

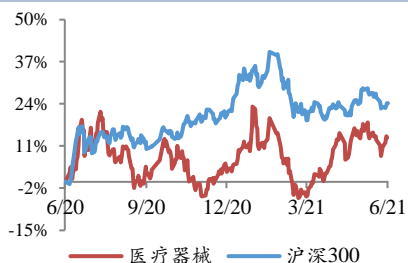
核心技术突破不断，伴随诊断迎高速发展期

—伴随诊断系列报告之二

行业评级：增持

报告日期：2021-06-24

行业指数与沪深300走势比较



分析师：文献

执业证书号：S0010520060002

邮箱：wenxian@hazq.com

联系人：黎一江

执业证书号：S0010120110007

邮箱：liyj@hazq.com

主要观点：

● 伴随诊断技术：靶向引领个性化医疗，基因测序方法为核心

在伴随诊断技术中，基因测序方法是效率和精准度的核心。主要的测序技术为PCR、NGS、FISH，其中PCR目前仍占据主流市场，NGS是后起之秀。此外，传统的靶向位点检测和新位点的开发亦是技术关注重点，对于新型靶向药物及伴随诊断的开发起着重要作用，伴随诊断中的常用位点为EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、BRCA等。

● 市场竞争现状：各肿瘤伴随诊断企业同台竞技，技术为先渠道紧跟

随着伴随诊断行业不断成熟，市场上肿瘤伴随诊断企业先后涌出，优势企业密集出现。由于伴随诊断行业属于高新技术行业，加速研发颠覆性的核心技术始终为先；在筑好技术护城河的基础上，各大企业不断拓展渠道优势，谋求企业合作，才能在竞争激烈的市场中脱颖而出。

● 未来发展前景：伴随诊断行业发展路径清晰，应用前景广阔

经过多年的发展，伴随诊断行业已度过稚嫩的新生期，逐步走向成熟，将会迎来广阔的应用前景。未来我国伴随诊断行业将不断规范监管，靶向药-伴随诊断联合开发的形式可能会成为伴随诊断开发的主流模式。在国家政策的支持下，伴随诊断或有可能进入医保，将大大降低有效减轻患者负担，不断扩大伴随诊断的应用范围。

● 投资建议

建议关注艾德生物、华大基因。

● 风险提示

政策环境风险；市场竞争风险；产品与服务研发、推广不及预期风险。

相关报告

1. 技术推广双轮驱动，肿瘤早筛驶入发展快车道 2021-02-26

正文目录

1 靶向引领个性化医疗，基因测序方法为核心	5
1.1 伴随诊断样本类型	5
1.2 伴随诊断主要基因测序方法	5
1.2.1 PCR	6
1.2.2 NGS	9
1.2.3 FISH	10
1.3 伴随诊断重要靶向检测位点	11
1.3.1 EGFR	11
1.3.2 KRAS	13
1.3.3 BRAF	15
1.3.4 PIK3CA	17
1.3.5 BRCA	17
2 重点公司对比分析——技术为先，渠道紧跟	21
2.1 艾德生物	21
2.1.1 肿瘤伴随诊断业务布局	21
2.1.2 肿瘤伴随诊断专有技术	22
2.1.3 肿瘤伴随诊断推广渠道	23
2.1.4 肿瘤伴随诊断业务亮点	24
2.2 华大基因	24
2.2.1 肿瘤伴随诊断业务布局	24
2.2.2 肿瘤伴随诊断专有技术	26
2.2.3 肿瘤伴随诊断业务亮点	27
2.3 世和基因	27
2.3.1 肿瘤伴随诊断业务布局	27
2.3.2 肿瘤伴随诊断推广渠道	28
2.3.3 肿瘤伴随诊断业务亮点	29
2.4 FOUNDATION MEDICINE	29
2.4.1 肿瘤伴随诊断业务布局	29
2.4.2 肿瘤伴随诊断推广渠道	30
2.4.3 肿瘤伴随诊断业务亮点	30
2.5 GUARDANT HEALTH	31
2.5.1 肿瘤伴随诊断业务布局	31
2.5.2 肿瘤伴随诊断专有技术	32
2.5.3 肿瘤伴随诊断业务亮点	32
3 行业问题及未来展望	32
3.1 技术迭代：从 PCR 到 NGS	33
3.2 规范监管：从国家层面规范监管体系	33
3.3 走进医保：加速推动伴随诊断试剂盒纳入医保	33
3.4 药企合作：靶向药-伴随诊断联合开发	34
4 投资建议	34

风险提示 35

图表目录

图表 1 组织活检与液体活检技术优缺点对比.....	5
图表 2 普通 PCR 原理图.....	6
图表 3 实时荧光定量 PCR 原理图.....	7
图表 4 荧光染料 VS 荧光探针.....	7
图表 5 数字 PCR 原理图.....	8
图表 6 三代 PCR 的技术优劣.....	8
图表 7 主流 NGS 测序平台技术原理、特点及适用范围.....	9
图表 8 NGS 原理图.....	10
图表 9 FISH 原理图.....	10
图表 10 PCR、NGS、FISH 技术优缺点对比.....	11
图表 11 EGFR 外显子突变频率.....	12
图表 12 EGFR18-21 外显子突变位点突变频率.....	12
图表 13 NSCLC 中 EGFR 突变.....	12
图表 14 人类癌症中 RAS 亚型突变的频率.....	13
图表 15 RAS 基因结构.....	14
图表 16 主要的 KRAS 效应通路.....	15
图表 17 基于 KRAS 靶点药物研发进展.....	15
图表 18 基于 KRAS 靶点药物研发进展.....	16
图表 19 基于 BRAF 抑制剂结合模式.....	16
图表 20 各类型癌症相关的生物标志物及对应靶向/免疫疗法.....	18
图表 21 艾德生物部分获批产品.....	21
图表 22 ADx-ARMS 技术核心部分解读.....	23
图表 23 艾德生物 ADx-ARMS®方法与传统基因测序法比较.....	23
图表 24 华翡冉™、华翡悦™针对基因及靶向药物清单.....	25
图表 25 华翡冉™、华翡悦™与市面产品对比.....	25
图表 26 华迦安™检测性能数据.....	25
图表 27 华迦安™检测适用癌种.....	26
图表 28 华梵安™检测内容图解.....	26
图表 29 世和基因实体瘤及血液系统肿瘤检测产品.....	28
图表 30 FOUNDATION MEDICINE 三种测试产品比较.....	30
图表 31 GUARDANT360®关键数据.....	31
图表 32 GUARDANT 数字测序技术对 CTDNA 转换和测序错误减少的影响.....	32

伴随诊断需要通过样本进行基因测序等分析手段进行药物受体作用位点的确定，目前常用样本类型为组织以及体液。我们团队自上一篇伴随诊断报告《精准医疗时代来临，伴随诊断迎高速发展期》，主要从行业介绍、市场发展、政策流程、以及代表公司对比出发，对伴随诊断行业的全貌有了初步描述。本报告延续上一篇报告的思路，主要从伴随诊断样本类型、测序方法、检测位点及重点公司对比出发，展望行业未来，我们认为最具代表性和发展潜力的伴随诊断公司为：艾德生物、华大基因以及上一篇重点分析的两大龙头企业，燃石医学及泛生子。

我们的主要依据如下：首先，NGS 是未来发展趋势，燃石医学作为国内 NGS 技术龙头，通过适用于多种癌症类型的全面的产品组合为先，基于 NGS 治疗选择市场国内院内细分市场拥有 79% 的市场占有率，市场地位领先；而泛生子作为专注于通过 LDT 服务+IVD 产品的模式对外提供诊断和监测服务的行业龙头，公司在基于 NGS 的 IVD 分析和平台的数量上为国内第一，产品布局相当广泛。其次，根据国内现有技术路径和公司条件而言，艾德生物作为国内 PCR 技术龙头，通过高性价比产品和市场下沉，公司有望实现规模和口碑的双突破；而华大基因入局伴随诊断，相对而言，其优势在于基于公司产品联动所形成的品牌优势，得益于其成熟的销售和推广渠道、良好的市场口碑为后续公司产品进院和推广打下基础。

1 靶向引领个性化医疗，基因测序方法为核心

1.1 伴随诊断样本类型

伴随诊断需要通过样本进行基因测序等分析手段进行药物受体作用位点的确定，目前常用样本类型为组织以及体液。

对组织进行分子分析的技术称为组织活检，具体是指应诊断、治疗的需要，从患者体内切取、钳取或穿刺取出病变组织，对其进行分子分析。对肿瘤伴随诊断来说，肿瘤组织活检是获取肿瘤 DNA 的金标准。对液体进行分析的技术称为液体活检，具体是指通过对患者的体液中的分析物（CTC、cfDNA、ctDNA 等）进行分子分析，以指导患者的个性化治疗及预后，目前市面上的伴随诊断试剂盒大部分属于这一类型。

图表 1 组织活检与液体活检技术优缺点对比

	组织活检	液体活检
优势	经过多年临床实践验证 伴随诊断金标准	安全无创 能进行多次取样便于预后监测
劣势	肿瘤组织并不总是能够获得 肿瘤异质性可能会引起取样偏差	属于新兴技术，发展时间较短 仍需进一步验证其诊断效果

资料来源：《NATURE REVIEWS CANCER》，华安证券研究所

从临床应用上看，组织活检与液体活检各有优劣。虽然目前基于液体活检的肿瘤伴随诊断近年来处于蓬勃发展之中，但并非意味着其已经能取代组织活检技术，两者合作互补或许能大大提高诊断效率，减少过度治疗。随着液体活检技术不断发展，未来基于液体活检的肿瘤伴随诊断或将进一步替代组织活检技术，成为伴随诊断检测的主力军。

1.2 伴随诊断主要基因测序方法

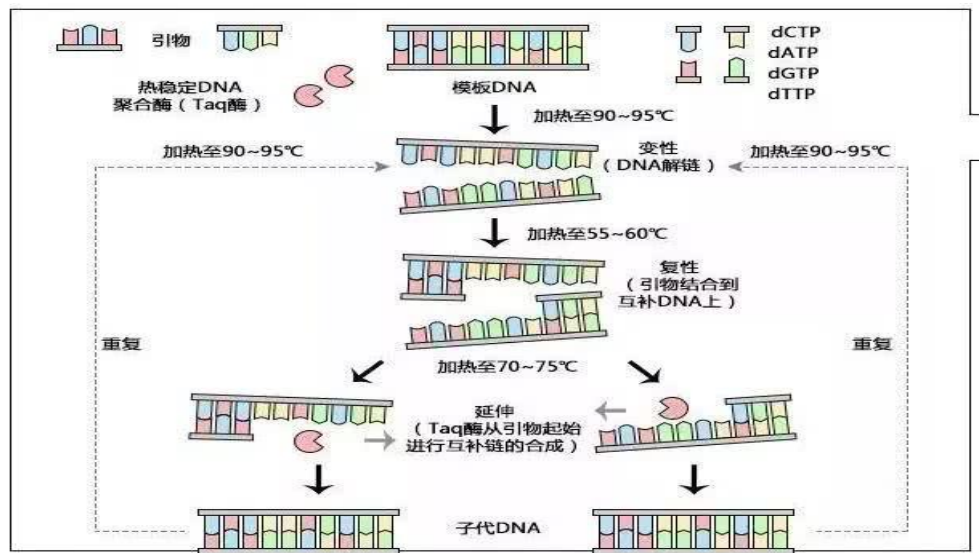
伴随诊断是通过基因测序等手段进行药物受体作用位点的确定，随着靶向药的应用推广，伴随诊断逐步确立起指导治疗的重要地位。在伴随诊断所用检测技术中，PCR、

NGS、FISH 是目前市场上应用最广泛的技术，其各有优劣，在各大伴随诊断企业中均有分布。

1.2.1 PCR

PCR (聚合酶链式反应) 是一种用于放大扩增特定 DNA 片段的分子生物学技术，可以看作是生物体外的特殊 DNA 复制，其最大特点是能将微量的 DNA 大幅增加。在存在 DNA 模板、引物、dNTPs、适当缓冲液 (Mg²⁺) 的反应混合物中，在热稳定 DNA 聚合酶的催化下，对一对寡核苷酸引物所界定的核酸片段进行扩增，这种扩增是以模板 DNA 与引物之间的变性、退火、延伸三步反应为一个周期，循环进行，使目标 DNA 片段得以扩增。

图表 2 普通 PCR 原理图



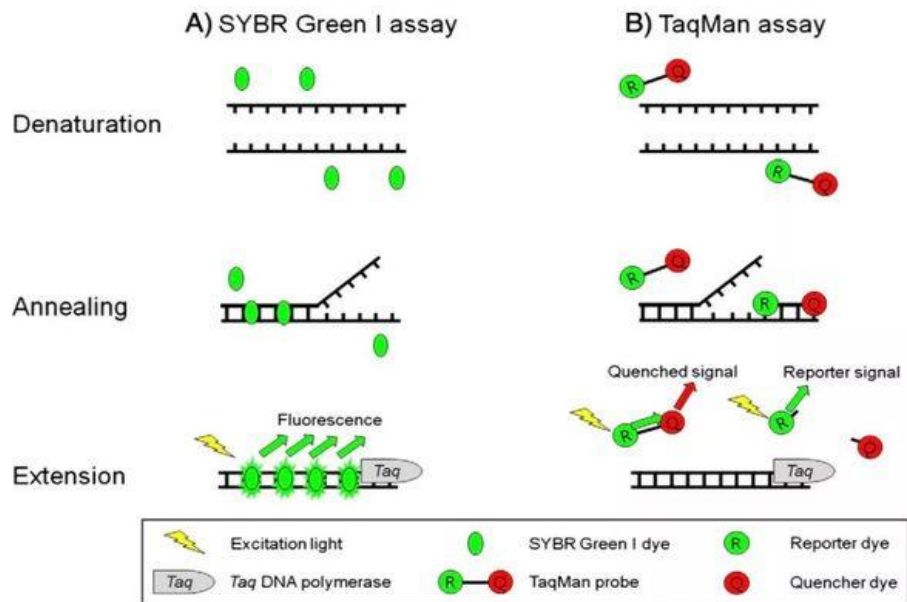
资料来源：华安证券研究所整理

最初的普通 PCR 技术只能通过对靶基因进行扩增，然后采用琼脂糖凝胶电泳对产物进行分析，实现简单的定性分析，这是第一代 PCR。鉴于 (1) 第一代 PCR 采用的核酸燃料对实验人员及环境造成较大伤害、(2) PCR 完成之后开盖检测易污染造成假阳性结果、(3) 检测耗时长且操作麻烦易出错及 (4) 只能做定性检测，二代 PCR 得以发展并成为目前国内 PCR 技术主流。

第二代 PCR 就是荧光定量 PCR 技术 (Real-Time PCR)，也叫做 qPCR，是指通过应用荧光染料或荧光标记的特异性探针 (如 Taqman Probe)，在 PCR 反应体系中加入荧光基团对聚合酶链反应产物进行标记跟踪，实时监控反应过程，结合软件对荧光信号进行分析，实现基因检测的定性和定量分析。qPCR 常用于传染病病原体检测，疾病耐药基因研究，药物疗效考核，遗传疾病诊断。

随着反应循环次数的增加，被扩增目的基因片段呈指数增长，通过实时检测对应的随扩增而变化荧光信号强度，求得 Ct 值，利用已知模板浓度的标准品作对照，即可得出待测标本目的基因数。由于 rPCR 定量过程通过 Ct 值间接反映，因此称为第二代 PCR。

图表 3 实时荧光定量 PCR 原理图



资料来源：华安证券研究所整理

应用荧光染料：SYBR green: 在 PCR 反应体系中，加入过量 SYBR 荧光染料，SYBR 荧光染料特异性地掺入 DNA 双链后，发射荧光信号，而不掺入链中的 SYBR 染料分子不会发射任何荧光信号，从而保证荧光信号的增加与 PCR 产物的增加完全同步。

应用特异标记探针：Taqman Probe: PCR 扩增时在加入一对引物的同时加入一个特异性的荧光探针，该探针为一寡核苷酸，两端分别标记一个报告荧光基团和一个淬灭荧光基团。探针完整时，报告基团发射的荧光信号被淬灭基团吸收；PCR 扩增时，Taq 酶的 5' -3' 外切酶活性将探针酶切降解，使报告荧光基团和淬灭荧光基团分离，从而荧光监测系统可接收到荧光信号，即每扩增一条 DNA 链，就有一个荧光分子形成，实现了荧光信号的累积与 PCR 产物形成完全同步。

图表 4 荧光染料 VS 荧光探针

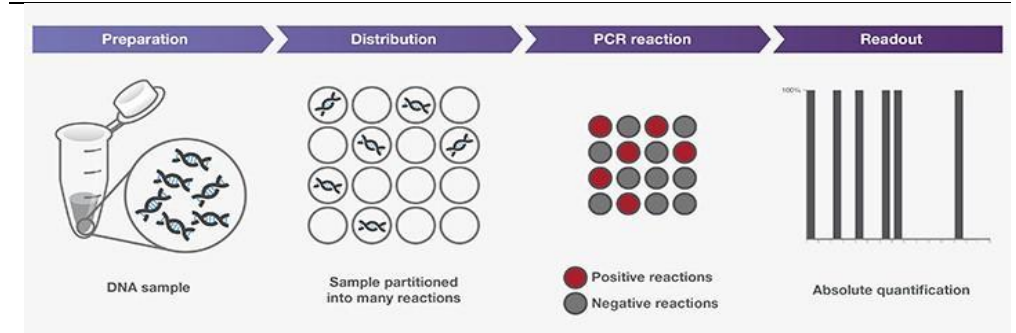
方法	SYBR green	Taqman Probe
特点	灵敏度高：使用 SYBR 可使荧光效果增强到 1000 倍以上	具有高适应性和可靠性 实验结果稳定重复性好 特异性更高
通用性	不需要设计探针 方法简便，省时，价格低廉 在国内外科研中普遍使用	适用于扩增序列专一的体系检测、 靶基因含量过低的定量 PCR 检测、存在 与靶基因同源序列，易出现非特异性扩 增，对特异性要求较高的定量检测
适用场景	常适用于高通量大规模或专一性 要求不高的定量 PCR 检测	广泛用于传染病诊断和病原定量 动物病原体基因的检测 畜禽产品的检验检疫 生物制品的鉴定

资料来源：华安证券研究所整理

随着 PCR 系统的进一步发展已经对检测，一种具备较高灵敏度和特异性的数字

PCR 技术开始被广泛应用于肿瘤临床检测和科学研究中。数字 PCR (Digital PCR, dPCR) 是一种新兴的核酸检测技术, 通过将每个核酸分子分配到一个独立的空间内, 避免选择性扩增对扩增结果的干扰, 可实现核酸模板绝对定量、稀有突变检测、拷贝数变异、DNA 甲基化、基因重排等检测功能。由于数字 PCR 可以实现直接定量分析, 被称为第三代 PCR。

图表 5 数字 PCR 原理图



资料来源: 华安证券研究所整理

通过稀释样品 DNA 到对应的检测孔中, 经过 PCR 扩增之后, 向每个孔里加入特异性荧光探针与产物杂交, 然后直接计数样本中突变型和野生型等位子的数量。dPCR 常用于大量正常细胞群中检测少数含突变的细胞, 主要应用于突变分析、等位基因缺失、混杂 DNA 的癌症检测等等。

图表 6 三代 PCR 的技术优劣

方法	技术优点	技术缺点
第一代 PCR	一种用于放大扩增特定的 DNA 片段的分子生物学技术, 可看作是生物体外的特殊 DNA 复制	①最初的 PCR 技术所采用的核酸染料会对实验人员和环境造成伤害 ②PCR 完成之后需要开盖检测容易发生污染造成假阳性结果 ③检测耗时长, 操作麻烦, 容易出错 ④只能做定性检测
第二代 q-PCR	①污染风险低 ②操作流程更简单、经济高效 ③样品加样量少	①不同厂家的试剂和设备所产生的 Cq 值有一定差异, 不具可比性 ②存在背景值影响, 结果易产生偏差 ③低拷贝 DNA 往往难以检测 ④当反应体系中有 PCR 抑制物存在时常规的 PCR 体系经常会受到影响
第三代 d-PCR	①灵敏度更高: d-PCR 将传统 PCR 反应分割成了数万个体系, 这些体系独立扩增与检测 ②定量更准确 ③抗干扰能力更强: dPCR 检测的是终点荧光, 即使微体系稍微影响, 也不影响最终结果的判读	①模板质量要求较高: d-PCR 的模板量超过微体系量会导致无法定量, 过少会导致信号过低, 降低定量准确度 ②非特异性产物的判断: 无论 PCR 产物是否是特异性产物, 只要荧光信号足够强, 也是会判读为阳性结果。因此 d-PCR 的引物特异性要求极高。

资料来源: 华安证券研究所整理

1.2.2 NGS

NGS（高通量测序技术）是指通过模板 DNA 分子的化学修饰，将其锚定在纳米孔或微载体芯片，利用碱基互补配对原理，在 DNA 聚合酶链反应或 DNA 连接酶反应过程中，通过采集荧光标记信号或化学反应信号，实现碱基序列的解读，一次性可完成几十万至上百万序列的测定。

NGS 是基于 PCR 和基因芯片发展而来的 DNA 测序技术。一代测序为合成终止测序，而二代测序开创性的引入了可逆终止末端，从而实现边合成边测序。二代测序在 DNA 复制过程中通过捕捉新添加的碱基所携带的特殊标记（一般为荧光分子标记）来确定 DNA 的序列。

目前高通量测序的主要平台代表有罗氏公司(Roche)的 454 测序仪（Roch GS FLX sequencer），Illumina 公司的 Solexa 基因组分析仪（Illumina Genome Analyzer）和 ABI 的 SOLiD 测序仪（ABI SOLiD sequencer）。

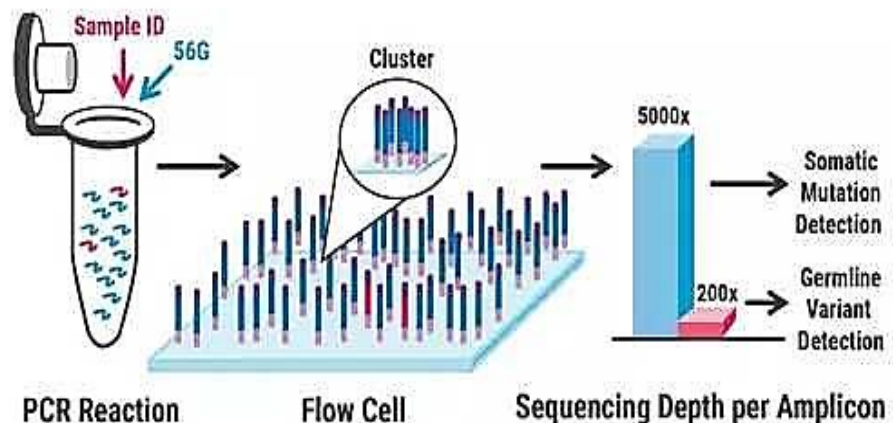
图表 7 主流 NGS 测序平台技术原理、特点及适用范围

仪器	454 (Roch GS FLX sequencer)	Solexa (Illumina Genome Analyzer)	SOLiD (ABI SOLiD sequencer)
公司	罗氏	Illumina	ABI
测序原理	焦磷酸测序	可逆终止化学反应	4 种荧光标记寡核苷酸的连接反应测序
测序原理-详细	待测 DNA 样品被打断成 300-800bp 的片段后，3' 和 5'端分别加上接头，与 DNA 片段结合到微珠上。测序 PCR 反应发生在固相微珠上，且整个 PCR 反应和相关的酶被油包水的液滴包裹，每个油滴系统只包含 1 个 DNA 模板。扩增后，每个 DNA 分子可以得到富集，每个微珠只能形成一个克隆集落并依此通过测序通道。测序过程中，GS FLX 系统会将引物上 dNTP 的聚合与荧光信号释放偶联起来。	DNA 片段加上接头之后，可以随机的附着于玻璃表面（Flow cell），并且在固相的表面经过桥式扩增。这样就形成了数千份相同的单分子簇，被用做测序模板。测序采取边合成边测序的方法，和模板配对的 ddNTP 原料被添加上去，不配对的 ddNTP 原料被洗去，成像系统能够捕捉荧光标记的核苷酸。随着 DNA 3'端的阻断剂的去除，下一轮的延伸就可以进行。	测序之前，DNA 模板通过乳化 PCR 扩增，和 Roche 454 的基本相同，只是 Solid 的微珠更小，只有 1 μm。3'端修饰的微珠可以沉淀在玻片上。连接测序所用的底物是 8 个碱基荧光探针混合物，根据序列的位置，样品 DNA 就可以被探针标记。DNA 连接酶优先连接和模板配对的探针，并引发该位点的荧光信号的产生。
特点	读长中等，价格适中	每次 DNA 仅延伸一个核苷酸 读长在 100-150bp 之间	读长只有 50-75bp 精确度可达 Q40
适用范围	de novo 测序、转录组测序 宏基因组研究等	小 RNA 鉴定 甲基化和表观遗传学研究等	基因组重测序和 SNP 检测等

资料来源：丁香医生，华安证券研究所整理

由于在二代测序中，单个 DNA 分子必须扩增成由相同 DNA 组成的基因簇，然后进行同步复制，来增强荧光信号强度从而读出 DNA 序列；而随着读长增长，基因簇复制的协同性降低，导致碱基测序质量下降，目前二代最长的读长是 Miseq 的 600bp。二代测序适合扩增子测序（例如 16S、18S、ITS 的可变区），而基因组、宏基因组 DNA 则需要使用鸟枪法打断成小片段，测序完毕后再使用生物信息学方法进行拼接。

图表 8 NGS 原理图

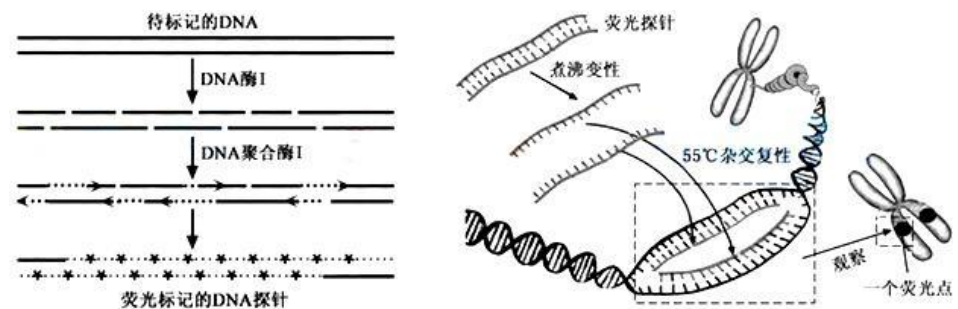


资料来源：华安证券研究所整理

1.2.3 FISH

FISH（荧光原位杂交）是一种广泛被临床认可的检测基因拷贝数变化的方法，如果被检测的染色体或 DNA 纤维切片上的靶 DNA 与所用的核酸探针是同源互补的，二者经变性-退火-复性，即可形成靶 DNA 与核酸探针的杂交体，将核酸探针的某一种核苷酸标记上报告分子如生物素、地高辛，可利用该报告分子与荧光素标记的特异亲和素之间的免疫化学反应，通过荧光显微镜镜检，对待测 DNA 进行定性、定量或相对定位分析，FISH 技术可用来检测基因扩增、缺失及重排，如用于已知基因或序列的染色体定位、未克隆基因或遗传标记及染色体畸变的研究。

图表 9 FISH 原理图



资料来源：华安证券研究所整理

FISH 技术优势有：①荧光试剂和探针经济、安全；②探针稳定，一次标记后可在两年内使用；③实验周期短、能迅速得到结果、特异性好、定位准确；④FISH 可定位长度在 1kb 的 DNA 序列，其灵敏度与放射性探针相当；⑤多色 FISH 通过在一个核中显示不同的颜色可同时检测多种序列；⑥既可以在玻片上显示中期染色体数量或结构的变化，也可以在悬液中显示间期染色体 DNA 的结构。但 FISH 不能达到 100% 杂交，特别是在应用较短的 cDNA 探针时效率明显下降。

虽然 NGS 作为新兴测序技术近些年来发展势头迅猛，但目前市场上的伴随诊断测序服务和产品仍以 PCR 技术为主，且与 PCR 和 NGS 相比，FISH 技术总体来说应用较少。

图表 10 PCR、NGS、FISH 技术优缺点对比

技术		优势	劣势
PCR	实时荧光 PCR	与常规 PCR 相比，不需开盖处理，可以有效解决 PCR 污染问题，具有高自动化、高特异性、和高灵敏度的特点	只能通过标准曲线和标准品进行相对定量，无法做到精准绝对定量
	数字 PCR	由于每一反应体系中仅含有一个拷贝目标分子，降低了检测噪音影响，大幅提高了检测灵敏度	检测系统成本高，通量有限，操作繁琐
NGS		可一次性对几十万条到几百万条 DNA 分子进行序列测定	实验操作较复杂，数据分析难度大，检测成本较高
FISH		特异性较好，可在组织上进行原位检测	不能达到 100% 杂交，操作繁琐、耗时长、需要经验丰富的人员来完成

资料来源：艾德生物招股说明书，华安证券研究所

1.3 伴随诊断重要靶向检测位点

伴随诊断是肿瘤个性化治疗的重要手段，其依据是不同的肿瘤具有不同的驱动基因。通常来说，患者体内的肿瘤驱动基因发生突变后，会使得机体信号传导通路发生改变，组织异常增殖最终导致肿瘤的发生。目前，在治疗上应用伴随诊断检测最多的癌种为非小细胞肺癌以及乳腺癌，结直肠癌、肝癌等癌种的检测位点也在不断挖掘之中。

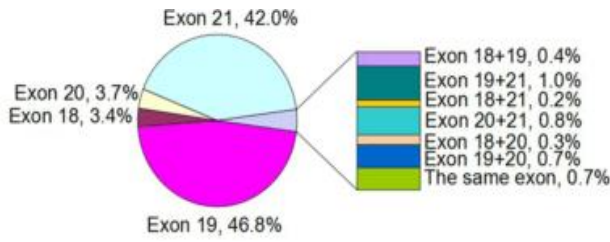
1.3.1 EGFR

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 是一种受体型酪氨酸激酶，也被称为 ErbB-1 或 HER1，广泛分布于细胞膜上，分为胞外配体结合区、跨膜区、胞内激酶区三个区域。在未发生基因突变的情况下，配体会与 EGFR 的胞外结合区结合，EGFR 胞内端与 ATP 结合后发生磷酸化，随后激活多条下游信号通路，EGFR 的主要信号通路有：RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK 通路、PI3K-PDK 通路、PLY- γ 通路、JAK-STAT 通路，从而有效应对外界信号刺激，调节细胞生长、增殖、分化，抑制细胞凋亡。

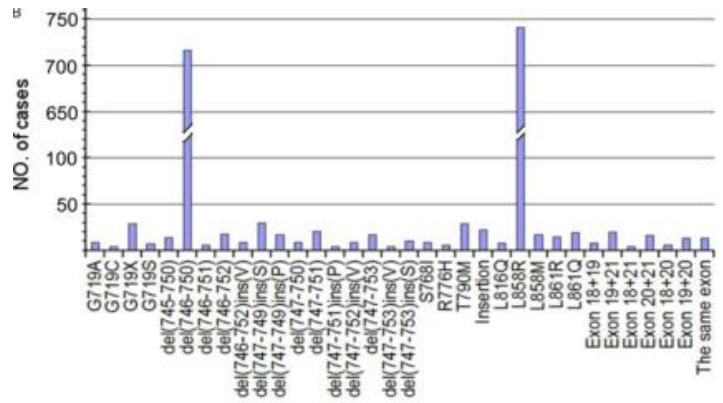
根据相关文献报道，EGFR 突变常见于肿瘤细胞中，在亚洲 NSCLC 患者中，EGFR 突变约占 50%，是非小细胞肺癌发生的最重要驱动基因。从突变类型上看，EGFR-TKIs 敏感突变占有所有 EGFR 突变的 88.5%，是主要的突变类型。

EGFR 突变主要出现在外显子 18-21 上，以非小细胞肺癌为例。研究发现，在 5442 例非小细胞肺癌患者中，有 2039 例检测到 EGFR 基因外显子 18-21 的突变，突变率为 37.5%。双重或多重突变类型亦有出现，最常见的双重或多重突变类型是外显子 19 和 21 的突变，其中在外显子 18-21 上共有 73 种 EGFR 突变类型，下图展示了最常见的 27 种突变。在中国大陆的非小细胞癌患者中，最常见的突变类型为外显子 21 的 L858R (密码子 858 的错义突变，导致精氨酸到亮氨酸的替代) 和外显子 19 的 del (746-750) (外显子 19 的框内缺失)，分别占多有 EGFR 突变的 38.3% 和 37%。

图表 11 EGFR 外显子突变频率



图表 12 EGFR18-21 外显子突变位点突变频率

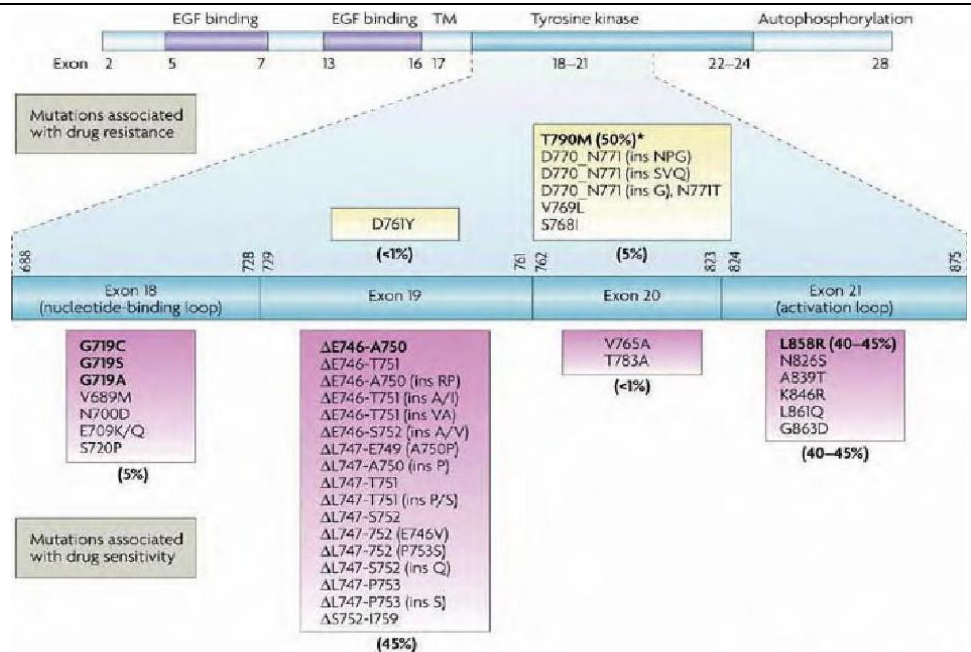


资料来源: Int J Clin Exp Med, 华安证券研究所
注: 2039 例中国非小细胞癌患者数据

资料来源: Int J Clin Exp Med, 华安证券研究所
注: 1935 例中国非小细胞肺癌患者数据

异常的 EGFR 活化机制包括受体本身的扩增、受体配体的过表达、活化突变及负性调节途径的缺乏, 其中, EGFR 诱导癌症至少通过前述 3 种, 且以 EGFR 的突变活化为主要机制。目前, 检测到 EGFR 突变数量最多的癌症类型为非小细胞癌 (NSCLC)。

图表 13 NSCLC 中 EGFR 突变



资料来源: Nature Reviews, 华安证券研究所

虽然大部分具有 EGFR 突变对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 高度敏感, 以 gefitinib 和 erlotinib 为代表的 EGFR-TKI 也取得一定的疗效, 但也有小部分呈现出耐药机制。常见的耐药机制是在约 50% 的耐药肿瘤中发现的 EGFR T790M 突变, 此外还有 MET 扩增、PIK3CA 突变和向小细胞肺癌 (SCLC) 的转化等。确定 EGFR 突变后仍需寻找有效方法解决治疗时可能产生的耐药机制。

HER-2 (HER2/neu 或 c-erbB-2) (人表皮生长因子受体-2, Human Epidermal GrowthFactor Receptor 2) 是一种原癌基因, 位于 17q12-q21。Her-2 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶(MAPK)途径, 磷脂酰肌醇-3 羟基激酶 (P13K)/Akt 途径, 信号转导及转录激活(STAT)途径和 PLC 通路等。

HER-2 原癌基因在 25%至 30%的人原发性浸润性乳腺癌中扩增，其过表达与不良生物学特性和临床结局相关，是乳腺癌的有效治疗靶点。临床研究表明，HER-2 是淋巴结阳性乳腺癌的独立预后指标（HER-2 基因扩增的患者预后更差），同时也可用于预测 Trastuzumab（赫赛汀）等肿瘤靶向药物治疗乳腺癌和胃癌的疗效。

除了在常发于女性的乳腺癌和卵巢癌中发生扩增，HER-2 的异常扩增现象亦出现于其他癌种中。在胃癌中，HER-2 基因扩增频率约 20%，肺癌中也存在 HER-2 基因扩增现象。HER-2（HER2/neu 或 c-erbB-2）（人表皮生长因子受体-2，Human Epidermal GrowthFactor Receptor 2）是一种原癌基因，位于 17q12-q21。Her-2 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶(MAPK)途径，磷脂酰肌醇，3 羟基激酶 (P13K)/Akt 途径，信号转导及转录激活(STAT)途径和 PLC 通路等。

HER-2 原癌基因在 25%至 30%的人原发性浸润性乳腺癌中扩增，这种改变与疾病行为有关。在乳腺癌和卵巢癌的 HER-2 生物学中发现了几个相似之处，包括相似的扩增发生率，扩增和过度表达之间的直接相关性，在没有扩增的情况下过度表达发生肿瘤的证据，以及基因改变和临床结果之间的联系。临床研究表明，HER-2 是淋巴结阳性乳腺癌的独立预后指标（HER-2 基因扩增的患者预后更差），同时也可用于预测 Trastuzumab（赫赛汀）等肿瘤靶向药物治疗乳腺癌和胃癌的疗效。

除了在常发于女性的乳腺癌和卵巢癌中发生扩增，HER-2 的异常扩增现象亦出现于其他癌种中。在胃癌中，HER-2 基因扩增频率约 20%，肺癌中也存在 HER-2 基因扩增现象。

目前，基于 HER-2 治疗乳腺癌的 TKI 药物为拉帕替尼和来那替尼，CFDA 新批准吡咯替尼，此外，图卡替尼、帕唑替尼、阿法替尼等处于临床阶段。

1.3.2 KRAS

RAS 是肿瘤中突变最为广泛的癌基因，大约 30%的肿瘤中含有 RAS 突变。KRAS、HRAS 和 NRAS 3 种亚型均被发现存在于肿瘤中存在突变，其中以 KRAS 突变最为常见，占 RAS 突变的 86%。KRAS 基因负责编码的 KRAS 蛋白是一种小 GTP 水解酶，即 GTP 结合蛋白，是细胞生长必须的蛋白质，其以 KRAS-4A 和 KRAS-4B 两种剪接变体形式存在，其中 KRAS-4B 是人类癌症中的主要亚型，它存在于大约 90%的胰腺癌、30%至 40%的结肠癌和 15%至 20%的肺癌，主要是非小细胞肺癌中，此外还存在于胆道恶性肿瘤、子宫内膜癌、宫颈癌、膀胱癌、肝癌、髓样白血病和乳腺癌中。

图表 14 人类癌症中 RAS 亚型突变的频率

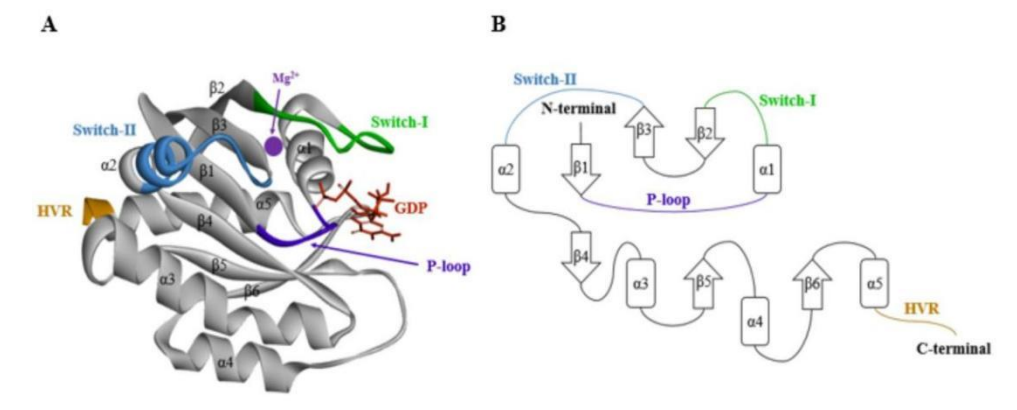
Primary Tissue	KRAS(%)	HRAS(%)	NRAS(%)	Total(%)
Pancreas	71	0	<1	71
Colon	30-50	1	6	42
Small intestine	35	0	<1	35
Biliary tract	26	0	2	28
Endometrium	17	<1	5	22
Lung	19	<1	1	20
Skin(melanoma)	1	1	18	20
Cervix	8	9	2	19
Urinary tract	5	10	1	16

资料来源：Acta Pharmaceutica Sinica B，华安证券研究所

KRAS 是启动一系列信号分子激活的前线受体之一，允许转导信号从细胞表面传递

到细胞核，并影响一系列基本的细胞过程，如细胞分化、生长、趋化性和凋亡。KRAS 蛋白可将受体酪氨酸激酶与细胞内信号传导联系起来。其正常时主要处于失活状态，能控制调控细胞生长的路径，当发生异常时，则会激活下游信号通路，导致细胞持续生长，并阻止细胞自我毁灭。除了上述 GTP/GDP 转化，KRAS 信号的激活现在被认为是一个多步骤的过程，需要适当的 KRAS 后翻译，质膜定位和与效应蛋白的相互作用，为探索 KRAS 信号靶向疗法铺平了道路。

图表 15 RAS 基因结构

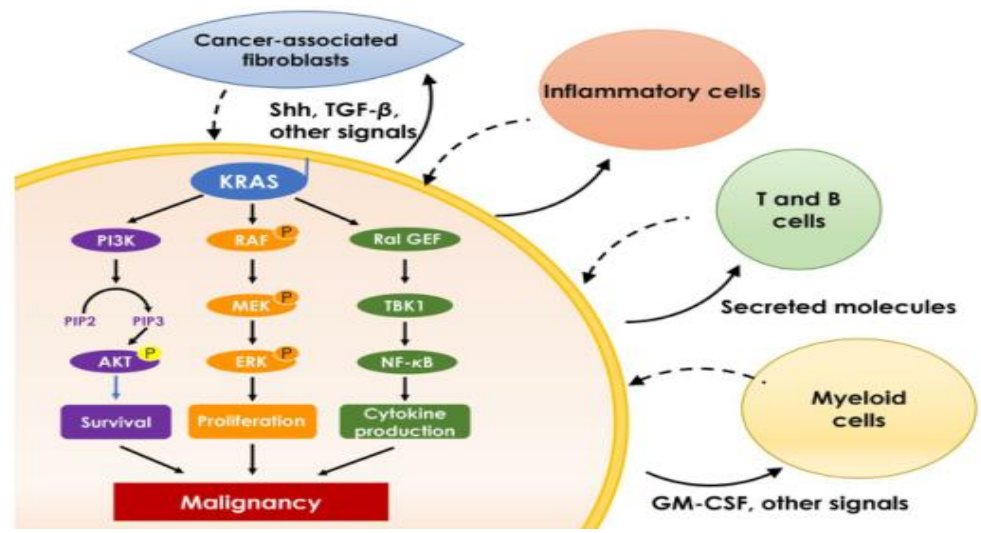


资料来源：Chemical Society Review，华安证券研究所

KRAS 主要突变位点在第 2 号外显子的第 12 和 13 密码子，包括 G12C、G12V、G12D、G12F、G12R、G12A、G12S、G13C、G13D 等导致氨基酸替换的突变亚型。结构生物学研究显示，突变型 KRAS 蛋白分子内源性或（和）GAP 介导的 GTP 水解酶活性下降，从而 KRAS 蛋白水解 GTP 能力显著减弱。GTP 与 KRAS 的结合得以维持，处于激活状态的 KRAS 蛋白增多，进而导致下游级联信号组成性激活。

KRAS 通过下游的 RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR、Ral-GEFs 等信号通路，参与细胞增殖、侵袭、转移、抗凋亡、血管新生等生物学过程的调节，促进肿瘤的发生发展。下图展示了主要的 KRAS 效应通路。致癌 KRAS 激活细胞内 PI3K，MAPK 或 RAL-GEF 途径，以促进细胞存活、增殖和细胞因子分泌。致癌性 KRAS 还诱导影响基质的周围成分分子分泌，例如成纤维细胞，先天和适应性免疫细胞，以旁分泌方式。这些间质细胞反过来会促进癌症的恶性发展。

图表 16 主要的 KRAS 效应通路



资料来源：Acta Pharmaceutica Sinica B，华安证券研究所

尽管 KRAS 突变在肿瘤中的重要作用已经得到了广泛共识，但是针对 KRAS 突变体的抗肿瘤药物研究道路一直充满荆棘，至今尚无靶向 KRAS 的药物获批上市。长期以来，KRAS 突变体被认为是一个“难以靶向(undruggable)”的靶点，其原因与 KRAS 蛋白的作用特点直接相关：(1) KRAS 与 GTP 的亲合力极强，可达到皮摩尔水平，比蛋白激酶对 ATP 的亲合力强 1 000 倍以上，且细胞中 GTP 浓度很高，因此很难像蛋白激酶抑制剂一样，实现针对 GTP 结合位点的有效竞争；(2) KRAS 蛋白表面平滑，具有近乎球形的空间结构，缺乏较深的疏水口袋，阻碍了高亲和力抑制剂的识别。

在过去几十年中，KRAS 突变体一直没有好的抑制方法，于是更多的注意力被放在替代方法上，例如抑制 RAS 下游的信号级联，特别是 MAPK 和 PI3K 通路，相关抑制剂有可能为一部分 KRAS 突变型癌症提供治疗方案。

图表 17 基于 KRAS 靶点药物研发进展

名称	所属公司	靶点	进展程度
ARS-3248	Wellspring	G12C	临床 I 期
MRTX849	Mirati Therapeutics	G12C	临床 I / II 期
AMG 510	Amgen	G12C	临床 III 期
mRNA-5671	Moderna Therapeutics	G12C、G12D G12V、G13C	临床 I 期
BI 1701963	Boehringer Ingelheim	SOS1	临床 I 期

资料来源：Nature Reviews Drug Discovery (2019)，华安证券研究所

1.3.3 BRAF

BRAF 是一种原癌基因，位于人类 7 号染色体上，编码 RAF 家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在调节 MAPK/ERK 信号通路中起作用，可影响细胞分裂，分化和分泌。在该基因的不同突变类型中，最常见的突变为 V600E。

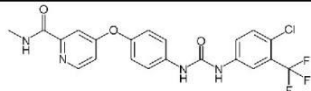
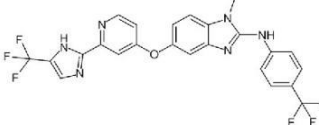
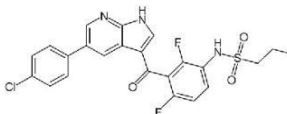
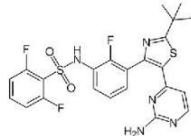
RAF 激酶家族有 3 个成员：ARAF、BRAF 和 CRAF，它们共享 3 个保守区域，分别为 RAS 结合域、富含丝氨酸/苏氨酸结构域和催化结构域。RAF 激酶各亚型之间高度保守，但却有着相似而独特的生理特性。

在激酶基础活性方面，ARAF 最弱，BRAF 最强，因而，BRAF 突变率远高于其他

亚型；在催化底物方面，ARAF 只能以 MEK1 为底物，BRAF 则以 MEK1/2 为底物，是 MEK 最主要的活化激酶；而 CRAF 除了以 MEK1/2 为底物外，还以视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb)、BCL2/BCL-XL 相关死亡促进因子 (BAD) 等为底物，因此 BRAF 的作用更倾向于在 MAPK 通路中连接 RAS 和 MEK，而 CRAF 的作用更倾向于与其他通路间相互对话调节。

BRAF 在 3 个亚型中突变频率最高，大约 7%~8% 的人类肿瘤发生 BRAF 突变，ARAF 和 CRAF 则较少发生突变；黑色素瘤中 BRAF 突变率最高，约 40%~68% 恶性 (转移性) 黑色素瘤发生 BRAF 突变。BRAF 突变是第一个在黑色素瘤中被发现的高频率突变基因，目前已经成为黑色素瘤的治疗靶标。另外 5%~8% 结肠癌也发生 BRAF 突变，BRAF 在甲状腺癌中突变率约为 5%~20%，其中，甲状腺乳头状癌亚型中突变率最高，突变率为 30%~70%。

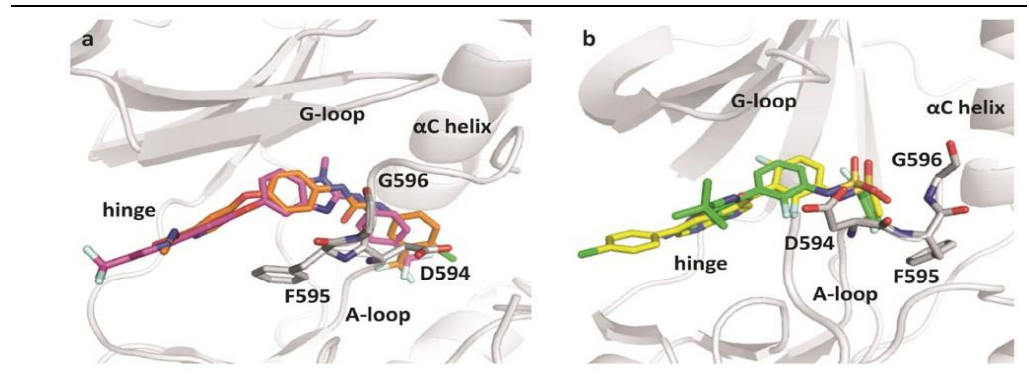
图表 18 基于 KRAS 靶点药物研发进展

化合物	结构	分子靶标	公司	状态
索拉非尼		Flt3、C-KIT、PDGFRβ、RET、BRAF、CRAF、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3	拜耳公司	Phase II 中止
RAF-265		KIT (C-KIT)、PDGFRβ、BRAF、CRAF、VEGFR-2	诺华	Phase I/II
XL-281	未知	BRAF、CRAF	Exelixis 公司	Phase I
威罗菲尼		BRAF	基因泰克公司、Plexxikon 公司	2011 年在 美国上市
GSK-2118436		BRAF	葛兰素史克	Phase III

资料来源：中科院上海药物研究所，华安证券研究所

在转移性黑色素瘤中，最初 BRAF 抑制剂虽然被批准用于治疗，但耐药性几乎总是限制了它们的长期疗效，而 BRAF 和 MEK 抑制剂联合治疗已被证明可以有效地延缓耐药的发生，并在癌症治疗中收获额外的临床效益。在部分肿瘤类型中合理化 BRAF 和 MEK 抑制剂的使用，推迟耐药性的发展，是未来治疗 BRAF 突变癌症的重要考虑因素。

图表 19 基于 BRAF 抑制剂结合模式



资料来源：PNAS，华安证券研究所

1.3.4 PIK3CA

PIK3CA 基因是由 Volinia 等 1994 年利用原位杂交技术检测到的，其定位于 3q26.3，长 34 kb，包含 20 个外显子，编码 1 068 种氨基酸，该组氨基酸产生一组长 124 kD 的蛋白。生理情况下，基因 PIK3C 在脑、肺、乳腺、胃肠、宫颈、卵巢等组织中均有表达，具有调控体细胞增殖、分化、存活等重要生理功能，但多以非激活形式存在，通常不易检测到，而其突变后基因及其蛋白均可过度表达，可被检测到。

目前，PIK3CA 已被证实是一种癌基因，并且发现 PIK3CA 基因是发生体细胞突变的唯一基因，其突变包括基因的扩增、缺失和体细胞性的错义突变等。研究发现，约 30% 的人类实体肿瘤中存在癌基因 PIK3CA 的突变，其突变的比例在结肠癌、成胶质细胞瘤、胃癌、乳腺癌和肺癌中分别约为 32%、27%、25%、8% 和 4%，然而在胆道系统的肿瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中，PIK3CA 的突变则比较少见。

根据 PI3Ks 的亚基结构及其磷酸化底物的不同，将 PI3Ks 家族分为三型：I 型、II 型和 III 型，其中 I 型 PI3Ks 又根据其结构和活化方式的不同分为两个亚型：IA 型和 IB 型，它们分别通过酪氨酸激酶耦联受体和 G 蛋白耦联受体传递信号，其中 IA 型 PI3Ks 具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性。PI3K 主要调节细胞内酪氨酸激酶的下游传导信号。多个研究均提出 PIK3CA 的突变约 4/5 发生在螺旋区 (exon9) 和激酶区 (exon20) 这两个热点区域。

研究表明，PIK3CA 基因突变不仅可以引起 PI3Ks 的催化活性增强，并可使细胞癌变。其致癌机制主要为 PI3K/AKT 信号通路，其功能是促进细胞的生长和存活，主要通过 PIP3 作为第二信使调节许多细胞的功能。PIK3CA 编码的是 I 类 PI3Ks 的 p110 催化亚单位，PIK3CA 的突变可以导致 PIK3CA 蛋白 (PI3Kp110a) 的过度表达，从而引起 PI3K 的催化活性增强，激活 PI3K/AKT 通路，促使细胞癌变。

1.3.5 BRCA

BRCA (Brest Cancer Susceptibility Gene) 基因即乳腺癌敏感基因，与乳腺癌的发生直接相关。1994 年，研究者发现了一种直接与遗传性乳腺癌有关的基因，命名为乳腺癌一号基因 (BRCA1)，1995 年又发现了另外一种与乳腺癌相关的基因，即 BRCA2。乳腺癌患者的 BRCA 基因突变率在国内外呈现不同，欧美地区家族性乳腺癌患者 BRCA1/2 总突变率为 15%~20%，而中国 BRCA1/B2 的总突变率是 10.5%。

事实上，BRCA1/2 基因是两种具有抑制恶性肿瘤发生功能的基因。BRCA1 蛋白在 DNA 损伤修复、遗传稳定等环节发挥着十分重要的作用，尤其在与 DNA 损伤修复相关的结构域，任何一个发生异常均可能导致 DNA 修复功能障碍，从而使患乳腺癌的风险上升。BRCA2 蛋白质最重要的 BRC 区是与 Rad51 结合的位点，在 DNA 损伤修复中发挥重要作用，还能与 P53 相互作用，在基因转录水平进行调节。同时 BRCA2 与 BRAC1 均可通过同源重组途径发挥 DNA 损伤修复功能。因此，一旦 BRCA1/2 突变，便会使得拥有这个基因突变的家族倾向于具有高乳腺癌发生率。

从靶向研究治疗上看，近年多项研究表明，多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂在 BRCA 基因突变乳腺癌中有显著的疗效。PARP 是一个多功能酶超家族，其中 PARP-1 和 PARP-2 可通过碱基切除修复途径对单链 DNA 断裂进行修复。同时，PARP 抑制剂还能增强抗肿瘤化疗药物的细胞毒活性 (如对乳腺癌化学治疗的试验 NCT01237067 与 NCT01445418)。此外，表观遗传调节剂、PI3K 抑制剂及 HSP90 抑制剂等也是研究中的热门靶向药物。

图表 20 各类型癌症相关的生物标志物及对应靶向/免疫疗法

Type of cancer	Biomarker		Recommended targeted therapies and immunotherapies
Lung cancer	NCCN-recommended	EGFR	Osimertinib, Erlotinib, Afatinib, Gefitinib, Dacomitinib
		ALK	Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib
		ROS1	Crizotinib, Entrectinib, Ceritinib, Lorlatinib
		BRAF V600E	Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib, Dabrafenib
		NTRK	Larotrectinib, Entrectinib
		PD-L1	Pembrolizumab, Atezolizumab
		MET	Crizotinib
		RET	Cabozantinib, Vandetanib
		HER2	Ado-trastuzumab emtansine
		TMB	Nivolumab+Ipilimumab, Nivolumab
	Innovative	KRAS	AMG 510 / MRTX849
		BRAF non-V600E	Trametinib
		FGFR	Erdafitinib
		DDR2, CBL	Sitravatinib
		NFE2L2, KEAP1	Sapanisertib
		RICTOR	Sapanisertib
		NRG1	Zenocutuzumab, Afatinib
		HRR genes	Talazoparib
		PIK3CA, PTEN	Serabelisib, Alpelisib, Taselisib
		AKT	Ipatasertib
ERBB3	U3-1402		
Colorectal cancer	NCCN-recommended	KRAS/NRAS/BRAF V600E	Cetuximab, Panitumumab
		dMMR/MSI-H	Pembrolizumab, Nivolumab ± Ipilimumab
		NTRK	Larotrectinib
		BRAF V600E	Irinotecan+Cetuximab/Panitumumab+Vemurafenib, Dabrafenib+Trametinib+Cetuximab/Panitumumab, Encorafenib+Binimetinib+Cetuximab/Panitumumab
		HER2	Trastuzumab+Pertuzumab/Lapatinib
	Innovative	KRAS	AMG 510, MRTX849
		NRAS	Binimetinib, LY3214996, KO-947
		BRAF non-V600E	Trametinib
		ALK, ROS1	Crizotinib, Entrectinib
		RET	Regorafenib, LOXO-292, Pralsetinib
		MET	Cabozantinib+Panitumumab
		POLE, POLD1	Pembrolizumab, Nivolumab
		RNF43	WNT974, RXC004
		PIK3CA	Cabozantinib
		FLT1, FLT4, KDR	Axitinib Regorafenib

			Pazopanib
Gastric cancer	NCCN-recommended	HER2	Trastuzumab
		MSI-H/dMMR	Pembrolizumab
	Innovative	FGFR2	Bemarituzumab (FPA144), AZD4547
		PTEN	Ipatasertib (GDC-0068), GSK2636771
		MET	Onartuzumab, Rilotumumab
	EGFR	Nimotuzumab, Varlitinib	
Breast cancer	NCCN-recommended	ERBB2	Trastuzumab, Pertuzumab
		BRCA1/2	Olaparib, Talazoarib, Carboplatin, Cisplatin
		PIK3CA	Alpelisib
	Innovative	ERBB2/3	T-DM1, DS-8201a, Aafatinib, Poziotinib, Trastuzumab, Lapatinib, Neratinib, TAS0728, A-166
		AKT	Ipatasertib, Capivasertib
		PI3K, PTEN	Buparlisib, Taselisib
		BRCA1/2	Niraparib, Rucaparib, Veliparib
		HRR genes	Olaparib, Talazoparib, Rucaparib, Veliparib, Prexasertib
		EGFR	Poziotinib, Afatinib
		FGFR1/2/3	Erdafitinib, Debio1347
POLD1	Pembrolizumab		
Hepato biliary cancers	NCCN-recommended	dMMR/MSI-H	Pembrolizumab
	Innovative	dMMR/MSI	M7824
		FGFR1/2/3/4	Erdafitinib, Debio1347, Derazantinib, Infigratinib
		IDH1/2	Ivosidenib, Enasidenib
		ERBB2/3	A166, TAS0728
Bladder cancer	NCCN-recommended	FGFR2/3	Erdafitinib
	Innovative	FGFR	Rogaratinib, Vofatamab, Derazantinib, Pemigatinib
		ERBB2	Afatinib, Trastuzumab+pertuzumab, T-DM1, Neratinib, A166, DF1001
		DDR genes	Olaparib, Gemcitabine Plus Cisplatin
		PI3K, PTEN	Buparlisib, GSK2636771
		TCS1/TSC2	Sapanisertib
	mTOR	Everolimus	
Prostate cancer	NCCN-recommended	dMMR/MSI-H	Pembrolizumab
	Innovative	DDR genes	Olaparib, Talazoparib, Niraparib, Rucaparib
		PI3K, PTEN	LY3023414, GSK2636771
		CDK4/6, CCND1/2/3, CDKN2A/B, RB1	Ribociclib Palbociclib

Ovarian cancer	NCCN-recommended	dMMR/MSI-H	Pembrolizumab
		BRCA1/2	Olaparib, Rucaparib
		NTRK	Entrectinib, Larotrectinib
	Innovative	HRR genes	Olaparib, Niraparib, Veliparib, Talazoparib, Prexasertib
		P13K, PTEN	Copanlisib, ARQ 092
		ERBB2	HER2 CTL peptide-based vaccine, A-166
		CDK4/6, CCND1/2/3, CDKN2A/B, RB1	Pajbociclib, Abmeciclib, Ribociclib
Solid tumor	Innovative	KRAS	AMG 510, MRTX849, BI 1701963
		AKT	Capivasertib
		CDK4/6, CCND1/2/3, CDKN2A/B, RB1	Palbociclib, Abemaciclib, Ribociclib
		ERBB3	TAS0728, GSK2849330
		EZH2	Tazemetostat
		CCNE1, FBXW7, MYC, RB1	Prexasertib
		FGF19	BLU-554
		FGFR	Erdafitinib, Debio1347
		FLCN, mTOR, RHEB, TSC	Temsirolimus
		FLT1/4, KDR	Axitinib, Regorafenib, Pazopanib
		GNA11, GNAQ	Sorafenib, Trametinib
		NRAS, HRAS	Tipifarnib
		KEAP1, STK11	Telaglenastat
		HRR genes	Olaparib, Rucaparib, Niraparib, Talazoparib, Prexasertib
		MAP2K1	Ulixertinib
		MDM2/4	Milademetan, BI 907828, AMG 232
		MYC	Prexasertib, Barasertib
		NF1	Telaglenastat
		NF2	Defactinib
		PTCH1, SMO	Vismodegib
		PIK3CA, PTEN	GSK2636771, AZD8186
		RHEB	Temsirolimus
		SETD2	Adavosertib
		SMARCA4, SMARCB1	Tazemetostat
		SRC	Bosutinib, Dasatinib
		TP53	Prexasertib, Adavosertib

资料来源：燃石医学招股说明书，华安证券研究所

2 重点公司对比分析——技术为先，渠道紧跟

2.1 艾德生物

艾德生物成立于 2008 年，并于 2017 年 8 月 2 日在深圳证券交易所创业板上市，是我国首家专业化的肿瘤精准医疗分子诊断试剂研发生产企业。公司主营肿瘤精准医疗分子诊断产品的研发、生产及销售，并提供相关的检测服务，是基于 PCR 技术平台伴随诊断行业的龙头企业。产品主要用于检测肿瘤患者相关基因状态，为肿瘤靶向药物的选择和个体化治疗方案的制定提供科学依据。

2.1.1 肿瘤伴随诊断业务布局

艾德生物拥有国内首批获得 NMPA 和欧盟 CE 认证的最齐全的肿瘤精准诊断产品线。产品技术平台以 PCR 为主，在 PCR 技术上已做到行业顶尖。同时，为适应客户多样化的需求，扩大公司可及范围，公司亦开始尝试向其他平台扩展研发产品，目前在 NGS 技术平台，IHC 技术平台亦有产品推出。从产品癌种分布上看，公司产品已覆盖具备精准医疗条件的各大癌种，多个产品为目前 NMPA 独家获批产品，具有良好的市场独占期。除了在国内三甲医院大规模应用外，部分产品在日本、韩国获批上市并进入当地医保，开创了我国肿瘤伴随诊断海外获批的先例。

一、人类 EGFR 突变基因检测试剂盒（多重荧光 PCR 法）

该产品是基于自主知识产权的 Super-ARMS® 技术研发的伴随诊断试剂，具有国内完全自主知识产权的专利，已被纳入液体活检临床专家共识。该产品可检测 42 个突变种类，一致性达到 89.9%，敏感度达 0.2%-0.8%，特异性高达 100%，检测灵敏度上大大提高。该试剂盒是国家药监局参照 FDA 伴随诊断试剂标准审批的高品质、严格质控的伴随诊断产品，经临床验证可指导 EGFR 靶向药物治疗。

二、人类 10 基因突变联合检测试剂盒（可逆末端终止测序法）

该产品是公司历经五年精心打造的首个 NGS 产品，基于自主核心专利技术 ddCapture®, 可将 PCR 扩增以及 FFPE 样本引起的碱基错误率大幅降低至百万分之一，原始深度为 10000x、有效深度可达 500x。同时，可提高模板回收率和捕获特异性，从而实现 1% 的组织样本检测灵敏度。该产品获批肺癌、肠癌两个癌种，5 个伴随诊断，10 个基因，覆盖了肺癌、结直肠癌目前已上市及未来 3-5 年可能上市靶向药物所有的治疗靶点。

图表 21 艾德生物部分获批产品

产品名	产品特点	注册号
人类 KRAS/NRAS/PIK3CA/BRAF 基因突变联合检测试剂（荧光 PCR 法）	KRAS/NRAS/PIK3CA/BRAF 基因突变联合检测能提高肿瘤临床治疗的针对性，辅助临床医生筛选出可受益于肿瘤靶向药物的结直肠癌等癌症患者。	国械注准 20153401124
5 种突变基因检测试剂盒（荧光 PCR 法）	完全满足肺癌一线核心驱动基因的快速检测需求	国械注准 20183401043
人类 EGFR/ALK/ROS1 基因突变联合检测试剂盒（荧光 PCR 法）	可同时检测 EGFR/ALK/ROS1 三种基因，一次检测即可满足临床靶向治疗相关基因的检测需求	国械注准 20163400037
人类 EGFR 基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法）	100% 特异性、100% 准确性、1% 敏感性，涵盖了包括药敏和耐药的共 29 种突变位点	国食药监械(准)字 2010 第 3401228 号，国械注准 20143402001

人类 ROS1 基因融合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	已在日本、韩国获批上市	国食药监械(准)字 2014 第 3401514 号
人类 ALK 基因融合和 ROS1 基因融合联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	可同时检测 ALK、ROS1 两种基因	国食药监械(准)字 2014 第 3401513 号
人类 KRAS/NRAS/BRAF 基因突变联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	可同时检测 KRAS、NRAS 和 BRAF 三种基因的试剂盒	国械注准 20153401886
人类 KRAS/NRAS 基因突变联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	敏感性 1%、特异性 100%	国械注准 20153401885
人类 KRAS 基因突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	敏感性 1%-5%	国械注准 20153401126
人类 NRAS 基因突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	敏感性 1%	国械注准 20153401125
人类 BRAF 基因 V600E 突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	精准度 100%、特异性 100%	国械注准 20143401824、国食药监械(准)字 2010 第 3401226 号
人类 BRCA1 基因和 BRCA2 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)	基于自主专利 NGS 技术研发的 BRCA 基因检测试剂。100%特异性、97.06%一致性、测序深度 500×	国械注准 20193400099
人类 HER-2 基因扩增检测试剂盒 (荧光原位杂交法)	适用于乳腺癌、胃癌检测。即用型探针, 直接使用, 操作简便; 双色探针, 检测准确; 去重、超纯探针, 特异性高	国械注准 20153401471

资料来源: 艾德生物公司官网, 华安证券研究所

2.1.2 肿瘤伴随诊断专有技术

公司深耕肿瘤精准医疗分子诊断领域, 在分子诊断检测领域拥有国际先进、完全自主知识产权的 ADx-ARMS®、Super-ARMS®、ddCapture®、ADx-HANDLE®等技术, 构成了强大的先进核心技术竞争力。

一、特异引物双扩增 (ADx-ARMS®) 肿瘤基因突变检测技术

ADx-ARMS®是公司肿瘤精准医疗相关基因检测产品的分子诊断技术体系基础, 该技术为公司完全自主知识产权的技术。目前公司大部分的基因产品均是基于此技术开发, 主要包括以下核心技术。

图表 22 ADx-ARMS 技术核心部分解读

核心部分	技术特点	技术优势	成熟程度
特异引物	引物存在一个自身的反向互补双链结构，只有当靶序列与引物靶序列结合区的结合力大于反向互补双链结合的能量，引物才可以与靶序列发生杂交	对基因突变检测的高特异性和高灵敏度	批量生产
荧光双环探针	双环探针环形结构的消失引起荧光的产生，双环探针可以在该反应中，将完全匹配的靶序列检测出来	特异性好，杂交效率高，设计灵活简单，荧光本底值低，非常适合单碱基突变的多重检测	批量生产

资料来源：艾德生物招股说明书，华安证券研究所

正是由于其独具优势的技术特点，ADx-ARMS®方法与传统的 Sanger 基因测序法相比，在简化了操作成本和操作流程的同时，大大提高了检测灵敏度以及成功率，缩短了完成检测及结果分析的时间。在检测结果的稳定性、可靠性及提高实验室检测周转效率上都有显著的促进作用，形成了艾德生物独特的核心技术优势。

图表 23 艾德生物 ADx-ARMS®方法与传统基因测序法比较

名称	ADx-ARMS®方法	DNA 测序法
技术平台	实时荧光 PCR	PCR 后毛细管电泳
技术原理	特异引物双扩增技术	Sanger 双脱氧链终止法
操作成本	PCR 仪和普通技术人员	需配备 DNA 序列分析仪及专业人员
操作流程	核酸提取-加样上机 (PCR) -结果判定	核酸提取-普通 PCR 扩增-产物电泳回收纯化-测序反应-毛细管电泳 (上机) -结果分析判定
灵敏度	可精准检出低至 1% 突变 DNA 含量	突变型 DNA 含量低于 20% 易产生误差结果
成功率	成功率高，可达 100%	对石蜡样本检测成功率低于 90%
所需时间	模板制备完成后仅需 90 分钟	模板制备完成后还需至少 1 个工作日
结果分析	简单，只需观察曲线	复杂，需要 DNA 序列分析软件对比

资料来源：艾德生物招股说明书，华安证券研究所

二、Super-ARMS®技术

Super-ARMS®技术是基于 ADx-ARMS®的革命性升级，具有简便、快速、准确、易普及的特点，灵敏度高达 0.2%，是血液 EGFR 基因突变检测的最优选择之一，是《非小细胞肺癌血液 EGFR 基因突变检测中国专家共识 2018 版》中推荐的血液 EGFR 检测技术。2018 年 1 月 19 日，Super-ARMS® ctDNA EGFR 基因突变检测试剂盒被 CFDA 创新医疗器械特别审批通道批准上市，该产品是首个以伴随诊断的形式获批的产品，也是我国首个批准用于甲磺酸奥希替尼片的伴随诊断检测产品。

三、ddCapture®技术

自主核心专利技术 ddCapture®主要应用于公司 NGS 产品的研发，可将 PCR 扩增以及 FFPE 样本引起的碱基错误率大幅降低至百万分之一，同时提高模板回收率和捕获特异性，从而实现组织样本检测灵敏度 1%。

2.1.3 肿瘤伴随诊断推广渠道

一、院内模式

与院外市场相比,艾德生物更专注于院内市场的布局和拓展,多年积淀的研发实力、深覆盖的销售渠道、良好的品牌形象以及检测实力过硬的领先产品是公司最主要的优势。根据公司于深交所互动易平台上的信息披露,目前公司直销团队覆盖了 500 多家医院,未来主要争取现有医院的全产品线进院和新产品的上量。针对公司直销团队未覆盖到的客户,公司与阿斯利康达成市场推广合作,由其负责在下沉市场推广公司相关检测产品。据估计,艾德生物在中国院内伴随诊断市场的市占率大约在 60-70%。

二、院外模式

艾德生物下设了厦门艾德医学检验所以及上海厦维医学检验所,以针对肿瘤患者进行相关基因检测服务。公司医学检验所拥有医疗机构执业许可证、通过美国病理学会(CAP)认证,专业从事第三方临检服务。目前全球数十个国家和地区的客户选择了艾德产品和服务,每年有数十万肿瘤患者从中受益,有效避免了肿瘤药物的误用滥用。

三、企业合作

作为国内伴随行业龙头,艾德生物将目标瞄准行业创新源头,以伴随诊断赋能肿瘤靶向药物的研发工作。目前,公司已与阿斯利康、强生、安进、礼来、默克、卫材、恒瑞、百济、海和药物等国内外顶级药企在肿瘤药物开发领域达成战略合作,共筑肿瘤精准医疗的未来。

2.1.4 肿瘤伴随诊断业务亮点

一、PCR 领域龙头,积极拓展技术平台。

PCR 技术目前仍是伴随诊断主要技术,艾德生物作为国内伴随诊断 PCR 技术平台的龙头企业,将享有较长的市场独占期。公司适应技术发展,在筑好护城河的同时也尝试 NGS 等新技术的拓展,扩大可及业务边界,有足够应对市场变化的能力。

二、院内市场高份额,积极拓展下沉市场。

艾德生物在中国院内市场已能达到约 60-70% 的高份额,形成了良好的渠道优势。通过稳定推出高性价比产品以及积极合作扩展下沉市场,公司院内渠道仍有进一步扩张空间,规模效应和口碑优势明显。

2.2 华大基因

华大基因成立于 2010 年 7 月,并于 2017 年 7 月在深交所创业板上市,是国内基因测序行业龙头,通过基因检测、质谱检测、生物信息分析等多组学大数据技术手段,为科研机构、医疗机构等提供研究服务和精准医学检测综合解决方案。公司开辟了肿瘤防控板块,覆盖从遗传性肿瘤基因检测、肿瘤早筛到伴随诊断各个环节,肿瘤伴随诊断业务是其中的重要一环。

2.2.1 肿瘤伴随诊断业务布局

一、华翦冉™-肺癌组织靶向药物基因检测、华翦悦™-无创肺癌 ctDNA 靶向药物基因检测

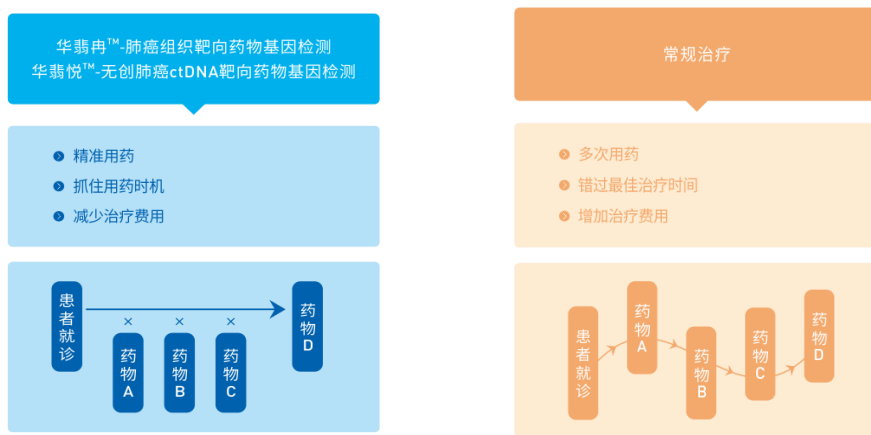
华翦冉™、华翦悦™肺癌组织靶向药物基因检测通过华大基因自主研发的高通量测序平台,分别基于肿瘤组织样本、外周血样本,检测目前与肺癌关系明确的 20/13 个基因,覆盖非小细胞肺癌 NCCN 指南(V3.2020)中与靶向药物相关的 4 种变异类型:点突变、插入缺失、基因重排、拷贝数变异。同时,解读 42 种靶向药物,利用华大基因特有的黄种人基因组数据,分析肺癌患者基因变异与药物之间的关系,帮助患者选择有效安全的药物,为医生做出临床诊断决策、寻找新的治疗方案提供有效意见。产品具有高效、准确、专业等优势。

图表 24 华翡冉™、华翡悦™针对基因及靶向药物清单

华翡冉™-肺癌组织靶向药物基因检测					华翡悦™-无创肺癌ctDNA靶向药物基因检测				
20个基因*					13个基因				
EGFR	NTRK1	KRAS	FGF3	TP53	EGFR	ALK	ROS1	BRAF	NTRK1
ALK	RET	NRAS	AKT1	DOR2	RET	MET	ERBB2	KRAS	MAP2K1
ROS1	MET	HARS	FBXW7	PTEN	PIK3CA	FGFR3	NRAS		
BRAF	ERBB2	PIK3CA	MAP2K1	KIT					
42种靶向药物									
阿法替尼	阿来替尼	埃克替尼	奥希替尼	贝伐珠单抗	达可替尼				
达拉非尼	达沙替尼	厄洛替尼	吉非替尼	维莫非尼	西妥昔单抗				
克唑替尼	仑伐替尼	曲美替尼	曲妥珠单抗	塞瑞替尼	Brigatinib				
Cabozantinib	Capivasertib	Capmatinib	Enfortinib	Entrectinib	Glesatinib				
Larotrectinib	Lorlatinib	Necitumumab	Neratinib	Pozotinib	Ramucicrumab				
Repretrectinib	Savolitinib	Selpercatinib	T-DM1(Ado-trastuzumab emtansine)	Temsirotimus	Tepotinib				
Tesevatinib	Vandetanib	AMG 510	AP32788	AZD3759	BLU-667				

资料来源：华大基因公司官网，华安证券研究所

图表 25 华翡冉™、华翡悦™与市面产品对比



资料来源：华大基因公司官网，华安证券研究所

二、华迦安™靶向药物全景基因检测

华迦安™靶向药物全景基因检测利用国际领先的高通量测序平台，专门针对实体性肿瘤患者研发。基于癌症组织样本和外周血样本，可一次性检测与肿瘤靶向药物靶点相关的 206 个基因，针对全癌症（除白血病和淋巴瘤）全面解读 176 种肿瘤靶向药物，详细了解肿瘤患者特有的基因变异情况，为患者提供更多可选择药物方案，以协助医生制定更完善的治疗方案。产品具有一次检测、科学权威、动态监测、报告易读等检测优势。

图表 26 华迦安™检测性能数据

检测药物数量	176 种。针对全癌种（除白血病和淋巴瘤），解读包括 98 种 FDA 或 CFDA 批准的靶向药物和 78 种处于临床二、三期的靶向药物
检测基因数	206 个。包括 109 种靶向药物基因，47 种融合基因，54 种肿瘤发生发展相关基因
检测的突变类型	碱基突变 (SNV)、小片段插入缺失 (InDel)、基因融合 (Gene Fusion)、拷贝数变异 (CNV)
检测位点数	覆盖 656, 973 个位点

资料来源：华大基因公司官网，华安证券研究所

图表 27 华梵安™检测适用癌种

系统分类	肿瘤种类
头颈部肿瘤	鼻腔及鼻窦肿瘤、涎腺癌、口腔肿瘤、口咽癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌 甲状腺癌
胸部肿瘤	肺癌、恶性胸膜间皮瘤、纵隔肿瘤
消化系统肿瘤	食管癌、胃癌、大肠癌、胃肠间质瘤、胰腺癌、肝癌、胆囊癌、肝外胆管癌
乳腺	乳腺癌
妇科肿瘤	宫颈癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、卵巢癌
泌尿系统肿瘤	肾癌、膀胱癌
男性生殖系统肿瘤	前列腺癌
颅内肿瘤*	神经上皮性肿瘤、垂体腺瘤
骨与软组织肿瘤	骨肿瘤、软组织肿瘤
皮肤癌和黑色素瘤	基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑色素瘤

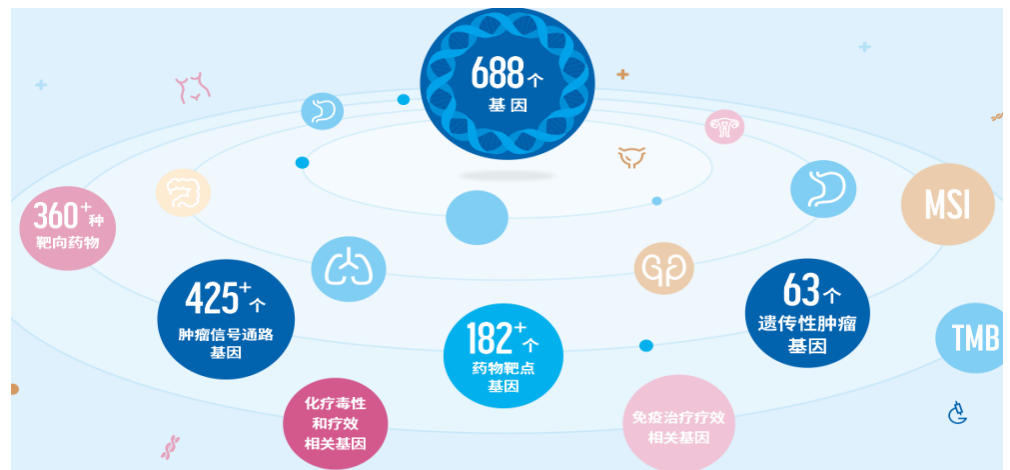
资料来源：华大基因公司官网，华安证券研究所

注：颅内肿瘤因存在血脑屏障，颅内肿瘤无转移患者需取肿瘤组织进行基因检测；颅内肿瘤转移到颅外患者，可取肿瘤组织送检，或采外周血行 ctDNA 检测。

三、华梵安™-组织/ctDNA 肿瘤个体化诊疗基因检测

华梵安™专门针对实体瘤患者开发，采用国际领先的高通量测序平台，一次性检测 688 个肿瘤相关基因，并整合自主开发的 MSI 和 TMB 精准分析流程，覆盖了 FDA/NMPA 获批上市、NCCN 指南推荐及临床试验阶段的 360 多种药物的基因检测靶点，解决靶向用药、免疫治疗、化疗药物、遗传风险、评估预后、复发监控六大临床需求，根据每个样本的检测情况提供全方位、精准的解读，协助医生制定更完善的治疗方案，为患者争取宝贵的治疗时间和用药机会。产品具有适用于绝大多数实体瘤、适合中国患者、靶点有效覆盖、解决六大临床需求的检测优势。

图表 28 华梵安™检测内容图解



资料来源：华大基因公司官网，华安证券研究所

2.2.2 肿瘤伴随诊断专有技术

一、肿瘤个性化用药指导基因检测技术

肿瘤个性化用药指导基因检测技术主要通过检测肿瘤患者的基因变异情况，为临床医生诊疗及用药提供依据。公司采用二代高通量测序技术、Sanger 测序技术、MALDI-TOF-MS (基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱) 等成熟的基因检测技术，利用前沿的生

物信息分析技术，建立了全球权威的用药基因变异解读数据库，根据基因变异和数据库信息，为临床医生提供全方位、有效的诊疗依据。

二、Oseq™-ctDNA 无创肿瘤个体化诊疗基因检测技术

Oseq™-ctDNA 技术仅需抽取少量外周血进行肿瘤基因检测，解决了无法通过手术或穿刺取得癌症组织的患者的诊疗难题，采用新一代目标区域捕获结合高通量测序、内部数据库与信息分析技术，一次性检测与癌症发生和药物靶点相关基因的外显子和部分内含子区域。针对所有实体瘤患者，详细了解肿瘤患者特有基因变异情况，为晚期肿瘤患者提供无创的肿瘤基因检测，及时准确地监测患者基因变异，提供精准的药物方案，根据患者基因的个体差异性协助医生选择合适药物和制定更完善的治疗方案，最大程度地满足患者对治疗的个性化需求。

2.2.3 肿瘤伴随诊断业务亮点

一、与上游公司联系紧密，促进技术优势扩大。

通常来说，伴随诊断企业核心技术与上游基因测序仪器息息相关。由于华大基因所属公司集团中拥有上游公司，因此在技术方面，华大基因或能更好地将自身专有技术与上游测序仪器优势结合，实现技术上的更新迭代。

二、基因测序行业龙头，具有渠道优势。

公司作为国内基因测序行业龙头之一，除了在肿瘤伴随诊断外的业务布局，公司在无创产前检测、传染感染等更为成熟的业务板块布局已经极大地打开了渠道市场，所以后续无论是相关产品的进院还是推广都更为简单高效。

2.3 世和基因

世和基因成立于 2008 年，是中国肿瘤精准医学领域的倡行者，获评南京市“独角兽”企业。2019 年 12 月末，世和基因完成了由国新基金领投、融资金额高达 8 亿元的 D 轮融资。目前，世和基因已完成整体改制，并向江苏证监局申请量 IPO 辅导备案，预计将于上海证券交易所科创板上市。

2.3.1 肿瘤伴随诊断业务布局

一、EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变检测试剂盒(可逆末端终止测序法)

2018 年 9 月，世和基因产品 EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变检测试剂盒（可逆末端终止测序法）获 NMPA 批准上市（国械注准：20183400408），通过大样本临床试验 6 个基因，可达 1% 的灵敏度，实现了肺癌靶向用药基因全覆盖。

二、实体瘤及血液系统肿瘤基因检测产品

除 NMPA 获批产品外，公司亦推出全面的针对不同实体瘤及血液系统肿瘤的基因检测服务，涵盖了泛癌种实体瘤、肺癌、消化系统肿瘤、乳腺癌及妇科肿瘤、泌尿系统肿瘤、中枢神经系统肿瘤、其他实体瘤、血液系统肿瘤等等，以明确分子分型，指导个体化精准治疗方案的制定。

图表 29 世和基因实体瘤及血液系统肿瘤检测产品

针对癌种	产品名
泛癌种实体瘤	世和一号 GENESEEQ PRIME——泛实体瘤 425 基因检测
	百苓康 Panacan——泛实体瘤全外显子 (WES) 高深度测序
	瑞递康 Radiotron——泛实体瘤 474 基因检测
	佰汝康 BRCAscan——BRCA1/2 及 HRR 相关 26 基因检测
肺癌	凡佳得 Vanguard——肺部肿瘤 139 基因 30000X 超高灵敏度“全周期”检测
	百迈康 Pulmocan——肺癌 139 基因检测
	初得康 Tetradecon——肺癌 14 基因测序
消化系统肿瘤	盼可康 Pancrecan——胰腺癌 41 基因检测
	利福康 Livocan——肝胆肿瘤 45 基因检测
	依福康 Esophacan——食管癌 53 基因检测
	吉士康 Gistcan——GIST 相关 39 基因检测
	英泰康 Intescan——肠癌 46 基因检测
乳腺癌及妇科肿瘤	斯达康 Stomocan——胃癌 51 基因检测
	汝美康 Mamecan——乳腺癌 48 基因检测
泌尿系统肿瘤	吉诺康 Gynocan——妇科肿瘤 50 基因检测
	普罗康 Proscan——前列腺癌 40 基因检测
中枢神经系统肿瘤	优罗康 Urocan——泌尿系统肿瘤 56 基因检测
	吉莱康 Gliocan——脑胶质瘤核心 8 项检测
其他实体瘤	尼络康 Neurocan——中枢神经系统肿瘤 82 基因检测
	视网膜母细胞瘤——视网膜母细胞瘤 (RB) 基因检测
	赛乐康 Thyrocan——甲状腺癌 50 基因检测
血液系统肿瘤	美罗康 Melacan——黑色素瘤 46 基因检测
	血默胜 Hemasalus——血液淋巴系统肿瘤 475 基因检测
	髓血康 Leumyc——髓系血液系统肿瘤 88 基因检测
	淋瘤康 Lymph——B/T 细胞淋巴瘤 121/102 基因测序
	急淋康 ALLcu——急性淋巴细胞白血病 66 基因检测

资料来源：世和基因公司官网，华安证券研究所

2.3.2 肿瘤伴随诊断推广渠道

一、院内模式

公司拥有 NMPA 批准上市的 EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变检测试剂盒，并以此为合作医院提供硬件-环境-实验 SOP-生信分析的“一站式”解决方案，占据进院先发优势。目前，获批试剂盒已进驻全国 50+ 医院，形成广大的试剂盒推广网络。此外，公司还有多个 NGS 试剂盒加速申报中，预计 2021 年获批。

二、院外模式

世和基因院外模式依然是依托于其实验室开展。世和拥有 CAP & CLIA 双认证的肿瘤临床检验中心，通过中国卫计委临检中心高通量室间质评、CAP (美国病理学家协会) PT、EMQN (欧洲分子检测质控联盟) PT，并拥有中国第三方医学检验所医疗机构资质和 PCR 临床基因扩增实验室资质。经过七年的市场耕耘，世和基因已经与全国 500 多家三级甲等医院和肿瘤专科医院开展合作。

三、企业合作

世和基因作为国内最早致力于肿瘤基因检测的二代测序公司，与国内外制药领域伙伴建立广泛合作，致力于推进肿瘤精准治疗全面实现。公司依托数据库及科研优势，协助合作伙伴优化临床试验方案设计，参与药物临床试验检测；同时协助患者招募工作，精准筛选临床试验匹配患者，申报药物伴随诊断试剂盒。

2.3.3 肿瘤伴随诊断业务亮点

虽然公司目前只有一个获批产品，但后续产品值得期待。目前，公司有多个 NGS 试剂盒加速申报中，其中世和基因自主研发的非小细胞肺癌组织 TMB 试剂盒已获批成为国内首个且唯一进入创新医疗器械特别审批通道的大 Panel 试剂盒，并有望成为国内首个上市的大 Panel TMB 检测试剂盒。实现了国内大 Panel NGS 试剂盒“零”的突破，推进了标准化 TMB 检测的进程。一旦产品顺利推出，预计会有较长的市场独占期。

2.4 Foundation Medicine

Foundation Medicine 成立于 2010 年，致力于通过经验证的全面基因组分析产品组合来帮助患者，协助医生为患者提供更多治疗选择，加快新疗法的研发。2015 年，罗氏入股 Foundation Medicine，并开始了广泛合作；2018 年，罗氏宣布与 Foundation Medicine 达成协议，以约 24 亿美元完成对后者的收购。至此，Foundation Medicine 以独立公司的形式加入罗氏集团。

2.4.1 肿瘤伴随诊断业务布局

一、FoundationOne® CDx

FoundationOne CDx 获批于 2017 年 11 月，是全球首个经 FDA 批准的基于 NGS 的组织泛癌种伴随诊断，其已针对所有实体瘤进行了临床和分析验证，以帮助确定可能适合不同患者的靶向治疗和临床试验选择。该分析平台包括与当前 FDA 批准的治疗相关的基因和生物标志物，以及其他与未来可能批准的疗法相关的基因和生物标志物，共可从组织样本中查询 324 个基因。测试结果包括微卫星不稳定性 (MSI)、肿瘤突变负担 (TMB)，并可选择添加 PD-L1 *测试以帮助制定免疫疗法。卵巢癌患者的结果中还包括杂合子丢失 (LOH)。

二、FoundationOne Liquid® CDx

FoundationOne Liquid CDx 获批于 2020 年 8 月，是一种针对晚期癌症患者的全面的泛癌种液体活检测试，可从简单的抽血检查中查询 324 个基因，并获得 FDA 批准报告的 311 个基因的短变体，是 FDA 批准的唯一一项基于血液的分析方法，也是最全面的液体活检方法。

三、FoundationOne® Heme

FoundationOne Heme 是一项综合的基因组分析 (CGP) 测试，结合了 DNA 和 RNA 测序技术，覆盖超过 400 个 DNA 测序的基因和 250 个 RNA 测序的基因，可用于需要进行 RNA 测序的血液系统恶性肿瘤，肉瘤或实体瘤患者。FoundationOne Heme 接受组织、外周血，提取核酸等多种样品类型，可检测已知、新型和复杂的融合事件以及如替代，插入缺失和 CNV 等其他常见的基因组改变。此 LDT 测试可在实验室中使用，以确定潜在的靶向治疗选择，检测预后基因的改变以及对肉瘤的诊断进行亚分类。

图表 30 Foundation Medicine 三种测试产品比较

比较	FoundationOne® CDx	FoundationOne Liquid® CDx	FoundationOne® Heme
标本采集套件			
概述	FDA 批准的针对所有实体瘤的基于组织的伴随诊断，可用于 20 多种靶向疗法	FDA 批准的针对所有实体瘤的以血液为基础的伴随诊断剂，可用于 7 种靶向疗法	实验室开发的 (LDT) 针对血液恶性肿瘤，肉瘤或实体瘤的检测，可进行已知或新型的基因融合检测
标本类型	FFPE 组织	外周血	FFPE 组织，外周血，骨髓抽吸物
癌症类型	所有实体瘤	所有实体瘤	需要已知或新型基因融合检测的血液系统恶性肿瘤，肉瘤和实体瘤
周转时间	收到标本后不到两周	收到标本后不到两周	收到标本后两周
分析基因数	324 个基因 (DNA)	324 个基因 (DNA)	406 个基因 (DNA)，265 个基因 (RNA)
肿瘤突变负担检测 (TMB)	是	是	是
微卫星不稳定性检测 (MSI)	是	是	是
是否可进行 IHC 测试	1) PD-L1 可作为附加测试；2) FDA 批准的 CDx 用于特定实体瘤的 2 种免疫疗法；3) 标本类型：FFPE 组织；4) 周转时间：收到标本后 5 天	1) PD-L1 可作为附加测试；2) FDA 批准的 CDx 用于特定实体瘤的 2 种免疫疗法；3) 标本类型：FFPE 组织；4) 周转时间：收到标本后 5 天	1) PD-L1 可作为附加测试；2) FDA 批准的 CDx 用于特定实体瘤的 2 种免疫疗法；3) 标本类型：FFPE 组织；4) 周转时间：收到标本后 5 天

资料来源：Foundation Medicine 公司官网，华安证券研究所

2.4.2 肿瘤伴随诊断推广渠道

根据公司官网，已接受公司测试的患者超过 40 万，发表同行评审出版物超过 500 篇。在企业合作方面，Foundation Medicine 可支持生物制药企业从研发到商业化治疗开发的全过程，提供包括全面基因组分析测试、基因组数据解决方案、临床试验解决方案以及伴随诊断开发和商业化服务。目前，公司生物制药企业合作伙伴超过 50 家企业，临床基因组数据库 (CGDB) 中的患者档案超过 5 万多。

2.4.3 肿瘤伴随诊断业务亮点

一、伴随诊断产品研发及申报经验丰富。

公司拥有全球首个经 FDA 批准的基于 NGS 的组织泛癌种伴随诊断 FoundationOne CDx 以及针对晚期癌症患者的全面的泛癌种液体活检测试 FoundationOne Liquid CDx。快人一步的产品研发及注册经验，使得公司的产品能获得较长的市场独占期。

二、加入罗氏集团，开启发展新途径。

2018年，Foundation Medicine以独立公司的形式加入制药和诊断领域全球龙头罗氏集团，借助母公司在产品研发上的经验以及已有的庞大的销售网络，进一步实现公司产品的推广和公司可及范围的扩大。

2.5 Guardant Health

Guardant Health成立于2011年，并于2018年在美国纳斯达克上市，是一家领先的精密肿瘤学公司，致力于通过其专有的血液检测、庞大的数据库和高级分析方法来帮助患者征服癌症。目前，公司业务深入发展了肿瘤伴随诊断业务，同时还推进了肿瘤早筛及复发检测业务计划，实现肿瘤发展全阶段的护理。

2.5.1 肿瘤伴随诊断业务布局

一、Guardant360®

Guardant360® CDx涵盖了国家综合癌症网络（NCCN）推荐的所有基因，包括与临床护理最相关的55个基因。通过进行简单的采血，可在7天内提供全面的基因组结果，为患者提供最佳治疗方案建议。2018年1月，美国FDA授予Guardant 360®突破性医疗器械设备称号。目前Guardant360® CDx已获美国FDA批准，是首款获批的用于所有实体瘤的肿瘤突变图谱分析（也称为综合基因组图谱分析，CGP）的全面液体活检产品，同时FDA还批准Guardant360® CDx作为伴随诊断方法，识别可能受益于Tagrisso®（奥西替尼）治疗的非小细胞肺癌患者。对于希望获得更多信息以指导治疗的肿瘤科医生，Guardant360® LDT提供了与获批测试相同的技术，该技术具有80多个基因，并全面覆盖NTRK1-3融合体，HRR相关基因以及血液肿瘤突变负担（bTMB）。自推出以来，Guardant360® LDT获得了广大患者及医生、生物制药合作伙伴的认可。

研究表明，Guardant360的检测阈值为一到两个跨多种改变类型的分子，具有很高的特异性，可以准确、灵敏地检测到患者样本中的体细胞突变。

图表 31 Guardant360®关键数据

Alterations	Reporting Thresholds	Sensitivity		Specificity	
		Variant Level	Detection Rate	Per Sample	Per Call
SNVs	0.04%/2 molecules	>0.25%	100%	97%	>99.9999%
		0.05-0.25%	64%		
Indels	0.02%/1 molecule	>0.2%	100%	100%	100%
		0.05-0.2%	68%		
Fusions	0.04%/2 molecules	>0.2%	95%	100%	100%
		0.05-0.2%	83%		
CNAs	2.12 copies	2.24-2.76 copies	95%	100%	100%

资料来源：Guardant Health 招股说明书，华安证券研究所

二、GuardantOMNI

GuardantOMNI是公司的第二个商业产品，它建立在Guardant数字测序技术的基础上，并借鉴了Guardant360的研发。GuardantOMNI涵盖了500个基因，包括与同源重组修复缺陷相关的基因和免疫肿瘤学应用的生物标记，如肿瘤突变负担和微卫星不稳定性，其广泛的基因组覆盖使得对肿瘤突变负荷的精确测量成为可能。

为了在更广泛的基因组中保持Guardant360的性能特征，公司对检测效率和生物信息学分析进行了增强，以提高测试的灵敏度。研究数据表明，GuardantOMNI在临床生

物标志物检测的灵敏度上超过了 Guardant360，同时，对小变异的更广泛的全面板性能与 Guardant360 大致相似。

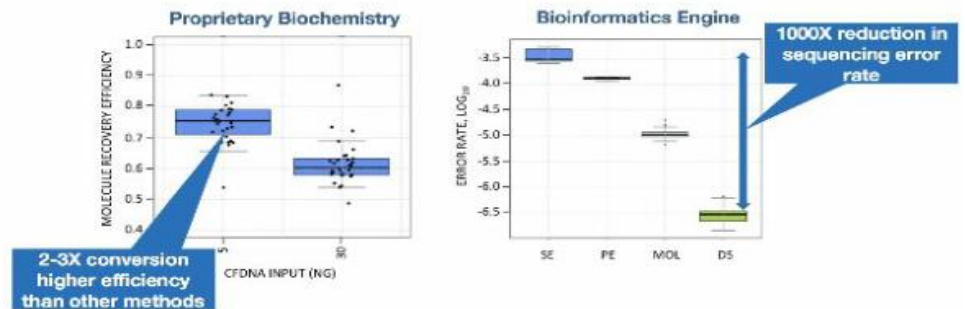
2.5.2 肿瘤伴随诊断专有技术

一、Guardant 数字测序技术

Guardant 数字测序技术结合了多个学科的最新技术，并由前端强大、高效的生物化学、NGS 技术和机器学习带来生物信息学支持。通过机器学习，该技术结合从额外样本收集的数据中产生的学习，性能大大提高，主要体现在以下两个方面：

①**生物化学上的高效**：从开始的输入 ctDNA 到重构分子的测序后分析，ctDNA 分子回收的总体效率表明绝大多数提取的 ctDNA 分子被转化为测序文库，超过大多数其他 NGS 技术 100% 以上。②**通过专有生物信息学引擎达到错误抑制**：通过数字测序达到的错误抑制相当于大约每 3000000 个高质量重构分子核苷酸发生一个错误。与之相比，最简单的单端测序错误率约为每 1000 个已测序核苷酸中有 1 个错误率和每 100,000 个核苷酸中有 1 个错误率，仅依靠分子条形码技术的其他检测方法便可以实现这一结果。

图表 32 Guardant 数字测序技术对 ctDNA 转换和测序错误减少的影响



资料来源：Guardant Health 招股说明书，华安证券研究所

2.5.3 肿瘤伴随诊断业务亮点

一、公司的两大商业化产品 Guardant360® CDx 以及 GuardantOMNI，Guardant360® CDx 作为公司首款获批的用于所有实体瘤的肿瘤突变图谱分析的全面液体活检产品，具备较好的市场独占期，便于进行后续的产品升级，巩固领先的市场地位。GuardantOMNI 涵盖更多基因，且在临床生物标志物检测的灵敏度上已超过了 Guardant360，具备较好的应用潜力。

二、技术是公司研发的灵魂，Guardant Health 专有技术 Guardant 数字测序技术具有良好的性能。Guardant 数字测序技术可提高 ctDNA 转换为文库的效率以及减少测序错误，与其他测序技术相比具有显著优势。

3 行业问题及未来展望

经过多年的发展，在国家行业政策的大力扶持以及新型检测技术和生物信息分析方法的革新下，伴随诊断行业已度过稚嫩的新生期，逐步走向成熟，市场规模进一步扩大。在慢病诊治重要性日益凸显的后疫情时代，伴随诊断行业作为精准医学应用领域的排头兵，将会迎来广阔的应用前景，未来的伴随诊断行业或将逐步朝向以下方向发展。

3.1 技术迭代：从 PCR 到 NGS

伴随诊断行业是典型的技术驱动型行业，技术的优势将决定了检测的准确性和效率。在基因测序的不同方法中，PCR 和 NGS 作为市场上的两大主流检测手段，常被用来互相比较。

PCR 和 NGS 检测技术在不同方面各有优势，相辅相成。通常来说，PCR 技术具有高自动化、高特异性、高灵敏度的特点，但目前广泛使用的实时荧光定量 PCR 技术只能通过标准曲线和标准品进行相对定量，无法做到绝对精准定量；而 NGS 技术虽然可以一次性对几十万到几百万条 DNA 分子进行大通量的序列测定且精确度高，但实验操作较为复杂，检测成本较高。受到实验室搭建等各方面的技术和成本限制，目前国内伴随诊断市场仍以 PCR 为主流技术，但在 NGS 技术的高灵敏度和大通量测序优势的加持下，NGS 技术检测和分析成本有望进一步降低，市场上的 NGS 技术和产品将逐步扩大其占有率。

2017 年 11 月全球首个基于 NGS 的组织泛癌种伴随诊断 FoundationOne CDx 获批美国 FDA 批准，NGS 伴随诊断产品走向成熟。从国内来看，泛生子、燃石医学、世和基因等基于 NGS 技术的伴随诊断企业处于高速发展之中，PCR 技术领域龙头艾德生物也逐步开拓 NGS 技术平台，从 PCR 到 NGS 技术的过渡将是未来发展的重要趋势。

3.2 规范监管：从国家层面规范监管体系

伴随诊断服务于完善患者对于自身的疾病认知，协助医生为患者的治疗决策提出建议，属于精准医疗行业范畴，是国家应重点关注并进行严格监管的行业。由于对伴随诊断产品和技术尚未引入定义，现阶段我国对于伴随诊断试剂盒的审批和指导原则仍按照体外诊断试剂进行注册管理。国家对于伴随诊断行业尚无统一规范的监管体系，使得伴随诊断试剂盒的审批较慢且无一标准的执行规范，大大影响了公众对于伴随诊断产品及行业的认知程度。

美国是最早对于伴随诊断试剂的开发和审批提出规范性指导文件的国家，早在 2011 年 1 月，美国 FDA 就首次发布了草稿版的《体外伴随诊断试剂指导原则》，2014 年 8 月发布最终版，为伴随诊断行业及相关从业者明确了伴随诊断试剂盒的定义并提出 FDA 强制监管措施等伴随诊断行业发展各方面的指导性意见。2016 年 7 月，FDA 又发布了《体外伴随诊断试剂与治疗药物联合开发指导原则草案》，在前者的基础上侧重对靶向药-伴随诊断试剂联合开发提供更具体的指导性意见。

若要伴随诊断行业从根本上得到发展，一个规范、完善的审批流程和监管体系必不可少，在这一点上，我国或许可以借鉴美国的伴随诊断行业监管的经验。2018 年，国家药监局通过创新医疗器械特别审批通道，批准了艾德生物的 Super-ARMS®EGFR 基因突变检测试剂盒，这是我国监管部门首次参照 FDA 伴随诊断试剂标准评审批准上市 ctDNA 检测试剂盒，也是我国监管部门在伴随诊断试剂盒审批监管体系的一次重要尝试。未来，完善伴随诊断试剂定义，制定更适合伴随诊断试剂开发和审批的监管体系，进一步规范伴随诊断行业发展或将是监管部门的重要目标之一。

3.3 走进医保：加速推动伴随诊断试剂盒纳入医保

医保指社会医疗保险，是国家和社会根据法律法规，在劳动者患病时保障其基本医疗需求的社会保险制度，某种药品或医疗器械进入纳入医保范围意味着患者在使用时需要支付的费用将大大减少。现阶段，虽然肿瘤伴随诊断与肿瘤早筛相比发展较早，但由于国家对伴随诊断的相关指导意见仍不完善，我国伴随诊断产品尚未纳入医保，但肿瘤靶向药的落地让我们看到了伴随诊断试剂盒落地医保的可能性。2020 年 12 月 25 日，国家医疗保障局及人力资源和社会保障部印发了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育

《国家基本医疗保险、药品目录（2020年）》的通知，文件显示，在肿瘤药物领域，有超过50种抗肿瘤药物被纳入医保，其中不乏奥西替尼、安罗替尼等靶向药物。靶向药纳入医保范围体现了国家对于精准医疗和个性化医疗发展的鼓励。为指导医生制定患者治疗决策，更好地实现靶向药的治疗效果，相应的伴随诊断必不可少，这也将大大刺激伴随诊断产品的需求。伴随诊断产品落地医保能够有效减轻患者负担，是解决日益增加癌症患者的切实问题的有效方法。

3.4 药企合作：靶向药-伴随诊断联合开发

伴随诊断的主要应用就是通过基因测序手段识别患者体内的特异性基因信息，以发掘药物作用靶点，确定患者是否适用于某种靶向药。目前，伴随诊断企业除了自主开发伴随诊断试剂盒以外，均会与药企进行合作研发，合作开展包括患者招募、临床试验设计、临床试验开展等工作，共同开发适用于该靶向药物的伴随诊断产品。

靶向药-伴随诊断联合开发的形式与分别单独开发相比，其伴随诊断产品能更贴合靶向药物位点的检测，更精准；同时，药企与伴随诊断企业两方共同推进靶向药和伴随诊断试剂盒开发，更高效；最后，靶向药-伴随诊断联合开发更符合国家监管部门对安全有效性的要求，从审批、监管流程上来看，或有“1+1>2”的促进作用。因此在未来，靶向药-伴随诊断联合开发的形式可能会成为伴随诊断开发的主流模式。

2016年7月，美国FDA发布了《体外伴随诊断试剂与治疗药物联合开发指导原则草案》，对于靶向药-伴随诊断试剂联合开发提供了具体的指导性意见。我国虽未有颁布相关指导意见，但可以借鉴其他国家在推进靶向药-伴随诊断联合开发上的经验，以指导相关工作更好地开展。

4 投资建议

艾德生物

艾德生物成立于2008年，并于2017年8月2日在深圳证券交易所创业板上市，是我国首家专业化的肿瘤精准医疗分子诊断试剂研发生产企业。目前，伴随诊断测序技术中仍以PCR技术为主，艾德生物作为我国基于PCR技术平台伴随诊断行业的龙头企业，将享有较长的市场独占期。此外，公司适应技术发展，不断拓展新技术，扩大可及业务边界，在NGS等技术平台已有高口碑产品推出。在渠道上，艾德生物在中国院内市场已能达到约60-70%的高份额，通过高性价比产品的稳定推出以及不断扩展下沉市场，公司院内渠道仍有进一步扩张空间，规模效应和口碑优势明显。

艾德生物作为国内PCR技术龙头，通过高性价比产品和市场下沉，公司有望实现规模和口碑的双突破。

华大基因

华大基因成立于2010年7月，并于2017年7月在深交所创业板上市，是国内基因测序行业龙头企业。在肿瘤防控板块，公司的肿瘤伴随诊断业务是重要一环。在技术上，由于公司集团内有上游基因测序仪器供应企业，使得华大基因能更好地将自身专有技术与上游测序仪器优势结合，目前已推出多款伴随诊断产品。此外，作为国内基因测序行业龙头之一，华大基因在无创产前检测、传染感染等更为成熟的业务板块布局已经有了成熟的销售和推广渠道，良好的市场口碑也为后续公司产品的进院和推广打下了良好基础。

华大基因入局伴随诊断，其优势在于基于公司上下游产品联动所形成的产品优势，以及先期形成的品牌优势及成熟的销售和推广渠道，我们认为华大基因会发展成为基于NGS平台的伴随诊断产品的领军企业。

风险提示

政策环境风险；市场竞争风险；产品与服务研发、推广不及预期风险。

重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告由华安证券股份有限公司在中华人民共和国（不包括香港、澳门、台湾）提供。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证。在任何情况下，本报告中的信息或表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。华安证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起 6 个月内，证券（或行业指数）相对于同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准，A 股以沪深 300 指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克指数或标普 500 指数为基准。定义如下：

行业评级体系

- 增持—未来 6 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%以上；
- 中性—未来 6 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持—未来 6 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%以上；

公司评级体系

- 买入—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上；
- 增持—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
- 中性—未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至；
- 卖出—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
- 无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。