

盐酸曲恩汀片

(科佩欧®)

申报企业

欧瑞兰医药（上海）有限公司

中国首个获批上市曲恩汀类药物
填补了青霉胺不耐受的肝豆状核变性患者
长达30年的治疗空白



获批儿童适应症，提高罕见病用药保障



全球多个权威指南推荐临床使用
盐酸曲恩汀治疗肝豆状核变性



盐酸曲恩汀片
150mg (以 $C_6H_{18}N_4$ 计)

Orphalan
科佩欧®

适应症: 治疗青霉胺不耐受的≥5岁儿童及成人的肝豆状核变性。
用法用量、不良反应、禁忌、注意事项等详见说明书。

性状: 本品为黄色胶囊形薄膜衣片, 除去包衣后显白色, 两面均有刻痕

贮藏: 不超过 25°C 密封保存。

目录



基本信息

- **持续改善**青霉胺不耐受肝豆患者的神经与肝脏症状，降低铜毒性，**减少脏器损害**
- 获批**儿童适应症**，提升青霉胺不耐受的肝豆患儿用药保障



安全性

- 多国指南及临床研究表明，青霉胺不耐受患者换用曲恩汀后，**不良反应消失且不再复发**
- 在全球35个国家超过8年的临床应用，长期随访**安全及耐受性良好**



有效性

- 可**长期持续改善**神经及肝脏症状，实现症状“**零恶化**”
- 快速降铜，30分钟静脉铜含量**有效降低80%**，**减少器官损害，降低并发症风险**



创新性

- 双重机制，协同控排，显著提升疗效与安全性，患者**依从性更优，提高患者生活质量**
- **口服用药**，无需住院，减轻医疗负担，方便基层医院使用，**提高药物可及性**
- 纳入CDE**优先审评，专利产品，首个中国获批**的曲恩汀类药物



公平性

- 填补国家医保**目录空白**，提高**罕见病**用药保障，帮助儿童及成人患者**回归正常生活，减少社会负担**

盐酸曲恩汀片安全有效，可**长期稳定**及**显著改善**青霉胺不耐受患者的神经及肝脏症状，填补了中国**近30年**该领域未被满足的临床空白

药品信息

药品通用名	盐酸曲恩汀片		
活性成分	四盐酸曲恩汀		
注册分类	5.1类（“境外上市的原研药品和改良型药品申请在境内上市”，本品为已在境外上市的原研药品）		
注册规格	150mg（以C ₆ H ₁₈ N ₄ 计）		
说明书适应症	用于治疗青霉胺不耐受的≥5岁儿童及成人的肝豆状核变性		
用法用量	起始剂量通常为剂量范围内的最低剂量，随后根据患者临床反应调整剂量。 👤 成人推荐剂量为每天450 mg ~ 975 mg（3~6.5片），分2~4次口服 👧 儿童推荐剂量为每天225 mg ~ 600 mg（1.5~4片），分2~4次服用		
中国大陆首次上市时间	2023年12月		
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无，独家	全球首个上市国家及上市时间	欧盟，2017年9月
专利情况	专利到期2039年，剩余14年		
是否为 OTC 药品	否		
参照药品建议	无适当参照药物： 1. 中国除曲恩汀外尚未有获批的适用于青霉胺不耐受患者的单药螯合剂； 2. 国家医保目录内无相同人群适应症药品； 3. 针对青霉胺不耐受患者，临床不建议继续使用青霉胺，会对患者造成不可逆神经损伤甚至致残		

- 盐酸曲恩汀片是国内**首个获批**用于治疗**青霉胺不耐受**的肝豆状核变性的**法国原研**铜螯合剂，填补了针对青霉胺不耐受患者的**治疗空白**
- 多国指南及临床研究表明曲恩汀**安全性良好**，长期随访**耐受性好**¹
- 真实世界证据证明盐酸曲恩汀片可以**持续改善**儿童及成人的症状²，**长期**维持神经/肝脏症状“**零恶化**”³
- 创新的**双重作用机制**，同时抑制肠道铜吸收和促进尿铜排泄，可在30分钟内快速降低静脉**80%铜含量**⁴
- **唯一**国际多中心III期临床研究数据，证明盐酸曲恩汀片**疗效确切**⁵
- 拥有**化合物专利**，结构稳定，可室温储存，剂量易于调整（**可掰片**），方便患者使用
- 口服用药，便于**基层医院使用**，提高药物可及性
- 纳入CDE**优先审评**，保障**儿童罕见病用药**

口服用药

盐酸曲恩汀片 150mg (以 C₆H₁₈N₄ 计)

Orphalan
科佩欧®

适应症: 治疗青霉胺不耐受的≥5岁儿童及成人的肝豆状核变性。
用法用量、不良反应、禁忌、注意事项等详见说明书。
性状: 本品为黄色胶囊形薄膜衣片，除去包衣后显白色，两面均有刻痕
贮藏: 不超过 25°C密封保存。



1. Weiss KH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;11(8):1 2. Weiss KH, Kruse C, Manolaki N, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep 1 34 9 940-947. 1;79(5):1065-1074. 5. Schilsky ML, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec;7(12):1092-1102.

3. Woimant F, et al. J Clin Med. 2022 Jul 8;11(14):3975. ;

4. Kirk FT, et al. Hepatology. 2024 May

肝豆状核变性 (HLD) 被纳入中国**第一批罕见病目录 (编号37)**，可导致患者**残疾**，控制不佳导致**急性肝衰竭及死亡**

疾病信息

- **疾病基本情况**: 肝豆状核变性 (HLD) 是一种因ATP7B基因突变造成铜代谢障碍的**罕见遗传性疾病**, 为**第一批121罕见病目录中病种之一 (编号37)**

37	肝豆状核变性	Hepatolenticular Degeneration(Wilson Disease)
----	--------	---

- **中国患病率**: 我国患病率约为0.587/10,000^{1,2}, 约有20,000的患者被诊断为肝豆, 约1,2000的患者接受青霉胺治疗, **其中约10%~30%的患者青霉胺 (DPA) 不耐受²**
- **疾病负担**: 大量铜蓄积于肝、脑、肾等脏器组织, 尤其对肝脏与神经系统造成**不可逆损伤^{3,4}**
 - 如无法得到有效控制而造成急性肝衰竭的死亡率高达**95%⁴**
 - 约**50%**青霉胺不耐受患者出现严重神经症状, 如无法行走、进食、痴呆和认知障碍等⁵;
 - 约**28%** HLD患者因神经症状**致残⁶**
 - 约**50%**患者**无劳动能力⁶**, 超过**23%**患者**无自理能力⁶**



震颤



残疾



吞咽困难



肌张力障碍

临床未满足需求

01 除曲恩汀外, 青霉胺不耐受**儿童及成人患者无其他获批整合剂**

- 10%~30%的患者青霉胺 (DPA) 不耐受, 缺乏有效安全的治疗选择
- 现阶段HLD的药物均**未**获批青霉胺不耐受适应症
- 二巯基丁二酸胶囊 (DMSA) 说明书显示为**儿童禁用或慎用**

02 当前经验用药**有效性及安全性差**, 医疗资源**消耗大**

- **有效性差**: DMSA 无法有效控制病情, **60%**患者需联合静脉注射二巯丙磺钠 (DMPS) 治疗⁷, 且超过**~17%**的患者仍出现神经症状加重⁷
- **安全性差**: 口服DMSA的青霉胺不耐受患者中, **60%**患者出现不良反应², 严重肝功能障碍禁忌使用。注射DMPS的患者出现不良反应, 如过敏性休克、剥脱性皮炎⁸
- **医疗资源浪费**: 注射DMPS患者需**反复住院**, 平均住院天数为**22天⁹**

03 现阶段治疗药物可及性差, 部分药物**长期供应不足**

04 **迫切需要**疗效及安全性良好的药物填补**医保目录空白**, 惠及青霉胺不耐受的肝豆患儿及成人患者, 满足其长期用药的需求

1. Xie, Juan-Juan, and Zhi-Ying Wu. Neuroscience bulletin 33 (2017): 323-330.;
2. 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(04): 310-319;
3. Schilsky, Michael L., et al. Hepatology 77.4 (2023): 1428-1455;

4. European Association For The Study Of The Liver. Journal of hepatology 56.3 (2012): 671-685;
5. Kumar V, et al. Expert Opin Drug Saf. 2021 Nov;20(11):1443-1450
6. 中国罕见病联盟. 肝豆状核变性患者综合社会调查报告, 2019;

7. Zhou X, et al. J Neurol. 2020 Jun;267(6):1643-1650.
8. 二巯丙磺酸钠注射液说明书
9. 洪培伟等. 内科理论与实践, 2021, 16(05): 315-318

全球35个国家的临床经验及8年循证医学证据验证：盐酸曲恩汀片**安全性更优**，且各国家均**未**发布安全性及黑框警告

药品说明书记载的安全性^{1, 2}

- 盐酸曲恩汀片给药后最常见的不良反应为恶心（发生率 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）
- 偶见铁粒幼红细胞性贫血、皮疹、瘙痒症、红斑（发生率 $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）
- 最新临床监测显示¹：四盐酸曲恩汀**未**出现新的安全性信号，且全球**无**安全性警告，**无**黑框警告

备注：* 不良反应发生频率定义如下：十分常见($\geq 1/10$)；常见($> 1/100$ 至 $< 1/10$)；偶见($> 1/1000$ 至 $< 1/100$)；罕见($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；十分罕见($< 1/10,000$)以及不详(无法根据现有数据估算)

中国罕见病诊疗指南(2019)



“相对于青霉胺，曲恩汀副作用较少”

——肝豆状核变性疾病章节

国外临床应用安全性良好⁵

- 英国一项回顾性研究显示⁴：**69%** 青霉胺不耐受的患者（包括**16位<18岁患儿**）换用曲恩汀后，不良反应发生率降低
- 在一项研究中发现⁵，曲恩汀治疗组的停药率**显著低于**青霉胺组，**93%**的患者可坚持用药**长达30年**，**耐受性良好**
- 多国指南及临床研究表明^{6,7}，患者换用曲恩汀后，由青霉胺引起的不良反应**消失且不再复发**
- 全球35国长达8年的临床应用中¹，盐酸曲恩汀片安全性良好，**无**严重不良事件（SAE）发生，不良反应均为轻度或中度

1. Cuprior Black-box statement
2. 盐酸曲恩汀片说明书
3. 中国罕见病诊疗指南（2019年版）

4. Weiss KH, Kruse C, Manolaki N, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep 1 34 9 940-947.
5. Weiss KH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug 11 8 1028-35.e1-2.
6. European Association For The Study Of The Liver. Journal of hepatology 56.3 2012 671-685

7. Schilsky, Michael L., et al. Hepatology 77.4 2023 1428-1455

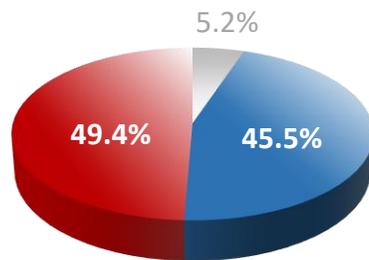
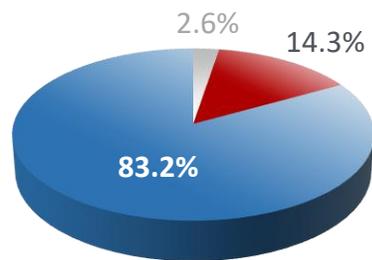
临床实践及真实世界研究证明，**四盐酸曲恩汀长期持续改善、稳定症状，且实现神经及肝脏症状“零恶化”。**

四盐酸曲恩汀实现症状 零恶化

药品	四盐酸曲恩汀	青霉胺	二巯基丁二酸胶囊 (DMSA)	二巯丙磺钠注射液 (DMPS)
研究来源	Woimant F. 2022 ¹	Zhou X. 2020 ²	Zhou X. 2020 ²	杨任民. 2012 ³
神经症状恶化率	0.0%	32.0%	16.7%	17.9%
肝脏恶化率	0.0%	0.0%	16.7%	
随访时间	12.6年	2年	2年	5.2年

青霉胺不耐受患者停用青霉胺改用曲恩汀后，
~95%的患者症状改善或保持稳定⁴

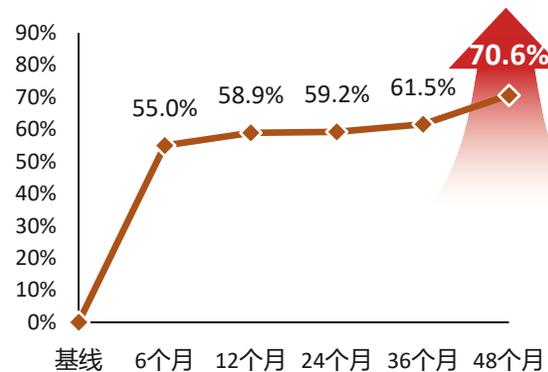
青霉胺不耐受儿童及成人患者换用曲恩汀后，
随访4年，患者持续改善症状⁵



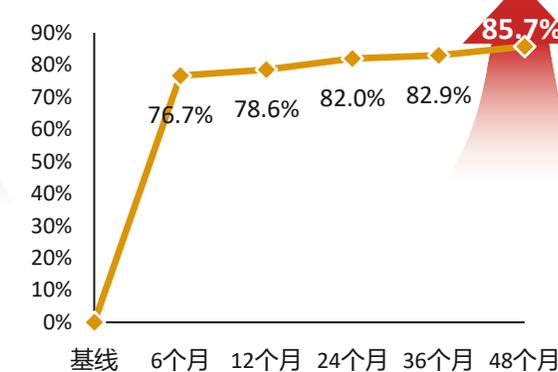
■ 改善症状 ■ 稳定症状 ■ 症状恶化

患者因青霉胺不良反应 (75.3%) 或临床症状无改善 (15.6%) 停用青霉胺改用曲恩汀后，~95% 的患者症状得到稳定，14.3% 的神经症状以及49.4% 的肝脏症状得到改善

神经症状稳定及改善



肝脏症状稳定及改善



77名青霉胺不耐受儿童及成人患者使用曲恩汀的有效性数据⁵：48个月治疗随访期间内，神经症状稳定及改善**70.6%**，肝脏症状稳定及改善**85.7%**

1. Woimant F, et al. J Clin Med. 2022 Jul 8;11(14):3975

3. 杨任民,等. 2012中国医师协会中西医结合医师分会神经病学专业委员会学术年会.

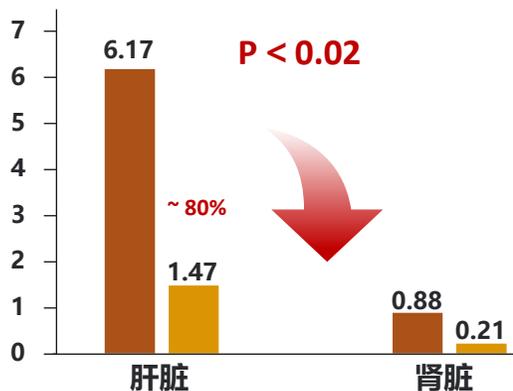
5. Weiss KH, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep 1 34 9 940-947.

2.Zhou XX, et al. J Clin Neurosci. 2020 Nov 81 448-454.

4.Weiss KH, et al. J Hepatol. 2018;68(1):S106-S107. Abstract LBP-004.

四盐酸曲恩汀多点降铜排铜，30分钟内可降低**80%**静脉铜， C_{max} 达到**73%** 是唯一拥有国际III期RCT研究的铜螯合剂，证实其**长期有效，安全性更优，帮助患者回归正常生活**

四盐酸曲恩汀多点控铜：促进肾脏排铜，且同时抑制至少50%的肠道铜吸收，在30分钟内快速降低静脉80%铜含量， C_{max} 达到73%¹



使用四盐酸曲恩汀7天后，肝脏和肾脏中的铜含量**显著性降低** (P < 0.02)

减少**50%**的肠道吸收

30分钟内，静脉铜降低**80%**

50%



80%



头对头III期研究CHELATE，首个且唯一国际多中心RCT研究证实²：四盐酸曲恩汀疗效确切 (IF:35.7)

- 在48周治疗期间，四盐酸曲恩汀**长期控铜**疗效确切，且**安全性优**，无严重不良反应
- 在治疗期间，四盐酸曲恩汀**有效稳定症状**，控制疾病进展

曲恩汀的耐受性及依从性更好，适合长期使用

- 欧洲中心针对380例肝豆患者的回顾性分析表明³：长达30年的随访显示曲恩汀组因不良反应而终止治疗的人数极少 (**仅7%的患者停药**, p=0.039)，**改善患者生活质量**

基本信息

安全性

有效性

创新性

公平性

曲恩汀被多项国际及国内权威指南**推荐**用于治疗青霉胺不耐受的肝豆患儿及成人患者

全球多个权威临床诊疗指南推荐曲恩汀用于治疗肝豆状核变性

指南	指南描述	推荐级别
 中国肝豆状核变性诊疗指南 (2022年版) ¹	针对 有神经精神症状 的患者 以及对青霉胺过敏或不耐受的患者 推荐使用曲恩汀	(未上市)
 中国肝豆状核变性诊疗指南 (2021年版) ²	神经精神症状和轻中、重度肝脏损害 的患者以及 不能耐受青霉胺 的患者 推荐使用曲恩汀	(未上市)
 中国罕见病诊疗指南 (2019年版) ³	相对于青霉胺, 曲恩汀 副作用较少	(未上市)
 欧洲肝脏研究协会肝豆状核变性临床实践指南(2025年) ⁴	曲恩汀耐受性优于青霉胺, 中断治疗率更低, 更方便患者长期使用, 推荐青霉胺不耐受 (疗效不佳、不良反应) 的患者使用曲恩汀	Grade II (强推荐, 强共识)
 欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会肝病委员会共识—儿童肝豆状核变性 (2017年) ⁵	曲恩汀是治疗青霉胺不耐受的 HLD儿童患者 的有效螯合剂	Grade II, B (强推荐)
 欧洲肝脏研究协会临床实践指南—肝豆状核变性 (2012年) ⁶	青霉胺不耐受患者转用曲恩汀后, 不良反应消失 , 且长期使用 不再复发	Grade II-1, B (强推荐)
 美国肝病研究学会威尔逊病实践指导 (2022年) ⁷	曲恩汀 是治疗肝豆状核变性的有效方法, 且青霉胺不耐受患者转用曲恩汀后, 此前由青霉胺引起的 不良反应会消退且不再复发	Class I, B (强推荐)
 英国肝脏研究协会实践指南—肝豆状核变性的调查和管理 (2022年) ⁸	青霉胺不耐受或发生不良反应风险较高的 HLD儿童和成人患者 , 推荐使用曲恩汀	Class III (强推荐)

1. 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. 中华肝病杂志, 2022, 30(1): 9-20.

3. 中国罕见病诊疗指南 (2019年版)

5. Socha P, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb 66 2 334-344.

7. Schilsky ML, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec 7 12 1092-1102.

2. 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319.

4. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2025 Feb 22:S0168-8278(24)02706-5.

6. European Association For The Study Of The Liver. Journal of hepatology 56.3 2012 671-685

8. Shribman S, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun;7(6):560-575.

四盐酸曲恩汀可填补国家**医保目录空白**，符合“保基本”原则，同时提高**罕见病用药**保障，帮助儿童及成人患者**回归正常生活，减少社会负担**

基本信息



提升公共健康水平

- **肝豆状核变性属于《第一批罕见病目录》病种（目录编号：37）**
- 有效控制疾病进展，长期使用降低症状恶化风险和致残率，**帮助患者回归正常生活**
- 四盐酸曲恩汀在**推动规范性诊疗发展**的同时也能让**青霉胺不耐受的患者群体得到更好的获益**



填补医保目录空白

- 除曲恩汀外，中国**无**获批青霉胺不耐受适应症的药物，临床多为经验用药，局限性较大，安全性和有效性不佳
- 可有效**填补**青霉胺不耐受的肝豆患者**现有医保目录药物空白**
- 中国及国外多个权威临床诊疗指南**推荐**用于青霉胺不耐受的肝豆患者
- 已在全球范围内**广泛使用**，其疗效及安全性在临床中得到充分的验证



符合“保基本”原则

- **中国首个**获批可用于青霉胺不耐受的肝豆状核变性单药铜螯合剂，**填补青霉胺不耐受患者的用药**
- 有效节约患者因症状恶化造成的相关费用，降低住院以及不良反应处理费用，**减轻患者后续治疗的经济负担，优化医疗资源和医保基金使用效率**
- **解决目前部分HLD药物可及性差¹、长期供应不足^{2,3}的困境**，纳入医保可保障青霉胺不耐受患者的**合理用药需求**



临床管理难度低

- **无临床滥用或超说明书用药的风险**：适应症明确，使用条件、次数、监测及剂量调整要求明确，国外已有丰富临床使用经验
- **简化治疗方案，提高罕见病基层用药可及性**：本品为口服片剂，无需冷藏储存，常温下性质稳定。
- **患者用药依从性提升**：口服给药，患者无需长期住院

安全性

有效性

创新性

公平性

1. 中国罕见病联盟. 肝豆状核变性患者综合社会调查报告, 2019; 2. <https://www.nfnews.com/content/0oXXGGlqo9.html>; 3. <https://www.raredisease.cn/News/Info/12833>