

生命奥秘

总 121 期 / 2019/12

LIFEOMICS

伴随诊断



无奇不有
生命世界
解读生命
走进科学

目录 CONTENTS

专题：伴随诊断

前言	01
一、伴随诊断的现状与未来	02
1. 通过多种途径提供必要信息	02
2. 伴随诊断命名	03
3. 伴随诊断市场的增长	04
4. 伴随诊断不仅仅可用于抗癌领域	05
5. 药品及伴随诊断的获批时间	08
6. 制药企业开发伴随诊断的动力	10
7. 伴随诊断交易	11
8. 各自的“小算盘”	13
9. 增强付费方和政府补贴的作用	15
10. 伴随诊断的未来	16
二、伴随诊断潜力无限	19
1. 背景	19
2. 开发伴随诊断需要考虑的四大要素	20
3. 将伴随诊断的潜力转化为临床进展	22
三、伴随诊断助力抗传染病疗法	23
四、观点：伴随诊断——精准医疗的关键	25

专题

伴随诊断

前言

伴随诊断（Companion diagnostics）是一种体外诊断设备，可为相应药物的安全性和有效性提供极具价值的信息。依据伴随诊断的结果，医生可以更加准确地针对这种药物或疗法判断：1. 哪一类病人最可能受益；2. 哪一类病人最可能有更高的风险；3. 观察疗效调整治疗方案以期提高疗效和安全性。一套完善可靠的伴随诊断体系对药物的经济、有效和安全使用至关重要。

一、伴随诊断的现状与未来

伴随诊断是个性化医疗（personalized medicine）不可或缺的一个组成部分，未来也必将在越来越多的疾病领域发挥作用。伴随诊断最早出现在上世纪八十年代，当时受到药物研发人员的强烈质疑。所谓伴随诊断，就是通过某种诊断方式，给临床用药提供意见和建议。正是在伴随诊断的帮助下，赫塞汀（Herceptin® (trastuzumab)）和格列卫（Gleevec® (imatinib)）等药物在商业上取得了巨大成功，进一步推动了伴随诊断的发展，并打消了人们的疑虑。伴随诊断最初仅仅应用于抗癌治疗领域，为少数几种抗癌药物提供辅助，如今其应用范围已经拓展到了多个治疗领域，组合的数量也增加了12倍。如果将正在开展临床实验的药物考虑在内，那么可以预见，伴随诊断在未来将会获得更快速的发展。随着欧洲市场逐渐向美国市场转变，这种拓展在美国和欧洲都将会出现，虽然在这两个市场上可能会略有区别。伴随诊断在未来可能会遭遇的最大挑战就是无法协调所有利益相关方的需求。伴随诊断增长的最大动力是制药企业的经济诉求，他们需要伴随诊断来辅助药品销售。这样一来，这些制药企业与患者（医保）便处于对立局面，并将伴随诊断置于两难的境地。监管部门也越来越需要协调药品与诊断技术的开发速度问题。由此可见，诊断技术公司如果要生存、发展，就需要拓宽思路，不能再像以前那样，只考虑诊断技术与药物之间的搭配问题。诊断技术公司还需要进一步巩固并拓展之前已经开展的业务。虽然存在这些困难和问题，伴随诊断还是成为了近年来一个炙手可热的领域，未来也一片光明。

1. 通过多种途径提供必要信息

FDA给伴随诊断下了一个工作定义（working definition）（文后补充材料：伴随诊断的定义）。而这个定义也是本文所做分析的基础。虽然这个定义非常直接、明了，但也有几处是需要进一步阐明的。首先，FDA并没

有对伴随诊断的诊断类型做一个明确的表述。虽然能够提供遗传信息的分子诊断技术是现在的大热门，但是FDA并没有将伴随诊断限定为分子诊断技术。蛋白质、代谢物、微量元素、示踪物以及其它各种诊断分子都可以作为伴随

诊断的监测对象。其次，在治疗药品及方法的说明书里，以及在诊断检测的说明书里，都必须明确注明该伴随诊断项目已经获得相应的适应症。这种要求要比常规的诊断项目严格得多。非常著名的一个例子就是，根据FDA的定义，在使用他汀类药物之前做的血脂检测不能

被看作是伴随诊断。对于成年患者群体来说，他们的他汀类药物说明书里并没有要求必须先做血脂检测，才能使用这类药物。FDA也没有要求必须在使用某种他汀类药物之前，先做血脂检测。

2. 伴随诊断命名

根据FDA对伴随诊断的定义，其实只有两种伴随诊断，即治疗诊断技术（Theranostics）和监测技术（Monitoring）（文后补充材料：治疗诊断技术和监测技术）。筛查（screening）、检测（detection）和预后（prognosis）（文后补充材料：筛查和检测、预后）这三种检测手段虽然可以为我们提供很多有价值的信息，但都不是专门为某种特定治疗手段服务的，所以还不能算作伴随诊断。但是这三种检测手段对于伴随诊断的发展是必不可少的，因为它们在提供伴随诊断服务的公司里，都是创收大户。多个大型诊断公司的情况都足以证明这一点。比如美国犹他州的Myriad Genetics公司，在2012和2013财年里，该公司依靠伴随诊断检测和服务获得的收入只占公司总收入的5%，

但是在上一个财年，这部分的收入已经超过了6.13亿美元。欧洲Qiagen公司的情况与之类似，该公司在2012财年，总收入达到了12.5亿美元，其中伴随诊断的收入占了约8%。

全球伴随诊断市场大致可以分为两种，即销售检测试剂盒及试剂以及提供实验室检测服务。Enterprise Analysis公司（Enterprise Analysis Corporation）提供的分析报告显示，2011年，试剂盒及试剂的市场规模就已经达到了4.05亿美元，而实验室检测服务的市场规模则达到了11.7亿美元，整个伴随市场的规模达到了15.7亿美元。不过相对于500亿的体外诊断市场而言，这只不过占了3%而已，由此可见，伴随诊断市场还存在巨大的增长空间。

3. 伴随诊断市场的增长

市场上提供伴随诊断服务的公司数量也在飞速增加。根据个性化医疗联盟（Personalized Medicine Coalition）提供的数据显示，仅仅2016年就有5种药品/诊断组合符合FDA对于伴随诊断的定义，这些药物全部都是抗癌药物，它们分别是：

- Camptosar®（irinotecan）和Invader® UGT1A1诊断

- 用于治疗消化道间质瘤（gastrointestinal stromal tumors, GIST）的

Gleevec®（imatinib mesylate）、BCR-ABL LDT和DAKO C-KIT PharmDx®诊断

- Herceptin®（trastuzumab）和DAKO Herceptest®诊断

- Purinethol®（mercaptopurine）和实验室开发的硫嘌呤甲基转移酶试验

- Nolvaldex®（tamoxifen）和实验室开发了雌激素受体阳性试验

截至2012年，伴随诊断及相应药品的数量就已经达到了63种（图1）。

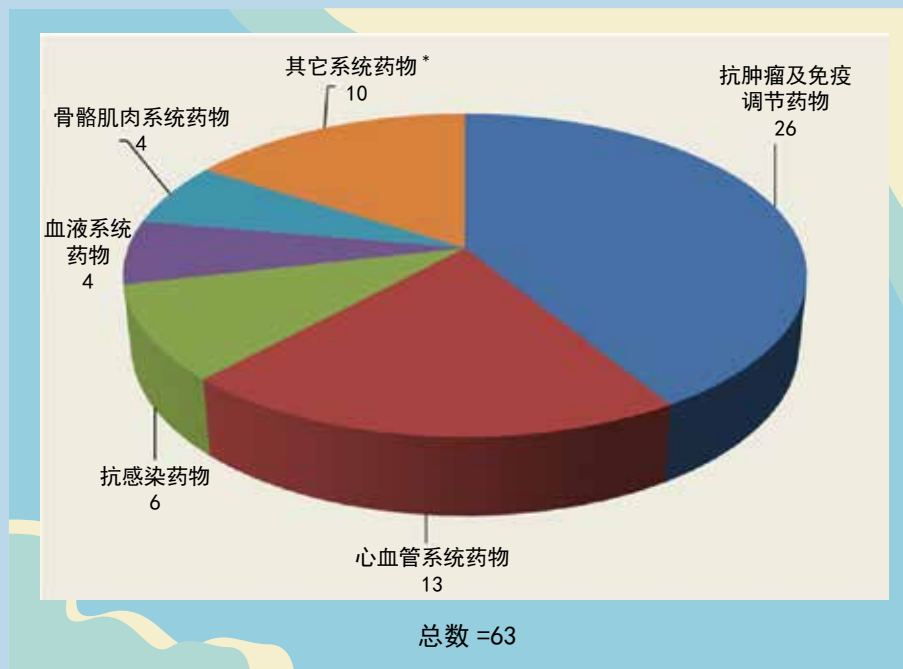


图1 截至2012年，FDA批准的伴随诊断及其药物的数量及分布。

注：*其它系统药物中的“系统”包括呼吸系统、内分泌系统、皮肤系统、消化及代谢系统、神经系统及其它系统。

4. 伴随诊断不仅仅可用于抗癌领域

按照FDA对于治疗诊断药物的定义，我们对市场上所有具备伴随诊断搭配的药物进行了统计。毫无疑问，抗癌治疗是伴随诊断发挥作用的主战场。而且在市面上的所有药物里，抗癌药物的比例超过了40%。最知名的一些伴随诊断也都属于抗癌治疗领域，比如与Herceptin®和Gleevec®搭配的伴随诊断。这些药物全部瞄准的都是利基市场（niche）（小众市场或缝隙市场），虽然针对的患者群体都很小，但是药品的定价却非常高，因此年销售额超过了10亿美元。尽管需要做伴随诊断的患者人数在减少，但是Herceptin®和Gleevec®这两种药物在2012年的销售额却分别达到了65亿美元和47亿美元。

就目前已经获批的药物来看，未来抗癌药物肯定仍然是伴随诊断最主要的伙伴，不过其它一些治疗领域也逐渐加入了伴随诊断的合作领域，这些治疗领域包括囊性纤维化（cystic fibrosis）、HIV感染和严重生长障碍（severe growth failure）等。目前这些领域里已经有3种新药获批，且有相应的伴随诊断，它们分别是：

- 用于治疗囊性纤维化的Kalydeco®（ivacaftor）药物与COBAS 4800 BRAF V600®诊断
- 用于治疗HIV病毒感染的Selzentry®（maraviroc）药物与HIV共受体极性分析诊断（HIV coreceptor tropism assay）
- 用于治疗严重生长障碍的Increlex®（mecasermin）药物与胰岛素样生长因子1参

比诊断

在这3种药物中，Kalydeco®有望成为下一个利基市场的获益者。分析师一致认为，该药品在2018年的销售额将突破20亿美元。

评价伴随诊断及相应药物的长期收益潜力，需要依赖临床试验的结果。目前，clinicaltrials.gov网站列出了将近100个2期、3期和4期临床试验的信息，其中就包括了诊断信息、主要临床结果和次要临床结果，以及实验人群的纳入和排除标准。随着以往临床试验的终止，以及新临床试验的开始，这个数字会不断变动。在对这些临床试验做了一番粗略的浏览之后，人们发现如果按照FDA对于伴随诊断的定义，那么其中只有9个药品符合规定，即在临床试验中涉及了某种特定的诊断。虽然clinicaltrials.gov网站上并没有收录全世界所有的临床试验项目，也并没有强制要求在网站上列明临床试验中都涉及了哪些诊断项目，但是相应的伴随诊断信息均一一列明（表1）。

未来需要伴随诊断辅助的药物数量肯定会越来越多，比如有接近100种药物其实都关联了非特异性的诊断信息，因此诊断技术公司也需要考虑，是否应该在临床开发过程中开发诊断项目。我们都知道，临床试验不一定成功，所以药物开发者也可以对患者群体进行细分，看看哪些群体的用药效果更好，或者哪些群体的用药效果不好，以及毒副作用更大等，以尽可能地获批上市。伴随诊断是可以帮助制药公司达成这个目标的，为数不多的手段之一。

表 1 目前正在开展的临床试验中，符合FDA关于伴随诊断定义的9个项目

ClinitalTrails.gov 网站上的编号	试验资助方	试验药品	伴随诊断项目	临床试验 阶段	适应症
NCT00382200	纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering)	Dacogen® (decitabine) & Vesanoid® (tretinoin)	利用Affymetrix基因谱技术，了解基因表达的改变情况	1/2期	骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS)
NCT01189903	新加坡国立大学医院 (National University Hospital (Singapore))	Stivarga® (regorafenib)	了解COPIA®平台这种新型生物标志物检测技术的诊断能力	2A期	结肠癌 (Colorectal cancer)
NCT00466687	美国 vanderbilt-ingram 癌症中心 (Vanderbilt-Ingram Cancer Center)	Tarceva® (erlotinib) & Avastin® (bevacizumab)	利用单克隆抗体HII或7p12特异性探针原位荧光杂交技术，了解EGFR的情况	2期	黑色素瘤 (Melanoma)
NCT01816048	Millenium (Takeda) 公司	Orteronel (TAK-700)	利用Veridex公司的细胞搜索技术，了解循环肿瘤细胞的数量	2期	前列腺癌 (Prostate cancer)
NCT00261547	Roche/Genetech公司	Rituxan® (rituximab)	利用Luminex beads或ELISA技术了解阴性供体特异性的抗体情况	2期	移植后肾功能衰竭 (Kidney insufficiency after transplant)
NCT01278134	Roche公司	Mericitabine (RG-7128)	利用Roche公司的COBAS® TaqMan®丙型肝炎检测技术，了解是否存在持续的病毒学阴性反应，以致无法检出丙型肝炎病毒核酸	2期	丙型肝炎 (Hepatitis C)
NCT00936702	美国中北部肿瘤治疗组 (North Central Cancer Treatment Group)	Paraplatin® (carboplatin)、Afnitor® (everolimus) & Taxol® (paclitaxel)	利用Pathworks Diagnostics公司的Origin-FFPE检测技术，对患者的肿瘤组织样品进行检测，了解基因表达等信息，并进行关联研究	2期	不明原发灶肿瘤 (Cancer of unknown primary origin)

(续下表)

(续上表)

ClinitalTrails.gov 网站上的编号	试验资助方	试验药品	伴随诊断项目	临床试验 阶段	适应症
NCT00518180	Novartis Vaccines 公司	MenACwY疫苗	利用竞争性Luminex 免疫检测技术，了解 抗HPV病毒抗体的几 何平均滴度	3期	脑膜炎球菌疫苗 (Meningococcal vaccine)
NCT01742117	梅奥医学中心 (Mayo Clinic)	Plavix® (clopidogrel) & Brilinta® (ticagrelor)	利用ABI公司的 TaqMan®技术了解 CYP2C10基因*2、*3 和*17这三种突变的情 况，同时利用Spartan Bioscience公司的 体外诊断技术了解 CYP2C19基因*2、*3 和*17这三种突变的情 况	4期	冠心病及急性 冠脉综合症 (Coronary artery disease and acute coronary syndrome stenosis)

伴随诊断市场的增长并非美国独有的现象。如果我们拓宽视野，将已获得欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准上市的，需要搭配相应检查的药物也考虑在内，就会发现欧洲市场与美国类似（并非完全一致）。两者的主要区别在于这两地的监管部门对于药物遗传学检测（pharmacogenetic testing）的要求有细微差别（图2）。

欧美两地在药品说明书的要求方面，相似度较高，78%的药物都在说明书里明确标注了诊断检测说明。不过，有一些在欧洲被列为必须检测的项目，在美国只作为推荐项目，比如Tegretol® [carbamazepine]和Ziagen® [abacavir sulfate]。这两种药物都需要开展高敏反应检测，该反应主要由遗传突

变导致。Iressa®(gefitinib)则属于另外一种情况，它在2009年获得了EMA的批准而上市销售；但在美国则是另一番景象。自2005年起，Iressa®(gefitinib)一直没能上市，因为FDA认为，临床试验的结果显示该药物的疗效并不是特别好，所以对其上市采取了严格的限制。而Revlimid® (lenalidomide)则是唯一一个在美国被要求进行伴随诊断，而在欧洲其伴随诊断仅作为推荐药物。FDA的说明书着重标明了在使用Revlimid® (lenalidomide)治疗染色体5q缺失的MDS时患者需注意的事项。尽管欧洲和美国的药品监管存在上述区别，但是对于绝大多数药品及其伴随诊断来说，这两地的监管措施都是类似的。

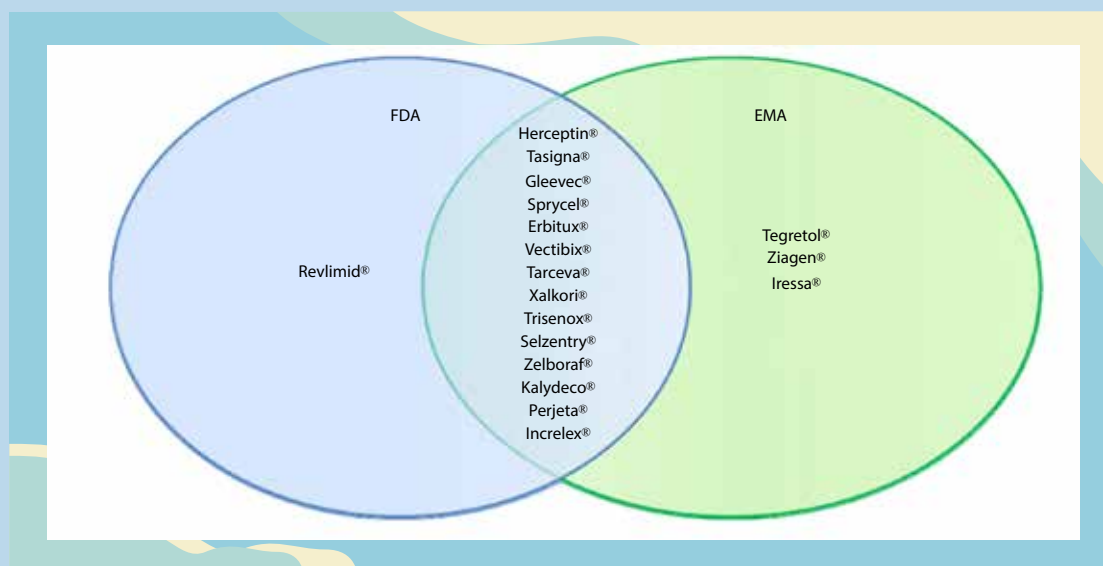


图2 美国及欧洲分别要求在说明书里明确注明需要开展伴随诊断的药品一览。

5. 药品及伴随诊断的获批时间

在FDA关于伴随诊断的定义中，另外一个重点就是，FDA并没有要求药品和相应的伴随诊断同时获批。大家对伴随诊断的兴趣主要都源自靶向治疗及相关的诊断，通常这两者甚少同时获批，哪怕是非常知名的药物也不例外。自去年以来，药品审批速度的加快使得几种药品与伴随诊断同时获批，它们是Herceptin®、Erbitux® (cetuximab)、Vectibix® (pantumumab)、Zelboraf® (vemurafenib)、Xalkori® (crizotinib)、Mekinist® (trametinib) 和Tafnlar® (dabrafenib)。其中每一种药物都需要伴随诊断的帮助来明确患者人群，因为只有选对了患者，才可能获得较好的治疗效果。在63种需要伴随诊断的药物中，仅有7种是药

品与伴随诊断同时获批的，占比仅为11%。随着越来越多的制药企业在开展临床试验时将伴随诊断作为纳入和排除试验人群的一项标准，或者评价主要临床结果和次要临床结果的一项指标，我们相信药品与伴随诊断同时获批的数量将越来越多。

在新药研发阶段就让药品与伴随诊断组合在一起以利于两者同时获批的过程困难重重，这种现象在MetMab® (onartuzumab)的研发工作中得到了体现。MetMab®是一种人源化的单克隆抗体，它能够特异性识别肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, c-Met)，并可能具有抗癌的功效。药物研发人员必须评估是否有一部分特定的患者能够在

这款药物还处于研发阶段（甚至对他们来说药物的疗效都还不太确定时），就能从中获益。这要求药物研发人员对于药物的作用机制有足够的自信，或者有某种生物标志物，可以帮助他们做出正确的判断。在实际工作中，这就意味着在2期临床试验阶段就必须做出原型诊断（prototype diagnostic）。起初，人们希望MetMab®能被用于治疗晚期非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC），但是在一个有120名患者参与的2期临床试验结束后，研究人员发现，MetMab®与Tarceva®联合治疗并没有提高抗癌功效。不过，人们发现，如果将患者人群按照c-Met的表达水平分为两组，那么c-Met表达水平高的患者使用MetMab®后疗效明显，无论是总体存活率还是无进展存活方面都明显优于c-Met表达水平低的患者。

尽管取得了令人鼓舞的临床试验结果，但是Roche/Genentech公司还需要克服另外一个挑战，即改进原型诊断手段，以提高现有检测的可信度。若要在2期临床试验结束，准备揭盲时，能够在两组之间对药物的安全性和疗效进行比较，就必须在开展3期临床试验之前开发出相应的体外诊断项目，以利于招募合适的3期临床试验对象。幸运的是，Roche/Genentech公司有能力在规定的时间内完成这项工作，因为他们和Roche diagnostic公司的子公司Ventana公司联合开发了一种检测c-Met表达水平的免疫组化技术。该技术目前已被应用于MetMab®的2期临床试验。不过，尽管对伴随诊断进行投资可能会带来巨大的收益，但是对于制药企业而言，风险是不可避免的。2014年3月，Roche/Genentech公司报告了MetMab®与Tarceva®联合治疗的3期临床试验结果，该项目由于未达成既定目标，即c-Met高表达水平组的疗效并未优于安慰剂组，而被迫终止了。

不过总体而言，FDA基本上全都批准了治

疗药品及其相应的伴随诊断，只不过不是同时批准。以Gleevec®为例，最开始获批的适应症是治疗难治性慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukemia, CML），包括白血病危像（blast crisis）、快速进展期（accelerated phase），或者 α 干扰素治疗失败的患者。这些患者全都属于不需要特殊伴随诊断就能明确病情的。不过到后来，Gleevec®的适应症里又增加了早期CML和GIST，此时才获批了相应的伴随诊断。这些发现染色体异常突变的实验室检查都是在Gleevec®出现以前就已经上市的成熟诊断服务。后来，FDA又批准了类似的诊断试剂盒。

早些时候，有一篇综述介绍了目前已经获批的药物及相应的伴随诊断，其中大约90%的药物都与Gleevec®的发展情况类似，没有遵循Metmab®的路径。这些在药物上市之后“添加”的伴随诊断，既可以是试剂盒，也可以是实验室诊断服务。比如硫酸阿巴卡韦（abacavir sulfate）原本是一种上市超过10年的抗病毒药物，它分别于1998年和1999年在美国和欧洲获批上市，随后它的适应症里又被添加了伴随诊断。在药物审批过程中，EMA要求abacavir sulfate的生产商开发一种能够检测患者对该药物是否存在高敏反应的诊断技术，因为有2~9%的患者可能会因为这种高敏反应而丧命。8年后，在该制药企业做了各种前瞻性和回顾性研究后，终于发现HLA-B*57:01等位基因这种生物标志物可以很好地预测患者用药之后是否会出现高敏反应。尽管早在2004年和2005年，参与了该研究项目的各大主流临床实验室都已经开展了HLA-B*57:01等位基因筛查检测项目，但是直到2008年，abacavir sulfate的说明书才加入了这种高敏伴随诊断的介绍。

Elitek® (rasburicase)是另外一个例子。其伴随诊断通过了510K认证，该伴随诊断早在被要求加入说明书的前10年就已经上市了。Elitek®是一种用来降低白血病、淋巴瘤及实

体瘤患者化疗后血尿酸浓度的药物，于2002年获批上市。如果使用该药物的患者其G6PD酶功能不正常，就可能会出现严重溶血，鉴于此当时研究人员推荐开展G6PD酶功能检测。2009年，Elitek®说明书终于获得更新，里面添加了一个黑框警告，要求患者务必用药前进行G6PD酶筛查。其实这个伴随诊断早在14年前的1995年，就已获得了510K认证，大家也早就

知道，在使用某些药物时，如果G6PD酶功能异常，就会出现溶血（最初是在上世纪50年代发现，如果使用了抗疟药物，就可能出现这种情况）。最开始的筛查诊断都是在实验室里进行的，后来才出现G6PD酶检测试剂盒。到了1995年，基本上所有相关筛查全都使用准确度更高的快检试剂盒了。

表 2 各种治疗非小细胞肺癌的抗癌药物在研发过程中，开发成本、患者招募及花费时间的对比

药物名称及开发企业	在美国的获批时间	相对开发成本 (每名患者的标准成本%)	招募的患者 人数	从开始I期临床试验到 提交上市申请之间的时 间(年)
Xalkori® ^a (crizotinib) —— Pfizer公司	2011.8	100	960	1.8
Iressa® (gefitinib) —— Astra Zeneca公司	2003.5	146	2,850	7.0
Tarceva® (erlotinib)——OSI公司 和Genentech公司	2004.11	154	3,110	5.3

注：^aXalkori®该药物结束2期临床试验即获批上市。

6. 制药企业开发伴随诊断的动力

由于开发伴随诊断有可能让制药企业在药物开发更早的阶段获得经济利益，因此他们也愿意从事相关的研发工作。如果一种伴随诊断可以帮助制药企业在临床试验工作中筛选出更加合适的患者，那么就可以缩短药物的审批

时间，并能节约成本。虽然伴随诊断本身并不能帮助相应的药物在作用机制的研究方面取得成功，但是却可以提升经济效益。Xalkori®a (crizotinib)、Iressa® (gefitinib)和Tarceva® (erlotinib)这三种治疗NSCLC的药物都具有潜

在效益，它们都有各自的伴随诊断，不过获得这些伴随诊断适应症的途径各有不同（表2）。数据清楚地显示，在开展临床试验时，利用伴随诊断选择合适的患者群，能够极大地缩小临床试验的规模、缩短临床试验时间，这对于压缩一款新药的研发成本具有非常重要的意义。

只有Xalkori® (crizotinib)这种药物从一开始就同时开发了相应的伴随诊断技术，即Abbott公司的Vysis ALK Break Apart FISH Probe® Kit试剂盒。该试剂盒在Xalkori®上市时也获批了。Iressa®和Tarceva®这两种药物在最开始获批上市时并没有相应的伴随诊断。Iressa®的伴随诊断是在它上市两年之后才添加的，因为当时大家都已经承认，酪氨酸激酶表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor for tyrosine kinase, EGFR-TK）的突变决定了患者使用Iressa®之后的疗效。而Tarceva®添加EGFR伴随诊断的时间就更长了。目前已经隶属于LabCorp公司的美国Genzyme Genetics公司早在2005年就推出了EGFR实验室诊断业务。可是，美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology）直到2010年才对EGFR检测进行了专门的推荐，因为那一年，Roche

Diagnostics公司开发的一款检测试剂盒获得了FDA的批准。Tarceva®的说明书直到2013年才有所更新，当时这款药物已经是治疗NSCLC的一线用药了。

Tarceva®的例子还可以说明伴随诊断的潜在价值。原本在治疗所有患者时只能居于二、三线的药物，在伴随诊断的帮助下，可以一下子被提升到针对某些特定患者的一线位置，哪怕这些药物已经不再是新药了。2013年，Tarceva®的全球销售额达到了14亿美元，其中仅在美国市场就达到了6.4亿美元。被提升到一线用药后，这款已经上市8年的“老药”在增长预期也带来了极大的提升。近5年来，Tarceva®的累积年增长率已经达到了2.7%。分析师预测，因为伴随诊断获得了这些一线用药患者，未来5年内，Tarceva®的年增长率将达到3.2%。虽然这种增长并不那么迅猛，但是对于这样一款已经上市8年的药物来说，相当不错了。

对于制药企业而言，开发伴随诊断的不利之处在于，在药物上市之后再给它们添加伴随诊断，可能对药物的地位影响不大。因为此时这些伴随诊断可能会减少潜在的患者数量，而不会给制药企业带来任何好处。

7. 伴随诊断交易

由于制药企业有着内在动力和需求来开发伴随诊断，所以最近这方面的交易也出现了明显的增长。虽然近5年来，伴随诊断交易在整

个诊断交易市场内的占比只有3%~14%，但是最近3年的平均占比已经达到了12%（图3）。

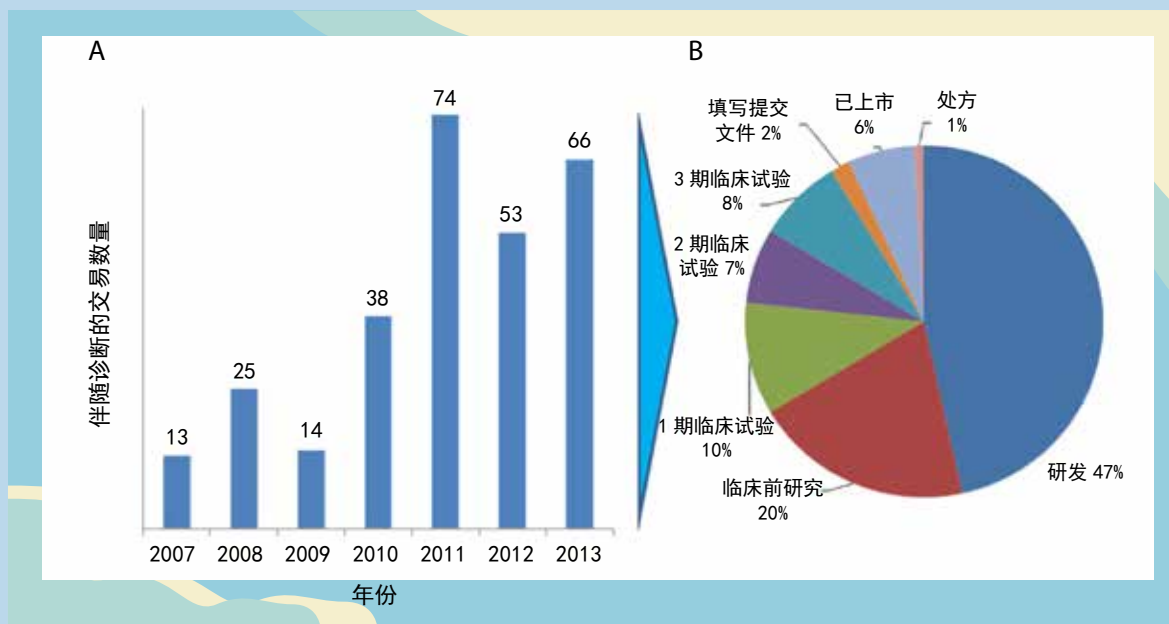


图3 伴随诊断技术每年的交易数量（A）和这些伴随诊断在审批过程中所处的阶段（B）。

在被公布的交易信息中我们可以看到一个有趣的现象，其中一半的技术还处在研发阶段（图3）。正如Roche/Genentech公司和Xenon Pharmaceuticals公司达成的协议那样，很多交易都包含了药品与伴随诊断这两个部分。这两家公司在2012年1月签署了合作协议，旨在共同开发止痛药物及相应的伴随诊断技术。这笔交易价值6.46亿美元。那段时间达成的另一个巨额交易是Jannssen Pharmaceuticals公司和Metamark Genetics公司在此前一个月，即2011年12月达成的合作协议，他们决定共同开发一个新药研发平台，来发现新的、可以预测肿瘤进展及转移情况的生物标志物。虽然这些大新闻也不一定总是能够反映真实的交易情况，但是至少可以帮助我们认识药物及伴随诊断这对搭档自身的潜在价值。

在药物研发的整个生命周期中，处于临床前后的新药交易规模与处于前期研发阶段的

新药交易规模相比，有一个明显的下降（图3）。有可能作为新药作用靶点的生物标志物，不论是对于药物研发而言，还是对于伴随诊断开发而言，都有非常重要的价值。但是一旦开发出了新药，这两者的经济价值就出现了区别。一款重磅伴随诊断的潜在收益可能会达到1亿美元以上，但是其对应药物的年销售额却至少可以轻松突破10亿美元。那些制药企业之所以不太愿意在新药研发的后期为伴随诊断买单，就是因为这些伴随诊断很难享有同新药一样的知识产权保护。以Herceptin®为例，在该药上市的近10年里，FDA已经批准了6种不同的伴随诊断，这些伴随诊断采用的技术平台不尽相同。由此可见，制药企业是不会愿意为开发伴随诊断花钱的，因为随后会有大量的诊断技术公司进入这个市场，瓜分蛋糕。

另一方面，诊断技术公司却非常热衷于与制药公司长期合作，也愿意与制药公司共同承担新药未获批准上市，或者即便上市，但

没能大卖的风险。现如今，参与新药开发的各个合作方都愿意采用结构性付款（**structure payments**）方式，或者固定的、分阶段的里程碑式付款（**milestone payments**）方式来支付相关的开发费用。这些支付通常不足以保证诊断技术开发方能够获得足够的利益，因此也就要求他们通过其它的途径获得补偿，以确保获得足够的投资回报。

然而，最基本的支付结构还是没有发生改变。近年来，制药企业一直在考虑给诊断技术提供补贴（**cross-subsidizing**）。在欧洲，之所以大家都愿意进行这种交易，是因为商业保险和国家政策都要求大家必须这么做。比如在西班牙，伴随诊断多年来仍未能从国家医保获得足够的补贴，这就迫使制药企业

自己为Her2/neu和K-RAS检测买单。Pfizer公司花费了300万欧元，在法国国家癌症研究院（**French National Cancer Institute**）成立了一个基金，资助全法国28个实验室从事与治疗NSCLC有关的ALK检测，因为这是处方他们公司的药品Xalkori®而必须完成的检测。Pfizer公司还与Abbott Molecular公司合作，因为后者已经开发了一种伴随诊断技术，他们可以为这些法国实验室提供试验材料（其中就包括ALK淋巴瘤探针）和培训。不难估计，在美国，尤其随着医保改革的开展，以及医疗保健机构（**accountable care organizations**）的兴起，也一样会有制药企业愿意开展一些资助项目，为伴随诊断买单。

8. 各自的“小算盘”

制药企业一旦决定开发伴随诊断，就会面临这样一个问题，该由谁来负责（出资）以帮助伴随诊断上市。虽然每个人都认同应该开展个性化医疗，在合适的时间、用合适的药物、给予合适的剂量，来治疗合适的患者，可是在具体操作过程中，人们往往会发现利益开始出现分歧。

开发伴随诊断技术除了我们能看到的那些成本之外，还存在一些隐形成本，比如对医务人员的教育、确保临床实验室的资质和获得利益补偿等，这些都是隐形成本。从制药企业的角度出发，最理想的方式就是让诊断技术公司来负责这些事情，可是在现实世界里，很少会出现这么理想化的事件，各方的动机无法完美契合。

制药企业即便开发伴随诊断，他们的目的也是和诊断技术公司并不相同。制药企业需要的是最准确的诊断方法，而且是能够给尽可能多的医生使用到的、成本尽量低、出结果速度尽量快的诊断方法，他们的最终目的是尽可能多地销售他们的药品。可是慢性疾病并不需要大量患者来增加药品的销售量。伴随诊断的作用就在于帮助我们判断哪些患者用药之后会有真正的获益。

诊断技术开发公司对于开发伴随诊断的兴趣其实并不太大，尤其是在这些诊断面对的人群还非常有限的情况下。慢性病患者需要长期用药，制药企业可以从中获益，可是伴随诊断只需要做一次就够了，属于一锤子买卖。哪怕伴随诊断的市场足够大，资源的限制（医保等

因素)也会成为一大障碍。而且,只有很少的诊断公司有能力和医务人员培训,推广他们的诊断产品。与开发能够被FDA批准上市的检测试剂盒相比,诊断公司更愿意通过更快速的分析物专用试剂(analyte-specific reagent, ASR),来让诊断服务上市销售。虽然ASR这一方式速度更快,但是市场上可以开展ASR检测的实验室的数量是有限的,而且ASR检测的结果变异性也更大,这些因素都限制了ASR检测的销量。

这些问题也让制药公司开始思考,应该评估采取哪种模式来引入伴随诊断。目前可供参考的四种方案分别是自己内部开发、与诊断公司合作、收购诊断公司,或者综合前面三种方式。对于大型的、自己拥有下属诊断技术公司的制药企业而言,自己内部开发是最具有可操作性的。比如著名的Roche既拥有强大的药物研发企业——Roche Pharmaceuticals/Genentech,也拥有优秀的诊断企业——Roche Diagnostics。而且,Roche还拥有多个不同的诊断技术平台,比如从事分子诊断业务的Roche Molecular系统、从事病理诊断的Ventana Medical Systems系统和从事免疫学诊断的Roche Professional平台,这些技术优势都能够满足Roche Pharmaceuticals的需要,当然也可以为其它制药企业服务。直到最近,也只有Novartis和Abbott才有类似的公司结构。不过,鉴于Novartis Diagnostics和Abbvie已分别从两家公司中剥离了出来,所以这两家跨国制药企业也不得不开始寻求新的诊

断技术伙伴。与此同时,其他生物制药公司也都在积极地寻找诊断合作伙伴。

随着诊断技术公司不断做大做强,第二种途径,即与诊断技术公司开展合作的可能性也在逐渐降低。而且诊断巨头们都已经完成了一系列的并购,形成了横跨多个技术平台的大型诊断公司。比如Agilent-Dako、ThermoFisher-Life Technologies、Labcorp-Genzyme Genetics和Qiagen-DxS等公司。这些诊断巨头都拥有超强的财力和全球的谈判能力,能够与制药企业开展更加长期的交易。比如Eli Lilly公司与Qiagen公司达成了框架合作协议。这主要是由于双方曾经成功地共同为2012年上市的药物Erbix®(cetuximab)开发过K-RAS检测技术,因此,他们决定进一步开展深入合作,范围涉及多个治疗领域,比如为治疗血液系统肿瘤的Janus激酶2抑制剂开发检测产品,还将为另外一款治疗肺癌的新药开发伴随诊断。

近几年来,我们也看到了多起收购诊断公司的案例,比如Eli Lilly公司在2010年花3亿美元收购了Avid Radiopharmaceuticals公司,来开发阿尔茨海默病诊断技术。Novartis Pharmaceuticals公司在2011年花4.7亿美元收购了Genoptix公司的临床检测实验室业务等。

综上所述,制药企业还是可以通过很多途径来获得伴随诊断技术的。如若制药企业与诊断公司双方的利益不能完全契合,市场就会继续孕育出新的商业模式。

9. 增强付费方和政府补贴的作用

制药企业对于治疗诊断检测（**theranostics test**）和监测类的检测（**monitoring test**）是最感兴趣的，可是付费方却似乎对其它类型的诊断更感兴趣。从**Genomic Health**公司用于检测乳腺癌的**Oncotype Dx®**诊断产品的快速被接受和商业化就可以看到这种趋势。虽然检测不能告诉我们哪些患者使用哪种药物会获得更好的治疗效果，但是可以为我们提供很多有价值的信息，帮助我们了解乳腺癌患者使用标准化疗方案的预后。一位乳腺癌患者使用标准化疗方案的花费超过了10万美元，其中大部分与化疗副作用有关，因此，保险公司和临床医生都非常愿意提前了解患者的化疗效果。**Oncotype Dx®**诊断产品的价格为4290美元，不过这并没有妨碍他们获得医疗保险报销。在美国，超过90%的医保覆盖人群都可以享受这项诊断服务。

医疗费用支付方对能够为制定多种治疗方案提供参考意见的诊断技术更感兴趣。目前的单一诊断模式只能与一种药品捆绑，因此效力和成本收益都不大能满足支付方的需求。随着能够治疗同一疾病的药物的增多，支付方更加迫切想知道，哪种药物最适合哪类人群，不再愿意为每一种药物的单一的伴随诊断买单。这种情况要求我们提供多重检测技术（**multiplex assays**），比如在血液和代谢等领域里已有的那些套餐式检测项目，这也必将成为伴随诊断的发展趋势。由于很多拥有伴随诊断的药物的价格都非常昂贵——一个疗程甚至会超过十万美元，所以为患者选择最合适的药品是当务之急。在如今全球医疗改革的大背景下，医保支付方考虑更多的是患者的获益，而不再是能够覆盖的临床干预的数量和种类。因此，他们会从众多治疗方案中选择出最适合患者的那一个，而选择的依据就是诊断结果。如此，付费

方与制药企业的利益就会出现冲突，因为没有哪一个制药企业会愿意伴随诊断的结果支持使用其它竞争厂家的药物。鉴于此，处在制药企业和医保付费方中间，那些试图通过与制药企业合作来转移开发成本的伴随诊断公司则会面临两难的境地。

向多重检测转变将是诊断公司非常重要的商业模式。目前，很多伴随诊断都是按照**ASR**审批途径的要求开发的，主要在符合《临床实验室改进修正案》（**Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988, CLIA**）要求的实验室里进行诊断。诊断技术公司通常都会自己建立实验室，然后从各地搜集样品来进行诊断，最后将检测报告寄回给医生。这种商业模式在用一种诊断对应一种药品的时候还是很成功的，但是无法满足医保支付方和医务人员目前需要根据检测报告对多种药物进行比较，从中选出最优方案的要求。在多重检测的大环境下，只能提供单一检测报告的临床实验室将无法市场的需求。

幸好，目前至少有两种方案可以解决这个问题，不过它们都与诊断公司的商业模式有关。第一种方案就是开发诊断试剂盒，并获得**FDA**的510K许可，以及欧洲的**CE**标志。开发多重诊断试剂盒需要多家诊断技术公司互相授予知识产权，不过这其中的谈判会耗费大量时间。另外一个途径是那些并没有参与诊断技术开发工作的临床检测实验室。一旦伴随诊断获批，临床检测实验室就可以开发他们自己的**ASR**检测服务。美国最高法院最近的判例就是，不承认**Myriad Genetics**公司对于**BRCA**检测技术的专利，这就给第三方临床检测实验室创造了机会，他们可以根据天然存在的遗传变异，开发多重检测服务。

10. 伴随诊断的未来

伴随诊断未来的增长主要还是依靠整个生态环境（ecosystem）的发展。只有充满了竞争的生态系统才是有活力的生态系统。而其中最主要的玩家包括根据生物标志物继续开发靶向药物的制药企业、能够开发出新型诊断服务的诊断公司、努力帮助药物与伴随诊断相结合的监管者，以及愿意为靶向治疗买单的医保支付者。如果各方持续发展，伴随诊断的经济动力还是很强的，这样制药企业可以让新药更快上市，同时，他们开展临床试验的成本也能更低一些。监管部门则可以更直接地进行管理，减少药品的不良反应。支付方则能够减少不必要的医疗。可是，诊断技术公司的商业模式却非常不清晰。这种情况在那些开发治疗诊断产品的公司尤为明显。那些开发所有类型的伴随诊断（比如筛查、检测、预后及复发判断、监测和治疗诊断）的诊断公司，可以调整自己的产品线，打造出一个可持续发展的商业模式，而那些专注于开发监测和治疗诊断的公司，将面临一个更加不确定的未来。

判断这些诊断技术公司未来是否能够继续存活下去的一个关键的指标是他们的财务状

况和研发能力。如果没有资本的支持，整个伴随诊断市场将无法生存和发展下去。伴随诊断公司的资金来源与生命科技公司的资金来源相似，都包括风险投资、企业债券、公募基金和企业分拆等方式（图4）。企业并购并没有被纳入我们这次的分析当中，虽然这对于企业和风投方的获利退出是非常重要的，但是对于企业未来的资金支持却没有意义。

对于诊断技术公司来说，公共投资渠道的变动太大了（图4）。其中最大的变动就是初次公募基金的开放和关闭的时间窗口。不过，早期和后期的私人投资（风险投资）已经成为了重要的资金来源——从2009年时的4.5亿美元增加到了2013年时的7.5亿美元。虽然很多生命科技公司都有过风投撤退的经历，但是从总体来看，风投资金对伴随诊断公司的兴趣却越来越大，这有助于成立更多的诊断公司，为整个行业未来的发展奠定基础。伴随诊断市场肯定会继续发展，虽然也会遭遇一些阻碍，但是有了风投资本的支持，相信伴随诊断市场的未来一定会更好地发展下去。



图4 诊断及技术研发公司的融资年价值（单位：百万美元）。

注：*其它资金来源，包括债务、首次及后续公募资金，对公共实体的私人投资和分拆等，不包括公司合并和收购交易

——补充材料——

伴随诊断的定义（Companion diagnostic definition）

伴随诊断设备可以是体外诊断设备，可以是影像诊断技术，还可以为相关的诊疗产品提供安全性和疗效等方面的相关信息。将体外诊断伴随设备与治疗手段搭配起来，是诊断设备与治疗产品，以及所有同类产品和具有生物等效性的产品的说明书里都将明确标明的正常用法。

伴随诊断技术的种类

筛查和检测（Screening and detection）

筛查与乳腺癌有关的BRCA基因等家族性遗传疾病的技术，以及其他难以诊断的疾病的技术，例如 Agendia公司提供的用于诊断不明原因肿瘤的CupPrint®诊断技术。

预后 (Prognosis)

用于预测疾病预后的诊断技术，例如Genomic Health公司提供的用于预测乳腺癌预后的Oncotype Dx®诊断技术。

治疗诊断技术 (Theranostics)

检测治疗疗效的诊断技术，例如检测Herceptin®疗效的HER2/Neu检测技术。

监测技术 (Monitoring)

评估药物疗效及合适药剂量的技术，例如评价华法林敏感性 (warfarin sensitivity) 的CYP2C9及VKORC1检测技术。

复发检测技术 (Recurrence)

分析患者疾病复发风险的技术，例如Agendia公司提供的用于预测乳腺癌复发风险的Mammaprint®诊断技术。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



二、伴随诊断潜力无限

随着靶向治疗和新型测试平台的不断发展，癌症伴随诊断的使用范围在过去几年中发生了重大变化。这为癌症患者个性化治疗的应用提供了前所未有的范式转变。这些转变涉及测定平台、分析物、法规和治疗方法。随着伴随诊断相关的各个环节的不断改进，我们应加强关键利益相关者之间的密切合作，以确保伴随诊断设备具有最佳的性能，从而提高病人的治愈率。

1. 背景

伴随诊断是指通过检测生物物质来预测治疗剂的疗效的临床实验室测定技术。尽管该术语可以应用于任何疾病背景，但伴随诊断的概念在癌症中的使用最为广泛，并且本文主要探讨伴随诊断在癌症领域的应用。FDA对伴随诊断的定义是：“伴随诊断，可以是体外诊断设备……可提供对安全有效地使用相应治疗产品的至关重要的信息。”因此，伴随诊断体现了个性化医疗的原则，旨在通过减少不必要的药物暴露来提高患者安全性。同时，通过避免无效治疗，伴随诊断也有助于控制医疗成本，特别是当被用作高成本治疗的治疗前筛查时，可以大幅降低医疗开支。实际上，精心设计的伴随诊断分析在价格昂贵、具有潜在毒性的药物的临床成功中发挥了重要作用。

传统模式是，伴随诊断是伴随着一种药物/一种生物标志物的线性范式开发的，驱动因素是药物选择。但由于能够检测多种潜在生

物标志物的新型技术成为了治疗方案选择的主流，这一开发范式正在发生重大转变。此外，随着靶向癌细胞特定组分的小分子、工程化抗体和嵌合抗原受体T细胞等药物变得越来越多，选择最佳治疗方案需要考虑更多的因素，包括药物的性质、设计的目标、癌症的类型、药物的功效和毒性、测定特征和经济考虑因素。同时，选择过程需要彻底了解每个因素，包括美国、欧洲和日本在内的许多国家/地区都发布了法规，要求伴随诊断达到最低性能要求。

第二代伴随诊断包括新一类实验室检测，它们可以对多种生物标记物进行高通量同时评估。这些高通量技术正在逐渐取代聚焦单一或少数目标、低通量的伴随诊断，有利于对癌症样品的分子和蛋白质组成进行更广泛的评估。第二代伴随诊断的标志是采用二代测序（next-generation sequencing, NGS）或基于质谱

的蛋白组学等高通量技术检测癌症基因组和蛋白质组学特征，从而实现药物-生物标志物匹配（图1）。目前诸如美国国家癌症研究所分子治疗选择（United States National Cancer

Institute Molecular Analysis for Therapy Choice, NCI-MATCH）等正在努力开发第二代伴随诊断的潜力，未来伴随诊断背景下的生物标志物评估将会与过去截然不同。

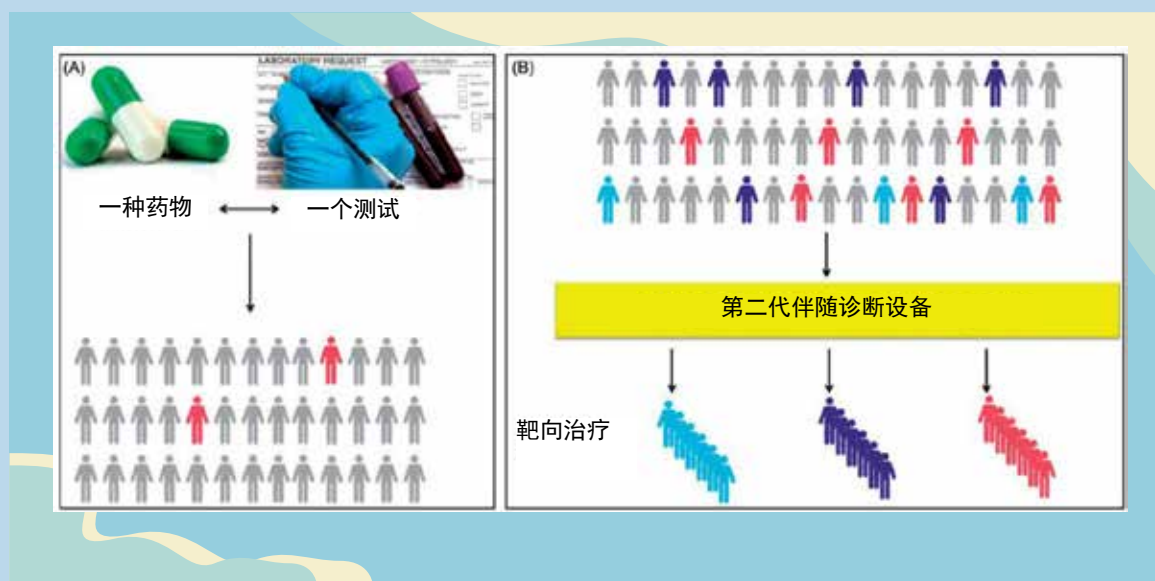


图1 传统的一种药物/一种生物标志物范式，主要由药物选择驱动；（B）基于第二代伴随诊断的治疗选择范式。

2. 开发伴随诊断需要考虑的四大要素

传统伴随诊断的主要局限之一是生物标志物评估的范围狭窄，并且如果选择治疗方案需要测定多个单一的生物标志物，这样就对样本的数量和质量有很高的要求。NGS等新技术可以快速、经济地实现大规模并行检测，并为伴随诊断提供新的方式（图1B）。此外，在疾病生物学中确定非常规核酸（例如miRNA、lncRNA和cfDNA）的作用可能有助于发现新

药物、新靶标和新测试。

美国联邦法规规定，所有临床实验室检测，包括伴随诊断，必须在符合1988年的临床实验室改进法案（Clinical Laboratory Improvement Act, CLIA）及其修正案认证的临床实验室中进行，并经联邦政府指定的认可机构，如美国病理学家学院（College of American Pathologists, CAP），进行认证。

与其它体外诊断测试一样，在CLIA认证实验室中进行的伴随诊断测定通常被标记为FDA批准或实验室开发的测试（laboratory-developed tests, LDT）。

伴随诊断测试的特点可能在靶向治疗药物

治疗癌症中的成功中发挥了重要作用。因此，仔细考虑最佳伴随诊断策略对于药物获得监管机构的批准及其后的临床表现至关重要。以下是开发伴随诊断时需要考虑的四个方面（图2）。



图2 伴随诊断分析的关键要素。

(1) 药物及其靶点：药物的特性及其靶点是伴随诊断的基本要素。随着抗癌药物和癌症靶点的日渐增多，分析物的范围正在以前所未有的速度增长。今后会有更广泛的分析指标为药物选择提供信息。当然，随着精准医学的概念的持续发展，需要配套坚实的基础设施，以确保持续评估靶向治疗的特异性及其对直接和间接目标的影响。这种正在进行的以药物和目标为重点的质量监测计划（可能由人工智能技术支持），将有望成为一种越来越必要的工具，可用于选择靶向药物的组合以及靶向和非靶向药物的组合。

(2) 分析物：根据定义，分析物是伴随诊断分析旨在检测的物质。分析物及其可被检测出的生物背景（组织）是推动伴随诊断分析决策的其它关键组分。新型分析物正在改变伴随诊断分析的未来，还可以提供更高的精确度和以患者为中心的个性化治疗。然而，随着分析物类型的增多，新的体外分析方法和平台的出

现将需要使用新的测试平台，并且其性能需要满足各个实验室的高标准质量指标。

(3) 测定：实验室测试具有可变的性能特征，并且像医学中的许多数据源一样，每个都具有自己独特的优势，同时也具有一些固有的局限性。随着新测试平台的出现和现有平台的进步，伴随诊断的范围正在发生显著变化。重要的是，根据定义，任何伴随诊断分析的目标将继续直接或间接预测特定治疗效果的分析物，而第二代伴随诊断可能是一种逐步的方法，可以直接作为筛选方法，而不需要（药效）确认步骤。

(4) 可行性、可获取性和经济性：选择广泛可用的伴随诊断平台，如免疫组织化学和传统分子诊断，可能实现大部分实验室可现场实施的诊断。另一方面，第二代伴随诊断更适合最终在大型参考实验室进行，因为这些实验室中检测数量足够大，能更好地支持基础设施的

初始和持续投资。然而，支持第二代伴随诊断的投资前景作为经济和资源分配决策的优先事项是不可避免的问题。这些问题通常难度较大，因为需要平衡患者得益、药物价格，以及指导精准治疗的高精度测试的成本。一些项目正在通过建模来评估伴随诊断在靶向癌症治疗中使用和开发的经济影响。事实上，最近的分

析发现，多数情况下，基于伴随诊断的精确医学策略在短时间内会增加成本，在少数情况下，成本增加会比较小。因为每个国家、每个市场、每个医疗机构和疾病需要考虑不同的因素，所以现在急需开展关于精准医学和第二代伴随诊断的经济讨论，来制定一套公平和公正的道德准则旨。

3. 将伴随诊断的潜力转化为临床进展

我们呼吁，逐步用可表征肿瘤的突变谱和蛋白质组学的第二代伴随诊断方法取代传统的伴随诊断方法，用于指导癌症靶向药物的选择。事实上，第二代伴随诊断数据将成为靶向疗法选择的基础。为了奠定第二代伴随诊断的牢固基础，我们建议创建专门的认证计划，针对高级伴随诊断设施进行认证。

从本质上讲，第二代伴随诊断应被视为个性化医疗中仅有的一个——关键的——组成部分。个性化医疗的实现只能通过包括所有相关癌症护理专业在内的多学科护理团队诊断数

据的整合来实现。整个过程包括癌症诊断的确认、风险分层，以及最终由第二代伴随诊断指导的治疗选择等（图3）。在美国，NCI-MATCH试验是众多通过创新的临床试验设计将伴随诊断的潜力应用于临床的一个例子。该试验根据各种生物标志物对受试者进行分组，各组接受不同的靶向治疗。虽然这是一个新的努力方向，但我们看到了伴随诊断的无限潜力：为患者提供更广泛的治疗选择，提高有效性的可能性，并降低不必要接触导致的潜在无效治疗的风险。

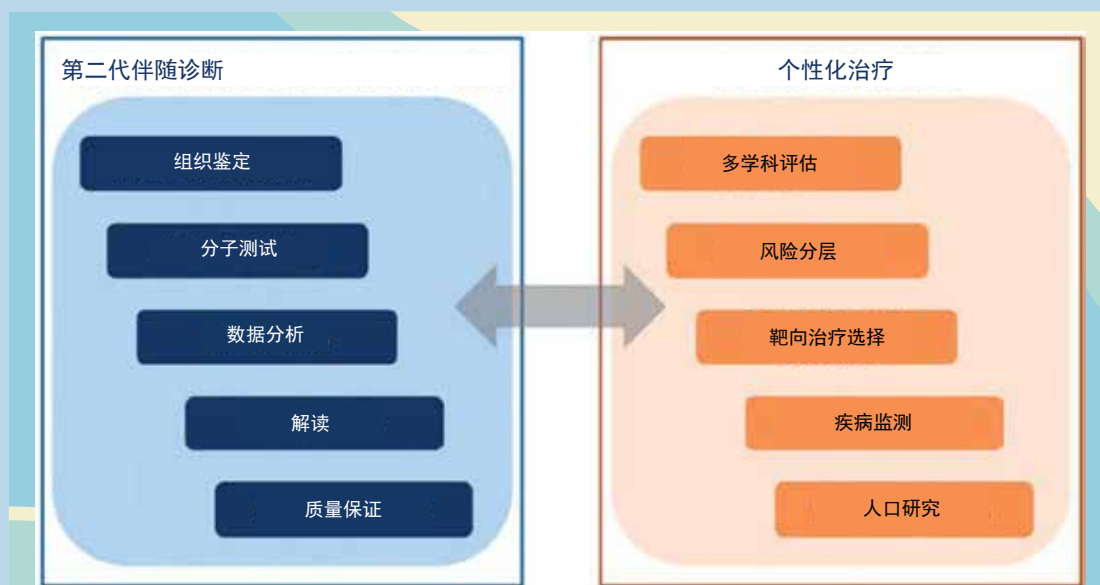


图3 第二代伴随诊断和个性化医疗之间的对接。

三、伴随诊断 助力抗传染病疗法

目前传染病仍然给全球公共卫生和经济增长造成巨大负担。新兴的和卷土重来的微生物、耐药微生物、药物诱导的毒性作用以及抗感染性疾病治疗效果的变化等一直是控制传染病领域的大难题。值得注意的是，目前可用的医疗产品不足以预防和治愈多种传染病患者。因此，我们非常需要开发用于诊断、预防和治疗传染病的有效医疗产品。伴随诊断设备（companion diagnostic devices, CDxs）及其相应治疗产品（CDxs / 药物）的共同开发为更安全和更有效的抗感染疾病治疗提供了新的机会。

CDx是一种医疗设备，通常为体外诊断设备（in vitro diagnostic device, IVD）或成像工具，它可提供美国FDA批准的防治药物相关的安全性和有效性方面的必需信息。CDx和相应治疗产品的FDA批准标签中的说明书规定了CDx的使用方法。CDx测试可以帮助医生在确定治疗方案之前，预测患者是否会对药物产生积极响应。当然，如果IVD无法提供药物安全有效方面的信息，它就不属于CDx。在大多数情况下，CDx及其对应的治疗产品会被FDA同时批准。

CDx和相应治疗产品的开发有助人们更安全和更有效地使用药物，从而有效保护和促进公共卫生服务的发展。CDx可被用来选择最有可能受益的患者，或者鉴别接受该药物治疗后会发生严重副作用的患者。CDx还可用于监

测患者对特定治疗产品的反应，以调整最佳给药方案，从而更安全和更有效地使用特定治疗产品。同时，使用CDx筛选参加临床试验的患者，还能提高药物获得批准的概率和效率。

CDx / 药物共同开发主要在抗癌靶向治疗领域取得了比较大的成果。第一个共同开发的CDx / 药物组合是半定量免疫组织化学分析HERcep Test及其治疗药物HERCEPTIN。这个组合于1998年被FDA批准用于治疗乳腺癌。此后，FDA先后批准了肿瘤学领域相关30多个CDx。基于对市场上CDx相关药物的分析，肿瘤学可能仍然是未来CDx / 药物共同开发的主要领域。同时，其它领域，包括传染病领域也开始出现CDx / 药物共同开发的景象。

目前，传染病领域的医学治疗通常采用一刀切式的、以患者群体的整体响应率为衡量指标的临床试验设计。事实上，药物可能对某些患者是安全有效的，但对其他患者则没有效果。精准医学充分考虑个体差异，在分子和细胞水平上对患者进行分层，在改善人类疾病（包括传染病）预防和治疗方面显现出巨大潜力。共同开发CDx / 药物有望在正确的剂量方案下向合适的患者提供下一代抗感染疾病药物（即精准药物）。例如，人类免疫缺陷病毒1型（HIV-1）趋向性检测是传染病领域CDxs的一个例子。HIV-1嗜性试验可以识别仅感染嗜CCR5- HIV-1病毒的患者，以有效使用抗病毒药maraviroc。Maraviroc特异性地抑

制嗜CCR5- HIV-1病毒进入宿主细胞，但不能抑制嗜CXCR4-和双/混合向性HIV-1病毒进入宿主细胞。根据临床试验数据，FDA批准的maraviroc标签要求医生在开该药前，先对患者进行HIV-1嗜性检测。

在人类基因组学、药物基因组学和蛋白质组学研究中发现的许多宿主突变在传染病的发病机制和预后，以及药物的安全性和有效性中发挥了重要作用。这些科学发现为制药和诊断行业、学术机构和医疗机构提供了大量机会，使他们能够更好地开发下一代抗传染病药物。例如，全基因组关联研究发现HLA-B*5701等位基因与阿巴卡韦（abacavir）的严重超敏反应有关，而CYP2B6*/*6等位基因则与HIV-1感

染患者服用依法韦仑（efavirenz）后产生的中枢神经系统副作用有关。IL-28B基因的突变与慢性丙型肝炎病毒感染患者对聚乙二醇化干扰素 α 和利巴韦林（ribavirin）治疗的反应差相关。此外，CD8T细胞上程序性死亡（PD）-1蛋白的表达与HIV-1感染患者的T细胞衰竭和疾病进展相关。阻断PD-1 / PD-配体1的途径可恢复CD8T细胞功能并降低病毒载量，这表明寻求共同开发CDx /药物可以改善抗HIV治疗。

随着科学、医学和技术的持续发展，成功开发CDx /药物将为传染病的诊断、预防与治疗提供更精确的药物，并减轻公共卫生负担。

四、观点：伴随诊断——精准医疗的关键



本期《分子诊断专家评论》（Expert Review of Molecular Diagnostics）杂志的专题是体外伴随诊断，旨在为读者提供有关这一快速发展的医学研究领域的最新知识。伴随诊断在靶向药物的开发中起着核心作用，并且在很大程度上决定着药物研发成功与否。伴随诊断分析将单个患者作为参考点，对更精确和个性化的药物治疗具有决定性作用。“第一代”伴随诊断检测依赖于单一生物标志物检测，但随着我们对疾病病理生理学了解的深入，新一代基于多种生物标志物的伴随诊断正在开发中。

目前大部分药物治疗都以“反复试验”（trial and error）为特征，因此治疗的成功率很低。这种方法会对个体患者产生严重的医疗后果，并且给医疗保健系统和整个社会造成巨大的经济负担。对于大多数严重的慢性病，早期诊断和早期干预是至关重要的两个要素；对于癌症，不正确或不及时的治疗决定通常会导致疾病恶化，治愈机会减小，甚至导致死亡。同样地，对于诸如类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）等的疾病，不及时或不正确的治疗可能会对患者的关节造成不可逆的破坏，甚至导致残疾。最理想的状态是，任何药物治疗决策都应该是及时的，并依赖于对疾病生物学和药物作用机制的深入理解，但现有技术离这个目标还十分遥远。幸运的是，在一些疾病领域，分子医学和分子诊断方面的进步为我们提供了足够的洞察力，推动

了伴随诊断（companion diagnostics, CDx）检测方法的开发，使我们能够实施更合理的药物治疗。

什么是CDx检测？根据2014年8月发布的美国FDA指导文件，CDx分析被定义为体外诊断设备，其提供关于相应治疗产品安全有效方面的必要信息。此外，FDA规定结果预测（疗效和安全性）和治疗监测领域必须使用这些CDx。CDx测定的预测特征，特别是在功效方面，迄今为止已引起很多关注。随着我们朝着更精确和个性化的药物治疗方向发展，CDx检测将通过改善个体患者的临床结果在精准医疗中扮演核心角色。在这种情况下，个体化靶向治疗的成功与相应的CDx的准确性相关。

伴随诊断的概念最初起源于治疗晚期乳腺癌的曲妥珠单抗（Herceptin®, Roche / Genentech）的开发。曲妥珠单抗于1998年9

月获得FDA批准，同一天，HER2过表达的免疫组织化学检测（HercepTest™, Dako）获得批准。在这一案例的启发下，药物——诊断共开发模式被广泛运用到多种药物的开发中，并且许多靶向抗癌药物和相应的CDx检测已获得监管部门的批准。最近的有克唑替尼（Xalkori®, Pfizer）和ceritinib（Zykadia®, Novartis），这两种药物已被批准用于治疗ALK重排非小细胞肺癌（nonsmall-cell lung cancer, NSCLC）患者。这两种化合物的开发时间非常短，并且基于小型开放标签的非随机I/II期研究而获得批准。然而，如果没有对疾病生物学和药物作用机制的深入分子理解，这样的成功是不可能发生的。研究人员基于这些成果，开发了基于FISH技术、检测ALK重排的CDx测定，用于筛选携带ALK重排的NSCLC患者。

与药物一起开发CDx试验的主要目的是预测患者是否可能从该药物中受益。因此，对于许多药物而言，无论是在临床开发阶段，还是在批准后的临床应用阶段，CDx检测都将作为一种“决定性”的分层因素来发挥核心作用。最后，CDx将成为与治疗决策相关的“看门人”，考虑到这一核心作用，CDx的监管要求需要与药物处于同一水平。在对Daniel Hayes的采访中也强调了这一点，他指出“不良的肿瘤生物标志物检测与不良的药物一样糟糕。”他继续表示，人们需要重视生物标志物的测试，就像我们重视药物一样。研究人员应该就生物标志物检测进行充分的研究。Hayes等人在最近发表在《科学转化医学》（Science Translational Medicine）上的一篇文章中也表达了这种观点。

考虑到CDx检测的关键作用，现在许多国家对CDx都有严格的监管要求。这些国家包括澳大利亚、加拿大、中国和日本，相比于这些国家，欧盟花了一些时间才意识到CDx检测在患者管理方面的重要性。直到最近，欧盟才开始讨论关于包括CDx检测在内的IVD医疗设

备的最新规定，在合理的时间范围内欧盟国家将对此进行新的立法。Rimaiko Shimazawa和Masayuki Ikeda的文章讨论了就全球对药物——诊断组合的监管要求进行国际协调的必要性。

癌症是一类非常多样化的疾病，基因组测序表明患者之间以及同一患者的肿瘤的不同部分之间存在着明显的异质性。此外，它是一种非常动态的疾病，诊断时的癌症可能与后期复发的癌症不同。基于这种情况，在单一时间点检测单一生物标志物所能提供的信息相当有限。为了对涉及的基因和信号通路有更广泛和更全面的描述，医生往往需要对患者进行多指标检测，新一代测序（next-generation sequencing, NGS）在这方面大有可为。在Lin等人的综述文章中，作者们介绍了NGS的技术及其应用。由于NGS可针对多种基因和信号通路，可提供有关基因组改变的宝贵信息，这些改变可能会增强或减弱对某种药物的敏感性。未来基于NGS的CDx最终将能够提供其它技术无法提供的全面信息，但其在技术本身和临床验证方面也存在许多需要克服的挑战，包括证明其在临床上的有效性。

在早期乳腺癌的治疗方面，多基因检测是常规的临床检测。近年来，为了给早期乳腺癌患者提供预后和治疗预测，研究人员开发了许多多基因谱分析。这些测定不是基于NGS，而是主要基于诸如RT-qPCR和DNA微阵列的技术，因此不能严格地被视为CDx，因为它们不与特定药物相关联。但是，这些测定提供了关于个体乳腺癌患者的疾病预后的有价值的信息，可用于确定患者是否应该接受特定药物的化疗。在Issa等人的研究文章中，作者们检索了不同的多基因谱分析，随后进行了荟萃分析。对于21基因表达分析（OncotypeDX®, Genomic Health），Issa等人的分析显示，这些检测的复发可能性评分导致研究中31.8%的患者的治疗建议发生了变化。

CDx不仅可以提供结果预测，还能监测

对治疗的反应，包括对癌症治疗的获得性抗性。由于凋亡和坏死导致的细胞死亡或活性分泌增加，DNA和RNA可被肿瘤释放到外周循环中。这些核酸的测量可以潜在地用作晚期疾病患者的治疗监测指标。检测血液中的肿瘤DNA和RNA可以作为“液体活检”，在某些情况下可以替代肿瘤组织活检。这种方法的一大优势在于可以以方便的方式进行重复采样，从而跟踪治疗干预后的疾病变化。Heidi Schwarzenbach的文章对前人文献进行了综合评述，并分析了使用循环核酸在预测和监测化疗反应上的潜力。

分子医学的进步以及强大的计算和建模工具为系统生物学——分子层面和系统层面结合的生物学研究的发展铺平了道路。系统生物学方法被认为特别适合于搜索疾病发生发展和药物作用的生物标志物。应用系统生物学方法有助于揭示癌症的复杂性及某些患者对药物无响应的原因。然而，与CDx研究相关的系统生物学仍处于起步阶段。Laura Caberlotto和Mario Lauria的评论描述了正在进行的研究活动以及将系统生物学方法应用于CDx研究的潜力。

目前CDx主要关注的是肿瘤学，但Gibson等人的综述讨论了目前生物标志物在风湿病学中的应用。CDx检测在RA这样的疾病领域有很大发展空间。在RA中，早期诊断和有效治疗对于预防关节破坏和功能性残疾至关重要。改善疾病的抗风湿药物的使用是RA的主要治疗方法，然而，这些药物的处方基本上是基于试验和错误的方法，而不是基于可能有响应的患者与药物匹配的方法。生物靶向药物（例如抗TNF- α 药物）的使用显著改善了RA患者的病情，但是这些药物价格昂贵，而且大约三分之一的患者响应不佳。目前临床迫切需要能够预测RA患者是否对靶向药物有响应的CDx测定法。在英国，这种分析目前正在开发中。该分析基于多重基因平台，我们希望该技术能够证明其临床效用，并造福于RA患者。Gibson等人的综述也讨论了许多其它CDx可能

性，涉及蛋白质组学、基因组学、微生物学、成像和生物信息学等不同的“组学”。

关于CDx检测的开发，需要使用药物——诊断共开发模式中的不同元素，验证CDx的分析性能和临床性能。关于经济评估，“标准”不一。Doble等人的评论文章评估了已发表的、基于模型的经济评估的可靠性。基于该评估，Doble等人提供了一个清单，未来可基于该清单对肿瘤学中药物——诊断组合进行经济评估。在该文章中，作者还指出了在经济评估模型中包含CDx分析的灵敏度和特异性信息的重要性。

来自国家生物标志物开发联盟（National Biomarker Development Alliance, NBDA）的George Poste等人在其评论文章中讨论了生物标志物开发所面临的挑战。该评论的内容基于2014年初新成立的非营利组织NBDA在亚利桑那州立大学（Arizona State University）召开的一系列研讨会的内容，与会者包括一些公共和私人利益相关者。NBDA关注的一个问题是目前生物标记研究和开发的效率低下，且缺乏进展。George Poste等人指出，最突出的是，每年有大量的文章发表，声称找到了新的生物标志物，但进入临床验证的仅有极小一部分，而最终通过认证的更是少之又少。在检索通过FDA上市前批准程序批准的CDx检测时，几个问题值得注意：首先，经过批准的CDx非常少；其次，列表中的19个检测中有10个检测HER2，要么检测蛋白质过度表达，要么检测基因扩增。虽然我们开发基于CDx的分析已经有15年的历史了，但到现在为止，居然只有19个CDx分析通过了分析和临床验证，最终获得FDA批准。这正是NBDA所关注的生物标志物研究“效率低下”的问题。

尽管生物标志物和CDx研究的进展存在令人担忧的地方，但仍有一些值得一提的成功案例，其中之一是用于治疗ALK重排NSCLC患者的ALK抑制剂的开发。无论是在crizotinib的开发还是最近的ceritinib的开发中，药物——

诊断共开发模式都发挥了重要作用。在2014年春季，**ceritinib**基于来自仅有163名转移性NSCLC患者的疗效数据，快速获得了FDA的批准。该临床试验中，ALK重排患者参加了1期单臂、开放标签临床试验。这种巨大的成功只能通过使用CDx来实现，因为CDx可以预先选择可能有反应的患者，即使在1期试验中，**ceritinib**的反应率已经达到了50%。除了**crizotinib**和**ceritinib**之外，许多其它靶向抗癌药物也是基于药物——诊断共开发模式开发成功的。这些药物中的大多数最初在选定的患者组中表现出非常高的反应率，然而，经过一段时间后，患者发生耐药，癌症复发。这些观察结果使当前的药物诊断共开发模式处于压力之下，因为它依赖于单一生物标记物鉴定和随后的“单一疗法”。为了克服或延迟药物抵抗，我们将不得不从“一种生物标志物——一种药物”的方法转向多模式方法，该方法同时整合了更多的生物标志物和药物。因此，未来需要开发包括NGS在内的多重CDx测定。

如果最后让我预测CDx的在未来的发展方向，建议大家查阅我6年前发表于本杂志的一篇文章（Jørgensen JT. Are we approaching the post-blockbuster era? – Pharmacodiagnosics and rational drug development. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:689-95）。在该文章中，我指出从“重磅炸弹”到“个性化医疗”的转变是楼梯式的，我们现在正慢慢地向楼梯的中段走，也就是“分层医学”阶段。在肿瘤学的某些领域，我们已经到了中段：对于几种靶向药物，我们现在使用CDx分析对患者进行分层，并应用“一种生物标志物——一种药物”模式。不幸的是，我们已经了解到针对一种生物标志物的靶向性药物只是暂时性有效，大部分时候会发展成药物抵抗。为了克服这种情况，下一步——或楼梯上的上一阶——将可能是采用多种生物标记物：多种药物的模式。通过这样的方式，我们将更接近精准医学，但下一步将是具有挑战性，既困难，成本又高。

原文检索：

http://www.sohu.com/a/220600877_593918

<https://mp.weixin.qq.com/s/7KZoRFamQ8BGAd0khyImkw>

Developing and labeling in vitro companion diagnostic devices for a specific group or class of oncology therapeutic products guidance for industry.

Amit Agarwal, Dan Ressler & Glenn Snyder. (2015) The current and future state of companion Diagnostics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 8: 99–110.

Joseph D. Khoury. (2016) The evolving potential of companion diagnostics. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 76: S22-S25.

Yong-Jie Zhou, Guanghua Wang & Yi-Wei Tang. (2018) Companion diagnostics: new opportunities for safe and effective anti-infectious disease therapies. *Emerging Microbes & Infections*, 7:9.

Jan Trøst Jørgensen. (2015) Companion diagnostics: the key to personalized medicine. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(2):153-156.

Eason、张洁/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

1. 具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
2. 具备良好的生命科学前沿触觉；
3. 具备较高的外文文献翻译、编译水平；
4. 具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
5. 具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

没有验证过的引物，不是好引物

现货qPCR验证引物、低至60元，3个工作日内送货、提供验证报告

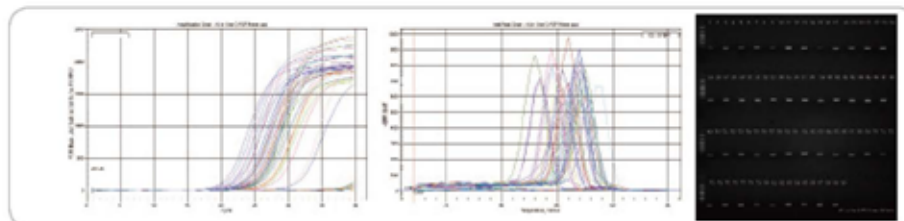
- 10000+条人、小鼠、大鼠编码基因验证引物
- 5000+条miRNA验证引物: 覆盖miRBase 21
- 大量SCI文献引用

产品名称	产品描述	产品货号	规格	目录价
All-in-One™ miRNA qPCR 内参引物	miRNA内参引物	各异，官网可查	20 μ L×100 rxns	¥ 100
All-in-One™ miRNA qPCR Primer	miRNA验证引物		20 μ L×100 rxns	¥ 200
All-in-One™ qPCR 内参引物	mRNA内参引物		20 μ L×100 rxns	¥ 100
All-in-One™ qPCR Primer	mRNA验证引物		20 μ L×100 rxns	¥ 200

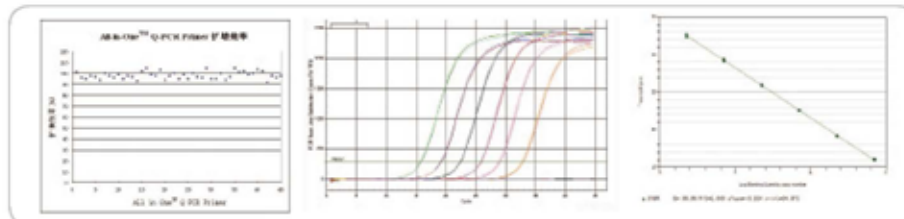
产品优势

- ✓ 可信范围广：高特异性和高灵敏性确保了在宽线性范围内进行精确定量
- ✓ 反应条件均一：引物Tm值和扩增片段性质均一，所有引物可采用同一条件
- ✓ 方便、经济：低成本，设计、合成及验证一次完成，无需再次验证，仅需参考验证报告即可进行实验

- ✓ 特异性强：
无非特异性扩增，
不形成引物二聚体



- ✓ 扩增效率高



客户发表文章

- ◆ Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. 2014. *Nature*, IF 40.137. All-in-One miRNA qRT-PCR Detection Kit & primers for miR-25 and Rnu6.
- ◆ Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma. 2016. *Leukemia*, IF 11.702. All-in-one miRNA qRT-PCR detection kit and validated primers for mature miRNAs for miR-137 and RNU6B.
- ◆ FMRP regulates an ethanol-dependent shift in GABABR function and expression with rapid antidepressant properties. 2016. *Nature Communications*, IF 12.124. primers for GABABR1 (cat#MQP031832), GABABR2 (cat#MQP026008), CaMKIIa (cat#MQP028785), and Cacna2d2 (cat#MQP032309).



扫一扫，关注官方微信

qPCR检测阵列 (Arrays)

qPCR 检测阵列的服务对象

人鼠全基因组 miRNA 研究

疾病（癌症）研究

信号通路研究

芯片和测序结果、
基因功能确证

- **验证引物：**每对引物均使用专利算法设计并进行过实验确证；
- **性能优越：**严谨的质量监控保证产品的高品质、特异性好及灵敏性高（最低可检测 4 个 mRNA 分子）；
- **覆盖范围广：**目录产品包含通路分析、癌症和其他研究热点，定制产品可根据客户要求选择设置。

类别	产品名称	描述	配套产品
基因表达 量检测阵列	ExProfile™ Pathway qPCR arrays	61 种信号通路相关基因表达 差异定量检测阵列	mRNA 验证引物 BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR Mix
	ExProfile™ Cancer Gene qPCR arrays	21 种不同癌症（肿瘤）相关基因表达 差异定量检测阵列	All-in-One™ qPCR Mix All-in-One™ First-Strand cDNA Synthesis Kit
	ExProfile™ Disease and gene group qPCR arrays	17 种疾病（或特殊的基因功能群体） 相关基因表达差异定量检测阵列	RNAzol® RT RNA Isolation Reagent
miRNA 表达 量检测阵列	miProfile™ miRNAome miRNA qPCR arrays	高通量人类、小鼠 miRNA 全基因组 miRNA 表达差异定量检测阵列	miRNA 验证引物
	miProfile™ Cancer qPCR arrays	27 种不同癌症（肿瘤）相关 miRNA 表达差异定量检测阵列	All-in-One™ miRNA First-Strand cDNA Synthesis Kit
	miProfile™ Disease and Focus-Group miRNA qPCR arrays	11 种疾病（或特殊的基因功能群体） 相关 miRNA 表达差异定量检测阵列	All-in-One™ miRNA qPCR Kit RNAzol® RT RNA Isolation Reagent
表达量检测 阵列定制服务	Custom-made Gene or miRNA qPCR arrays	96 和 384 孔板供选择，客户定制 array 阵列和 qPCR array 检测服务	

客户发表文章

- ◆ Reciprocal androgen receptor/interleukin-6 crosstalk drives oesophageal carcinoma progression and contributes to patient prognosis. 2016. *The Journal of pathology*, IF 6.235. Gene qPCR Array.
- ◆ Dysregulation of the miR-194-CUL4B negative feedback loop drives tumorigenesis in non-small-cell lung carcinoma. 2016. *Molecular Oncology*, IF 5.264. miRNA qPCR Array.

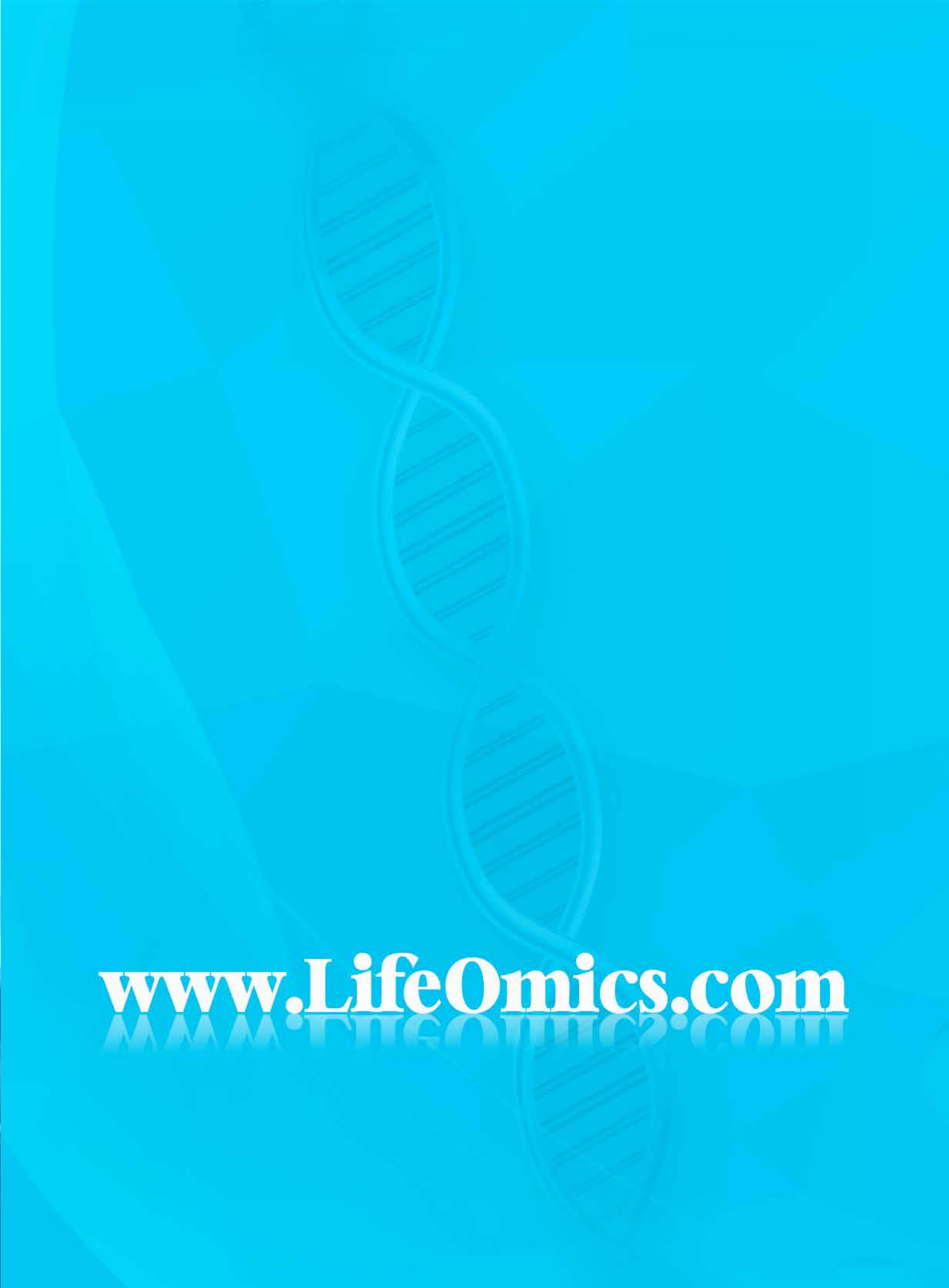


扫一扫，关注官方微信

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people, with the top layer having one person, the middle layer having two, and the base having three. The people are wearing dark clothing. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is motivational and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



www.LifeOmic.com