

芦沃美替尼片

上海复星医药产业发展有限公司

MEK1/2抑制剂

1. 2岁及以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤(PN)的 I 型神经纤维瘤病(NF1)儿童患者
2. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)和组织细胞肿瘤成人患者

1类创新药
突破性疗法
罕见病用药

01

基本信息

全球**唯一**获批2-18岁儿童I型神经纤维瘤（**主适应症**）、朗格汉斯细胞组织细胞增生症和组织细胞肿瘤双适应症

02

安全性

不良反应多为1-2级。**无**导致剂量降低、永久停药发生

03

有效性

客观缓解率达**60.5%**，中位缓解时间**4.7个月**，疼痛缓解明显，**全部**患者瘤体缩小

04

创新性

双罕见病适应症，**1**类创新药，**突破性**疗法

05

公平性

双适应症均填补治疗空白，用于儿童I型神经纤维瘤的获益人群**年龄扩大至2岁**

基本信息 | 全球唯一获批儿童NF1-PN和成人LCH双适应症的治疗药品

药品名称

通用名：芦沃美替尼片
商品名：复迈宁®

注册分类

化药1类

药理类别

MEK抑制剂

剂型及规格

片剂；1mg/4mg（主规格）

适应症

1. 适用于2岁及2岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤（PN）的I型神经纤维瘤病（NF1）儿童及青少年患者；（**主适应症，新生儿发病率约1/3000¹**）
2. 适用于朗格汉斯细胞组织细胞增生症（LCH）和组织细胞肿瘤成人患者；（**发病率不足1/100万²**）

用法用量

1. NF1-PN儿童青少年患者的推荐剂量是5mg/m²，按体表面积给药（单次最高剂量为8mg）。口服，每日一次，空腹或与食物同服；
2. LCH和组织细胞肿瘤成人患者的推荐剂量是：每日8mg。

CDE审评

儿童NF1相关PN适应症：纳入优先审评
成人组织细胞肿瘤适应症：突破性治疗，纳入优先审评

参照品建议

硫酸氢司美替尼
胶囊

参照品选择理由

1. 硫酸氢司美替尼胶囊是目前医保目录内唯一治疗儿童NF1-PN的治疗药物；
2. 二者的作用机制相当，均为MEK1/2选择性抑制剂；
3. 硫酸氢司美替尼胶囊在临床NF1-PN领域应用较为广泛。

1. Lee TJ, Chopra M, Kim RH, et al. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1):292.

2. Makras P, Stathi D, Yavropoulou M, et al. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(9): e28422.

基本信息 | 获批适应症均累及全身多系统，药物治疗选择空白

I型神经纤维瘤病（主适应症）

- 神经纤维瘤病（NF）被纳入《第二批罕见病目录》，是常染色体显性遗传性罕见疾病，通常存在多系统受累，30%-50%存在丛状神经纤维瘤（PN）¹⁻³。
- 中国流病数据暂无，根据国外发布数据NF1新生儿患病率约1/2,500-1/3,000⁴，中国约9.9-11.9万NF1儿童患者。
- **手术治疗实施难度大、复发风险高⁵⁻⁷**
 - 只有15%的病例可以实现肿瘤完全切除；
 - 接受部分或次全切除的患者中有43%发生PN再生长；
 - 5-18%的患者留下永久性后遗症（主要是神经系统疾病）。
- **药物治疗选择极其有限，2岁儿童患者尚无药物可及：中国已获批NF1 PN治疗药物适应症年龄群体为3岁及3岁以上儿童患者。**

1. Gutmann, D. H. et al. Nat. Rev. Dis. Primers 3, 17004 (2017)
2. Anja Overdiek, et al. Brain Dev . 2006 Jun;28(5):275-80
3. A.M. Gross, et al. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442
4. Lee TJ, Chopra M, Kim RH, et al. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1):292.
5. Peduto, C, et al. Cancers (Basel) . 2023 Feb 14;15(4):1217
6. Robert A Avery, et al. Ophthalmology, 2017 Jan;124(1):123-132
7. Collins-Sawaragi, et al. Am J Med Genet A . 2022 Jun;188(6):1723-1727.

朗格汉斯细胞组织细胞增生症

- 朗格汉斯细胞组织细胞增生症（LCH）被纳入《第一批罕见病目录》，成人LCH和组织细胞瘤是可累及全身多系统的异质性疾病⁸⁻¹⁰，发病率不足1/100万¹¹。
- 患者常表现为：骨痛，丘疹或皮肤溃疡，心脏病如心衰、心梗、心包炎，低蛋白血症，尿崩症，突眼症，呼吸困难，肝功能衰竭等，需积极治疗防止恶化，成人患者常出现肺纤维化、尿崩症、骨坏死等长期后遗症。
- **中国无标准治疗方案，临床多化疗，但1-3年无效/复发率32-80%¹²⁻¹⁵，3/4级血液不良反应发生率最高可达94%¹²。**

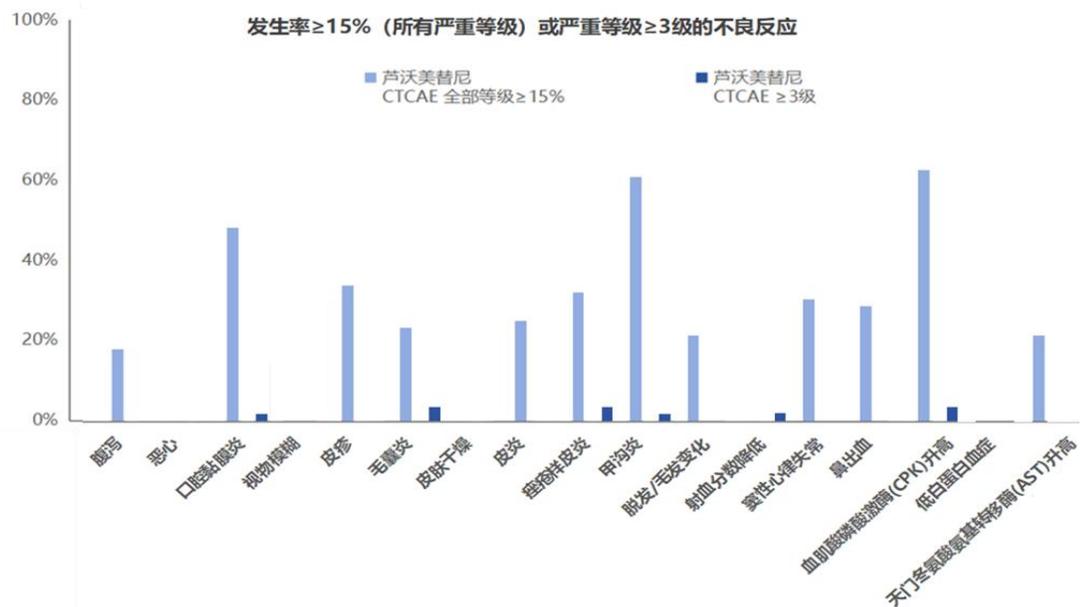
8. Goyal G, et al. 2019 Oct;94(10):2054-2071;
9. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Blood . 2020 Apr 16;135(16):1311-1318;
10. Cao X X, Li J, Zhao A L, et al. Am J Hematol. 2020 Sep;95(9):E235-E238.
11. Makras P, Stathi D, Yavropoulou M, et al. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (9) : e28422.
12. Chang L, Lang M, Lin H, et al. Leukemia. 2024 Apr;38(4):803-809;
13. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. PLoS One 2012;7:e43257;
14. Saven A, Burian C. Blood 1999;93:4125-4130;
15. Goyal G, Ravindran A, Young JR, et al. Haematologica 2020;105:348-357

安全性 | 患者依从性达到100%，无导致剂量降低、永久停药的不良反应

儿童NF1患者三级以上不良反应发生率低

国内I/II期临床试验不良反应发生情况¹

- 芦沃美替尼片**安全性良好**，在国内I/II期临床研究中，不良反应多为1-2级， ≥ 3 级不良反应仅21.7%，**患者依从性达到100%**；
- 无导致剂量降低、永久停药的不良反应**；
- 不良反应经过对症治疗和暂停用药后可有效管理。



药品说明书收录的安全性信息

药品说明书收录的安全性信息

- 在55例儿童患者（5mg/m² 每日一次）中确定了本品单药治疗在患有不能手术的NF1 PN 儿童患者中安全性特征；
- 最常见的任何级别最常见（发生率 $\geq 45\%$ ）的不良反应为血肌酸磷酸激酶升高、甲沟炎、口腔黏膜炎和溃疡和血乳酸脱氢酶升高。

(数据来源: 中国说明书)

芦沃美替尼儿童
I/II期
(n=55)²

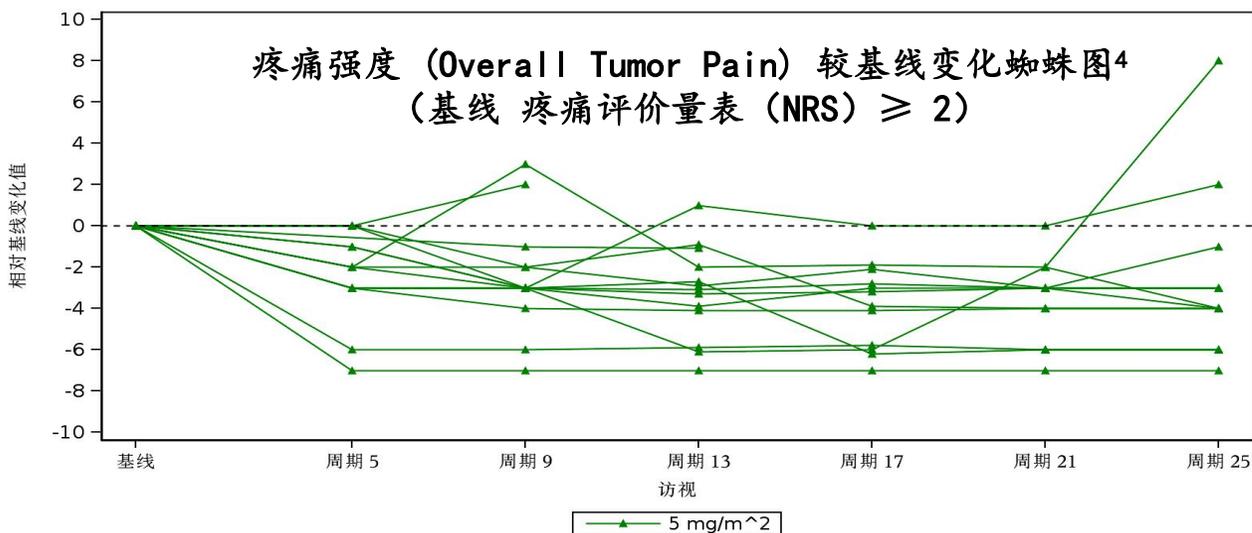
安全性	导致暂停用药的TRAE, %	27.3
	导致剂量降低的TRAE, %	0
	导致永久停药的TRAE, %	0

有效性 | 儿童NF1 客观缓解率达60.5%，起效时间更早，疼痛缓解明显

	芦沃美替尼片 ^{1, 2}
研究	II期儿童队列 (n=43)
数据截止时间	2025. 1. 6
中位随访时间 (mFU), 月	25
完全缓解率 (CR), %	0
客观缓解率 (ORR), %	60.5
中位至缓解时间 (TTR), 月	4.7
中位无进展时间 (mPFS), 年	/

儿童 I 型神经纤维瘤客观缓解率达60.5%;

- 起效时间**更早**: 中位至缓解时间比现有可选药物缩短**2.5个月**³;
- 芦沃美替尼片最佳瘤体变化: **全部**患者肿瘤缩小⁴。



在基线存在明确肿瘤疼痛 (总体肿瘤疼痛 NRS ≥ 2 分)

^{1, 2}, 且有至少 1 次基线后评估的14 例儿童受试者中:

- 中位最大疼痛降低分数为 **3.5** 分 (范围: 0-7 分);
- 其中最大疼痛评分降低 ≥ 2 分为 13 例 (**92.9%**);
- 最大疼痛评分降至 0 分 (即无疼痛感) 为 11 例 (**78.6%**)。

备注: 28天/周期

有效性 | 伴有症状、不可手术的NF1-PN儿童患者推荐靶向药物治疗

神经纤维瘤病（NF）被纳入《第二批罕见病目录》

《I型神经纤维瘤病多学科诊治指南》推荐意见：根据患者瘤体情况及个人意愿选择手术/MEK抑制剂治疗¹

药物治疗

《PN全病程管理专家共识》推荐意见²：

- 对于伴有症状且无法手术的 NF1 PN 儿童患者，首选 MEK抑制剂进行靶向治疗。

伴有症状的PN重点包括但不限于以下几种：

- PN引起的容貌改变
- 疼痛
- 功能障碍

无法手术的评价重点包括但不限于以下几种：

- PN包裹或接近重要结构、血管密集，致手术风险极大从而无法手术完全切除
- PN起源于重要的功能性神经，切除会导致重要神经功能受损
- 患者存在全身状况差、重要脏器功能不全、凝血功能严重障碍等其他手术禁忌证

罕见病研究

Journal of Rare Diseases

· 指南与共识 ·

I型神经纤维瘤病多学科诊治指南（2023版）

中国罕见病联盟 I型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组

通信作者：朱以诚，E-mail: zhuyich910@163.com

中国医学科学院北京协和医院神经科，北京 100730

【摘要】 I型神经纤维瘤病（NF1）是由于 *NF1* 基因突变引起的常染色体显性遗传性肿瘤性疾病。患者多幼年起病，临床表现复杂，以神经纤维瘤为特征性表型，可伴多系统受累，且存在肿瘤恶变风险。NF1 诊断难度大，其治疗、随访、管理等多方面存在挑战，多学科协同诊治及流程的制定势在必行。因此中国罕见病联盟 I型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组联合国内相关专业人士，共同制定本指南，旨在提高 NF1 诊疗水平，为患者提供同质化医疗服务。

【关键词】 I型神经纤维瘤病；多学科；指南

【中图分类号】 R739.4 【文献标志码】 A 【文章编号】 2097-0501(2023)02-0210-21

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 009

推荐意见：初诊患者应进行全身系统性的影像学检查以评估瘤体负荷，针对无恶变征象的瘤体进行每年规律随访。根据患者瘤体情况及个人意愿选择手术治疗及 MEK 抑制剂靶向治疗。

有效性 | 成人组织细胞瘤应答显著、客观缓解率达82.8%，至中位应答时间仅2.8个月

芦沃美替尼片疗效显著、快速应答

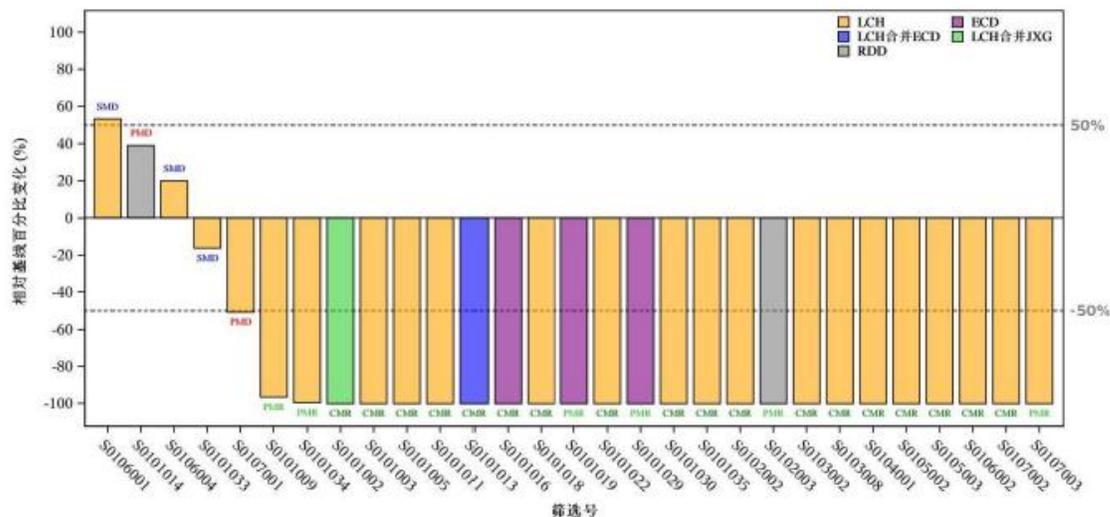
ORR为82.8%，至中位应答时间2.8个月^{1,2}

N=29

客观缓解率 (ORR) . n(%) 95%CI	24 (82.8) 64.2%, 94.2%
完全代谢反应 (CMR)	14 (48.3)
部分代谢反应 (PMR)	10 (34.5)
稳定代谢反应 (SMD)	3 (10.3)
病灶代谢增加 (PMD)	2 (6.9)
中位至应答时间 (mTTR), 月	2.858 2.60, 5.95
疾病控制率 (DCR) 95%CI	27 (93.1) 77.2%, 99.2%

基线**86.2%**的患者为复发/难治（其中27.6%既往治疗≥3线），**62.1%**中枢神经系统侵犯

IRC 基于PRC 标准评估靶病灶SUV 总和较基线变化最佳百分比的瀑布图



PET应答评估标准 (PRC) 基于最多5个靶病灶SUV总和的标准

- **CMR:** 所有病灶（靶病灶和非靶病灶）SUVmax正常化为背景或低于背景（非颅内/颅骨病灶肝脏/纵隔血池SUVmax, 颅内/颅骨病灶脑白质SUVmax）
- **PMR:** 所有靶病灶的SUV总和较基线降低≥50%
- **PMD:** 所有靶病灶的SUV总和从最低点增加≥50%，每个靶病灶的SUV绝对增量最小为3个单位（例如SUV 3到SUV 6）；或出现被认为代表明确疾病进展的新的可评估病灶
- **SMD:** 不符合其他标准

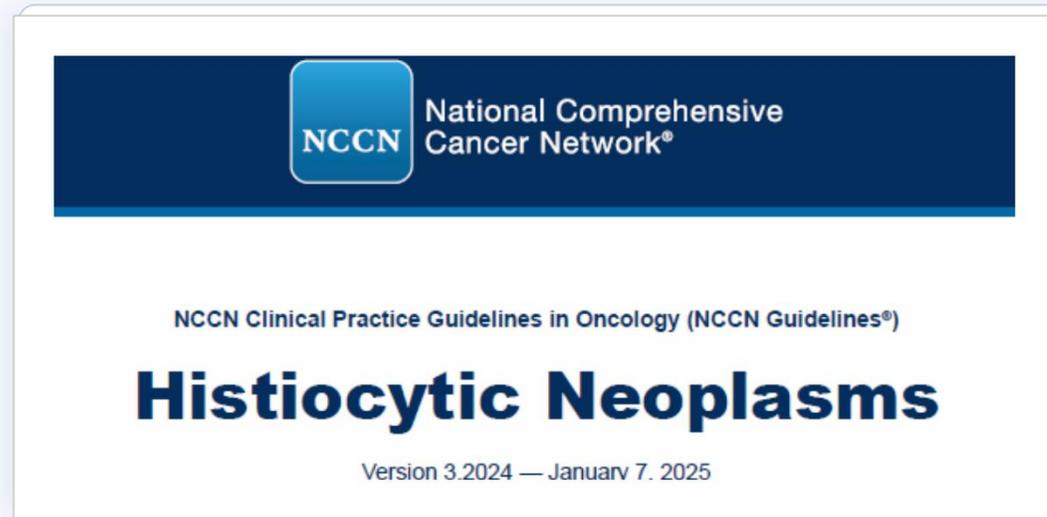
注 SUV: 标准摄取值; SUVmax: 最大标准摄取值;

有效性 | 中国指南推荐芦沃美替尼片用于：成人单系统多病灶或多系统LCH

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 和埃尔德海姆切斯特病 (ECD) 收录于国家卫生健康委员会发布的《第一批罕见病目录》
中国尚无用于治疗成人LCH和组织细胞肿瘤靶向药物

- 中国无标准治疗方案，临床多化疗
- 化疗ORR 50-90%¹⁻⁶，但1-3年无效/复发率32-80%¹⁻⁶，3/4级血液不良反应发生率最高可达94%²

国际指南推荐MEK抑制剂用于治疗成人LCH和组织细胞肿瘤⁷



MEK抑制剂用于成人LCH和组织细胞肿瘤治疗

There is also evidence supporting the use of MEK inhibitors for treatment of histiocytic neoplasms. The MEK inhibitor cobimetinib was evaluated in a phase II trial including 18 adult patients diagnosed with a histiocytic neoplasm (67% ECD, 11% LCH, 11% RDD, and 11% mixed histiocytosis).¹² The ORR was 89% (one-sided 90% CI, 73%–100%), with a CR having been observed in 72% of patients. Median duration of response (DOR) and PFS were not reached after a median follow-up of 11.9 months. The most common adverse events that led to a dose

共识已发表

中国成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症诊疗专家共识（2025版）

中华医学会血液学分会罕见病学组 中国朗格汉斯细胞组织细胞增生症专家协作组

通信作者：李剑，中国医学科学院 北京协和医院血液内科，北京 100730, Email: lijian@pumch.cn; 吴德沛，苏州大学附属第一医院，江苏省血液研究所，国家血液系统疾病临床医学研究中心，苏州 215006, Email: wudepei@suda.edu.cn

芦沃美替尼片
推荐用于：成人单系统多病灶或多系统
LCH——初治、复发、难治性LCH⁸

1. Cao X X, Li J, Zhao A L, et al. Am J Hematol, 2020, 95 (9) :E235-E238.
2. Chang L, Lang M, Lin H, et al. Leukemia. 2024 Apr;38(4):803-809.
3. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. PLoS One 2012;7:e43257.
4. Saven A, Burian C. Blood 1999;93:4125-4130.

创新性 | 双罕见病适应症，1类创新药，突破性疗法

神经纤维瘤病（主适应症）被纳入《第二批罕见病目录》

朗格汉斯细胞组织细胞增生症（LCH）被纳入《第一批罕见病目录》

已获批适应症

✓ 儿童NF1-PN: CDE优先审评

优先审评公示详细信息		
优先审评公示详细信息		
受理号	CXHS2400049	
药品名称	FCN-159片	
剂型	规格	
申请人	上海复星医药产业发展有限公司	
申请日期	2024-05-09	
中心承办日期	公示日期	2024-05-20
是否为罕见药物		
拟定适应症 (或功能主治)	本品用于治疗2岁及以上儿童1型神经纤维瘤病 (NF1) 相关的丛状神经纤维瘤 (PN)	
拟优先审评的理由	经审核, 本申请符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布<突破性治疗药物审评工作程序(试行)>等三个文件的公告》(2020年第82号) 有关要求, 同意按优先审评范围“(一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改进型新药”及“(二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型、规格”纳入优先审评审批程序。	
状态	已纳入	

✓ 成人组织细胞瘤:

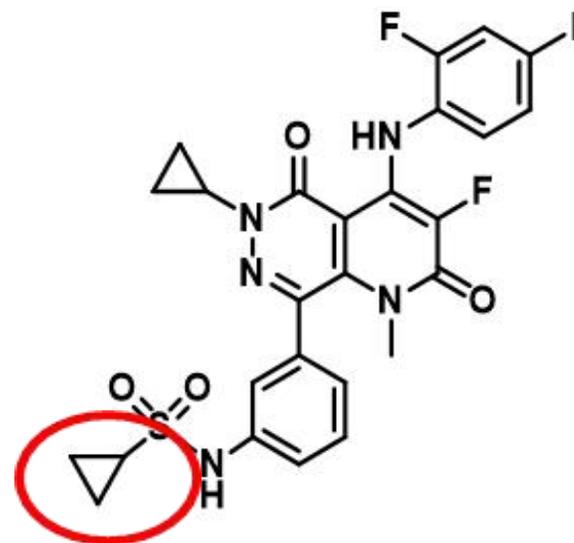
CDE优先审评 + CDE突破性治疗

优先审评公示详细信息		
优先审评公示详细信息		
受理号	CXHS2400047	
药品名称	FCN-159片	
剂型	规格	
申请人	上海复星医药产业发展有限公司	
申请日期	2024-04-08	
中心承办日期	公示日期	2024-04-15
是否为罕见药物		
拟定适应症 (或功能主治)	本品用于治疗成人丛状神经纤维瘤和组织细胞瘤	
拟优先审评的理由	经审核, 本申请符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布<突破性治疗药物审评工作程序(试行)>等三个文件的公告》(2020年第82号) 有关要求, 同意按优先审评范围“(一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改进型新药”及“(二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型、规格”纳入优先审评审批程序。	
状态	已纳入	

突破性治疗公示详细信息	
突破性治疗公示详细信息	
受理号	CXHL2200122
药品名称	FCN-159片
药品类型	化药
注册分类	1
申请日期	2023-03-15
承办日期	2022-02-25
公示日期	2023-04-13
公示截止日期	2023-04-20
是否为罕见药物	
拟定适应症 (或功能主治)	组织细胞瘤
理由及依据	经审核, 本申请符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布突破性治疗药物审评工作程序(试行)等三个文件的公告》(2020年第82号), 同意纳入突破性治疗药物程序。



化学结构式



芦沃美替尼片

芦沃美替尼片在结构上通过协同设计, 实现了代谢稳定、高选择性和低毒性, 延长半衰期

公平性 | 填补治疗空白，用于NF1 PN获益人群年龄扩大至2岁

公共健康影响

- 神经纤维瘤病（NF）被纳入《第二批罕见病目录》，新生儿患病率约1/2,500-1/3,000¹，中国约9.9-11.9万NF1儿童患者。
- 朗格汉斯细胞组织细胞增生症（LCH）被纳入《第一批罕见病目录》，发病率不足1/100万²；

符合“保基本”原则

- **2岁儿童NF1-PN目前儿童患者尚无药物可及**：中国已获批NF1-PN治疗药物适应症年龄群体为3岁及3岁以上儿童患者；
- 成人LCH和组织细胞瘤中国无标准治疗方案。

弥补目录短板

- 弥补**儿童专用药少**的短板；
- 弥补国家目录内无朗格汉斯细胞组织细胞增生症和成人细胞瘤的用药短板。

临床管理难度

- 国家卫健委、NF1多中心协作组发布相关诊疗规范，**诊疗路径明确**；
- 说明书规定明确，且**规定2岁及以上的儿童**，临床管理无难度；

总结

01

基本信息

全球**唯一**获批2-18岁儿童I型神经纤维瘤（**主适应症**）、朗格汉斯细胞组织细胞增生症和组织细胞肿瘤
获批适应症均累及全身多系统，罕见病**药物治疗选择空白**

02

安全性

不良反应多为1-2级。**无**导致剂量降低、永久停药发生
患者依从性达到**100%**

03

有效性

客观缓解率达**60.5%**，中位缓解时间**4.7个月**，疼痛缓解明显，**全部**患者瘤体缩小

04

创新性

双罕见病适应症，**1**类创新药，**突破性**疗法
化学结构及药学特性：代谢**稳定**、**高选择**性、**低毒**性

05

公平性

用于儿童I型神经纤维瘤的获益人群**年龄扩大至2岁**
弥补国家目录内**无**朗格汉斯细胞组织细胞增生症和成人细胞瘤的
用药短板