



罕見病不罕見

醫療產業覓出路

針對罕見病的討論近年已不再罕見。隨著社會日漸關注罕見病患者的困境，各地政府投入更多資源探索這個未知領域。醫療產業亦利用創新生物技術，從中分一杯羹。然而，面對疫情打擊，醫療資源緊絀，罕見病患者要遠離苦難，仍要走一段不平坦的路。

撰文 鄭梓冲
編輯 鄧詠筠
攝影 Fitz Suen、方保山

「我真的不想死，我不甘心，」池燕蘭在香港立法會的會議

廳中站起來，對著眾多官員及議員指指自己腫脹的肚子說，「不明白我的人以為我是孕婦，其實我是生了很多腫瘤才變成這樣。」這場討論罕見病政策的會議在2017年4月舉行，患有罕見病「結節性硬化症」(Tuberous Sclerosis Complex；簡稱TSC)的池燕蘭在會上發言，請求政府資助罕見病患者使用新藥。同月，池燕蘭因病情惡化離世，遺下同樣患有該病的14歲女兒。

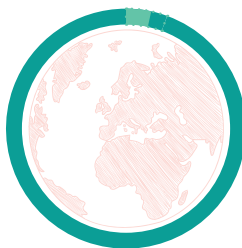
「現時有超過6000種罕見病，雖然單說一種病是很罕見，但患有各種罕見病的總人口卻非常龐大，」聯合國罕見疾病非政府組織委員會(NGO Committee for Rare Diseases)在其2019年國際罕見病日報告中寫道。英國經濟學人智庫(The Economist Intelligence Unit)今年發布題為《無聲的苦難：亞太地區罕見疾病之認知與管理評估》報告(下稱《無聲的苦難》報告)，估計亞太地區約有6%人口患有罕見病，即近2.6億人。相比歐美較完善的罕見病政策，亞太多個發達地區亦意識到罕見病所帶來的問題，開始急起直追，建立適合自己的一套政策。隨著政府、醫療產業投放更多資源於包括基因技術在內的醫療科技，以至建立科研網絡及數據庫，一眾罕見病患者似乎見到前路充滿光明。然而，在「成本效益」掛帥的政治及商業世界，要讓罕見病患者步出困境，仍有無數挑戰。

「不好意思，我幫不到你，」醫生無奈對著眼前的病人搖搖頭說。

此種醫生也愛莫能助的情景，對於一般人來說應該很罕見。但患有視網膜色素變性(Retinitis Pigmentosa，簡稱RP)的曾建平便習以為常。「這是一種遺傳基因引致的視網膜退化，」60多歲的香港罕見疾病聯盟會長曾建平戴著口罩，露出微微張開的雙眼說，「現在我雙眼只見到光，開關燈會有感覺，見不到其他東西。」除了眼皮看上去有點沉重以外，他一切看來與常人無異。而他的導盲犬正躺在旁邊休息。他補充，全球大約每3000人會有一個人患上視網膜色素變性，在歐盟的定義下屬於罕見病，亦即每2000人有一名患者，而中國大陸2018年公布的罕見病目錄亦包括此病。

罕見病大多是遺傳性，並與基因變異有關，當中有約七成在兒童時期發病。曾建平的父母在他約四歲時發現他的視力不太正常，開始四處尋找醫生診斷，但醫學界當時對此病的認知不多，一直到他約11歲時才有醫生診斷他患上視網膜色素變性。隨著曾建平的視力不斷退化，他和父母走遍大江

關於罕見病



世界上有約

6000至7000種罕見病

並有**3.5%至5.9%**的
全球人口患上罕見病



亞太地區估計有

2.58億名罕見病患者

當中有**50%**為兒童



醫療專業人員表示職業生涯中從未遇過罕見病患者¹



醫療專業人員表示不知道罕見病是否有統一定義¹



醫療專業人員不知道其地區有沒有罕見病病友團體¹





94%

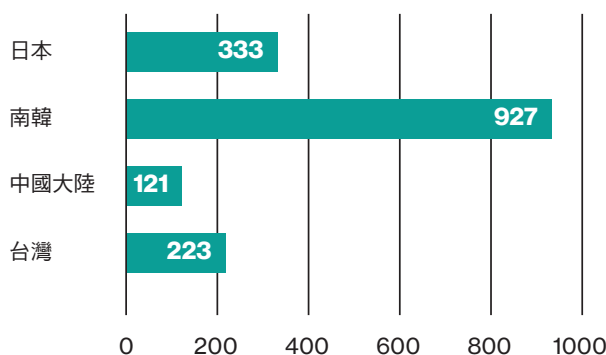
罕見病缺乏已核准上市的治疗藥物



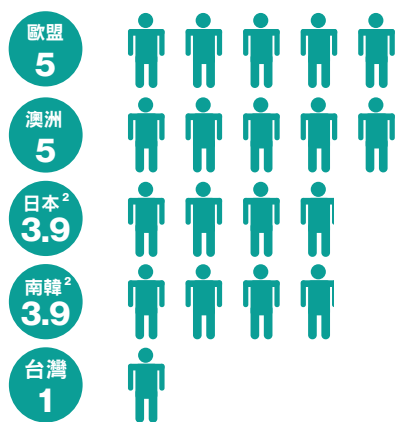
72%

罕見病是遺傳性的

各地政府認定多少種罕見病³？



各地認為每一萬人只有多少人患病才能是罕見病？



註：¹經濟學人智庫於去年11月至12月訪問了來自亞太地區的503名醫療專業人員。

²日本及南韓分別定義全國總病患數目少於五萬人及少於兩萬人的疾病為罕見病。

³由主要來自歐洲37個國家所組成的聯盟 Orphanet 亦有建立罕見病數據資料庫，截至2018年10月，該資料庫包含6172種罕見病。

資料來源：經濟學人智庫《無聲的苦難：亞太地區罕見疾病之認知與管理評估》

南北，甚至遠赴美國，尋找中外名醫，更嘗試過針灸、服用中藥等方法。曾建平說：「我的父母不相信無法醫治此病。」然而，他所患的病至今確實未有治療方法。到了大約40多歲時，曾建平因為視力情況提早退休。他在2014年與不同病友及專家成立香港罕見疾病聯盟，多年來進行政策倡導、公眾教育等。

正確的診斷是第一個難關。曾建平的經歷並非個別例子，而是幾乎每一個罕見病患者都必經的階段。「我們的會員往往要見十多個專科醫生，但都未必有醫生診斷到他患上哪一種病，」曾建平說，「每一位專科醫生都深入認識自己的領域，但沒有一個機制將不同的專科聯繫起來，病人最後要尋找遺傳科醫生，該醫生檢閱所有報告，才有機會診斷出是哪一種罕見病，此時已可能花了10年時間。」

「罕見病有兩個挑戰。第一，被診斷出患有罕見病的人沒有足夠的資訊；第二，很多患病的人甚至不明白該疾病可能引致的後果，」醫療管理公司 Medix Global 行政總裁 Sigal Atzmon 說，「全世界需要處理兩件事，取得罕見病的數據，以及分析這些數據。」Medix 主要給予客戶醫療意見，並在全球擁有超過4000名醫療專家組成的網絡。Sigal 表示，在其公司處理的亞太區個案中，發現每年平均有62%的客戶在尋求他們協助前並未得到最合適的治療。「可以想像得到，此數字在罕見病患者中會更高，」Sigal 說，「這對病人及家人的負擔可以很大，我們更要考慮對醫療體制造成的財政壓力。」

自2017年起，Medix 開始支持香港大學及瑪麗醫院兒科病房推動「奇難確診及罕見兒童疾病」醫療計劃。Sigal 表示該計劃讓港大及瑪麗醫院連接 Medix 的醫療網絡，以取得更多罕見病案例的資訊。「某些罕見病可以極不常見，以至在全球只有數十人受影響，」Sigal 說，「如果醫療團隊不互相協調及分享關於治療方案的數據，便無法更深入明白這些罕見病。」

越來越多人明白，在罕見病領域中，沒有一個國家能夠單打獨鬥。自2008年開始，歐洲罕見病組織 EURORDIS 在每年2月29日（或28日）舉行國際罕見病日的活動。參與國家及地區由最初的18個增加到2020年的103個。中國大陸是其中一個最早參與的非歐洲地區。中國疾病預防控制中心估計，該國擁有世界上最多的罕見病患者。然而，中國大陸仍然欠缺相關數據，2018年公布的121種罕見病目錄中，國家數據僅記錄了14種疾病的發生率及盛行率。「我們去年看見中國大陸正建立一個全國網絡以分享罕見病的資料，並將連結超過300家國內醫院的病人，」Medix ▶



曾達平亦是香港導盲犬協會副主席，不時為殘疾人士發聲

◀ 首席研究主任 Shachar Rosenberg 說，「這些數據會為診斷及治療罕見病帶來新的啟示，並有助拯救西方人的生命。」 Sigal 透露，Medix 正計劃投資中國大陸罕見病領域的公司。亞太多個地區亦有相類似的數據庫，例如日本醫療研究開發機構（Japan Agency for Medical Research and Development）的罕見病數據庫 RADDAR-J、台灣國民健康署的罕見疾病整合式資訊管理系統等。

而在香港，欠缺官方支持之下，有關罕見病的資料及數據更是嚴重不足。「醫生可能會告訴你：『我數年前見過一個患此病的人，但沒有跟進了』，」香港中文大學生命科學學院教授陳浩然談到過往想在香港尋找病人進行一些罕見病的科研項目時說。陳浩然主力研究罕見病「小腦萎縮症」（Spinocerebellar ataxia，簡稱 SCA），並在 2012 年著手建立小腦萎縮症的病人名冊，將「零碎的資料整合成一個資料庫，有助科研進行」。最初，只有威爾斯親王醫院參與這個病人名冊，至今僅得不足 100 名病人的資料，最近瑪嘉烈醫院亦加入此名冊，陳浩然坦言情況不理想，在招募病人、尋找義務醫生協助等都有困難，只能繼續摸著石頭過河。

和 Sigal 的看法相似，陳浩然認為建立數據庫有助世界各地診斷及治療罕見病。他舉例說，其團隊在 2014 年找出了小腦萎縮症第 40 型由何種基因突變導致，隨後便收到來自波蘭的查詢，該查詢指他們的病人亦有相同基因突變。他表示：「以全球角度去看，香港亦可能出現罕見病的首例，而這些資料將幫到其他國家診斷。」

雖然要建立一個具規模的數據庫仍有一段漫漫長路，但基因排序、基因檢測等技術的進步在近年亦有助醫療人員診斷罕見病。陳浩然擔任顧問的科德施基因便是此市場的參與者之一。科德施主力進行罕見神經系統疾病及癌症的基因檢測。該公司首席技術官余志承表示，他們有與本地醫療機構合作，為其客戶進行基因檢測，未來亦計劃進一步與製藥公司合作，利用基因技術找出致病機制，協助藥物的研發。

當罕見病患者跨過第一個難關，得到正確的診斷，隨之而來便要面對第二個難關：「無藥可醫」。《無聲的苦難》報告就指出有 94% 的罕見病缺乏已核准上市的治療藥物。治療罕見病的藥物也被稱為「孤兒藥」（Orphan drug），顧名思義，這類藥物的受眾極少。站在商業角度考慮，製藥業投放資源研發孤兒藥的風險較其他藥物高，業界或因而有所卻步。「藥廠進行藥物測試或是否引入該地區，要考慮病人的數量多少，」曾多次與藥廠交流的陳浩然憶述一段去年參與全球小腦萎縮症會議的經歷（SCA Global Conference）。「當時有一家藥廠正在古巴進行藥物測試，那隻藥物適用於各種類型的小腦萎縮症，我便詢問他們有否興趣來香港，他們便要求我們提供病人名冊，」陳浩然說，「我們的名冊只有約 60 宗個案，該藥廠的興趣便不大了。」

「研發一種藥物平均要 26 億美元，孤兒藥就更貴，」香港科研製藥聯會高級執行董事陳素娟說。她解釋藥界在研發孤兒藥時有不少困難，例如個別罕見病的患者人數少，不足以進行最少三期的臨床測試，難以確保藥物的效用及安全性。根據美國藥品研究與製造商協會（PhRMA）整合的資料顯示，研發孤兒藥需要近 12 年時間，較一般藥物多四年，但其研發成功率僅得 6%，而約七成的孤兒藥針對患病人數少於 10 萬人的疾病，回報自然較其他藥物少。「所以很多國家都有比較大的資助，或其他方法鼓勵研發孤兒藥，例如延長知識產權的期限等，」陳素娟表示，「香港目前沒有孤兒藥的政策，只是以對待普通藥物的態度看待孤兒藥。」

而在科研層面上，身兼罕見神經退化性疾病科研聯盟始創人的陳浩然指出，藥物的前期研究亦需要政府支持，特別是罕見病的研發並非大多數藥廠的首要工作，往往要有一定的研究成果，才能吸引到藥廠投資及接手後續的研發工作。「（前期



陳浩然希望病人名冊能做到百花齊放，每一種罕見病均有其名冊

的研究)要花費7至8年時間,」他說:「投放的資金多達300至500萬港元,但最終仍可能會失敗。」

美國在1983年制定《孤兒藥品法》(Orphan Drug Act),是首個特別為罕見病藥物制定法例的地方。該法例為研發孤兒藥的企業提供財政資助、稅務減免、市場專利權等,並精簡相關審批程序。自該法推行後,越來越多孤兒藥成功推出市場,由1983年立法前的10種,增加到今天最少770種。歐盟則於1999年制定《歐洲聯盟孤兒藥品規例》(European Union Regulation on Orphan Medicinal Products)。踏入21世紀,台灣、澳洲、日本、南韓等亞太地區先後制定相關法例。在政策帶動之下,孤兒藥再非無利可圖的生意。英國市場研究公司Evaluate的藥物市場報告顯示,孤兒藥的全球銷售額持續增長,由2012年的690億美元,上升近一倍到2019年的1270億美元。

與診斷罕見病一樣,生物技術的進步亦為治療罕見病帶來曙光。「我們現在有基因療法,是探索新方法治療罕見病的重大機會,」Medix的Shachar說,「以前便完全沒有這些有效的治療方法。」他舉例,在2017年,Luxturna成為首個獲美國食品及藥物管理局(FDA)批准的基因藥物,用於治療罕見視網膜疾病;而在2019年,另一種治療「脊髓性肌肉萎縮症」(Spinal Muscular Atrophy,簡稱SMA)的基因藥物Zolgensma亦推出市場。

孤兒藥市場不再是大藥廠所獨尊,生物技術公司亦成為市場的重要力量。澳洲製藥公司CSL旗下的生物技術公司CSL Behring便針對罕見病研發不少藥物,例如Resprezza。該藥物獲批准用於治療Alpha-1蛋白酶抑制劑缺乏和有肺氣腫的臨床病人。「我們每年約10%的公司收入投放在研發計



基因檢測及排序技術有助找出罕見病的致病基因,圖為科德施基因的相關設備

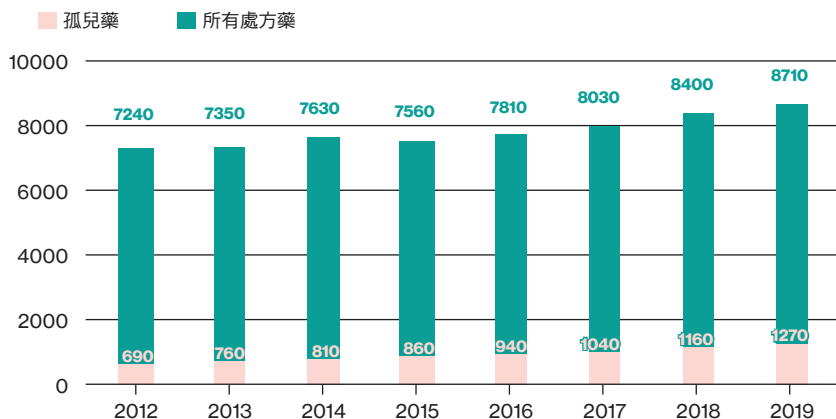
劃,」CSL首席傳訊總監Anthony Farina表示,「新興科學為我們提供了創新的機會,發掘新的治療領域,當中包括基因療法。」CSL在2019財政年度的收入為85億美元,旗下另一家公司CSL Plasma在美國、歐洲和中國設有270個血漿收集中心,血漿會交由CSL Behring生產,提供包括治療罕見血液疾病在內的療法。

同時,多間藥廠亦積極收購研發孤兒藥的公司。其中一個成功例子是,法國藥廠賽諾菲(Sanofi)在2011年以約200億美元收購美國生物技術公司健贊(Genzyme)。在被收購之前,健贊已研發多種孤兒藥。2019年,賽諾菲健贊(Sanofi Genzyme)的淨銷售額達91億歐元(約106億美元),按年增長超過兩成,佔賽諾菲在藥物方面的淨銷售額的35%。

如果幸運地克服了診斷及治療的困難,罕見病患者仍要面對最後的難關:「有藥無錢醫」,以及種種疾病為日常生活帶來的問題。「每當有新藥,我們便要向政府爭取,吵鬧一下,然後政府才會坐下和我們溝通,」曾建平說,「根▶

全球處方藥銷量

單位:億美元



資料來源: EvaluatePharma World Preview 2020



“全世界需要處理兩件事，取得罕見病的數據，以及分析這些數據”

Medix Global 行政總裁
Sigal Atzmon



“醫生最痛苦的，是你沒辦法取得藥物為病人治療”

台中榮民總醫院罕見疾病暨血友病中心主任

王建得



“罕見病往往是終身慢性疾病，我們致力了解患者的整個疾病旅程”

CSL 首席傳訊總監
Anthony Farina



“這些數據會為診斷及治療罕見病帶來新的啟示”

Medix Global 首席研究主任
Shachar Rosenberg

◀ 據過往經驗，由我們開始發聲到取得藥物資助，大約需要18個月。」近月，香港罕見疾病聯盟正爭取政府資助成年脊髓性肌肉萎縮症患者使用藥物Spinraza。該藥的每年費用多達數百萬港元。而香港政府以「未有實證顯示用藥能為兒童期發病的成年患者帶來顯著效用」為由，拒絕資助成年患者，只願安排兒童患者用藥。香港醫院管理局自2005年起實施藥物名冊，統一公立醫院和診所的用藥和收費政策，而其引進新藥的三大原則分別是安全性、療效，以及最為入詬病的成本效益。「有時會聽到人說一千萬只能醫治一個罕見病患者，但就醫治到數萬個心臟病患者，但這比喻在香港是不合理，」曾建平說，「香港並非拿不出第二個一千萬，問題是你是否視罕見病為公眾健康的事情。」

除了醫療服務，對於大多數所患疾病仍然無法根治的罕見病患者來說，在生活上面對的種種問題也許更需要協助。正如《無聲的苦難》報告所指：「非醫療服務也許比未來永遠不會存在的治療更有直接幫助。」

「（罕見病患者）需要全人性的照護，醫藥只能解決他的疾病問題，但這個疾病做成他心靈上、家庭上、或是社會上的影響，」台中榮民總醫院罕見疾病暨血友病中心主任王建得說，「藥物的治療是最基本，也是最重要，但是還有更深入的，需要在社會方面的支持。」台灣為罕見病建立的全面制度一直備受推崇。伴隨2000年通過保障罕見病患者醫療權益的《罕見疾病防治及藥物法》，台灣在多方面推行有利罕見病患者的政策，包括醫學院加入罕見病的課程、設立基因遺傳和罕見疾病基因檢測設施、簡化孤兒藥的登記和進口相關法律程序等等。而台灣的全民健康保險亦會全額支付所有已獲認定罕見病的藥物費用，同時補助其他診斷、醫療器材及緊急藥

物費用。2017年，台灣進一步通過「罕見疾病照護服務計劃」和「長期照護計劃」，提供更個人化的心理社會支持與教育協助。不過，王建得表示台灣仍需要加快認定罕見病的程序，因為「有些病人的生命是沒辦法等待」。

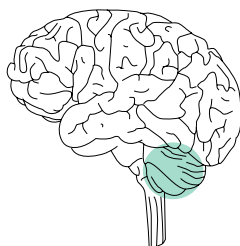
回到香港，香港罕見疾病聯盟亦有向政府提出設立「罕病患者全人個案經理」服務。「正如銀行有私人理財服務，按個別客戶需要提供服務。是否也可以由個案經理因應罕見病患者的需要而轉介服務，並作定期評估，」曾建平表示，「香港大部份的服務都是批發式，很多患者敲了十多次門，都不知道哪些服務適合自己。」然而，在香港，要談上為罕見病患者提供這些更深入的服務，或許言之尚早。

世界各地對於罕見病仍未有統一定義，但不少地區已制定機制認定罕見病，至於香港卻一直未對罕見病作出任何定義。「罕見病的審核需要透明，並有一個定義，才是對人民有一個合理的交代，」專注處理罕見血液疾病十多年的王建得說，並解釋台灣現時對罕見病的定義主要有三個條件：第一是先天或與基因有關；第二是困難治療；第三是每一萬人只有一名或更少的患者。目前，台灣罕見疾病認定名單有223個罕見病。

「定義的目的是為了制定罕見病政策，亦會影響政府的財政負擔，」曾建平說，香港罕見疾病聯盟一直與政府討論罕見病的定義問題。就此，曾建平獲得的最新回應是，政府需要先投入資源進行臨床研究，累積足夠數據及資料後才能處理更高層次的事情。「這個講法不是全無道理，」他認為臨床研究對病人亦有價值，不能單純為定義而定義，「但始終需要有定義，並要所有持份者一起參與制定。」然而，鄰近地區都已逐步建立完善的罕見病政策，香港卻仍停留在研究階段，到底政府是否有心處理罕見病問題？「唉……」曾建平想了一想後說，「幸福不是從天上掉下來。」

「常見」的「罕見」病

目前罕見病仍未有統一定義，但綜合多個地區的資料，一般會介定為每一萬人中只有7名或以下患者的疾病，主要由遺傳缺陷或基因突變引發。以下是一些曾受社會關注的罕見病。

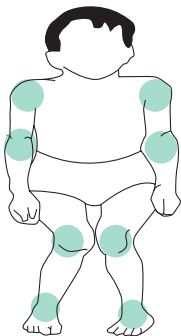


小腦萎縮症 (Spinocerebellar ataxia, SCA)

病因	遺傳基因變異造成小腦退化，大多是成年以後才發病
病徵	身體運動協調功能不良，包括走路步履不穩、說話不清，甚至癱瘓、神經病變
治療方法	未有根治方法，但近年對其致病機制的研究有不少突破
患者人數	每10萬人約有6至7名患者
患病名人	日本文學作品《一公升的眼淚》作者木藤亞也

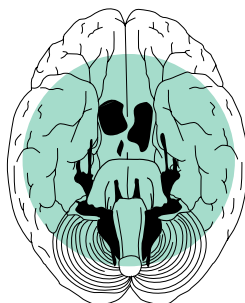
脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA)

病因	遺傳基因變異引致脊髓前角運動神經細胞的衰亡與退化，通常發病於嬰孩期至兒童期
病徵	四肢及頸項無力，肌肉退化
治療方法	2016年及2019年分別有兩款名為Spinraza及Zolgensma的藥物推出，惟價格極高昂
患者人數	每1萬人約有1名患者
患病名人	香港硬地滾球傷殘運動員何宛淇



漸凍人症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

病因	大多數個案是偶發性的基因變異，令脊髓及大腦中的運動神經元會隨時間逐漸退化
病徵	局部肢體無力，甚至是肌肉癱瘓
治療方法	目前有多種藥物可減緩病情的惡化
患者人數	每10萬人約3至4名患者
患病名人	英國物理學家霍金



亨廷頓舞蹈症 (Huntington disease)

病因	遺傳基因變異，造成腦部神經細胞持續退化，一般在中年發病
病徵	有不自主的動作，出現焦躁不安等情緒
治療方法	未有根治方法
患者人數	每1萬人約有1名患者
患病名人	美國創作歌手Woody Guthrie

