

中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）患者的疾病负担

调研报告 2024

研究概况

阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）是一种由于体细胞 Xp22.1 上 PIG-A 基因突变导致的获得性造血干细胞克隆性疾病，已于 2018 年 5 月被收录进入国家卫生健康委员会等五部门联合制定的《第一批罕见病目录》。PNH 临床表现为不同程度的发作性溶血、血红蛋白尿、骨髓造血功能衰竭和静脉血栓的形成，可能引发器官损伤甚至死亡，严重影响患者的生命健康和生活质量，给患者家庭和社会造成严重的疾病负担。

近年来，得益于政府和社会的支持，我国罕见病的防治工作有了较大进展。国家卫生、药监、医保、科技等多部门通力合作，通过制定罕见病目录、建立全国罕见病诊疗协作网、鼓励支持罕见病药物研发、优先罕见病药品审评审批、推进罕见病药品纳入医保等措施，共同助力罕见病诊疗与保障。尽管如此，我国罕见病孤儿药的研发和生产仍面临较大缺口，药物品种和供应量远不能满足需求。PNH 作为一种罕见的血液系统疾病，当前社会对其认知仍然有限，PNH 疾病领域还有许多空白亟需填补。

开心生活科技有限公司（Happy Life Tech, HLT）以探索当前国内 PNH 患者的疾病负担和未满足需求为核心，通过文献研究、临床医生定性深度访谈和 PNH 患者定量访谈的方式，编辑制作了《中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）患者的疾病负担调研报告 2024》（以下简称“调研报告”）。调研报告聚焦于 PNH 患者的疾病特点、诊疗现状、经济负担、人文负担和新药期待，以最真实的数据反映了当前国内 PNH 患者的诊疗现状，旨在提升公众乃至政策影响者对 PNH 患者群体的关注，为 PNH 相关政策制定和决策提供更多的数据支持，助力加速创新药物的研发和审批流程，提高 PNH 患者的药物可及性，最终使更多 PNH 患者获益。

本次调研报告的调研样本覆盖了 10 名来自东部、西部、南部、北部和中部三级医院血液内科或血液专科医院，并且拥有超 20 年 PNH 疾病研究和临床诊疗经验的临床专家，以及来自全国范围 15 个省市共 53 名 PNH 患者。参与调研的患者中，81.1% 的患者发病年龄分布在 18~39 岁，平均发病年龄为 (28 ± 9.3) 岁；45.3% 的患者是男性；49.1% 的患者为城市户口；30.2% 的患者未婚，66.0% 的患者已婚，且仍处在适育龄期；67.9% 的患者为大学及以上学历；71.7% 的患者曾使用过 C5 补体抑制剂，患者平均用药时长 7.1 个月，最长用药时长 37.5 个月（统计自患者报告的第一次用药时间至调研开始日期 2024 年 5 月 1 日），其中 89.5% 的患者报告其从开始用药至今坚持规律用药。受调研患者的平均被确诊年限为 9.4 年，自评

对疾病了解的平均分为 7.5 分，整体而言对自身疾病认知程度较高。

本疾病负担调研报告中的信息，特别是医学信息，均来自于既往公开出版物或本次调研，目的是作为科普知识供大众了解 PNH，不可作为患者个性化用药和治疗的依据，更不可取代医生的意见，关于具体的诊疗问题，请患者务必以医生意见为准。如果文章中出现了错误或者疏漏之处，敬请联系和告知我们：marketing@hlifetech.com，电话：010-82053158。

目录

1. 中国 PNH 患者的疾病特点	6
1.1 我国 PNH 发病呈年轻化，多数患者发病时正值“黄金年龄”	6
1.2 PNH 患者症状表现多样化，易引发血栓、肾功能不全及肺动脉高压等并发症，显著增加患者的死亡风险	7
2. 中国 PNH 患者诊断现状	9
2.1 国内 PNH 诊断手段已向国际看齐，但实际应用存在差距	9
2.2 PNH 的疾病特点及其罕见性往往会误导诊断，导致多数患者会经历漫长而复杂的诊断之路，加重患者的疾病管理难度	10
2.2.1 PNH 患者普遍存在误诊、漏诊现象	10
2.2.2 复杂多样的诊断项目、异地确诊和误诊漏诊等都可能增加 PNH 患者确诊的经济成本	11
2.2.3 误诊或漏诊不仅可能加重患者的疾病管理，还可能引起患者情绪上的困扰，对患者的情感福祉带来负面影响	11
3. 中国 PNH 患者治疗现状	13
3.1 PNH 疾病治疗目标：控制溶血，恢复正常血红蛋白水平，改善生活质量	13
3.1.1 血红蛋白水平恢复正常是 PNH 患者最大的治疗需求，这可能是药物疗效成为当前医生和患者最看重因素的原因	13
3.1.2 PNH 的疾病特性使 PNH 患者更加重视对生活质量的改善，患者普遍渴望回归正常生活和工作	15
3.2 输血是 PNH 患者常见但不乐观的干预措施	15
3.2.1 中度、重度的贫血是国内 PNH 患者最常见的临床表现，输血可以快速纠正贫血，但维持时间非常有限，且存在多种风险	13
3.2.2 血液资源紧张的客观条件提高了患者输血难度，加重了患者的疾病负担	15
3.3 PNH 患者及受访医生对传统对症支持治疗方案的满意度极低	18
3.4 补体抑制剂是一线治疗首选药物，但 C5 补体抑制剂存在显著未满足需求	19
3.4.1 C5 补体抑制剂尚不能完全满足受访医生治疗目标	19
3.4.2 C5 补体抑制剂的溶血控制有限，患者存在持续性贫血、输血依赖和突破性溶血的风险	19
3.4.3 即使接受过 C5 补体抑制剂的治疗，患者报告的生活质量依然低于人群平均水平，生活和工作	

依然受到疾病的负面影响.....	20
3.4.4 输液治疗的患者用药依从性存在挑战, PNH 患者更青睐口服给药方式.....	21
4. 中国 PNH 患者的经济负担	23
4.1 直接医疗费用: PNH 患者面临着承重的医疗费用负担, 中国 PNH 患者的家庭经济入不敷出	23
4.2 直接非医疗费用: 异地就诊是 PNH 患者群体的常见现象, 可能造成患者高昂的直接非医疗费用负 担.....	24
4.3 间接负担: PNH 的疾病特性和当前治疗模式使患者、家庭和全社会都面临着较大的间接成本负担	25
4.4 患者亲友开销: PNH 患者就诊通常需要亲友陪护, 在频繁的诊疗过程中, 患者亲友的开销不容忽视	25
5. 中国 PNH 患者的人文负担	26
5.1 PNH 给患者生活的各个方面都产生了不容忽视的负面影响, 国内 PNH 患者的生活质量低于一般人群和国际水平	26
5.2 PNH 对女性生育产生极大的影响, 在缺乏有效治疗药物的情景下, 女性 PNH 患者的生育面临着巨大风险	27
5.3 PNH 疾病是患者和其家庭的共同负担	28
6. 中国 PNH 患者的新药期待	29
6.1 疗效确切且可及的新型治疗手段是受访医生和患者的共同期待	29
6.2 多方努力可以推进药物的可及, 惠及更多 PNH 患者	29
7 结束语	31
REFERENCES.....	32

1. 中国 PNH 患者的疾病特点

PNH 是一种由于体细胞 Xp22.1 上 PIG-A 基因突变导致的获得性造血干细胞克隆性疾病。其发病是由于患者位于 X 染色体上的磷脂酰基糖苷-A 基因 (phosphatidylinositol glycan A gene, PIG-A) 突变使得血细胞表面上的糖基化磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidy-lincolitol, GPI) 锚定的补体调节蛋白 CD55 和 CD59 缺乏, 从而增加 PNH 细胞对补体介导的裂解的敏感性。PNH 红细胞中, CD55 和 CD59 的缺陷会导致补体介导的血管内溶血, 而 CD55 的缺陷还可通过 C3b 介导的调理作用造成红细胞被吞噬 (主要在脾脏和肝脏) 进而引发血管外溶血¹。

1.1 我国 PNH 发病呈年轻化, 多数患者发病时正值“黄金年龄”

PNH 确切发病率在很大程度上是未知的, 西方国家 PNH 发病率约为 (1~2)/100 万人口/年²; 我国目前缺乏 PNH 大规模流行病学调研数据, 牡丹江地区的调研数据显示, 国内 PNH 发病率约为 2.85/100 万人口/年³。

国外既往研究提示, PNH 的临床表现可以发生在所有年龄段的患者身上, 但相比于其他疾病, PNH 更好发于青壮年患者, 发病的中位年龄约为 30-40 岁⁴, 且不同性别中发病率相似。中国 PNH 患者的中位发病年龄似乎比国外患者更为年轻。《中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者生存状况白皮书》⁵ 对国内 329 例 PNH 患者调查发现绝大多数患者在 10-49 岁之间发病, 其中 20-29 岁年龄段报告首次发病的患者最多, 占 48.6%, 其次是 10-19 岁年龄段 (23.1%) 和 30-39 岁年龄段 (19.5%), 患者首次出现 PNH 相关症状的平均年龄为 26.3 岁, 中位年龄为 25 岁。本次调研结果印证了这一疾病特点, 81.1% 的受调研患者发病年龄分布在 18-39 岁, 平均发病年龄 (28±9.3) 岁, 中位年龄为 26 岁。患者性别分布相当, 女性患者 29 人, 占比为 54.7%。

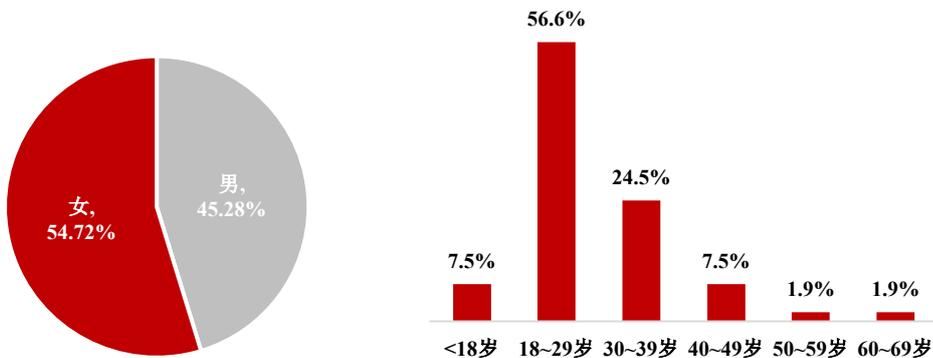


图 1 受调研 PNH 患者性别比例

图 2 受调研 PNH 患者发病年龄分布

1.2 PNH 患者症状表现多样化，易引发血栓、肾功能不全及肺动脉高压等并发症，显著增加患者的死亡风险

作为一种获得性造血干细胞克隆性疾病，PNH 的临床表现多样且具有异质性。文献研究显示，受疾病所累，PNH 患者通常会出现慢性贫血（100%）、疲乏（80%）、肺动脉高压（47%）、腹痛（35%）、血红蛋白尿（25%）、勃起功能障碍（24%）和吞咽苦难（17%）⁵⁻⁶ 等症状，且数症并发的概率较大。本次患者调研数据同样显示，PNH 患者报告的临床表现多样，以疲乏（60.4%）、血红蛋白尿（56.6%）、全血细胞减少/骨髓造血功能衰竭（43.4%）、心动过速/呼吸短促（35.8%）和极度虚弱（32.1%）等令人不适的症状为主，且 73.6% 的患者在首次出现 PNH 相关症状时就存在数症并发，24.5% 的患者报告同时存在 ≥ 5 个的疾病症状，受调研患者最多报告有 8 个症状共存。

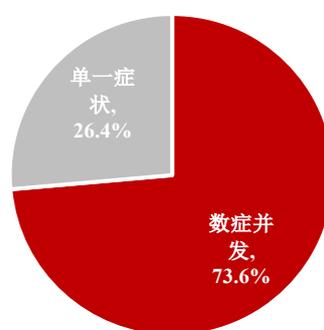


图 3 受调研 PNH 患者症状表现情况

PNH 患者合并并发症比例较高，且疾病并发症是患者群体不容小觑的生命健康风险因素。患者调研数据显示，52.8% 的 PNH 患者曾经历过疾病并发症，其中 46.4% 的患者报告存在 2 个及以上的并发症。通常，血栓形成和慢性肾病与 PNH 患者早期死亡密切相关⁷。既往研究发现，约 44% 的 PNH 患者会出现血栓事件，包括肝静脉血栓、深静脉血栓和肺栓塞形成等，而 40-67% 的 PNH 死亡病例可归因于血栓形成⁸。约 65% 的 PNH 患者会出现慢性肾脏病，而 8-18% 的 PNH 死亡是由于由慢性肾病发展为终末期肾病所致⁹。

在仅有最佳支持性治疗（如输血和抗凝治疗）的情况下，PNH 患者确诊后 5 年内的死亡率约为 35%，10 年内的死亡率约为 50%¹⁰。过去，因治疗选择受限，国内 PNH 患者的整体生存率较低。一项对 2005 年至 2015 年确诊的 92 例 PNH 患者进行的回顾性研究发现国内 PNH 患者诊断后的 10 年总生存率（OS）仅 70% 左右¹¹。然而，随着补体抑制剂的出现，PNH 患者的生存状况得到了显著改善。已有证据表明，自补体抑制剂问世之后，PNH 患者的存活率与年龄和性别匹配的一般人群相似，患者确诊后 5 年生存率可达 95.5%¹²。

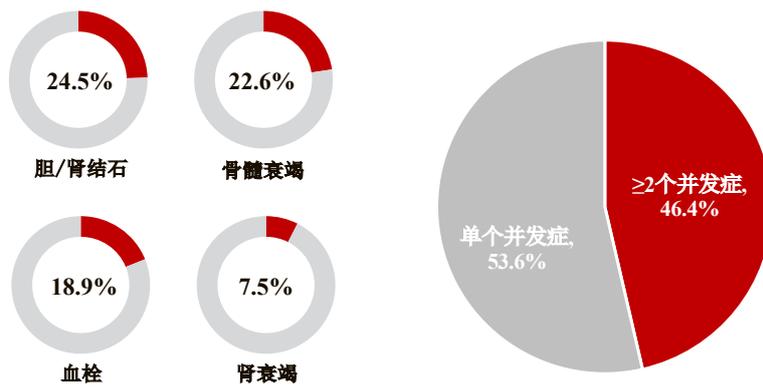


图 4 受调研 PNH 患者并发症情况

2. 中国 PNH 患者诊断现状

2.1 国内 PNH 诊断手段已向国际看齐，但实际应用存在差距

PNH 的疾病特点要求更精确、更敏感的诊断技术。依据国际 PNH 兴趣小组(*International PNH Interest Group*)提出的诊断分类，PNH 可以分为三个主要亚型：经典型 PNH、亚临床 PNH，以及其他骨髓衰竭性(BMF)疾病背景下的 PNH，所有亚型的患者均存在 PNH 克隆，且研究表明不同 PNH 克隆规模的患者均存在溶血风险。中国 PNH 登记组收集的 613 例 PNH 克隆阳性患者资料显示 56% 的溶血发生于大克隆 (>50%) 患者中，22% 的溶血发生于中等克隆 (10%-50%) 的患者中，而在小克隆 (<1%) 患者群体中也有 2% 的患者发生溶血¹⁴。溶血的发生不仅对患者的生命健康和生活质量构成影响，也对 PNH 的诊断提出了挑战，需要高度敏感的检测技术，以确保患者准确的诊断和严谨的疾病监测。

随着对 PNH 认识的不断深入，国内 PNH 的诊断标准已向国际看齐。中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征求有关专家意见的基础上，参考了国内外有关文献对我国 PNH 克隆筛查达成了共识。该共识对需要进行 PNH 筛查的人群，在 BMF 中筛查和随访 PNH 克隆的意义，PNH 克隆大小与溶血相关症状的关系以及 BMF 中 PNH 克隆的监测进行了详细说明。

表 1 应进行 PNH 筛查的适宜人群¹⁶

临床特征	适宜人群及建议
血细胞减少症	原因不明的血细胞减少症，尤其是全血细胞减少、考虑进行骨髓检查的患者
骨髓衰竭性疾病	怀疑 AA/h-MDS 或伴有溶血证据的患者，建议在诊断时进行 PNH 筛查，并至少每 6 个月筛查 1 次
血栓形成	不明原因血栓形成，伴有/不伴有未知原因的溶血患者；腹腔内/颅内/真皮层等特殊部位的动静脉血栓形成的患者；伴有全血细胞减少的易栓症患者；抗凝效果不佳的年轻患者
不明原因的溶血性贫血	Coombs 阴性溶血性贫血的患者；血红蛋白尿/尿含铁血黄素阳性的患者；伴肾功能不全的溶血性贫血的患者

注 AA：再生障碍性贫血；h-MDS：低增生骨髓增生异常肿瘤

然而，当前国内各医疗机构诊断水平依然存在差异。患者调研数据显示，43.4% 的受调研患者报告在实际临床诊断中曾接受过特异性补体溶血试验，尽管多数受访医生认为这些传

统特异性补体溶血试验的敏感度和特异度较差，应该被淘汰。流式细胞术可以检测不同血细胞群体 GPI 锚连蛋白及锚的缺失，精确量化 PNH 克隆的大小，并对 PNH 小克隆的检出具有较高的灵敏度¹⁷，是当前 PNH 领域的诊断金标准¹⁸。但对临床医生的访谈结果发现，目前国内具备流式细胞术检测手段的医院仍是少数，大多数医院还需外送样本至第三方机构进行检测，而外送检测可能面临检测费用无法报销，检测的抗体组合和仪器质量控制不规范，以及检测人员缺乏临床实践经验进而导致不同单位检测结果差异较大等问题¹⁴。

2.2 PNH 的疾病特点及其罕见性往往会误导诊断，导致多数患者会经历漫长而复杂的诊断之路，加重患者的疾病管理难度

2.2.1 PNH 患者普遍存在误诊、漏诊现象

“

“漏诊、误诊，最重要的是人能不能想到这个病。”

“未来 PNH 诊断肯定可以提高，我觉得其实所有疾病都存在这个问题，想当年骨髓瘤误诊率高达 40-60%，现在降低了。因为现在大量的新药出现，天天宣传，大夫也都比较了解。”

对疾病早期检测是治疗和预后的关键，然而 PNH 复杂的病因和临床症状的多样性往往导致患者会经历漫长而复杂的诊断之路。受访医生普遍认为，临床上 PNH 患者的诊断难点主要包括：PNH 患者的症状隐匿，导致患者不能及时就诊；PNH 患者的临床表现因人而异，一些患者的疾病表现可能不典型，如以再生障碍性贫血、血栓或者平滑肌功能障碍等非特异性表现为首发表现，导致患者在非血液科就诊或被血液科医生忽视是 PNH 的可能性。患者调研数据证实了这一观点，67.9%的受调研患者无法初次就诊即确诊，患者疾病确诊平均需要就诊 3.2 家医院，最多需要就诊 9 家医院；确诊平均需要就诊 5.9 次，最多需要就诊 60 次。从出现症状到疾病确诊，患者报告所需的平均时长为 595 天（1.63 年），最长则需要 16 年。

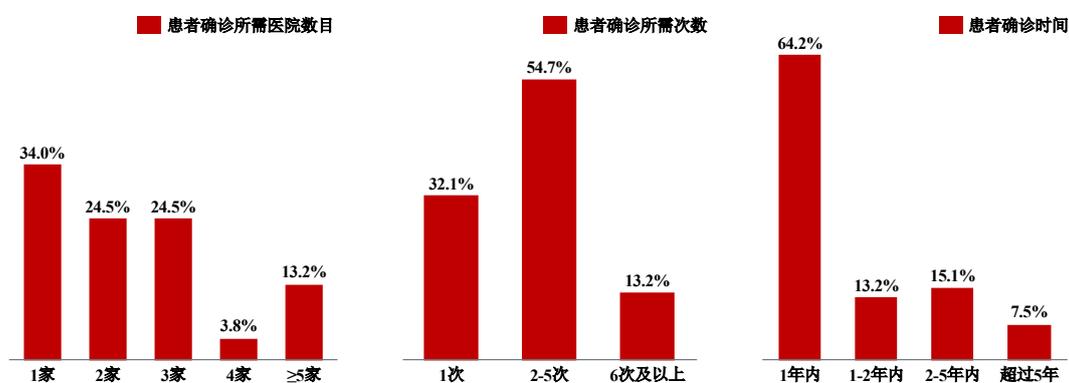


图 5 受调研 PNH 患者确诊需要的时间、就诊医院及就诊次数分布

2.2.2 复杂多样的诊断项目、异地确诊和误诊漏诊等都可能增加PNH患者确诊的经济成本



“我们见过一个病人，因为反复的门外血栓在消化科就诊，病人就一直被当成原发性的血栓，做了十次的TIPS（经颈静脉肝内门体分流术），花了很多钱，最后才发现是PNH。这种病人是典型的，就应该用补体抑制剂治疗，而不是TIPS来治疗。所以这个其实给病人带来的损害还是挺大的。”

多位受访医生表示，临床上长时间的漏诊、误诊可能导致患者在其他科室就诊，这不仅对患者的身体健康造成损害，还会引起不必要的医疗开支。此外，患者调研结果显示，52.8%的患者是在其常住地区之外的医院获得确诊，这一过程可能会增加患者的就诊负担。确诊PNH通常还需要患者经历多项检查，并承担较高的检查费用。100%的受调研患者在疾病确诊过程中至少接受了3项检查，92.5%的患者接受了5项及以上的检查，最多有患者报告曾接受过17项检查才最终确诊。为了确诊疾病，患者平均需要花费77,919.7元用于检查项目，其中自付比例为62.2%。

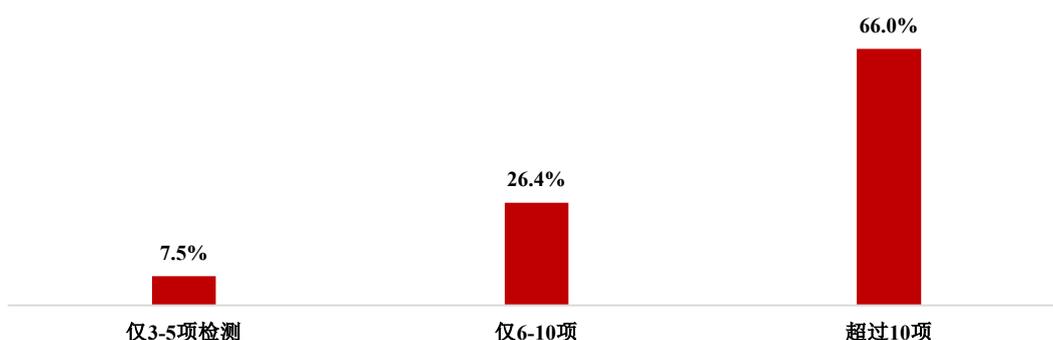


图6 受调研PNH患者确诊需要经历的检查项目数量

2.2.3 误诊或漏诊不仅可能加重患者的疾病管理难度，还可能引起患者的情绪困扰，对患者的情感福祉产生负面影响



“...现在有效的治疗方法，有补体抑制剂了，本来病人可以有机会做有效的治疗...，改善他的生活质量。那这样漏诊和误诊给病人带来的损失就会很大。”

从受访医生角度，误诊或漏诊不仅使PNH患者错失正确干预治疗的机会，还使他们失去了接受疾病相关教育的可能，导致疾病更加复杂和难以管理，从而增加并发症的发生机率，严重影响患者的日常生活，甚至危及患者的生命健康。

误诊或漏诊还可能会对PNH患者造成极大的心理负担，进一步降低患者的生活质量。患者调研数据显示，96.2%的患者从出现症状到疾病确诊过程中，曾出现过情绪困扰，在1-10分区间内（1分表示不严重，10分表示非常严重），患者自评情绪困扰的严重程度均值为

8.6分。无助（94.1%）、长期焦虑（94.1%）和沮丧（86.3%）都是患者最常报告的情绪困扰。

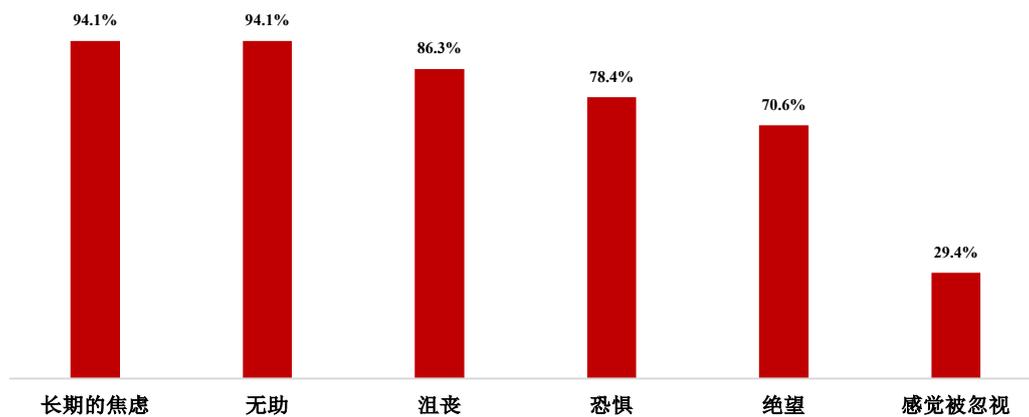


图7 受调研PNH患者确诊过程中报告的情绪困扰

3. 中国 PNH 患者治疗现状

PNH 的治疗方式通常包括对症治疗，异体造血干细胞移植和补体抑制剂治疗¹⁹。在补体抑制剂批准上市之前，国际上 PNH 的治疗方法主要包括对症治疗（如输血、皮质类固醇、合成代谢类固醇、铁剂治疗、抗凝剂等）和造血干细胞移植。然而传统的对症治疗不能真正控制溶血，且长期频繁的治疗可能给患者带来感染、肺动脉高压、肾功能损伤等诸多难题。异体造血干细胞移植由于存在配型困难、移植物抗宿主病等临床应用限制，一般也仅限于难治性 PNH 患者使用²⁰。

补体抑制剂的问世大大缓解了这一困状。由于 PNH 患者中补体介导的血管内溶血和相关贫血的主要原因是红细胞表面缺乏两种 GPI 蛋白（CD55 和 CD59），因此，PNH 患者往往最能从抑制补体途径的治疗中获益²¹。C5 补体抑制剂通过阻断 C5，调控末端补体通路来发挥作用，改善了 PNH 患者的生存状况，成为国际上 PNH 标准治疗手段。目前，依库珠单抗是国内唯一商业上市的 C5 补体抑制剂，已于 2007 年在美国获批，2022 年底在中国商业上市。伊普可泮是靶向近端补体旁路 B 因子的 1 类新药、突破性疗法，已于 2024 年 4 月获得中国国家药品监督管理局（NMPA）批准并于 6 月商业上市，其创新机制可为患者带来显著获益。

3.1 PNH 疾病治疗目标：控制溶血，恢复正常血红蛋白水平，改善生活质量

3.1.1 血红蛋白水平恢复正常是 PNH 患者最大的治疗需求，这可能是药物疗效成为当前医生和患者最看重因素的原因

	“...血红蛋白低，长期贫血，想要搞清楚为什么血红蛋白一直不涨，想要恢复正常...”
---	--

血红蛋白水平恢复正常是 PNH 患者最大的治疗需求。在 1-10 分区间内，受调研患者对各维度疾病治疗需求的重要性进行打分（1 分表示无此维度的需求，10 分表示需求极大），结果显示在所有维度中“血红蛋白水平恢复正常”的分值最高，平均分为 9.4 分。

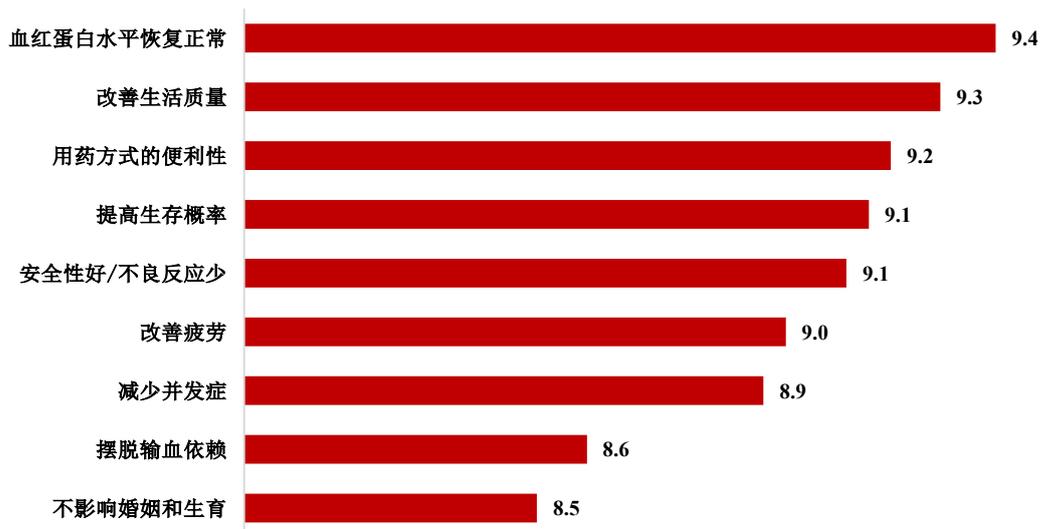


图 8 受调研 PNH 患者的疾病治疗需求

“血红蛋白水平恢复正常”的治疗需求可能促使药物疗效成为了当前 PNH 患者和临床医生对治疗方案最看重的因素。使用 Borda 计数法对受访医生处方考虑因素的排序结果和临床常见的患者对治疗方案担忧的排序结果进行分析，结果显示，药物疗效是受访医生处方时首要的考虑因素（4.9 分，满分 5 分），也是 PNH 患者收到治疗方案后最大的顾虑（7.6 分，满分 8 分）。治疗方案的疗效不理想也会严重影响 PNH 患者的随访依从性，本次调研结果显示，60%的受访医生认为 PNH 患者的随访依从性会受到治疗方案疗效的影响，不理想的治疗效果会导致患者认为没有必要按时、定期地进行随访。

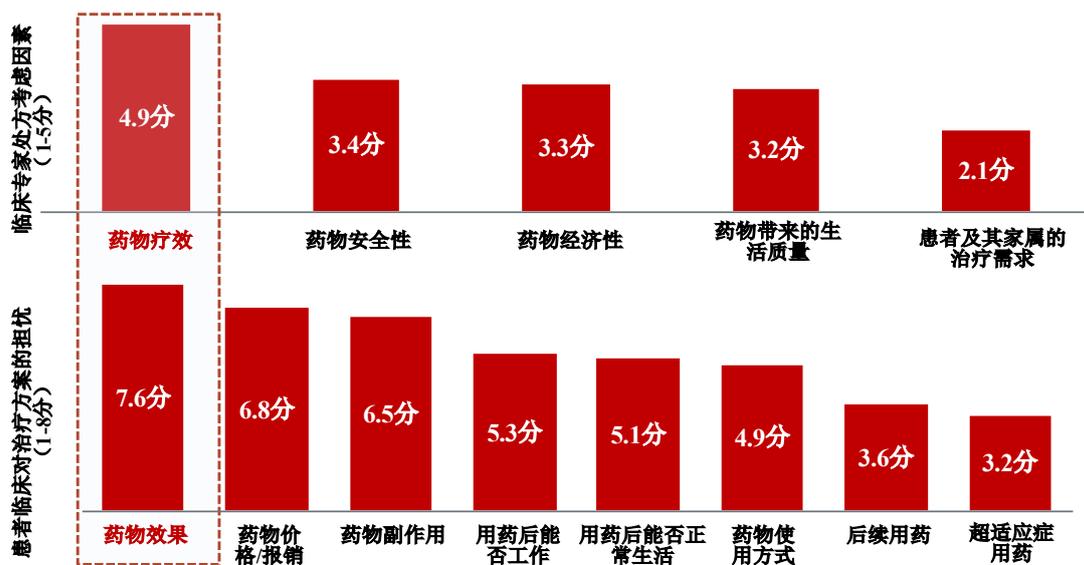


图 9 临床上受访医生和患者对治疗方案的考量因素

3.1.2 PNH 的疾病特性使 PNH 患者更加重视对生活质量的改善，患者普遍渴望回归正常生活和工作

PNH 的疾病特性使患者更加重视对生活质量的改善。文献研究显示 PNH 患者在评估治疗偏好时会特别考虑治疗方式对生活质量的改善，当患者感觉自己能够更好地规划自己的生活时，他们可能会成为社会更积极的贡献者，并获得更多的幸福感²²。本次调研结果与既往研究发现一致。患者调研数据显示，“改善生活质量”（平均分：9.3 分）是患者排在第二的疾病治疗需求，仅次于“血红蛋白水平恢复正常”（如图 8 所示）。受访医生反馈在 PNH 患者初次就诊的常见担忧中，“担心影响日常生活”和“担心无法工作/学习”的平均值高达 8.2 分（满分 10 分），而在患者接受治疗后的随访过程中，患者对“是否可以回归社会继续工作”的关注平均值超过 5 分（满分 10 分）。

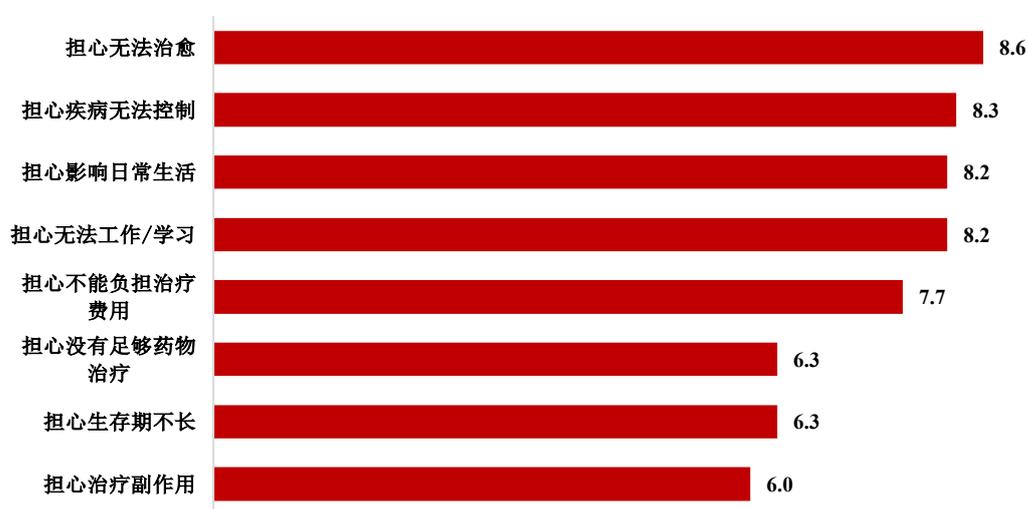


图 10 受访医生对临床常见患者初诊担忧的平均评分

3.2 输血是 PNH 患者常见但不乐观的干预措施

3.2.1 中度、重度的贫血是国内 PNH 患者最常见的临床表现，输血可以快速纠正贫血，但维持时间非常有限，且存在多种风险

以溶血为疾病特征的 PNH 患者容易发生贫血。一位受访医生曾做过临床统计，发现 PNH 患者群体的血红蛋白中位数远远低于正常值范围，其中经典型 PNH 患者血红蛋白中位数是 7.2g/dL，亚临床型 PNH 患者血红蛋白中位数是 8.1g/dL，合并再生障碍性贫血的 PNH 患者血红蛋白中位数是 7.0g/dL，差异不具有统计显著性。

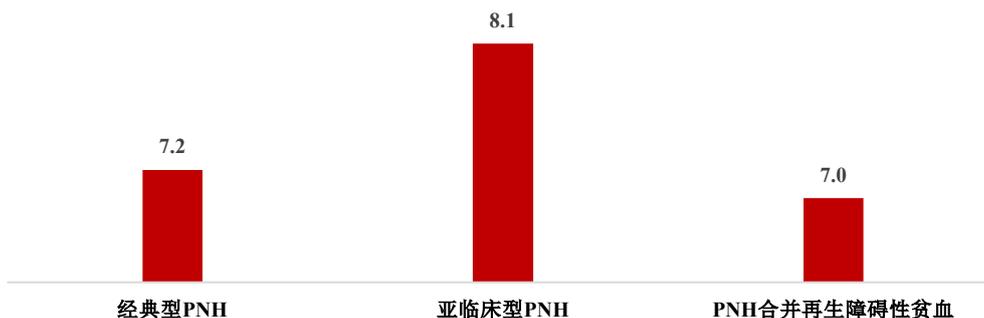


图 11 受访医生临床统计数据：PNH 患者的血红蛋白中位数 (g/dL)

可以快速纠正贫血的红细胞输注是 PNH 患者的常见选择。患者调研数据显示，90.6%的患者接受过红细胞输注，其中 41.7%的患者报告处于规律输血状态（根据医生处方定期接受输血）。

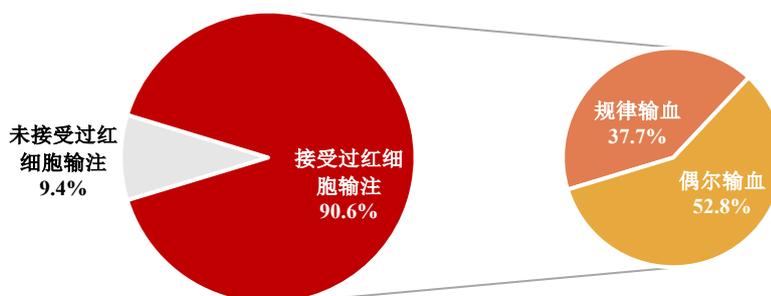


图 12 受调研 PNH 患者的红细胞输注情况

理论上，输血为 PNH 患者提供了细胞表面正常表达 CD59 和 CD55 的血细胞，能够抵抗补体引发的裂解，防止溶血，暂时提高 PNH 患者的血红蛋白水平。但这种改善是短暂的，输血并没有治疗 PNH，随着时间推移，输注的血细胞最终会被消耗²³。受访医生表示，临床实践中观察到 PNH 患者的输血效果因人而异，但大多数 PNH 患者通过接受输血而纠正贫血的治疗效果只能维持 1-2 周左右。患者调研数据显示，处于规律输血状态（根据医生处方定期接受输血）的患者群体平均累计接受了 63.3 次输血治疗（10~230 次）。然而，即使长期接受规律的输血治疗，这些患者报告的最近一次的血红蛋白平均水平仍远低于成年人血红蛋白的正常水平（12g/dL），仅为 5.8 g/dL。

临床实践中，输血治疗也可能存在多种风险或问题。患者调研结果显示，在接受过输血的患者中(N=48)，47.9%的患者报告曾出现过各类不良反应，包括发热(69.6%)、皮疹(47.8%)和寒战（43.5%）。1 位患者曾因输注的红细胞中含有乙肝病毒，感染过急性乙肝。2 位接受过输血的患者提到了对长期输血会导致升铁的担忧。既往研究也显示，重复输血可能使患者面临着由铁沉积引起的进一步发病和死亡的风险²³。国内一项回顾性研究分析了 13 位输血

依赖的慢性难治性贫血患者的临床结果。这些患者持续接受了一年以上的输血治疗，每月输血超过 2 个单位。研究结果显示所有患者都有较高的血清铁蛋白水平（1830ng/mL-5740ng/mL），且血清铁蛋白大于 3500ng/mL 的 9 位患者出现了皮肤色素沉着、肝功能异常和内分泌功能障碍，其中 8 位患者死亡²⁴。基于对输血治疗潜在风险的担忧，有 2 位受访医生认为理论上应该尽量避免给患者输血，接受输血治疗的 PNH 患者需要密切监测其过敏反应和感染情况。

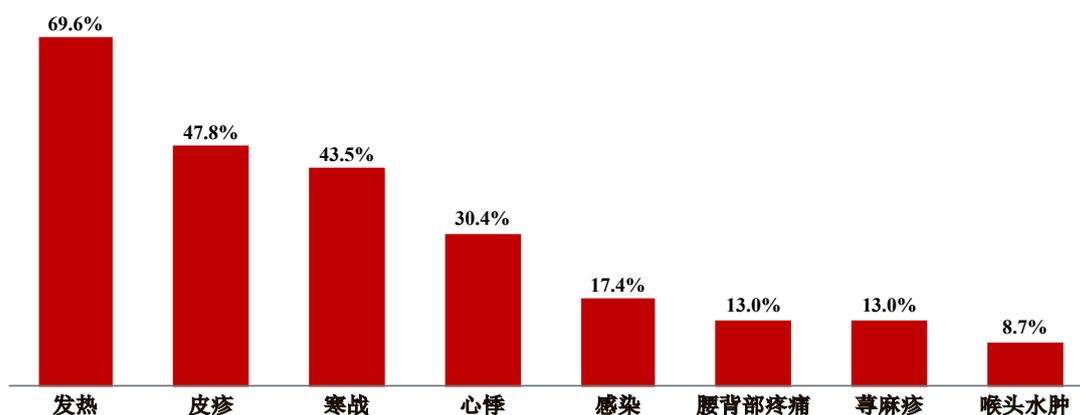


图 13 受调研 PNH 患者报告输血出现的不良反应

3.2.2 血液资源紧张的客观条件提高了患者输血难度，加重了患者的疾病负担



“有次医院仅低于 5g/dL 的血红蛋白才给输血，但当时身体已经极度虚弱。”
 “缺血，医生开的洗涤红细胞增加等待时间...”
 “吃中药没有效果就只有输血，在医院输血也很难输上的，血红蛋白低了就只能忍受，不能爬楼梯，不能走路，只有卧床...”

所有谈到血液资源的受访医生在访谈过程中都表示当前国内血液资源“十分紧张”。从受访医生角度，临床上开了输血单的患者通常需要等待 2-7 天才能输血，部分地区患者则需要家属献血，才能得到输血。尽管理论上当患者血红蛋白低于 6g/dL 就应当接受输血治疗，但 2 位受访医生表示由于血液资源紧张，通常临床上只有血红蛋白 5g/dL 以下的患者才会接受输血。不同地区不同血型的资源也存在差别，1 位华南地区的受访医生表示，血荒的时候，当地 O 型血的 PNH 患者甚至需要达到血红蛋白 4g/dL 以下才能输血。患者调研数据同样印证了这一观点。在接受过输血治疗的患者中，62.5% 的患者自述输血过程曾出现困难/问题，其中 86.7% 的患者表示血液资源紧张，多位患者自述在等待输血的过程中，只能忍受贫血造成的虚弱等各种身体不适，还有患者称自己“无法走路，只能卧床”。

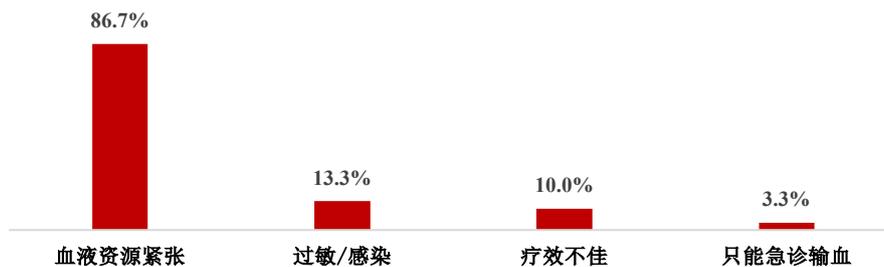


图 14 受调研 PNH 患者报告红细胞输注中的困难/难题

3.3 PNH 患者及受访医生对传统对症支持治疗方案的满意度极低



“...当时什么也不懂，医生就激素治疗，血有涨上来，但是副作用很大...花费不少钱，激素也把身体素质搞得不太好了...”

传统的对症支持治疗对 PNH 患者的疾病改善程度有限，受访医生和患者对传统治疗方案的满意度极低。调研结果显示，从受访医生角度，在 1-10 分区间内（1 分表示没有听到该主诉，10 分表示非常频繁听到该主诉），接受传统对症支持治疗的患者在随访过程中最常提到的主诉是“症状无明显改善”（6.9 分）、“疲乏”（6.2 分）和“是否可以回归社会继续工作”（5.3 分）。此外，受访医生普遍认为接受传统对症支持治疗的患者生活质量极低，在 1-10 分区间内（1 分表示几乎没有生活质量，10 分表示健康成人的生活质量），受访医生对这些患者生活质量的平均评分仅 4.8 分。整体而言，受访医生对传统对症支持治疗方案的满意度平均评分只有 4.0 分，最高分仅 5 分（1-10 分区间内评分，1 分表示非常不满意，10 分表示非常满意）。接受传统对症支持治疗的患者对治疗方案的满意度同样较低，在 1-10 分区间内（1 分表示非常不满意，10 分表示非常满意），患者对治疗方案的满意度平均评分仅 4.1 分，远远低于接受补体抑制剂治疗的患者（7.5 分），且差异在 95%的置信区间水平下具有显著性（ $p < 0.05$ ）。这些结果可能说明，传统对症支持治疗方案的治疗效果有限，无法真正缓解 PNH 患者的疾病症状，也不能满足患者渴望回归正常生活和工作的治疗需求。



图 15 受访医生和患者对非补体抑制剂的满意度情况

3.4 补体抑制剂是一线治疗首选药物, 但 C5 补体抑制剂存在显著未满足需求

3.4.1 C5 补体抑制剂尚不能满足受访医生的治疗目标

“在我的理想的情况下, 药物应该是疗效好, 安全性好, 能改善患者的生活质量。虽然很多药物都已经达到这些了, 但是我觉得这些药物还是不能够满足这些需求, ...现在国内能拿到的上市的药物只有一个依库珠单抗。光依库珠单抗就像我刚才说的, 控制血管内溶血不完善, 还有一个血管外溶血的先天的缺陷问题。这些病人生活质量的改善虽然是比原来要好多了, 但是也没有好到跟正常人一样。病人的突破性溶血还有。所以我觉得现在上市的这些, 大夫也没有觉得非常的理想, 病人更是没有觉得非常理想, 只是比原来是好多。”

临床医生访谈结果显示, 在 1-10 分区间内 (1 分表示非常不满意, 10 分表示非常满意), 受访医生对 C5 补体抑制剂治疗方案的满意度平均评分为 8.0 分。多数受访医生认为 C5 补体抑制剂还不能完全满足他们对 PNH 患者的主要治疗目标: “控制溶血, 脱离输血, 血红蛋白正常, 避免并发症的发生, 提高患者的生存质量”, 临床上观察到接受 C5 补体抑制剂治疗的患者仍无法完全摆脱输血依赖, 血红蛋白也无法达到正常人的水平。

从受访医生角度对患者接受 C5 补体抑制剂治疗后的生活质量进行评分 (1 分表示几乎没有生活质量, 10 分表示健康成人的生活质量), 结果显示, 相比于使用非补体抑制剂治疗的患者 (平均值 4.8 分), 接受补体抑制剂治疗的患者生活质量提升了 3.5 分 (平均值 8.3 分), 但仍未达到正常人的生活质量水平。

3.4.2 C5 补体抑制剂的溶血控制有限, 患者存在持续性贫血、输血依赖和突破性溶血的风险

患者调研数据显示, 71.7% 的患者曾使用过 C5 补体抑制剂 (包含参与临床试验), 其中 89.5% 的患者报告其从开始用药至今坚持规律用药。患者平均用药时长 7.1 个月, 最长用药

时长 37.5 个月（统计自患者报告的第一次用药时间至调研开始日期 2024 年 5 月 1 日）。

对使用过 C5 补体抑制剂的患者群体进行分析（N=38），86.1%接受 C5 补体抑制剂治疗的受调研患者仍无法达到正常的血红蛋白（ $Hb \geq 12 \text{ g/dL}$ ）水平（患者使用 C5 补体抑制剂后 Hb 平均水平为 9.1 g/dL ），73.0%患者的乳酸脱氢酶水平仍高于正常值（ $LDH \leq 245 \text{ U/L}$ ）范围（患者使用 C5 补体抑制剂后 LDH 平均水平为 371.7 U/L ），且患者主观报告无法完全得到症状获益，18.4%的患者认为使用 C5 补体抑制剂后疲劳无明显改善或加重，13.1%的患者认为用药后其他 PNH 症状无明显改善或加重，整体而言患者对 C5 补体抑制剂治疗方案的满意度仅为 7.4 分（满分 10 分）。此外，36.8%接受 C5 补体抑制剂治疗的患者报告仍在接受规律的红细胞输注（根据医生处方定期接受输血），且基于受访医生和患者报告的国内血液资源紧张的客观条件，实际存在输血依赖情况的患者比例可能更高。

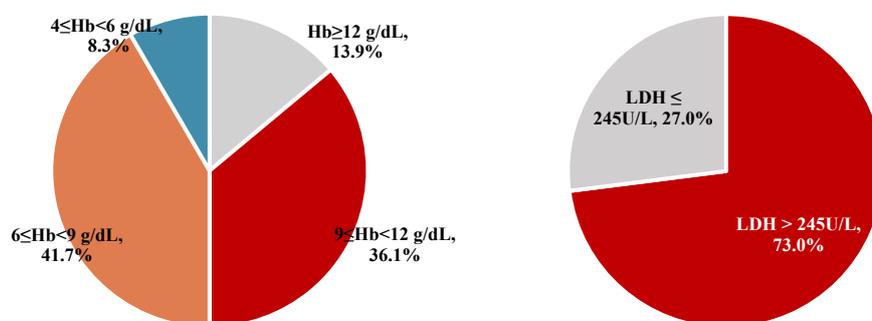


图 16 接受 C5 补体抑制剂治疗后的受调研 PNH 患者 Hb 和 LDH 水平分布

这与国外的研究发现基本一致。接受 C5 补体抑制剂治疗的 PNH 患者中，仍有高达 88% 的患者未实现血红蛋白正常化（血红蛋白 $\geq 12 \text{ g/dL}$ ）²⁵，且患者输血避免率仅为 52%²⁶。15%-20% 的患者可能因血浆中 C5 补体抑制剂浓度不足而存在突破性溶血的风险²⁷，而突破性溶血也是 PNH 患者接受输血和增加 C5 补体抑制剂药物剂量的主要原因。一项纳入 707 例样本的美国真实世界研究发现，43%-68% 的 PNH 患者在接受 C5 补体抑制剂治疗的诱导期和维持期的平均用药剂量均高于说明书的推荐剂量，这大大提高了患者的用药负担和风险²⁸。

造成这些现象的原因可能在于 C5 补体抑制剂仅调控末端补体通路，而补体上游仍未被阻断并处于持续激活状态，因此接受 C5 补体抑制剂治疗的 PNH 患者的红细胞仍然会受到补体系统的攻击²³，导致 C5 补体抑制剂对患者的溶血控制有限，进一步引发患者持续性贫血、输血依赖和突破性溶血的风险。

3.4.3 即使接受过 C5 补体抑制剂的治疗，患者报告的生活质量依然低于人群平均水平，生活和工作依然受到疾病的负面影响

接受 C5 补体抑制剂的治疗不能使 PNH 患者完全回归正常的生活或工作状态。既往真

实世界研究显示，平均使用 C5 补体抑制剂约 1.8 年的 PNH 患者中，仅 36.9% 的患者有全职工作，8.5% 需要长期病假，还有 4.3% 处在失业状态；即使在就业的患者中，仍有大部分患者报告由于疾病影响需要更灵活的工作安排（37.1%）或减少工作时间（18.6%）²⁹。对本次患者调研中接受 C5 补体抑制剂治疗的患者群体进行分析，结果显示国内 PNH 患者受到的工作状态影响似乎比国外患者更加严重，66.0% 的受调研患者处在就业/学生状态，20.8% 的患者则因病失业；即使是就业/求学的患者中，仍有 94.3% 的患者认为其工作/学习效率受到了疾病影响。患者报告在过去一年内，因 PNH 疾病（疾病治疗或疾病造成的身体不适）导致的工作/学习效率平均下降 40.3%。

即使接受过 C5 补体抑制剂的治疗，PNH 患者报告的各项健康量表结果依然低于人群平均水平。对接受 C5 补体抑制剂治疗的欧洲 PNH 患者的调研结果显示²⁹，疲劳仍是 PNH 患者最常报告的症状，无论是接受依库珠单抗的患者还是本瑞利珠单抗的患者。两组患者的 FACIT-Fatigue^{*} 测量平均得分和 EORTC QLQ-C30[†] 平均得分基本相似，均显著低于普通人群，且与一般人群的得分差异超出最小临床重要性差异 (MCID) 的上限。美国 PNH 患者的调研结果也证实了这一观点，接受 C5 补体抑制剂治疗的患者报告的 FACIT-Fatigue 得分和 EORTC QLQ-C30 得分均低于普通人群平均水平³⁰。

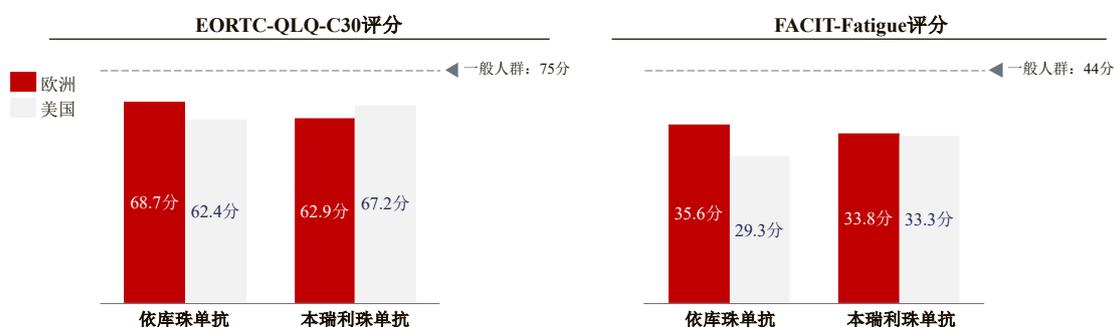


图 17 接受 C5 补体抑制剂治疗后的 PNH 患者生活质量评分

3.4.4 输液治疗的患者用药依从性存在挑战，PNH 患者更青睐口服给药方式

“现在我们医院限制门诊输液，这个其实影响很大。这些病人要给他收进来住院打一个药就走，那也很麻烦。现在这个静脉用药确实麻烦。在皮下、口服，你在门诊就解决了。现在好几个必须要静脉注射的药，用的就会少，因为不方便。”

^{*}FACIT-Fatigue: 慢性病治疗功能评估-疲劳量表，具有 13 项问题，用以衡量患者日常生活中的疲劳水平。FACIT-fatigue 评分越高表示疲劳程度越低。

[†]EORTC QLQ-C30: 欧洲癌症研究和治疗组织 (EORTC) 开发的癌症患者生活质量测定体系中的核心量表，用于所有癌症患者的生活质量测定。QLQ-C30 分数越高表示患者生活质量越好。

C5 补体抑制剂的给药方式通常需要定期的静脉注射，且间隔注射周期较短，加大了患者的注射负担和病床的管理压力，给国内患者的依从性带来很大的挑战。受访医生的访谈结果显示，当前国内多数医院环境对输液治疗存在限制，患者通常需要住院输液，即使医院配备日间门诊，也尚未完全对 PNH 患者开放。由于医疗资源的紧张，特别是在三甲医院，PNH 患者通常需要提前预约，再排队等待住院输液。这种住院输液的治疗模式增加了医疗资源消耗和患者的输液成本。

患者调研数据显示，“用药方式便利性”是 PNH 患者的排在第三的治疗需求，仅次于“血红蛋白恢复正常”和“改善生活质量”。对 PNH 患者用药方式偏好作进一步分析，结果显示，在 1-10 分区间内（1 分表示完全不倾向使用，10 表示非常倾向使用），受访 PNH 患者更青睐每天 2 次的口服给药，倾向平均分为 8.9 分，远远高于 4 周一一次的皮下注射（6.1 分）和 2 周一一次的静脉注射（3.1 分），这可能表明 PNH 患者更青睐简便的给药方式。

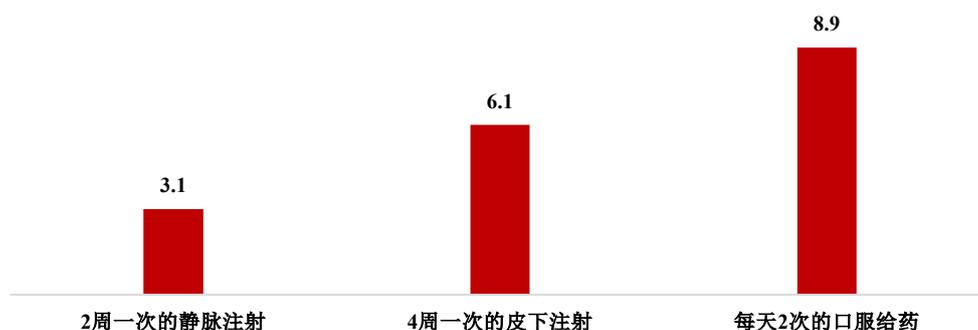


图 18 受调研 PNH 患者的给药方式偏好评分（满分 10 分）

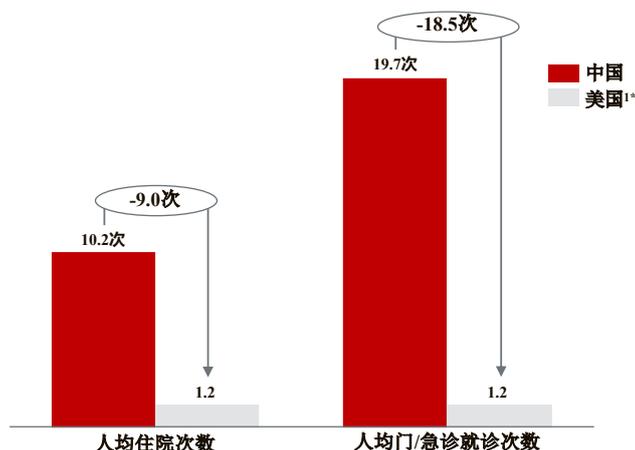
4. 中国 PNH 患者的经济负担

本次 PNH 患者调研共纳入 53 名 PNH 患者，排除 16 名参与过临床试验的患者，剩余的 37 名患者中有 30 名患者接受过 C5 补体抑制剂治疗。对这 30 名使用过 C5 补体抑制剂的患者的经济负担进行进一步分析。

PNH 患者涉及的经济负担包括直接成本和间接成本，其中直接成本主要涵盖门急诊、住院等与就诊相关的花销；间接成本指不直接与医疗费用相关的支出，主要涵盖因疾病引发的生产力损失、工作效率下降和护理人员因照顾患者而产生的损失。

4.1 直接医疗费用：PNH 患者面临着承重的医疗费用负担，中国 PNH 患者的家庭经济入不敷出

PNH 患者就诊频繁，相较于长期使用补体抑制剂的国外患者，国内 PNH 患者占用了更多的医疗资源，且面临着承重的直接医疗费用负担，严重影响患者的家庭经济状况。患者调研结果显示，过去一年，86.7%的患者曾因 PNH 住院治疗，平均住院次数 10.2 次/年，最大住院次数高达 50 次/年，次均住院天数平均值为 4.0 天/次。96.7%的患者因 PNH 前往过门/急诊就诊，平均门/急诊就诊次数 19.7 次/年，最大门/急诊就诊次数高达 62 次/年，次均门/急诊就诊天数 1.4 天/次。国内 PNH 患者的人均住院次数和门/急诊就诊次数远远高于国外患者的调研研究发现³⁰。



*一项针对122位美国PNH患者的调研，研究分析了接受补体抑制剂的患者在过去一年内医疗资源使用情况。96.7%的患者接受补体抑制剂治疗超过3个月，73%的患者已接受补体抑制剂治疗1年以上。

图 19 国内外接受 C5 补体抑制剂患者的就诊情况

使用过 C5 补体抑制剂的 PNH 患者过去一年因治疗 PNH 而产生的人均直接医疗费用为 163,628.5 元/年，其中住院费用 71,918.2 元，门/急诊费用 62,839.8 元，院外药品消费费用 28,870.5 元。对比患者因 PNH 产生的直接医疗费用与其所在家庭年总收入的结果显示，83.3%

的患者因 PNH 产生的年度直接医疗费用超出其家庭年总收入的 40%（灾难性家庭卫生支出标准），46.7%的患者因 PNH 产生的年度直接医疗费用超过其家庭年收入，家庭经济入不敷出。

表 2 接受 C5 补体抑制剂的受调研 PNH 患者的人均直接医疗成本

成本类别	人均费用
门急诊	62,839.8 元
住院	71,918.2 元
院外药品	28,870.5 元

对患者的各单项直接医疗花费作进一步分析。结果显示，过去一年前往门/急诊就诊的患者中，患者人均门急诊花费 65,006.7 元/年，其中药品费用 49,826.8 元，检查费用 13,887.4 元，其他费用 1,292.6 元；患者次均门急诊花费 5,064.6 元/年，其中药品费用 3,876.9 元，检查费用 1,045.7 元，其他费用 142.1 元。过去一年接受住院治疗的患者中，患者人均住院花费 82,982.5 元/年，其中药品费用 56,749.9 元，检查费用 19,206.2 元，其他费用 7,026.5 元；次均住院花费 11,486.7 元/年，其中药品费用 7,575.8 元，检查费用 2,843.1 元，其他费用 1,067.8 元。76.7%的患者过去一年曾在医院外购买过治疗 PNH 相关症状/并发症的药品，平均购买次数为 9.2 次，人均花费 37,657.1 元，次均花费 6,358.2 元。

4.2 直接非医疗费用：异地就诊是 PNH 患者群体的常见现象，可能造成患者高昂的直接非医疗费用负担

患者调研数据显示，过去一年，使用过 C5 补体抑制剂的 PNH 患者平均因就诊产生的就餐、营养品、交通、住宿和有偿护工费用的合计为 16,579.1 元/年，其中营养品费用 6,708.4 元，交通费用 5,280.9 元，用餐费用 2,084.3 元，住宿费用 1,372.1 元，有偿照顾者费用 1,133.3 元。

表 3 接受 C5 补体抑制剂的受调研 PNH 患者的人均直接非医疗成本

成本类别	人均费用
营养品	6,708.4 元
交通	5,280.9 元
餐食	2,084.3 元
住宿	1,372.1 元
有偿护工	1,133.3 元

对患者的各单项直接非医疗花费作进一步分析。结果显示，过去一年，患者因 PNH 前往门/急诊就诊产生的人均用餐费 1,371.3 元，人均住宿费 1,470.1 元，人均交通费 3,566.7 元。患者因 PNH 接受住院治疗产生的人均用餐费 965.4 元，人均交通费 2,342.3 元。63.3% 的患者过去一年因 PNH 购买过保健品/营养品，人均花费 10,065.9 元。1 位患者（2.7%）因 PNH 雇佣过护工/有偿服务人员，年花费为 34,000.0 元。

针对患者异地就医情况进行分析，结果显示，过去一年使用过 C5 补体抑制剂的 PNH 患者中，90.0% 的患者经历过异地就诊，这可能是就医过程中交通和住宿等直接非医疗费用的重要来源。分别对异地就诊和非异地就诊的患者花销进行分析，结果显示，过去一年，异地就诊患者的平均住宿和交通费用的合计（7,029.2 元）是非异地就诊患者（3,266.7）的 2.2 倍。

4.3 间接负担：PNH 的疾病特性和当前治疗模式使患者、家庭和全社会都面临着较大的间接成本负担

PNH 疾病特性往往会严重干扰患者的正常生活和工作，这些青壮年患者的人力资源损失会对社会产生不容忽视的负面影响。患者调研结果显示，过去一年，使用过 C5 补体抑制剂的 PNH 患者中，56.7% 的患者属于全职，6.7% 的患者属于兼职，其中 94.7% 全职或兼职的受调研患者在过去一年内曾因 PNH 缺勤/请假，平均缺勤/请假天数长达 49.9 天。20.0% 的受调研患者曾经因 PNH 失业，过去一年内平均失业天数长达 309.2 天，人均每日损失费用 157.4 元。

PNH 患者常见的严重疲劳和输血需求等表现可能会限制患者日常活动能力，进而引发对照顾者更高的需求。对 PNH 患者家庭的生产力损失的调查结果显示，83.3% 的患者有全职/兼职陪护的亲友，过去一年内，陪护亲友平均缺勤/请假天数 63.0 天，日均损失费用 243.3 元。20.0% 的患者在过去一年内有辞职的亲友陪护，平均每位患者有 1.3 位辞职亲友，因陪护患者导致的亲友辞职天数为 320.0 天，辞职导致的日均损失费用为 226.7 元。

4.4 患者亲友开销：PNH 患者就诊通常需要亲友陪护，在频繁的诊疗过程中，患者亲友的开销不容忽视

患者调研数据显示，过去一年，使用过 C5 补体抑制剂的 PNH 患者中，86.2% 的患者在门/急诊就诊过程中有亲友陪护，人均花费 5,990.5 元/年，其中交通费用 3,177.8 元，用餐费用 1,486.4 元，住宿费用 1,326.2 元。84.6% 的患者过去一年的住院治疗过程中有亲友陪护，人均花费 4,850.6 元/年，其中交通费用 2,802.4 元，用餐费用 1,226.3 元，住宿费用 822.0 元。

5. 中国 PNH 患者的人文负担

5.1 PNH 给患者生活的各个方面都产生了不容忽视的负面影响，国内 PNH 患者的生活质量低于一般人群和国际水平



“...心里是绝望的，...早晨起来尿血，全身发黄，不敢穿好看的衣服，因为和别人皮肤不一样...”
“...血尿的时候每天都很恐慌，没力气...”
“...我最大的问题是腹痛,生不如死...”

PNH 患者普遍经历了相当大的与疾病相关的疲劳和整体生活质量的损害。患者调研数据显示，PNH 疾病给患者生活的各个方面都产生了不容忽视的负面影响，在 1-10 分区间内（1 分表示没有影响，10 分表示非常有影响），患者对各维度影响程度的打分均高于 7 分，其中体育活动（9.0 分）和工作/学业（8.8 分）受到的影响最大。100% 的受调研患者在治疗 PNH 的过程中出现过各种心理症状，其中精神/心理压力、长期焦虑是最常见的情绪困扰，分别占 94.3% 和 86.8%，还有 26.4% 的患者在疾病治疗过程中曾有过自杀倾向。

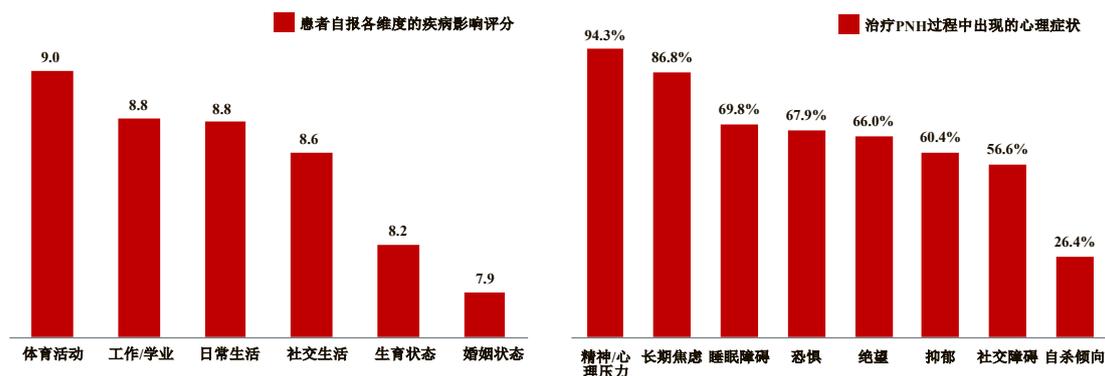


图 20 PNH 对受调研患者心理及各方面的影响

通常，PNH 患者的生活质量远低于一般人群。国际 PNH 登记数据库招募的全球 PNH 患者基线数据显示，FACIT-Fatigue 量表评估的 PNH 患者临床意义上的疲劳水平中位数为 34.0 分，EORTC QLQ-C30 量表评估的 HRQoL 受损中位数为 58.3 分，远低于一般成年人群的参考平均分（FACIT-Fatigue: 43.6 分；EORTC QLQ-C30: 75.5 分），且患者报告的生活质量评估似乎与其 GPI 缺陷的粒细胞克隆大小无关。欧洲多维健康量表（EQ-5D）[‡]量表是全球广泛应用的多维健康相关生存质量测量方法³¹，可以反应答题者的健康状态并允许患者的健康结果跨疾病领域进行比较。参考既往 PNH 患者的 EQ-5D 量表研究，结果显示，不考虑

[‡] EQ-5D 是一种简明、通用的自我报告健康状况测量方法，并附带权重，反映不同类型健康问题对人们的相对重要性。EQ-5D 测量的健康概念被描述为健康状况或 HRQoL。其名称中的“5D”指的是它使用 5 个维度来描述健康状况：行动能力、日常活动、自我照顾、疼痛与不适，焦虑与抑郁。

治疗方案，国内 PNH 患者效用值仅 0.76⁵，低于中国普通人群的效用值 0.93³² 和国际 PNH 患者的效用值 0.77³³，甚至低于山东省农村地区胃癌患者的效用值 0.86³⁴。首发症状是否有疲乏、是否发生血栓事件、是否发生肾功能衰竭会对国内 PNH 患者的健康效用值产生显著的影响⁵。疾病管理中，医护人员通常会更关注因疾病进展而导致的器官衰竭和死亡相关的风险，尽管这些研究方向对患者的治疗有重要的意义，但 PNH 患者的常见表现，如慢性贫血、疲劳、以及输血需要，对于患者生活质量的受损也不容忽视。

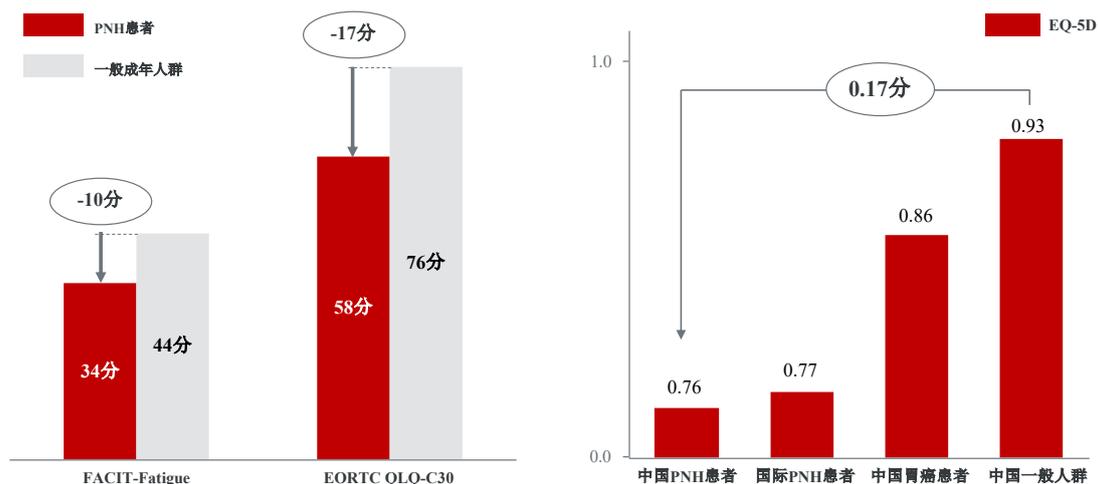


图 21 PNH 患者的生活质量

5.2 PNH 会对女性生育产生极大的影响，在缺乏有效治疗药物的情景下，女性 PNH 患者的生育面临着巨大风险

“现在补体抑制剂上市了会改变这种情况（极大的生育风险），因为以前没什么药，现在有药了，这个格局改变应该是非常非常大的。”

从受访医生角度，PNH 作为一种涉及血液系统的复杂疾病，怀孕期间的生理变化可能会加剧患者的溶血，从而引发患者疾病大发作；其次，妊娠期的生理改变使孕妇的凝血功能处于高凝状态，而 PNH 疾病也与高凝血状态密切相关，因此怀孕会显著增加 PNH 患者血栓形成的可能性，甚至危及患者生命。此外，处在孕期的 PNH 患者的贫血也会影响到母体的氧气携带能力，进而导致胎盘供血不足和胎儿发育等问题，增加流产的风险。孕期管理通常是疾病管理中特别关注的问题，在考虑 PNH 患者的生育问题时，必须综合考虑潜在的风险、可用的治疗选项以及个体的健康状况，4 位受访医生基于对 PNH 患者孕期风险的评估，表示在缺乏有效治疗手段的情况下，不建议女性患者冒生育风险。

从患者角度，在 1-10 分区间内（1 分表示无影响，10 分表示具有显著的影响），女性受

调研患者（N=29）在评估 PNH 对自身各维度的疾病影响时，普遍认为 PNH 对其生育的影响最大，平均评分高达 9.7 分，而“体育活动”则排在其次（平均分：9.4 分）。

5.3 PNH 疾病是患者和其家庭的共同负担

PNH 的疾病特性会对患者和其家庭都造成严重的疾病负担。调研结果显示，从受访医生角度，PNH 对患者和其家庭带来的负担主要表现在，本应成为家庭重要收入来源的青壮年由于患病而丧失生产力，并且因为看病、治病而产生极大开销；PNH 反复发作的疾病特点也使得病人无法离开家人的陪护，且需要较为频繁的前往医院进行观察和治疗，导致家庭成员的生活和工作受到极大的影响。在 1-10 分区间内（1 分表示无影响，10 分表示具有显著的影响），受访医生普遍认为 PNH 疾病会对患者家庭产生非常大的影响，平均影响程度分值为 8.4 分（最低打分 7 分）。从受调研患者角度，PNH 可能导致因病离异、因病失业、借贷和家庭负债。在所有受调研患者中，仅 2 位患者（3.8%）婚姻状态为离异，且均为因病离异。26.4%的患者处于失业状态，其中 78.6%的患者因 PNH 疾病而失业，平均失业 5.3 年；1 位患者（1.9%）则因为 PNH 疾病无法就业。30.2%的患者曾因为 PNH 疾病产生过个人借贷，58.5%的患者家庭曾因为 PNH 疾病产生过家庭负债，家庭负债均值 138,548.4 元

6. 中国 PNH 患者的新药期待

6.1 疗效确切且可及的新型治疗手段是受访医生和患者的共同期待

“我们看到现在的数据，觉得这个未来的新药，尤其是（新的）补体抑制剂，它可能会在病人的血红蛋白的改善、输血依赖的改善等方面，能够比之前的改善得更多。突破性溶血、血管外溶血、血栓事件、生活质量等等，这些情况可能会比一些既往的补体抑制剂更好。”

除了现有的治疗方式，各种新型补体抑制剂已经在临床试验中表现出瞩目的治疗效果，能够为患者提供更多治疗选择。患者调研数据也显示，如果有新的治疗药物出现并且可获得时，受调研患者对新药的渴望程度平均值高达 9.3 分，中位值则为 10 分。

从机制而言，相比于 C5 补体抑制剂，可以作用于上游通路的补体抑制剂，如 B 因子、D 因子抑制剂，对补体激活的阻断更具有选择性，在潜在的感染风险方面也具有更高的安全性³⁵。《阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆筛查及补体抑制剂治疗监测中国专家共识（2024 年版）》¹⁶ 中也指出，新型补体抑制剂不断获批上市，尤其是近年来开展临床试验的近端补体抑制剂，有望解决依库珠单抗疗效不佳的问题；突破性溶血是补体抑制剂效果不佳或失去疗效的表现，若当前使用 C5 抑制剂时出现了突破性溶血，可以转化为近端补体抑制剂。或在提高 C5 抑制剂剂量仍无效时，转为近端补体抑制剂。

6.2 多方努力可以推进药物的可及，惠及更多 PNH 患者

“打个比方，治疗戈谢病的伊米苷酶非常贵，一年 140-150 万，也是罕见病，那些病人没有一个人用得起，但自打企业医保谈判成功后，都来了。因为这些病人以最低用药量来算，一年就花不到 10 万。国家医保和企业带了大头，所以平常从来不来医院的人都来了。PNH 也是一样的道理。”

罕见病患者对治疗费用非常敏感，医保的介入能大大提高患者的可及性。从受访医生角度，对于需要患者终身服用的药物，价格是最重要的因素。80%的受访医生认为，如果补体抑制剂的患者年自付费用低于 10 万元，将会有更多的患者使用补体抑制剂。从受调研患者对新药的关注维度来看，是否有医保覆盖是患者对新药最关注的维度（9.7 分）

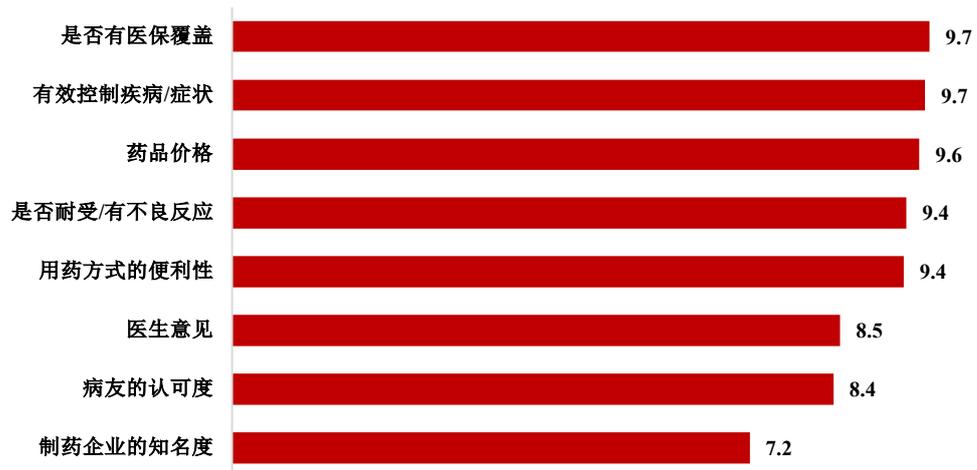


图 22 受调研 PNH 患者对新药关注维度的评分（满分 10 分）

7 结束语

PNH 是一种慢性的、进行性、致死性的血液系统罕见疾病，好发于青壮年群体。受疾病所累，PNH 患者通常会出现慢性贫血、疲乏、腹痛和血红蛋白尿等令人丧失活力的症状，严重影响患者的日常生活和工作，并给患者带来极大的精神负担，降低患者生活质量。此外，PNH 并发症的出现还会显著增加患者的死亡风险，严重威胁患者的生命健康。

同大部分罕见病一样，PNH 在国内面临着诊断难、治疗难和疾病负担重等诸多关键挑战。近年来，随着国家整体医疗水平的提升，以及对罕见病工作的重视和加强，PNH 的诊疗得到了快速发展，但社会对 PNH 的认知仍然不足，国内 PNH 患者的治疗选择较为有限，补体抑制剂的可及程度也远未满足临床需求。从患者调研数据可以看到，国内 PNH 患者从发病到诊疗的全过程都面临着疾病给其生理、心理带来的沉重负担，患者的工作生活和其家庭经济也都深受疾病的影响。尽管国内 PNH 的治疗格局已经逐渐发生变化，但本次调研结果发现，现有的治疗手段仍不能完全满足临床医生的治疗目标和 PNH 患者的治疗需求。传统对症治疗曾是国内 PNH 患者的首选治疗方案，但不能显著改善患者的生存状态。异体造血干细胞移植为根治 PNH 带来了希望，但移植风险较大，适用人群有限。C5 补体抑制剂能改善 PNH 患者的治疗效果，但仍无法解决所有可能导致贫血、输血依赖及生活质量受损的因素，并且还可能存在超说明书剂量用药以期缓解突破性溶血的风险。

当前 PNH 疾病领域仍存在较大的未满足需求，剂型方便的新型补体抑制剂已经在临床试验中展现出超过既往药物的良好疗效，有望大幅提高患者生活质量。本调研报告期望通过呈现真实世界的调研数据，为 PNH 相关政策制定和医药研发等决策提供更多的证据支持。期待疗效卓越且剂型便利的新型药物尽快上市，也期待未来有关部门能将这此显著改善患者生存状态、提高患者生活质量的新型药物纳入医保，惠及更多中国患者。

References

1. Brodsky, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **113**, 6522–6527 (2009).
2. Urbano-Ispizua, Á. *et al.* Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica* **102**, e76–e79 (2017).
3. 林果为. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症. 中国医师进修杂志 **29**, 10–12 (2006).
4. Shah, N. & Bhatt, H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023).
5. 中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症PNH患者生存状况白皮书. <https://www.vicsdf.com/doc/73175e72174a8672> (2023).
6. Parker, C. J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2016**, 208–216 (2016).
7. Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **124**, 2804–2811 (2014).
8. Jang, J. H. *et al.* Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J. Korean Med. Sci.* **31**, 214–221 (2016).
9. Schrezenmeier, H. *et al.* Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann. Hematol.* **99**, 1505–1514 (2020).
10. Hillmen, P. *et al.* Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* **85**, 553–559 (2010).
11. Socié, G. *et al.* Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern. Med. J.* **46**, 1044–1053 (2016).
12. Fu, R. *et al.* Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single institution experience in China. *J. Clin. Lab. Anal.* **34**, e23008 (2019).
13. Kelly, R. J. *et al.* Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* **117**, 6786–6792 (2011).
14. International PNH Interest Group. <https://www.pnhinterestgroup.org/>.
15. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症流式细胞术检测中国专家共识（2021年版）. *Chin. J. Hematol.* **42**, 281–287 (2021).
16. 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆筛查及补体抑制剂治疗监测中国专家共识(2024 年版).
17. Park, S. H. *et al.* Comparison of High Sensitivity and Conventional Flow Cytometry for Diagnosing Overt Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Detecting Minor Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones. *Ann. Lab. Med.* **39**, 150–157 (2019).
18. 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与

- 治疗中国专家共识. *Chin. J. Hematol.* **34**, 276–279 (2021).
19. Griffin, M., Kelly, R. & Pike, A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going? *Ther. Adv. Rare Dis.* **1**, 2633004020959349 (2020).
 20. Cella, D. *et al.* Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann. Hematol.* **101**, 1905–1914 (2022).
 21. Babushok, D. V. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2021**, 143–152 (2021).
 22. Panse, J. *et al.* Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. *Eur. J. Haematol.* **111**, 72–83 (2023).
 23. Bektas, M., Copley-Merriman, C., Khan, S., Sarda, S. P. & Shammo, J. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **26**, S8–S14 (2020).
 24. Gao, C. *et al.* Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer. Adherence* **8**, 513–517 (2014).
 25. Risitano, A. M. & Peffault de Latour, R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br. J. Haematol.* **196**, 288–303 (2022).
 26. Hillmen, P. *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1233–1243 (2006).
 27. Risitano, A. M. *et al.* Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front. Immunol.* **10**, 1157 (2019).
 28. Cheng, W. Y. *et al.* Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population. *Clin. Outcomes Res. CEOR* **14**, 357–369 (2022).
 29. Panse J., J. Impact of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria on Employment and Activity: Results from a Real-World Study. in vol. Volume 26, Issue 11,S2 (Value in Health, Copenhagen, Denmark, 2023).
 30. Dingli, D. *et al.* The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann. Hematol.* **101**, 251–263 (2022).
 31. An International Comparison of EQ-5D-5L and EQ-5D-3L for Use in Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* **24**, 568–574 (2021).
 32. 张堂钦, 等. 基于EQ-5D-5L和SF-6D量表的我国普通人群生命质量现状及影响因素研究.
 33. O'Connell, T. *et al.* Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics* **38**, 981–994

(2020).

34. 秦廷廷, 刘思琦, 苏明珠 & 孙晓杰. 基于EQ-5D-5L量表的山东省农村地区胃癌患者健康效用值测量及影响因素分析.

35. Wiles, J. A., Galvan, M. D., Podos, S. D., Geffner, M. & Huang, M. Discovery and Development of the Oral Complement Factor D Inhibitor Danicopan (ACH-4471). *Curr. Med. Chem.* **27**, 4165–4180 (2020).