

分子诊断第一赛道：肿瘤基因检测

报告日期：2019年5月13日

➤ 基于肿瘤基因检测必将以院内为主、合规为基础的趋势判断，医疗器械产品注册证具有绝对的先发优势，与之对应所积累的医院渠道资源同样能成为企业的核心竞争力。

➤ 组织活检仍是“金标准”，PCR 仍是肿瘤基因检测产品的主流；液体活检和 NGS 产品虽是发展趋势，但就现阶段的注册和临床推广来看，短期内合规变现能力有限。

➤ 目前的肿瘤基因检测主要集中于顶部市场，如何实现市场下沉有望创造新增长点；在市场下沉过程中，PCR 产品相较于 NGS 产品在成本、技术基础和学习曲线上都具备优势。

➤ 基于现阶段癌症诊疗流程，临床实际需求：伴随诊断 > 复发监控 > 预防早筛；但长远来看则相反，随着数据积累和成本下降，市场爆发潜力：预防早筛 > 复发监控 > 伴随诊断。

1. 基因检测 vs 传统检测

目前常规的肿瘤诊疗过程：首先，在常规体检中进行肿瘤标志物检测；当提示患癌风险时再进行肿瘤影像学检测确定病灶位置、发展进程等；之后再通过外科手术或穿刺获取肿瘤组织，进行组织活检，制定治疗方案；治疗之后，通过定期的标志物和影像学检测持续评估。

与传统检测方法相比，肿瘤基因检测具备多方面明显优势：

首先，肿瘤基因检测既可以进行肿瘤组织，又可以进行液体活检；

其次，肿瘤基因检测可以直接检测到肿瘤中的突变位点，使其成为指导靶向药物的重要依据；再者，肿瘤基因检测结果可以直接反映患者个体差异，便于制定个性化治疗方案。

图表 1：各肿瘤检测方法对比情况

	肿瘤标志物	肿瘤影像学	组织活检	液体活检
方法分类	传统检测	传统检测	二者兼有	基因检测
检测对象	血液中标志物	CT、核磁、X 射线影像	新鲜组织、石蜡切片	CTC、ctDNA 等
主要适用	健康人群 患者	高风险人群 患者	高风险人群 患者	健康人群 高风险人群 患者
优势	取样方便 成本较低	肿瘤进程直观 清晰	“金标准” 能指导治疗	取样方便 检测效率高
劣势	特异性较差	存在经验误差	取样需手术或穿刺	检出率不稳定 存在争议

资料来源：蛋壳研究院，智银资本整理

2. 组织活检 vs 液体活检

组织活检依然是肿瘤基因检测的“金标准”。与液体活检相

比，组织活检的检测丰度更高，相应的检出率也比液体活检高。

虽然组织活检效果显著，但其有创取样的弊端也限制广泛其应用。

不仅如此，在组织样品无法获取的情况下无法进行有效的组织活检，组织活检也无法全面有效地体现肿瘤的异质性。

液体活检的出现使得肿瘤基因检测可以不依赖于肿瘤组织样本，直接通过生物流体即可获得肿瘤病理信息。与组织活检相比，液体活检最大的优势在于样本易获取和时效性较高，这也使其近年来备受关注，在早期筛查、辅助诊断、用药指导、治疗疗效监测、术后复发监控等阶段都能见其身影。正因为如此，有关液体活检的争议也最多。

图表 2：组织活检基因检测与液体活检基因检测的对比情况

	组织活检基因检测	液体活检基因检测
样本来源	外科手术、穿刺等	血液、脑脊髓液等
检测对象	部分肿瘤组织	CTC、ctDNA 等
样品丰度	较高	较低
检出率	新鲜组织>石蜡切片>胸腹水上清>胸腹水细胞>脑脊髓液>外周血	
肿瘤异质性	无法避免	影响较小

资料来源：测序中国，智银资本整理

具体来看，针对非小细胞肺癌（NSCLC），液体活检（血浆 EGFR 检测）敏感度尚不能达到组织样本检测水平，因此推荐用于晚期 NSCLC 患者，且作为不易获取 NSCLC 组织样本时的补

充手段。如可以获得病理组织时，建议优先考虑病理组织检测结果（来源：人类 EGFR 突变基因检测试剂盒（多重荧光 PCR 法）的技术审评报告，国械注准 20183400014）。所以，从目前肿瘤基因检测的临床应用来看，组织活检为主要方式，液体活检为辅助方式，二者相辅相成、互相补充。

3. 市场空间：27 亿~42 亿，年检测次数百万级可期

从目前市场来看，治疗阶段的肿瘤基因检测属于“刚需产品”，其市场规模较为稳定：全国每年新增肿瘤病例约 400 万，其中约 6%-10% 的患者会使用肿瘤基因检测产品，平均每人用于肿瘤基因检测的支出约为 8000 元。据此保守估算市场规模为 19 亿元，除此之外还有包括预防、早筛、复发监控等非刚需产品。综上，肿瘤基因检测行业市场规模为 27~42 亿元。（详见图表 3）

图表 3：肿瘤基因检测市场规模测算

	保守估计	中性估计	乐观估计	依据
新增患者				
市场渗透率	6%	8%	10%	数据参考来源：鲸准研究院
新增患者				
年检测人次	24 万	32 万	40 万	每年新增肿瘤病例约 400 万
新增患者				
市场规模	19.2 亿元	25.6 亿元	32 亿元	平均每人用于肿瘤基因检测的支出约为 8000 元
其他群体				
市场规模	8 亿元	9 亿元	10 亿元	燃石医学 2017 年收入 2 亿元，约占 20%-25%
总市场规模	27.2 亿元	34.6 亿元	42 亿元	-

智银资本制表

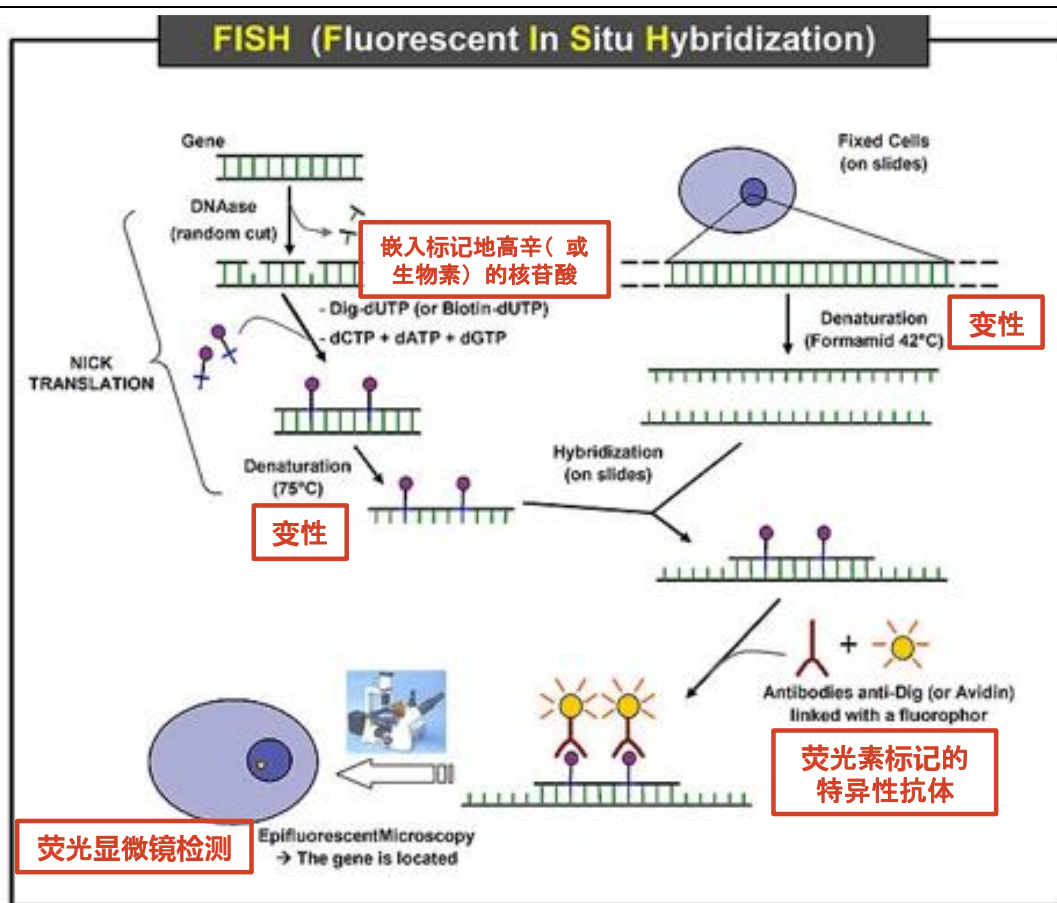
事实上，无论基于市场教育，还是基于政策导向，亦或是基于技术发展，肿瘤基因检测行业的发展潜力都非常巨大。在美国，靶向药在肿瘤患者用药结构中占比超过 50%，而中国的占比仅为 10%~20%；考虑到 2018 年 NMPA 药品和医疗器械审批制度改革、审批态度开放等积极因素，肿瘤基因检测市场将呈倍速增长，年检测次数百万级可期。

4. 技术路径

核酸分子杂交是指不同来源的核酸单链在退火时能以碱基配对的方式重新形成双链，其实质是核酸的变性与复性。现临床

应用最广泛的是荧光原位杂交（FISH）技术（如图表 4）：将用荧光素标记的 DNA 片段与染色体或细胞间期染色质杂交，用于基因定位研究，可检测特定基因片段的缺失、扩增或重排（如图表 4）。例如 2019 年 3 月发布的“乳腺癌 HER2 检测指南（2019 版）”中明确提及：推荐采用免疫组织化学（IHC）法检测 HER2 蛋白的表达水平，应用原位杂交（包括 FISH 和亮视野原位杂交）法检测 HER2 基因扩增水平。

图表 4：荧光原位杂交（FISH）技术

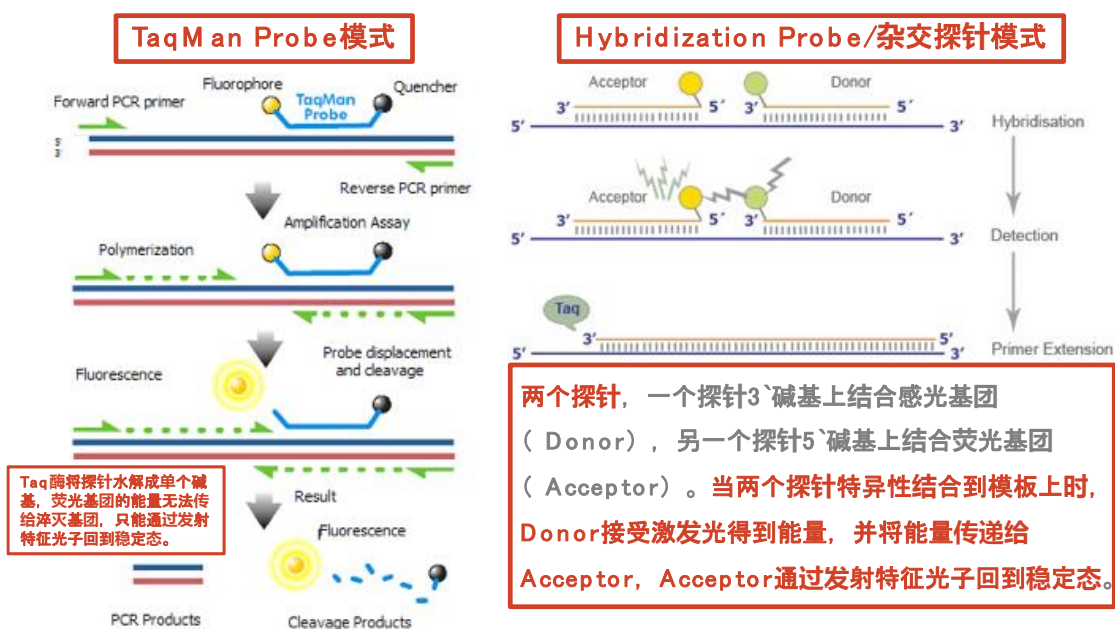


资料来源：智银资本

PCR 技术以 DNA/RNA 为模板，加入与待扩增片段两侧序

列互补的一对特异寡核苷酸链作引物 (primer), 在耐热 DNA 聚合酶的催化下, 分别合成两条新的 DNA 互补链。临床常用的 PCR 技术有实时定量 PCR (RT-qPCR, 如图表 5)、多重 PCR、ARMS-PCR 等。目前, 无论是肿瘤基因检测, 还是整个分子诊断行业, PCR 产品的占比都超过了 60%, 临床应用和市场接受度都最高。

图表 5: 实时定量 PCR (RT-qPCR) 技术

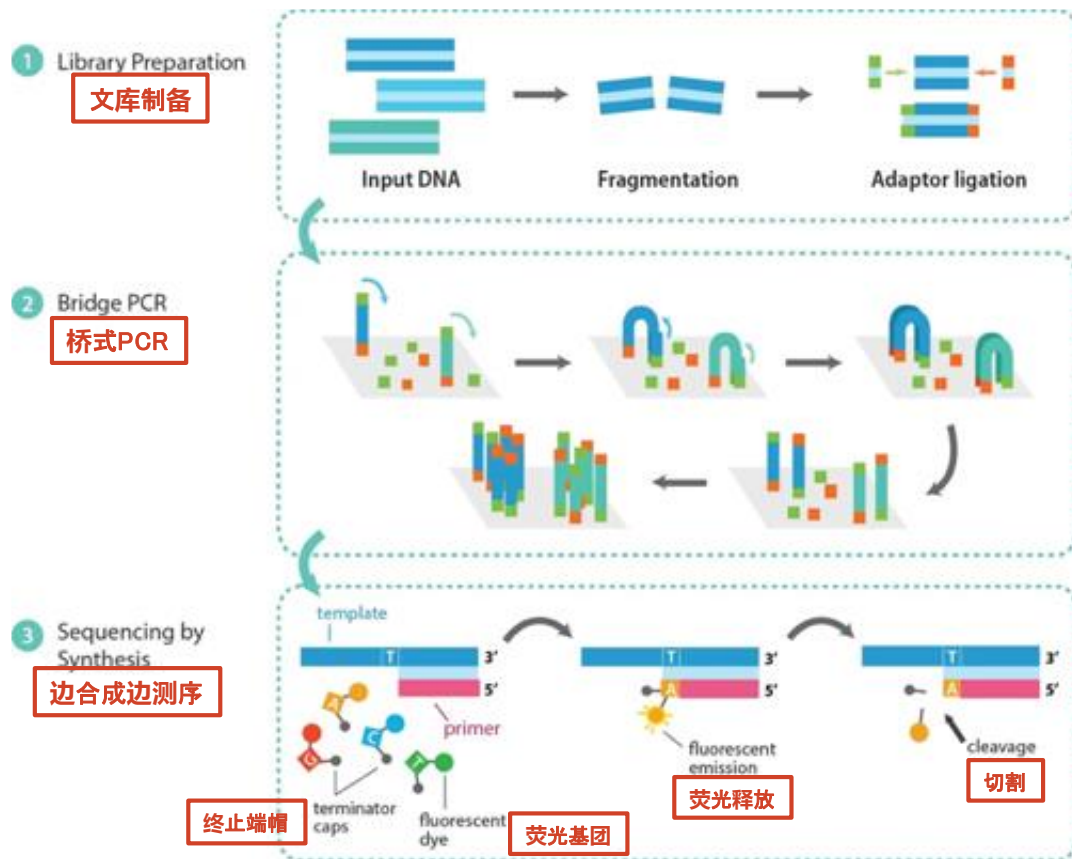


资料来源：智银资本

二代测序 (NGS) 作为新兴的分子生物学技术, 可以同时检测多个生物标志物的变异类型和变异频率, 在肿瘤的伴随诊断中具有较大优势; 但是, 不同的 NGS 技术平台对生物标志物变异类型检测的全面性和准确性也有所不同。就已获批的 5 款 NGS 肿瘤基因检测试剂盒来看, 4 款均是基于 Illumina 的技术平台 (贝瑞基因的 NextSeq CN500 延续 Illumina 的边合成边测序 (SBS)

原理，详见图表 6），1 款是基于 Thermo Fisher 的技术平台（达安基因的 DA8600 为引进 Thermo Fisher 公司的技术）；这比例与市面上测序平台的市场份额比例如出一辙。

图表 6：Illumina 的边合成边测序（SBS）技术



资料来源：智银资本

5. 商业模式：IVD 产品主导模式更有优势

目前，肿瘤基因检测公司的商业模式大致可分为两大类：IVD 产品主导模式、LDT 服务主导模式。虽说这两种模式截然不同，但并不意味销售产品与检测服务毫无交集：IVD 产品主导模式的公司也提供 LDT 服务，LDT 服务主导模式的公司也率先获得产品注册证。不仅如此，从发展趋势来看，IVD 产品和 LDT

服务的结合更是如虎添翼。

图表 7：IVD 产品主导模式和 LDT 服务主导模式对比情况

	IVD 产品主导模式	LDT 服务主导模式
核心壁垒	医疗器械产品注册证	检验实验室资质认证
主要场景	院内（病理科）	院外
技术平台	PCR 为主	NGS 为主
销售模式	直销为主	代理为主
盈利能力	较高	较低
合规性	较高	较低
代表企业	艾德生物	燃石医学
	雅康博	世和基因

资料来源：智银资本

我们认为，技术平台都相似的前提下，IVD 产品主导模式的公司更具备优势：首先，三类医疗器械产品注册证的周期较长（2 年以上）；其次，院内的渠道资源比院外的渠道资源更稳定；最后，在产品/服务的盈利能力、合规性等方面，IVD 产品都具备优势。

6. 竞争分析

基于前文分析，我们查询梳理出目前各公司的产品（肿瘤基因检测试剂盒）注册情况（截止 2019.4.1，见图表 8），并以此展

开竞争分析。

图表 8：肿瘤基因检测产品的注册情况（截止 2019.4.1）

公司名	注册证数量	其中：原位杂交类	PCR类	NGS类
厦门艾德生物医药科技有限公司	19	1	16	2
益善生物技术股份有限公司	8	8	-	-
北京金菩嘉医疗科技有限公司	8	6	2	-
北京雅康博生物科技有限公司	7	-	7	-
北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司	7	1	6	-
武汉友芝友医疗科技有限公司	7	-	7	-
广州安必平医药科技有限公司	6	6	-	-
中山大学达安基因股份有限公司	5	2	3	-
上海源奇生物医药科技有限公司	4	-	4	-
苏州工业园区为真生物医药科技有限公司	4	-	4	-
武汉海吉力生物科技有限公司	3	-	3	-
无锡市申瑞生物制品有限公司	3	-	3	-
无锡锐奇基因生物科技有限公司	3	-	3	-
北京华大吉比爱生物技术有限公司	2	-	2	-
武汉康录生物技术有限公司	2	2	-	-
广州和实生物技术有限公司	2	-	2	-
基因科技（上海）股份有限公司	2	-	2	-
江苏默乐生物科技有限公司	2	-	2	-
北京泛生子基因科技有限公司	2	-	2	-
苏州中生达麦迪分子诊断技术有限公司	1	1	-	-
上海透景生命科技股份有限公司	1	-	1	-
天津诺禾致源生物信息科技有限公司	1	-	-	1
南京世和医疗器械有限公司	1	-	-	1
广州燃石医学检验所有限公司	1	-	-	1
厦门龙进生物科技有限公司	1	1	-	-
总计	102	28	69	5

数据来源：NMPA，智银资本整理

艾德生物（A 股 300685）一家领跑，其“人类 EGFR 突变基因检测试剂盒（多重荧光 PCR 法）（国械注准 20183400014）”是首次参照“FDA 伴随诊断试剂标准”审评的 ctDNA 检测试剂盒，其产品已覆盖 PCR、NGS、FISH 三大主流技术平台。艾德生物 2018 年营收 4.39 亿元，净利润 1.27 亿元。

益善生物（新三板 430620）专注于 FISH 技术平台，其获批

的所有产品均是基于该技术平台，可谓国内“FISH 第一”。其核心技术“Surevision FISH”的探针长度大约 200bp，相较于传统 600bp 的探针，通透性更好、结合度更高；其探针为单-双链混合探针，无须预变性即能杂交反应，操作更便捷。

雅康博是国内最早致力于“癌症个体化治疗”相关分子诊断试剂研发、生产和服务的国家高新技术企业，其 PCR 产品在境内的市场份额第二（仅次于艾德生物），已占据头部医院资源，拥有全国市场网络。基于坚实的 PCR 产品基础，雅康博于 2018 年合并专注 NGS 血液检测的公司——微塞特，发力推进其 NGS 技术平台（Illumina & Thermo Fisher 双平台）的产品服务。

友芝友（新三板 837794）拥有完善的肿瘤伴随诊断产品管线，覆盖非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌三大癌种。除此之外，其还提供 CTC 检测设备、心血管药物基因检测和代谢类基因检测。

燃石医学专注于为肿瘤精准医疗提供二代基因测序产品及服务，其拥有中国第一间 CLIA 认证的 ctDNA 和肿瘤组织 NGS 实验室、首个获 NMPA 批准的肿瘤 NGS 检测试剂盒，提供 LDT 模式（临床实验室自建项目）和一站式 NGS 检测服务。2019 年 2 月，燃石医学获得 8.5 亿人民币的 C 轮融资。

世和基因致力于为临床提供切实需求的肿瘤精准检测方案，拥有 CAP & CLIA 双认证的肿瘤临床检验中心，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。

截止 2017 年，其已累积超过 60,000 例中国肿瘤 NGS 样本数据库（30000 余例为液体活检样本）。

7. 小结

基于上述阐述分析，针对肿瘤基因检测一级市场的投资策略，我们总结出以下要点：

（1）基于肿瘤基因检测必将以院内为主、合规为基础的趨勢判断，医疗器械产品注册证具有绝对的先发优势，与之对应所积累的医院渠道资源同样能成为企业的核心竞争力。

（2）组织活检仍是“金标准”，PCR 仍是肿瘤基因检测产品的主流；液体活检和 NGS 产品虽是发展趋势，但就现阶段的注册和临床推广来看，短期内合规变现能力有限。

（3）目前的肿瘤基因检测主要集中于顶部市场，如何实现市场下沉有望创造新增长点；在市场下沉过程中，PCR 产品相较于 NGS 产品在成本、技术基础和学习曲线上都具备优势。

（4）基于现阶段癌症诊疗流程，临床实际需求：伴随诊断 > 复发监控 > 预防早筛；但长远来看则相反，随着数据积累和成本下降，市场爆发潜力：预防早筛 > 复发监控 > 伴随诊断。

免责声明

本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司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。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本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。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。