

2020 年北京市科学技术奖提名公示内容（公告栏）

一、项目名称

建立肿瘤分子驱动及免疫调控机制上的精准诊疗及管理监测体系研究

二、候选单位

1、中国人民解放军总医院第五医学中心;2、中国医学科学院肿瘤医院;3、首都医科大学附属北京朝阳医院;4、南京世和基因生物技术股份有限公司;5、北京贝瑞和康生物技术股份有限公司;6、上海张江生物技术有限公司

三、候选人

1、胡毅;2、宋咏梅;3、李文斌;4、安广宇;5、钱海利;6、戴广海;7、苏航;8、董梅;9、邵阳;10、茹兰兰;11、张建光;12、钱卫珠;13、张帆;14、张素洁

四、项目简介

本项目聚焦恶性肿瘤精准诊疗领域，深入开展肿瘤发生发展的分子驱动及免疫调控机制研究，基于研究成果开展临床转化应用，在免疫治疗优势人群选择及治疗策略优化、精准检测指导靶向药物应用、新型靶向抗体药物研发及肿瘤发生发展新机制方面取得重大突破，建立并完善恶性肿瘤临床精准诊疗全程管理监测体系。

主要有以下 4 个技术创新点：

1、国内率先开展肿瘤突变负荷（TMB）检测指导免疫治疗，自主研发了国内首个且唯一进入国家药品监督管理局创新医疗器械特别审批通道的试剂盒“非小细胞肺癌组织 TMB 检测试剂盒”，获国家发明专利 1 项，该检测技术已覆盖全国 200 余家医院，指导近 5 万名患者临床治疗，近 3 年直接经济效益 3 亿元；国内率先开展多瘤种免疫治疗并探索免疫联合用药模式，建立了分类分层化的治疗新策略；国内率先开展免疫治疗不良反应（irAEs）系列研究，为 irAEs 管控提供理论基础和管控方案，建立了恶性肿瘤免疫精准治疗策略和全程管理监测体系。

2、自主研发环化单分子扩增和重组测序技术(cSMATR),将液体活检灵敏度提高了 7%-30%,解决了 DNA 片段化、低丰度致检测准确率不高、假阴性的问题,并实现患者复发、耐药风险的动态监测,该技术获国际、国内发明专利 4 项,检测覆盖全国 30 个省市的 400 余家医院,指导近 10 万名患者临床治疗,近 3 年直接经济效益 3 亿元;发现 ALK 驱动基因融合新机制,降低 ALK 阳性患者漏诊率,建立完善恶性肿瘤精准靶向诊疗策略和全程管理路径。

3、针对临床常见靶向抗体容易产生耐药的问题,开展多靶点抗体开发及转化研究,研发了 ErbB2 人源化双特异性抗体逆转曲妥珠单抗耐药,及针对 B 细胞淋巴瘤的 CD20-Flex 双特异性抗体和针对 EGFR 的前抗体-药物结合物 PanP-DM1,推动肿瘤多靶向精准诊疗达到国际先进水平,获国家发明专利 3 项。

4、系统研究多瘤种发生发展、侵袭转移分子机制,首次揭示 miR-4306、MTA1 及肿瘤干细胞分子标志物 DCLK1 参与肿瘤复发、转移的分子新机制,为临床早发现肿瘤复发转移提供了新靶点,获国家发明专利 2 项。

项目组于 2010 年 1 月开始本项目研究,历时 10 年,取得了丰硕的研究成果。在 JTO、Mol Cancer 等国际知名期刊发表 SCI 论文 126 篇,主编/主译专著 9 部,参加世界大会交流 23 次,举办全国性大会 35 次。获国家重点人才工程 1 人、北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科带头人 1 人、北京市科技新星 2 人,培养博士后 15 名,博士 82 名,硕士 125 名。推动精准诊疗领域的快速发展,促进恶性肿瘤精准诊疗达到国际先进水平。

五、经济效益

5.1 直接经济效益

直接经济效益汇总（金额单位：万元）

年 份	项目收入	项目利润	上缴的税收	节支总额
2019 年	32346.7	2498.18		
2018 年	19119.16	737.78		
2017 年	9638.8	307.92		
累 计	61104.66	3543.88		
效益产生单位				
第*候选单位	单位名称			
4	南京世和基因生物技术股份有限公司			
5	北京贝瑞和康生物技术有限公司			

五、经济效益

候选单位经济效益（金额单位：万元）

候选单位排序	4	单位名称	南京世和基因生物技术股份有限公司		
年 份	项目收入	项目利润	上缴的税收	节支总额	
2019 年	16001.7	2007.83			
2018 年	9282.16				
2017 年	5789.8				
累 计	31073.66				
各栏目的计算依据（限 800 字） 1、项目收入：本项目产品收费以平均 16800 元/例计，本项目技术水平达到国际先进、国内领先水平，具有非常强的市场竞争力。产品价格根据地区经济及收入差异我们做了相应调整。 2、项目利润=项目收入/总收入*利润总额 3、上缴税收=项目收入/总收入*总上缴税款					
声明：我单位确认以上财务数据真实可靠，同意全力配合后期经济效益数据抽查工作，并愿意承担因此产生的相关责任。 效益产生单位财务专用章 年 月 日					

五、经济效益

候选单位经济效益（金额单位：万元）

候选单位排序	5	单位名称	北京贝瑞和康生物技术有限公司		
年 份	项目收入	项目利润	上缴的税收	节支总额	
2019 年	16345	490.35			
2018 年	9837	737.78			
2017 年	3849	307.92			
累 计	30031	1536.05			
各栏目的计算依据（限 800 字） 1. 项目收入：本项目产品收入是 6 家子公司业务收入。 2. 项目利润=项目收入/总收入*利润总额 3. 上缴税收=项目收入/总收入*总上缴税款					
声明：我单位确认以上财务数据真实可靠，同意全力配合后期经济效益数据抽查工作，并愿意承担因此产生的相关责任。 效益产生单位财务专用章 年 月 日					

五、经济效益

5.2 推广应用情况

项目组基于前期临床研究数据，自主研发了“非小细胞肺癌组织 TMB 检测试剂盒”并通过国家药品监督管理局（NMPA）批准，成为国内首个且唯一进入 NMPA 创新医疗器械特别审批通道的试剂盒，实现了国内大 Panel NGS 试剂盒“零”的突破，推进了标准化 TMB 检测的进程。该技术已推广应用到全国 200 余家医院，为超过 5 万名患者提供检测并指导临床用药。

基于临床研究数据自主研发了单分子扩增和重组测序技术（SMATR），基于此技术开展大 Panel 和 NGS 检测指导驱动基因阳性靶向治疗。检测覆盖了全国 30 多个省份，400 多家医院，检测肿瘤患者超 10 万人，且基于该技术进行了检测基因范围的扩充，由单基因、10 基因到几百个基因甚至全外显子组，覆盖肺癌、胃癌、肠癌、食道癌、乳腺癌等在内的所有实体瘤患者。共建合作单位有郑州大学附属第一医院、北京大学肿瘤医院、山东省肿瘤医院、北京大学国际医院、上海市胸科医院、河南省人民医院、大连医科大学附属第一医院在内的近 100 家医院。

发现 ALK 融合基因新机制，该研究被 2018 年美国肺癌 TKI 靶向治疗分子检测更新指南和 2019 年中国非小细胞肺癌 ALK 检测临床实践专家共识（中华病理学杂志，2019）所引用，并被 JTO 杂志列为研究亮点论文（Research highlights）。连续 9 年举办全国肿瘤分子病理检测标准化应用及质量控制研讨会向全国推广，直接培训 3600 人，显著提高我国晚期肺癌基因检测水平。

参加世界大会交流 23 次，举办全国性大会 35 次。通过国际、国内交流，推广项目相关研究成果，推动精准诊疗领域的快速发展，提升国际影响力。

六、主要知识产权支撑材料目录（限 10 个）

序号	知识产权类别	名称	国（区）别	授权号	授权公告日	发明人	权利人
1	发明专利权	一种肿瘤突变负荷的检测位点组合、检测方法、检测试剂盒及系统	中国	CN201910338312.6	2020-07-17	邵阳, 张宪, 王富锋, 那成龙, 殷嘉妮, 郑佳	南京世和基因生物技术股份有限公司, 南京世和医疗器械有限公司
2	发明专利权	一种无创检测 EGFR 基因突变的方法及试剂盒	中国	ZL201310756037.2	2018-06-15	王丽娜, 茹兰兰, 李天成, 张亚晰, 张建光, 高扬, 周代星	杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司
3	发明专利权	一种无创检测 EGFR 基因突变的方法及试剂盒	欧洲	EP3090068B1	2019-05-29	王丽娜, 茹兰兰, 李天成, 张亚晰, 张建光, 高扬, 周代星	杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司
4	发明专利权	一种无创检测 EGFR 基因突变的方法及试剂盒	其他	HK1209800	2019-06-06	王丽娜, 茹兰兰, 李天成, 张亚晰, 张建光, 高扬, 周代星	北京贝瑞和康生物技术有限公司
5	发明专利权	片段 DNA 检测方法, 片段 DNA 检测试剂盒及其应用	美国	US9540687B2	2020-10-01	张建光, 周仲春, 周代星	北京贝瑞和康生物技术有限公司
6	发明专利权	一种用于治疗乳腺癌的抗 ErbB2 双特异性抗体	中国	ZL201310396323.2	2017-08-08	钱卫珠	上海张江生物技术有限公司, 上海海思太科药业有限公司

7	发明专利权	一类抗 CD20-Flex 双功能融合蛋白、其制备方法及其用途		中国	ZL201310486424.9	2018-04-27	钱卫珠	泰州迈博太科药业有限公司
8	发明专利权	一种靶向表达 EGFR 肿瘤细胞的前抗体偶联药物及其应用		中国	ZL201510672434.0	2020-01-21	钱卫珠	泰州迈博太科药业有限公司
9	发明专利权	一种 microRNA 分子用于检测和治疗乳腺癌的用途		中国	CN106729751B	2020-03-06	詹启敏, 宋咏梅, 赵梓彤, 付明	中国医学科学院肿瘤医院
10	发明专利权	MTA1 及其抑制剂的制药用途		中国	ZL201210156871.3	2018-01-23	钱海利, 林晨, 刘健, 詹启敏, 王海娟	中国医学科学院肿瘤医院
序号	知识产权类别	名称		标准类别	标准编号	标准发布日期	标准起草单位	标准起草人
序号	知识产权类别	论文(著作)名称	刊名/出版社	年卷期页码	发表时间(年月日)	通讯作者(含共同)	第一作者(含共同)	论文全部作者
1	论文	Tumor Mutation Burden as a Potential Biomarker	Targeted Oncology		2020-02-12	胡毅	黄迪	黄迪, 张帆, 陶海涛, 张素洁, 马俊勋, 汪进良, 刘哲峰, 崔鹏飞, 陈诗雪, 黄紫薇, 吴朝真, 赵磊, 胡毅

		r for PD-1 PD-L1 Inhibiti on in Advanced Non-smal l Cell Lung Cancer						
2	论文	Efficacy and safety of PD-1/PD- L1 inhibito rs plus nab-pacl itaxel for patients with non-smal l cell lung	Ther Adv Med Oncol		2020-06 -10	胡毅	张帆	张帆，黄迪，赵磊，李涛， 张素洁，张国庆，袁方，张 静，王国伟，蔡尚立，王洁， 胡毅

		cancer who have progressed after platinum-based chemotherapy.						
3	论文	Combinational analysis of FISH and IHC reveals rare genomic events in ALK fusion patterns in NSCLC that responds to crizotinib	Journal of Thoracic Oncology /Elsevier Inc.	201, 12(1) 94-101	2016-08-01	应建明	李文斌	李文斌, 张静, 郭磊, 单玲, 应建明

		treatmen t						
4	论文	Transcri ptional Downregu lation of miR-4306 serves as a New Therapeu tic Target for Triple Negative Breast Cancer	Theranos tics		2019-02 -20	宋咏梅, 詹启 敏	赵梓彤	赵梓彤, 李林, 杜培楠, 马 丽英, 张为民, 郑磊磊, 詹 启敏, 宋咏梅
5	论文	The promotio n of siRNA delivery to breast cancer	Biomater ials/Els evier Ltd		2011-02 -05	郭亚军	高洁	高洁, 刘伟, 夏宇, 李伟, 孙静, 钱卫珠, 陈建明, 郭 亚军

		overexpressing epidermal growth factor receptor through anti-EGFR antibody conjugation by immunoliposomes						
--	--	---	--	--	--	--	--	--

七、国家法律法规要求的行业批准文件目录（限 10 个）

序号	审批文件名称	产品名称	审批单位	审批时间	批准有效期	申请单位

八、经济效益支撑材料目录（限 10 个）

序号	候选单位	支撑材料种类	名称 (限 20 字)	支付方	效益产生时间	项目收入 (万元)	备注
1	南京世和基因生物科技股份有限公司	技术服务合同（协议）	合作协议	苏州大学第一附属医院	2018-04-09	300	
2	南京世和基因生物科技股份有限公司	技术服务合同（协议）	精准医学检测服务协议	桂林医学院附属医院	2018-06-11	100	
3	北京贝瑞和康生物技术有限公司	技术服务合同（协议）	检测技术服务协议	北京肿瘤医院	2018-08-02	800	
4	北京贝瑞和康生物技术有限公司	技术服务合同（协议）	合作协议	沈阳市第十人民医院	2018-04-18	50	
5	北京贝瑞和康生物技术有限公司	技术服务合同（协议）	合同	陆军军医大学第二附属医院	2019-03-12	300	
6	北京贝瑞和康生物技术有限公司	技术服务合同（协议）	合同	河南省中医药大学第一附属医院	2018-05-25	280	
7	北京贝瑞和康生物技术有限公司	销售发票	发票	成都市第七人民医院	2019-12-13	800	
8	南京世和基因生物科技股份有限公司	销售发票	发票	苏州大学附属第一医院	2018-12-14	320	
9	南京世和基因生物科技股份有限公司	项目收入明细表	项目收入明细表	苏州大学附属第一医院等	2018-01-01	31073.66	
10	北京贝瑞和康生物技术有限公司	项目收入明细表	项目收入明细表	北京大学附属肿瘤医院等	2018-01-01	30031	

九、提名意见

项目聚焦恶性肿瘤精准诊疗领域，深入开展肿瘤发生发展的分子驱动及免疫调控机制研究，基于研究成果开展临床转化应用，在免疫治疗优势人群选择及治疗策略优化、精准检测指导靶向药物应用、新型靶向抗体药物研发及肿瘤发生发展新机制方面取得突破，建立并完善恶性肿瘤临床精准诊疗全程管理体系。经十余年持续攻关，项目获得国际、国内发明专利多项，在 JT0、Mol Cancer 等国际知名期刊发表高水平 SCI 论文多篇。主编/主译专著多部，成果参加多场重要学术会议交流，培养了多名人才，部分人员现已成为学科带头人，项目组研发的检测技术已在全国多省市多家医院推广，推动精准诊疗领域的快速发展，极大地促进了恶性肿瘤精准诊疗体系建立。

建议提名该项目为北京市科学技术奖科学技术进步奖（类别：技术开发类）（一等奖）