

基因检测技术和 卫生技术评估

陈英耀 教授



卫生部卫生技术评估重点实验室
WHO 卫生技术评估与管理合作中心
复旦大学公共卫生学院

基因检测的魅力

- ▶ 解读生命的语言，探索未知的自己
 - 人类23对染色体来自父母的遗传，它们将DNA串联起来，形成独一无二的你我
- ▶ 家庭检测，产生更大价值
 - 家人一起进行基因检测，可生成家族遗传树™，后代遗传情况一图看清
- ▶ 探索你的祖源
 - 祖先的每一次选择，无论是狩猎还是采摘，选择与谁结婚，甚至连选择早餐吃什么，都决定了现在的你和我
- ▶ 了解遗传风险
 - 基因来自于父母的遗传，有的很美，有的存在暗藏的风险，打开基因的密码，了解疾病风险的遗传
- ▶ 营养补充与用药建议
 - 身体需要什么？身体抗拒什么？基因会影响对营养的代谢与需求，基因会影响药物的反应与效果

美国，基因检测蕴涵巨大的挑战

- ▶ 2015年，~200亿美元用于基因检测
- ▶ 多基因检测序列和潜在平台的复杂性孕育无限机会
- ▶ 直接面对消费者和供方的市场营销的创新性和挑战
- ▶ 但是
 - ▶ 巨大潜力，但证据有限
 - ▶ 伴随更多担忧：订购、服务、解读和病人咨询
- ▶ 被称之为“狂野的西部”

68,168 检测

5,014 疾病

6,035 基因

713 实验室

1,083 诊所

Source: GeneTests.org



- ▶ 美国的ECRI非营利研究机构
 - ▶ 推出ECRIgene资源，主要在基因/基因组检测 (2016)
- ▶ 建立创新、交互的数据库工具
 - ▶ 开发水平扫描过程，确认基因检测
 - ▶ 建立纳入标准，确定最有临床相关性的检测
 - ▶ 将超过六万个测试，整理形成一个1000-2000种检测的有效清单
 - ▶ 当前，1869项检测符合纳入标准，465个数据库发布
- ▶ HTA证据报告
 - ▶ 快速评估和深入证据评估相辅相成，并使用GRADE为基础的证据分级
 - ▶ 当前，完成130份基因检测的HTA报告

数以千计的检测：各种各样目的

- ▶ ECRIGene将体细胞遗传突变的检测分为八类：
 - 携带者筛查
 - 诊断
 - 监控 (阶段性评估疾病状况)
 - 遗传药理学和药物基因组学
 - 植入前筛查
 - 产前筛查
 - 预后
 - 风险评估和普通筛查

美国的规制和补偿

▶ 实验室认证许可

- 大多数的检测由实验室完成(Laboratory-Developed Tests, LDTs)

▶ FDA审批

- 不到100个检测通过了FDA的规制途径

政府许可证

► 联邦

- Clinical Laboratory Amendments Act of 1988 (CLIA) 建立了实验室检测的质量标准 (administered by CMS)
- CLIA法案下, CMS 认证实验室, 实验室开展 Laboratory–Developed Tests (LDTs)
- 不检查某一特定检测的临床效能证据

► 州政府层面

- 7个州有许可: CA, FL, MA, MD, NY, PA, RI
- NY 最为严格

FDA的规制途径

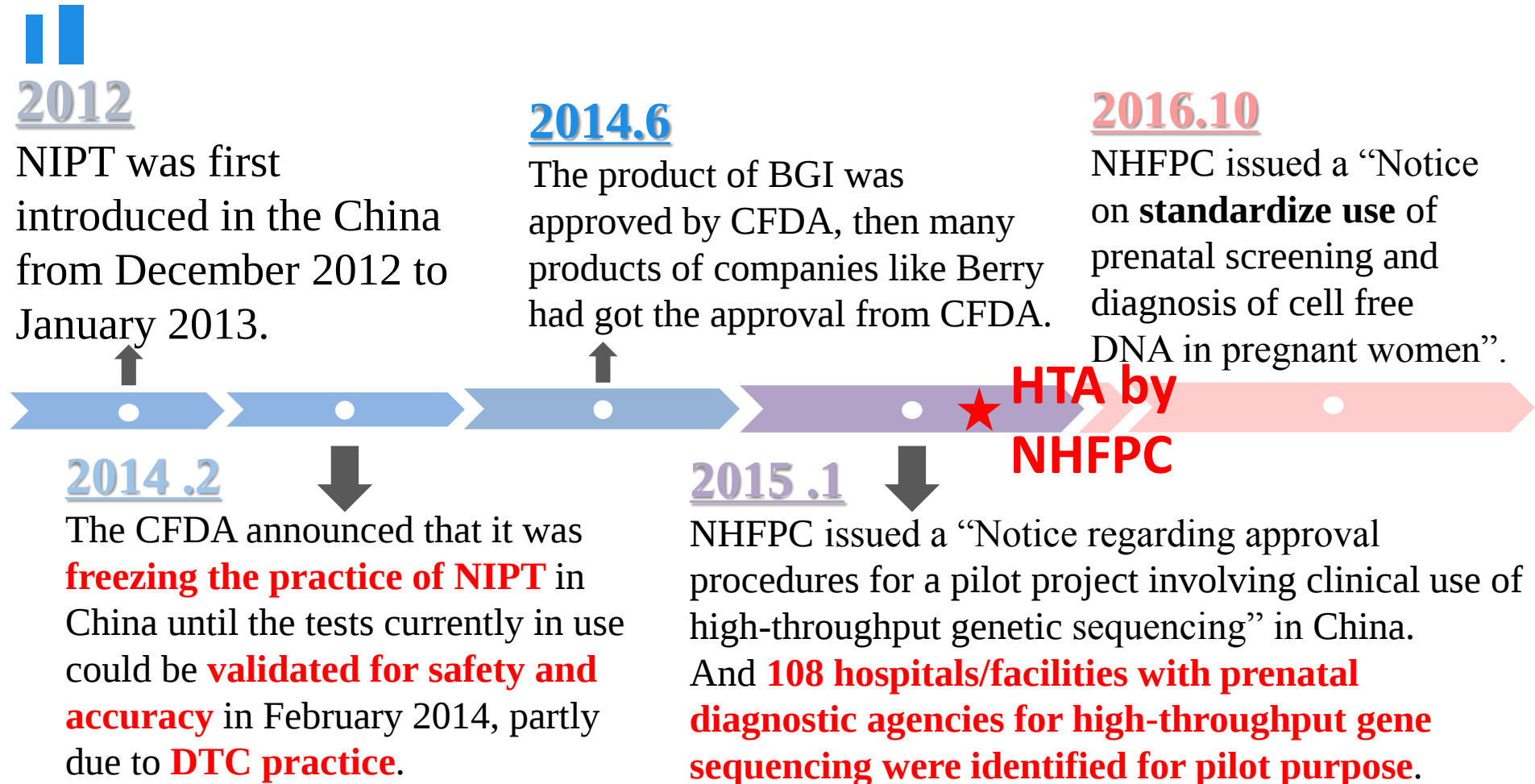
- ▶ FDA明确或审批通过检测试剂或系统 (in vitro diagnostic tests = medical devices)
 - ▶ 过去，FDA没有严格规制
 - ▶ FDA审批通过的标准高于LDTs
 - ▶ 可以在多个实验室开展
- ▶ FDA试图加强对LDT的监管：高风险的检测先行
 - ▶ 风险的分层仍在讨论中
 - ▶ 实验室需要收集临床效果的数据
 - ▶ FDA 监督直接面向消费者的市场检测产品 (23andMe, Pathway Genomics, DNA4Life 等)

伴随诊断设施

- ▶ FDA通过了大约20多种伴随诊断设施，主要是肿瘤药物
 - Herceptin (trastuzumab), Iressa (Gefitinib), Tarceva (Erlotinib), Mekinist (tramatenib); Tafinlar (dabrafenib), Erbitux (cetuximab); Vectibix (panitumumab), etc.
- ▶ 包括分子试验、细胞遗传学试验和免疫组织化学试验
- ▶ 遗传检测结果和其他临床因素一起考虑

The use of NIPT in China

2012-2016



部分机构NIPT开展情况

四个省23家试点医疗机构中：

对于NIPT技术的筛查方式，有6家医疗机构是机构内自行检测，17家医疗机构是与第三方检验机构或者与企业合作，其具体合作形式除了1家是机构自行检测，送公司进行数据分析外，其他所有医疗机构均是直接送样本

表 4省试点医疗机构的产前筛查情况

省市	医疗机构数	孕母血筛查模式		NIPT技术筛查模式		NIPT筛查技术血样检测	
		采血-检测一体化模式	分散采血集中检测	第三方检验机构	与企业合作	直接送样本	机构自行检测
A	5	1	4	-	2	2	3
B	10	6	4	4	6	10	-
C	4	2	2	2	-	2	2
D	4	3	1	-	3	2	2
合计	23	12	11	6	11	16	7

部分机构NIPT开展情况

收集医疗机构自试点以来NIPT（2015.01-06）的开展情况

	筛查总数 (1)	血清学高 风险(2)	(2)/(1)%	血清学筛查 临界风险(3)	((2)+(3))/(1) %	诊断检 出DS(4)	(4)/(2+3) %
X1省	6115	1574	25.74	2011	58.63	40	1.11
X2省	5254	958	18.23	2494	65.70	17	0.49
X3省	9248	4158	44.96	2133	68.03	49	0.78
X4省	4647	272	5.85	751	22.01	14	1.37

经济性评价结果

成本效果分析：

表 4种策略的成本效果分析

项目	PD2策略 孕母血策略	PD3策略 条件筛查策略	PD4策略 NIPT策略
避免唐氏综合征而发生的 总成本（C：元）	1,125,356	3,477,974	17,039,933
避免的唐氏综合征病人数 （E：个）	3.02	9.00	9.97
C/E	373,004	386,357	1,709,974
ICER(与PD2相比)（元）	—	393,089	2,290,521

孕妇问卷调查

本次共收回孕妇支付意愿调查表2496份，其中有效问卷2285份，有效率91.55%。孕妇的平均年龄是 30.98 ± 4.996 岁，其中年龄最小的是17岁，年龄最大的孕妇是49岁。其中居住在城市的人1505人（65.9%），居住在农村的780人（34.1%）

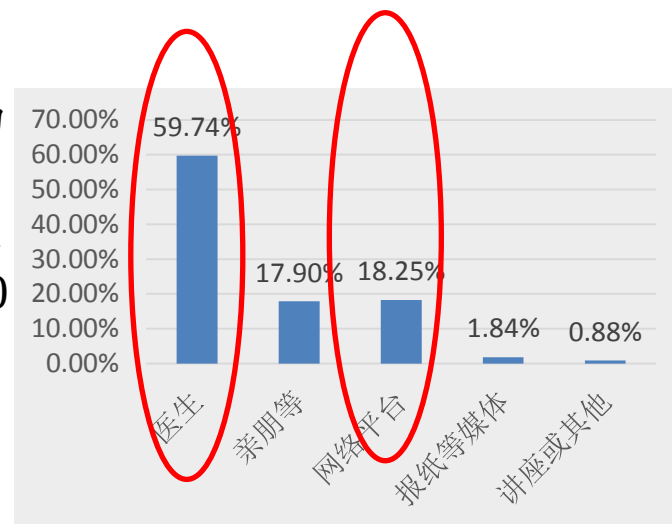


图 获取信息的渠道

获取信息的渠道主要来自于**医生**……

获取产前筛查方法的信息最重要……

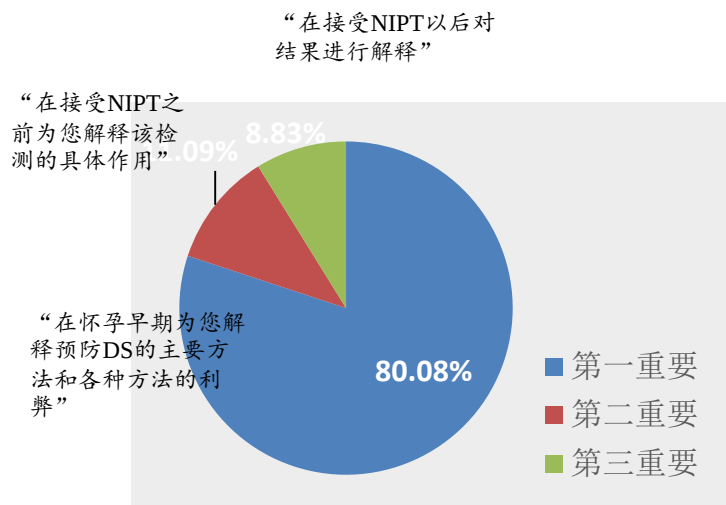


图 提供服务的重要性

孕妇问卷调查

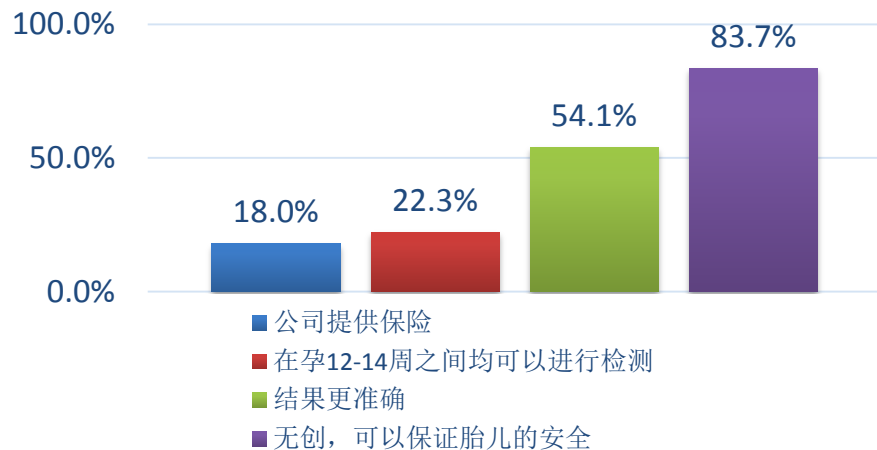


图 选择NIPT的理由

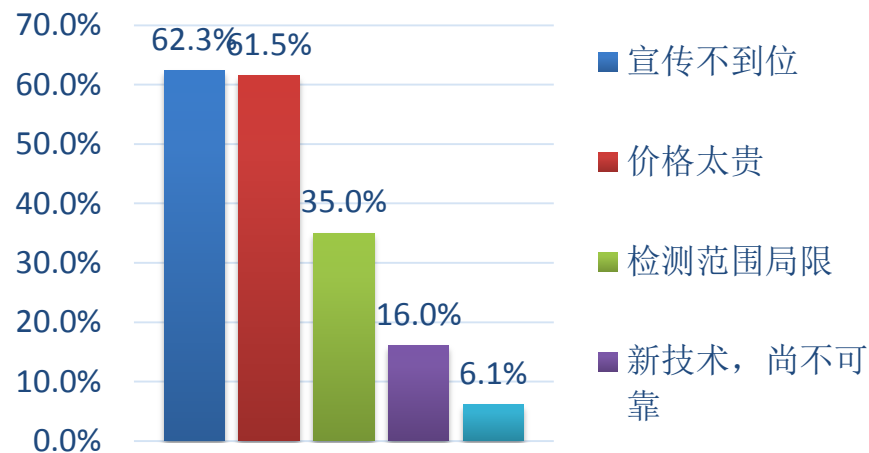


图 NIPT存在的问题

选择NIPT的理由以及存在的问题：

在选择NIPT的理由上：

- **83.7%**的人的理由是NIPT无创，可以保证胎儿的安全
- **54.1%**的人认为NIPT的结果更准确

在NIPT存在的主要问题：

- 认为宣传不到位的占**62.3%**
- 认为价格太贵的占**61.5%**
- 认为检测范围局限的有35%
- 认为NIPT是新技术，不可靠的占16%

孕妇问卷调查

孕妇意愿支付

孕妇对NIPT愿意支付的费用**中位数是1600元，平均数为1632元**，平均数是现行NIPT产前筛查服务收费价格（2400元）的0.68倍，是传统孕母血筛查价格（152元）的10.74倍。对NIPT支付额低于1600元（含1600元）的有1121人（54.71%），支付意愿高于1600元的有928人（45.29%），孕妇对NIPT的支付意愿价格累计百分比如下：

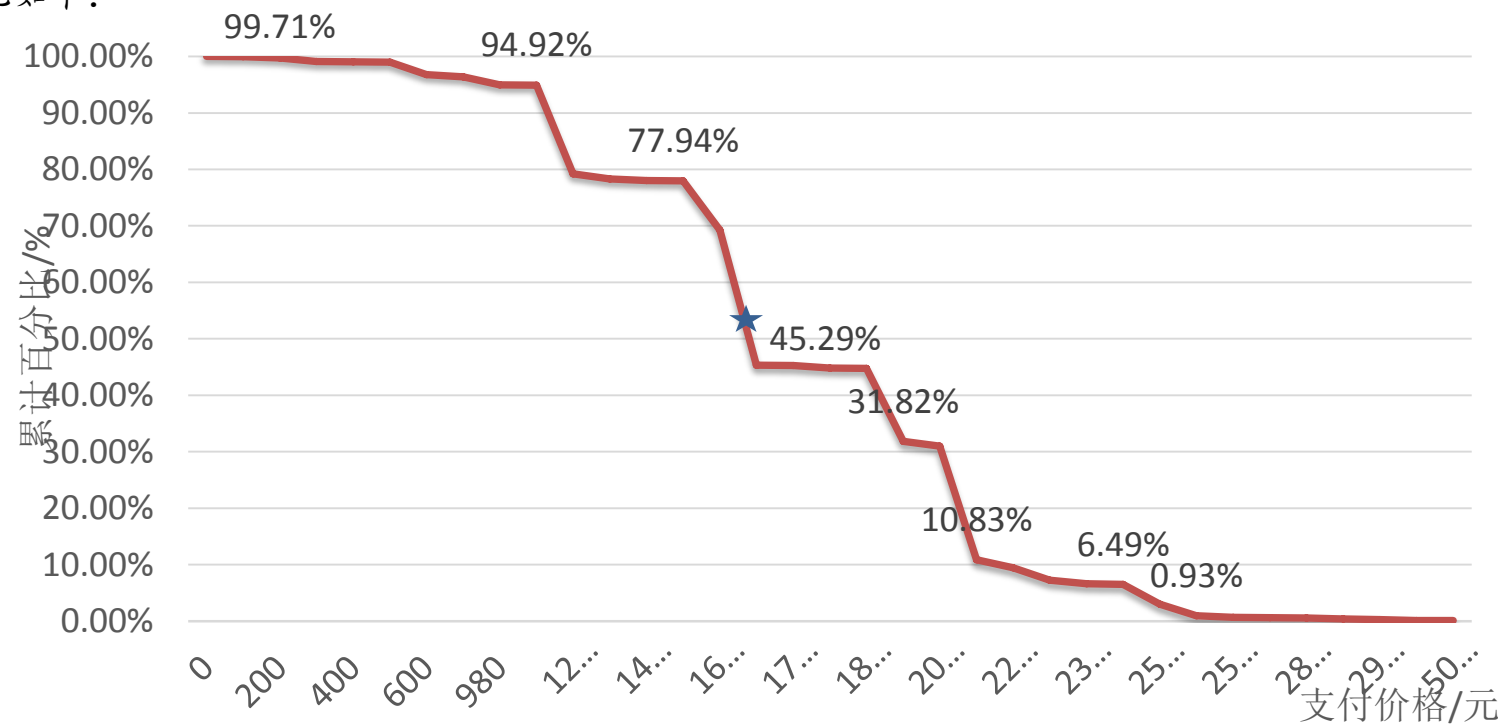
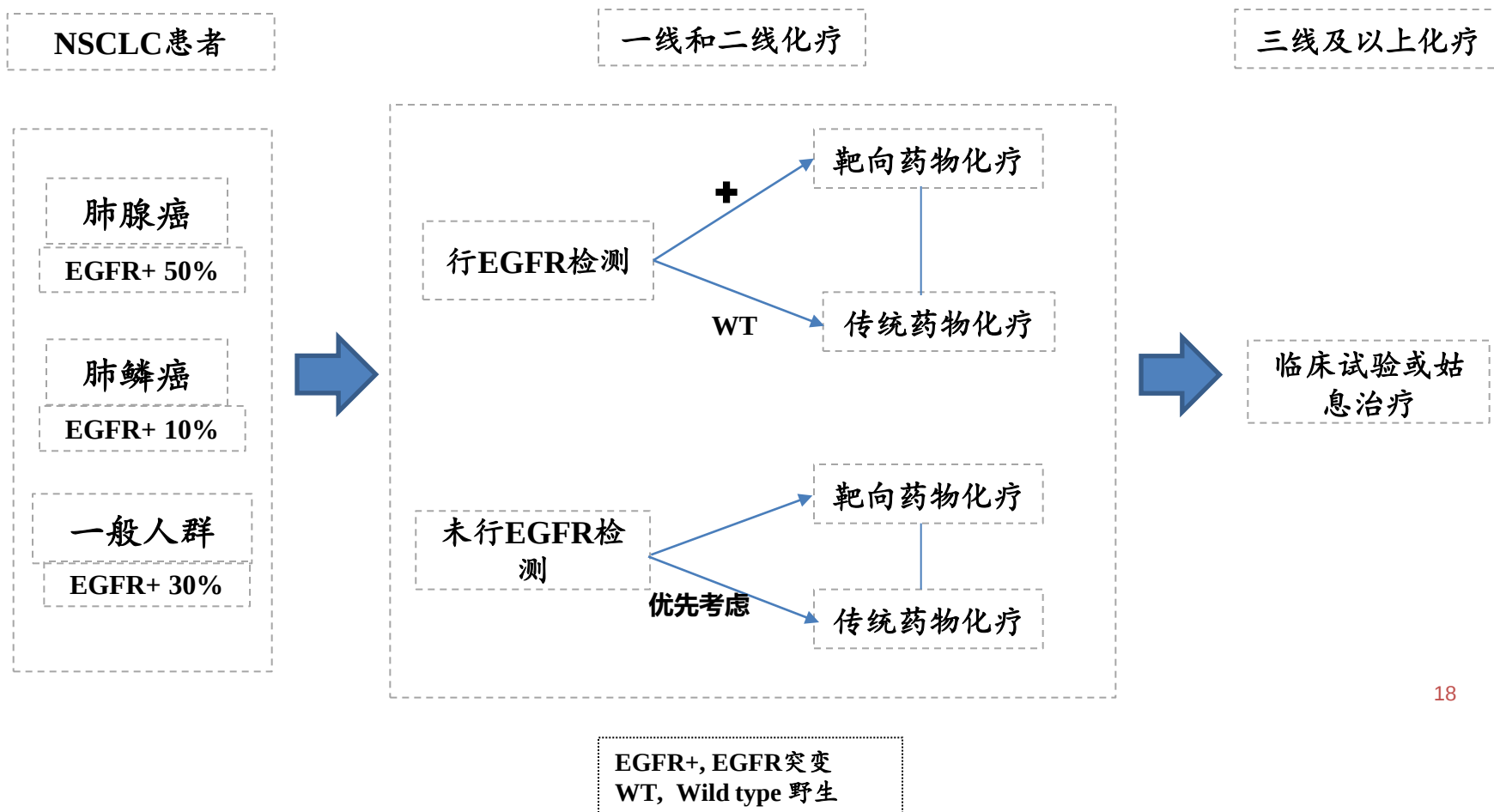


图7 对NIPT支付意愿累计百分比图

非小细胞肺癌化疗药物经济性及治疗偏好研究

研究背景—**NSCLC**的治疗一般路径（参考中国晚期原发性肺癌诊治专家共识**2016**）

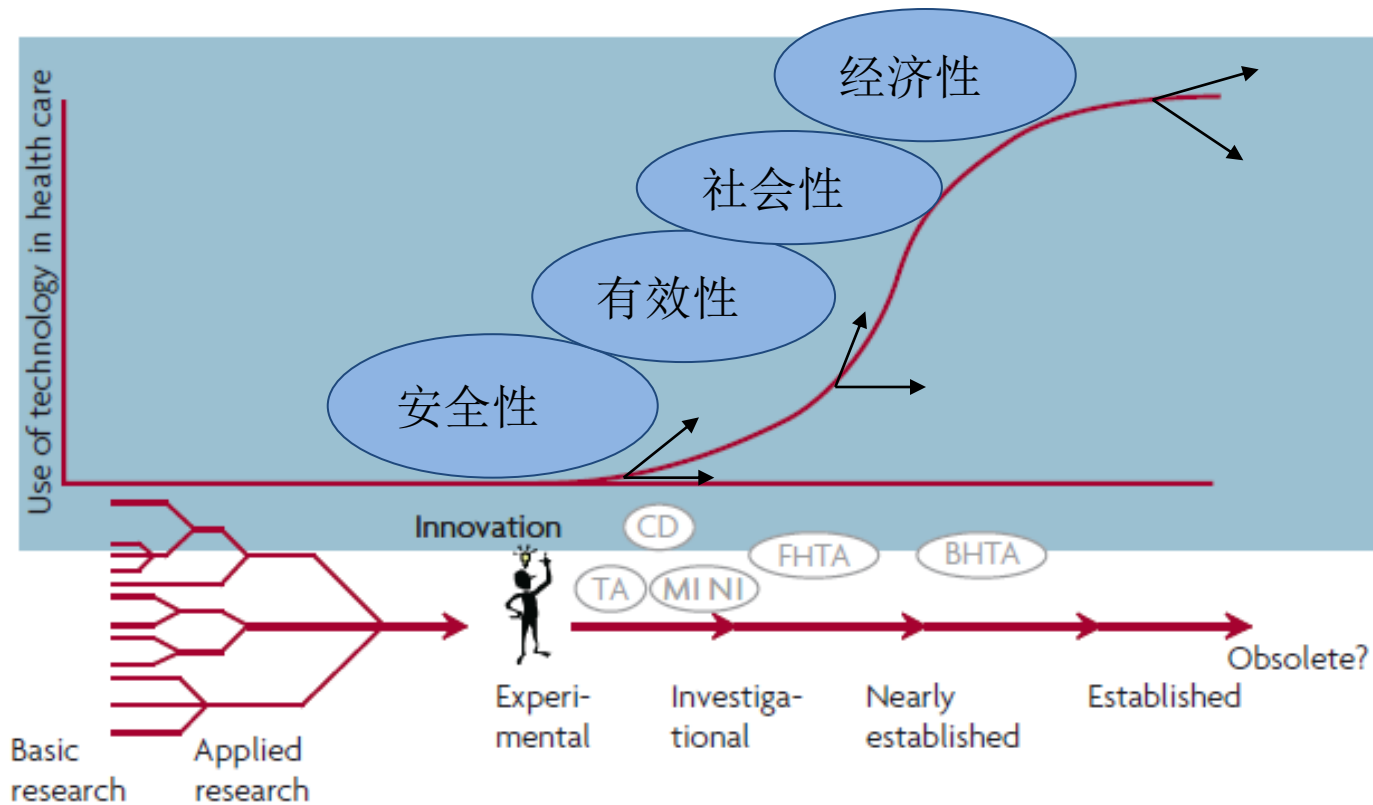


非小细胞肺癌治疗偏好——患者问卷

结局	说明	水平		示意图
疾病无进展生存期	指从治疗开始到肿瘤出现进一步恶化的时间。本研究固定了总生存期，给出了不同时间长的无进展生存期供选择。	高	11 个月	
		中	8 个月	
		低	5 个月	
疾病控制率	经治疗后获得缓解和病变稳定的病例数占可评价例数的百分比。	高	90%	
		中等	75%	
		低	60%	
皮疹	肿瘤治疗会导致不同程度的皮疹症状发生。	无	身体上无皮疹	
		轻微	身体上有不超过 1/10 的区域有皮疹	
		中等	身体上有超过 1/3 的区域有皮疹	
恶心、呕吐	肿瘤治疗会导致不同程度的恶心和呕吐症状发生。	轻微	1 次/天	
		中等	2-5 次/天	
		严重	超过 6 次/天	
乏力、疲倦	肿瘤治疗会导致不同程度的乏力、疲倦症状发生。	轻微	做体育锻炼有困难如爬几层楼梯或跑步。	
		中等	不能工作和独立照顾自己。	
		严重	卧床不起	
治疗花费	每月愿意花费的成本。	高	5 万元/月	
		中	2.5 万元/月	
		低	1 万元/月	
给药方式	一般有输液和口服两种方式。	输液		
		口服		

卫生技术的生命周期

Figure 3.1. Life cycles of technologies and HTA products



Note: TA = Technology Alert (early warning); MINI = Mini-HTA; CD = Cancer Drug HTA; FHTA = Focused HTA; BHTA = Broad HTA; (see Section 1.2.4).

HTA视角

▶ 关注重点

- ▶ 分析的准确性：检测的准确性和一致性
- ▶ 临床的有效性：检测的敏感性和特异性
- ▶ 临床的效用：检测改善健康结局

▶ 利益相关方

- ▶ 检测生产厂家
- ▶ 医疗机构和医生
- ▶ 服务对象、家庭
- ▶ 政府部门
- ▶ 研究与HTA机构

新兴卫生技术

- 与成熟的卫生技术相比，新兴卫生技术具有以下特征
 - 临床上刚刚使用不久，在效果方面具有高度的不确定性
 - Emerging technologies are technologies that are not yet adopted by the health care system. [. . .] Medical devices will be before marketing, or within 6 months of marketing or marketed but less than 10 percent diffused or localized to a few centers.
 - 技术进入临床后仍然继续发展，使用者的技巧、技术的应用领域随之发展
 - 决策者尚不能获得大量的评价信息

新兴卫生技术示意图

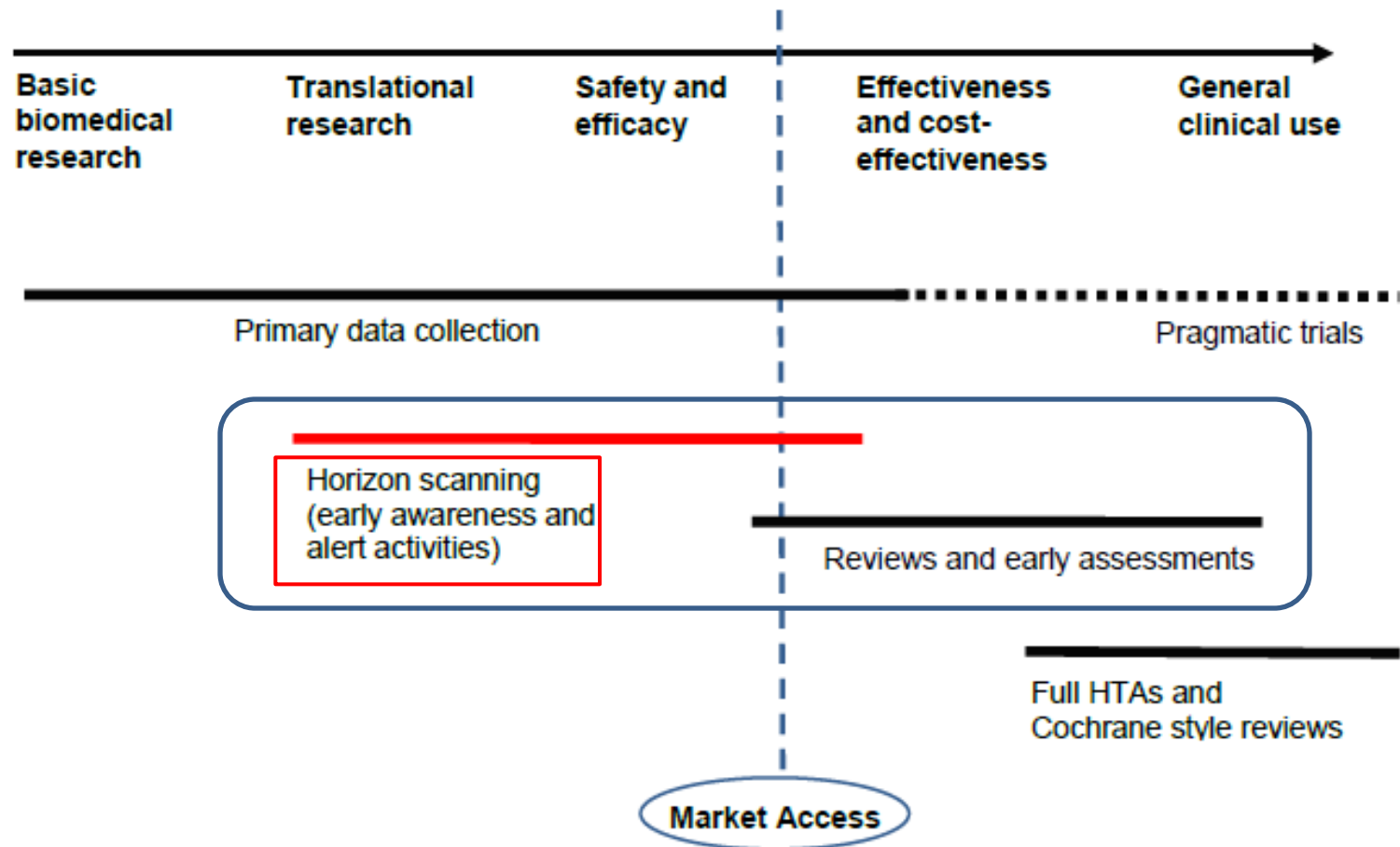


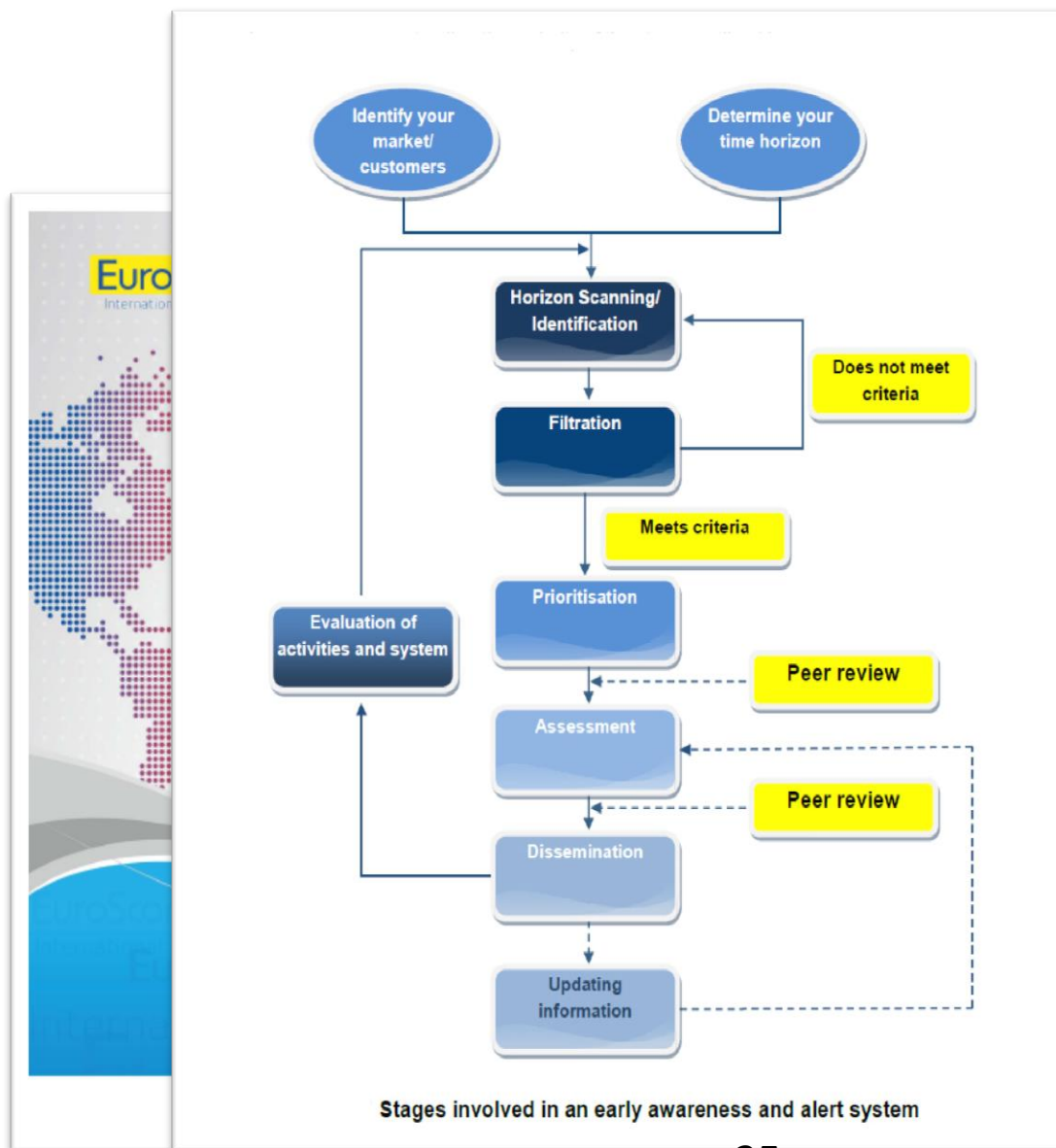
Figure 1 The Continuum of HTA Activities

新兴卫生技术

- ▶ 水平扫描系统（Horizon Scanning Systems, HSSs）、早期预警系统（early warning systems, EWS）或预警系统（Alert systems）
 - 建立一个持久性的系统，在新技术未被广泛应用之前，对它们进行辨别和评估，不要等到面对技术产生的后果时才做出反应
- ▶ 1999年，13个HSSs共同建立了欧洲新兴卫生技术信息网络（European Information Network on New and Changing Health Technologies, EuroScan）
 - EuroScan的总部设在英国的NHSC
 - EuroScan同地区、国家政府有着不断发展的、官方认可的关系。它是一个非营利组织，其50%的资金来自于公共资源
 - EuroScan将水平扫描的中心限定为那些未被卫生保健系统采纳或者被采纳但还未推广使用的技术。一般来说，是在技术推广使用前的0~5年；成熟技术的新用途；或者是一组共同作用才能发挥效果的新技术

参考工具

- EuroScan toolkit in 2009 and update in 2014



新兴卫生技术评估的特点

五个步骤，各个步骤所需的资料依次为：

- 上市或提请审批时的原始资料，由厂商或制药公司收集
- 关于新技术的利弊的简要报告，并简述进一步研究的需要
- 快速的系统评价（根据公开和未公开发表的原始研究）和成本—效果建模（对成本和长期结局做各种假设）
- 长期的系统评价，Cochrane评价或其他类型的系统评价
- 关注技术实际作用的RCT（其结果应当对现有的系统评价有所更新）

早期评估需要应对三个问题：

- 需要在资料的缺乏性（准确性）与评估的及时性之间取得平衡
- 早期评估应当被视为一个反复的评价过程中的一部分，基本原理是在这个评价过程的每一个阶段都能够提供最佳的证据
- 早期评估不仅应当评估新技术的临床效果、成本或成本—效果，还要评价它们的政治、社会和对组织行为/结构的影响

新兴卫生技术评估报告

SBU Alert通常包括以下几个部分

- (1)摘要
- (2)技术介绍，包括新技术的发展历程和特性
- (3)适用人群，估计新技术的影响范围
- (4)新技术与其他技术的关系，例如新的医疗仪器设备与现有的药品、手术之间的关系
- (5)新技术的使用对病人带来的益处
- (6)新技术的负面作用，例如产生的并发症和副作用
- (7)新技术的成本和成本—效果
- (8)新技术的使用可能会给现有的医疗服务的组织、成本的影响
- (9)新技术的伦理方面
- (10)新技术目前的传播情况
- (11)当前对新技术的评价性研究情况
- (12)为评估提供指导的专家
- (13)评估人员

小结

- ▶ **早作评估：**建立新兴基因技术评估机制，由技术开发企业、医疗机构、技术评估机构等各方共同协作开展
- ▶ **积累证据：**不断积累评估证据，形成数据库，形成完整的技术评估报告
- ▶ **社会监管：**加强实验室、检测试剂、市场营销方面的社会监督管理
- ▶ **改善医疗：**加强对医务人员的继续教育，提高遗传咨询的能力和水平
- ▶ **提高认知：**加强社会公众的认知，建立对基因检测的合理预期和认知
- ▶ **利弊平衡：**机会挑战共存，谨慎开拓前行



Thank you for your comments!

yychen@shmu.edu.cn