

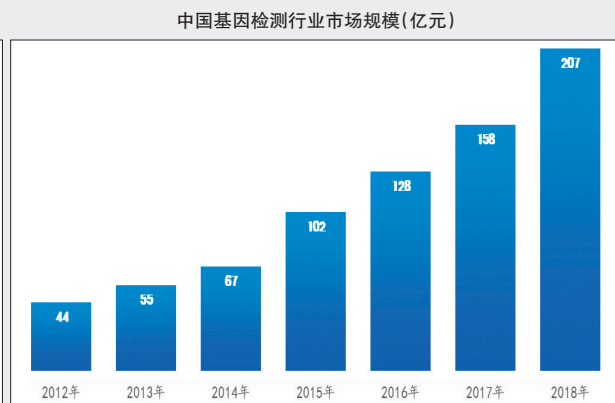
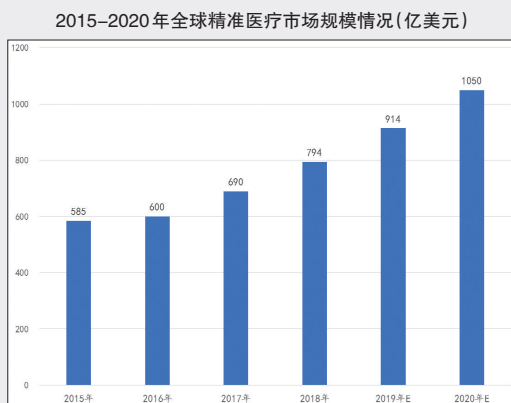
精准治疗 检测先行

——浅析肿瘤精准检测行业发展

■ 生物医药与人工智能融合发展研究课题组

科技是第一生产力。在医疗领域的发展变革中,科技的力量无处不在彰显。精准医疗的概念由最初的“雾里看花”,经过短短数年的发展业已硕果累累。精准医疗包括精准诊断和精准治疗两个方面。“精准”是核心,基因测序是基础。精准医学的实现需综合考虑多方因素,包括个人基因、环境因素、生活习惯差异等,其本质上是通过基因组、蛋白质组等组学和医学前沿技术,对大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证,从而精确寻找疾病发生原因与治疗靶点,对一种疾病的不同分类、发展过程进行精确分类,最终实现对疾病的个性化精准治疗,从而提高疾病诊治与预防效益。

本文通过阐述国内外精准医疗行业发展与肿瘤基因检测创新企业的发展情况,为各位读者展现该行业的发展现状及未来趋势。



行业现状:精准医学独领风骚,基因检测行业快速增长

国际领域精准医疗的建立与发展,源自美国医学界2011年提出的“精准医学”概念。2015年,美国国情咨文中提出“精准医学计划”,开启了精准医学引领未来医学发展的新时代。精准医学涵盖范围广泛,涉及多学科的融合。精准医疗产业在提高人类健康水平、节约医疗资源成本的同时也将带来巨大的经济效益。由于精准医疗产业内需巨大且边际效应明显,已经成为当前带动生物医药总产值增长的重要引擎。根据国际市场研究机构BBC Research的测算数据,2015—2020年全球精准医疗市场规模的年均复合增长率将达到15%,相当于同期医药行业增速的3—4倍。预计2020年,全球精准医疗市场规模将达到1050亿美元。

中国早在20世纪初就开始关注“精准医学”,2006年首次提出“精准外科”的概念,2015年国家精准医疗战略专家委员会成立。在全球精准医疗发展的影响下,我国近几年积极出台政策,促进基因测序、靶向治疗等精准医疗相关产业的发展,同时加速行业监管跟进与政策方向指引。精准医疗已经被纳入“十三五”重大科技专项,进入了快速发展的新阶段。据有关部门统计,2018年我国精准医疗的市场规模超过550亿元,其中精准诊断市场规模占比约为29.3%。

随着经济的不断发展和测序市场的规范化,中国测序市场增速明显,将进入快速发展期。据前瞻产业研究院发布的《中国

基因检测行业战略规划和企业战略咨询报告》统计数据显示:2012年我国基因检测行业市场规模仅仅为44亿元,之后呈逐年快速增长态势。2013年中国基因检测行业市场规模为55亿元,同比增长25%。2015年中国基因检测行业市场规模首次突破百亿元,同比增长52.2%。2012—2017年期间同比增速均在20%以上,2018年达到207亿元,同比增长31%,增势依旧强劲。基因测序服务是带动市场规模增长的重要因素,随着测序技术的成熟,检测成本将会呈逐年下降趋势,必将提高基因测序服务的市场渗透率,推动市场发展。

肿瘤领域是基因检测市场竞争的主战场。全国每年肿瘤新发病例约为400万,考虑肿瘤患者存在复发风险,绝对数量更为庞大。在美国,靶向药物在肿瘤患者用药结构中占比超过50%,而在中国目前仅为10%—20%。肿瘤基因检测市场近几年呈倍速增长,以30%计算,每年大约可检测100万人次。随着基因检测技术的不断发展及肿瘤个体化用药的爆发式增长,预计2025年肿瘤基因检测在肿瘤患者中的市场渗透率将会达到30%—40%。目前基因检测价格区间基本在3000—25000元,考虑基因测序价格不断下降以及有望进入医保等因素,预计2025年肿瘤基因检测价格区间降至2000—15000元。据此预测,到2025年,我国肿瘤基因检测市场规模预计将达到120亿—480亿元,潜力巨大。

行业发展:NGS高通量测序,助力肿瘤患者生命续航

2019年5月31日—6月4日,美国临床肿瘤学会(ASCO)年会圆满落幕。本届年会以“Caring for Every Patient, Learning From Every Patient”为主题,全球顶级专家汇聚一堂,分享了抗癌领域研究的最新进展,精准医学的快速发展让更多的癌友们看到了生命续航的希望。基因检测是实现肿瘤精准治疗的前提与基础,精准识别肿瘤生物分子特征对于早期筛查、分子分型、用药指导、预后监测等具有关键指导作用,尤其表现在指导临床合理使用靶向与免疫药物。

克利夫兰医学中心Dr. Pennell通过建模探讨最具成本及时间效益的基因检测方法,结果发现NGS检测较其它检测方法可节省12.7万—150万美元不等,无论是在成本还是时间效益上,NGS较其它检测方法

均具有显著优势。在临床肿瘤治疗中,基因检测首选NGS。NGS检测可以同时检测常见突变、罕见突变、双突变、基因融合、基因扩增等基因全面突变信息,指导靶向用药,揭示耐药机制;同时,基于NGS的液体活检技术可实现动态监测,更早提示肿瘤复发和转移。

虽然分子标志物检测对指导肿瘤用药是必需的,但在临床实践中,分子检测的普及程度远低于预期。以EGFR检测为例,EGFR检测的普及程度在世界各地不尽相同,尽管在北美从2010年至2013年的20%提高到了2018年的87%,但在中国仍低于50%,远未达到100%的预期;除此之外,2018年ROS1检测普及率仅为28%,可见分子检测的普及均有提高的空间,NGS检测的应用未来可期。

行业格局:创新为王,实力“黑马”脱颖而出

在整个临床级基因检测市场中,目前主要是华大基因、贝瑞基因、达安基因、迪安诊断、金域医学等。其中,华大基因、贝瑞基因的高通量测序业务在生殖健康领域(主要为NIPT业务)占较大比重。近几年来,除生殖健康领域以外,基因检测在肿瘤治疗领域应用也较为广泛。

在肿瘤基因检测领域,近几年涌现出很多科研创新能力较强的“黑马”。肿瘤基因检测公司主要以两种模式开展业务,第一种LDT模式即第三方医学检验所检测模式。在LDT模式下,待检测样本集中送至中心实验室,实验室使用自行建立及优化过的检测试剂及流程进行检测并出具检验报告。该实验室的实验体系和检测能力经过行业监管认定;检测质量控制通过监管单位进行外部空间质评,以及日常内部质控环节进行保证。第二种IVD模式(体外诊断)。在我国,体外诊断试剂受国家药品监督管理局下属器械审评中心审核及批准,是将相关检测技术按照《体外诊断试剂注册管理办法》申报注册成为医疗器械(试剂盒),并将其销售给医疗机构,由医疗机构使用该试剂盒在医疗机构自行开展检测的模式。自2018年下

半年开始,国家首批批准了基于高通量测序的肿瘤基因检测试剂盒。

世和基因 2013年成立于南京,实验室获得国际CAP&CLIA双重认证。公司致力于临床肿瘤精准分子检测、液体活检及临床转化研究。目前已积累超220000例中国人群肿瘤大样本数据库。肺癌多基因试剂盒通过国家创新医疗器械特别审查程序,于2018年9月获NMPA批准上市。

燃石医学 成立于2014年,从临床肿瘤诊疗辅助到健康人群早筛,业务发展较为迅速。

诺禾致源 业务覆盖生命科学基础科研服务、医学研究与技术服务、建库测序平台服务,为全球研究型大学、科研院所、医院等提供基因测序和生物信息技术支持等服务,其多基因检测试剂盒于2018年8月获批上市。

艾德生物 集肿瘤精准医疗诊断产品的研发、生产、销售、服务为一体,同时具备三类体外诊断产品生产/经营资质及独立临床医学检验资质。备受关注的基于NGS的肿瘤基因检测试剂盒,艾德生物是继燃石医学、诺禾致源、世和基因之后获批的第四家。

行业未来:技术引领,云计算和AI技术助推行业发展

1. 技术引领,液体活检将在肿瘤领域大放异彩

在临床肿瘤诊疗中,晚期肿瘤患者常常难以获取手术或穿刺组织样本,液体活检技术的出现解决了这一难题。以ctDNA检测为代表的肿瘤液体活检技术的进步,为基因检测在肿瘤临床诊断领域的应用进一步奠定了基础。2018年,中华医学会检验医学分会、国家卫生健康委员会临床检验中心共同制定的《液体活检在临床肿瘤诊疗应用和医学检验实践中的专家共识》明确提出:推荐液体活检应用于无法获取组织标本的患者。在实际应用中,ctDNA在肿瘤领域的应用已经由最早的辅助诊断疾病、评估治疗疗效和揭示耐药机制,逐步转向肿瘤的复发监测及早筛。

基于大数据统计结果显示,由于循环系统的稀释作用,约有60%—70%左右的ctDNA突变丰度在1%以下,这是目前ctDNA检测所面临的巨大挑战。提高测序深度将不可避免地增加由DNA氧化/FFPE损伤、PCR扩增带来的随机错误突变,增加假阳性率,普通NGS测序难以区分这些错误

突变。如何提高检测LOD是ctDNA检测技术的关键。Guardant Health是一家全球领先的专注于液体活检的公司。在国内,世和基因、燃石医学等在液体活检诊断业务方面处于较为领先地位。

2. 大样本积累,未来借助云计算和AI技术发展可期

未来基因检测行业规模、应用领域将会不断扩大,测序成本下降是必然趋势。这将促使基因检测能在更广阔的研究领域上发挥作用,包括临床诊断、遗传风险检测、疾病早期筛查等,从而推动行业规模的进一步增长。样本积累仍是目前许多基因检测公司的主要发力点。

但是,随着样本量的增加,现有的依托公有数据库、算法相对传统的生物信息分析软件,将无法满足基因检测公司业务发展的需要及用户需求。云计算和人工智能技术的发展,为大规模、快速运算和分析基因大数据提供了便利条件,而这在未来基因检测行业市场竞争中,将发挥越来越重要的作用。

(课题组成员:宋立华、谢娜、曹鑫、燕南征)