

• 综 述 •

Mobocertinib 治疗非小细胞肺癌的药理学研究

廖小文¹ 潘丁龙¹ 吴 敏¹ 陈国忠¹ 综述 张 吟² 审校

【摘 要】肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一，包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌两种病理类型，其中，对于部分晚期非小细胞肺癌患者存在有意义的突变靶点，可首选靶向药物治疗。EGFR20 号外显子插入（exon 20 insertion, ex20ins）突变是非小细胞肺癌罕见突变，通常对现有的靶向药物耐药，目前缺乏有效的靶向治疗药物。Mobocertinib 是一种靶向 EGFR ex20ins 的新型小分子口服药物，2021 年 9 月 15 日经美国 FDA 批准上市用于具有 EGFR ex20ins 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成年患者的治疗。本文对该药物的作用机制、药物效应动力学、药物代谢动力学、临床疗效及安全性等方面进行综述总结，为临床使用该药提供一定的参考。

【关键词】小细胞肺癌；Mobocertinib；药理学；EGFR20 号外显子插入突变；跨膜受体酪氨酸激酶抑制剂

【中图分类号】R734.2 **【文献标识码】**B **【文章编号】**1002-2600(2024)01-0125-04

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一，呈发病率高、死亡率高的特点。根据病理类型不同分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）两种。其中 NSCLC 根据不同的基因突变情况又可分为基因突变型与非基因突变型，两种类型的晚期 NSCLC 患者首选治疗方法各有不同，预后也截然不同。对于具有驱动基因突变的 NSCLC 来说，最常见的突变类型为表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）突变，其突变 90% 集中在 19 号和 21 号外显子^[1]。其中 19 号外显子缺失突变（19del）和 21 号外显子点突变（L858R）又称为经典突变，对于第一、二、三代的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs）药物治疗敏感^[2-3]，具有明确的靶向药物使用来改善患者的生存。EGFR20 号外显子插入（exon 20 insertion, ex20ins）突变又称为罕见突变，是除 19del、L858R 点突变外的第三大突变，约占所有 EGFR 突变病例的 9%，通常对现有的 EGFR-TKIs 具有耐药性^[4-5]，缺乏有效的靶向治疗药物，一直被认为是临床上棘手的难题，目前治疗上仍以全身化疗、免疫治疗或被批准用于其他 EGFR 突变的 TKIs 为主，预后较差^[3,6-8]。因此，研发靶向 EGFR ex20ins 的药物具有重要的临床

意义。

Mobocertinib（商品名为 Exkivity，代号为 TAK-788，AP32788）是一种靶向 EGFR ex20ins 的小分子口服药物，其分子式为 $C_{32}H_{39}N_7O_4$ ，分子量为 585.7。该药由日本武田制药公司研发，2021 年 9 月 15 日经美国 FDA 批准上市用于具有 EGFR ex20ins 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成年患者的治疗^[9]。2021 年 7 月，中国食品药品监督管理局受理了该药的上市申请，并将其纳入优先评审。本文就该药物的作用机制、药物效应动力学、药物代谢动力学、临床疗效及安全性等方面进行简要介绍，为临床使用该药提供参考。

1 作用机制

EGFR 是一种跨膜受体酪氨酸激酶，在被配体或基因突变激活后，可启动信号级联反应，从而增强细胞增殖、迁移、生存和血管生成^[10]。EGFR 的突变与多种肿瘤发生、发展密切相关。Mobocertinib 是一种 EGFR 的激酶抑制剂，在低于野生型（WT-EGFR）的浓度下不可逆地结合并抑制 EGFR 外显子 20 插入突变。在口服 Mobocertinib 后的血浆中发现，两种药理活性代谢物（AP32960 和 AP32914）与 Mobocertinib 具有相似的抑制特性。在体外试验中，Mobocertinib 还抑制了其他 EGFR 家族成员（HER2 和 HER4）和 B-淋巴酪氨酸激酶（B-Lymphoid tyrosine kinase，

作者单位：1 福建医科大学附属第二医院肿瘤放射治疗科，泉州 362000；2 福建医科大学附属第二医院药学部，泉州 362000

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.01.034

BTK) 的活性。在细胞模型中, Mobocertinib 对不同 EGFR ex20ins 突变变异体均有抑制作用, 其抑制的药物浓度相比于 WT-EGFR 的浓度低 1.5~10 倍^[11]。在动物模型中, Mobocertinib 对 EGFR 第 20 号外显子插入 NPH 或 ASV 的异种移植物亦表现出抗肿瘤活性^[11]。

2 药物效应动力学

Mobocertinib 的药物暴露量-效应关系和药效学反应的时间过程尚不清楚^[11]。Mobocertinib 对含有 EGFR ex20ins 突变的 EGFR 变异体 (FQEA、NPG、ASV、NPH 和 SVD) 的 IC_{50} 为 4.3~22.5 nmol/L, 而对 WT-EGFR 的 IC_{50} 为 34.5 nmol/L; 在使用工程化 Ba/F3 细胞的小鼠肿瘤模型中, Mobocertinib 每日一次口服可抑制肿瘤生长或以剂量依赖方式导致肿瘤消退; 在 EGFR ex20ins 突变的小鼠肿瘤模型中, 每日口服 Mobocertinib 15 mg/kg 可诱导肿瘤消退 92%^[12]。

3 药物代谢动力学

服用 Mobocertinib 后的达峰时间 (T_{max}) 为 4 h, 平均绝对生物利用度为 37% (变异系数 CV 为 50%)。每日给药 160 mg 未观察到 Mobocertinib 在血浆中蓄积。在稳态情况下 Mobocertinib 的平均表观分布容积为 3 590 L (38%), 其血液-血浆浓度比为 0.76, 平均血浆消除半衰期为 18 h (21%), 平均口服表观清除率 (CL/F) 为 138 L/h (47%)。Mobocertinib 主要由 CYP3A 代谢, 给药后约 76% 经粪便排出, 其中约 6% 为原型药; 约 4% 经尿液排除, 其中 1% 为原型药^[11], 与 CYP3A 抑制剂伊曲康唑联合给药可使 Mobocertinib 曲线下面积 (AUC) 增加 527%, 相反, 与 CYP3A 诱导剂利福平联合给药可使 AUC 降低 95%^[13]。因此, 应避免与中度和强 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合使用。Mobocertinib 在不同年龄、种族、性别、体质量、轻中度肾损伤、轻中度肝损伤患者之间的药代动力学差异无统计学意义, 严重肾损伤和严重肝损伤是否对 Mobocertinib 的药代动力学有影响尚不清楚^[11]。

4 临床疗效

NCT02716116 试验是一项开放标签、非随机的 I/II 期临床研究, 旨在评估 Mobocertinib 在 NSCLC 患者治疗中的安全性、药代动力学及抗肿瘤活性^[14]。该研究的剂量递增队列中共纳入了 73 例对标准治疗耐药的 NSCLC 患者, 其中 44 例患者可评估其剂量毒性 (dose limiting toxicities,

DLTs); 在 80、120、160、180 mg 的剂量下分别有 1 例、1 例、1 例和 2 例出现 DLTs。因此, 研究者最终确定了最大耐受剂量及 II 期临床试验剂量为每日 160 mg^[15]。该临床试验的剂量扩展队列中共纳入 136 例 NSCLC 患者, 研究结果显示, 在每日使用 Mobocertinib 160 mg 口服治疗的 28 例携带 EGFR ex20ins 突变的患者中, 其中位应答时间、中位无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 分别为 13.9 个月和 7.3 个月, 客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、1 年无事件生存率 (event free survival, EFS) 分别为 43%、86% 和 34%^[11]。在单臂临床研究的 EXCLAIM 队列中纳入了 96 例先前经过治疗且携带 EGFR ex20ins 突变的晚期 NSCLC 患者, 每日口服 Mobocertinib 160 mg 直至不能耐受或肿瘤进展, 研究结果显示, 独立审查委员会 (IRC) 评估的 ORR 为 25%, 研究者证实的 ORR 为 32%, IRC 评估的中位反应持续时间为 1.9 个月, 中位 PFS 为 7.3 个月, 中位总生存期 (OS) 尚未达到^[16]。

NCT03807778 研究^[17]是由日本学者发起的一项 I 期开放标签的剂量递增试验, 旨在确定 Mobocertinib 在日本 NSCLC 患者人群中的最大耐受剂量 (maximum-tolerated dose, MTD) 及确定 II 期临床推荐剂量 (PR2D), 该研究纳入 20 例经组织病理明确的局部晚期或转移的 NSCLC 患者 (其中 18 例携带有 EGFR ex20ins 突变), 所有的患者均接受过一线的抗肿瘤治疗, 55% 的患者接受过三线及以上的抗肿瘤治疗, 分别给予 40 mg (4 例)、120 mg (4 例)、160 mg (12 例) 每日 1 次的 Mobocertinib 口服, 初步结果显示, 在 40、120、160 mg 的剂量下, 研究者评估的 ORR 分别为 0、25%、16.7%, 3 例 (120 mg 1 例, 160 mg 2 例) 疗效评估达 PR, 均为携带 EGFR ex20ins 突变的患者, DCR 率分别为 50%、75%、75%, 该研究显示出 Mobocertinib 良好的安全性及耐受性, 并最终确定该药的 MTD/PR2D 为 160 mg。

NCT04129502 是目前正在开展的一项随机、多中心、开放标签的 III 期临床研究, 旨在评估 Mobocertinib 对比培美曲塞联合铂类一线治疗具有 EGFR ex20ins 突变局部晚期、复发或晚期 NSCLC 成年患者的有效性, 主要的评估终点为 PFS^[18]。目前该试验仍在入组中, 尚未见初步结果报道。该试验的结果有望解答一线使用 Mobocertinib 与传统化

疗方案在疗效上的差异,对于 Mobocertinib 在亚洲人群中的推广应用具有重要的借鉴意义。

5 安全性

Mobocertinib 总体安全性良好,其常见的不良反应包括腹泻、皮疹、恶心、呕吐、食欲减退、疲劳等。NCT02716116 研究^[14]纳入了 136 例 ECOG ≤ 1 分的 NSCLC 晚期患者,最常见的与治疗相关的不良反应为腹泻 (83%)、恶心 (43%)、皮疹 (33%) 和呕吐 (26%),多为 1~2 级;需特别关注的严重不良反应主要为 3~4 级的腹泻和呕吐。导致停药最常见的不良反应是腹泻 (7/136, 5%),比较少见的不良反应为皮疹 (1 例)、食欲减退 (1 例)、口腔炎 (5 例)、疲劳 (2 例)、黄斑疹 (1 例)、贫血 (3 例)、痤疮性皮炎 (1 例) 等。研究显示,在纳入的 114 例具有 EGFR ex20ins 的 NSCLC 的患者中,导致需要停药或调整剂量的不良反应多为 1 或 2 级,有 19 例 (17%) 因不良反应而停止治疗,导致至少 2 例患者停药的不良不良反应为腹泻 (4%)、恶心 (4%)、呕吐 (2%)、食欲下降 (2%)、口腔炎 (2%);29 例 (25%) 患者因不良反应而导致需要进行剂量调整,导致 2 例以上需要剂量调整的不良不良反应为腹泻 (11%)、恶心 (5%)、疲劳 (3%)、黄斑丘疹 (3%) 和呕吐 (3%)^[15]。

Mobocertinib 治疗期间,可能会发生严重的间质性肺疾病/肺炎和心血管系统不良事件。ZHOU 等^[15]研究中有 1 例接受治疗的患者出现心力衰竭,在 EXCLAIM 队列研究中,有 8 例心电图检查出现 QT 延长。NCT03807778 研究^[16]中有 1 例出现 3 级间质性肺病。如果怀疑发生间质性肺疾病/肺炎或心力衰竭不良事件,应立即停用。

在血液学毒性方面,AP32788-15-101 研究显示,最常见不良反应包括红细胞减少 (59%)、肌酐升高 (52%)、淋巴细胞减少 (52%)、淀粉酶升高 (40%)、血小板减少 (26%)、白细胞减少 (25%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (22%) 和天冬氨酸氨基转移酶升高 (21%) 等,多为 1~2 级,尚有少量的患者出现 3~4 级不良反应,如红细胞减少 (3.5%)、淋巴细胞减少 (15%)、肌酐升高 (2.7%)、丙氨酸转移酶升高 (2.7%)、天冬氨酸转氨酶升高 (1.8%) 等^[11]。NCT03807778 研究^[16]中在 40 mg 和 120 mg 剂量下未观察到血液学毒性反应,在 160 mg 剂量下有 1 例出现 2 级天冬氨酸转氨酶升高和 3 级丙氨酸转氨酶升高。

6 小结

Mobocertinib 作为全球首个获批的针对 NSCLC 患者 EGFR ex20ins 突变的靶向口服药物,每日口服 160 mg 的临床疗效较好,但应避免与中度和强 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合使用。在安全性方面, Mobocertinib 和波齐替尼、艾氟替尼等 EGFR-TKI 药物及人源化双特异性抗体 Amivantamab 具有相类似的不良反应,如恶心、呕吐、腹泻和皮疹等,这主要与它们抑制 EGFR 的作用机制有关。在临床管理方面,相较于静脉注射的 Amivantamab, Mobocertinib 使用方便,更有利于提高患者治疗的依从性。Mobocertinib 的获批对于携带 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者的治疗具有里程碑式的意义。然而该药获批上市时间短,目前临床相关数据仍有待进一步完善。

参考文献

- [1] CARDONA A F, ORDÓÑEZ-REYES C, RUIZ-PA-TIÑO A, et al. EGFR inhibitors plus bevacizumab are superior than EGFR inhibitors alone as first-line setting in advanced NSCLC with EGFR mutations and BIM deletion polymorphisms (BIM-CLICaP) [J]. JCO Precis Oncol, 2021, 5: 839-848.
- [2] SANTONI-RUGIU E, MELCHIOR L C, URBANS-KA E M, et al. Intrinsic resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: differences and similarities with acquired resistance [J]. Cancer (Basel), 2019, 11 (7): 923.
- [3] VYSE S, HUANG P H. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4: 5.
- [4] JIA K Y, YANG S, CHEN B, et al. Advanced lung adenocarcinoma patient with EGFR exon 20 insertion benefits from high-dose furmonertinib for nine months after progression from mobocertinib: a case report [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (6): 386.
- [5] BURNETT H, EMICH H, CARROLL C, et al. Epidemiological and clinical burden of EGFR exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review [J]. PLoS One, 2021, 16 (3): e0247620.
- [6] OXNARD G R, LO P C, NISHINO M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8 (2): 179-184.
- [7] YANG J C, SEQUIST L V, GEATER S L, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (7): 830-838.

(下转第 133 页)

训兴趣不同 根据数据分析情况, 被调查本科实习护生对虚拟仿真技术静脉穿刺培训期待值较低。而相比于本科实习护生, 大专和中专学历实习护生喜欢虚拟仿真技术静脉穿刺培训的占比明显更大, 且希望医院和学校多组织几次培训活动, 多数人认为有开展必要。本文结果显示, 大专生真人静脉穿刺训练机会更多, 实习前接触虚拟仿真技术的比例较小, 所以虚拟仿真技术对其来说较新颖而有吸引力。本科实习护生则相反, 虚拟仿真技术若没有在接近真实感上超越假人模型, 则难以受到更多本科实习护生的欢迎。实习护生更期待的是能够确切对静脉穿刺有所帮助的训练方式。

3.3.2 期待 VR 技术运用于其他临床护理操作项目 对于虚拟仿真技术, 不同学历实习护生报有期待的仍占多数, 虚拟仿真技术运用于护理临床操作技能培训有相当大的前景, 与徐晓华等^[10]的调查结果相契合。本文结果显示, 虽然被调查本科实习护生中, 喜欢和不喜欢虚拟仿真技术的人数持平, 但 70% 的人仍期待虚拟仿真技术运用于其他临床护理操作培训; 大专学历实习护生近 80% 的人有着同样的期待。被调查的 5 例中专实习护生中全部期待虚拟仿真技术运用于其他的临床护理操作技能训练。

虚拟仿真技术静脉穿刺培训形式新颖, 发展前

景好, 但在虚拟现实方面仍有较大不足, 相较于假人模型训练静脉穿刺无明显优势, 建议加强画面感、真实感和流程的简洁性, 弥补现实的不足。

参考文献

- [1] 尹龙, 张莉, 赵莉, 等. 虚拟仿真技术与创新创业教育深度融合研究 [J]. 实验技术与管理, 2018, 35 (4): 118-120.
- [2] 王志华, 张继红, 曹广胜. 优质实验资源共享环境下的虚拟仿真教学实践 [J]. 实验科学与技术, 2017, 15 (5): 73-76.
- [3] 卢民荣. 基于“互联网+”虚拟技术的实验教学平台研究 [J]. 计算机应用与软件, 2017, 34 (10): 129-135.
- [4] 郝粉娟, 杨惠云, 周西, 等. 虚拟现实技术在我国护理领域中的应用现状 [J]. 护理学杂志, 2015, 30 (13): 111-113.
- [5] 姚春江, 阳能军, 周永涛, 等. 虚拟仿真技术在特种车辆底盘教学中的应用 [J]. 教育教学论坛, 2018 (22): 178-180.
- [6] 赵雪金. 提高静脉穿刺成功率的方法与效果分析 [J]. 现代临床护理, 2005 (1): 63-65.
- [7] 王帅, 卢红梅, 刘有才, 等. 矿业工程化学虚拟仿真实验教学体系的构建 [J]. 实验技术与管理, 2018, 35 (8): 125-128.
- [8] 陈国辉, 刘有才, 刘士军, 等. 虚拟仿真实验教学中心实验教学体系建设 [J]. 实验室研究与探索, 2015, 34 (8): 169-172.
- [9] 林中. VR 技术在航空企业培训中的应用研究 [J]. 人力资源管理, 2018, 7 (1): 75-76.
- [10] 徐晓华, 绳宇, 李真, 等. 中国护士灾害准备度的横断面调查研究 [J]. 中华护理杂志, 2016, 510 (8): 903-908.
- [8] NAIDOO J, SIMA C S, RODRIGUEZ K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: clinical outcomes and response to erlotinib [J]. Cancer, 2015, 121 (18): 3212-3220.
- [9] FDA grants accelerated approval to mobocertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations [EB/OL]. (2021-09-16) [2021-11-02]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-mobocertinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-20>.
- [10] CASTAÑÓN E, MARTÍN P, ROLFO C, et al. Epidermal Growth Factor Receptor targeting in non-small cell lung cancer: revisiting different strategies against the same target [J]. Curr Drug Targets, 2014, 15 (14): 1273-1283.
- [11] FDA. EXKIVITY™ (mobocertinib) capsules, for oral use initial U. S [EB/OL]. (2021-09-16) [2021-11-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215310s000lbl.pdf.
- [12] GONZALVEZ F, VINCENT S, BAKER T E, et al. Mobocertinib (TAK-788): a targeted inhibitor of EGFR exon 20 insertion mutants in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Discov, 2021, 11 (7): 1672-1687.
- [13] ZHANG S, JIN S, GRIFFIN C, et al. Effects of itraconazole and rifampin on the pharmacokinetics of mobocertinib (tak-788), an oral epidermal growth factor receptor inhibitor, in healthy volunteers [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10 (9): 1044-1053.
- [14] NIH. A Study of TAK-788 in adults with non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2016-03-23) [2021-11-05]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02716116?term=NCT02716116&rank=1>.
- [15] ZHOU C, RAMALINGAM S S, KIM T M, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer a phase1/2 open-label nonrandomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7 (12): e214761.
- [16] RIELY G J, NEAL J W, CAMIDGE D R, et al. Activity and safety of mobocertinib (TAK-788) in previously treated non-small cell lung cancer with egfr exon 20 insertion mutations from a phase I/II trial [J]. Cancer Discov, 2021, 11 (7): 1688-1699.
- [17] HIDA T, NISHINO M, YOH K, et al. A phase I dose-escalation study of mobocertinib (TAK-788), an oral tyrosine kinase inhibitor (TKI), in Japanese NSCLC patients [abstract no. 1246P] [J]. Annals of Oncology, 2021, 32 (suppl_5): S949-S1039.
- [18] OU S H I, Lin H M, Hong J L, et al. Comparative effectiveness of mobocertinib and standard of care in patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations: An indirect comparison [J]. 2023, 179: 107186.

(上接第 127 页)