

开启亚太地区伴随诊断的机遇

亚太 (APAC) 地区人口占世界人口的60%，在全球癌症负担中占有相当大的份额。鉴于亚太地区特定癌症的患病率较高，以及亚洲患者的特有基因型，诊断和治疗应该针对亚太地区人群量身定制。这给相关行业参与者带来机遇，着眼于开发和促进肿瘤精准治疗和诊断的临床应用，满足亚太地区市场的特定需求。

2018年，亚太地区肺癌病例和死亡人数占世界的60%，胃癌病例和死亡人数占比更是高达75%¹。居高不下的癌症负担将增加当地的医疗成本。预计到2022年，日本、中国以及印度等新兴国家在肿瘤诊断和治疗方面的支出将达到近200亿美元²。然而，这一数值仍然远远低于美国和欧盟五国预计支出的1400亿美元，这是因为新兴国家医药市场受到可用性和报销比例的限制。

有趣的是，亚洲患者在特定癌症类型中也有独特的基因类型。例如，东亚非小细胞肺癌患者比白种人更容易发生表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变，并且对EGFR酪氨酸激酶抑制剂的治疗应答性更好。³

CDx如何发挥关键作用

精准肿瘤治疗包括各种诊断检查，例如伴随诊断 (CDx)。伴随诊断 (CDx) 是决定是否实施特定靶向治疗的关键一步。补充诊断通常是与一类药物的治疗方案相关，但不限于药品说明书上的特定适应症，而CDx则通常与其获批说明中某一特定药物相关联。尽管很多不同疾病的靶向治疗都能结合不同类型的CDx进行，但全球获批的CDx中，90%都与癌症的靶向治疗相关。⁴

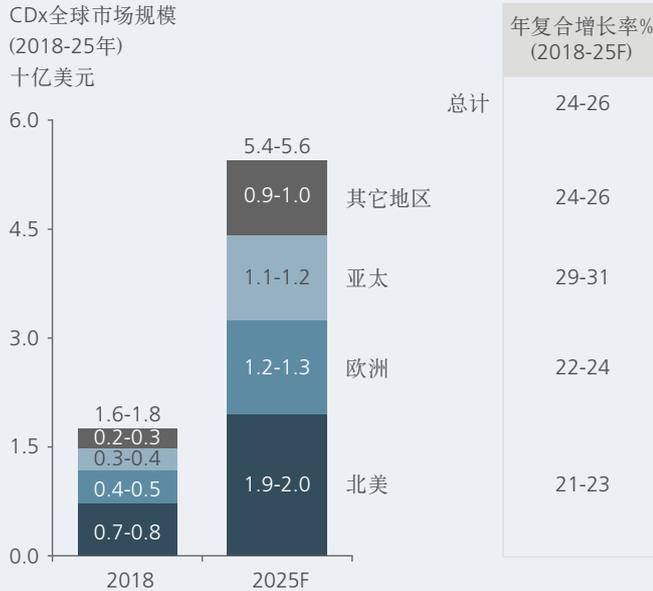
研究表明，在特定条件下，CDx可以降低肿瘤治疗的成本。例如，2015年美国一项针对晚期癌症患者的研究表明，利用基因组检测和靶向治疗方案相结合可以降低平均每周医疗成本、所需医疗资源、临终关怀成本，同时提高难以治愈的癌症患者的总体存活率。⁵

CDx的发展趋势

大多数CDx检测都是由多个单一生物标志物的检测组合而成，主要采用定量PCR (qPCR)、免疫组织化学法 (IHC) 和荧光原位杂交 (FISH) 技术对组织活检的样本进行检测。随着第二代测

CDx在亚太地区的增长潜力

图1
全球和亚太地区CDx市场的增长潜力



来源: Mordor Intelligence, BIS研究, Frost & Sullivan, Markets and Markets, Researchandmarkets, L.E.K.研究与分析

全球CDx市场未来增长势头强劲。2018年全球CDx市值预计将达到17亿美元，预计年均增长25%，到2025年市值将高达55亿美元。患者对精准医学中靶向治疗的需求日益增长，诊断和药物技术的共同发展，全球癌症发病率的不断攀升，这些都是推动该行业增长的重要因素。

亚太地区是CDx增长最快的市场。2018年亚太地区CDx的市值为3亿美元，预计其增长速度将超过全球其他市场，并将成为全球主力军。预计年增长率为30%，到2025年将达到12亿美元。公立和私营措施将会共同推动其增长，提高CDx的使用率，特别是在中国和澳大利亚等国家的使用率。

序（NGS）和液体活检这两项最新技术的使用率增加，全球CDx市场的未来将会被重塑。目前使用NGS或液体活检技术的有医疗服务供应商，如Roche Foundation Medicine和Guardant Health，以及设备和试剂供应商，如赛默飞世尔科技公司（Thermo Fisher Scientific）和Illumina。预计在未来五年内将会有更多相关技术产品进入市场。

当前CDx在部分亚太国家的市场准入概况：进展与挑战

当前CDx的市场准入现状：亚太vs.美国和欧盟

亚太地区CDx的采用仍处于早期阶段，落后于美国和欧盟。（美国和欧盟）这两个地区在CDx产品的获批和报销方面都遥遥领先。例如，美国已经有30多个CDx检测产品获得批准，而日本仅有15个，其它亚太国家则更少。⁶⁷

获批之路：亚太地区国家CDx监管框架制定的进展

亚太地区CDx的市场准入仍在不断发展，不同国家处于不同的阶段。我们研究了日本、澳大利亚、台湾、中国、韩国和新加坡等亚太发达国家的CDx监管现状。

通过全面评估CDx和相应的靶向治疗产品，相关法规可以促进CDx的广泛应用。目前，日本和韩国是唯一发布了专门的CDx指南的国家，包括利用NGS和液体活检技术进行CDx检测等内容。然而，其它国家尚未制定相关指南（见图2）。

缩短审批时间是将CDx推向市场的关键。像美国一样，大部分亚太地区国家的监管审批流程比较短：一般在一年以内。然而，中国的审批流程可能长达两年。2018年以来，澳大利亚和中国已经开始审视各自的监管框架，以期缩短审批时间，简化审批流程（见图3）。这些改变都将更有利于推动CDx的广泛应用。

图2
亚太地区部分国家与地区的CDx监管环境

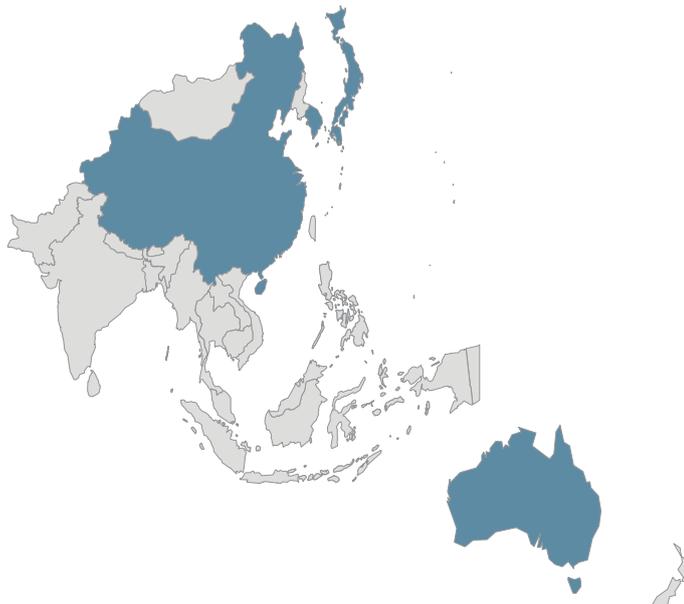
		日本	韩国	澳大利亚	新加坡	台湾地区	中国
应用指南	CDx使用指南	✓	✓				
	一般体外诊断指南			✓	✓	✓	✓
审批难易度	平均用时	(<1 年)	(1-2 年)				
	复杂程度*	●	●	●	●	●	●
监管制度	监管机构	PMDA	MFDS	TGA	HSA	TFDA	NMPA
	对即将产生影响的预期	▢▢▢▢	▢▢▢▢	▢▢▢▢▢	▢▢▢▢	▢▢▢▢	▢▢▢▢▢

● 短 / 简单 ● 中等 ● 长 / 复杂 ▢▢▢▢ 中性影响 ▢▢▢▢▢ 积极影响

注: *来源: Emergo对超过1000份医疗器械注册资料的提交体验的调研, 以及调查全球约1000名QA/RA专业人员对医疗器械注册难度的评级。获得欧洲CE标志表示产品符合欧洲医疗健康相关要求和标准, 这里将申请欧洲CE标志的难度视为参照点, 对其他国家进行评价。评级是基于每个国家与地区CDx在医疗器械中的分类进行的: 日本、韩国、澳大利亚、台湾地区和为中国为Ⅲ类, 新加坡为C类。

来源: 日本药品与医疗器械管理局 (PMDA)、韩国食品药品安全部 (MFDD)、澳大利亚药物管理局 (TGA)、新加坡卫生科学局 (HSA)、台湾卫生福利部食品药品管理署 (TFDA)、中国国家药品监督管理局 (NMPA)、Emergo、L.E.K.研究与分析

图3
CDx法规在亚太国家中的发展概况



- 1 日本**
 - 2018年11月, PMDA发布了有关肿瘤CDx全面基因组评估的展望
- 2 韩国**
 - 2018年8月, MFDS发布了评估CDx和相应治疗方案的指南
 - 与此同时, MFDS还发布了对液体活检技术在血液疾病CDx中更详细的指南
- 3 中国**
 - 目前CDx审批是在医疗器械中体外诊断相关的审批中进行
 - NMPA宣布计划在2019年制定医疗器械中体外诊断的新标准
 - 2018年, NMPA还发布了接受用海外临床试验数据的医疗器械申请的指导方针, 而此前相关申报需要有中国的临床试验数据
- 4 澳大利亚**
 - TGA于2018年10月提出了新的CDx监管框架, 该框架将引入以下指导方针:
 - CDx的定义
 - CDx的分类
 - CDx及其相应治疗产品的同时评估

来源: 日本药品与医疗器械管理局 (PMDA)、韩国食品药品安全部 (MFDD)、国家药品监督管理局 (NMPA)、澳大利亚药物管理局 (TGA)、L.E.K.研究与分析

图4
亚太地区部分国家与地区单一生物标志物CDx的医保报销环境

		日本	韩国	澳大利亚	新加坡	台湾地区	中国
报销的覆盖范围	CDx覆盖范围	●	●	●	●	●	●
	报销条件	获PMDA 批准的（靶向）治疗相应的CDx检测保证报销	NHIS涵盖了某些CDx的费用；覆盖范围可能受到低报销价格的限制	虽然许多CDx检测都包含在内，但制造商通常需要在两年多的审批过程中负担这些检测费用	Medisave每年支付约435美元，用于所有与癌症相关的诊断	由于覆盖面有限，CDx检测通常由提供靶向治疗的制药公司承担	由于覆盖面有限，CDx检测得到了制药公司或患者医疗保险项目的高度支持
报销制度	报销的地理区域覆盖范围	全国性的（公共）	全国性的（公共）	全国性的（公共）	全国性的（公共）	全区域性的（公共）	半全国性的 - 31个省的情况各不相同
	报销程序	新适应症的新生物标记需要通过基于成本计算的方法进入中央社会保险医疗委员会（Chuikyo）	NECA进行健康技术评估，HIRA确定报销	MSAC根据临床效果和成本效益对产品进行报销评估	通常通过Medisave报销癌症门诊费用中的诊断相关费用	报销价格由NHIA通过对比市场上的类似产品来确定	CDx遵循IVD报销流程，在省一级进行评估

● 大部分CDx有报销 ● 部分CDx产品有报销 ● 有限的CDx 有报销

来源：药品与医疗器械管理局（PMDA）、中央社会保险医疗委员会（Chuikyo），日本；国民医疗保险服务机构（NHIS）、国家循证保健合作机构（NECA）、医疗保险审查及评估组织（HIRA），韩国；医疗服务咨询委员会（MSAC），澳大利亚；保健储蓄（MediSave），新加坡；卫生福利部中央健康保险署（NHIA），台湾地区；L.E.K.研究与分析

跨越报销门槛：亚太地区的概况

报销对于精准医疗的应用、降低医疗成本、以及CDx的商业化应用也很重要。那么，亚太地区在这方面目前有哪些进展，CDx的前景如何？

单一生物标志物CDx的不同报销政策。

不同亚太国家的单一生物标志物的CDx报销政策不尽相同（见图4）。在日本和澳大利亚，大多数单一生物标志物CDx检测可以报销，但是其它亚太国家尚未出台明确的政策。中国的每个省不同的诊断报销制度也阻碍了单一生物标志物CDx的广泛应用。

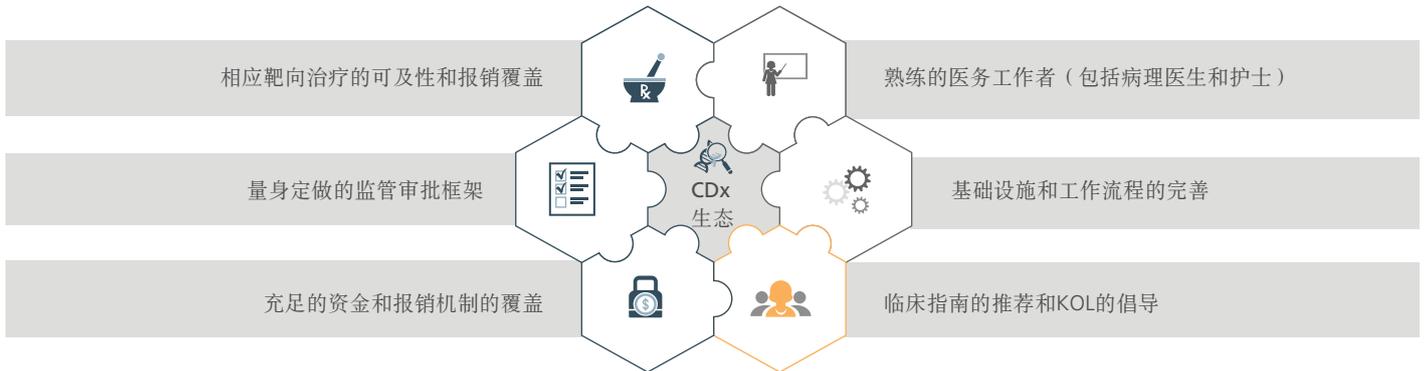
由于亚太地区CDx报销范围迥异，许多制药公司提供的靶向治疗产品通常会包括单一生物标志物CDx检测，价格在60美元到400美元不等，以加快市场准入。然而，由于在大多数国家单一标志物CDx检测都不在报销范围内，其发展仍然存在障碍。

由于成本高昂，基于NGS技术的CDx产品报销面临挑战。

基于NGS的CDx与单一生物标志物CDx检测相比更具优势。NGS技术可以一次性测量多个生物标志物，从而克服了肿瘤组织有限的问题。NGS技术还能收集患者的真实世界证据来帮靶向治疗产品扩展适应症。此外，基于NGS的CDx能够实现高质量的基因组分析，从而发现难以通过其它方法识别的基因突变。例如，用百时美施贵宝Opdivo（纳武单抗）治疗时检测高肿瘤突变负荷（TMB），或用 Bayer and Loxo的Vitrakvi（拉罗替尼）和罗氏的entrectinib（恩曲替尼）治疗时检测神经营养酪氨酸激酶广谱突变。

基于NGS的CDx价格通常在2,000美元到6,000美元之间，比单一生物标志物CDx更昂贵，而且面临更大的报销障碍。这种检测技术在整个亚太地区的公共报销都可能面临挑战，尤其是在韩国和台湾等对价格敏感的国家，在这个价格下，制药公司也更不愿承担相应成本。

图5
CDx应用的关键推动因素



来源：L.E.K.研究与分析

继2018年初美国开始推行联邦医疗保险（Medicare）之后，日本成为亚太地区第一个为基于NGS的CDx检测提供报销的国家。日本厚生劳动省最近批准了赛默飞世尔科技公司的Oncomine Dx靶向检测报销，预计将在2019年中之前批准Roche Foundation Medicine公司的FoundationOne CDx的报销。

CDx应用的主要挑战

CDx成功应用的关键因素

亚太国家如果想要充分挖掘CDx在精准医疗领域的潜力，推动CDx的广泛应用，需从以下步骤着手（见图5）：

- 1. 改善靶向治疗和CDx的市场准入。**各国应通过不同方式让患者能够获得靶向治疗和CDx，尤其要在报销方面做文章。首先，各国应加大力度，批准癌症靶向治疗方案并提供报销。进入市场的靶向治疗方案越多，CDx检测的需求就越大。各国应尽快实施针对的CDx监管框架，确定CDx的报销范围。
- 2. 深化与医务人员的互动。**第二，各国应向相关医务人员（HCPs）提供明确的指导方针，鼓励关键意见领袖（KOLs）进行倡导，以促进临床实践中CDx检测的应用。
- 3. 将CDx纳入临床应用。**最后，为了确保CDx的日常应用，各国需要建立相应的临床基础设施，培

训相关医务人员，并在医疗机构制定简易、标准的工作流程。

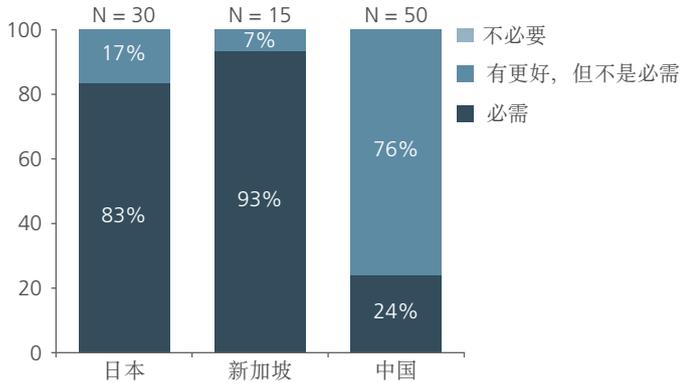
部分亚太国家肿瘤科医生眼中的CDx应用的障碍

为了更好的了解亚太地区肿瘤科医生对CDx临床应用主要障碍的看法，L.E.K.于2019年5月对日本、新加坡和中国的95名曾处方过癌症靶向疗法的医生进行了网上关于CDx市场准入的问卷调查。以下是有关调查结果：

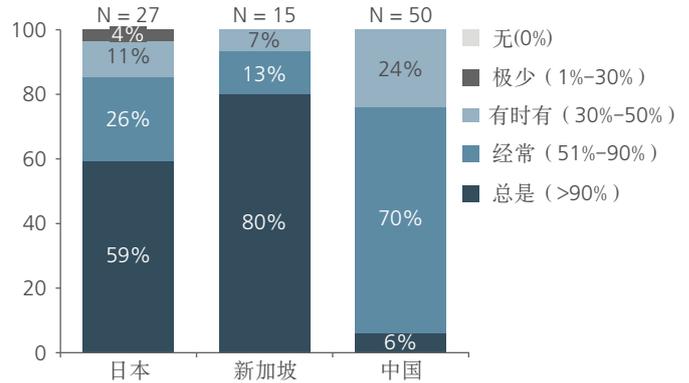
- **对CDx效果的看法各不相同，用法也有差异。**绝大多数接受调查的医生对CDx检测在他们的国家的临床使用情况有所了解。然而，仅有24%的中国医生认为CDx在临床实践中必不可少，只有6%在为其大部分需要靶向治疗的患者选择靶向治疗方案时处方了CDx。80%到90%的日本和新加坡的医生认为CDx的确不可或缺，但也只有60%到80%的医生给患者处方了CDx检测（见图6）。这些证据显示，CDx的广泛使用仍存在障碍。
- **在日本和新加坡，缺乏相关报销制度是CDx应用的主要障碍之一（见图7）。**日本的医生认为，基于NGS的CDx的成本高昂，再加上即使报销后，患者仍然需要承担30%的费用，这两点是阻碍CDx应用的主要原因。在新加坡，保健储蓄（Medisave）每年癌症诊断相关的报销额度仅为450美元，医生们普遍认为这是不够的。

图6
医生对CDx的临床价值的感知和CDx使用频率 - 调查结果

各国对CDx的临床价值的感知
(2019)
占医生总数的百分比



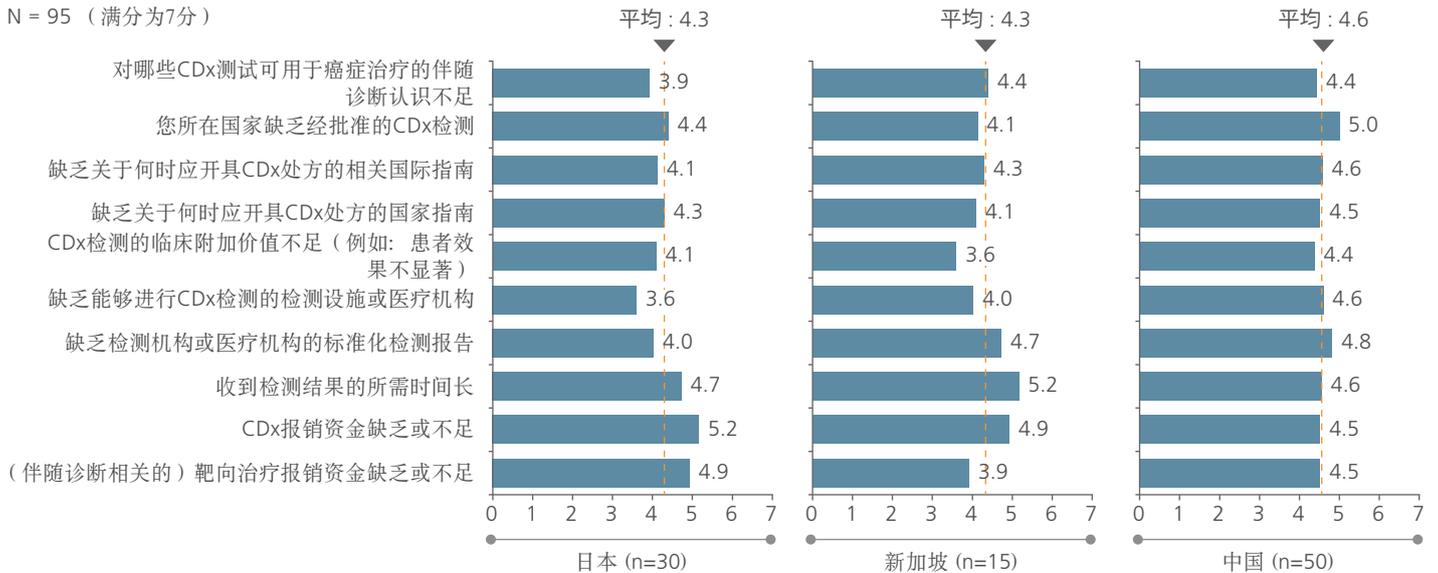
各国CDx的使用频率
(2019)
占医生总数的百分比



注: 有关CDx的使用频率, 我们询问了解该国CDx状况的医生如下问题: 问题3. 当您计划给病人开有相应的伴随的治疗药物时(假设此伴随诊断已在该国获批), 您在多少比例的病人中会处方伴随诊断检测(100%表示您在处方药或治疗药物之前会对您的所有患者使用伴随诊断检测)?
来源: L.E.K.2019年CDx市场准入定量调研

图7
亚太地区部分国家CDx推广的主要障碍 - 调查结果

推广CDx主要障碍的认可程度评分
(2019)
N = 95 (满分为7分)



来源: L.E.K.2019年CDx市场准入定量调研

- **在中国, 缺乏获批的CDx检测和缺少标准化检测结果报告是最主要的障碍。** 由于监管程序冗杂, 中国的CDx应用则更少。实验室设备和检测试剂盒不统一, 加上缺乏经验丰富的病理学专家来解释非二元生物标记物的表达结果, 最终导致测试

结果报告不标准。所幸的是, 中国正在推行国家精准医疗计划, 简化监管流程, 改善配套基础设施, 这些重大举措会帮助消除CDx广泛应用所面临的障碍。

图8
亚太地区部分国家推广CDx的关键举措 - 调查结果

CDx推广举措的重要性评分
(2019)
N = 95 (满分为7分)



来源: L.E.K.2019年CDx市场准入定量调研

- **所有国家普遍面临检测周期长这一障碍。** 以上三个国家的医生都强调, 检测周期所需时间长是一个关键问题。单一生物标志物CDx检测可以在一周内完成, 而基于NGS的CDx检测则需要长达两周的时间。医生们表示, 癌症患者和家属往往会要求尽早确诊, 这就意味着必须缩短检测周期。

推广CDx应用的主要举措

部分亚太国家肿瘤科医生眼中的有效举措

L.E.K.整理了肿瘤科医生对提高CDx采用率的重要措施的看法 (见图8)。

不同国家的医生在这一点上的看法也都不同, 但都反映了之前所提到的各国家面临的主要障碍。日本和新加坡的医生认为, 把CDx检测纳入报销范围之内这一举措是最重要的, 中国的医生则认为, 与基础设施建设相关的举措, 如测试结果报告标准化等是当务之急。而各国一致赞同的优先举措是缩短检测时间。

制药公司和医疗设备公司如何帮助推广CDx应用?

CDx的广泛应用要解决的主要障碍是CDx和靶向治疗报销机制不够完善, 以及临床实践中CDx采用率太低。

然而, 传统的成本效益评估方法不能很好地将CDx纳入报销机制, 推动报销机制的完善。此外, 亚太地区的保险公司和医疗服务提供方不太可能接受美国和欧洲的研究数据作为证据。因此, 在承受着医疗预算压力的亚太国家中, 整体降低治疗成本 (包括患者整个疾病治疗周期中的CDx检测成本、靶向治疗和其他医疗服务的成本) 就显得尤为重要。

行业参与者可考虑采取以下步骤, 抓住CDx和靶向治疗未来的机遇:

1. 制定计划。

诊断和制药公司应该明确CDx哪些环节成本最高, 并应将其与目前的靶向治疗相匹配。然后, 他们应重点关注一到两种癌症 (或生物标志物), 前提是治疗这些癌症 (或生物标志物) 时, 有可能通过利用患者分层和精准治疗

来降低治疗成本。疾病恶化和非靶向治疗会产生干预治疗成本，而于诊断和制药公司而言，他们需要找到成本可低于这种干预治疗成本的CDx和相应的靶向治疗。

成功采用CDx的案例研究：日本SCRUM

关于SCRUM

日本SCRUM是一个全国联合性的癌症基因组筛查项目，利用CDx对胃肠癌和肺癌患者进行筛查。17家制药和诊断公司以及250家医疗机构参与合作，由国立癌症研究中心医院和国立癌症研究中心东院牵头。

目标

该项目旨在在临床试验中，利用对癌症患者的突变基因分析，为患者匹配适当的靶向治疗方案，并探索可检测多个基因突变位点的CDx的临床应用。

成功和影响

在日本，CDx审批和报销能够一步到位。因此，在SCRUM研究中涉及到的CDx检测产品，如赛默飞世尔科技公司Oncomine Dx靶向检测和Promega Tissue MSI Promega试剂，只要证明其有效性，均能够很快获得批准和报销。

这项研究还通过国家精准医疗计划获得了政策制定者的支持，国家精准医疗计划将纳入来自SCRUM的基因分析和诊断信息，并使用SCRUM研究数据来充实医务人员（HCP）的电子学习内容。推出CDx相关指南将有效帮助医务人员使用CDx。

2. 结成联盟，形成合力。

日本的SCRUM（见案例研究）⁸集结行业力量，证明降低总体治疗成本是切实可行的。即使是一个只有少数合作伙伴参与的小型联盟—如CDx制造商、生产靶向治疗药物的制药公司和肿瘤专家团队，也能通过产业联盟的方式，提供降低总治疗成本的必要的证据。

3. 执行计划并展现成效。

尽管CDx和靶向治疗的初期成本很高，但与那些不使用CDx的全治疗周期成本相比，采用CDx和靶向治疗的总体成本更低，而且患者的治疗效果也会更好。

4. 与监管机构讨论并审查必要的审批政策。

为了加快审批进度，行业参与者应与监管机构广泛接触，了解当前的政策，并接受已有CDx指南的国家的指导。

5. 通过教育支持临床实践的变化。

行业参与者还需对医务人员进行培训，教会他们解读CDx检测结果，并将其纳入治疗方案。特别是要针对最新的基于NGS的CDx检测进行培训，因为该种检测出现时间短，医务人员在这方面经验不足。

亚太地区预计将在未来五年内成为CDx增长最快的市场。尽管目前面临诸多挑战，但随着越来越多的国家推行个体化医疗方案，精准肿瘤治疗将会迎来更多的机会。为了充分挖掘CDx市场价值，行业利益相关者需解决一系列关键问题。

尾注

- ¹ Globocan 2018.
- ² IQVIA Global Oncology Trends 2018.
- ³ Zhou, W., and Christiani, D. (2011). East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. Chinese Journal of Cancer, 30(5): 287–292.
- ⁴ U.S. Food and Drug Administration.
- ⁵ Haslem, D.S., Chakravarty, I., Fulde, G., Gilbert, H., Tudor, B.P., Lin, K., Ford, J.M., and Nadauld, L.D. (2018). Precision oncology in advanced cancer patients improves overall survival with lower weekly healthcare costs. Oncotarget, 9 (15) :12316-12322.
- ⁶ U.S. Food and Drug Administration.
- ⁷ Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
- ⁸ SCRUM Japan.

特别鸣谢

感谢ACT Genomics区域总经理Allen Lai博士、Guardant Health AMEA（亚洲、中东和非洲）首席执行官Simranjit Singh及Devmanyu Singh为本文贡献了他们的行业知识和洞见。

关于作者：



范必优 (Fabio La Mola) 是L.E.K.新加坡分公司的合伙人，L.E.K.亚太地区生命科学创新智库的执行董事。他专注于医疗保健服务和生命科学领域，在战略、组织和实施方面拥有超过18年的经验。范必优先生曾与东南亚、欧洲、中东和美国的客户合作，在市场规划、市场进入、投资组合优化、商业和运营模式开发、流程优化、运营和组织效率改进项目等方面提供咨询和建议。



Arathi Sasidharan 是L.E.K.新加坡分公司的高级项目总监。她专注于L.E.K.生命科学和医疗保健领域，一直与东南亚和美国客户展开合作，制定企业发展战略、市场进入策略和商业化战略，并为并购提供支持。



洪宇韵 (Siang Yun Ang) 是L.E.K.新加坡分公司的高级生命科学专家。在L.E.K.就职期间，洪女士与东南亚和东亚的生物制药和医疗技术行业的客户就市场评估、市场准入和市场进入策略等关键问题展开过合作，项目经验丰富。

关于L.E.K.亚太地区生命科学创新智库

亚太地区生命科学创新智库是由L.E.K.建立并得到新加坡经济发展理事会支持的项目，旨在推动思想引领和创新，优化亚太地区生命科学行业。该项目将利用L.E.K.在生命科学方面的专业知识，结合新加坡强大的研究生态系统，推动知识产权和相关行业知识的发展。欲了解更多信息，请访问 www.lek.com/apaccoe。

关于L.E.K.咨询

L.E.K.咨询是一家全球性的管理咨询公司，利用深厚的行业知识和严谨的分析，帮助企业领导者实现具有实际影响力的目标。我们始终如一地帮助客户做出更好的决策，改善绩效，创造更多股东收益。L.E.K.创立于1983年，旗下1400多名专业人士遍及美洲、亚太地区和欧洲，旨在为全球最大的私营和公共部门组织、私募股权公司和新兴创业公司等处于领先地位的国际企业和组织提供咨询和支持。欲了解更多信息，请访问www.lek.com。