



中国生物制药有限公司  
SINO BIOPHARMACEUTICAL LIMITED



正大天晴  
CHIATAI TIANQING



亿立舒®  
艾贝格司亭α注射液  
Eliabegostatim alpha injection

# 艾贝格司亭α注射液

## (亿立舒®)

不易致敏  
首个三代  
更早给药  
持续保护

全新升代  
亿立长舒

亿立舒® —— 全球首个第三代G-CSF



# 目录



基本信息



创新性



安全性



公平性



有效性



全新升代  
亿立长舒

亿立舒® —— 全球首个第三代D-CSF

# 01 基本信息：全球首个第三代G-CSF（人粒细胞集落刺激因子）

|       |  |
|-------|--|
| 通用名   | 艾贝格司亭α注射液  |
| 注册规格  | 20mg (1.0mL) /支  |
| 是否为独家 | 是  |
| 适应症   | 本品适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。 |

|        |   |
|--------|---|
| 上市日期   | 2023.05.06  |
| 首个上市国家 | 中国  |
| 是否为OTC | 否   |
| 用法用量   | 本品在每个化疗周期抗肿瘤药物给药结束48小时后皮下注射。成人推荐使用剂量为皮下注射20mg，每个化疗周期注射一次。 |

### 参照药品建议

#### 硫培非格司亭注射液

- ✓ 两者适应症相同，硫培非格司亭是目录内最新代际的G-CSF
- ✓ 硫培非格司亭2019年通过谈判纳入医保，且经过一轮降价续约，价格合理



**第一代** rhG-CSF  
(短效G-CSF)

- ⊗ **分子特征：**无额外修饰；单分子G-CSF；大部分由大肠杆菌制备
- ⊗ **局限性：**半衰期短；不良反应发生率较高

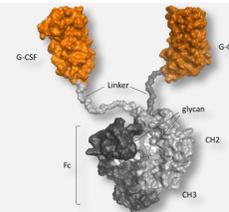
**代表药物：非格司亭**



**第二代** 聚乙二醇化rhG-CSF  
(传统长效G-CSF)

- ⊗ **分子特征：**PEG化修饰；单分子G-CSF；大肠杆菌制备
- ⊗ **局限性：**PEG化修饰降低G-CSF与受体的亲和力；较高致敏性

**代表药物：**培非格司亭、硫培非格司亭



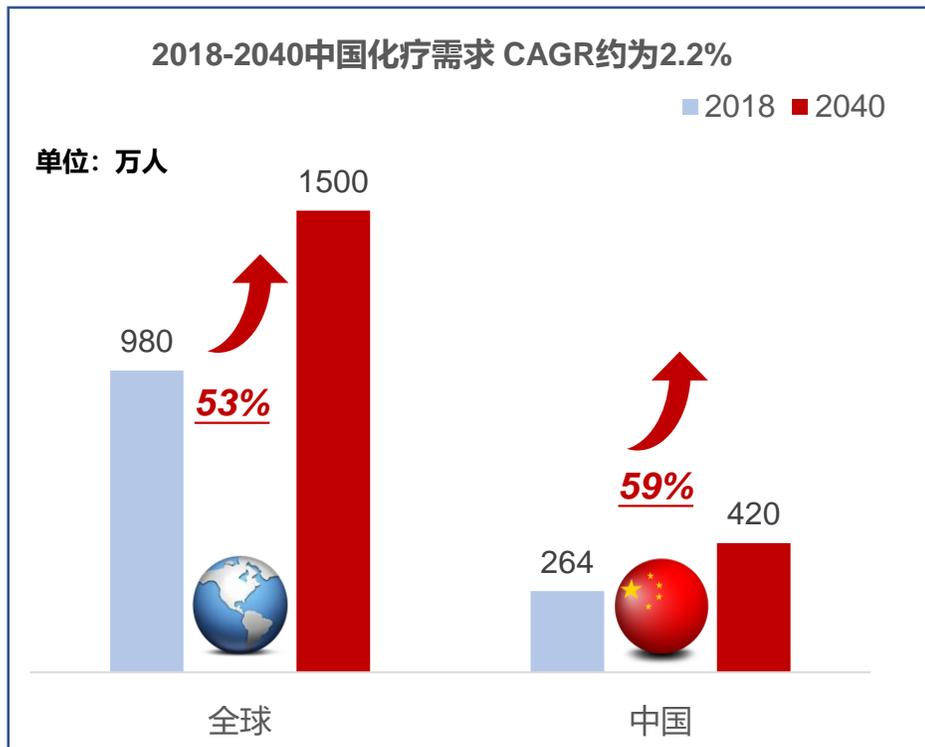
**第三代** rhG-CSF-Fc融合蛋白  
(新型长效G-CSF)

- ⊗ **分子特征：**Fc融合技术；双分子G-CSF；哺乳动物细胞制备
- ⊗ **优异性：**药理活性更强；不良反应发生率更低

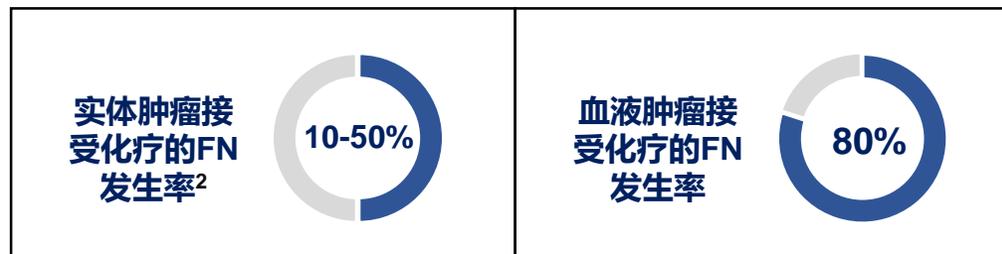
**代表药物：艾贝格司亭α**

## 我国是全球化疗需求最高的国家

- GLOBOCAN数据研究显示<sup>1</sup>：2018-2040年中国每年首疗程化疗患者将由264万增加至**420万**，是全球化疗需求最高的国家



## 骨髓抑制性化疗方案导致中性粒细胞减少 (FN) 高发，FN对患者治疗影响巨大



FN危害

化疗剂量降低或治疗延迟，影响临床疗效<sup>3-4</sup>增加感染发生率<sup>5</sup>死亡风险增加<sup>6</sup>医疗和经济负担增加<sup>7</sup>

FN预防治疗获益

促进化疗足剂量、足疗程进行<sup>9</sup>降低感染相关死亡风险44.8%<sup>8</sup>降低早期死亡风险降低40.1%<sup>8</sup>延长OS<sup>10</sup>预防治疗至关重要，可降低FN发生风险46.2%<sup>6</sup>

1. Wilson BE, et al. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):769-780.

2. Wijeratne DT, et al. JCO Oncol Pract. 2021 Nov;17(11):651-654.

3. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7):638-648.

4. Altwaigri AK, et al. Curr Oncol. 2013 Jun;20(3):e171-9.

5. Kuderer NM, et al. Cancer. 2006 May 15;106(10):2258-66.

6. HS Kim, et al. Oncology. 2016; 91(5): 274-282.

7. Li S, et al. Support Care Cancer. 2020 Jan;28(1):113-122.

8. Kuderer NM, et al. J Clin Oncol. 2007 Jul 20;25(21):3158-67;

9. Hirakawa T, et al. Ann Hematol. 2010 Sep;89(9):897-904.

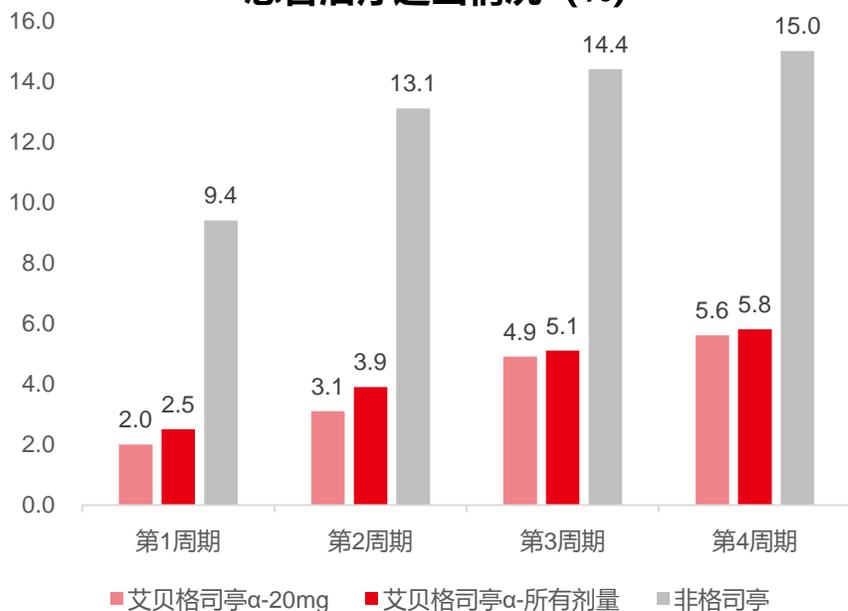
10. Lyman GH, et al. Ann Oncol. 2018 Sep 1;29(9):1903-1910.

## 02 安全性：治疗依从性高，骨痛、背痛等不良反应发生率更低

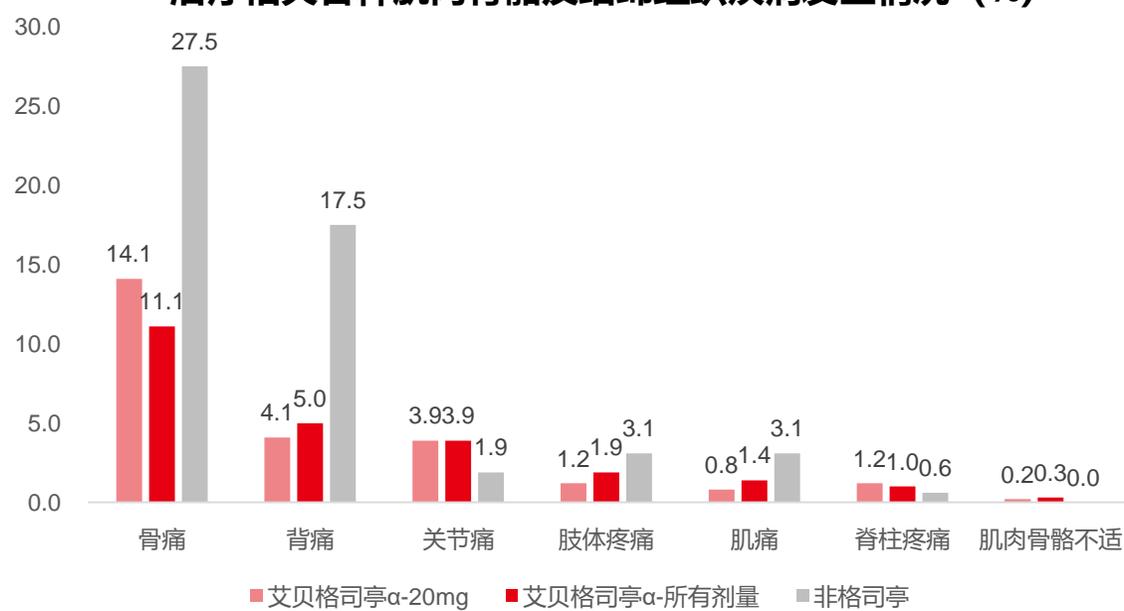
- 在整个艾贝格司亭 $\alpha$ 临床项目中，共727例癌症受试者接受任何剂量的艾贝格司亭 $\alpha$ 治疗；其中有488例受试者接受20mg剂量的治疗，160例受试者接受非格司亭治疗。
- 艾贝格司亭 $\alpha$ 在治疗的依从性和安全性方面展示出良好的特征，特别是骨痛、背痛等不良反应的发生率较低。

| 治疗组               | 艾贝格司亭 $\alpha$ |       | 非格司亭  |
|-------------------|----------------|-------|-------|
|                   | 20mg剂量组        | 所有剂量组 |       |
| 治疗退出率             | 5.6%           | 5.8%  | 15.0% |
| 治疗相关TEAE          | 35.9%          | 34.9% | 49.4% |
| 治疗相关各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 23.4%          | 21.6% | 42.5% |

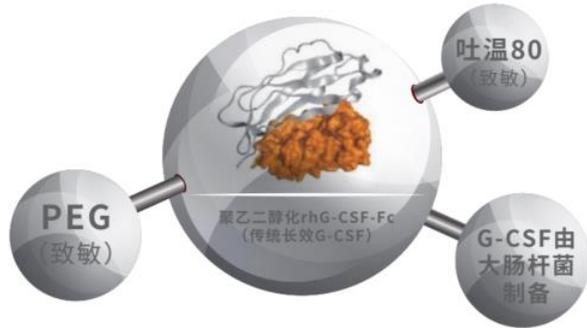
患者治疗退出情况 (%)



治疗相关各种肌肉骨骼及结缔组织疾病发生情况 (%)

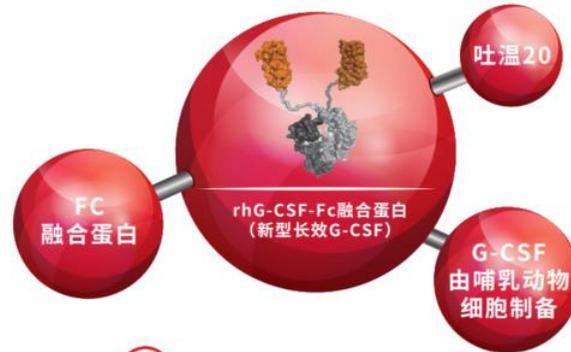


# 安全性：中国仓鼠卵巢细胞生产制备，蛋白产物更接近人体天然G-CSF； 辅料不含聚乙二醇和吐温80，因此**不易致敏**



☹️ 影响疗效，严重过敏

## 聚乙二醇化G-CSF



☺️ 安全优效，不易致敏

## 艾贝格司亭α注射液

- 与大部分rhG-CSF采用大肠杆菌表达不同，亿立舒®采用中国仓鼠卵巢细胞进行制备；
- 相比大肠杆菌体系，**哺乳动物细胞表达体系**可有效进行修饰加工，蛋白产物更加接近人体天然G-CSF，活性更好，**不容易引起过敏反应**。
- **使用更为温和、刺激性小的吐温20代替吐温80，可减少相关过敏风险**

- 在PEG-G-CSF使用过程中，有患者出现严重过敏反应，这可能与其中所包含的PEG和吐温80有关
- 新冠疫苗中所含有的PEG可能是导致过敏的罪魁祸首。
- 吐温80对于人体细胞具有较强的刺激性，用于注射剂时可能导致组胺释放，诱发过敏反应。起中药注射剂引发的严重不良事件证明与辅料中的吐温80有关。
- 72%的人体中可检测到抗PEG抗体<sup>3</sup>，**抗PEG抗体的存在可能会影响到部分患者应用PEG化长效G-CSF的疗效。**

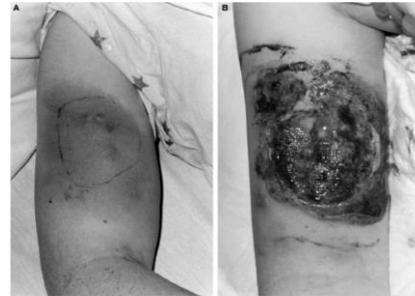


Fig 1. (A) Day 4 of antibiotic (17.8/2005). (B) Day 9 postoperative (25.8/2005).

一名患者在应用后PEG-GCSF后出现坏疽性脓皮病，而该患者既往应用短效G-CSF未出现相关不良事件<sup>1</sup>



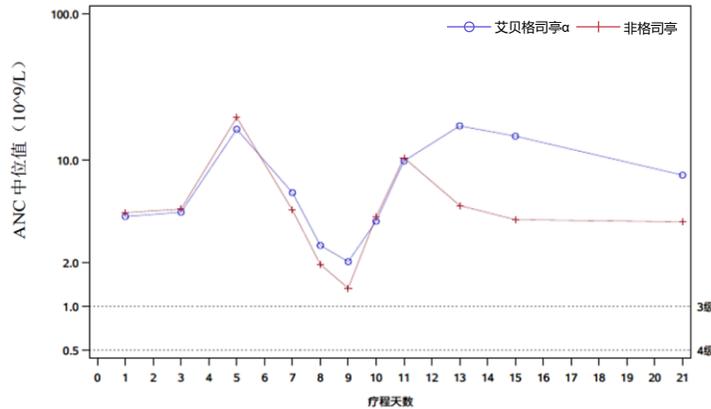
Fig 1. Left: injection site (right thigh), florid local violaceous eruption with overlying hyperkeratosis; right: disseminated discrete lichenoid papules, becoming confluent, over the trunk.

一名患者在应用后PEG-GCSF后出现广泛性的皮疹，并在下周期应用时进一步加重，而该患者既往应用短效G-CSF未出现相关不良事件<sup>2</sup>

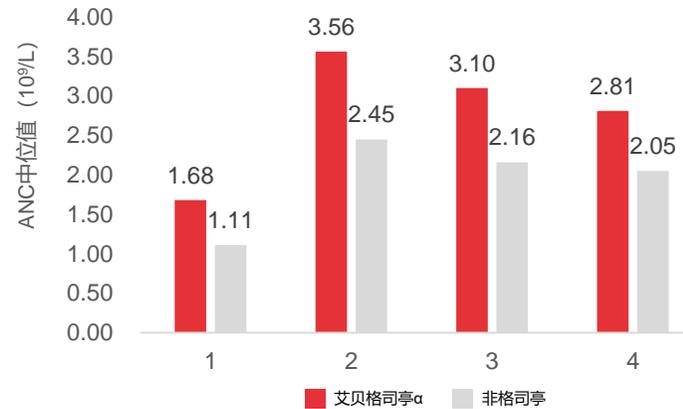
# 有效性：用于预防中性粒细胞的减少疗效显著，ANC谷值和恢复时间优于非格司亭，并且能够降低患者抗生素和镇痛药物的使用

**SP11631研究：艾贝格司亭 $\alpha$ 在1-4周期的ANC谷值均值和中位数均大于非格司亭组，ANC 平均恢复时间均小于非格司亭组**

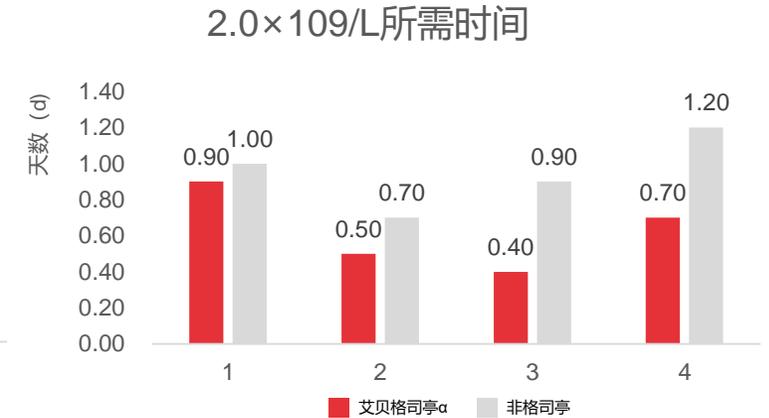
第1周期ANC中位值随时间的变化情况  
(log转换) -全分析集



1-4周期ANC谷值中位数

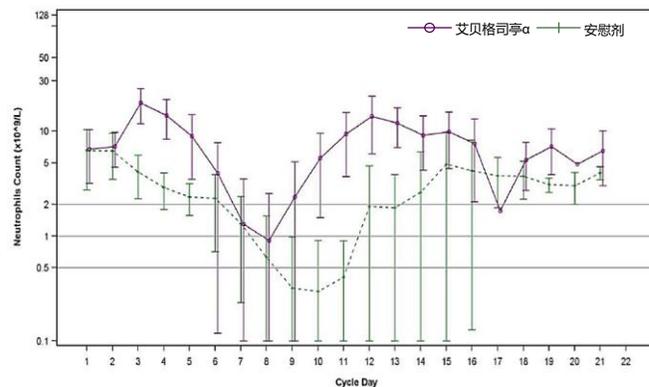


1-4周期ANC最低值恢复到

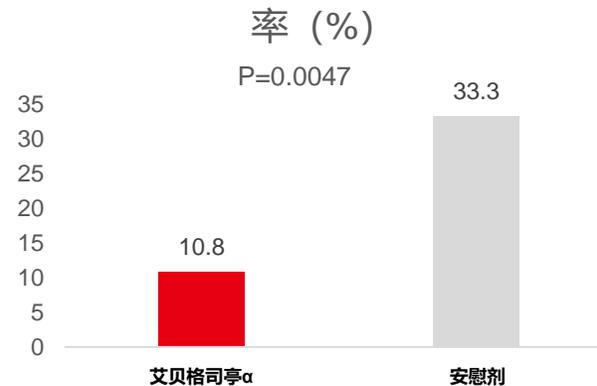


**GC-627-04研究：艾贝格司亭 $\alpha$ 较安慰剂组除显著改善患者中性粒细胞减少外，还降低了患者抗生素和镇痛药物的使用率**

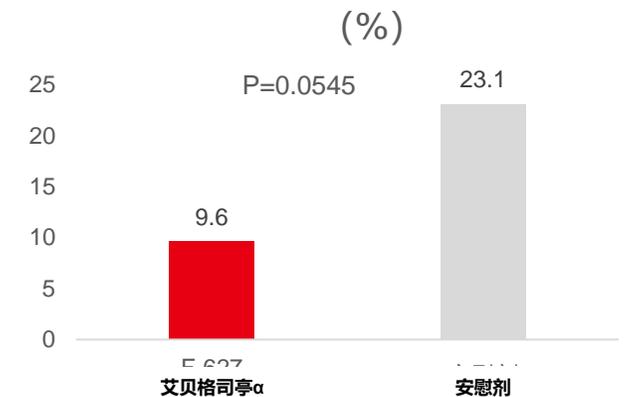
第1化疗周期内平均ANC随时间的变化  
(ITT人群)



第1周期抗生素类药物的使用



第1周期镇痛类药物的使用率



# 03 有效性：可持续有效降低中重度中性粒细胞减少的发生率

多项研究表明：**亿立舒®**在化疗第3-4周期仍然可以有效降低3-4级中性粒细胞减少发生率，**持续保护患者**；而**培非格司亭**、**非格司亭**在化疗第3-4周期4级中性粒细胞减少的发生率有所回升

| 化疗周期数 | GC-艾贝格司亭α-05研究 (TC化疗) |      | SP11631研究 (EC化疗)   |      | SP-CDR-1-1302研究 (EC化疗) |      |
|-------|-----------------------|------|--------------------|------|------------------------|------|
|       | 4级中性粒细胞减少发生率 (%)      |      | 3-4级中性粒细胞减少发生率 (%) |      | 3-4级中性粒细胞减少发生率 (%)     |      |
| 第一周期  | 艾贝格司亭α (n=197)        | 11.7 | 艾贝格司亭α (n=120)     | 34.2 | 艾贝格司亭α (n=84)          | 29.8 |
|       | 培非格司亭 (n=196)         | 11.7 | 非格司亭 (n=119)       | 42.9 | 非格司亭 (n=39)            | 38.5 |
| 第二周期  | 艾贝格司亭α (n=194)        | 4.6  | 艾贝格司亭α (n=117)     | 6    | 艾贝格司亭α (n=77)          | 2.6  |
|       | 培非格司亭 (n=196)         | 5.1  | 非格司亭 (n=107)       | 6.5  | 非格司亭 (n=34)            | 5.9  |
| 第三周期  | 艾贝格司亭α (n=193)        | 2.6  | 艾贝格司亭α (n=115)     | 3.5  | 艾贝格司亭α (n=77)          | 3.9  |
|       | 培非格司亭 (n=191)         | 6.3  | 非格司亭 (n=103)       | 17.5 | 非格司亭 (n=34)            | 5.9  |
| 第四周期  | 艾贝格司亭α (n=186)        | 1.6  | 艾贝格司亭α (n=114)     | 8.8  | 艾贝格司亭α (n=77)          | 6.5  |
|       | 培非格司亭 (n=188)         | 5.3  | 非格司亭 (n=101)       | 9.9  | 非格司亭 (n=34)            | 17.6 |

P < 0.001 (for 3-4 grade neutropenia in EC studies)

P = 0.050 (for 4 grade neutropenia in GC study)

1. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 4290  
 2. Cancer Res (2022) 82 (4\_Supplement): P5-16-14  
 3. 艾贝格司亭α临床研究报告

TC: 多西他赛+环磷酰胺, 分别为75和600 mg/m<sup>2</sup>, 21天一个周期, 共4个周期。  
 EC: 表柔比星+环磷酰胺, 分别为100和600 mg/m<sup>2</sup>, 21天为一个周期, 共4个周期。

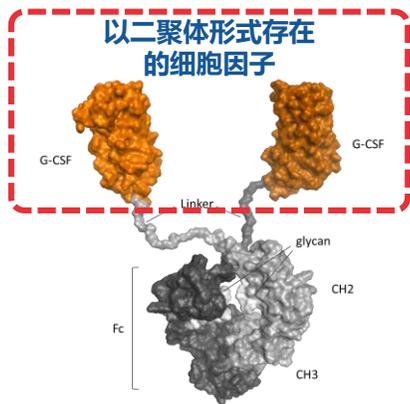
# 03 国内外权威指南一致推荐：长效G-CSF用于伴有FN风险因素患者的一级/二级预防

| 相关指南   | 风险因素   |   | 一级预防  | 二级预防  | COVID-19下的特殊考量  |  |
|--|--|---|---|---|---|--|
|  | 化疗方案风险   | 患者相关风险因素  |   |   |   |  |
|  National Comprehensive Cancer Network<br><b>NCCN造血生长因子使用指南</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>FN风险≥20%</li> <li>FN风险10-20%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>持续性中性粒细胞减少；</li> <li>肿瘤骨髓浸润；</li> <li>既往接受过放疗或化疗；</li> <li>近期手术史和/或开放性伤口；</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>年龄 &gt; 65 岁接受剂量密集化疗</li> <li>肝功能异常 (胆红素 &gt; 2.0) ；</li> <li>肾功能异常 (肌酐清除率 &lt; 50) ；</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>化疗方案FN风险≥20%；</li> <li>化疗方案风险10-20%且伴有≥1条风险因素</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>前一周期出现发热性中性粒细胞减少或剂量限制性中性粒细胞减少事件</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>建议所有接受中或高风险化疗方案的患者都应常规预防性使用G-CSF</li> <li>当因年龄或合并症增加FN风险时，预防性G-CSF也适用于接受低风险治疗的患者</li> </ul> |
|  AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY<br><b>ASCO白细胞使用生长因子推荐指南</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>FN风险≥20%</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>晚期疾病</li> <li>已经出现中性粒细胞减少或骨髓浸润</li> <li>既往接受化疗及放疗</li> <li>近期手术史和/或开放性伤口</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>年龄&gt;65岁</li> <li>感染</li> <li>营养/体能状况差</li> <li>肾功能差</li> <li>肝功能差，主要是胆红素升高</li> <li>心血管疾病</li> <li>存在其他合并症</li> <li>HIV感染</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>评估总体FN风险，若FN风险≥20%，考虑使用G-CSF进行预防</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>前一周期出现发热性中性粒细胞减少，不适合进行药物减量或延迟治疗</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>考虑在预期风险较低（如&gt;10%风险）的患者中使用G-CSF，以降低FN和急救的风险</li> </ul>                                     |
|  GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE<br><b>ESMO发热性中性粒细胞减少管理临床实践指南</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>FN风险≥20%</li> <li>FN风险10-20%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>晚期疾病</li> <li>过往FN病史</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>年龄&gt;65岁</li> <li>体力状况评分差</li> <li>心血管疾病</li> <li>黏膜炎</li> <li>存在其他合并症</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>评估总体FN风险，若FN风险≥20%，考虑使用G-CSF进行预防</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>前一周期出现发热性中性粒细胞减少，不适合进行药物减量或延迟治疗</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF的预防应扩大到包括接受FN风险较低化疗的患者中</li> </ul>   |
|  中国临床肿瘤学会<br><b>CSCO肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>FN风险≥20%</li> <li>FN风险10-20%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>持续中性粒细胞减少</li> <li>肿瘤累及骨髓</li> <li>既往化疗或放疗</li> <li>近期外科手术和/或开放性创伤</li> <li>既往发生过FN</li> <li>恶性血液淋巴系统疾病</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>年龄 &gt; 65岁且接受足剂量强度化疗</li> <li>肝功能不全 (胆红素 &gt; 2.0 mg/dl)</li> <li>肾功能不全 (肌酐清除率 &lt; 50ml/min)</li> <li>慢性免疫抑制，如HIV</li> <li>营养/体能状况差</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>化疗方案FN风险≥20%；</li> <li>化疗方案风险10-20%且伴有≥1条风险因素</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>前一周期出现发热性中性粒细胞减少或剂量限制性中性粒细胞减少事件</li> </ul> | --   |

# 04 创新性：全球首个第三代G-CSF，国家1类新药

## 结构创新：全球首个双分子G-CSF-Fc融合蛋白制剂

- ✓ Fc融合蛋白可保留功能蛋白活性并延长其半衰期
- ✓ 去除了PEG的包裹，体外药效学活性强于培非格司亭
- ✓ 同时携带2个G-CSF分子，更有效激活下游信号通路
- ✓ 采用IgG2进行Fc融合，并对Fc片段进行氨基酸定点突变，不产生ADCC及CDC效应

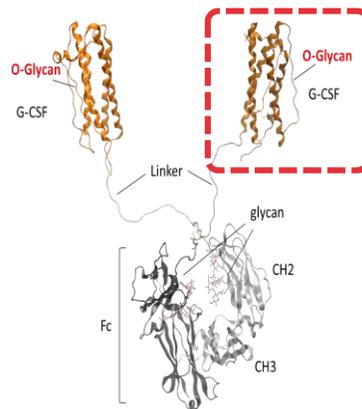


- 艾贝格司亭α是基于Di-Kine™双分子技术平台开发的重组人粒细胞集落刺激因子-Fc融合蛋白；携带两个G-CSF，促进G-CSFR的二聚化，从而增强对下游信号的激活作用，将中性粒细胞从骨髓驱动到血液循环。

## 工艺创新：哺乳动物细胞体系制备

- ✓ 采用哺乳动物细胞生产制备，有效糖基化修饰Fc段，蛋白产物更接近人体天然G-CSF，更优效、更安全

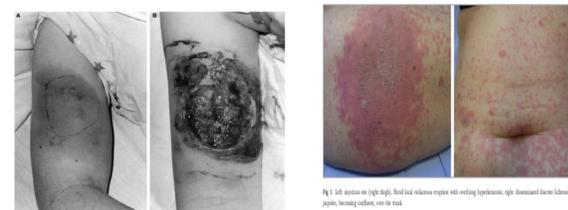
### 艾贝格司亭α结构模型



- 与大部分rhG-CSF采用大肠杆菌表达不同，艾贝格司亭α采用中国仓鼠卵巢细胞进行生产；哺乳动物细胞表达体系可有效进行修饰加工，不容易引起过敏反应。

## 辅料创新：吐温20

- ✓ 除活性成分用Fc融合蛋白代替聚乙二醇外，辅料用吐温20（聚山梨酯20）代替吐温80，不易致敏，更安全



一名患者在应用后PEG-GCSF后出现坏疽性脓皮病，而该患者既往应用短效G-CSF未出现相关不良事件<sup>1</sup>

一名患者在应用后PEG-GCSF后出现广泛性的皮疹，并在下周期应用时进一步加重，而该患者既往应用短效G-CSF未出现相关不良事件<sup>2</sup>

- 72%的人体中可检测到抗PEG抗体<sup>3</sup>，抗PEG抗体的存在可能会影响到部分患者应用PEG化长效G-CSF的疗效。
- 多起中药注射剂引发的严重不良事件证明与辅料中的吐温80有关<sup>7</sup>。

1. Br J Haematol. 2006 Jan;132(1):115-6.

2. Br J Dermatol. 2009 Sep;161(3):717-9.

3. Anal Chem. 2016 Dec 6;88(23):11804-11812

4. 中国实验方剂学杂志2019年第25卷第20期: 160-165

# 05 公平性

- 2018-2040年中国每年首疗程化疗患者将由264万增加至420万，是**全球化疗需求最高的国家**。FN对患者的治疗影响巨大，**预防FN的发生至关重要**
- G-CSF类产品不断升级优化，但仍未完全满足临床需求。

- 本品一周期仅使用1支，**价格费用合理**。
- 若纳入目录，**可替代目录内存量升白药的使用**，不会给医保基金造成过多负担。



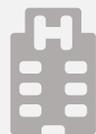
公共健康影响显著



丰富目录结构



符合“保基本”原则



临床易于管理

- 目前目录内已收录了第一代短效G-CSF、第二代长效PEG-G-CSF（培非格司亭、硫培非格司亭）
- 艾贝格司亭α作为**全球首个双分子G-CSF-Fc融合蛋白产品**，其结构优化带来疗效安全性双重获益，**可丰富医保目录结构**，为患者、临床**增加更为安全强效的长效升白药选择**。

- 本品适应症明确，用于伴有FN风险因素的化疗患者，患者**在使用前需进行FN风险评估**，符合条件才可使用，
- **医保审核严格**，临床滥用风险小。



中国生物制药有限公司  
SINO BIOPHARMACEUTICAL LIMITED



正大天晴  
CHIATAI TIANQING



亿立舒®  
艾贝格司亭α注射液  
Eli Lilly and Company

# 恳请支持 艾贝格司亭α注射液!

不易致敏  
首个三代  
更早给药  
持续保护

全新升代  
亿立长舒  
亿立舒® —— 全球首个第三代G-CSF