

## 精准医疗趋势已至， 伴随诊断腾飞在即

### 伴随诊断市场处于起步阶段，增长迅速、持续扩容

伴随诊断是一种诊断测试，用作治疗药物的伴随，以确定治疗药物对特定人的适用性，可前瞻性地帮助预测可能的应答或严重毒性。2017年，全球伴随诊断市场规模为26.1亿美元，预计2016年到2022年的年复合增长率将达到22.78%，2017年，国内市场规模约15亿元，预计2020年将达到5.33亿美元，预计2012年到2020年年复合增长率为28%。当前伴随诊断市场处于起步阶段，增长迅速，预计未来随着新肿瘤突变发现、靶向药研发加速及新生物标志物的发现，市场将持续扩容。

### 治疗理念、监管政策、医保覆盖驱动欧美伴随诊断快速发展

欧美伴随诊断行业发展与治疗理念、审批政策和医保覆盖息息相关。美国引领精准医疗创新，治疗理念、审批政策全面领先，欧洲呈现追随趋势。精准医疗的快速发展、监管和指引的完善、医保覆盖增强，成为欧美伴随诊断快速发展的三大驱动因素。

### 伴随诊断欧美方法学趋势：PCR仍是主流，NGS后起之秀

从技术类型划分看，PCR仍为主流，占据约30%的市场份额，NGS占据约12%的市场份额。考虑到基于NGS的伴随诊断产品已纳入美国CMS报销范围，后续商保覆盖有望逐步加强，市场份额有望扩大。

### 共同研发需求决定，伴随诊断厂商与药企深度合作

靶向药和伴随诊断共同研发的需求，决定研发制药公司评估四种不同的获得伴随诊断试剂的方法：伴随诊断试剂的内部开发、与已建立的诊断公司合作、收购诊断公司和前三个方法的混合策略。以及随着合作的深入，伴随诊断+CRO的模式正在兴起。

### 投资思路

我们认为，伴随诊断投资应从产品和渠道两维度筛选投资标的，推荐艾德生物，关注华大基因、北陆药业。艾德生物拥有领先的测序技术，同时布局液体活检和高通量测序领域，预计2018-2020年EPS分别为0.88元、1.01元、1.42元，同比增长34.6%、15%和40%，当前股价对应2018-2020市盈率分别为55、48和34倍，增持评级。

### 风险分析

医保控费背景下，伴随诊断定价趋势下行超预期；伴随诊断上游设备及材料供应商涨价超预期；产品研发及商业化进度不达预期。

## 医药生物

维持

买入

贺菊颖

hejuying@csc.com.cn

15801668372

执业证书编号：S1440517050001

程培

chengpei@csc.com.cn

021-68821605

执业证书编号：S1440518110002

研究助理：袁清慧

yuanqinghui@csc.com.cn

010-85130634

发布日期：2019年03月04日

### 市场表现



### 相关研究报告

## 目录

伴随诊断行业概览 .....	1
伴随诊断：精准医疗伴侣，与靶向药/免疫药相伴相生 .....	1
伴随诊断行业起源于靶向药的诊断需求 .....	1
全球及国内市场：处于起步阶段，快速增长 .....	2
他山之石：行业发展的三大基石 .....	3
美国已经批准上市的伴随诊断试剂达 35 个 .....	3
乳腺癌和肺癌是主要适应症，与靶向治疗成熟程度和患者人群高度相关 .....	8
欧美地区伴随诊断渗透率与监管和支付高度相关 .....	8
发展驱动因素之一：与精准医疗及研发理念发展紧密相关 .....	9
发展驱动因素之二：美国引领伴随诊断监管，欧洲借鉴 .....	11
FDA 关于伴随诊断试剂的监管趋势：从鼓励联合研发到适应症拓展 .....	11
2014 年版指南：初步阐释审批和监管要求 .....	12
2016 年版指南：对靶向药-伴随诊断联合研发（Co-development）提供具体指导 .....	12
后续伴随诊断（FCD）临床试验要求发表：合理简化伴随诊断一致性评价 .....	13
2018 年版指南：鼓励伴随诊断产品扩适应症 .....	14
发展驱动因素之三：医保增加对 NGS 的覆盖 .....	14
医保覆盖基于 NGS 的伴随诊断是趋势 .....	14
伴随诊断欧美方法学趋势：PCR 仍是主流，NGS 后起之秀 .....	15
PCR 为当前主要技术类型，NGS 市场份额有望扩大 .....	15
从产业资本角度看伴随诊断 .....	17
共同研发需求决定，伴随诊断厂商与药企深度合作 .....	17
欧美代表公司：巨头布局，联合发展 .....	20
Foundation Medicine 成长史：从研发型企业成长为基于 NGS 的伴随诊断龙头 .....	20
投资思路：产品和渠道优先 .....	24
艾德生物（300685.SZ）：肿瘤测序技术领先，布局高通量测序和液体活检 .....	24
风险分析： .....	25

## 图表目录

图表 1：伴随诊断产品示意图 .....	1
图表 2：伴随诊断试剂盒开发历程 .....	2
图表 3：全球伴随诊断市场规模（亿美元） .....	2
图表 4：国内伴随诊断市场规模（亿元） .....	2
图表 5：靶向药及其伴随诊断联合上市历史 .....	3
图表 6：已获批伴随诊断产品技术类型分布 .....	4
图表 7：已获批伴随诊断产品靶点分布 .....	4
图表 8：已获批伴随诊断产品适应症分布 .....	4
图表 9：FDA 已经批准上市的伴随诊断试剂 .....	4
图表 10：伴随诊断细分市场划分（按适应症） .....	8

图表 11: 基于分子的伴随诊断试剂的相对渗透率和实验室开发的测试的使用率 .....	9
图表 12: 常见肿瘤突变及对应靶向药 .....	9
图表 13: FDA 关于伴随诊断试剂的监管历史事件 .....	11
图表 14: 靶向药-伴随诊断联合研发 (Co-development) 流程.....	13
图表 15: 克唑替尼-ALK CDx 研发案例: 从 LDT 到 PMA .....	13
图表 16: 美国全国医疗覆盖决议方案对 NDS 覆盖方案对比.....	14
图表 17: 主要保险公司伴随诊断覆盖情况 .....	15
图表 18: 伴随诊断细分市场划分 (按技术类型) .....	16
图表 19: 不同检测方法比较 .....	16
图表 20: 伴随诊断领域重要合作交易 .....	18
图表 21: 伴随诊断不同商业模式优缺点比较 .....	19
图表 22: Foundation 三大产品适用范围对比 .....	21
图表 23: 基础医学公司的治疗生态圈 .....	21
图表 24: Foundation Medicine (FMI) 历史复盘.....	22
图表 25: 测序检测服务相关公司经营及财务情况分析 (盈利预测为一致预期) .....	23
图表 26: 2013-2018 艾德生物营业收入及增速 .....	24
图表 27: 2013-2018 艾德生物归母净利润及增速 .....	24

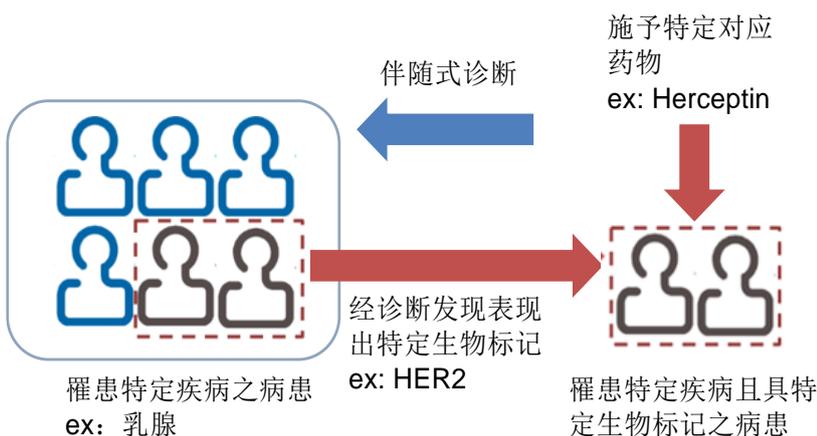
## 伴随诊断行业概览

### 伴随诊断：精准医疗伴侣，与靶向药/免疫药相伴相生

伴随诊断（Companion Diagnostics）是一种诊断测试，用作治疗药物的伴随，以确定治疗药物对特定人的适用性。

一般来说，伴随诊断是与药物共同研发的，根据受试者生物学特征，帮助选择或排除患者，使用该特定药物进行治疗试验。伴随诊断基于伴随生物标志物，可前瞻性地帮助预测可能的应答或严重毒性。伴随诊断的说明书一般需要说明与之对应的一个或多个治疗药物，以乳腺癌治疗药物赫赛汀（Herceptin）为例，其伴随诊断生物标志物为 HER2，20%-30%乳腺癌患者有 HER2 过表达，可作为乳腺癌治疗预后因子之一，赫赛汀是 HER2 单抗，用于治疗 HER2 过表达患者，总生存期长达 25.1 个月（vs 20.3 个月），因此，经诊断具有 HER2 过表达的患者使用赫赛汀有更佳疗效，目前美国已有 6 个 Herceptin 伴随诊断产品。

图表1： 伴随诊断产品示意图



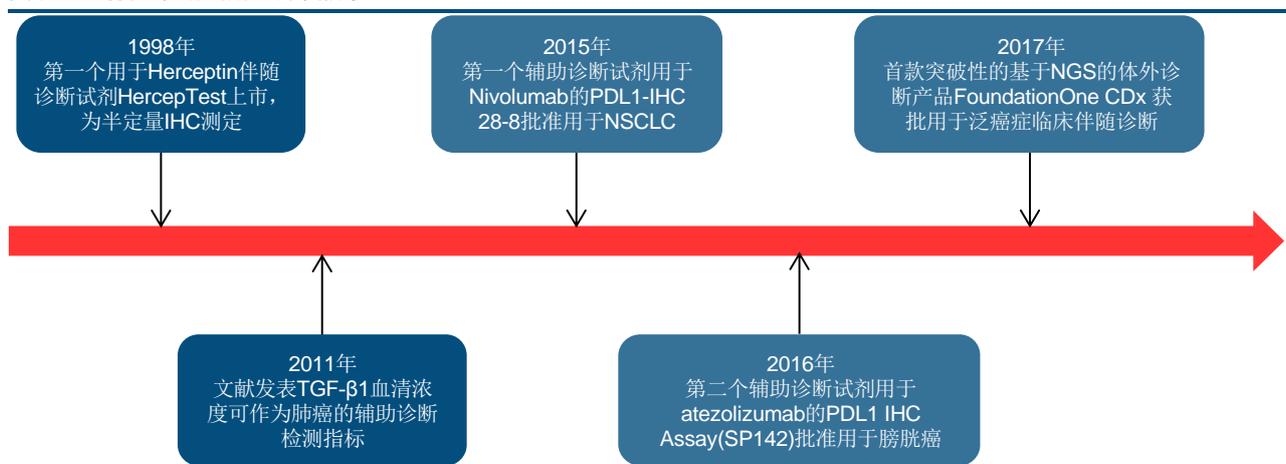
资料来源: 中信建投证券研究发展部

从适应症划分，伴随诊断市场可细分为肿瘤、心血管疾病、中枢神经系统、炎症及病毒感染。其中，肿瘤伴随诊断市场最大。从技术层面划分，伴随诊断市场可细分为免疫组化和分子诊断。其中，分子诊断将成为增长最快、市场份额最高，又可以分为 PCR、原位杂交和新一代测序。

### 伴随诊断行业起源于靶向药的诊断需求

目前已开发了多种伴随诊断试剂盒用于各类癌症生物标志物的检测，该细分市场的主要驱动力是靶向性药物研发的增长，需要相应的伴随诊断试剂盒的开发。

图表2： 伴随诊断试剂盒开发历程



资料来源: 中信建投证券研究发展部

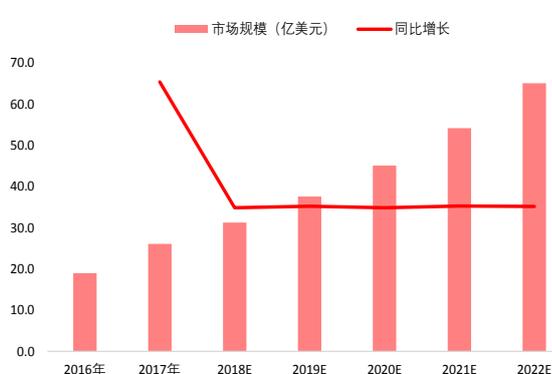
## 全球及国内市场：处于起步阶段，快速增长

据 Markets and Markets 数据，2017 年，全球伴随诊断市场规模为 26.1 亿美元，预计 2018-2022 年将达到 31.3 亿、37.6 亿、45.1 亿、54.2 亿、65.1 亿美元，2016 年到 2022 年的年复合增长率将达到 22.78%，显著高于全球 IVD 整体行业 6% 的增长速度。作为体外诊断市场发展最快的细分领域之一，伴随诊断在体外诊断市场的份额逐渐增大，伴随诊断占体外诊断市场占比由 2010 年的 2.9% 增长至 2021 年的 14%。

2017 年，国内市场规模约 15 亿元，预计 2020 年将达到 5.33 亿美元。2012 年到 2020 年年复合增长率为 28%，增速不仅高于全球水平，也显著高于国内 IVD 行业约 15% 的增速。

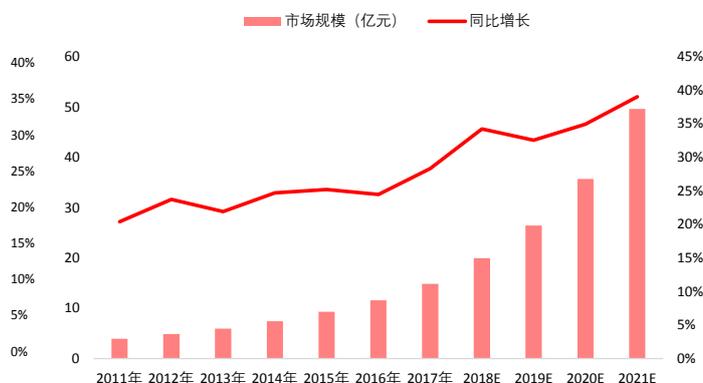
当前伴随诊断市场处于起步阶段，增长迅速，预计未来随着新肿瘤突变发现、靶向药研发加速及新生物标志物的发现，市场将持续扩容。

图表3： 全球伴随诊断市场规模（亿美元）



资料来源: MarketsandMarkets, 中信建投证券研究发展部

图表4： 国内伴随诊断市场规模（亿元）



资料来源: 医道社, 中信建投证券研究发展部

## 他山之石：行业发展的三大基石

欧美伴随诊断行业发展与治疗理念、审批政策和医保覆盖息息相关。美国引领精准医疗创新，治疗理念亦最先切换至个体化诊疗，审批政策上采取治疗药物与其伴随诊断同步审评，药审和器审合作审批的形式。欧洲在精准医疗领域呈现追随趋势，但历史原因其药品审评与诊断审评分由两个部门负责，协同性有待整合。从医保覆盖看，2018年美国CMS已确定覆盖NGS伴随诊断，欧洲各国则有差异化政策，其中法国医保覆盖最全面，英国和意大利覆盖较少。

### 美国已经批准上市的伴随诊断试剂达 35 个

截至2018年12月，FDA批准的伴随诊断产品一共有35个。从靶点分布看，HER2伴随诊断是首个伴随诊断产品，且数量最多，达到10个，其次是EGFR、ALK等常见肺癌伴随诊断，从适应症来看，乳腺癌和非小细胞肺癌是主要适应症，对应伴随诊断数量分别是11个、8个，从技术分类看，PCR和IHC仍是主流技术，近三年NGS产品发展较快，2016年首个NGS伴随诊断产品上市，截至2018年12月，已有4个产品获得FDA批准。

图表5：靶向药及其伴随诊断联合上市历史



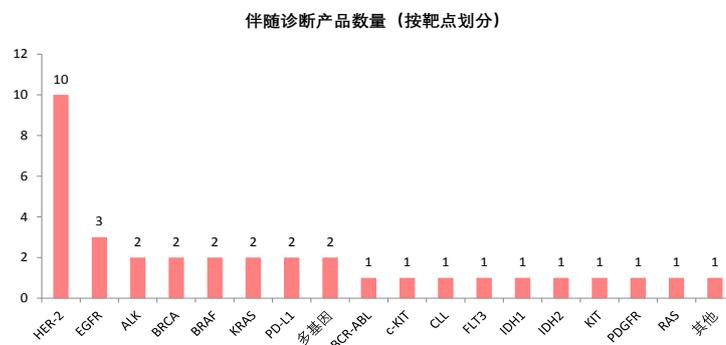
资料来源: FDA, 中信建投证券研究发展部

图表6： 已获批伴随诊断产品技术类型分布



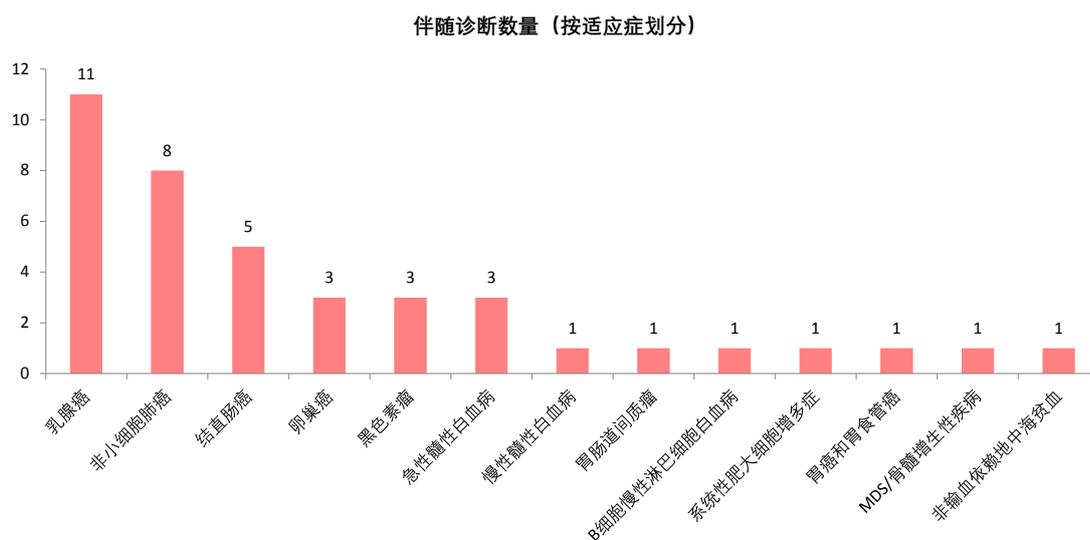
资料来源:FDA, 中信建投证券研究发展部

图表7： 已获批伴随诊断产品靶点分布



资料来源:FDA, 中信建投证券研究发展部

图表8： 已获批伴随诊断产品适应症分布



资料来源:FDA, 中信建投证券研究发展部

图表9： FDA 已经批准上市的伴随诊断试剂

靶点	伴随诊断名称	生产厂商	对应药品名称	FDA 批准时间	技术分类	可评价临床数
ALK	VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay	Ventana Medical Systems, Inc.	非小细胞肺癌 •Zykadia (ceritinib) •Xalkori (crizotinib) •Alecensa (alectinib)	11/06/2017	IHC	343
	Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit	Abbott Molecular, Inc.	非小细胞肺癌 •Xalkori (crizotinib)	08/26/2011	ISH	136

请参阅最后一页的重要声明

BCR-A MRDx BCR-ABL Test	MolecularMD Corporation	慢粒白血病	12/22/2017	PCR	215/163
BL		•Tasigna (nilotinib)			
BRCA BRACAnalysis CDx	Myriad Genetic Laboratories, Inc.	乳腺癌	10/16/2018	PCR	137
		•Lynparza (olaparib)			
		•Talzena (talazoparib)			
		卵巢癌			
		•Lynparza (olaparib)			
		•Rubraca (rucaparib)			
FoundationFocus CDxBRCA Assay	Foundation Medicine, Inc.	卵巢癌	12/19/2016	NGS	123
		•Rubraca (rucaparib)			
BRAF THXID BRAF Kit	bioMerieux Inc.	黑色素瘤	05/29/2013	PCR	237/322
		•Braftovi (encorafenib) in combination with Mektovi (binimetinib)			
		•Mekinist (tramatenib)			
		•Tafinlar (darafenib)			
cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test	Roche Molecular Systems, Inc.	黑色素瘤	08/17/2011	PCR	449
		•Zelboraf (vemurafenib)			
		•Cotellic (cobimetinib) in combination with Zelboraf (vemurafenib)			
c-KIT Dako c-KIT pharmDx	Dako North America, Inc.	胃肠肿瘤	06/27/2005	IHC	179
		•Gleevec (imatinib mesylate)			
		•Glivec (imatinib mesylate)			
CLL Vysis CLL FISH Probe Kit	Abbott Molecular, Inc.	B 细胞慢淋白血病	04/11/2016	FISH	106
		•Venclexta (venetoclax)			
EGFR theascreen EGFR RGQ PCR Kit	Qiagen Manchester, Ltd.	非小细胞肺癌	09/27/2018	PCR	264
		•Iressa (gefitinib)			
		•Gilotrif (afatinib)			
		•Vizimpro (dacomitinib)			
cobas EGFR Mutation Test v2	Roche Molecular Systems, Inc.	非小细胞肺癌	08/22/2018	PCR	134
		•Tarceva (erlotinib)			
		•Tagrisso (osimertinib)			
		•Iressa (gefitinib)			
Dako EGFR pharmDx Kit	Dako North America, Inc.	结直肠癌	09/27/2006	IHC	577
		•Erbix (cetuximab)			
		•Vectibix (panitumumab)			
FLT3 LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay	Invivoscribe Technologies, Inc.	急性髓性白血病	04/28/2017	PCR	1058
		•Rydapt (midostaurin)			
		•Xospata (gilterinib)			
HER-2 INFORM HER-2/neu	Ventana Medical Systems, Inc.	乳腺癌	12/30/1997		
		•Herceptin (trastuzumab)			

PathVysion HER-2 DNA Probe Kit	Abbott Molecular, Inc.	乳腺癌	12/11/1998	ISH	
		•Herceptin (trastuzumab)			
PATHWAY anti-Her2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	Ventana Medical Systems, Inc.	乳腺癌	11/28/2000	IHC	
		•Herceptin (trastuzumab)			
InSite Her-2/neu KIT	Biogenex Laboratories, Inc.	乳腺癌	12/22/2004	IHC	352
		•Herceptin (trastuzumab)			
SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	Life Technologies Corporation	乳腺癌	07/12/2011	ISH	206
		•Herceptin (trastuzumab)			
Bond Oracle HER2 IHC System	Leica Biosystems	乳腺癌	04/18/2012	IHC	428
		•Herceptin (trastuzumab)			
HER2 CISH pharmDx Kit	Dako Denmark A/S	乳腺癌	11/30/2011	FISH	348
		•Herceptin (trastuzumab)			
INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Ventana Medical Systems, Inc.	乳腺癌	06/14/2011	ISH	
		•Herceptin (trastuzumab)			
HER2 FISH pharmDx Kit	Dako Denmark A/S	乳腺癌	10/30/2006	FISH	122
		•Herceptin (trastuzumab)			
		•Perjeta (pertuzumab)			
		•Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)			
		胃癌及食管癌			
		•Herceptin (trastuzumab)			
HercepTest	Dako Denmark A/S	乳腺癌	11/26/2013	IHC	
		•Herceptin (trastuzumab)			
		•Perjeta (pertuzumab)			
		•Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)			
		胃癌及食管癌			
		•Herceptin (trastuzumab)			
IDH1 Abbott RealTime IDH1	Abbott Molecular, Inc.	急性髓性白血病	07/20/2018	PCR	174
		•Tibsovo (ivosidenib)			
IDH2 Abbott RealTime IDH2	Abbott Molecular, Inc.	急性髓性白血病	08/01/2017	PCR	199
		•Idhifa (enasidenib)			
KIT KIT D816V Mutation Detection by PCR for Gleevec Eligibility in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM)	ARUP Laboratories, Inc.	系统性肥大细胞增多症			
		•Gleevec (imatinib mesylate)			
KRAS cobas KRAS Mutation Test	Roche Molecular Systems, Inc.	结直肠癌	05/07/2015	PCR	461
		•Erbix (cetuximab)			
		•Vectibix (panitumumab)			
therascreen KRAS RGQ PCR Kit	Qiagen Manchester, Ltd.	结直肠癌	07/06/2012	PCR	453
		•Erbix (cetuximab)	05/23/2014		453
		•Vectibix (panitumumab)			

PDGFR	PDGFRB FISH for Gleevec Eligibility in Myelodysplastic Syndrome / Myeloproliferative Disease (MDS/MPD)	ARUP Laboratories, Inc.	骨髓增生综合征 •Gleevec (imatinib mesylate)		
PD-L1	PD-L1 IHC 22C3 phamDx	Dako North America, Inc.	非小细胞肺癌, 胃或胃食管结合部腺癌, 子宫颈癌, 尿路上皮癌 •Keytruda (pembrolizumab)	08/16/2018	IHC 220
	PD-L1 (SP142)	Ventana Medical Systems, Inc.	非小细胞肺癌, 尿路上皮癌 •Tecentriq (atezolizumab)	05/18/2016	IHC 310
RAS	Praxis Extended RAS Panel	Illumina, Inc.	结直肠癌 •Vectibix (panitumumab)	06/29/2017	NGS 528
多基因	FoundationOne CDx	Foundation Medicine, Inc.	非小细胞肺癌 •Gilotrif (afatinib) •Iressa (gefitinib) •Tarceva (erlotinib) •Tagrisso (osimertinib) •Alecensa (alectinib) •Xalkori (crizotinib) •Zykadia (ceritinib) •Tafinlar (dabrafenib) in combination with Mekinist (trametinib) 黑色素瘤 •Tafinlar (dabrafenib) •Zelboraf (vemurafenib) •Mekinist (trametinib) or Cotellic (cobimetinib) in combination with Zelboraf (vemurafenib) 乳腺癌 •Herceptin (trastuzumab) •Perjeta (pertuzumab) •Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine) - 结直肠癌 •Erbix (cetuximab) •Vectibix (panitumumab) 卵巢癌 •Rubraca (rucaparib)	11/30/2017	NGS 282/312...
多基因	Oncomine Dx Target Test	Life Technologies Corporation	非小细胞肺癌 •Tafinlar (dabrafenib) •Mekinist (trametinib) •Xalkori (crizotinib) •Iressa (gefitinib)	06/22/2017	NGS

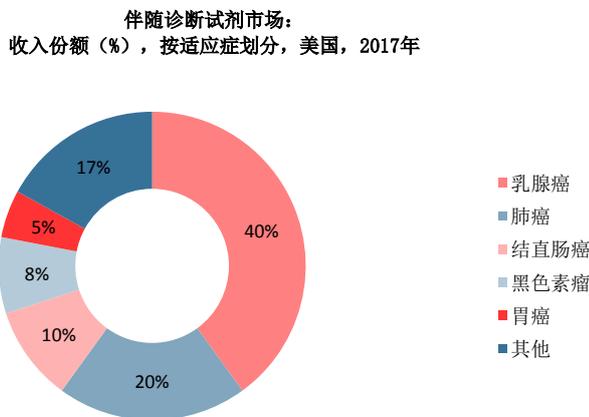
其他	FerriScan	Resonance Health	非输血依赖型地中海贫血	01/28/2005
		Analysis Services Pty Ltd	•Exjade (deferasirox)	

资料来源: FDA, 中信建投证券研究发展

## 乳腺癌和肺癌是主要适应症，与靶向治疗成熟程度和患者人群高度相关

乳腺癌和肺癌是主要适应症，与靶向治疗成熟程度和患者人群高度相关。根据 KOL Opinions 的调查，乳腺癌应用占伴随诊断应用的约 40%，是最大的应用场景，其次是肺癌约占 20%，结直肠癌约 10%，胃癌约 5%，黑色素瘤 8%。伴随诊断市场与靶向药的普及率及患病人数高度相关，其中美国乳腺癌新发患者超 26 万人，适应症有两大成熟靶点，分别为 HER-2 和 BRCA，其中 BRCA 基因检测已被多个主流保险公司覆盖，HER-2 突变率在 20%-30%，该靶点有两大明星药品 Herceptin 和 Perjeta，突变率高、药品疗效好，患者检测意愿较高。美国新发肺癌患者超 22 万人，其中约 85% 为非小细胞肺癌，该适应症有多个成熟靶点，如 EGFR、ALK、ROS-1 等，靶向治疗普及率高。

图表10：伴随诊断细分市场划分（按适应症）

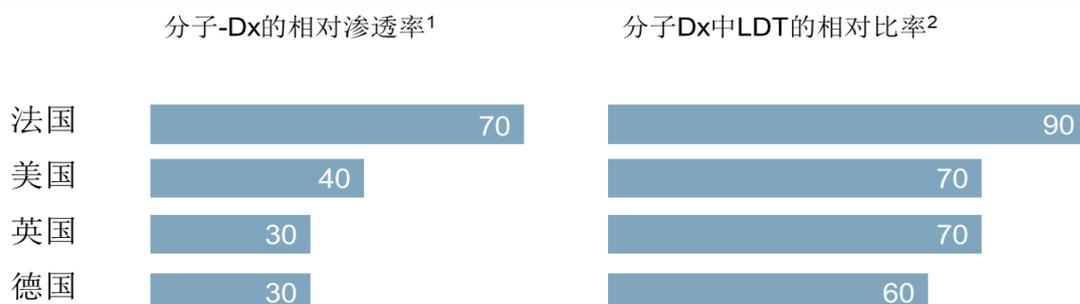


资料来源:KOL, 中信建投证券研究发展部

## 欧美地区伴随诊断渗透率与监管和支付高度相关

根据麦肯锡的一项调研，由于报销和监管差异，不同地区分子测试的使用和采用存在显著差异。在法国等市场上的广泛采用推动了政府对分子诊断的资助。在学术医疗中心内，由监管环境驱动的几个地区的实验室开发测试（LDTs）使用率相对较高。

伴随诊断的渗透率与监管和支付高度相关，例如法国，政府对分子诊断资助较高，伴随诊断相对渗透率高达 70%，而在报销严格的英国、德国，相对渗透率仅 30%。

**图表11： 基于分子的伴随诊断试剂的相对渗透率和实验室开发的测试的使用率**


1 根据客户访谈/调查得出

2 根据客户访谈/调查得出，美国LDTs定义为非FDA批准项目，但CLIA免除。欧盟和亚太地区LDTs定义为没有经过临床验证的测试。

资料来源:McKinsey, 中信建投证券研究发展部

## 发展驱动因素之一：与精准医疗及研发理念发展紧密相关

1998 年赫赛汀伴随诊断商业化的成功，开启了靶向药及伴随诊断快速发展时代，截至 2018 年 12 月，经过 FDA 认证或批准的伴随诊断产品已有 35 个，肿瘤靶向治疗成为主流，其中，以乳腺癌和肺癌应用最多。伴随诊断的发展与精准医疗和“靶向药+伴随诊断”共同研发理念的发展紧密相关。

**图表12： 常见肿瘤突变及对应靶向药**

部位	发病数 (中国,2015)	死亡数 (中国,2015)	常见突变	已上市靶向药
肺	733.3	610.2	EGFR	吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、奥希替尼、阿法替尼
			ALK	阿来替尼、克唑替尼、布格替尼、塞瑞替尼
			ROS1	克唑替尼、布格替尼
			MET	克唑替尼
			BRAF	达拉非尼
			MEK	曲美替尼
			VEGFR2	阿帕替尼
胃	679.1	498	KIT、PDGFR β、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
			ABL、PDGFR、KIT	伊马替尼
			PDGFRα/β、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
			RET	
食管	478	375.1	EGFR	吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、奥希替尼
			KIT、PDGFR β、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
			ABL、PDGFR、KIT	伊马替尼

			PDGFR $\alpha/\beta$ 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
			RET	
肝	466	422.1	KIT、PDGFR $\beta$ 、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
			KIT、VEGFR、PDGFR、RAF	索拉非尼
			VEGFR2	乐伐替尼
结直肠	376.3	191.1	KIT、PDGFR $\beta$ 、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼、呋喹替尼
乳腺	272.4	70.7	CDK4、CDK6	帕博西尼、瑞博西尼
			HER2	来那替尼、拉帕替尼、吡咯替尼
			EGFR	拉帕替尼
			mTOR	依维莫司
			BRAF	达拉非尼
			MEK	曲美替尼
其他	178.2	94	BRAF	维莫非尼
			HDAC	帕比司他
			蛋白酶	卡非佐米、伊沙佐米
			PARP	尼拉帕尼、奥拉帕尼、瑞卡帕布
脑, 中枢神经	101.6	61	GD-2、VEGF	无获批的小分子药
子宫颈	98.9	30.5	PD-1	无小分子靶向药
甲状腺	90.1	6.8	EGFR、RET、VEGFR2	凡德他尼
			FLT3、KIT、MET、RET、VEGFR2	卡博替尼
			VEGFR2	乐伐替尼
			KIT、VEGFR、PDGFR、RAF	索拉非尼
胰腺	90.1	79.4	mTOR	依维莫司
			EGFR	厄洛替尼
			PDGFR $\alpha/\beta$ 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
			RET	
淋巴瘤	88.2	52.1	BTK	依鲁替尼、Acalabrutinib
			HDAC	罗米地辛、伏立诺他、贝利司他
			PI3K $\delta$	艾地利西
			蛋白酶	硼替佐米、伊沙佐米
膀胱	80.5	32.9	PD-1	无小分子靶向药
白血病	75.3	53.3	KIT	伊马替尼
			PDGFR	伊马替尼
			ABL	伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼、普纳替尼
			FGFR1/2/3	普纳替尼
			VEGFR2	普纳替尼
			FLT3	普纳替尼、米哌妥林
			BTK	依鲁替尼
			PI3K $\delta$	艾地利西
			BCL2	维特克拉
肾	66.9	23.4	VEGFR2	乐伐替尼

VEGFR、PDGFR、KIT	帕唑帕尼
KIT、PDGFR、RAF、VEGFR	索拉非尼
PDGFR $\alpha/\beta$ 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	RET
RET	
KIT、PDGFR $\beta$ 、VEGFR1/2/3	阿昔替尼
mTOR	依维莫司、替西罗莫司
FLT3、KIT、MET、RET、VEGFR2	卡博替尼

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 发展驱动因素之二：美国引领伴随诊断监管，欧洲借鉴

在美国，食品与药品管理局 FDA 通过其下属单位医疗器械和辐射健康中心（CDRH）批准体外诊断试剂（IVD）试验中的伴随药物试剂和补充药物试剂。FDA 批准是保证了体外诊断产品分析和临床验证的可靠性，实际治疗参考诊断的说明书。美国（FDA）自 1975 年以来一直兼顾负责医疗器械的批准，但在欧盟，医疗器械的监管有与药品监管是分开的，欧盟的药品管理局 EMA 仅对药品负责，在欧盟 28 个成员国中，只有少数国家药品管理机构也负责监管诊断产品。在欧洲，诊断产品要求发起人拥有一个“CE”标识，CE 标识表明该产品已经过评估并符合欧盟的安全、健康和环境保护标准要求。

然而，现在有一种颁布新指导文件的势头，欧盟一直在改革其体外诊断（IVD）的规则，特别是伴随诊断，以使其更符合国际公认的标准。随着越来越多的联合开发和越来越复杂的诊断分析技术，新指导文件的颁布可能整合诊断和治疗两条路径。2017 年 4 月，欧洲议会通过了 IVDs 和医疗器械的立法。诊断法规将在 2022 年完全起效，其中对于医疗器械的将在 2020 年完全起效，在全球协调工作组（GHTF）和国际医疗器械监管机构论坛（IMDRF）的指导下，新法规与国际规则更为一致，CDx 的审评需要咨询 EMA。然而，与欧洲以外的国家和地区不同，欧盟已经决定尽管新的技术，例如药物基因组学检测，监管要求与药品的监管要求越来越重叠，也不应该由负责药品许可的监管机构进行最终控制。

### FDA 关于伴随诊断试剂的监管趋势：从鼓励联合研发到适应症拓展

美国承担伴随诊断试剂监管职责的主要部门有 CDRH（器械和辐射健康中心）、CBER（生物制品评价和研究中心）、CDER（药品评价和研究中心）以及 NCTR（国家毒理学研究中心）。

**图表13： FDA 关于伴随诊断试剂的监管历史事件**

时间	事件
1998 年	赫赛汀的上市，首个伴随诊断产品获批
2002 年	CDER 开展“基因组数据自愿捐献计划”，CDRH 成立体外诊断试剂安全评价办公室；NCTR 建立了生物信息学卓越中心、功能基因组学中心及结构基因组学中心。FDA 开始重视个体化药物和伴随诊断试剂的监管问题并开始监管策略探索
2003 年	“人类基因组计划”提前完成
2004 年	CDER 的临床药理学办公室内部成立了基因组学与靶向性治疗小组

时间	事件
2006年	NCTR 的药物基因组学与分子流行病学部并入新成立的个性化营养与医学部
2009年	CDRH 设立个性化医学职位
2010年	CBER 组建基因组学安全性评估团队
2011年	CDRH、CBER、CDER 及医疗产品和烟草办公室四部门联合建立药物与诊断国际合作中心；CBER 成立个性化医学部；CDRH、CBER 及 CDER 三部门联合发布《体外伴随诊断试剂指导原则草案》，成为国际上第一个针对伴随诊断试剂监管的指导原则
2012年	NCTR 的系统生物学部门重新组建三个分支小组，分别是生物标志物与替代模型小组、创新性安全与技术小组以及个性化医学小组
2014年	FDA 发布《体外伴随诊断试剂指导原则》
2016年	FDA 发布《体外伴随诊断试剂与治疗药物联合开发指导原则草案》
2018年	FDA 发布伴随诊断产品拓展适应症的指南

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 2014 年版指南：初步阐释审批和监管要求

2014 年版指导原则是 FDA 首次正式发布伴随诊断研发指导，目标人群包括计划研发个性化药物的药企和伴随诊断企业。该指导原则的发布使得伴随诊断产品研发有了明确的审评依据，激发了企业研发热情，加速了伴随诊断产品研发和上市。

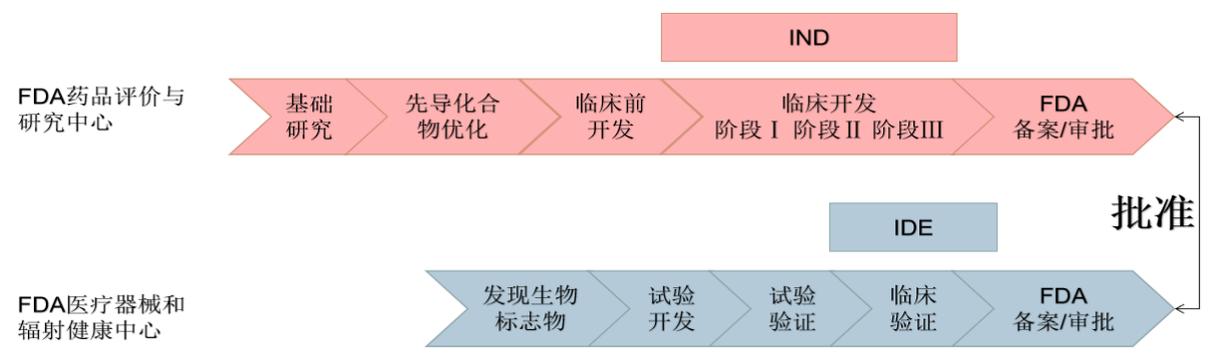
指导原则的内容从伴随诊断试剂的背景、伴随诊断试剂的定义与用途、个性化药物及其伴随诊断试剂的审查及批准、研究性应用以及伴随诊断试剂说明书等五个方面提出监管意见，指导原则明确了伴随诊断试剂的定义，阐述了 FDA 监管伴随诊断试剂的理由及意义，正式阐明 FDA 的立场，即在大多数情况下，个性化药物及其伴随诊断试剂标识的预期用途应同步获批，为行业从业者与监管人员提供上市前监管途径与 FDA 强制监管措施等方面的指导性意见。

## 2016 年版指南：对靶向药-伴随诊断联合研发（Co-development）提供具体指导

2016 年 7 月，FDA 发布了覆盖范围更广、更详细的《体外伴随诊断试剂与治疗药物联合开发指导原则草案》并公开征集反馈意见。新指导原则在前一个指导原则的基础上，更侧重对“个性化药物-伴随诊断试剂”联合研发的实践应用提供具体的指导性意见，内容涉及联合研发与同步获批的通用原则。此外，新指导原则额外增加四个附录，分别是联合研发流程中的关键问题、样本处理注意事项、上市前审批所需的生物研究检测信息以及批准信。明确 Co-development 研发要点包括：①开发具有相互依赖用途的成对治疗产品和诊断装置（例如，一种药物对应一种伴随诊断试剂）；②明确在药物开发过程中，生物标记物发现和测试开发可以在任何时开始；③药物临床用途和新伴随诊断产品的安全性和有效性通常在同一临床试验中得到证实；④联合研发的目标是同时批准药物和诊断。

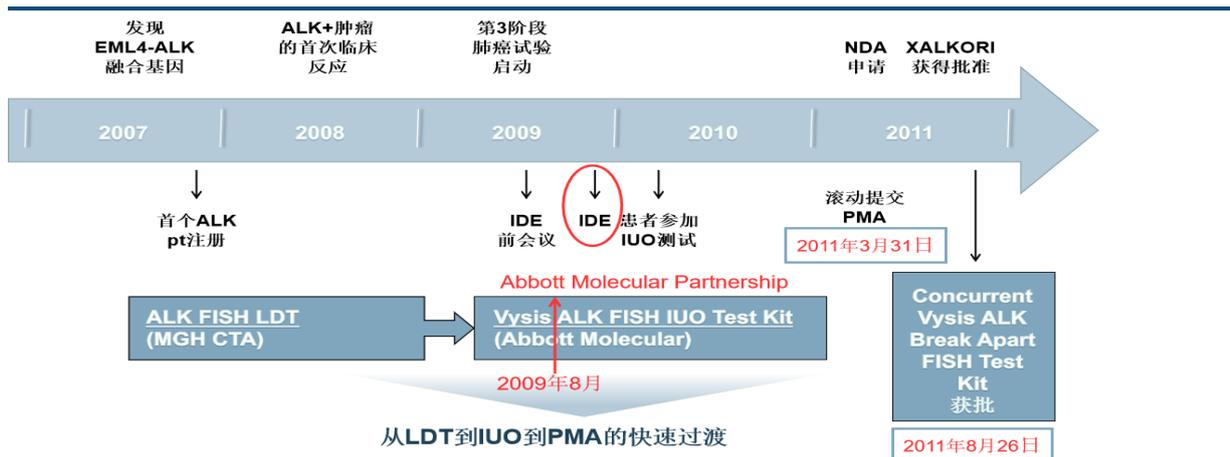
2016 年版指南对 2014 年版指南进行了重要补充，尤其是对靶向药-伴随诊断联合研发进行了具体指导，为联合研发提供了便利，加速了联合研发产品上市。

图表14：靶向药-伴随诊断联合研发（Co-development）流程



资料来源: 中信建投证券研究发展部

图表15：克唑替尼-ALK CDx 研发案例：从 LDT 到 PMA



资料来源: FDA, 中信建投证券研究发展部

## 后续伴随诊断（FCD）临床试验要求发表：合理简化伴随诊断一致性评价

2016年，FDA工作人员在 STATISTICS IN BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH 发表关于后续伴随诊断如何进行一致性评价的论文，成为后续伴随诊断研发的重要指导，该论文也成为 FoundationOne CDx 重要参考指导之一。

论文中提到三种评价方案：

第一种方法，后续伴随诊断厂商进行一项新的临床试验，同时评估治疗产品和后续伴随诊断。然而，鉴于治疗产品的功效已经在原始临床试验中得到证实，治疗产品公司不太可能希望进行新的临床试验，因此这种方法实际上比较少用。

第二种方法，后续伴随厂商重新测试来自原始临床试验的患者样品，以确定由后续伴随诊断定义的患者生物标志物状态。这种方法后续伴随诊断重新测试足够数量的标准伴随诊断阴性患者样本，以评估二者之间的阳性（PPA）和阴性百分比的一致性（NPA）。这种方法需要 FCD 厂商能够获得原始试验患者样本和所有患者数据，包括临床结果、患者的 CCD 测试结果和基线特征，但现实中往往由于患者意愿、样本历史久远导致测试噪音较大、样本缺失等原因而难以执行。

第三种方法，外部一致性研究。所谓的外部一致性研究（后称一致性研究）是在直接评估后续伴随诊断目标人群疗效不可行时，进行外部一致性研究，目标人群同时进行后续伴随诊断和标准伴随诊断测试，在一致性研究中，评估后续伴随诊断和标准伴随诊断之间的一致性，可能的话，使用统计模型间接评估目标群体中治疗产品的假设功效。

**2016 年对后续伴随诊断研发指导论文的发表，为后续伴随诊断产品研发提供了便利。**

### 2018 年版指南：鼓励伴随诊断产品扩适应症

2018 年版指南补充伴随诊断产品拓展适应症要点，包括①是否可以定义特定组或类的肿瘤治疗产品，对伴随诊断识别适当的患者群体以进行潜在治疗；②是否能够以伴随诊断检测的方式详细了解 a) 与伴随诊断一起使用的特定组或类的肿瘤治疗产品的作用机制和 b) 治疗产品与生物标志物之间的相互作用、突变水平；③对于相同的生物标志物指示，临床经验是否足够；④是否已经在通知该适应症的生物标志物的范围内证明了伴随诊断的分析有效性；⑤伴随诊断的临床有效性是否已经被对应适应症中的治疗产品证明。

**2018 年版指南，鼓励伴随诊断产品进行跨癌种适应症研发。**

## 发展驱动因素之三：医保增加对 NGS 的覆盖

### 医保覆盖基于 NGS 的伴随诊断是趋势

2018 年 3 月 16 日，美国 CMS（医疗保险和医疗补助服务中心）出台了最终的全国医疗覆盖决议（National Coverage Determination），对于符合条件的癌症患者进行 FoundationOne CDx（Foundation Medicine 公司获得美国 FDA 批准的伴随诊断试剂盒）的保险覆盖。随后，Thermo Fisher 官网宣布，旗下的 OncoPrint Dx Target Test 也获得 CMS 认可进入 NCD 产品列表。

**图表 16：美国全国医疗覆盖决议方案对 NDS 覆盖方案对比**

	初步草案	最终方案
发布时间	2017 年 11 月	2018 年 3 月

	初步草案	最终方案
覆盖的患者	第IV期转移性、复发性癌症患者	第III期和IV期、转移性、复发性或难治性癌症
FICDx 的覆盖面	覆盖五种实体瘤，包括非小细胞肺癌，结直肠癌，乳腺癌，卵巢癌和黑色素瘤	覆盖所有实体瘤
重复检测	不包括	当治疗医师发现患者有新的原发灶并且患者符合临床标准时，覆盖重复检测
临床限制	FDA 批准的基因组和分子癌症检测	无限制

资料来源：CMS, 中信建投证券研究发展部

**图表17： 主要保险公司伴随诊断覆盖情况**

医保覆盖	NGS	HER-2 (PCR/IHC)	BRCA (PCR/IHC)	EGFR (PCR/IHC)	ALK (PCR/IHC)
CMS	●	○	◐	○	○
Kaiser Permanente	○	○	○	○	○
Blue Cross Blue Shield	◐	◐	◐	◐	◐
United Healthcare	●	○	◐	●	○
Aetna	◐	◐	◐	◐	◐
Cigna	◐	○	◐	○	○
Highmark	○	○	◐	○	○

资料来源:CMS, Kaiser, Blue Cross Blue Shield, United Healthcare, Aetna, Cigna, Highmark 中信建投证券研究发展部

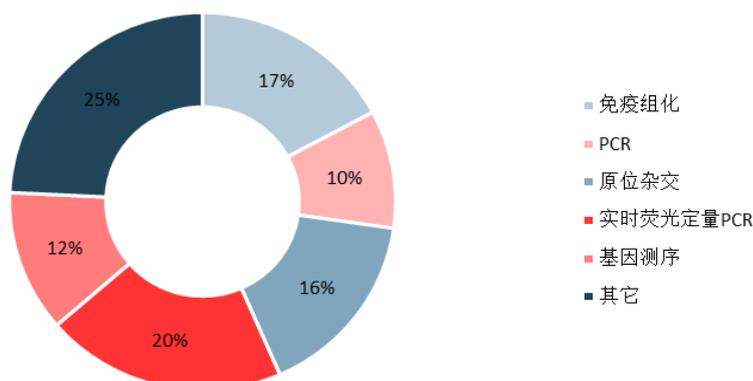
## 伴随诊断欧美方法学趋势：PCR 仍是主流，NGS 后起之秀

### PCR 为当前主要技术类型，NGS 市场份额有望扩大

从技术类型划分看，PCR 仍为主流，PCR 及实时荧光定量 PCR 占据约 30% 的市场份额，免疫组化（IHC）占据约 17% 的市场份额，原位杂交（ISH）占据约 16% 的市场份额，基因测序占据约 12% 的市场份额。考虑到基于 NGS 的伴随诊断产品已写入美国国家医疗覆盖决定（NCD），纳入 CMS 报销范围，后续商保覆盖有望逐步加强，市场份额有望扩大。

图表18： 伴随诊断细分市场划分（按技术类型）

伴随诊断试剂市场：  
收入份额（%），按技术划分，美国，2017



资料来源:KOL, 中信建投证券研究发展部

图表19： 不同检测方法比较

检测方法	不同突变类型			
	点突变	插入/缺失	拷贝数变异	染色体重排
FISH (ALK、CLL、HER-2)	×	×	√	√
IHC (ALK、c-KIT、EGFR、HER-2、PD-L1)	×	×	√	√
PCR (BCR-ABL、BRCA、BRAF、EGFR、FLT3、IDH1、IDH2、KRAS)	已知突变	已知突变	×	RNA 未知突变位点
NGS (BRCA、RAS、多基因)	√	√	√	√

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 从产业资本角度看伴随诊断

### 共同研发需求决定，伴随诊断厂商与药企深度合作

靶向药和伴随诊断共同研发的需求，决定研发制药公司评估四种不同的获得伴随诊断试剂的方法：伴随诊断试剂的内部开发，与已建立的诊断公司合作，收购诊断公司和前三个方法的混合策略。以及随着合作的深入，伴随诊断+CRO 的模式正在兴起。

#### 1) 药企内部开发

伴随诊断的内部开发适用于在公司范围内拥有重要诊断部门的药物开发者，一个众所周知的例子是罗氏，它通过和罗氏诊断的研发合作对药品研发起到了重要作用。罗氏集合了多个诊断平台，比如分子诊断学（Roche Molecular），解剖病理学（Ventana Medical Systems）和免疫学（Roche Professional），以满足罗氏制药公司以及其他药物开发商的需求。还有另外两个公司有相似的公司结构：诺华和雅培。随着最近诺华诊断的脱离和 Abbvie 从 Abbott Diagnostics 的剥离，诺华和 Abbvie 的药物开发团队将在未来与诊断公司继续合作。

#### 2) 与已建立的诊断公司合作

罗氏子公司基因泰克与加拿大的 Xenon 制药公司合作开发用于治疗疼痛的化合物和诊断方法。根据协议条款，基因泰克（拥有化合物的独家许可和任何诊断的非独家权利）将支付未公开的前期费用和研究经费，Xenon 有资格获得研发和商业化里程碑费用(Commercialization Milestone Payments)，加上特许权使用费总额共计 6.46 亿美元。

针对 Keytruda，默沙东合作开发新型伴随诊断，与 Foundation Medicine 宣布合作，开发抗 PD-1 肿瘤疗法 Keytruda（pembrolizumab）的伴随诊断（Companion Diagnostics, CDx）测试。Foundation Medicine 是一家致力于癌症护理的分子信息公司，通过深入了解导致每位患者癌症的基因组变化来寻求治疗方法。此次合作将围绕 FDA 批准的 FoundationOne CDx 综合基因组分析测试（comprehensive genomic profiling）开发泛癌伴随诊断，测量微卫星不稳定性（MSI）、肿瘤突变负荷（TMB）和其他潜在新型生物标志物。

2018 年 4 月 13 日，百时美施贵宝公司(BMS)和 Illumina 公司宣布合作，将利用 Illumina 的新一代测序(NGS)技术来开发并在全球推广体外诊断（IVD）检测，以支持百时美施贵宝的肿瘤学产品线。两家公司计划开发 TruSight Oncology 500 检测的诊断版本，以测定潜在预测性的基因组生物标记，包括大多数已知的肿瘤疗法生物标记，包括适用于免疫疗法的 TMB 和微卫星不稳定性。

#### 3) 收购诊断公司

随着诊断（器械）领域的兼并，拥有完善的诊断体系且不属于医药研发领域的潜在合作者数量下降。大型企业进行了一系列收购，创建多平台诊断公司。这些包括 Agilent-Dako, ThermoFisher-Life Technologies, Labcorp-Genzyme Genetics 和 Qiagen-DxS。这些公司拥有金融实力和全球影响力，与药物开发商谈判进行更加

请参阅最后一页的重要声明

广泛，长期的交易。这种交易的一个例子是 Eli Lilly 和 Qiagen 之间的“主协议”。这个协议产生于一个成功合作开发 Erbitux®的 K-RAS 测试（西妥昔单抗），该项目于 2012 年获得批准并已发展至包括其他治疗领域，包括开展一个用于血癌临床阶段的 Janus 激酶 2 抑制剂测试和一个用于全新未公开的莉莉肺癌复合物的伴随诊断。

Eli Lilly 于 2010 年以 3 亿美元收购 Avid Radiopharmaceuticals 以开发一个阿尔茨海默病的诊断依据，诺华制药于 2011 年以 4.7 亿美元收购 Genoptix 的临床测试实验室业务。

2018 年 6 月，瑞士制药巨头罗氏公司（Roche）公布，与癌症基因检测公司 Foundation Medicine 达成并购协议，将以 24 亿美元收购余下 Foundation 全部在外流通股份。收购价每股 137 美元，较 Foundation 周一收盘价溢价 29%，对 Foundation 的估值为 53 亿美元。Foundation 拥有基于 NGS 的伴随诊断产品，与罗氏诊断部门产品线互补。

**图表20： 伴随诊断领域重要合作交易**

伴随诊断公司	制药客户	药品	时间
Dako	阿斯利康	Oncology Projects	2010
Monogram Biosciences/LabCorp	葛兰素史克	Tykerb/Tyverb	2010
Qiagen/DxS	辉瑞	PF-04948568	2010
Abbott Labs	葛兰素史克	MAGE-A3	2009
Abbott Labs	辉瑞	PF-02341066	2009
Almac	礼来	Alimata & Cisplatin	2009
Dako	罗氏/基因泰克	Herceptin	2009
Monogram Biosciences/LabCorp	葛兰素史克	Ziagen	2009
Qiagen/DxS	百时美施贵宝/Imclone	Erbitux	2009
Qiagen/DxS	阿斯利康/Teva	Iressa	2009
Dyax	百健	BIIB-O22 & LINGO-I	2004/2009
Abbott Labs	罗氏/基因泰克	Tarceva	2008
Abbott Labs	罗氏/基因泰克/OSI	Cancer	2008
Aureon Labs	辉瑞	Prostate Cancer	2008
Celera	雅培	Undisclosed	2008
Celera	默克	Cancer	2008
Dako	基因泰克	Cancer	2008

伴随诊断公司	制药客户	药品	时间
bio Merieux	伊斯本	Cancer	2007
Celera	伊斯本	Short Stature	2007
Celera	默克	Cancer	2007
Risetta Genomics	Regulus	Liver Cancer	2006
Tercica	伊斯本	Increlex	2006
DxS	安进	Vextibix	2005
Clinical Data Inc	默克	Vilazodone	2004
Epigenomics	百健	Cancer	2004
Monogram Biosciences	辉瑞	Selzentry	2002
Source MDx	辉瑞	Cancer & Inflammatory disease	2002
Novartis Molecular Diagnostics	诺华	Epitol/Tegretol	2000 <sup>a</sup>
Novartis Molecular Diagnostics	诺华	Tasigna	2000 <sup>a</sup>

资料来源：中信建投证券研究发展部

**图表21： 伴随诊断不同商业模式优缺点比较**

模式	策略	优点	缺点
内部建立模式	完全内部建立	整合新药与诊断的发展与团队有助于产品开发的进程 自主控制个性化医疗产品的发展	既有诊断平台可能会不合适 成本高昂 新发展者缺乏经验，会增高风险
	并购	利于使用新诊断技术 可并入有经验的诊断公司 成本低于完全内部发展	面临组织整合的挑战 诊断技术平台可能未必适合未来的新药产品
外部合作模式	策略联盟	透过授权和服务费的支付可使用到最新的且适合的诊断技术	谈判，在智财、权利、义务与利润分配的协调
	服务或框架式合约	选择诊断技术平台上最具弹性 可与有经验的诊断公司合作 成本最低	制药公司要进一步发展诊断技术或试验受局限

资料来源：中信建投证券研究发展部

新型商业模式：伴随诊断+CRO

20年前，LabCorp 为曲妥珠单抗开发了伴随诊断剂，现在仍然是伴随诊断的领导者。最近，LabCorp 在实施涉及 PD-L1 表达的免疫疗法的伴随诊断方面发挥了关键作用，Covance 中心实验室服务（CLS）专门负责测试帕博利珠单抗和纳武单抗在登记试验中 PD-L1 表达的标本，LabCorp 是第一家将特定测试商业化的公司。由于制药和生物技术公司考虑在药物开发过程的早期加入伴随诊断，LabCorp 和 Covance 在支持药物开发合作伙伴方面具有独特的优势，并有助于开发伴侣和辅助诊断，帮助患者在药物和诊断被批准的当天获得新疗法。

## 欧美代表公司：巨头布局，联合发展

欧美代表性公司有雅培（Abbott Molecular）、罗氏（Roche）、LabCorp、默克（Merck&Co.Inc.）、麦利亚德基因（Myriad Genetics）、NeoGenomics、凯杰(QIAGEN N.V.)、赛默飞（Thermo Fisher scientific, Inc）。

- 罗氏已完成全资并购 Foundation Medicine
- 赛默飞与武田制药、第一三共株式会社合作，扩大其 Oncomine Dx（赛默飞旗下）应用
- Spectrum 制药与赛默飞建立 NGS 伴随诊断合作伙伴关系
- Qiagen 和 Freenome 开发基于 NGS 的肿瘤免疫伴随诊断
- 百时美施贵宝（BMS）联手 Illumina 研发和商业化 BMS 肿瘤免疫治疗的伴随诊断产品

## Foundation Medicine 成长史：从研发型企业成长为基于 NGS 的伴随诊断龙头

Foundation Medicine（基础医学）（FMI.O）成立于 2010 年，是一个致力于癌症治疗革命的分子信息学公司，通过深入了解基因组变化来决定治疗。基础医学公司提供一套全面的基因组分析，以确定癌症患者基因组的分子变化，并将其与相关的靶向治疗、免疫治疗和临床试验相匹配。除此之外，基础医学的分子信息平台通过服务于临床医生、学术研究者和药物开发者来帮助推进癌症的分子医学。

基础医学公司的业务可以大致分为对患者服务及与制药公司合作两部分。

**基因测序业务为每个癌症患者提供更多可能的选择。**由于每一个癌症都是独一无二的，而且每一种肿瘤在分子水平上都是不同的，一个全面的基因组分析可以揭示基因的变化，基础医学公司的下一代测序（NGS）产品可以分析癌症标本的四大类基因组变化（碱基替换、插入和删除、拷贝数变化和重排）和已知与实体肿瘤、肉瘤和血液肿瘤相关的生物标志物，以帮助确定个性化的治疗方案。

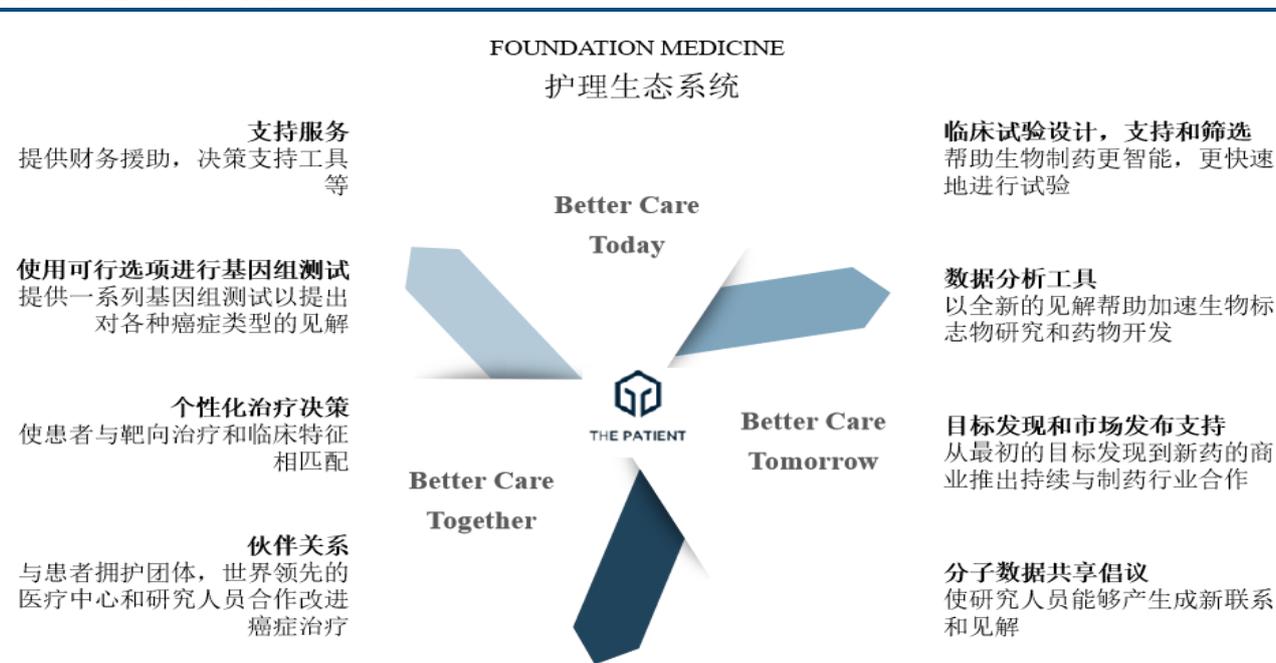
图表22: Foundation 三大产品适用范围对比

	FoundationOne CDx	Foundation Liquid	Foundation Heme
适应症	所有实体瘤	所有实体瘤	白血病、淋巴瘤、肉瘤
样本类型	福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE)	外周全血	福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE), 外周全血, 骨髓穿刺液
肿瘤突变负荷 (TMB)	√		√
微卫星不稳定性 (MSI)	√	√	√

资料来源: Foundation Medicine, 中信建投证券研究发展部

**联合研发, 与制药公司合作共赢。**除了对患者提供突变基因检测及生物标志物测定外, Foundation Medicine 还与制药公司合作, 帮助其进行生物标志物的发现、临床试验的优化及靶向药伴随诊断产品的商业化。

图表23: 基础医学公司的治疗生态圈



资料来源: Foundation Medicine, 中信建投证券研究发展部

2010 年公司成立, 2012 年首个产品 FoundationOne 获批, 2015 年初与罗氏战略合作, 2016 年 FoundationFocus CDx BRCA 获批, 并成为首个获得 FDA 批准的基于 NGS 的伴随诊断产品, 2017 年 FoundationOne CDx 获批, 成为 FDA 历史上首个批准的基于 NGS 的泛癌种伴随诊断产品, 随后被美国 CMS 保险公司纳入覆盖范围。

从 Foundation Medicine 的成长历史可以看出, 三大因素促成其持续成长: 1) 推出满足市场需求的新品是伴随诊断公司成长的重要驱动因素, 例如 FoundationOne CDx; 2) 与制药巨头合作是重要催化剂, 例如 Foundation 与 Roche、BMS 的合作加速了公司成长; 3) 获得医保覆盖, 提升其产品可及性。

图表24: Foundation Medicine (FMI) 历史复盘



资料来源:Foundation Medicine, 中信建投证券研究发展部

**图表25： 测序检测服务相关公司经营及财务情况分析（盈利预测为一致预期）**

行业深度研究报告

公司名称	EPS (FY)							现价	PE	营收 (FY) (单位: 百万)							市值	PS
	2013	2014	2015	2016	2017	2018E	2019E			2013	2014	2015	2016	2017	2018E	2019E		
illumina	1.00	2.61	3.19	3.15	4.97	5.36	6.01	321.18	64.62	1,421.2	1,861.4	2,219.8	2,398.4	2,752.0	3,329.3	3,810.0	472.13	17.16
Growth (YoY)		161.0	22.2	-1.2	57.8	7.9	12.0				31.0	19.3	8.0	14.7	21.0	14.4		
Thermo	3.53	4.76	4.96	5.12	5.64	7.30	8.19	264.06	46.82	13,090.3	16,889.6	16,965.0	18,274.0	20,918.0	24,050.5	25,113.4	1053.61	5.04
Growth (YoY)		34.8	4.2	3.2	10.2	29.5	12.2				29.0	0.4	7.7	14.5	15.0	4.4		
Labcorp	6.36	6.03	4.43	7.14	12.39	9.32	9.58	137.40	11.09	5,808.3	6,011.6	8,680.1	9,641.8	10,441.4	11,327.6	11,510.6	919.35	1.32
Growth (YoY)		-5.2	-26.5	61.2	73.5	-24.8	2.9				3.5	44.4	11.1	8.3	8.5	1.6		
Myriad	1.82	2.33	1.12	1.67	0.30	1.89	0.73	30.84	102.8	613.2	778.2	723.1	740.5	769.9	772.6	869.2	22.60	2.94
Growth (YoY)		28.0	-51.9	49.1	-82.0	530.0	-61.4				26.9	-7.1	2.4	4.0	0.4	12.5		
Foundation Medicine	-4.64	-1.87	-2.73	-3.25	-4.50	-4.41	-1.54	137.00		29.0	61.1	93.2	116.9	152.9	229.3	334.7	51.02	33.37
Growth (YoY)		59.7	-46.0	-19.0	-38.5	2.0	65.1				110.7	52.6	25.4	30.8	50.0	45.9		
Natera	-9.66	-1.07	-2.68	-1.86	-2.56	-2.22	-1.46	16.48		55.2	159.3	190.4	217.1	210.9	254.1	294.7	10.19	4.83
Growth (YoY)		88.9	-150.5	30.6	-37.6	13.4	34.2				188.7	19.5	14.0	-2.8	20.5	16.0		
Sequenom	-0.93	0.01	-0.14					2.39		119.6	151.6	128.3					2.85	
Growth (YoY)		—	—								26.8	-15.4						
华大基因	1.66	0.11	0.77	0.92	1.05	1.10	1.38	80.81	76.96	1,040.8	1,128.9	1,313.7	1,704.2	2,088.6	2,637.0	3,418.0	323.33	15.48
Growth (YoY)		-93.4	600.0	19.5	14.1	4.8	25.5				8.5	16.4	29.7	22.6	26.3	29.6		
贝瑞基因	-0.04	0.05	-0.09	-0.03	0.66	0.92	1.22	43.05	65.23	262.2	273.6	230.1	247.4	1171.2	1516.1	1932.0	152.66	13.03
Growth (YoY)							39.4	32.6			4.4	-15.9	7.5	373.4	29.5	27.4		
艾德生物	1.12	0.89	0.35	1.12	1.18	—	1.16	50.14	42.49	74.38	106.81	176.88	252.99	330.37	439.03	578.13	72.20	21.85
Growth (YoY)		-20.5	-60.7	220.0	5.4						43.6	65.6	43.0	30.6	32.9	31.7		

资料来源: Bloomberg, 中信建投证券研究发展

请参阅最后一页的重要声明

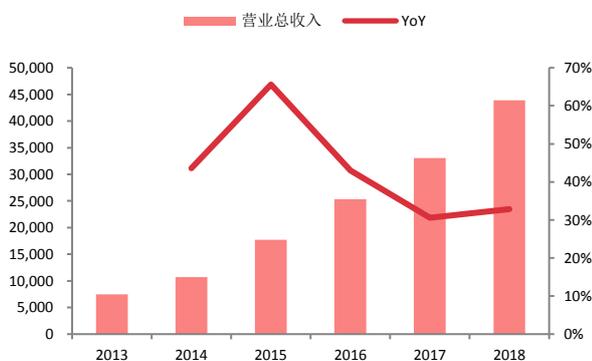
## 投资思路：产品和渠道优先

从产品和渠道两维度筛选投资标的，推荐艾德生物，关注基因检测领域其他龙头公司及华大基因、北陆药业。

### 艾德生物（300685.SZ）：肿瘤测序技术领先，布局高通量测序和液体活检

艾德生物成立于 2008 年，是国内肿瘤基因检测领域的领军企业。公司依托自主知识产权技术，目前已开发出 19 种单基因或多基因联合检测试剂，是国内肿瘤基因检测批文最多最丰富的公司。同时设立了第三方检验机构，为医疗机构、药企、患者等提供专业分子检测服务。公司 2013-2018 年期间营收复合增速为 42.63%，净利润复合增速为 41.85%。

图表26： 2013-2018 艾德生物营业收入及增速



资料来源 Wind、中信建投证券研究发展部

图表27： 2013-2018 艾德生物归母净利润及增速



资料来源: Wind、中信建投证券研究发展部

#### 投资要点：

**1. 领先技术+全面布局，试剂业务保持高增长。**公司拥有肿瘤检测领域的领先技术——ARMS，ARMS 赋予检测产品高特异性、高灵敏度的特点，产品竞争力强；公司产品线丰富，在肿瘤精准医疗最重要的 EGFR、KRAS、BRAF、EML4-ALK、PIK3CA、ROS1、NRAS、Her-2 等基因位点上均率先取得注册批文。检测试剂业务保持高速发展，三年复合增速超过 40%。

**2. 研发布局契合分子诊断发展方向。**2018 年 1 月公司研发的我国首个 ctDNA 检测试剂 Super-ARMS® EGFR 伴随诊断试剂获批，率先进入液体活检领域；2018 年 11 月，NGS 肿瘤多基因测序试剂盒获批，成为第四个获批高通量测序试剂盒；2019 年 2 月 BRCA1/2 基因突变检测试剂盒获批上市。公司在液体活检和高通量肿瘤检测方向上的研发及产品布局非常契合分子诊断发展方向，在公司强大销售能力的支持下，将会为公司增长带来新的动力。

**3. 药企合作和海外市场开拓带来差异化竞争优势。**公司自成立以来，积极和上游药企建立合作，2017 年分别与勃林格殷格翰、北海康成、百济神州等公司就新药研发过程中涉及的新的基因检测展开合作。这种合作有利于公司紧跟产业发展方向，把握体外诊断产品最新需求，更早的研发出相关新药的伴随检测试剂。海外市场也成为公司新的业务发展方向，2017 年公司海外业务实现营业收入 3116.11 万元，比去年同期增长 136.99%，产品实现

进入全球 50 多个国家和地区销售，这将为公司业绩增长带来更为广阔的市场。

艾德生物拥有领先的测序技术，把握核心竞争力，检测试剂和检测服务业务快速增长。同时着眼未来发展，液体活检和高通量测序领域的优先布局给予公司新一轮的增长动力。不考虑费用摊销因素，我们预计 2018-2020 年盈利分别为 1.26 亿、1.77 亿和 2.30 亿，同比增长 34.6%、38.8%和 30.1%，考虑 2019-2020 年费用摊销因素，预计 2018-2020 年盈利分别为 1.26 亿、1.45 亿和 2.04 亿，对应 EPS 分别为 0.88 元、1.01 元、1.42 元，同比增长 34.6%、15%和 40%，当前股价对应 2018-2020 市盈率分别为 55、48 和 34 倍，考虑到公司在肿瘤基因检测领域的龙头地位，我们维持增持评级。

## 风险分析：

- 1、医保控费背景下，伴随诊断定价趋势下行超预期；
- 2、伴随诊断上游设备及材料供应商涨价超预期；
- 3、产品研发及商业化进度不达预期。

## 分析师介绍

**贺菊颖：**医药行业首席分析师，毕业于复旦大学，管理学硕士。10年医药行业研究经验，2017年加入中信建投证券研究发展部。

**程培：**毕业于上海交通大学，生物化学与分子学硕士。7年医学检验行业工作经验，对医疗行业政策和市场营销实务非常熟悉，2017年加入中信建投证券研究发展部。

**袁清慧** 中山大学生命科学基地本科，佐治亚州立大学金融风险管理硕士。2018年加入中信建投证券研究发展部。

## 研究助理

## 研究服务

### 机构销售负责人

赵海兰 010-85130909 zhaohailan@csc.com.cn

### 保险组

张博 010-85130905 zhangbo@csc.com.cn

杨曦 -85130968 yangxi@csc.com.cn

郭洁 -85130212 guojie@csc.com.cn

郭畅 010-65608482 guochang@csc.com.cn

张勇 010-86451312 zhangyongzgs@csc.com.cn

黄谦 010-86451493 huangqian@csc.com.cn

高思雨 010-8513-0491 gaosiyu@csc.com.cn

王罡 021-68821600-11 wanggangbj@csc.com.cn

张宇 010-86451497 zhangyuyf@csc.com.cn

### 北京公募组

朱燕 85156403 zhuyan@csc.com.cn

任师蕙 010-8515-9274 renshihui@csc.com.cn

黄杉 010-85156350 huangshan@csc.com.cn

赵倩 010-85159313 zhaoqian@csc.com.cn

杨济谦 010-86451442 yangjiqian@csc.com.cn

高雪 -64172825 gaoxue@csc.com.cn

杨洁 010-86451428 yangjiezgs@csc.com.cn

### 上海销售组

李祉瑶 010-85130464 lizhiyao@csc.com.cn

黄方禅 021-68821615 huangfangchan@csc.com.cn

戴悦放 021-68821617 daiyuefang@csc.com.cn

翁起帆 021-68821600 wengqifan@csc.com.cn

李星星 021-68821600-859 lixingxing@csc.com.cn

范亚楠 021-68821600-857 fanyanan@csc.com.cn

李绮绮 021-68821867 liqiqi@csc.com.cn

薛姣 021-68821600 xuejiao@csc.com.cn

许敏 021-68821600-828 xuminzgs@csc.com.cn

### 深广销售组

张苗苗 020-38381071 zhangmiaomiao@csc.com.cn

XU SHUFENG 0755-23953843

xushufeng@csc.com.cn

程一天 0755-82521369 chengyitian@csc.com.cn

曹莹 0755-82521369 caoyingzgs@csc.com.cn

廖成涛 0755-22663051 liaochengtao@csc.com.cn

陈培楷 020-38381989 chenpeikai@csc.com.cn

## 评级说明

以上证指数或者深证综指的涨跌幅为基准。

买入：未来 6 个月内相对超出市场表现 15%以上；

增持：未来 6 个月内相对超出市场表现 5—15%；

中性：未来 6 个月内相对市场表现在-5—5%之间；

减持：未来 6 个月内相对弱于市场表现 5—15%；

卖出：未来 6 个月内相对弱于市场表现 15%以上。

## 重要声明

本报告仅供本公司的客户使用，本公司不会仅因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证本报告所包含的信息或建议在本报告发出后不会发生任何变更，且本报告中的资料、意见和预测均仅反映本报告发布时的资料、意见和预测，可能在随后会作出调整。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不构成投资者在投资、法律、会计或税务等方面的最终操作建议。本公司不就报告中的内容对投资者作出的最终操作建议做任何担保，没有任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺。投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，据本报告做出的任何决策与本公司和本报告作者无关。

在法律允许的情况下，本公司及其关联机构可能会持有本报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告版权仅为本公司所有。未经本公司书面许可，任何机构和/或个人不得以任何形式翻版、复制和发布本报告。任何机构和个人如引用、刊发本报告，须同时注明出处为中信建投证券研究发展部，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和/或修改。

本公司具备证券投资咨询业务资格，且本文作者为在中国证券业协会登记注册的证券分析师，以勤勉尽责的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰地反映了作者的研究观点。本文作者不曾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收到任何形式的补偿。

股市有风险，入市需谨慎。

## 中信建投证券研究发展部

### 北京

东城区朝内大街 2 号凯恒中心 B  
座 12 层（邮编：100010）

电话：(8610) 8513-0588

传真：(8610) 6560-8446

### 上海

浦东新区浦东南路 528 号上海证券大  
厦北塔 22 楼 2201 室（邮编：200120）

电话：(8621) 6882-1612

传真：(8621) 6882-1622

### 深圳

福田区益田路 6003 号荣超商务中心  
B 座 22 层（邮编：518035）

电话：(0755) 8252-1369

传真：(0755) 2395-3859