自制“救命药”

吃原料药的另一个原因是——天价正版药让患者望而却步。2015年11月,AZD9291在美国正式上市时,病友群里引起了轰动。然而,当提到价格,大家都沉默了。“英美市场正版价,12750美元一盒、一个月的量,折算成人民币8万多!”

只靠互助,癌症重症病友甚至编写出了一套操作指南。(图/农健)

为了61岁的母亲,凌昊决定最后一搏——自己购买原料、灌装抗癌药。国内能用的药都用过了,母亲的肺癌仍不可避免地出现了脑转移,凌昊这次决定要吃9291——“这是最后的杀手锏”。

“2992、4002、9291”是母亲得病一年来,他在患者互助群里最常听到的数字。这是病友们之间默契的代号。在药品上市之前的研发阶段,新药都有属于自己的数字代码,现在多被当作是某个原料药的简称。

AZD9291,就是第三代抗癌靶向药奥斯替尼(Osimertinib)的代码,由于在治疗晚期非小细胞肺癌的临床试验结果表现优异,这款由阿斯利康公司研发的新药已于2015年11月13日获得美国FDA加速审批上市。但在中国,该药还在临床试验之中,并未取得合法身份。

在“抗癌药代购第一人”陆勇因海外代购卷入刑案风波后,中国重症患者的灰色购药链,正变得更为隐蔽。一些病人依然通过陆勇这样的中介或亲身前往印度买药;而另一些,则开始了更为冒险的行动——自己制配救命药。

药品制剂发生药效的部分被称为原料药,原料药不能直接服用,需要按照一系列严格的加工流程进行称量、配比、加入辅料混合并灌装。GMP(药品生产质量管理规范),就是为保障药品最终的安全、可靠、风险可控。

但对于自制药的病人来说,他们已顾不了那么多。

自制“神药”

药勺、精确到千分之一的电子天平、称量纸、筛子、混匀器、捣药研磨器、口罩、一次性乳胶手套,还有更重要的胶囊外壳和医用淀粉……这些材料大多可以在淘宝上买到。

寻找9291原料药要难些。凌昊最后从肺癌病友小K那里购得。小K靠9291撑过了最艰难时期后,开始倒卖原料药。

万事俱备。现在,一份名为《装药工具、副作用处理、装药指南合集》的文章,事无巨细地指导了制药的全过程。此文早已在患者群体广泛流传,贴心的病友,甚至在指南每一个名词下附了详细的用法说明和购买链接。

不同的药颜色不同,299804(达克替尼)为浅粉色粉末,184(卡博替尼)为白色粉末,9291(奥斯替尼)为黄色粉末。凌昊买了一个月的量3克,每克600元,“这比黄金金贵多了”。

为了防止不必要的损耗,病友们总结一定要用锡箔纸或油纸来称量和灌装药粉,“如果用白纸,那药粉肯定会粘在纸上”。

装药是严肃而考验耐心的体力活。装药前,凌昊会戴上医用薄手套,防止手出汗,粘上药物。口罩也是必需的,一是不戴口罩的话脸上有可能起红包,二来防止装药的时候会忍不住打喷嚏。

他按部就班,一丝都不敢出错。先用剪刀把饮料吸管口斜剪成椭圆,这样能让吸管盛上更多的药粉,像勺那样灌到胶囊里。电子秤上的锡纸,要四边折高点,防止掉粉。然后,把1克原料和4克辅料分别称好,再用力摇匀。

“只有充分混合均匀,这样副作用才会最小。”病友们推荐了100目以上的筛子和两大张锡箔,来回筛、倒,最好20次以上。

摇到手都酸痛了,才可以小心翼翼地装胶囊。一共需要装成30粒胶囊,才够一个月的量。

手生的人,装1克药,甚至需要四五个小时。有的卖家熟练了,便会帮患者代装,收取额外费用。

这不是孤例

不惜一切代价自制药物、自制医疗设备的行为,这不是孤例。

1986年,美国艾滋病患者Ron Woodroof生命只剩下30天,他使用的AZT(叠氮胸苷)是当时美国食药监局(FDA)唯一批准面市的抗艾药物,但毒性极大。为了活下去,Woodroof查阅了能找到的各种对艾滋病的最新的研究报告,并开始自己调配组合药物以延缓病情,与此同时,他创立了达拉斯买家俱乐部(Dallas Buyers Club),走私来自世界各地未经批准的药物卖给其他HIV携带者。俱乐部成立之初,FDA睁一眼闭一眼,但随着不良反应的发生和据称甚为暴利的利润,FDA开始采取干预和处罚,最终引起了社会对艾滋病的关注。

Woodroof最终在1992年9月去世,离他被告知只剩30天寿命已过去六年,他靠着自己的努力延长了生命且帮助其他人延长了生命。后来他的故事被拍成电影《达拉斯买家俱乐部》,获得了奥斯卡金像奖最佳影片提名。

浙江南通男子胡颂文家境贫困,为了省钱,胡颂文曾用厨具、容器和简单的仪器在家自制了一台“血透机”来延续生命。透析要用的透析液是他自己买来粉剂,和纯净水一起配置而成的,冲洗管道的盐水也是自己购买的。这样单次的成本可以降低到10元。再加上近年来大幅降低的输血器、皮管的费用,总共算下来,一次自助透析的费用不到60元,仅为在医院做血透的八分之一。

他们已经等不起

耐药——新药——耐药——更新的药……由于癌细胞对治疗药物不断产生的耐受性,癌症的治疗就像不断的打怪升级,科学家不断射向癌症的阿克琉斯之踵,但敌人只需要换只脚就能躲过一劫。

以往,在中国,未获审批的新药找到合适且愿意参加临床试验的病人都很难。中国人将临床试验看作“小白鼠”,但现在即便连小白鼠的资格都算不上,病人仍不管不顾拿自己做没有任何安全保障的试验。

最新最好的药物都集中在欧美少数企业,为保护创新,原研药通常都有10到20年的专利期,在这期间,其他国家只能进口而不能仿制。但在印度等国家,由于专利保护制度施行晚,政府推行强制仿制药制度(简称“强仿”),使得本国药企可以低成本仿制欧美高价原研药,药价便宜上百倍。中国因为专利保护等因素,没有启动过药物强制许可制度。

“如果政府愿意启动‘强仿’,或者平行进口印度仿制药,去印度买药或自己制药的问题就可以解决了。”北京大学医学部药学院陈敬博士说,“强仿”制度和平行进口制度我国都有,但都缺少实施细则,无法实际操作,而且涉及国际法、大国关系和国家政治等方面,执行起来会有相当难度。

按照中国现行药品审批法规,国外新药进入中国需要重做临床试验,这个时间至少是3到5年甚至更久,但晚期肺癌患者的中位生存期(仅50%的人能活过这个时间),只有14个月。

对重症患者来说,他们已经等不起。只要稍有希望,他们愿意尝试任何新药。事实上,不仅是肺癌药物,丙肝抗病毒特效药也因迟迟未在中国上市,一些患者开始自行配药。

隐蔽的地下市场

吃原料药的另一个原因是——天价正版药让患者望而却步。2015年11月,AZD9291在美国正式上市时,病友群里引起了轰动。然而,当提到价格,大家都沉默了。“英美市场正版价,12750美元一盒、一个月的量,折算成人民币8万多!”

QQ、微信群是病人和药贩主要交易的聚集地。很多群主就是药贩子,买药要私信群主并提供病例。进群的审核很严,为了保证信息的私密和不被发现,“进群后,24小时不提供病历诊断证明就会被清除”。

因为他们都很清楚,“原料药在国内即视为假药,售卖是违法的,买原料自己分装有一定的风险。”一位病友告诉记者。

原料药销售渠道十分复杂,真假难辨。记者通过和大量患者及卖家交流得知,这些原料药大多来自于“科研院所”“实验室”“药企”,甚至个人家中。由于纯度不同,价格也有区别。

一位懂行的药贩介绍,卖得比较多的都是药厂生产出来的,产量大,纯度一般,约500元/克。而实验室产量小,纯度稳定在99.7%以上,不批发,只以“科研专用”的名义自产自销,售价1000-1500元/克。

当然,一些原料药,也可能就在私人家里合成。一位卖家介绍,有的是家庭式小作坊,“一套设备加技术共80万”。无论是何种渠道生产出来的,都变成了外形完全一样的粉末,发往无数癌症病人的手中。

这倒不奇怪。首都医科大学的药剂学老师李颖褒告诉记者,一直以来,我国的新药大量依靠进口,国内的药企95%都为仿制药。一旦国外有新药申请上市,化合物的分子结构便会被公布,国内药企和实验室都会争相合成研究,以便尽早做出类似的新药。

这些药物化学结构清晰,合成路径明确,很容易仿制。而中国法律允许科研机构合成这些原料药,前提是用于科学研究。李颖褒记得,几年前,抗乙肝病毒的药物恩替卡韦刚上市时,她周围便有很多实验室开始合成。

“(病人)管不了安全不安全了。原料药的副作用相比无药可医来说,实在是微乎其微。但如果不吃,可能就是等死。”她表示理解。

法律仍待明确

但无论是销售从国外代购回来的药物,还是在国内合成原料药,都已触犯了法律。

为了零容忍打击销售假药犯罪,刑法修正案规定,只要具有主观故意生产、销售假药的行为,即构成犯罪,不管是否牟利,是否发生实际人身伤害。而中国的药品管理法规规定,必须批准而未经批准生产、进口,或者必须检验而未经检验即销售的即认定为假药。刑法更明确规定,生产、销售的假药,以孕产妇、婴幼儿、儿童或者危重病人为主要使用对象的应当酌情从重处罚。

事实上,中国最高人民法院已为购买境外药品的认定开了口子,新的司法解释写道,“销售少量根据民间传统配方私自加工的药品,或者销售少量未经批准进口的国外、境外药品,没有造成他人伤害后果或者延误诊治,情节显著轻微危害不大的,不认为是犯罪。”陆勇也因此无罪释放。

可像销售9291原料药的行为,并无豁免的可能。

2016年1月20日,南京一家药品生产公司的研发人员李素义,就因为合成AZD9291,并以每克190元的价格卖给药贩子叶保成,再由叶以每克900到2000余元不等的价格销售,被警方逮捕。近日,两人分别被判处有期徒刑十个月,并处罚金,同时没收违法所得。

但阮齐林也强调,司法对于这类案件不能过于死板,患者的生存权有时高于一切。

癌症对生命的毁灭近在咫尺。我国每年新发肺癌超过60万人,平均每隔30秒就有1个人死于肺癌。

现在,与癌共舞的论坛上,大家又开始新一轮的找药,因为一旦9291耐药,还没有更新的靶向药能接力治疗。

一些病友开始讨论在欧美和港澳上市的新药——PD1免疫抑制剂。这种利用免疫系统来抗击癌症的新药在20%到40%的患者身上取得了突破性进展,如果起效,生命被延长的时间从“以天计”会变成“以年计”。

不过,“PD1太贵了,一次注射要三四万,一年60万。这对我们普通家庭来说太难了。”凌昊说。而更多的患者,在试药和换药中离开了。

“父亲患肺癌走了,靶向治疗小结和药物转让”——在与癌共舞论坛,一位湖北网友的讲述让人感伤,为了延续生命,他的父亲曾自行服用了印度版靶向药易瑞沙、卡博替尼、原料药9291、2992、2998等多种药物组合。

“靶向药物胃肠道反应很大,导致饮食很差,营养极度消耗,身体严重消瘦。早期靶向药副作用导致便秘,只有靠番泻叶导泻。最后由于腹泻副作用没有得到及时控制,出现外周血容量不足,心功能受损,最终出现心衰。”这位网友说。没有人知道,这些严重不良反应,是否和不明来路的原料药相关。

(为尊重受访对象,文中凌昊为化名。)

据《南方周末》