕见病仅占5%，我们还有很多工作要做。美国药物研发与制造商协会（PhRMA）一份近期发布的报告指出，有超过450个孤儿药正处于研发阶段，这给予了患者前所未有的希望。在所有这些罕见病药物研发中，超过三分之一的研究方向是针对罕见癌症。罕见病领域其他主要研究方向还包括遗传病、神经疾病、传染病和自体免疫疾病。

本报告旨在突出在广泛的疾病领域中、在那些患病率较高的代表性疾病领域、新的治疗选择的出现、患者群体影响等方面在过去十年中的重要进展。¹⁰我们将深入讨论慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、肺动脉高压、遗传性血管性水肿和囊性纤维化等疾病治疗方法上的突破。除此之外，对于那些彻底改变了某些罕见病患者治疗方案的里程碑式变革，本报告中对相应疾病将着重强调。



》 孤儿药法案：持续抗击罕见病的重要动力

生物制药研发公司，学术界研发人员，患者群体等正应用不断深入了解的罕见病病因加速新型疗法研发。1983年通过的《孤儿药法案》已经并将持续成为推动罕见病治疗创新的重要动力。

孤儿药法案通过提供经济激励政策以推动罕见病新型疗法研发。罕见病通常指在美国受影响人数少于20万的疾病。激励政策包括：拥有7年的市场独占权，对特定研发成本的税收激励，以及对药物审评费用的减免。¹¹孤儿药有资格通过FDA快速审批通道，可加快审批过程。¹²截止2014年12月31日，3273种潜在疗法已获得FDA孤儿药资格认定。¹³

自《孤儿药法案》通过后，近500种孤儿药已经获得批准，其中有233个是近十年批准的，这证明了该法案的成功¹⁴。相比较而言，在70年代FDA总共只批准了不到10种孤儿药¹⁵。再者，研究表明大多数近期批准的孤儿药是治疗一些患病人数少于1万的罕见病，这更表明研究人员致力于满足那些患者人群小的疾病需求¹⁶。

如今，前所未有的科学潜力和适当的激励政策给予罕见病患者无限希望。

慢性粒细胞性白血病(CML): 科学发展创造新的治疗手段

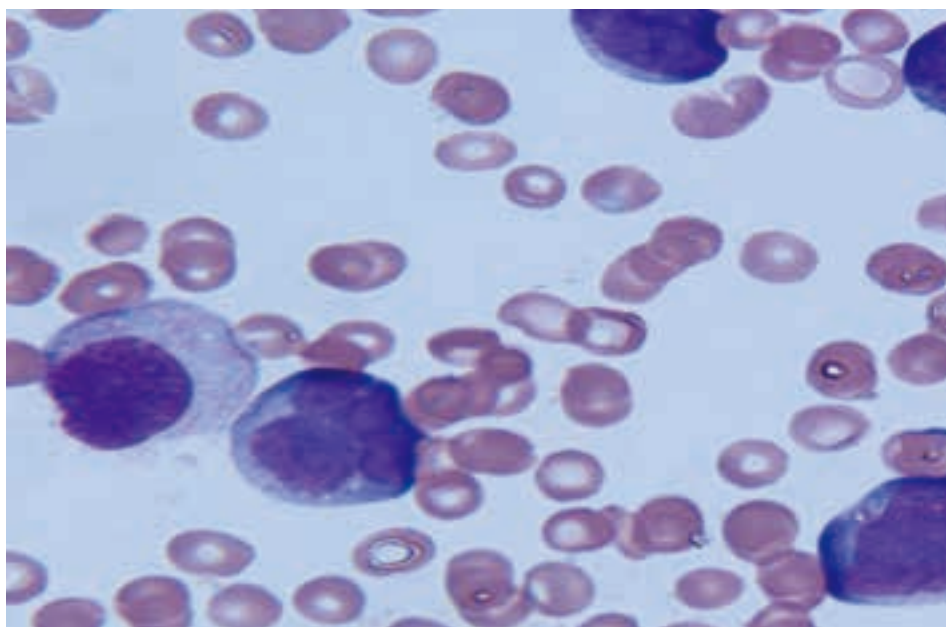
慢性粒细胞性白血病治疗手段不断改进，患者得以接近正常的预期寿命

小知识

- 慢性粒细胞性白血病是一种罕见的血癌，常见发病人群为40-50岁成人¹⁷。
- 慢性粒细胞性白血病患者体内异常血细胞（白血病细胞）排挤正常的白细胞，红细胞和血小板，使得人体正常的细胞和免疫功能无法运行¹⁸。
- 美国每年大约诊断出5900例慢性粒细胞性白血病¹⁹。

一项科学进步变革了慢性粒细胞性白血病的治疗

十年前，由一类叫做酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的药物颠覆了慢性粒细胞性白血病的治疗方法^{20,21}。TKIs是在细胞层面影响癌细胞生物通路的靶向疗法。伊马替尼(Imatinib)是FDA在2001年批准的首个TKIs，这是几十年对“费城染色体”(一种在95%慢性粒细胞性白血病患者中存在的22号染色体异常)的生物机理研究的成果。这个异常是由9号和22号染色体部分断裂互换所引起的，导致9号染色体的一个基因与22号染色体的一个基因融合产生了“BCR-ABL”融合基因。这个融合基因与酪氨酸激酶活性的变化相关，从而导致了慢性粒细胞性白血病患者白血病细胞的生长和聚集。当研究人员理解了生物通路后，他们成功研发了一个靶向疗法去抑制酪氨酸激酶，从而停止了白血病细胞的异常增殖^{22, 23}。





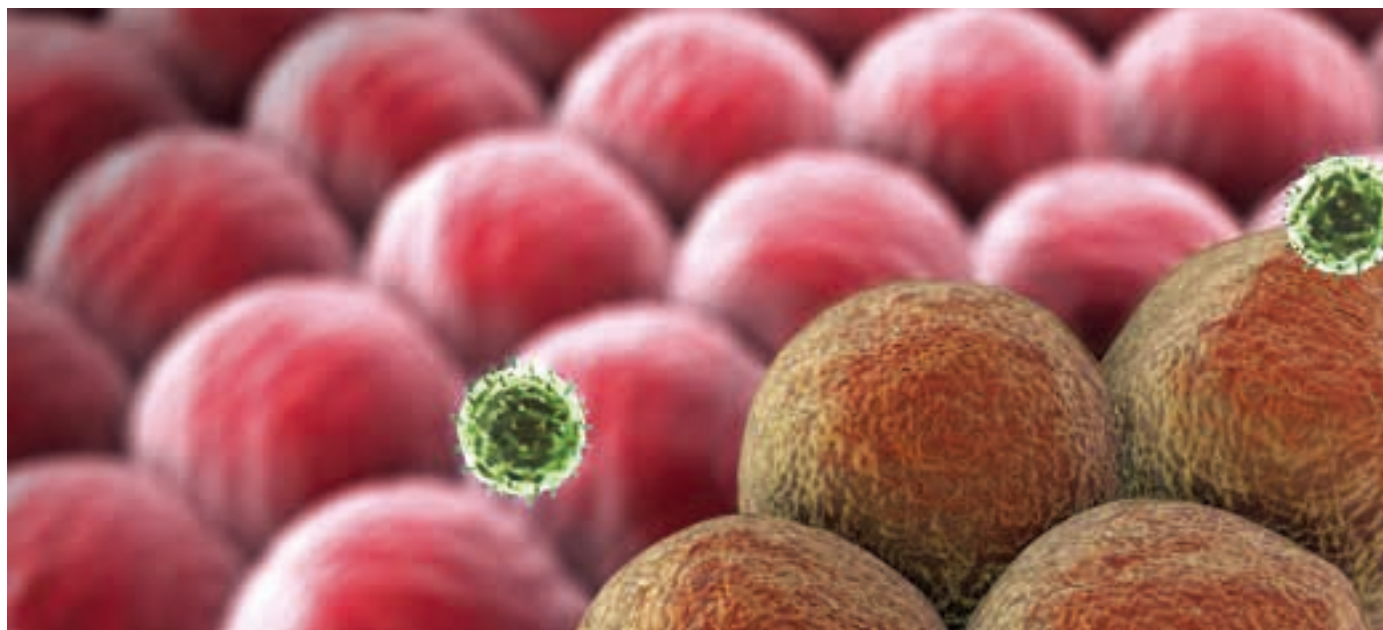
在这个新型药物面世之前，只有30%慢性粒细胞性白血病患者能在确诊后存活五年。伊马替尼面世之后，五年存活率几乎变成原来三倍^{24, 25}伊马替尼不仅显著提高存活率，开辟了慢性粒细胞性白血病的治疗途径，而且它还标志着广义的癌症治疗的思路框架性变化，伊马替尼证明了如果研究人员能理解癌症的致病生物机理，便可以设计特定的药物去作用于这些机理。最终这意味着药物可以仅靶向癌症细胞而不伤害健康细胞，从而减小副作用。在当下仍以化疗为主的癌症治疗领域，靶向治疗对于患者有十分重大的意义²⁶。

十年前第一个TKI的面世真正变革了慢性粒细胞性白血病的治疗。然而由于伊马替尼并不适用于所有患者，有些患者初步应答后有了抗药性，所以仍需要有其他的治疗手段²⁷。

十年间对抗慢性粒细胞性白血病的不断进步

如今，慢性粒细胞性白血病病人有了更多的可选靶向治疗方案。其中许多针对伊马替尼无效的慢性粒细胞性白血病特别有效。研究人员已经发现90余个点突变与BCR-ABL基因相关联，并且已经掌握其中的40个的生物学基本特征²⁸。新一代的酪氨酸激酶抑制剂药物可用来治疗携带BCR-ABL基因突变且对伊马替尼产生抗药性或者不耐性的病人²⁹。

第二代和第三代新型酪氨酸激酶抑制剂包括达沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、伯舒替尼(bosutinib)和帕纳替尼(ponatinib)³⁰。通过识别潜在的导致耐药性的遗传突变，医生就能够选出最适合病人遗传特性的新一代酪氨酸激酶抑制剂药物进行治疗。研究人员同时也在探索将新一代酪氨酸激酶抑制剂与其他抗癌试剂进行联合使用³¹。



随着对潜在疾病通路的深入了解，研究人员又发现了一种新的对抗慢性粒细胞性白血病的作用机制。在2012年，美国食品药品监督管理局(FDA)通过了一种全新的药物，高三尖杉酯碱皮下注射剂SYNRIBO(omacetaxine mepusuccinate)，用来治疗对两种或两种以上的酪氨酸激酶抑制剂产生抗药性或不耐受的成人慢性期或恶化期慢性粒细胞性白血病³²。这种新药抑制了类似BCR-ABL肿瘤蛋白的合成。由于它不需要结合到BCR-ABL肿瘤蛋白上，因此它不受BCR-ABL基因导致耐药性突变的影响。

15年前推出酪氨酸激酶抑制剂是在慢性粒细胞白血病的治疗变革中里程碑式的第一步。然而，之后的10年药物发展使得我们能够挑战之前疗法导致的基因突变以及耐药性，进一步增加了病人的存活几率。如今，慢性粒细胞白血病病人的寿命与正常人接近，这在很大程度上归功于对疾病生物学基础的更多了解，以及持续不断的靶向疗法的研发。

慢性粒细胞性白血病的十年

过去：2005

- 伊马替尼(Imatinib)作为首个酪氨酸激酶抑制剂，彻底改变了白血病患者治疗方案。通过在细胞水平对癌症进行靶向治疗，将患者的存活率提高了近三倍。
- 但是伊马替尼对一些患者仍然无效或不耐受。还有一些患者，在最初使用伊马替尼收到疗效，之后产生了抗药性。这些患者仍对额外的治疗方案有大量需求。

现在：2015

- 通过破坏引发癌细胞增生的信号通路，更多靶向治疗能够有效地治疗很多新近发现的一些突变型慢性粒细胞性白血病。
- 众多可选的治疗方案使得针对特定遗传特性患者的个性化治疗成为了可能。
- 如今，慢性粒细胞性白血病病人的存活寿命已接近正常人水平。

》 聚焦： 早发性多系统炎症性疾病

新生儿多系统炎症性疾病 (NOMID)，又称为慢性婴儿神经系统-皮肤-关节综合征 (CINCA)，是cryopyrin蛋白相关周期性综合征 (CAPS) 的三种类型之一。它是一种罕见的，遗传性的自发炎症性疾病。CAPS是由CIAS1/NLRP3基因的变异导致的。在CAPS的三个类型中，NOMID是最严重的一种。这个疾病极其罕见，全球被报道的大约有100例。然而由于NOMID的有些症状与别的疾病症状相似，从而确诊困难，实际的患病率仍然未知。NOMID在婴幼儿时期展现，导致高烧，皮疹，关节和中枢神经等问题。如果不及时治疗，它可导致渐进性听力和视力丧失，认知障碍和关节变形。

2013年，FDA批准了首个且唯一的治疗NOMID的药物anakinraiii, Anakinra原本用于治疗风湿关节炎。Anakinra可以阻断NOMID患者体内超量产生可导致发炎的白细胞介素IV。在这个治疗方法被批准前，估计约有20%的NOMID儿童无法存活到成年。如今如果确诊和治疗后，靶向治疗可以让很多NOMID儿童过上近乎正常的生活。

慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia、CLL): 靶向治疗的新纪元

新一代靶向治疗提高了病人生活质量并延长了病人存活时间

小知识

- 慢性淋巴细胞白血病是一种罕见的白血病，通常病情发展慢于急性白血病³⁵。
- 在美国，每10万人中就有3人患有慢性淋巴细胞白血病，常发病于中年时期，在儿童中很少见^{36, 37}。
- 在慢性淋巴细胞白血病患者体内，异常淋巴细胞产生并在体内蓄积。淋巴细胞是一种白细胞，在免疫系统对抗感染中发挥重要作用。异常淋巴细胞的积聚削弱免疫系统^{38, 39}。
- 当慢性淋巴细胞白血病患者免疫系统功能减弱，患者会出现淋巴结肿胀，虚弱疲劳，并常常发烧和感染⁴⁰。

慢性淋巴细胞白血病：一种免疫力受损的癌症

慢性淋巴细胞白血病(CLL)病人很难抵抗感染是因为异常的淋巴细胞，在慢性淋巴细胞白血病中也称为白血病细胞，排挤了健康的血细胞。这抑制了免疫系统，同时为使用某些类型的药物来治疗慢性淋巴细胞白血病带来了挑战⁴¹。



从以往来看，化疗被作为治疗慢性淋巴细胞白血病的一线治疗方案。虽然化疗对很多病人都有效果，但是它也带来了各种潜在的副作用，包括抑制免疫系统⁴²。对于那些免疫系统已经受疾病损伤的慢性淋巴细胞白血病病人来说，他们急切地需要没有这些副作用的其他治疗方案⁴³。

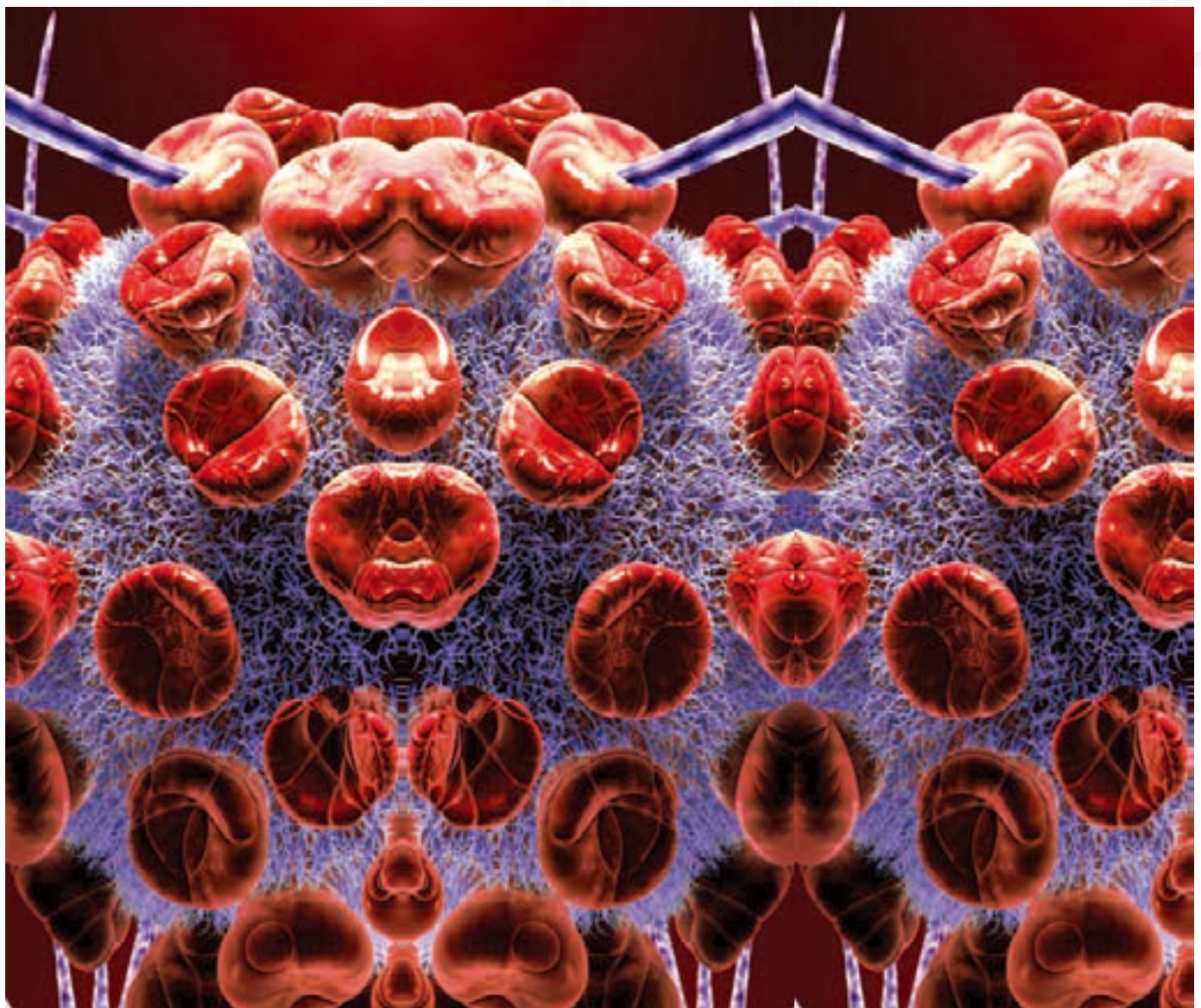
肿瘤治疗模式的改变早在10年前指向癌细胞的靶向药物诞生时就已经开始了。2001年，伊马替尼(imatinib)作为一种慢性粒性白血病(CML)的靶向治疗药物激起了慢性淋巴细胞白血病研究人员的极大兴趣。伊马替尼的成功向人们证实了这样一个信息：人们可以通过设计药物来干扰引发特定癌症的潜在生物学通路。这一成功极大地鼓舞了研究人员进一步探索了解CCL的生物学机理⁴⁴。

慢性淋巴细胞白血病靶向治疗：从传统化疗的转变

在过去的十年中，各种各样的治疗方案开始被应用于慢性淋巴细胞白血病患者。这些进展主要是基于对疾病机理的更深层认识，从而使得研究人员能够探索化疗之外的新领域，包括使用单克隆抗体(mAb)，酪氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼)，以及其他靶向疗法和其他形式的治疗。⁴⁵

最主要的进步之一是在2010年FDA批准了一种新型联合治疗方案，结果显示许多患者因此缓解了数年病情。这个被称为FCR的方案包括两个化疗药物的使用，氟达拉滨(fludarabine)和环磷酰胺(cyclophosphamide)，同时联合使用利妥昔单抗(rituximab)结合在癌细胞的表面，使得它更容易被患者的免疫系统识别和攻击。

⁴⁶虽然这种方案通常被认为是一线治疗方案，但是那些免疫系统已经严重受损的慢性淋巴细胞白血病患者可能仍然无法耐受以化疗为主的治疗方案，如FCR方案。⁴⁷因此，我们仍然急需其他的治疗方案。



对疾病生物学路径的了解已经帮助我们找到特异靶向针对癌细胞增殖机制的治疗方法。比如说，科学家们发现B-细胞受体(BCR)通路在慢性淋巴细胞白血病中表现异常，从而使得癌细胞存活增殖。研究人员继而研发出治疗方法以抑制影响BCR通路的蛋白，从而制止慢性淋巴细胞白血病的进一步恶化。⁴⁸两种口服型BCR通路抑制剂在2014年被批准使用，并且已证实对病人病情的长效缓解和极少的副作用。第一种药伊鲁替尼(irubitinib)靶向作用于对癌细胞繁殖及生存极为重要的Bruton's 酪氨酸激酶上，另一种BCR通路抑制剂艾代拉里斯(idelalisib)抑制了BCR通路上不同于伊鲁替尼的另一部分。⁴⁹如今，慢性淋巴细胞白血病病人终于有了不同于化疗的，免疫抑制零风险的治疗方案，从而提高了病人存活率并提供了更好地生活质量。⁵⁰

重要的是，FDA建议联合使用艾代拉里斯(idelalisib)和利妥昔单抗(rituximab)作为对无法耐受单独使用利妥昔单抗的病人的第二线治疗方案。⁵¹研究人员相信BCR通路抑制剂和单克隆抗体如利妥昔单抗的联合使用有望达到更好的治疗效果。⁵²最初研究表明，伊鲁替尼加上利妥昔单抗可能显著影响慢性淋巴细胞白血病病人的存活率。展望未来，联合使用BCR抑制剂和其他靶向治疗的潜在前景将进一步激励研究人员在此领域有更新的突破。⁵³

“人们一直在等待这样的药物出现.....我认为人们理想的慢性淋巴白血病治疗方案是非细胞毒性的疗法。这产生了许多关于潜在联合使用的有趣问题，长期来看这会是我们完全远离有细胞毒性的化疗方案。

---Susan O'Brien 医学博士德州大学
MD Anderson 癌症中心

慢性淋巴细胞白血病的十年

过去：2005

- 化疗是慢性淋巴细胞白血病病人最主要的一线治疗方案
- 慢性淋巴细胞白血病病人本身免疫系统薄弱，他们有时难以耐受进一步损伤免疫系统的化疗。
- 对于那些免疫系统不能承受化疗的病人来说，我们迫切需要拥有更少副作用的新治疗方案。

现在：2015

- 新的靶向治疗寻求根治疾病，使得许多慢性淋巴细胞白血病病人病情持续缓解，而且不再出现传统化疗中常见的免疫抑制风险。
- 采用新型B细胞受体(BCR)通路抑制剂和有针对性的单克隆抗体如利妥昔单抗治疗增加了所有病人可供选择的治疗方案，特别是那些免疫系统严重受损的病人。

》 聚焦：粘多糖病IVA型

粘多糖病 (Mucopolysaccharidosis, MPS) 是遗传引起的由于体内无法产生特定酶而造成的溶酶体贮积病。在美国每 25,000 新生儿中就有一个患有某种类型的粘多糖病。然而，据估计在美国只有 800 病人患有 IVA 型粘多糖病，也称为 Morquio A 综合征 (Morquio A Syndrome) 患有此罕见病的病人携带有半乳糖-6-硫酸酯酶 (GALNS) 基因突变，导致体内 GALNS 酶活性降低。GALNS 酶对降解粘多糖分子十分关键。未被完全降解的粘多糖会贮积在细胞里，通常会导致肌肉骨骼和呼吸功能障碍，严重限制机体灵活性，耐力和呼吸。

2014年2月FDA批准通过了首个IVA型粘多糖病的药物，是该疾病治疗史上的一个里程碑。重组人N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶 (Elosulfase alfa) 通过替代缺失的 GALNS 酶起作用。由于其在细胞水平上恢复细胞功能，标志着治疗领域的一个重大进展。这款药已被证实可以改善病人的耐力、灵活性、和整体的生活质量。

肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH): 减缓病情发展，保持病人活力

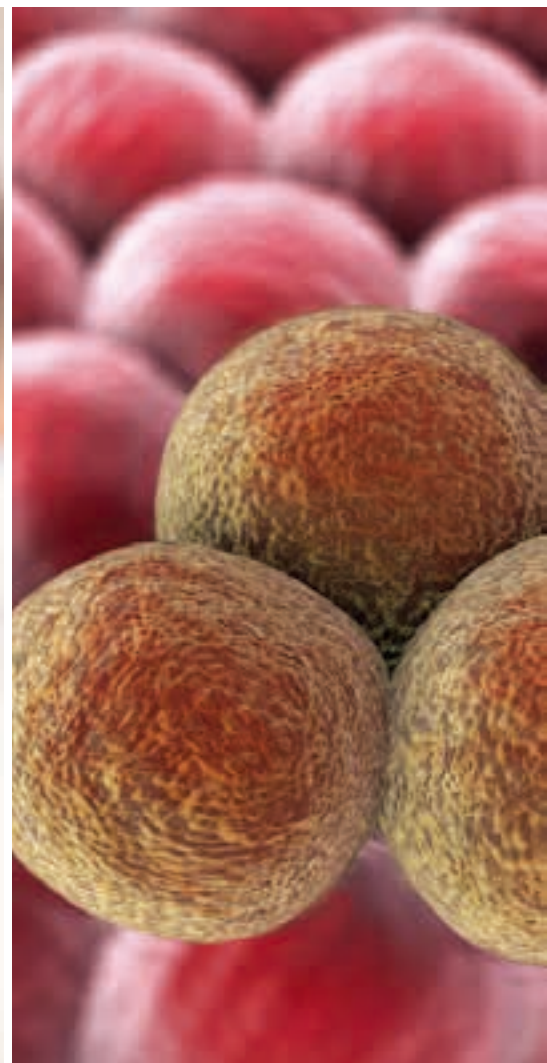
PAH治疗技术的进步使病人能更有效控制病情发展

小知识

- 肺动脉高压是一种因为肺动脉变厚变窄而使心脏压力增加的慢性疾病⁵⁴。肺动脉高压会导致气短、胸痛、头晕、晕厥以及四肢浮肿。严重时，肺动脉高压会导致心力衰竭⁵⁵。
- 据估计，每一百万美国人中有15至50人患有肺动脉高压⁵⁶。

有限的治疗手段缓解了症状，但几乎没有改善活动水平

肺动脉高压是一种心肺血管变窄、受损或者堵塞的渐进性疾病。这使得血液难以流动，导致血管压力增加、心脏负荷更大，最终心肌会变薄弱，在某些情况下，可能造成心力衰竭。因为这些变化，病人会呼吸困难，很难维持正常的活动水平。^{57, 58}



十年前，肺动脉高压只有有限的治疗手段，情况恶化时病人可能需要肺移植⁵⁹直到最近几年，医生们才将肺动脉高压和其他类似而不同的高血压区分开来，这对于确定最适合的治疗手段很重要。⁶⁰大多数传统的肺动脉高压的治疗手段都是针对疾病的症状，而不是针对导致血管肿胀和收缩的直接原因。氧疗法和利尿剂能短暂缓解气短和积水的症状。^{61,62}病人也会使用血液稀释剂来预防和减少血栓，钙通道阻滞剂来舒张心血管。然而，这些药物并不能斩除病根，延长病人寿命。^{63, 64}

随着科学家和医生逐渐了解肺动脉高压的病因，更多针对性的治疗被开发出来。例如，科学家发现，在肺动脉高压病人体内，一种叫前列腺素(prostaglandin)的血管舒张剂含量较少。⁶⁵血管舒张剂可以帮助心脏平滑肌舒张，从而降低血压。另一种叫前列环素(prostacyclin)的早期合成前列腺素可以扩张肺动脉高压病人的血管，从而降低心脏血压。这种第一代前列环素治疗需要持续的半永久静脉注射。对于部分病人来说，这种给药方式较困难，不仅影响了生活质量，有时还和败血症、血栓等潜在危及生命的并发症有关。^{66, 67}



突破性进展改善了生活质量，延缓了病情发展

最近十年，我们见证了肺动脉高压病人治疗的巨大进步。持续不断的研发让多种新药面市，使病人得到更安全、有效而便捷的治疗。最近十年，我们对肺动脉高压病病因的了解也得到实质性的增长，这让生物制药研究人员得以应用这些知识来开发针对病因根源的新治疗方案。

在之前进展的基础之上，研究人员发现，肺动脉高压病人体内有过多的内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 这是一种能让血管收缩的多肽。一类叫内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonists, ERAs) 的药物在PAH治疗领域取得了重大进展。它们减少了ET-1的生成，阻止了血管阻塞。⁶⁸2007年批准面市的安贝生坦(Ambri-sentan)是一种静脉注射的ERA。⁶⁹不懈的研发使得马西替坦(Macitentan)，一种口服ERA，在2013年得到批准面市。它可以延缓病情发展，降低肺动脉高压的死亡率⁷⁰这些进展对病人来说是重要的里程碑，现在他们可以有多种不只是控制病情更是治疗病根的治疗方案选择。

科学家还发现，环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)也是治疗肺动脉高压的有效药物靶点，因为它调控着许多细胞功能，包括血管功能和炎症。⁷¹他达拉非(Tadalafil)，一种2009年面市的每日一次的口服药，抑制一个可以降解cGMP的关键酶。⁷²降低这种酶的水平导致cGMP的增加，使得病人呼吸更顺畅，活动水平更高。



2013年，瑞司瓜特(riociguat)批准面市以治疗肺动脉高压，它是一类叫可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂(soluble guanylate cyclase (sGC)stimulators)的新药中第一个面市的。这些分子能用另一种方式增加cGMP的生成，从而舒张动脉，增加血流，继而使得血压降低，让病人在做锻炼和恢复正常的日常活动水平时更安全。⁷⁴

最后，研究人员钻研出了合成前列环素给药的重要新方法，⁷³从而扩张血管、降低血压。2009年一种可吸入的合成前列环素获批面市，这与之前的静脉注射疗法相比更简单、更低创。⁷⁵2013年，FDA批准了第一个口服的前列环素类似物⁷⁶。

对于PAH病人来说，过去十年产生的新疗法不仅控制了病症，还延缓了病情发展——这对于这种能够改变命运的疾病来说很重要。此外，对病程早期联合用药的研究正在进行当中。⁷⁷

“这是第十二个治疗肺动脉高压的药物，在过去两个月内第三个被FDA批准的新疗法……肺动脉高压领域能有这样非凡的进展，证明了这个领域医疗和研究结构业已建立。

——**Rino Aldrighetti** 美国肺高压协会
(**Pulmonary Hypertension Association**) 主席和首席执行官⁷⁸

肺动脉高压的十年

过去：2005

- 治疗标准是使用静脉注射控制症状，而不是直接针对病因根源。
- 病人被要求控制活动量以减少心脏疾病发生的机会。
- 因为缺乏方便而有效的治疗，病人担心会发生心脏疾病或者并发症。

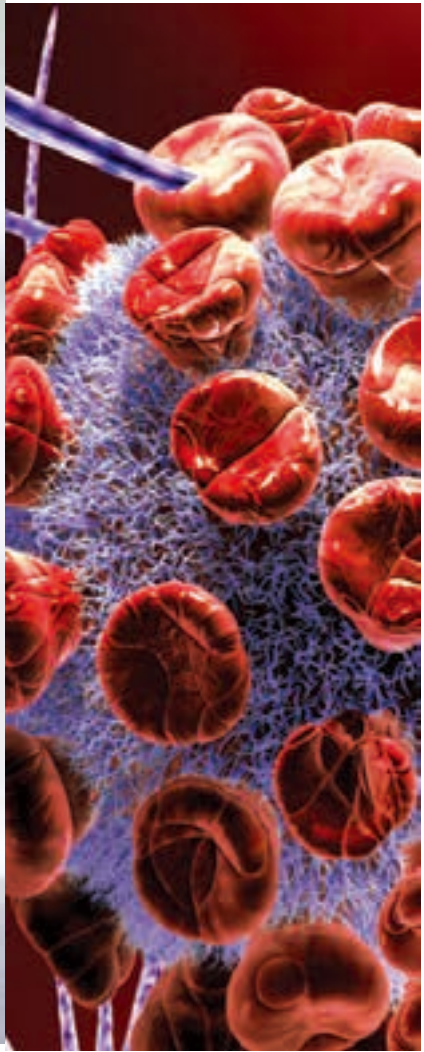
现在：2015

- 吸入式的和口服的前列环素治疗使病人的治疗选择更多了。
- 新治疗不只是控制症状，更是治疗病灶。
- 病人可以保持跃的生活方式，与肺动脉高压相关的严重心脏疾病的发病风险更低了。

》 聚焦：纯合型家族性高胆固醇血症

纯合型家族性高胆固醇血症(Homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)是一种遗传性疾病，患病率在全美仅为百万分之一。该病患者缺乏从血液内清除低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)，即“有害胆固醇”急的生物功能，导致机体的异常高有害胆固醇。这种病虽然患病概率极低但对极少数的遗传患者来说却很致命，因为这种疾病经常会在患者30岁前诱发心脏病发作而去世。HoFH患者中有许多会进行降脂治疗(lipid-lowering therapies)另一些则会采用降胆固醇疗法(cholesterol-lowering therapies)然而无论何种疗法都不足以将有害胆固醇降到安全水平以下，尤其是对已出现心血管症状的患者而言。

近几年，两种新药被批准用于有害胆固醇的控制，成为治疗HoFH的重要选择。通过与饮食控制和其它降脂疗法相结合，两种药物均有显著疗效，有害胆固醇水平可下降多达50%。2012年，FDA批准洛美他派(lomitapide)上市，一种每日一次的口服剂型；2013年，米泊美生钠(mipomersen sodium)上市，一种每周一次的注射剂型。两种药物的作用机理均为阻碍会导致LDL-C水平升高的脂质微粒的形成。在这些新疗法出现之前患者常需要尝试不同的疗法组合以确定适合的方法。新药物的研发降低了病死率，更好地控制了患者的胆固醇水平，改善了总体健康状况。



» 遗传性血管性水肿(Hereditary Angioedema HAE): 让病人管理病情

对疾病机理的更多了解为病人带来了有效和方便的治疗手段

小知识

- 遗传性血管性水肿是一种罕见而且可能危及生命的遗传病，它会造成手、脚、脸、呼吸道和消化道的水肿（肿胀）。
- 基因突变可能会导致遗传性血管性水肿发病。病人基因有一个或多个突变，导致了一系列对身体的影响，包括在抵抗疾病、炎症响应、血液凝结时身体调节血液系统的能力的改变。
- 因为该病很罕见，每1万至5万人中约有1人患病，因此它经常无法确诊或误诊。

以往，遗传性血管性水肿病人的治疗选择只有对症治疗

遗传性血管性水肿是一种使身体水肿的衰竭性疾病。遗传性血管性水肿病人通常在7到13岁时开始发病，平均来说一年有6到11次急性发作。⁸⁰没有接受治疗的病人会每1至2周发病一次。大多数发病是自发的，也就是没有触发因素，虽然有一些发作可以被诸如焦虑、压力、牙科手术、感染等因素触发。严重的HAE发作可以造成喉咙肿胀，这叫做喉水肿，以及胃肠道水肿。喉水肿尤其危险，因为它可以造成多达30%的HAE病人因窒息而死亡。胃肠道水肿会造成腹部剧痛、恶心、呕吐和腹泻。^{81, 82}

直到不久以前，我们都没有针对遗传性血管性水肿治疗的药物，病人经常不得不通过手术来缓解严重的症状。⁸³病人经常使用合成类固醇来降低发病的可能性，但是使用类固醇会带来不可逆的副作用，尤其是对女性患者。⁸⁴抗炎药被用来治疗肿胀，但这不能根治遗传性血管性水肿的病灶。因为有限的治疗选择，严重的症状，和急性发作，经常导致病人住院治疗，这给病人及其亲属带来了沉重的身体、心理以及经济负担。⁸⁵



新疗法帮助病人预防或减少HAE发作

现在，当遗传性血管性水肿急性发作时，病人们有了十年前没有的一系列治疗选择。随着对遗传性血管性水肿造成的炎症背后的病因有了更深入的了解，科学家们掌握了研发从源头上治疗和预防的药物的关键。虽然现有治疗不能治愈这种危险的疾病，药物让病人能够减低急性发作的严重程度。

遗传性血管性水肿的最常见病因是控制一种叫作C1抑制剂(C1 inhibitor)的血蛋白的基因发生缺陷，这种血蛋白对控制炎症很重要。⁸⁶ HAE有三种类型——I型，它们都有相似的病征和症状。⁸⁷ 通常来说，当身体被细菌感染或生病时，C1抑制剂帮助调节一类蛋白，这些蛋白在机体抵抗外来入侵者时控制体液的释放。对于最常见类型的遗传性血管性水肿病人，过低的C1抑制剂水平造成了一种叫做缓激肽(bradykinin)的多肽过多释放，它能让血管释放体液。⁸⁸ 这种缓激肽的流入造成了积水和危险的肿胀，最终导致不同程度和时长的发作。⁸⁹



2008至2009年间，FDA批准了两种含有C1抑制剂的静脉注射人血浆，它们能增加C1抑制剂活性以此来预防遗传性血管性水肿发作。^{90, 91}此外，第一种注射用遗传性血管性水肿药物，艾卡拉肽(Ecallantide)也在2009年被批准了。两年后，一种可以阻断缓激肽受体位点、从而防止它激发体液释放的自我注射药物被批准了。⁹⁴这些药物扩展了病人的治疗选择，让他们能够快速治疗急性而且可能致命的遗传性血管性水肿发作。

2014年，第一个没有血浆的C1抑制剂被批准作为遗传性血管性水肿的自我注射治疗，它能降低缓激肽的生成，从而预防体液释放造成的肿胀。⁹⁵除了作为预防药，这种药物还可以自服，让病人能更方便地管理自己的病情。这种新药还可以减少急性发作造成的并发症。类似这样的可自我注射的药物让遗传性血管性水肿病人以更方便地用药，而且紧急情况下可以更快处理。

过去十年的发展让遗传性血管性水肿病情的管理有了更多有效的选择，从而减少了病人和医疗工作者者的负担。随着科学家们继续更深入了解遗传性血管性水肿的病因，持续的创新存有很大的空间，而这将为疾病的治疗和管理带来革命性的改变。

遗传性血管性水肿的十年

过去：2005

- 科学家们对遗传性血管性水肿的病因几乎一无所知。
- 美国没有针对遗传性血管性水肿的治疗。
- 病情发作时，遗传性血管性水肿病人没有太多方法来减轻病情，而且经常需要开刀来缓解危险的肿胀。

现在：2015

- 关于遗传性血管性水肿的病因取得新发现，使得人们在疾病的预防和急性治疗方法方面获得突破。
- 近几年，FDA 批准了几种针对遗传性血管性水肿病灶的药物。
- 病人可以在家自行注射新药物来阻止遗传性血管性水肿急性发作。

》 聚焦：亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症(Huntington's Disease,HD)是一种遗传病,它可导致大脑神经元进行性萎缩。尽管患者出生时即携带缺陷基因,该病的症状却要等到患者中年时才渐渐显现,一般出现在30至50岁之间,但也有过两岁时即发病的案例。约有万分之一的美国人罹患此病。亨廷顿舞蹈症对患者的功能性活动有显著影响,通常表现在运动、认知和精神方面。年龄较小的患者很难活到成年。患者身体衰弱,常饱受肺炎、心衰和其它并发症的折磨。

舞蹈症是亨廷顿舞蹈症的标志性症状,特点为不自主的运动,严重影响日常生活。尽管尚无有效的根治手段,近期面世的几种药物仍可帮助患者控制症状,改善生活质量。第一种用于治疗亨廷顿舞蹈症的药物——丁苯那嗪(tetrabenazine)于2008年通过FDA审批,它可通过修饰脑内化学通路减少不自主运动。丁苯那嗪选择性抑制一种名为II型囊泡单胺转运体(VMAT-2)的中枢神经系统酶,降低突触前多巴胺浓度,缓解舞蹈症症状。舞蹈症的缓解提升了患者的总体生活质量,帮助他们更好地融入到日常活动中。

》 囊性纤维化(Cystic Fibrosis, CF) : 作用于症状和病因

近期科研进展同时作用于囊性纤维化的症状和病因，力求改变患者生活。

小知识

- 囊性纤维化是一种危及生命的疾病，主要影响肺部和消化系统；
- 囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(F transmembrane conductance regulator, FTR)基因突变是囊性纤维化的主要病因，该突变会导致体内产生稠厚的黏液，堵塞肺、胰等器官⁹⁶；
- 在美国，约有30,000名儿童和成人罹患囊性纤维化，并以每年1,000个新确诊病例的速度增长⁹⁷；
- 随着治疗手段的进步，囊性纤维化患儿的预期寿命在过去30年中增长了一倍。⁹⁸

在囊性纤维化对症治疗和延长生命上一步步前进

CFTR突变会导致囊性纤维化患者体内产生稠厚的黏液，并在呼吸系统和消化系统的部分器官内累积。在肺部，这层黏液会阻塞呼吸道，造成持续的免疫反应、慢性细菌感染、严重的肺损伤，有时甚至会导致呼吸衰竭。在胰腺，这层黏液阻碍了消化酶的活动，影响食物消化和营养物质的吸收。持续的咳嗽和喘息、频繁的肺部感染、发育不良、体重增长缓慢、肠蠕动困难等症状，都使得囊性纤维化患者很难保持活力。¹⁰¹

多数CF患者在婴儿或幼年期即被确诊。在20世纪60年代，大多数囊性纤维化患者的预期寿命仅为10年。¹⁰²然而在接下来的数十年中，人们致力于作出更早期的诊断、开展综合性的治疗项目，积极预防和清除呼吸道中的黏液形成，使得囊性纤维化患者的预期寿命显著提高。

¹⁰³截至20世纪90年代，FDA已审批通过了数种可改善囊性纤维化患者肺功能的药物。这些药物中包括一种针对绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的特异性抗生素，而绿脓杆菌是引起患者感染最常见的诱因。¹⁰⁴

2004年以来，新的治疗手段更好地控制了病情，囊性纤维化患者的预期寿命则增加至35岁左右¹⁰⁵。然而，即使技术在不断进步，囊性纤维化患者的医疗需求仍然没有从根本上得到满足，仍有进一步延长患者寿命、改善患者生活质量的可能性。

十年回顾：新疗法在不断提高患者生存率和生活质量

过去十年，囊性纤维化患者的寿命和生活质量有了显著的提升。通过早期筛查、疗法改进和更加全面的疾病治理手段，囊性纤维化患者的平均寿命分别增长为女性的37岁和男性的40岁。如果该病的死亡率按照目前的趋势下降，患者的寿命将有望达到50岁以上。¹⁰⁶ 近期治疗方法的进步意义不仅在于延长患者的生命，也在于让患者过上更加健康、积极的生活。

对于囊性纤维化患者而言，最大的问题在于胰腺功能不足导致的几种关键营养物质的吸收不良。2009年，第一种由FDA审批通过的胰酶替代疗法(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)问世，帮助患者对食物进行消化吸收。尽管PERT在2009年之前已经有部分患者使用，通过审批标志着FDA首次对这一疗法的评价和认可。2009年之后，又有5种新的胰酶替代疗法陆续获批，为囊性纤维化患者提供了一系列选择。2010年，FDA批准了第一种针对囊性纤维化患者的吸入式抗生素，它在过去的十多年中一直被用于治疗呼吸道感染。这为患者提供了一种额外的、更加方便的给药方式。药物可通过便携式喷雾器摄入，在不到3分钟的时间内即可完成，对每日需要3~4小时呼吸治疗的CF患者而言无疑大大减轻了负担。^{111, 112}



近年来，除了在对症治疗方面有所进展，研究者在探索囊性纤维化的病因方面也取得了惊人的成就。历经数十年对疾病相关CFTR基因突变的鉴定和靶向治疗的研究后，新药ivacaftor于2012年面世。这种个性化的药物源自一种被称作CFTR调节剂的药物，它可以促进气道细胞内外的水盐循环，达到改善肺功能的作用。vacaftor最初仅局限于治疗携带特定突变基因(G551D)的囊性纤维化患者。¹¹⁵2014年，经验证有效后，FDA将该药的允许范围扩展到了其它9个突变基因(R117H, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D)。目前，在针对CF患者最常见的基因突变的治疗中，该药作为独立用药或另一种CFTR调节剂的联用药物，正处于临床试验的后期阶段。¹¹⁶

在过去十年中，我们见证了CF患者治疗方法和生存质量的转变。现在，患者不仅有诸多疗法可选，针对每位患者的致病基因突变的特定靶向治疗也不再遥不可及。在未来，新疗法不仅能继续延长患者生命，也将改变患者的生活，使他们也能活得更加长久、健康，充满活力。

囊性纤维化的十年

过去：2005

- CF患者的平均寿命期望值为35岁左右；
- 尽管治疗方法的进步显著延长了患者预期寿命，但能够更好地控制病情和延长患者生命的治疗方法依然有待开发；
- 治疗仅针对症状，无法从病因上解决问题。

现在：2015

- 早期筛查和策略优化使患者预期寿命进一步延长。如果死亡率按现有速率继续下降，患者将有望活过50岁；
- 在呼吸疗法中，改良的抗生素给药系统使得药物起效更快，给药可在分钟内完成，操作更方便；
- FDA批准的胰酶疗法可促进患者对营养物质的消化吸收，让患者过上更加健康、积极的生活；
- 针对CF根本病因的靶向疗法首次面世，帮助许多不同基因亚型的患者显著改善了肺功能。

》 聚焦： 戈谢病

戈谢病是一种影响全身各器官和组织的遗传病。在美国，每5至10万人中就有一人患有不同程度的戈谢病。I型戈谢病是最常见的类型，约有6000名美国人罹患此病。在I型戈谢病患者体内，GBA基因的突变影响了一种分解脂类物质的酶的合成。这些脂类物质在人体内贮积引起器官肥大，尤以肝、脾为甚。脂类贮积也会导致瘀伤、凝血障碍、乏力及骨质疏松。通过恰当治疗，I型戈谢病患者可以拥有接近常人的寿命。因此，保证医疗条件、给患者提供可行的治疗方案在疾病控制过程中显得尤为重要。

十年前，可用的I型戈谢病治疗方法包括酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)和针对ERT不耐受人群的底物替代疗法(substrate replacement therapy)。这两种疗法被证明是治疗戈谢病患者过程中的重大突破而今可用的疗法则更多，患者可根据需要作出不同的选择。

2010年，DA批准elaglucerase alfa上市，这是近二十年来第一种戈谢病RT疗法的替代药物。2012年，DA批准alglucerase alfa上市，这是首次批准由转基因植物细胞产出的药物。最近的一次是2014年，一种名为liglustat的新型一线口服药物被批准用于型戈谢病的长期治疗。不同于依靠降解细胞内贮积的脂类以缓解症状的RT疗法，liglustat能够从源头上抑制脂类的贮积。这种一线口服药物的出现为患者提供了一个静脉给药之外的重要选择。

》 不断前行中的罕见病研究

在过去的十年里，我们在与罕见病的斗争中取得了令人瞩目的成就。事实上，仅这段时间就有超过230种罕见病药物被研发并通过了美国食品药品监督管理局（FDA）的审批。

此次报告聚焦了在过去十年中，新型药物为罕见病患者带来的诸多益处。科技的进步为病人生命带来转变，一些新的治疗方法，如消除罕见病潜在治病因素，或更多有效的方法，抗击了疾病并发症及症状。对许多饱受罕见病折磨的患者而言，新药为他们带来前所未有的治疗选择。近年来，为满足罕见病患者高度多样化的需求，许多此类的科研项目已取得长足进展，并使患者生命得以延长和丰富。

尽管科研方面进展惊人，然而，只有 5% 的罕见病有可供选择的治疗方案，针对大量未被满足的医疗需求仍有很多工作要做。

罕见病治疗方法的研发是一项极具挑战性的事业。罕见病一般比较复杂，其背后的生物学机理也往往鲜为人知。此外，罕见病治疗药物的研发因患者数量的稀少而更为艰难。由于患病人群范围小，招募患者参与临床研究、评价药物的有效性和安全性也同样困难。



尽管如此，随着科研人员在工作上的不断突破以及与患者群体的互动，我们仍可预见创新药物不断被研发、患者生活得到改善的光明未来。对致病机理认识的不断深入使得科研人员能够不断发现新的治疗靶向机制。而在政策和监管方面为支持研究所作的努力，将有助于克服罕见病药物开发的内在科研障碍，并持续改善患者生活质量。

尽管为数百万罕见病患者开发新药的工作任重道远，这项事业依然前所未有地充满了曙光。



罕见病发展中心成立于2013年，是一家专注于罕见病领域的非营利性组织。本中心致力于增进罕见病患者群体、罕见病组织、医学专业人员、医药企业和政府部门等各相关方的交流与合作，加强社会公众对罕见病的了解，提高患者的罕见病药物的可及性，推动罕见病相关政策出台，开展罕见病领域国际交流合作，促进中国罕见病事业发展。

定位：平台型、枢纽型、倡导型

口号：因为有你，爱不罕见

Chinese Organization for Rare Disorders(CORD), founded in June 2013, is a non-profit organization specializing in fields of rare diseases. CORD works to promote exchange and cooperation among rare disease patients and organizations, medical specialists, pharmaceutical companies and governmental agencies. It is committed to enhancing public understanding of rare diseases, improving patients' access to orphan drugs, fostering formulation of rare disease policies, and initiating international exchange and cooperation.

Type: Platform, advocacy & hub(PAH)

Slogan: Love is not rare, because of you.

罕见病信息平台Information Platform

通过网站、杂志及新媒体三方联动，搭建中国罕见病领域最权威信息平台。为相关方提供罕见病领域最新、最全面的医药、研究、社会活动、政策等各个方面的信息，同时建立和完善罕见病百科、医疗地图、患者数据库。

Establish an official information platform of rare diseases via website, magazine, and social media. Provide the latest and most comprehensive news of rare diseases in medicine, research, policy, social and governmental activities. Create and maintain a Rare Disease Encyclopedia, a map for treatment, and a database with patient information.

罕见病组织支持Rare Disease Patient Organizations Support

培育和支持各类罕见病组织，帮助其提高病友服务、社会倡导、组织管理等方面的能力，并建立国内罕见病组织交流网络。发挥枢纽作用，每年培育和支持近40家组织，推动其为全国病友和家庭提供切实服务。

Incubate and support rare disease patient organizations, help them increase service capacity, extend social impact, develop a supportive network for rare disease organizations, and promote inter-organizational communication. Playing a pivotal role in nurturing patient organizations, with over 40 organizations being supported every year, advancing these patient organizations to provide effective services to patients and their families all around China.

宣传教育Public Education

通过多种活动形式普及罕见病相关知识，加强社会公众对罕见病群体的了解。国际罕见病日（中国）倡导活动已成为国内最有影响力的公益品牌之一。

Raise the awareness about rare diseases among the public; enhance public's understanding of rare disease patients; host and promote Rare Disease Day activities in China.

政策倡导和研究Policy Advocacy & Research

联合多方力量开展政策倡导，推动地方、国家层面的罕见病相关政策出台和完善同时开展罕见病群体、孤儿药以及政策的调查和研究。

Unite various stakeholders to advocate for rare disease legislation and related policies, in both local and national level. Conduct research and survey of rare disease communities, orphan drugs and social policy.



Tel: +86 10-8354 5711; 8391 0649

E-mail: public@cord.org.cn

Wechat: rareisease

Web: www.hanjianbing.org

Weibo: <http://weibo.com/rareisease>

Facebook: <https://www.facebook.com/CORDChina>

官网: www.cord.org.cn

国际罕见病日(中国): <http://www.rareiseaseday.cn>

“罕·见世界”纪实摄影: www.hanjianbing.org/rarebutreal

视频官网: <http://i.youku.com/cord2013>



微信公众号



罕见世界纪实摄影