



GRAIL

——多癌早筛的“圣杯”

证券分析师
姓名：刘闯
资格编号：S1350524030002
邮箱：liuchuang@huayuanstock.com

联系人
姓名：梁裕
邮箱：liangyu@huayuanstock.com

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费



- **正确认识多癌早筛的临床价值：打破目前癌症早筛局限，补充而非替代**
 - **癌症早筛存在较多局限：**1) 目前仅有少数癌症具备推荐的筛查方法，仍存在大量无早筛方法的癌症；2) 小癌种早筛产品回报率低，开发动力不足；3) 现有的单癌早筛PPV较低、假阳性率较高，并非“完美”手段。
 - **多癌早筛为补充手段而非替代，具备高依从性+有助于提升癌症筛查参与率。**在癌症早期筛查领域，目前最紧迫、且未被满足的需求是检测那些尚无推荐筛查手段的癌症。多癌早筛（Multi-Cancer Early Detection, MCED）技术可通过一次抽血同时筛查多达50种癌症（以Grail的Galleri为例），并在症状出现之前识别分子层面的变化，有望填补临床癌症筛查手段不足的问题，同时抽血检测具备较高依从性，也可以吸引目前未参与任何筛查的人群，提升癌症筛查参与率，临床价值彰显。
- **Grail：多癌早筛赛道中最引人注目的“圣杯”**
 - **“钱、人、时间”投入较多，商业先发优势显著，具备高品牌认知度。**合计超38万人的临床试验，据不完全统计超35亿美元的运营费用支出，使Grail成为多癌早筛赛道中投入较大的公司。从结果来看，其MCED产品Galleri率先经过大规模前瞻验证，临床布局遥遥领先。2021年率先在美国以LDT形式上市，商业进展也较为领先，凭借庞大的临床积累+商业先发优势在应用端建立认可度。2024年实现收入1.26亿美元，同比增长35%，预计2025年美国Galleri收入同比增长20%-30%。
 - **商业化探讨：**目前暂未有MCED产品获得FDA批准上市，Grail在监管层面的进展较为领先，因此我们认为其监管进度对整个行业的发展具有前瞻性的借鉴意义。当前在美国商业化面临的两个核心机构分别是FDA及CMS：
 - **FDA：**注重性能评估，重点关注分析有效性及临床有效性，以及风险获益比。
 - **CMS：**需要额外立法推动医保覆盖MCED产品，2024年曾以38:0全票通过筹款委员会，2025年政府换届后正在重新推进流程。
 - **深耕百亿美元赛道，Grail蓄势待发：**好生意（1年1次）+大人群（美国超1亿潜在筛查群体）+大空间（单美国对应250亿美元空间）+低渗透（目前几乎为0%）造就基因检测领域潜力最大的赛道，Grail作为较早开始推动该行业的引领者，若监管推进顺利，有望最大受益。
 - **催化剂梳理：**1) 2025年10月PATHFINDER 2前2.5万人数据读出；2) 2026年中NHS-Galleri数据读出、26H1提交FDA注册申请；3) 2027年开始等待FDA审批决定。
- **风险提示：**产品销售不及预期；管线产品临床数据/上市进展不及预期；竞争加剧风险。

主要内容

1. 多癌早筛简介
2. GRAIL
 1. 公司介绍：多癌早筛赛道最耀眼的星
 2. 临床数据梳理
 3. 商业化探讨
3. 风险提示



■ 目前癌症早期筛查方式存在局限性，并非“完美”手段

- 仅有少数癌症具备推荐的筛查方法：以美国为例，美国预防服务工作组（USPSTF）仅对乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、高风险人群中的肺癌，以及经医生讨论后进行的前列腺癌筛查提出推荐意见。因此，大约70%的新发癌症并没有标准的筛查检测手段。同时一定程度上因为预防性筛查项目的依从性不足，导致未被筛查的癌症仍然占有所有癌症相关死亡的约三分之二。
- 针对低发癌症开发单癌种筛查测试的可能性也较低：根据《美国癌症协会2024年癌症事实与数据》中关于预计新增癌症病例和癌症死亡的数据推算，低发癌症实际上可能占据美国癌症死亡的大多数。在很多情况下，这些癌症的发病率过低，难以支撑临床研究。此外，为每一种低发癌症开发单独的筛查测试，可能并不具备成本效益。
- 单癌早筛PPV较低：美国USPSTF推荐的乳腺癌、结直肠癌（基于粪便检测）及高危人群肺癌筛查的PPV较低，意味着每发现1个癌症病例，会有更多人被误判为癌症。
- 单一癌种筛查优先追求高敏感性，导致假阳性率较高：当一个人接受多个单癌种筛查时，每增加一个独立测试，都会增加整体假阳性的累积风险。在“前列腺、肺、结直肠和卵巢（PLCO）癌症筛查试验”中（由美国国家癌症研究所设计并资助的大型随机对照试验），研究人员对这四种癌症类型，在三年内连续进行了14次筛查，结果发现，受试者累积假阳性的风险达到了50%以上。

表：多癌早筛和单癌早筛假阳性率对比

癌种	筛查方法	阳性预测值（PPV）	假阳性率（FPR）
多癌种	Galleri（血液检测）	43.10%	0.50%
乳腺癌	乳腺X光检查（Mammography）	4.40%	11.10%
宫颈癌	细胞学/HPV检测	19.00%	7.40%
结直肠癌	结肠镜检查（Colonoscopy）	（未披露）	（未披露）
	粪便筛查（FIT）	1.20%	13.00%
	Cologuard（sDNA-FIT）	3.70%	13.40%
肺癌	低剂量CT扫描（LDCT）	3.80%	12.80%
前列腺癌	血液检测（如PSA）	30%	10.40%

资料来源：Grail公告，华源证券研究



- **多癌种早期检测（Multi-Cancer Early Detection, MCED）**技术可通过一次液体活检同时筛查多种癌症，并能在症状出现之前识别分子层面的变化。这类检测可评估DNA突变、异常的DNA甲基化模式以及其他来源于肿瘤的生物标志物等，从而提示癌症的存在并预测其起源部位。
- **临床定位：**作为现有筛查手段的有效补充。在癌症早期筛查领域，目前最紧迫、且未被满足的需求是检测那些尚无推荐筛查手段的癌症。以MCED龙头产品Galleri为例，其设计初衷正是为了检测这些未被筛查的癌症，并补充美国预防服务工作组（USPSTF）所推荐的筛查项目（高风险吸烟者的肺癌筛查、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌和结直肠癌的筛查）。

图：仍存在大量无早筛方法的癌症



- DNA甲基化是目前MCED检测中最常采用的标志物。目前多数MCED检测主要通过识别循环游离DNA（cfDNA）中的改变来实现癌症检测，例如DNA甲基化、基因突变、DNA片段化模式等，通常还会结合其他生物标志物，如蛋白质、无细胞RNA及癌症代谢物等。在众多标志物中，DNA甲基化被认为是在致癌过程中发生最早的分子事件之一，且具有组织特异性，因而已成为MCED检测中最常采用的标志物。最新一项系统性回顾研究指出，超过一半的MCED研究采用了基于DNA甲基化的检测方法。
- DNA甲基化被发现较早，研究较深。表观遗传变化被认为是致癌过程中最早和最全面的基因组畸变之一，而DNA甲基化在表观遗传学中最早被发现，也是研究最深的机制。因其在癌前组织中发生较早、具备潜在高敏感性及组织特异性，长期以来一直被认为是癌症预防和拦截领域的关键研究方向。

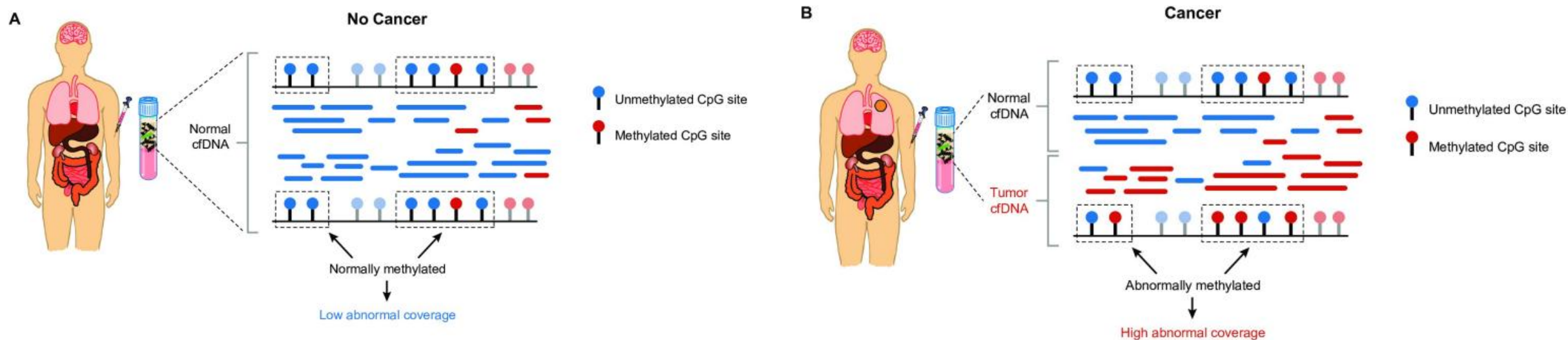
表：正在开发中的多癌早筛技术

检测产品	公司	敏感性	特异度	检测方法	可检测癌种类型
Aurora	AnchorDx	84%（肺癌）	99%（肺癌）	靶向甲基化测序	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌
CancerRadar	Early Diagnostics	85.60%	99%	cfDNA片段化、甲基化、拷贝数变异、微生物组成	肺癌、结肠癌、胃癌、肝癌
CancerSEEK	Exact Sciences	62%	>99%	多重PCR与单一免疫分析	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、食管癌、卵巢癌
cfMeDIP-seq	Adela Inc.	AUC 0.92 - 0.98	-	5mC富集与测序	急性髓性白血病、胰腺癌、肺癌
DEEPGEN	Quantgene	43%	99%	新一代测序（NGS）	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、肝癌
DELFI	Delfi Diagnostics	73%	98%	cfDNA片段谱与机器学习	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、胆管癌、卵巢癌
EDIM-TKTL1/Apo10	Zyagnum AG	95.80%	97.30%	单核细胞表位检测（EDIM）	口腔鳞状细胞癌、乳腺癌、前列腺癌
EpiPanGI Dx	-	85 - 95%（AUC 0.88）	-	亚硫酸氢盐测序与机器学习	胃肠道癌症（结直肠癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、食管癌）
Galleri	GRAIL	51.50%	99.50%	靶向甲基化测序	超过50种癌症类型
IvyGeneCORE Test	Laboratory for Advanced Medicine	84%	90%	甲基化分析	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌
Omni1	Avida Biomed	65%（I期）	89%	靶向甲基化测序	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌、卵巢癌
PanSeer	Singlera Genomics	87.60%	96.10%	半靶向PCR文库与测序	肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、食管癌
PanTum Detect	Zyagnum AG	100%	96.20%	EDIM-TKTL1与EDIM-Apo10测试	胆管癌、胰腺癌、结直肠癌
OneTest	2020 GeneSystems			多种肿瘤蛋白标志物（AFP、CEA、CA19-9、CYFRA21-1、PSA、CA125、CA15-3）的检测与人工智能算法相结合	20多种最常见的癌症（例如肺癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌等）
Trucheck	Datar Cancer Genetics			循环肿瘤细胞（CTCs）	多达70种不同的实体瘤



- **DNA甲基化——“癌症的指纹”**。人体内的细胞，包括癌细胞，都会将DNA片段释放到血液中，这些DNA片段上附着着甲基分子，形成特定的甲基化模式，从而调控DNA中特定基因的开启或关闭。这些甲基化模式在癌细胞和健康细胞之间存在差异，因此可被视作癌症的“指纹”，并且来自不同器官的细胞之间也会表现出不同的甲基化模式。在不同类型的癌症中，普遍存在异常的甲基化模式（高甲基化或低甲基化会导致抑癌基因失活或致癌基因激活），这些差异化的甲基化模式可以用来预测癌症信号的来源。

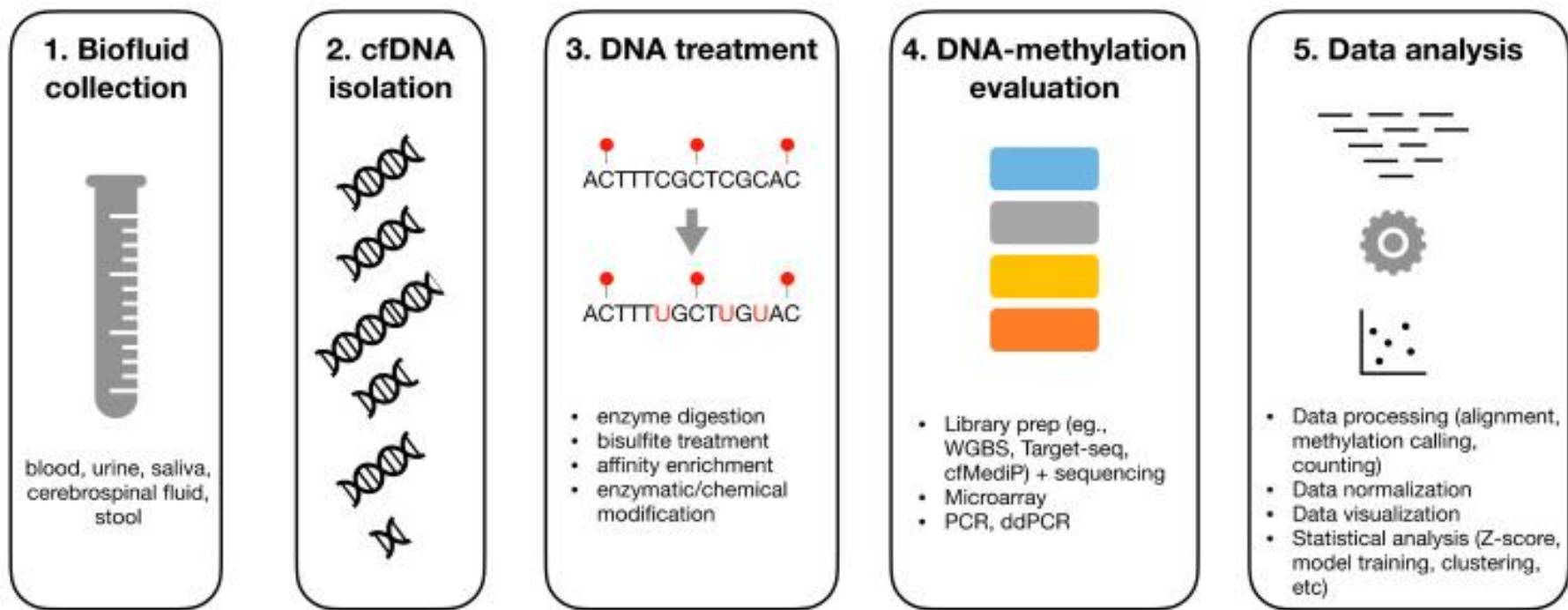
图：健康与患癌个体中的甲基化区域





- (1) 预分析阶段：生物液体（如血浆）采集与cfDNA提取；
- (2) DNA处理：对提取得到的cfDNA进行化学或酶学处理（例如亚硫酸氢盐处理或酶法修饰），以区分甲基化与非甲基化位点；
- (3) DNA甲基化评估：采用测序（如WGBS、RRBS或cfMeDIP-seq）或PCR等方法对甲基化模式进行检测与定量；
- (4) 计算分析：利用生物信息学工具对甲基化数据进行质量控制、比对、甲基化水平计算和结果解读，最终输出用于疾病筛查或分型的分析结果。

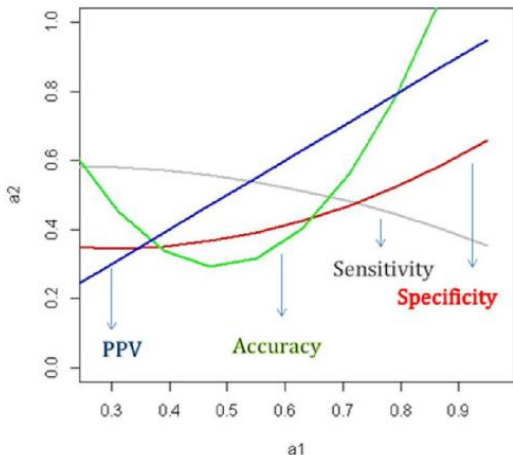
图：DNA甲基化分析流程



■ MCED测试性能——值得关注的指标：

- (1) 针对高风险人群，提高阳性预测值（PPV）；
- (2) 具有极低的假阳性率（FPR）；
- (3) 在敏感性与特异性之间实现平衡；
- (4) 能够准确定位原发肿瘤部位，CSO；
- (5) 检测范围应限于威胁生命的癌症；
- (6) 尽可能多地检测肿瘤类型；
- (7) 通过前瞻性、多中心、覆盖大规模人群的研究验证；
- (8) 在包含大量无癌个体（包括良性肿瘤和炎症性疾病患者）的研究中进行评估；
- (9) 具有成本效益。

图：各类性能指标关联



图：多癌早筛部分检测指标定义图示

		实际结果	
		有癌症	无癌症
MCED 检测 结果	阳性	真阳性 a	假阳性 b
	阴性	假阴性 c	真阴性 d
		敏感性 $a/(a+c)*100$	特异性 $=d/(b+d)*100$ $=1-\text{假阳性率}$
			PPV $a/(a+b)*100$
			NPV $d/(c+d)*100$

表：多癌早筛各检测指标定义

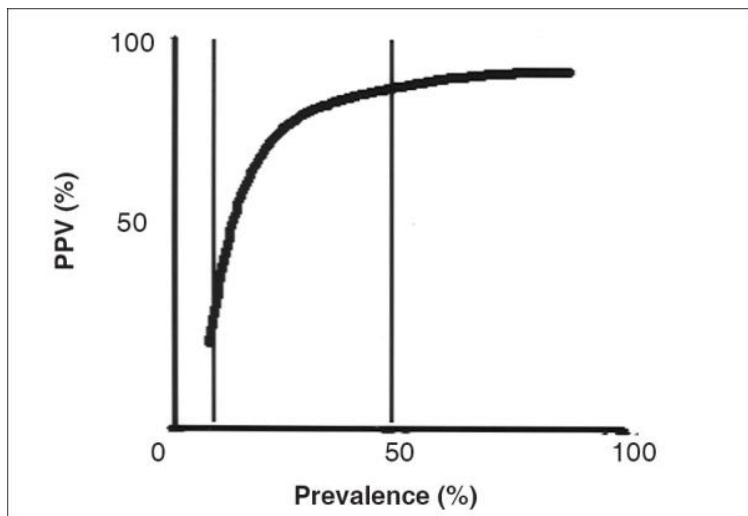
评估指标	重要意义说明
高特异性（正确识别未患病者的能力）	为减少假阳性（FPR），从而减少不必要的后续检查、过度诊断和过度治疗
高敏感性（正确识别患有该疾病的患者的能力）	检测可通过手术治愈的早期癌症
高阳性预测值（PPV）	为减少不必要的后续检查、过度诊断和过度治疗
高阴性预测值（NPV）	降低漏诊可治愈癌症的可能性
CSO（癌症信号来源组织）准确率高	有助于聚焦后续诊断操作并减少测试（如影像学），用于定位肿瘤部位



■ PPV&NPV，与疾病在人群中的患病率直接相关

- **PPV跟患病率正相关**：假设所有其他因素保持不变，阳性预测值（PPV）将随着患病率的增加而增加，阴性预测值（NPV）将随着患病率的增加而降低。
- **患病率低的疾病检测会导致较低的PPV**：如果疾病在人群中的患病率较低，假阳性结果的数量将远高于真阳性结果，PPV会大幅下滑，因此会导致把健康人误标为患病，产生不必要的治疗。
- **NPV会随着患病率降低而增高，但无法单纯依赖NPV指标**：如果原本的患病率就已经很低，NPV确实可以进一步降低“漏诊”的概率，但却永远无法降到0。这意味着即使NPV很高，也仍有少数真正患病者可能被漏诊。

图：随着疾病患病率的增加，阳性预测值（PPV）增加



图：随着疾病患病率的降低，阴性预测值（NPV）增加

患病率50%

New test	Gold standard		Predictive values
	Test +ve	Test -ve	
Test +ve	900	50	$900/950 = 94.7\%$
Test -ve	100	950	$950/1050 = 90.5\%$
Total	1000	1000	

患病率1%

New test	Gold standard		Predictive values
	Test +ve	Test -ve	
Test +ve	9000	49500	$9000/58500 = 15.4\%$
Test -ve	1000	940500	$940500/941500 = 99.9\%$
Total	10,000	9,90,000	



■ 敏感性&特异性，取舍的艺术

□ 呈负相关：当敏感性提高时，特异性往往会下降，反之亦然

□ 特异性高的测试如果结果为阳性，可以确认疾病存在：以青光眼眼压检测为例，将检测阳性的临界值设为35 mmHg，则几乎没有健康人眼压会高到这个水平，因此其特异性（健康个体中为阴性的比例）会非常高，此时如果结果为阳性（眼压>35 mmHg），就可以高度怀疑存在疾病。

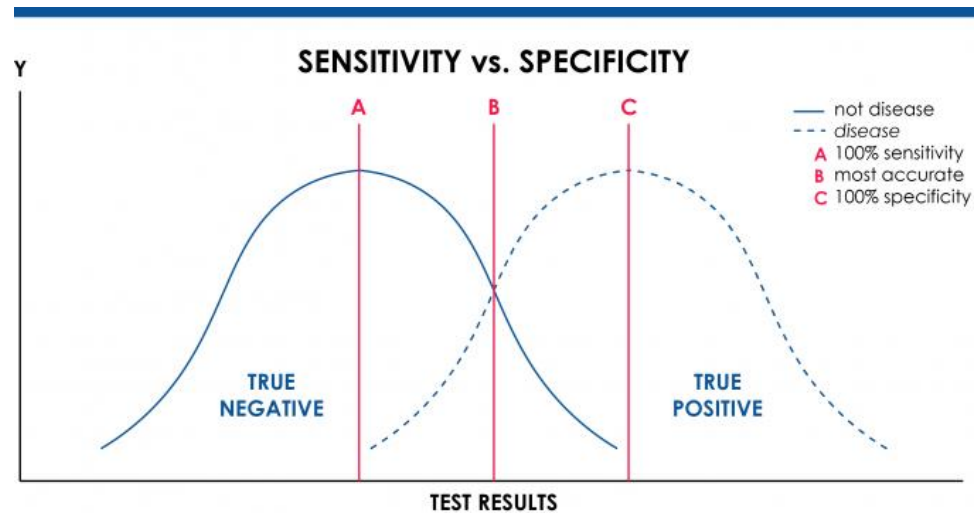
□ 敏感性高的测试如果结果为阴性，可以排除疾病：仍以青光眼眼压检测为例，将检测阳性的临界值设为12 mmHg，青光眼患者眼压基本会高于这个值，因此敏感性（患病人群中阳性的比例）会非常高，此时如果结果为阴性（眼压<12 mmHg），则极不可能患有青光眼；但同时大多数健康人的眼压也均高于12 mmHg，因此该检测的特异性会很低。

□ 只有在相同特异性水平下，敏感性才具有可比性：即使特异性相差1%（例如从98%提高到99%），也可能对敏感性造成显著影响，并且将使假阳性率成倍减少。

■ CSO，确认肿瘤病灶位置

□ 以Galleri为例（检测cfDNA中CpG位点甲基化模式），CpG位点的甲基化模式具有癌症特异性（即能够区分来源于癌细胞与正常细胞的cfDNA），同时也具有细胞谱系特异性（即与细胞类型相关），因此一旦检测到癌症信号，还可以使用另一个独立的算法预测最可能的癌症信号来源（CSO）。

图：敏感性和特异性关系



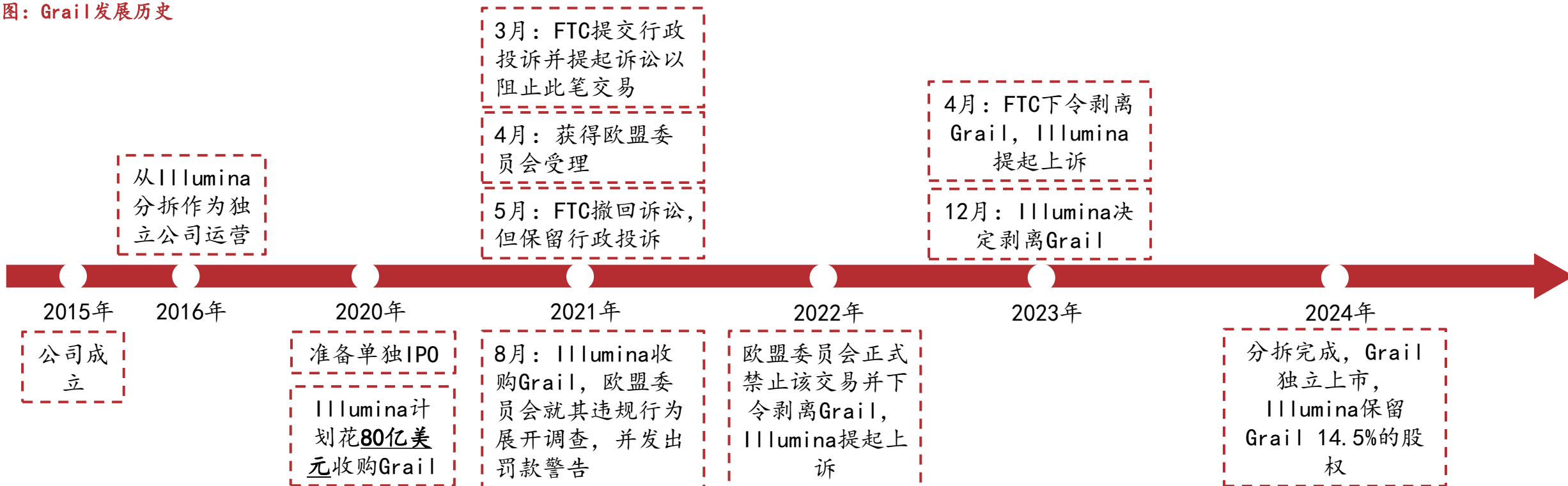
主要内容

1. 多癌早筛简介
2. GRAIL
 1. 公司介绍：多癌早筛赛道最耀眼的星
 2. 临床数据梳理
 3. 商业化探讨
3. 风险提示



- **Grail的起源：**Illumina的NIPT团队意外地在孕妇中发现了一些与胎儿健康无关的基因异常，并在孕妇的血液中检测到了来自癌症的cfDNA。因此Grail于2015年在Illumina内部成立，专注于研究这一发现，并于2016年获得来自第三方的投资，开始作为一家独立公司运营。
- **跟Illumina纠缠史：**Illumina在分拆Grail之后，时隔4年又重新计划收购Grail，但出于反垄断考虑，期间遭到了各方机构的阻挠，这场斗争最终以Grail重新独立上市收尾，而当时Illumina保留了Grail 14.5%的股权。

图：Grail发展历史



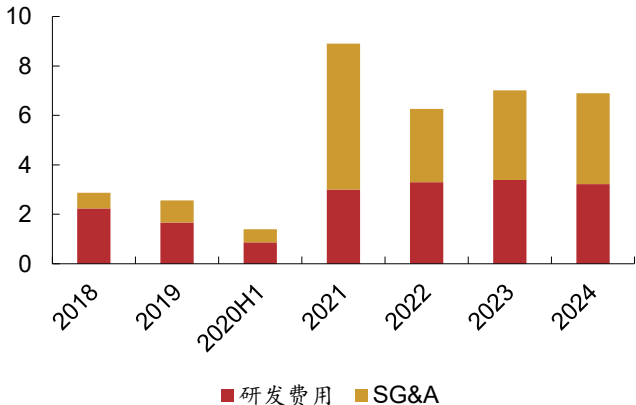
- 一句话总结：钱、人、时间，缺一不可
- 多癌早筛产品想要实现从0到1，需要大规模的临床投入，用时间和人来验证
 - Grail开启临床较早，截止目前已经进行合计超38万人的临床实验，无论是规模还是临床数量都远超同业公司；
 - 产品已经经过大规模前瞻验证：“2020年时，Galleri是唯一一项在大规模试验上具备能力的MCED测试”。
- 多癌早筛的开发和验证需要不断地烧钱，而Grail投入较大
 - 仅从披露费用来看，2018-2024年期间Grail的研发+SG&A费用合计超过35亿美元；
 - 单从研发费用来看，Grail目前以MCED开发为主，单年的研发费用与EXAS（肠癌早筛、MRD、多癌早筛）、GH（伴随诊断、肠癌早筛、MRD、多癌早筛）等多产品公司相比差距不大。
- 商业化进展最领先：Galleri是首个实现商业化的MCED产品。

表：布局多癌早筛的核心公司

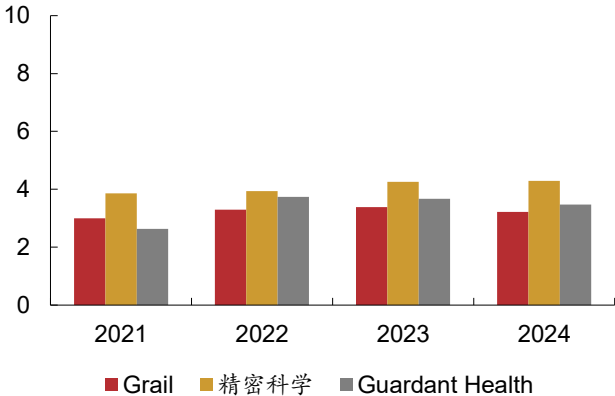
	Grail	精密科学/Thrive	Guardant Health	Freenome
临床开始时间	2016年	2019年	2025年	2022年
临床数量	CCGA、STRIVE、PATHFINDER、SUMMIT、SYMPLIFY、NHS-Galleri、PATHFINDER 2、REFLECTION、REACH	ASCEND、DETECT-A、Falcon Registry（进行中）、ASCEND-2	Vanguard（进行中）	Vallania
入组人数	382670	52311	24000	5400

资料来源：Mitsuho Imai等《Transforming cancer screening: the

图：Grail研发及SG&A费用（亿美元）



图：Grail、精密科学、Guardant Health 研发费用对比（亿美元）





- 目前仍处于商业化应用初期，缺乏临床的广泛认可、保险的广泛覆盖，但Grail凭借先发优势在应用端建立品牌认可度
- 医生：截至2025Q2，有超过1.5万名医生开具过Galleri处方；从商业化至2024年底，复检量占总检测量比重的25%；
 - 医疗机构：跟超过40家医疗机构合作，2025年新增Quest Diagnostics合作（2024年超过50万名医生使用Quest平台）；
 - 保险：目前保险覆盖有限，2025年新增美国军方TRICARE健康保险覆盖。

图：Grail商业化合作情况（截至2024.3.31）





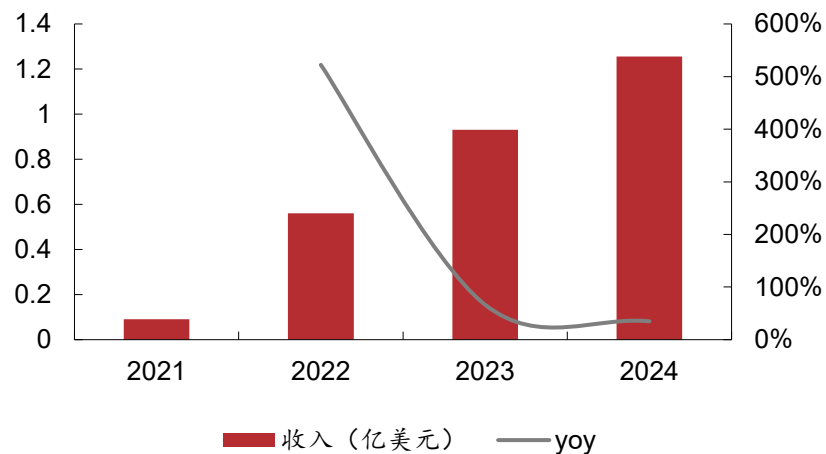
■ 公司于2021年中正式实现商业化并产生收入，2024年业绩：

- 实现收入1.26亿美元，同比+35%。其中检测收入为1.09亿美元，同比+45%；单年检测量超13.7万次，因此单次检测对应ASP约为800美元；
- 调整后毛利率为46%，同比提升2.8pct。

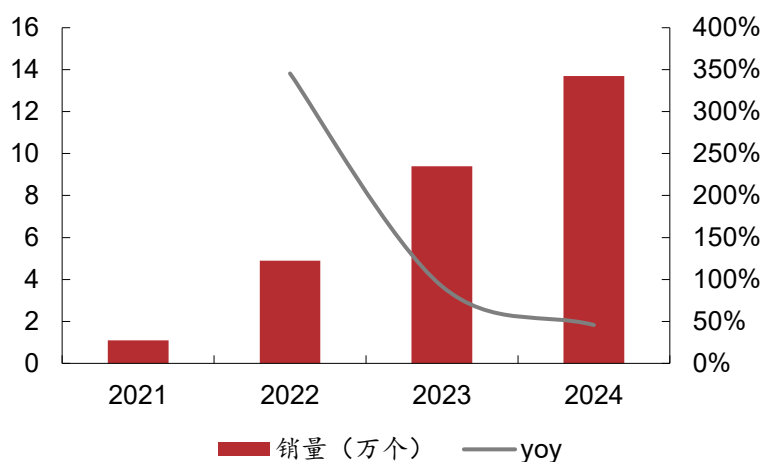
■ 2025年业绩指引：预计2025年美国Galleri收入同比增长20%-30%。

■ 预计目前现金可支持公司至2028年：截至25Q2，公司在手现金为6.1亿美元，预计可支持公司运营至2028年。

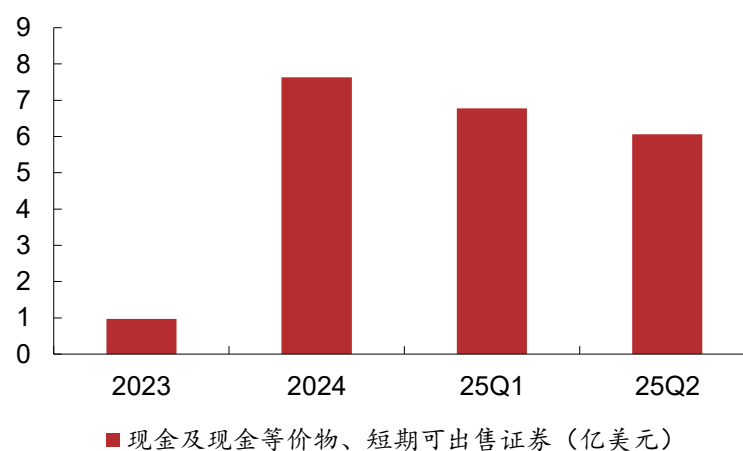
图：Grail收入及增速情况



图：Grail销量及增速情况



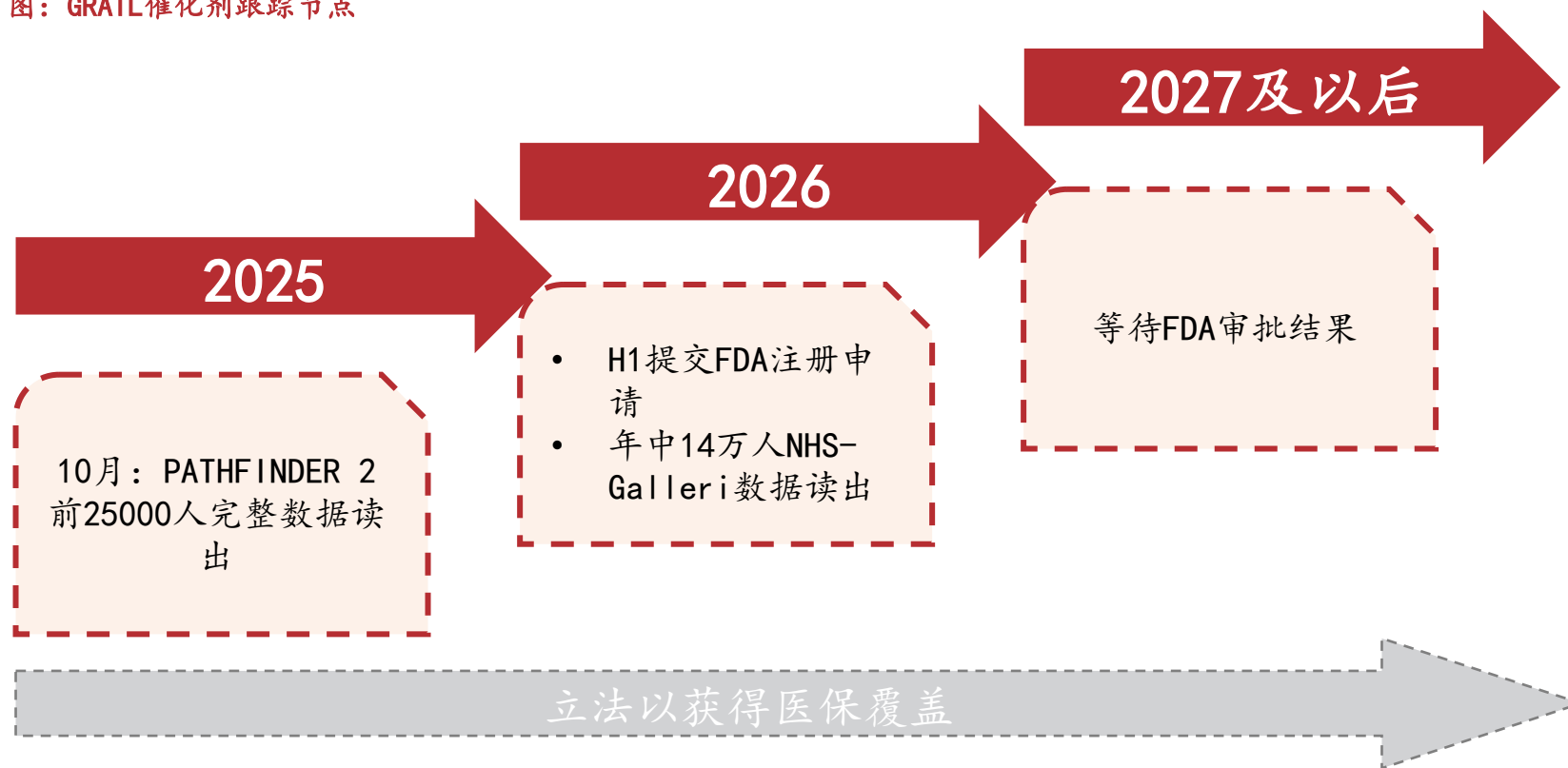
图：Grail现金情况





- 支持公司大规模商业化的两项关键性临床，PATHFINDER 2、NHS-Galleri数据有望在未来一年内陆续读出，2026H1公司计划提交FDA注册申请，如果顺利，预计能成为第一个正式获得FDA批准的多癌早筛产品。
- 除需要关注临床数据之外，推动多癌早筛进医保的立法也在同步进行中。

图：GRAIL催化剂跟踪节点



主要内容

1. 多癌早筛简介
2. GRAIL
 1. 公司介绍：多癌早筛赛道最耀眼的星
 2. 临床数据梳理
 3. 商业化探讨
3. 风险提示

■ Grail正在进行和已经完成的临床试验中，核心的临床试验包括CCGA系列及PATHFINDER（用于确定技术路线及临床验证）、NHS-Galleri及PATHFINDER 2（注册性临床，用于上市支持）、Galleri-Medicare（为医保覆盖提供证据）。

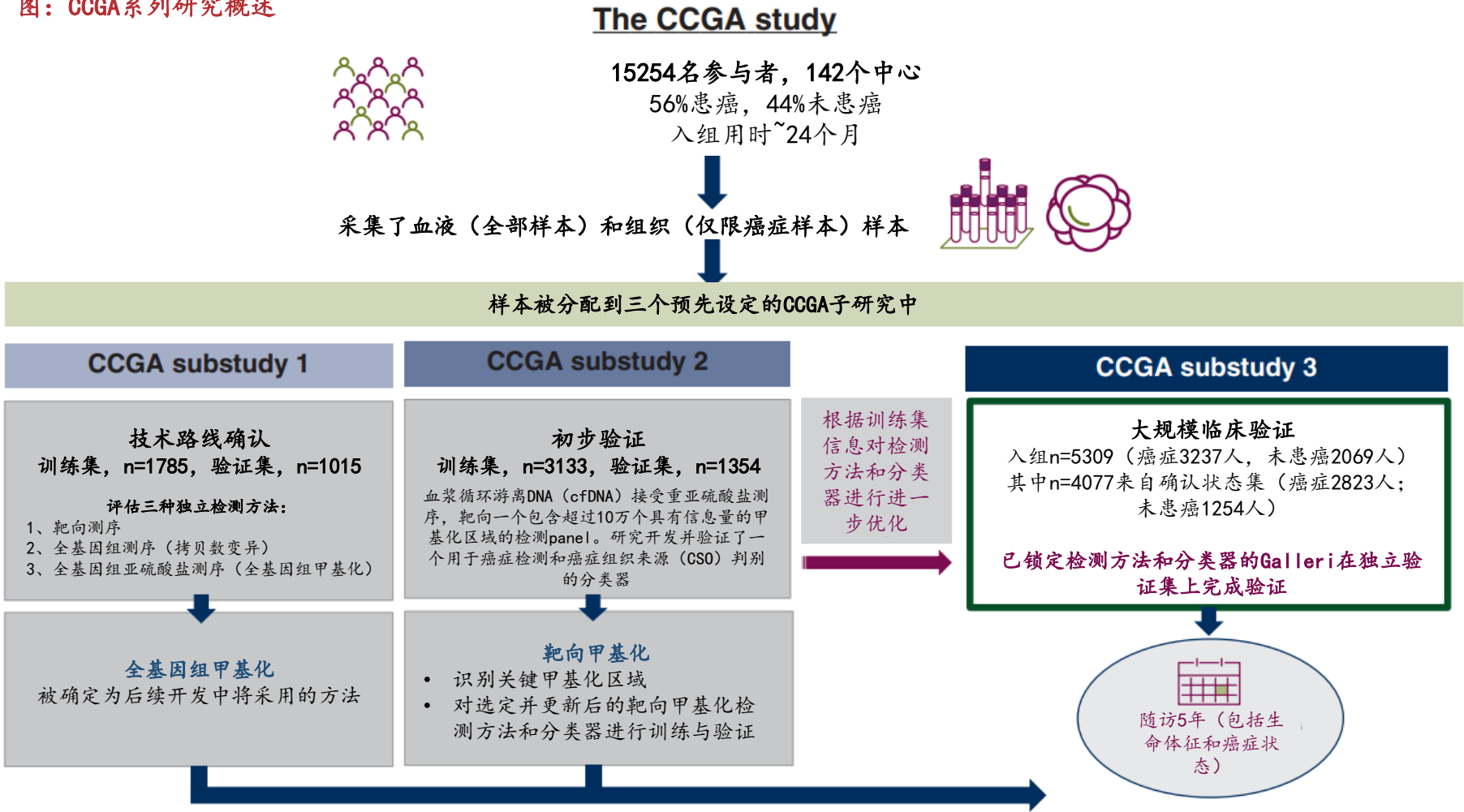
表：Grail部分临床试验汇总

临床试验名称	试验类型	试验目的	入组人群	入组人数	预计随访时长	开始时间	预计结束时间
CCGA	前瞻性、多中心、观察性研究	收集新诊断为癌症的参与者（血液和肿瘤组织）和未诊断为癌症的参与者（血液）的生物样本，以确定癌症和非癌症参与者的人群异质性特征，并开发区分癌症和非癌症的模型。	招募时患有癌症的人（新诊断且尚未接受治疗）和尚未确诊癌症的人	15254		2016. 08. 04	2024. 03 (已结束)
STRIVE	前瞻性、观察性、纵向队列研究	验证Galleri检测乳腺癌和其他侵袭性癌症（包括血液恶性肿瘤）的能力	正在接受乳腺 X 射线检查或已预约接受乳腺 X 射线检查的女性	99481	5年	2017. 02. 28	2025. 05
SUMMIT	前瞻性、观察性、纵向队列研究	验证Galleri是否可以在早期阶段检测多种癌症	50岁至77岁之间的未被诊断患有癌症的人群	13035	3年随访，跟踪5年医疗记录	2019. 04. 08	2030. 08
PATHFINDER	前瞻性、介入性、多中心	评估早期版本的Galleri在临床实践中的表现（PPV、NPV、特异性）	50岁及以上、有/没有癌症风险人群	6662	1年	2019. 12. 12	2022. 01. 05 (已结束)
REFECTION	多中心、前瞻性、非干预性队列研究	了解Galleri在临床环境中的真实表现	22岁以上人群	17000	1年	2021. 08. 23	2026. 08. 23
NHS-Galleri Trial	多中心、前瞻性、非干预性的队列研究	评估Galleri添加到标准护理中后的性能和临床效用	在50至77岁之间，入组前三年内没有被诊断出或接受过癌症治疗	140000	随机分组后3-4年	2021. 08. 31	2026. 02. 28
PATHFINDER-2	前瞻性、多中心、干预性研究	评估Galleri的安全性和性能	未积极接受癌症评估或治疗的50岁及以上人群	35000	3年	2021. 12. 08	2028. 04. 30
REACH	多中心、前瞻性队列比较研究	验证产品在医保覆盖真实人群中的效果	美国医保人群，其中包括代表性不足的少数群体（如少数种族/民族群体、社会经济弱势群体、农村人口）	50000	3年	2024. 7. 12	2030. 09

资料来源：Clinicaltrials，华源证券研究

■ CCGA系列研究为前瞻性、多中心、病例对照的观察性研究, 被划分为三个子研究: 1) 技术路线确认; 2) 使用选定并更新的检测方法和分类器进行训练与验证; 3) 采用进一步优化技术, 在独立验证集内进行临床验证。

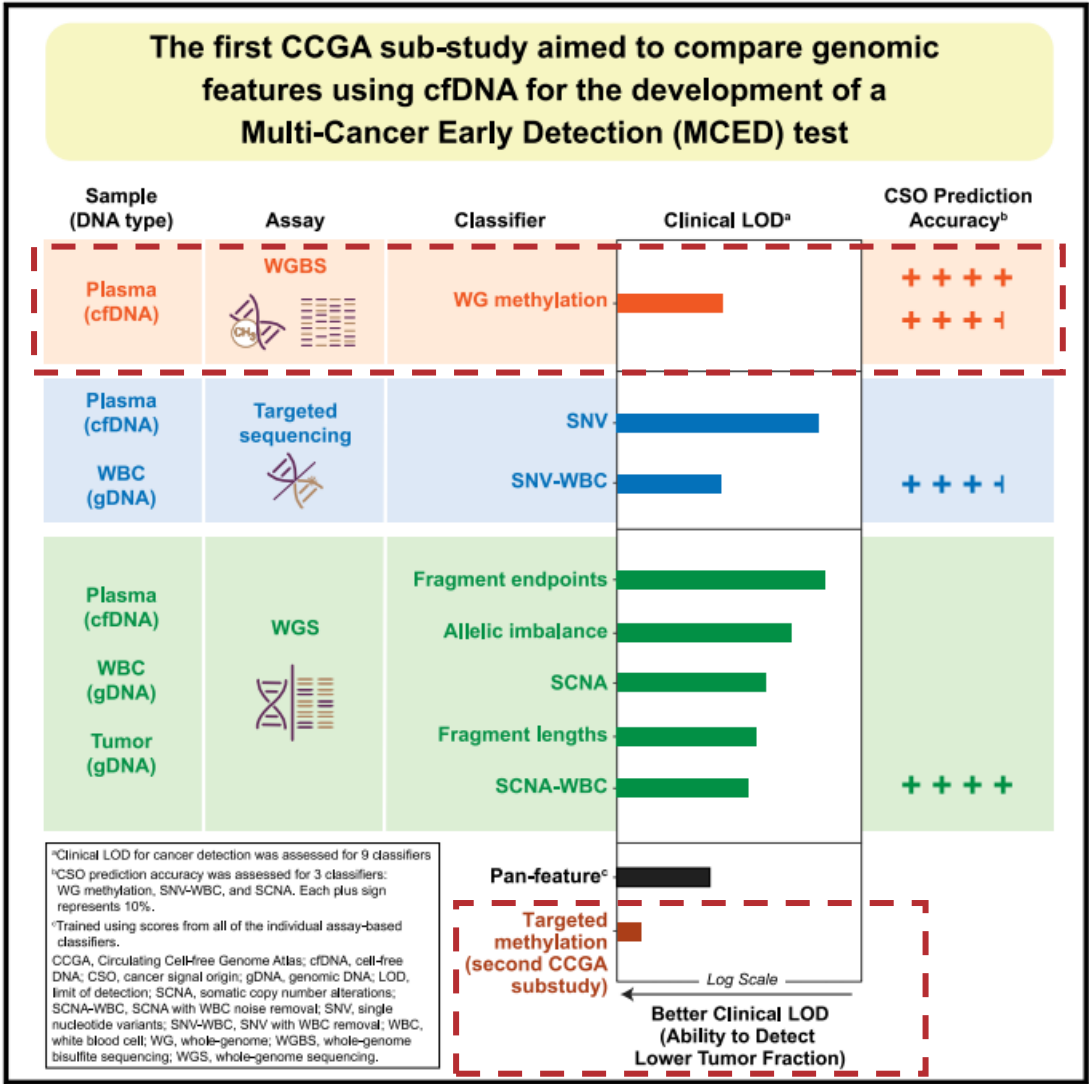
图: CCGA系列研究概述



资料来源: E.A.Klein等《Clinical validation of a targeted met

- **CCGA 1核心结论: 确定甲基化为后续开发方向, 计划实现靶向测序**
- **选择高特异性:** 对于人群筛查测试来说, 不承受假阳性结果的负担最重要, 因此该研究设定98%这一高特异性。
- **全基因组甲基化性能最优:** 在98%的特异性下, 通过评估多种技术路径的敏感性、临床检测下限 (LOD)、癌症信号检测能力, 筛选出综合最优的技术路径——全基因组甲基化测序。全基因组甲基化测序敏感性最高、无需配对白细胞 (WBC) 测序、临床LOD为备选技术路径中最低之一, 且癌症来源 (CSO) 预测准确率最高。表现优异的部分原因在于:
 - 全基因组, 覆盖约3000万个CpG位点
 - 每条cfDNA片段上的甲基化模式都蕴含丰富的肿瘤特异性信息, 因此在低cTAF水平下也具备良好检测能力
- **计划进一步聚焦于富含关键CpG的区域:** 这些区域富含肿瘤和组织特异性甲基化模式, 可以在控制复杂度的同时大幅提升有效测序深度, 从而进一步优化临床LOD。

图: CCGA 1研究概述



■

CCGA 2: 实现靶向甲基化检测, 并开发了用于癌症检测和CSO预测的机器学习分类器, 覆盖超50种癌症

- 特异性:** 进一步提升特异性至99% (FPR假阳率低于1%)
- 敏感性:** 验证集中, I - III期的敏感性为43.9%; 12种高信号癌种 (占美国癌症死亡人数的约三分之二) 的I-III期的敏感性为67.3%
- CSO:** 癌症信号来源预测准确率为93%, 在不同分期中均保持一致, 在各个癌种中的表现也一致
- PPV:** 43%

图: 靶向甲基化cfdna测试性能

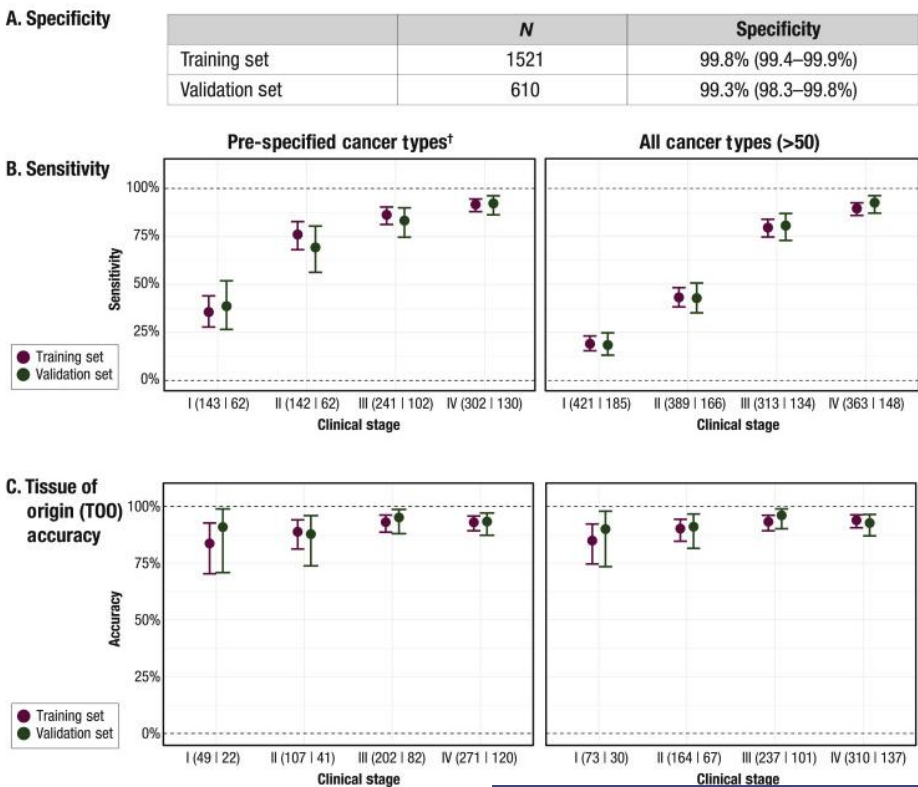
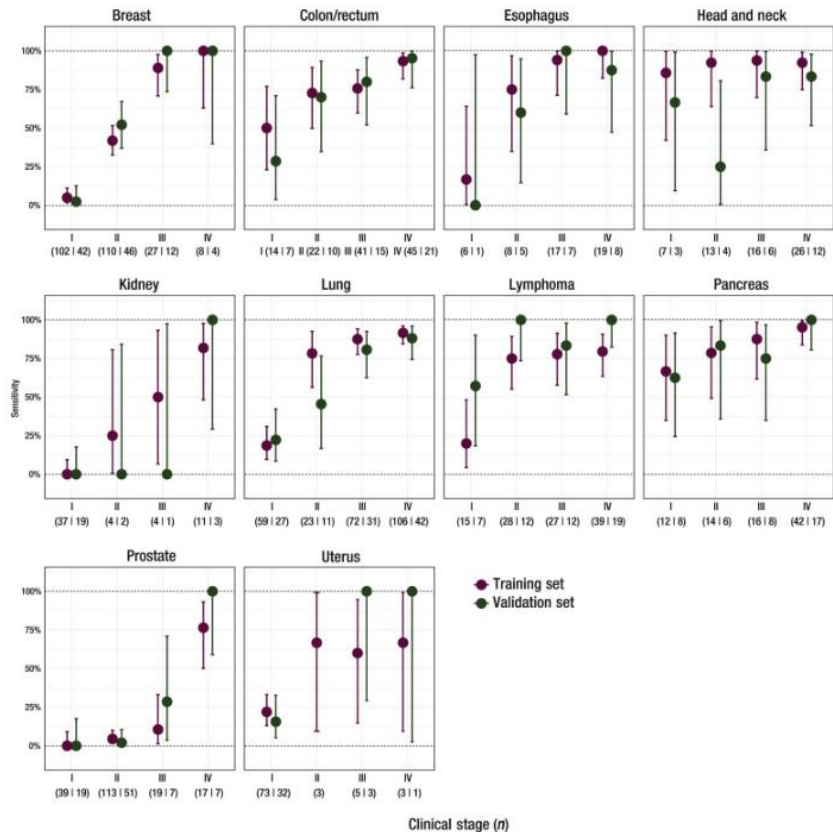


图: 不同阶段、不同类型肿瘤的敏感性 (包括多种尚无筛查手段的高致死性癌种, 例如胰腺癌)

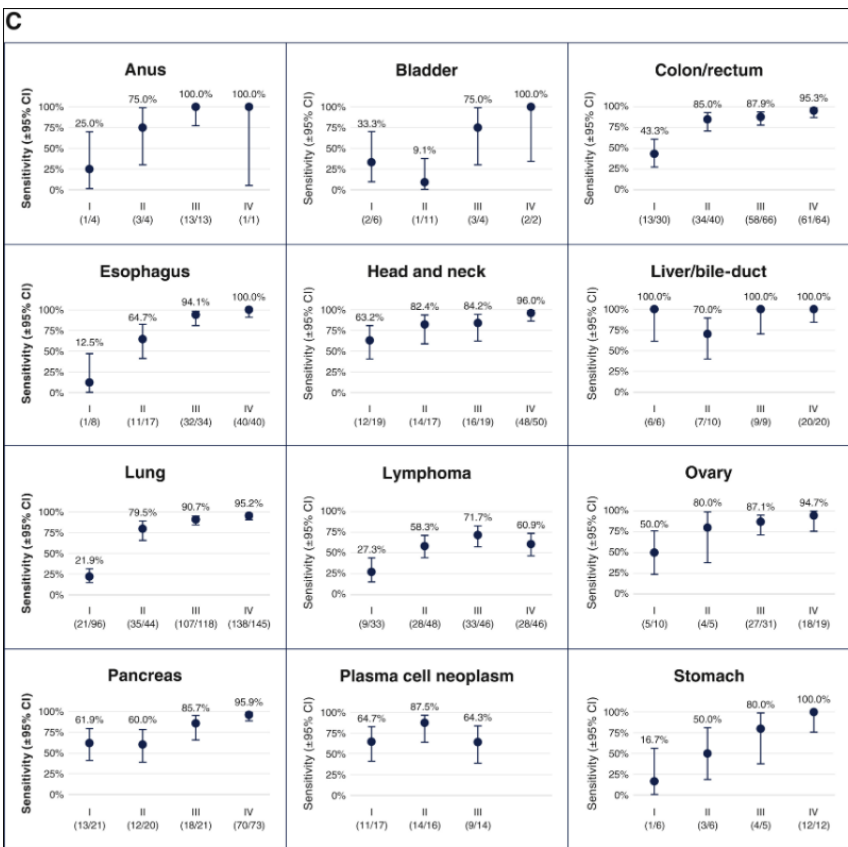


资料来源: M. C. Liu等《Sensitive and specific multi-cancer d

■ CCGA 3: 进一步优化检测方法, 并进行大规模临床验证

- 特异性: 99.5% (假阳率0.5%) ;
- 敏感性: 在所有癌症类型和分期中, 总体敏感性为51.5%; I - III期的敏感性为40.7%; 12种高信号癌种I-III期的敏感性为67.6%;
- CS0: 癌症信号来源预测准确率为88.7%, 低于CCGA 2的原因是此次优化后的检测已取消“无法确定CS0”的分类, 使得所有阳性检测结果均能提供CS0预测。错误预测主要源于一些生物学现象导致CS0归属困难 (例如HPV相关癌症如宫颈癌和肛门癌之间的信号重叠);
- PPV: 44.4%.

图：不同癌种、不同分期的敏感性情况

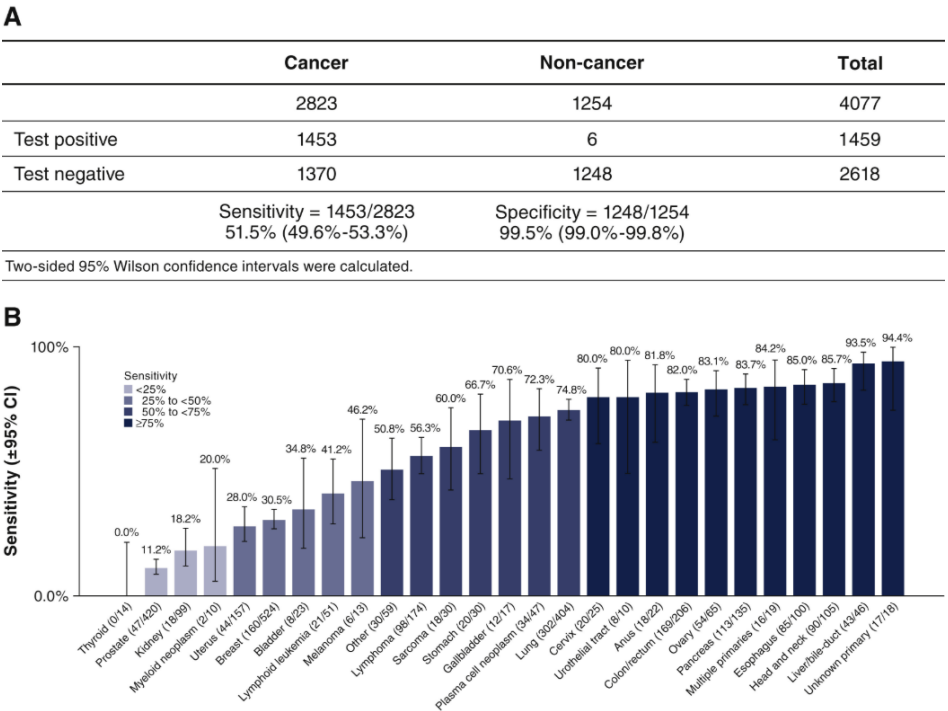


图：不同分期的敏感性情况

Table 2. Sensitivity of cancer signal detection by clinical stage

Clinical stage	Total N	Test positive	Sensitivity % (95% CI) ^a
All	2823	1453	51.5 (49.6% to 53.3%)
I	849	143	16.8 (14.5% to 19.5%)
II	703	284	40.4 (36.8% to 44.1%)
III	566	436	77.0 (73.4% to 80.3%)
IV	618	557	90.1 (87.5% to 92.2%)
I-II	1552	427	27.5 (25.3% to 29.8%)
I-III	2118	863	40.7 (38.7% to 42.9%)
I-IV	2736	1420	51.9 (50.0% to 53.8%)
III-IV	1184	993	83.9 (81.7% to 85.9%)
Not expected to be staged	67	23	34.3 (24.1% to 46.3%)
Missing	20	10	50.0 (29.9% to 70.1%)

图：不同癌种敏感性情况





- 2019年12月12日至2020年12月4日期间，招募6662名患者入组，可分析6661名，随访12个月
 - 特异性：99.1%（假阳率低于1%）；
 - 整体PPV为38%，高风险人群为43%：共92人的MCED（Galleri）检测呈阳性，其中35人（38%）最终确诊癌症（真阳性）。分组来看，在存在额外风险因素的人群中的PPV更高，为43%；
 - MCED手段的癌症检出率为29%：入组后的12个月内，121名参与者被诊断出122例癌症，其中通过MCED检测出35例（29%）；
 - 整体NPV为98.6%：在未检测出癌症信号的6529名参与者中，6235人（95.5%）为真阴性，86人（1.3%）为假阴性，208人（3.2%）在研究结束时未进行癌症状态评估。

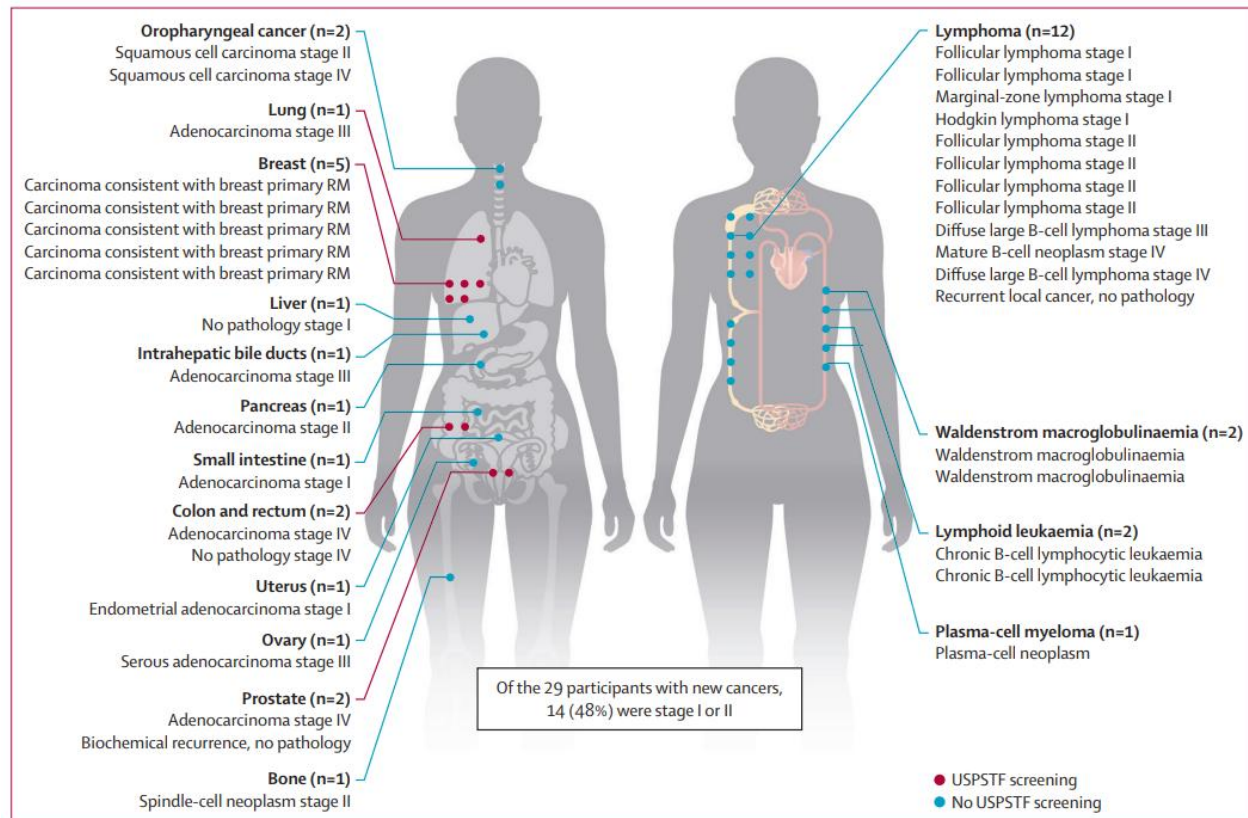
表：PATHFINDER研究

指标	总计 (n=6621)	年龄≥50岁，存在额外癌症风险 (n=3681)	年龄≥50岁，无额外癌症风险 (n=2940)
诊断结果			
Galleri检测呈阳性	92 (1.4%)	56 (1.5%)	36 (1.2%)
其中：			
真阳性	35 (0.5%)	24 (0.7%)	11 (0.4%)
假阳性	57 (0.9%)	32 (0.9%)	25 (0.9%)
阳性预测值 (PPV)	35/92; 38%	24/56; 43%	11/36; 31%
阴性预测值 (NPV)	6235/6321; 98.6%	3449/3502; 98.5%	2786/2819; 98.8%
特异性	6235/6290; 99.1%	3449/3480; 99.1%	2786/2810; 99.1%
筛查检出率	35/6621; 0.53%	24/3681; 0.65%	11/2940; 0.37%
癌症来源预测准确率			
首选癌症信号来源 (CSO) 正确	29/34; 85%	20/23; 87%	9/11; 82%
首选或次选CSO正确	33/34; 97%	23/23; 100%	10/11; 91%



- **CSO: 首选正确率为85%, 首选或次选正确率为97%**
 - 35名被MCED检出的癌症患者中（共36例癌症），34例获得正确的第一或第二癌症起源部位预测，1例CSO判断为不明确，1例预测错误；
 - 36例癌症中，包括19例（53%）实体瘤和17例（47%）血液恶性肿瘤
- **MCED检出的癌症分期:** 新发癌症患者中，实体瘤I、II、III、IV期比例为3:3:3:4、血液瘤I、II、III、IV期、未分期比例为4:4:1:2:5
- **MCED检出无USPSTF推荐筛查的肿瘤类型占比较大:** 通过MCED检测出的35例癌症患者中，26例（74%）为当前USPSTF无推荐筛查的肿瘤类型。
- **未通过MCED检出的癌症类型主要包括:** 肺癌、乳腺癌、前列腺癌，并且以I-II期为主。121名确诊癌症的患者中，I-II期肺癌、乳腺癌、前列腺癌患者均未通过MCED检出，但已有常规筛查手段覆盖。

图: PATHFINDER研究





- 改良版临床检测结果：6662名参与者中，可分析6578名
 - PPV从38%提升至43.1%，特异性从99.1%提升至99.5%，首选CS0正确率基本维持；
 - 改良版MCED测试中，新发癌症病例I、II、III、IV期、未分期比例为4:4:6:4:3。

表：PATHFINDER研究，原版产品与改良版性能对比

指标	原版 (n=6621)	改良版 (n=6578)
阳性预测值 (PPV)	35/92; 38%	25/58; 43.1%
阴性预测值 (NPV)	6235/6321; 98.6%	6216/6311; 98.5%
特异性	6235/6290; 99.1%	6216/6249; 99.5%
筛查检出率	35/6621; 0.53%	25/6578; 0.38%
癌症来源预测准确率		
首选癌症信号来源 (CS0) 正确	29/34; 85%	21/25; 84%
首选或次选CS0正确	33/34; 97%	22/25; 88%

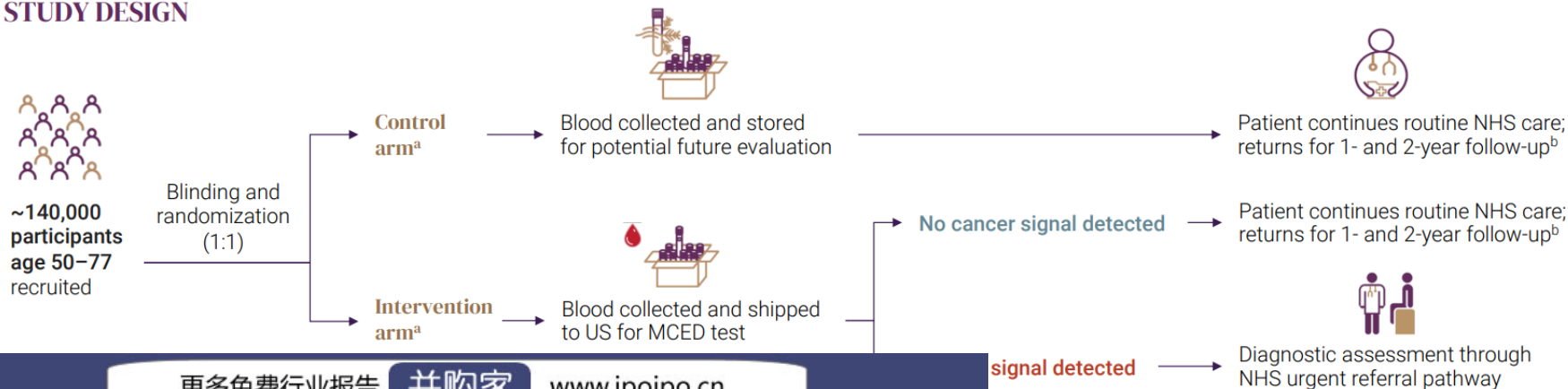
- **PATHFINDER 2试验介绍:** 预备提交FDA的注册临床试验, 相比PATHFINDER研究, 参与人数更多, 随访时间更长, 主要终点为检测性能评估。
- **首批25000人1年随访结果出炉, 预计2026H1提交PMA申请:** 在常规护理之外的额外癌症检出率、检测的PPV显著高于与PATHFINDER, CSO准确率、特异性和PATHFINDER中的表现一致, 完整数据预计2025年10月读出。

表: PATHFINDER及PATHFINDER 2研究

	PATHFINDER	PATHFINDER 2
试验描述	前瞻性、多中心研究	前瞻性、多中心研究
入组人数	6662	35885
试验开始时间	2019/12/12	2021/12/8
结束时间	2022/1/5	2028/4/30 (预计)
随访时间	1年	3年
入组年龄标准	50岁以上	50岁以上
主要临床终点	每位参与者在多癌种早筛检测结果为“检测到癌症信号”后, 为达到诊断明确所需进行的诊断检查的数量和类型、所需时间	假阳受试者所执行的有创操作的数量和类型; PPV; NPV; 敏感性; 特异性; CSO; 癌症检出率 (CDR); 筛查出一个癌症所需筛查的人数 (NNS)
次要临床终点	PPV; NPV; 特异性; CSO; 对MCED结果的看法、检测后健康相关生活质量的变化、焦虑程度、满意度评估	• 因进行MCED测试而产生的焦虑; • 进行MCED后遵循和使用指南推荐的癌症筛查程序的意向; • 对癌症信号源导向检查未确诊癌症的参与者进行PET-CT确诊的癌症检出率; • 按预测的癌症信号来源和诊断结果分列的诊断评估 (成像程序、侵入性程序、试验室检测) 的数量和类型; • 在对检测呈阳性的参试者进行诊断评估时, 每位参试者所受的辐射量; • 在进行过研究性抽血的参与者子集中, MCED初步检测结果和癌症信号来源预测的准确性; • 在研究期间的不同时间点, 参与者对MCED检测的满意度和对后续MCED检测的态度。

- **NHS-Galleri试验介绍:** 前瞻性、随机对照试验, 在英国开展, 招募14万名50-77岁的受试者, 随机分至干预组 (采集血液样本并接受检测、阳性患者进一步转诊检查和治疗) 或对照组 (采集血液样本但不会收到任何结果), 2年进行3次检测, 每次间隔12个月。
- **曾经与NHS建立商业化协议, 但1年期数据不支持大规模采用, 第一阶段采购推迟**
 - **协议内容:** 在试验第一阶段圆满完成, NHS同意购买100万份测试, 并承诺在测试满足某些标准后, 在2030年前再购买500万份。作为交换条件, 在NHS每年达到最低采购量的情况下, Grail将在英国建设一个“全新的、最先进的测试处理与测序设施”;
 - **采购最终被推迟:** 根据第一年初步的数据, NHS认为该数据不足以支持从2024年7月开始大规模试点该项目, 需要等待最终结果 (预计于2026年发布) 后, 才考虑是否在英国推出Galleri多癌种早筛血液检测。
- **NHS对这项试验设定的“成功标准”如下:**
 - PPV超过30%;
 - 干预组IV期癌症的数量比对照组减少30%;
 - 干预组检测出的癌症数量比对照组高出75%。

图: NHS-Galleri试验设计
STUDY DESIGN





- **REACH研究:** 多中心、对照、前瞻性临床, 入组5万人, 评估MCED (Galleri) 在真实世界中的临床影响, Medicare覆盖Galleri检测费用以及临床试验期间的常规护理费用
 - **主要评估:** Galleri检测是否能减少IV期癌症的确诊数量、检测的使用安全性, 以及癌症诊断过程中的医疗资源利用情况;
 - **重点关注代表性不足的少数群体:** 纳入约20%代表性不足的少数群体 (例如: 种族/族裔少数群体、社会经济弱势群体、农村人口)。

图: REACH研究概览



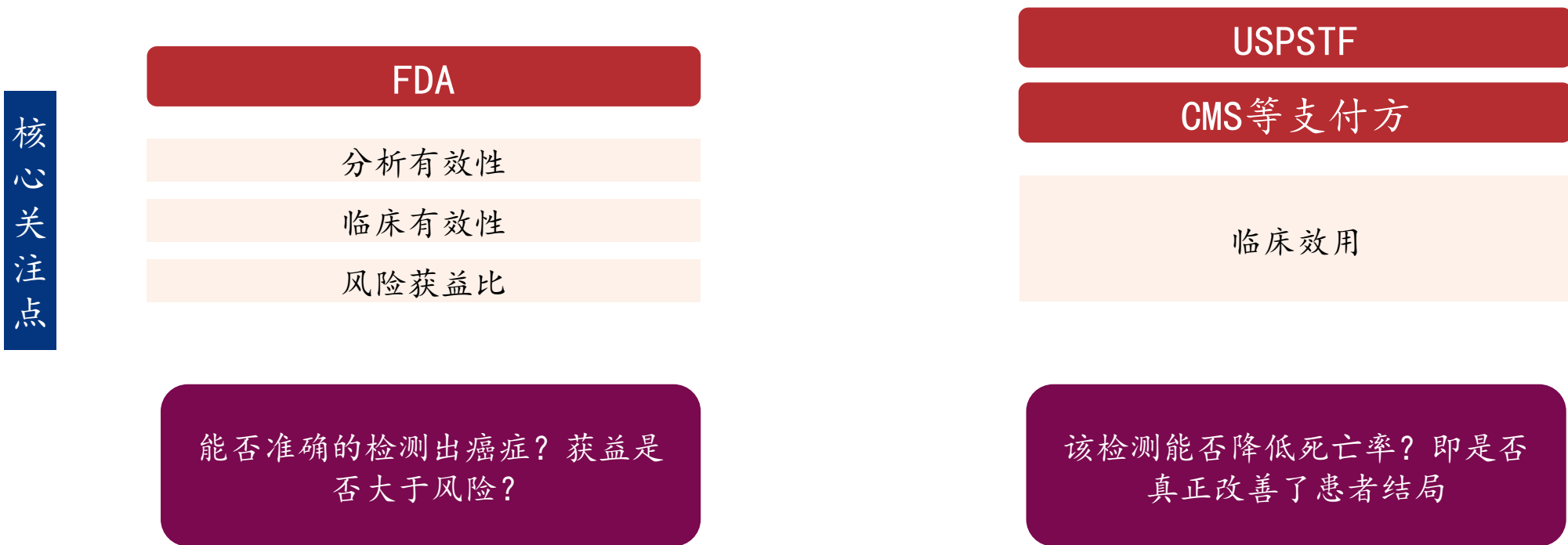
主要内容

1. 多癌早筛简介
2. GRAIL
 1. 公司介绍：多癌早筛赛道最耀眼的星
 2. 临床数据梳理
 3. 商业化探讨
3. 风险提示



- 目前暂未有MCED产品获得FDA批准上市，Grail在监管层面的进展最领先，所以现阶段Grail的监管进度=多癌早筛行业的监管进度。
- FDA关注产品性能（测试结果是否与患者的真实临床状态相关联）以及风险获益比，CMS等支付方以及USPSTF更关注患者的临床获益，而这项评估可能需要比用于获得监管批准所需的疗效与安全性评估更长的随访时间，但会为患者、医生、指南制定者以及医保支付方提供重要信息。

图：目前多癌早筛面临的两座“大山”



- FDA对于IVD类产品的注册申请审核，重点关注分析有效性及临床有效性，以及风险获益比，但不会要求将死亡率作为终点进行评估。
- 在FDA召开的专家小组会中，明确了多癌早筛作为补充手段的地位，同时认为检测应包含T00功能，以及具备超过99%的特异性。

表：FDA专家小组会关于MCED检测的讨论结果汇总

议题	专家小组一致意见	专家小组争议意见
用于提交FDA审评的临床研究设计考量，包括对特定癌种检测性能的评估	- 临床验证研究应采用随机对照研究，并设置一组接受目前公认的癌症筛查方法（即现有标准筛查方法）的对照组 - MCED检测不应替代现有的癌症筛查方法 - 可以使用癌症被MCED检测发现时的分期前移或疾病状态（例如是否具备根治性治疗的可能）来支持早筛中的“早”特性 - 准确确定阳性和阴性检测结果的“真实性”是临床试验设计中的关键点，因为该信息直接决定检测性能的评估（例如PPV、敏感性、特异性） - 纳入历史上代表性不足和服务不足的人群，例如种族/民族少数群体和农村地区人群	MCED检测在随机临床试验中的主要终点应为特定癌种的死亡率
使用肿瘤组织来源（T00）检测来帮助识别肿瘤位置，与其他方法的比较、阳性结果后的患者诊断评估考虑因素，以及阴性结果患者的随访安排	- MCED检测应包含肿瘤组织来源（T00）功能，因为这将有助于指导有针对性的后续诊断评估，从而最大程度减少全身影像学检查和多项后续诊断程序带来的风险（如：辐射暴露、经济负担、心理伤害等） - 对于结果为阳性的患者，其后续诊断流程应在临床试验中事先设定并明确规定 - 对于结果为阴性的患者，应继续接受所有当前推荐的癌症筛查手段，或在一段时间内接受监测（适用于尚无公认筛查方法的癌种）	
MCED测试的收益/风险考量，包括上市后研究的相关考量	- 考虑到MCED检测的目标人群中癌症患病率，可能需要超过99%的特异性，以保持较高的PPV - 在某些特定情况下（如上市后），可使用真实世界数据（RWD）和真实世界证据（RWE）支持MCED检测的临床验证。同时，专家建议为接受检测的患者建立一个患者登记系统，以便标准化地收集关键信息	

- 为什么需要额外立法？2008年开始，美国法律规定Medicare只有在USPSTF为新增的预防性服务评级为A或B后才能提供医保覆盖，而USPSTF通常根据死亡率来给出评级，时间较为漫长，因此在上市后以及USPSTF进行评估的这段窗口期，需要额外立法促进MCED获得Medicare覆盖。
- 目前医保覆盖立法提案概览：该立法旨在在USPSTF给出评级前对多癌早筛进行临时覆盖，在获FDA批准上市的条件下，2028年开始进行医保覆盖，覆盖年龄为65-67岁，支付金额与多靶点粪便DNA筛查测试一致，覆盖频率为1年1次。
- 最新进度：2024年多癌早筛的医保立法提案曾以38:0全票通过筹款委员会（Committee on Ways and Means），2025年政府换届后正在重新推进流程。

图：2024年及2025年立法流程推进进度

Date	All Actions
12/17/2024	Reported (Amended) by the Committee on Ways and Means. H. Rept. 118-893 , Part I.
06/27/2024	Ordered to be Reported in the Nature of a Substitute (Amended) by the Yeas and Nays: 38 - 0. Action By: Committee on Ways and Means
06/27/2024	Committee Consideration and Mark-up Session Held
04/07/2023	Referred to the Subcommittee on Health. Action By: Committee on Energy and Commerce
03/30/2023	Referred to the Committee on Energy and Commerce, and in addition to the Committee on Ways and Means, for a period to be subsequently determined by the Speaker, in each case for consideration of such provisions as fall within the jurisdiction of the committee concerned. Action By: House of Representatives
03/30/2023	Referred to the Committee on Energy and Commerce, and in addition to the Committee on Ways and Means, for a period to be subsequently determined by the Speaker, in each case for consideration of such provisions as fall within the jurisdiction of the committee concerned. Action By: House of Representatives
03/30/2023	Introduced in House Action By: House of Representatives

资料来源：美国国会官网，华源证券研究

表：针对多癌早筛医保覆盖的提案内容

	内容
覆盖条件及范围	根据《联邦食品药品和化妆品法案》第510(k)条、513(f)(2)条或第515条获得上市许可、分类或批准 适用于Medicare Part A受益人或Part B参保人
支付金额	(A) 在2031年1月1日之前提供的测试，支付标准为法案生效当天对“多靶点粪便DNA筛查测试”的现行支付金额； (B) 在2031年1月1日及之后提供的测试，支付金额为以下两者中较低者： (i) 上述(A)项金额； (ii) 根据第1834A节确定的支付金额。
支付年龄及频率限制	覆盖范围检测年龄限制为一定年龄（2028年为68岁，此后每年增加一岁）以下 且每11个月只能进行一次检测

Date	All Actions
01/31/2025	Referred to the Committee on Energy and Commerce, and in addition to the Committee on Ways and Means, for a period to be subsequently determined by the Speaker, in each case for consideration of such provisions as fall within the jurisdiction of the committee concerned. Action By: House of Representatives
01/31/2025	Referred to the Committee on Energy and Commerce, and in addition to the Committee on Ways and Means, for a period to be subsequently determined by the Speaker, in each case for consideration of such provisions as fall within the jurisdiction of the committee concerned. Action By: House of Representatives
01/31/2025	Introduced in House Action By: House of Representatives

Tracker: ⓘ

Introduced

Passed House

Passed Senate

To President

Became Law

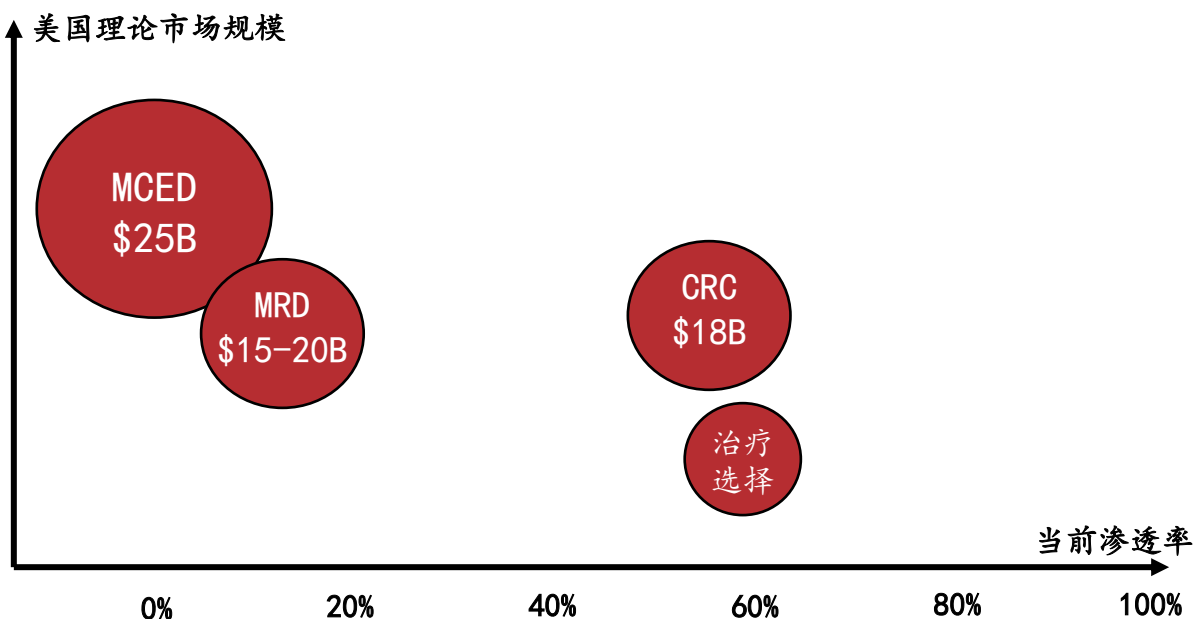


- 好生意：检测频次高，1年1次，收入具备可持续性；
- 大人群：目前的筛查目标为50-79岁人群，该人群在美国有超1亿人，并且根据Grail预测，海外的潜在覆盖人群超3亿人；
- 大空间：单从美国看，远期的理论市场空间为250亿美元，远超其他检测子板块；
- 低渗透：目前渗透率几乎等同于0%。

图：多癌早筛全球市场机会（单位：人数）



图：检测各板块理论市场规模及当前渗透率



主要内容

1. 多癌早筛简介
2. GRAIL
 1. 公司介绍：多癌早筛赛道最耀眼的星
 2. 临床数据梳理
 3. 商业化探讨
3. 风险提示



- **产品销售不及预期：**若销售不及预期，预计将对业绩造成不利影响；
- **管线产品临床数据/上市进展不及预期：**若公司目前正在进行的临床试验结果及进展不及预期，可能会对产品的远期空间/公司实际业绩造成不利影响；
- **竞争加剧风险：**若有新进竞争者进入市场，对公司的份额产生负面影响。



華源証券

HUAYUAN SECURITIES

评级说明和重要声明

证券分析师声明

本报告署名分析师在此声明，本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，本报告表述的所有观点均准确反映了本人对标的证券和发行人的个人看法。本人以勤勉的职业态度，专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观的出具此报告，本人所得报酬的任何部分不曾与、不与，也不将会与本报告中的具体投资意见或观点有直接或间接联系。

一般声明

华源证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。

本报告是机密文件，仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司客户。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息撰写，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、意见及推测等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。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特殊需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。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均为无效。

本报告所载的意见、评估及推测仅反映本公司于发布本报告当日的观点和判断，在不同时期，本公司可发出与本报告所载意见、评估及推测不一致的报告。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。除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现，过往的业绩表现不应作为日后回报的预示。本公司不承诺也不保证任何预示的回报会得以实现，分析中所做的预测可能是基于相应的假设，任何假设的变化可能会显著影响所预测的回报。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告的版权归本公司所有，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。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修改、复制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。如征得本公司许可进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华源证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。本公司保留追究相关责任的权利。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。

本公司销售人员、交易人员以及其他专业人员可能会依据不同的假设和标准，采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论或交易观点，本公司没有就此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

更多免费行业报告

并购家

www.ipopo.cn



信息披露声明

在法律许可的情况下，本公司可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司将会在知晓范围内依法合规的履行信息披露义务。因此，投资者应当考虑到本公司及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级说明

证券的投资评级：以报告日后的6个月内，证券相对于同期市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入：相对同期市场基准指数涨跌幅在20%以上；

增持：相对同期市场基准指数涨跌幅在5%~20%之间；

中性：相对同期市场基准指数涨跌幅在-5%~+5%之间；

减持：相对同期市场基准指数涨跌幅低于-5%及以下。

无：由于我们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，致使我们无法给出明确的投资评级。

行业的投资评级：以报告日后的6个月内，行业股票指数相对于同期市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好：行业股票指数超越同期市场基准指数；

中性：行业股票指数与同期市场基准指数基本持平；

看淡：行业股票指数弱于同期市场基准指数。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；

投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

本报告采用的基准指数：A 股市场基准为沪深 300 指数，香港市场基准为恒生中国企业指数（HSCEI），美国市场基准为标普 500指数或者纳斯达克指数。



華源証券
HUAYUAN SECURITIES