

富马酸泰吉利定注射液（艾苏特[®]）

偏向激动 安全舒适
中国首个自主原研偏向性 μ -阿片受体激动剂

江苏恒瑞医药股份有限公司

目 录

CONTANTS



01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

1类新药，中国首个自主原研偏向性 μ -阿片受体激动剂



泰吉利定基本信息

【通用名】 富马酸泰吉利定注射液

【化学药品分类】 1类

【药品作用机制】 中国首个原研偏向性 μ -阿片受体激动剂

【说明书适应症】 本品适用于治疗腹部手术后中重度疼痛。

【注册规格】 按 C₂₈H₃₈N₂O₂计：(1) 1ml: 1mg; (2) 5ml: 5mg

【用法用量】 本品通过静脉注射给药。单次静脉给药：0.75-1mg，缓慢泵注，10min内给药结束；病人静脉自控镇痛：将药液配制为0.05mg/ml，单次按压剂量0.05mg，锁定时间为10min。

(说明书用法用量表述无法得出患者的实际具体用量，日用量参考III期临床试验显示患者24h平均用药剂量为1.13mg-1.39mg)

【全球首次上市国家】 中国

【全球/中国首次上市时间】 2024-01-30

【是否为OTC】 否

【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】 无 (专利到期时间为2036/9/30)

参照药品建议：富马酸奥赛利定注射液

● 参照药品选择理由

- 1.最相似：** 泰吉利定是在奥赛利定的结构基础上进行改良得到的新分子，同为偏向性 μ -阿片受体激动剂。
- 2.同治疗领域：** 泰吉利定和奥赛利定均可用于治疗腹部手术后中重度疼痛。
- 3.奥赛利定在医保目录内，** 是唯一在医保目录内的偏向性- μ 阿片受体激动剂。

疾病基本情况

- 1.根据《2022中国卫生统计年鉴》，我国住院手术人次数约为 8100万^[1]。
- 2.中国手术患者术后中重度急性疼痛发生率高达48.7%^[2]。
- 3.相关研究显示，腹部手术约占总手术量的40%^[3]。

临床未满足的需求

- 国内阿片类药物是术后最常使用的镇痛药 (63.7%)^[1]，而**传统的μ阿片受体激动剂在激活G蛋白通路介导镇痛作用的同时也会激活β-arrestin2信号通路引发呼吸抑制、恶心呕吐等一些列副作用，因此不得不在有效管理术后疼痛与不良反应之间做平衡，限制了患者的镇痛需求，引起临床广泛关注。**
- 大部分阿片类药物需要经过肝肾代谢，且药物代谢后产物具有一定的毒性，**因此对于患者特别是肝肾不全的患者会增加其肝肾疾病发生的风险。**

与同治疗领域药品相比

● 与传统μ阿片类药物相比

- 泰吉利定是偏向性μ-阿片受体激动剂，在激活G蛋白通路的同时减少β-arrestin的激活作用^[2]，相较于传统阿片类药物**减少恶心、呕吐等不良反应，安全性更优。**
- 泰吉利定代谢产物无活性，**肝肾不全的特殊患者用药更加安全^[3-4]。**
- 用药后即刻起效，**更早的使患者疼痛得到缓解^[5]。**

● 与同作用机制的其他药物相比

与同为偏向性μ-阿片受体激动剂的富马酸奥赛利定注射液相比：

- 泰吉利定对μ受体**具有更高的选择性和活性**，半数有效浓度EC50更低 (4.3nM vs 7.9nM)；**对β-arrestin-2具有更少的激活作用**，Emax更弱 (12% vs 14%)^[6]。
- 泰吉利定消除**半衰期6-7h长于奥赛利定1.3-3h^[7-8]，镇痛更持久。**

不良反应情况和说明书收载的安全性信息^[1]

【不良反应】

常见 ($\geq 1\%$) 不良反应包括：恶心、呕吐、低钾血症、心电图QT间期延长、血钾降低、头晕、窦性心动过缓、血压降低、腹胀、腹部不适。**所有接受泰吉利定治疗的患者均未发生重度不良反应，未发生导致停药的不良反**应。

【药物相互作用】

富马酸泰吉利定是CYP3A、CYP2D6和P-gp的底物。本品与CYP3A抑制剂/诱导剂、CYP2D6抑制剂联用后，富马酸泰吉利定的体内暴露量未见临床显著差异。

【特殊人群用药】

- 肝功能不全人群用药：轻、中度肝功能不全患者使用本品时无需进行剂量调整，未开展重度肝功能不全对富马酸泰吉利定暴露量影响的研究（见【药代动力学】）。
- 肾功能不全人群用药：肾功能不全患者使用本品时无需进行剂量调整（见【药代动力学】）。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

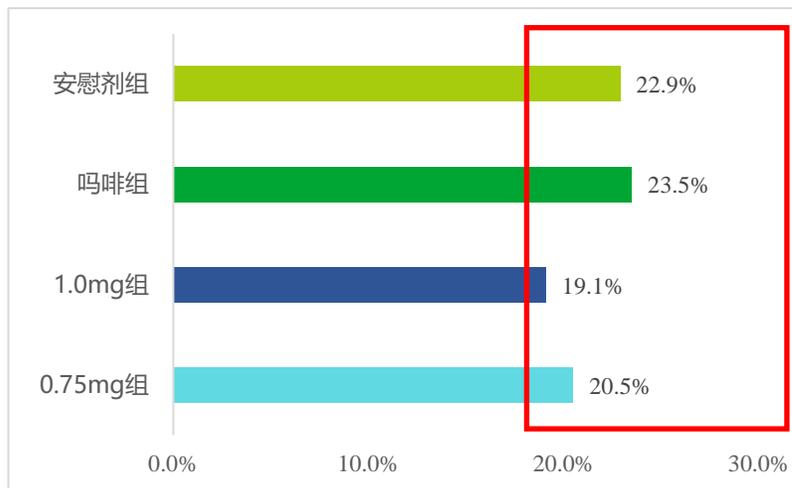
通过查询国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局等网站，各国药监均未发布关于泰吉利定的安全性警示、黑框警告、撤市等安全性信息。对泰吉利定获批上市以来的安全性数据进行综合评估，泰吉利定在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。

泰吉利定减少胃肠道功能障碍等不良反应，提高患者舒适度

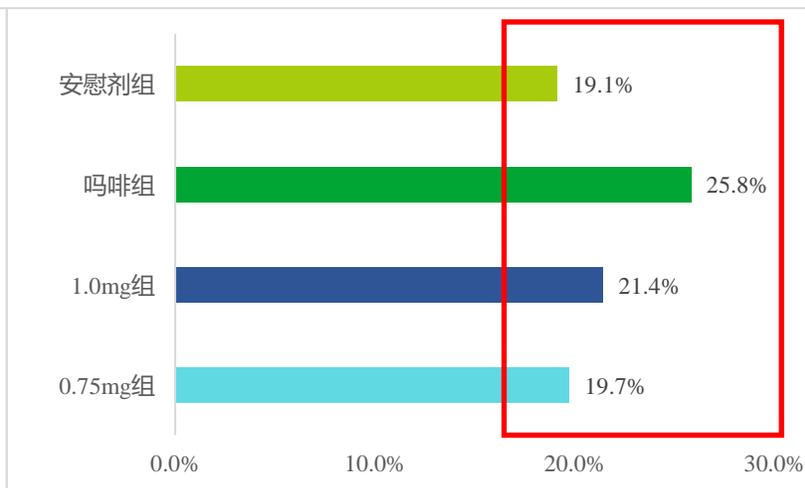
泰吉利定用于腹部手术后镇痛III期临床试验显示^[1]:

- 泰吉利定总体安全性良好，TRAE（与药物相关治疗期不良事件）发生率与安慰剂组相当，且**不良反应均为轻中度，无严重不良反应发生。**
- 恶心、呕吐等阿片类药物常见的不良反应，泰吉利定与安慰剂基本相当，相较于吗啡发生率更低：**0.75mg组和1.0mg组相较于吗啡分别降低了13%、19%的恶心发生风险和24%、17%的呕吐发生风险。**
- **泰吉利定相较于吗啡能有效减少患者术后止吐药物的使用。**

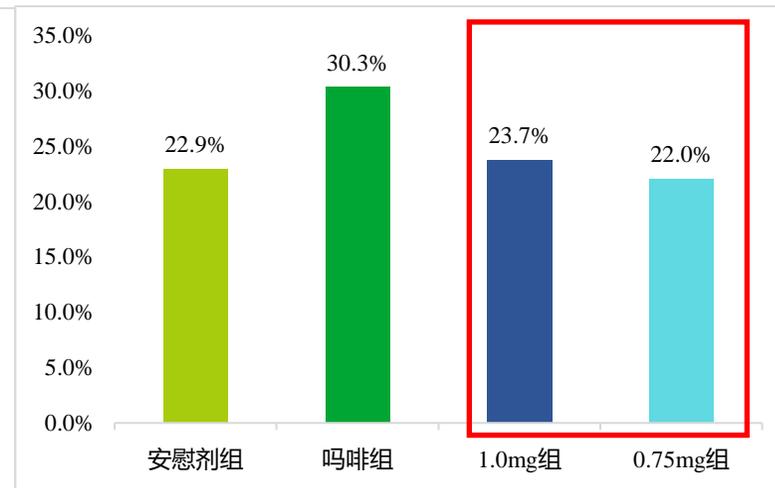
术后恶心发生率(%)



术后呕吐发生率(%)

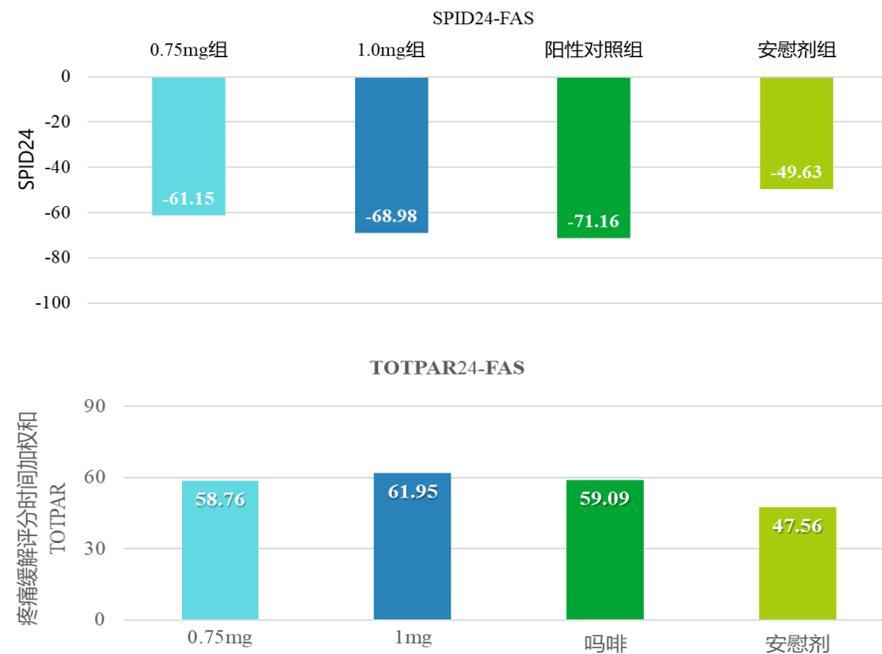


PCA泵使用期间托烷司琼使用率

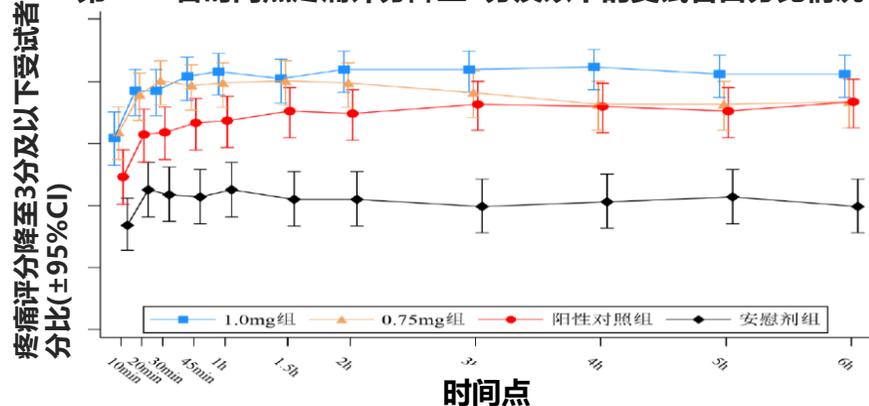


镇痛效果显著

- 泰吉利定0.75mg组、1.0mg组的SPID24（24h内静息状态疼痛强度差异的时间加权和）结果均显著优于安慰剂组（ $P < 0.05$ ）；与阳性对照吗啡，泰吉利定1.0mg组结果的均数的点估计值与吗啡组相当。
- 泰吉利定0.75mg组、1.0mg组TOTPAR24（24h内疼痛缓解评分时间加权和）结果显著优于安慰剂组（ $p < 0.05$ ）；泰吉利定1.0mg组TOTPAR24数值均优于吗啡组。



第0-6h各时间点疼痛评分降至3分及以下的受试者百分比情况-FAS



起效更加迅速

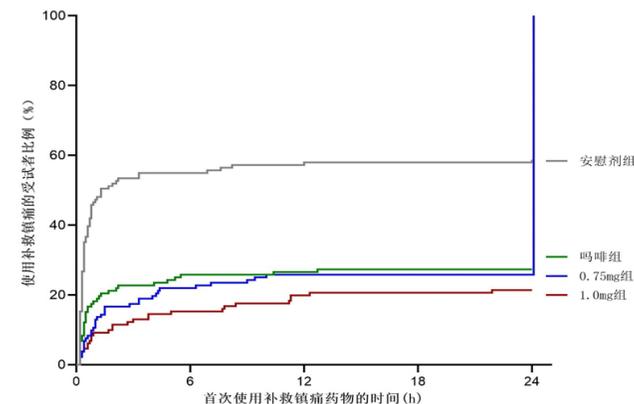
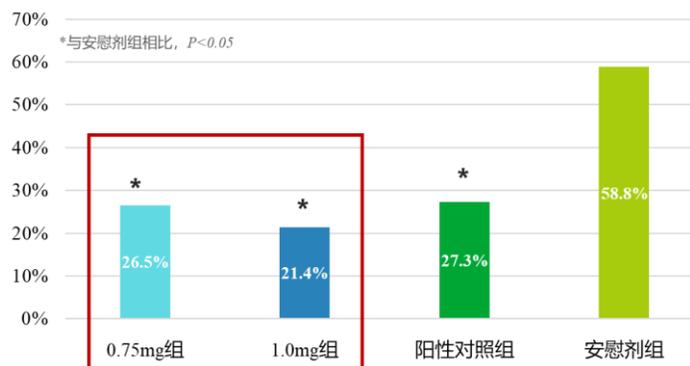
- 泰吉利定起效更迅速，泰吉利定0.75mg组、1.0mg组在第0-6h内各时间点疼痛评分降至3分及以下的受试者百分比均高于阳性对照组吗啡组和安慰剂组，**表明泰吉利定能使更多的患者更早的从中重度疼痛缓解为轻度疼痛及以下。**
- 对比负荷剂量输注10min结束后即刻和负荷剂量输注结束后1h疼痛评分降至3分及以下的受试者百分比，泰吉利定0.75 mg组、1.0 mg组均高于吗啡组和安慰剂组，**同样表明了泰吉利定起效更快。**

镇痛时间更持久

- 泰吉利定相较于安慰剂，24h内使用补救镇痛的受试者占比更少，数值优于吗啡组。
- 泰吉利定相较于安慰剂组和吗啡组，**首次接受补救镇痛药物的时间更晚。**

指标	0.75mg组	1.0mg组	阳性对照组 吗啡	安慰剂组
首次使用补救镇痛药物的时间(h)	Mean±Std 3.10±4.606	4.34±5.300	1.71±2.839	1.33±3.269

各组给药24h内使用补救镇痛药物的受试者占比-FAS



《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述

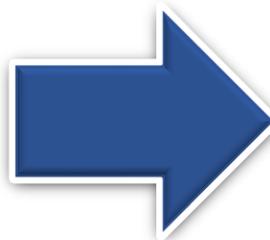
本品开展了一项评价富马酸泰吉利定注射液用于治疗腹部手术后中重度疼痛有效性和安全性的III期确证性临床研究，采用多中心、随机、双盲、安慰剂/阳性对照设计，对照药为吗啡。试验共纳入528例受试者。结果显示，富马酸泰吉利定1.0mg组和0.75mg组主要终点24小时内静息状态疼痛强度差异的时间加权和（SPID24）分别为-68.98±30.332、-61.15±28.253，安慰剂组为-49.63±29.349，吗啡组为-71.16±34.755。富马酸泰吉利定组均优于安慰剂组，组间均数之差分别为-19.34±3.69（95%CI，-26.60，-12.08）、-11.52±3.55（95%CI，-18.52，-4.53），均具有统计学差异。同时1.0mg组在数值上与吗啡组相当。此外，相比安慰剂组，富马酸泰吉利定组均能显著降低受试者静息状态下0-6 h、0-12 h、0-18 h、0-24 h的疼痛强度，受试者的疼痛缓解评分更高，使用补救镇痛的受试者比例更少，更晚接受首次补救镇痛药物，24h接受补救镇痛药物的累积使用量和次数均更少，研究者对镇痛治疗的满意度更高。

中国首个原研偏向性 μ -阿片受体激动剂

- 中国首个具有**自主知识产权**的偏向性 μ -阿片受体激动剂
- **1类新药**
- 拥有中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚等**多个国家**和**地区药品专利**

泰吉利定主要创新点

- 泰吉利定具有全新的化学实体，创新发现反式胺基乙氧药效团具备充分MOR活性的同时，**对 β -arrestin几乎无激动活性^[1]**，**Emax仅为12%**，**发挥有效镇痛作用的同时减少相关的不良反应发生率。**
- 代谢的主要**循环代谢产物是无药理活性**的单氧化并葡萄糖醛酸结合产物以及**弱活性的**（活性低于原型的1/1000）O-去乙基并脱氢后单氧化代谢产物。
- **肝肾功能不全患者与正常受试者**在药物总暴露量、半衰期、清除率等**PK特征基本一致^[2-3]**。
- **起效迅速，半衰期较同类药品更长^[4-5]**。



创新带来临床优势和应用价值

01

泰吉利定在发挥有效镇痛的同时能够降低患者恶心、呕吐等不良反应的发生，安全性更高，提高患者舒适度。

02

轻、中度肝功能不全和肾功能不全的患者在用药时无需调整给药剂量，更具有用药优势，安全可控。

03

泰吉利定起效迅速，在术后早期能够发挥更好的镇痛效果，同时半衰期较同类药品更长，镇痛时间更持久。

对疾病和公众健康影响

- 2021年我国住院手术人次数约为8100万^[1]，术后中重度急性疼痛患病率高达48.7%^[2]，腹部手术约占总手术量的40%^[3]，同时国内术后最常用的镇痛药仍为阿片类药物（63.7%）^[2]。
- 传统的 μ 阿片类药物会充分激活 β -arrestin2信号通路从而引发呼吸抑制、恶心呕吐等一系列不良反应。
- 泰吉利定为偏向性 μ -阿片受体激动剂，对 β -arrestin-2信号通路的激活作用仅约为吗啡的10%^[4]，减少胃肠道功能障碍、呼吸抑制等不良反应，提高患者舒适度。

费用可负担，基金影响小，符合保基本原则

- 泰吉利定在满足患者镇痛需求的同时，提升了患者安全用药的需求，**为深受术后疼痛困扰的患者群体提供更加安全舒适的治疗新方案。**
- 泰吉利定的日治疗费用仅占人均可支配收入的2.8%^[8]，**患者可负担。**
- 泰吉利定适应症更聚焦，目前为“治疗腹部手术后中重度疼痛”覆盖的目标人群相对较小，因此未来若进入医保目录，**对医保基金的影响相对更低。**

提升患者用药安全性，弥补药品目录短板

- **相较于目录内临床常用的传统阿片受体激动剂，泰吉利定能够减轻患者恶心、呕吐等不良反应的发生风险，提升用药安全性^[5]。**
- **肝肾不全患者无需调整给药剂量，安全可控^[6-7]。**
- 目前目录内仅有一种偏向性 μ -阿片受体激动剂，泰吉利定能够起到良性竞争的作用，提高偏向性 μ 阿片受体激动剂应用可及性，优化临床镇痛方案。

不存在滥用风险，临床管理难度低

- **说明书适应症表述清晰，限制要求明确，医保经办审核方便。**
- 医保目录内已有同类的偏向性 μ -阿片受体激动剂，无论是临床还是医保对均对此类药品具有一定的管理经验。
- 严格按照《麻醉药品和精神药品管理条例》进行管理，**不存在临床滥用风险。**

- **有效性：** 泰吉利定镇痛效果显著，镇痛作用时间更持久，起效迅速
- **安全性：** 泰吉利定能够降低胃肠道功能障碍、呼吸抑制等不良反应的发生风险，提高患者舒适度
- **创新性：** 中国首个具有自主知识产权的偏向性 μ -阿片受体激动剂，1类新药，对 β -arrestin几乎无激动活性，肝肾功能不全的患者无需调整用药剂量，安全可控
- **公平性：** 泰吉利定能弥补药品目录安全性短板；患者、医保可负担；不存在滥用风险