2023年中华医学科技奖候选项目/候选人
公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	布鲁顿酪氨酸酶抑制剂在血液肿瘤中的开发与应用
推荐单位/科学家	北京大学
推荐意见	血液肿瘤已成为我国常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率不断上升。治疗血液肿瘤的第一代BTK抑制剂，对靶点的选择性较差，存在脱靶毒性和生物利用度较低的问题。此外，治疗后进展的血液肿瘤患者也逐年增加，可选的治疗方案有限。针对这些问题，本项目组聚焦于开发全新结构围绕的二代BTK抑制剂，并成功设计合成了全新母核吡唑并嘧啶稠合杂环的BTK抑制剂—泽布替尼，获得全球发明专利，采用创新的疗效评价方式和临床试验设计，泽布替尼在套细胞淋巴瘤、慢性淋巴白血病等血液肿瘤患者治疗中取得了卓越的疗效和安全性。在国内开展的关键性临床试验中，该产品取得了高质量的安全性和疗效数据。泽布替尼获得美国FDA的上市批准，实现了中国创新药出海的突破，同时相继在全球60多个国家和地区上市。 短短3年的时间，泽布替尼在国内外累计销售额超过50亿元，所有获批适应症均已进入国家医保目录，产生了巨大的社会效益和经济价值。鉴于此，本项目建议提名为中华医学科技一等奖
项目简介	项目简介 血液肿瘤已成为我国常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率不断上升。同时治疗后进展的患者逐年增加，可选的治疗方案有限，同时治疗血液肿瘤的第一代BTK抑制剂，因其靶点选择性差，有脱靶毒性和生物利用度低等问题，患者的治疗需求一直未被满足。因此本项目组开发全新第二代 BTK抑制剂泽布替尼，在多种血液肿瘤患者治疗中取得了卓越的疗效和安全性。主要创新性工作总结如下： 1．研究中国人群淋巴瘤的流行规律，绘制中国淋巴瘤分布地图，为国家淋巴瘤防控策略提供理论依据。 首次明确了中国城镇及农村地区淋巴瘤患者疾病负担，中国淋巴瘤患者死亡的现状以及治疗改善现状。报道了在30个省/市/自治区中有超过260,000例淋巴瘤患者意味着每10万人就有20个淋巴瘤患者。上述结果以发表在Journal of Hematology & Oncology（IF=23.168）杂志。 2．首次设计合成了全新结构 BTK 抑制剂，达到最优靶点占有率及优异选择性。 泽布替尼具有全新母核吡唑并嘧啶稠合杂环结构，只需相当于伊布替尼处方剂量的1/3即可到达相似的靶点占有率和药效。首款在血药浓度24小时内依然在IC50之上BTK抑制剂。对比FDA批准的另外两种BTK抑制剂，泽布替尼表现出最好的激酶选择性，抑制率>50%。 3．首次牵头设计国际标准临床试验，首款头对头研究确证优效的中国创新药，首次以中国人群数据通过国际审评，实现“出海”零突破。 在临床试验中首次增加PET-CT结合 CT 作为评效方式。纳入不同预后危险因素淋巴瘤亚型，并未排除心血管基础病患者，首次确证泽布替尼在泛人群中的疗效和心脏安全性。与伊布替尼相比，泽布替尼总缓解率提高了25%，完全缓解率提高了50%，表现出更少不良反应。 与伊布替尼相比，在头对头临床试验ALPINE研究（慢性淋巴细胞白血病）的主要研究终点达到了统计学显著的优效结果，论证了泽布替尼同类最优，使得泽布替尼成为第一个在头对头研究中打败跨国巨头同类产品的中国创新药，其成果发表在The New England Journal of Medicine上。泽布替尼的适应症扩展到多种血液肿瘤，均取得了良好疗效。 4.制定泽布替尼各类适应症治疗方案，获得国内外指南最高等级推荐。

	本项目组制定泽布替尼在套细胞淋巴瘤中的治疗方案。其获得了 2020-2022 年中国临床肿瘤学会的推荐。同时在 2021 和 2022 年美国 NCCN 指南都将其列为最高等级的推荐 。此外慢性淋巴白血病（CLL/SLL）适应症获得 2023 年 NCCN 指南最高级别推荐。 5.尝试采用全新一代 BTK 抑制剂，以双抑制模式抗肿瘤作用，探索恶性淋巴瘤新靶点。 本项目组进一步开发了新型 BTK 抑制剂（氨基苯基氨基）嘧啶基苯甲酰胺类化合物，其对 BTK 的催化活性及自身活性具有双重抑制作用，在动物模型中均表现出更强的抗增殖作用且安全性更高。 本项目组围绕酪氨酸激酶抑制剂这一靶点，实现中国创新药出海“零突破”。

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者（国内作者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同，国内作者须填写中文姓名）	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Burden of lymphoma in china, 2006-2016: an analysis of the global burden of disease study 2016	J Hematol Oncol.	2019,12(1):115.	23.168	刘卫平，刘江美，宋玉琴，曾新颖，王小沛，米岚，蔡彩，王立军，马军，朱军	王黎君，马军，朱军	SCI-EXPANDED	23	否
2	Mortality of lymphoma and myeloma in china, 2004-2017: an observational study	J Hematol Oncol.	2019,12(1):22.	23.168	刘卫平，刘江美，宋玉琴，王小沛，周脉耕，王黎君，马军，朱军	王黎君，马军，朱军	SCI-EXPANDED	32	否
3	1173 例淋巴瘤患者死亡原因调查	中国肿瘤临床	2019,46(09):447-451	0	韩森,刘卫平,季新强,方健,刘江美,殷鹏,王黎君,周脉耕,朱军	朱军	CNKI 数据库	4	否
4	Improving survival of 3760 patients with lymphoma: Experience of an academic center over two decades.	Cancer Med.	2020,9(11):3765-3774.	4.711	刘卫平，季新强，宋玉琴，王小沛，郑文，林宁晶，涂梅峰，谢彦，平凌燕，应志涛，张晨，邓丽娟，吴梦，冯非儿，冷馨，孙英丽，杜婷婷，朱军	朱军	SCI-EXPANDED	17	否
5	Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent and Selective Covalent Inhibitor of Bruton’s	Journal of Medicinal Chemistry	2019, 62(17), 7923-7940	8.039	郭运行，刘晔，胡楠，于得胜，周昌友，史公银，张博，魏旻，刘军华，罗侣松，汤志宇，宋慧鹏，郭英，刘雪松，苏丹，张硕，	王志伟	SCI-EXPANDED	146	否

	Tyrosine Kinase				宋晓敏，周星，洪源，陈帅帅，成珍珍，Steve Young，韦强，王海生，王秋文，吕磊，王凡，徐海鹏，孙汉资，邢海梅，李娜，章炜，王忠波，刘国栋，孙志坚，周冬平，李伟，刘立斌，汪来，王志伟				
6	Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma With Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase	Clin Cancer Res	2020,26(16):4216-4224	13.801	宋玉琴，周可树，邹德慧，周剑锋，胡建达，杨海燕，张会来，季洁，徐卫，金洁，吕芳芳，冯茹，高素君，郭海宜，周磊，Rebecca Elstrom，Jane Huang，William Novotny，Rachel Wei，朱军	朱军	SCI-EXPANDED	83	否
7	The mTOR kinase inhibitor everolimus synergistically enhances the anti-tumor effect of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PLS-123 on Mantle cell lymphoma	Int J Cancer	2018,142(1)202-213)	7.316	李佼，王宵旰，谢彦，应志涛，刘卫平，平凌燕，张晨，潘峥婴，丁宁，宋玉琴，朱军	朱军，宋玉琴，丁宁	SCI-EXPANDED	16	否
8	The proto-oncogene mer tyrosine kinase is a novel therapeutic	J Hematol Oncol.	2018,11(1):43.	23.168	史存真，李香群，王宵旰，丁宁，平凌燕，时云飞，米岚，赖玉梅，宋玉琴，朱军	朱军	SCI-EXPANDED	11	否

	target in mantle cell lymphoma								

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	全部发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201480003692.3	2017-04-12	作为蛋白质激酶抑制剂的稠合杂环化合物	郭运行，王志伟
2	中国发明专利	中国	ZL201780049930.8	2023-02-03	一种化合物的晶型、其制备和用途	王志伟，郭运行，史公银

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
朱军	1	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	主任医师,教授	党委书记、淋巴肿瘤内科主任
对本项目的贡献	朱军教授，现任医院党委书记、大内科主任、淋巴瘤科主任。在本研究中作为全国 协调研究者负责支持和协调本试验在中国的整体运作，组织全国研究中心，共同入 组复发或难治 MCL 受试者，且作为组长单位贡献患者入组，对创新点 1、3、4、5 做 出了重要贡献。复发难治 MCL 注册性研究开启前创新的进行了剂量选择研究，探索 出可以让患者安全性和有效性完美平衡的剂量，得到了中国，美国及新加坡监管机 构的赞赏和认可，使更多淋巴瘤患者早日获益。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
宋玉琴	2	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	主任医师,教授	副院长，淋巴肿瘤内科副主任
对本项目的贡献	宋玉琴，主任医师、教授，现任北京大学肿瘤医院副院长。在本研究中作为全国 协调研究者负责支持和协调本试验在中国的整体运作，组织全国研究中心，共同入 组复发或难治 MCL 受试者，且作为组长单位贡献患者入组，对创新点 1、3、4、5 做 出了重要贡献。复发难治 MCL 注册性研究开启前创新的进行了剂量选择研究，探索 出可以让患者安全性和有效性完美平衡的剂量，得到了中国，美国及新加坡监管机 构的赞赏和认可，使更多淋巴瘤患者早日获益。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王志伟	3	百济神州（北京）生物科技有限公司	百济神州（北京）生物科技有限公司	其他	高级副总裁
对本项目的贡献	作为泽布替尼主要发明人，完成了泽布替尼分子的整体设计及早期药学开发、药剂开发、工艺验证、生产放大等研究，对创新点 2 的研究工作做出了重要贡献，是项目核心专利的主要发明人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
汪来	4	百济神州（北京）生物科技有限公司	百济神州（上海）生物科技有限公司	教授级高工,教授级高工	高级副总裁，全球研发负责人
对本项目的贡献	参加泽布替尼临床前开发工作，并作为泽布替尼临床开发总负责人，对临床项目研究方法的整体设计及创新点 2、创新点 3、创新点 4 的研究工作做出了重要贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

郭运行	5	百济神州（北京）生物科技有限公司	百济神州（北京）生物科技有限公司	副研究员,副研究员	执行总监
对本项目的贡献	作为泽布替尼主要发明人之一，首次设计合成了全新母核吡唑并嘧啶稠合杂环 BTK 抑制剂泽布替尼，完成了泽布替尼分子的筛选及临床前药化研究，对创新点 2 的研究工作做出了重要贡献，是项目核心专利的主要发明人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
郭海宜	6	百济神州（北京）生物科技有限公司	百济神州（上海）生物科技有限公司	主治医师,主治医师	副总裁
对本项目的贡献	作为项目临床开发主要参与人，对项目临床开发方案设计及创新点 3、创新点 4 的研究工作做出了重要贡献。主持及参与泽布替尼的 16 项临床开发项目，包括基于治疗领域需求和产品特征的研发策略的制定、临床试验方案设计及实施、试验过程中数据采集和分析、试验进度的把控、研究结果的解读和发表、产品注册申请材料准备及递交，以及对于产品注册上市申请过程中的审评支持等。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
闫小军	7	百济神州（北京）生物科技有限公司	百济神州（北京）生物科技有限公司	主管药师,主管药师	高级副总裁
对本项目的贡献	作为泽布替尼新药注册负责人，完成了泽布替尼包括中国在内的全球 60 多个国家和地区的研发注册策略制定，各国临床研究申请的准备和获批，与药监机构的沟通交流、上市注册资料的准备、配合药监机构完成 GMP, GCP 以及 GLP 核查，解决药监机构在上市申请审评中的各种技术问题最后获得上市批准，对创新点 3、4 做出了重要贡献，同时为泽布替尼在全球多国及多适应获批上市做出了重要贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李建勇	8	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	江苏省人民医院	主任医师,教授	血液内科科主任
对本项目的贡献	李建勇教授作为主要研究者参与头对头临床试验 ALPINE 研究(慢性淋巴细胞白血 病)，其主要研究终点达到了统计学显著的优效结果，论证了泽布替尼同类最优，使 得泽布替尼成为第一个在头对头研究中打败跨国巨头同类产品的中国创新药，其成 果发表在 The New England Journal of Medicine 上，对创新点 3 做出了重要贡献。 泽布替尼的适应症扩展到多种血液肿瘤，均取得了良好疗效。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
邱录贵	9	中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）	中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）	主任医师	淋巴瘤诊疗中心主任
对本项目的贡献	邱录贵教授参与了头对头临床试验 ALPINE 研究(慢性淋巴细胞白血病)的主要研究 终点达到了统计学显著的优效结果，论证了泽布替尼同类最优，使得泽布替尼成为 第一个在头对头研究中打败跨国巨头同类产品的中国创新药，其成果发表在 The New England Journal of Medicine 上，对创新点 3、4 做出了重要贡献。泽布替尼的适 应症扩展到多种血液肿瘤，均取得了良好疗效。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘卫平	10	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	主任医师,副教授	无
对本项目的贡献	主任医师，医学博士，北京大学肿瘤医院移植与免疫治疗病区副主任。 刘卫平教授主要负责研究中国人群淋巴瘤的流行规律，绘制了中国淋巴瘤分布地图，在创新点 1 中做出了重要的贡献。				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
邓丽娟	11	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	教授	无
对本项目的贡献	医学博士，北京大学肿瘤医院淋巴瘤科副主任医师，副教授。邓丽娟主任医师作为泽布替尼治疗套细胞淋巴瘤的临床试验关键实施者。在临床试 验设计与实施中起着关键作用，尤其是临床试验在患者筛选中提供了大量建议，对 创新点 3 做出了重要贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
丁宁	12	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	副研究员	无
对本项目的贡献	医学博士，北京大学肿瘤医院淋巴瘤科副研究员。丁宁副研究员合作开发进一步开发 了新型 BTK 抑制剂(氨基苯基氨基)嘧啶基苯甲酰胺类化合物，其对 BTK 的催化活 性及自身活性具有双重抑制作用，在动物模型中均表现出更强的抗增殖作用且安全 性更高，对创新点 5 做出了重要贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
谢彦	13	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	主任医师	无
对本项目的贡献	谢彦主任医师作为泽布替尼治疗套细胞淋巴瘤的临床试验关键实施者。在临床试验 设计与实施中起着关键作用，尤其是临床试验在患者筛选中提供了大量建议，对创新点 3 做出了重要贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
林宁晶	14	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	主任医师	无
对本项目的贡献	作为泽布替尼治疗套细胞淋巴瘤的临床试验关键实施者。在临床试验设计与实施中 起着关键作用，尤其是临床试验在患者筛选中提供了大量建议，对创新点 3 做出了 重要贡献				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
江旻	15	北京肿瘤医院	北京肿瘤医院	副主任药师	药物临床试验机构办公室
对本项目的贡献	作为主要管理者对泽布替尼治疗套细胞淋巴瘤的临床试验提供平台支持，对创新点 3 做出了重要贡献。				

完成单位情况表

单位名称	北京肿瘤医院	排名	1
对本项目的贡献	北京肿瘤医院朱军教授、宋玉琴教授及其团队与百济公司合作，牵头了泽布替尼治疗套细胞淋巴瘤临床试验，首次牵头设计国际标准临床试验，确证泽布替尼的卓越疗效和安全性。在临床试验中首次增加 PET-CT 结合 CT 作为评效方式。首次次确证泽布替尼在泛人群中的疗效和心脏安全性。与朱军教授、宋玉琴教授及其团队制定泽布替尼各类适应症治疗方案和指南，获得国内外指南最高等级推荐。 制定了泽布替尼在套细胞淋巴瘤中的治疗方案。其获得了 2020-2022 年中国临床肿瘤学会的推荐。朱军教授、宋玉琴教授及其团队合作开发了新型 BTK 抑制剂（氨基苯基氨基）嘧啶基苯甲酰胺类化合物。		
单位名称	百济神州（北京）生物科技有限公司	排名	2
对本项目的贡献	血液肿瘤已成为我国常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率不断上升。治疗血液瘤的第一代 BTK 抑制剂对靶点选择性差，存在脱靶毒性及生物利用度低等问题，患者可供选择的治疗方案有限，亟需新的治疗方案。作为新一代 BTK 抑制剂的开发单位，百济神州（北京）生物科技有限公司设计合成了全新结构的 BTK 抑制剂泽布替尼，完成了泽布替尼临床前药学开发，并与百济神州（苏州）生物科技有限公司、北京肿瘤医院等合作完成了泽布替尼的临床开发，为泽布替尼上市奠定了良好的基础。		

单位名称	百济神州（苏州）生物科技有限公司	排名	3
对本项目的贡献	百济神州（苏州）生物科技有限公司全程负责本项目的药学开发和工艺优化验证、新药上市申请、商业化生产运营等工作。具体包括： 1）与百济神州（北京）生物科技有限公司合作完成泽布替尼临床研究工作； 2）完成新药上市申请，分别于 2020 年 6 月和 2021 年 6 月获得 NMPA 优先审批，附条件批准上市，并取得药品注册批件 2 件，涵盖 MCL、CLL/SLL、WM 适应症 3 项； 3）完成原料药和胶囊制剂持续工艺验证，支持商业化生产的持续进行； 4）截至 2022 年 12 月底，已累计实现国内商业化销售收入 19.48 亿元。		
单位名称	江苏省人民医院	排名	4
对本项目的贡献	作为主要参与单位，参与了头对头临床试验 ALPINE 研究（慢性淋巴细胞白血病），其主要研究终点达到了统计学显著的优效结果，论证了泽布替尼同类最优，使得泽布替尼成为第一个在头对头研究中打败跨国巨头同类产品的中国创新药。		
单位名称	中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）	排名	5
对本项目的贡献	该单位的邱录贵教授作为主要研究者，参与了头对头临床试验 ALPINE 研究（慢性淋巴细胞白血病），其主要研究终点达到了统计学显著的优效结果，论证了泽布替尼同类最优，使得泽布替尼成为第一个在头对头研究中打败跨国巨头同类产品的中国创新药。 同时基于此数据使泽布替尼在 CLL/SLL 上的适用症获批。		