

用于肺癌表皮生长因子受体 20 外显子插入突变的 靶向治疗药物琥珀酸莫博替尼

熊志翔¹, 王志峰², 于静³, 黄璐⁴, 洪怡¹

(1 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065; 2 湖北省英山县人民医院, 黄冈 438700; 3 武汉启瑞药业有限公司, 武汉 430200; 4 广州丹康医药生物有限公司, 广州 510200)

[摘要] 琥珀酸莫博替尼是一种新型、强效的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂。2021年9月15日,美国FDA首次批准琥珀酸莫博替尼上市(商品名:Exkivity),用于治疗携带EGFR 20外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者,其疾病在铂类化疗期间或之后进展。本文对该药物的作用机制、药动学、药效学、临床研究评价、安全性等进行介绍。

[关键词] 莫博替尼;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;20外显子插入突变;非小细胞肺癌;临床研究

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0777-06

Mobocertinib succinate: a novel drug for targeted therapy of lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutation

XIONG Zhi-xiang¹, WANG Zhi-feng², YU Jing³, HUANG Lu⁴, HONG Yi¹

(1 School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2 Yingshan People's Hospital, Hubei Province, Huanggang 438700, China; 3 Wuhan QR Pharmaceuticals Co., Ltd., Wuhan 430200, China; 4 Guangzhou Wellhealth Bio-pharma Co., Ltd., Guangzhou 510200, China)

[Abstract] Mobocertinib succinate is a novel and potent tyrosine kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR). On September 15, 2021, it was approved by U. S. FDA for the first time, and the brand name is Exkivity. It is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 20 insertion mutation, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy. This article introduces the drug's mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical evaluation studies, and safety.

[Key words] mobocertinib; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; exon 20 insertion mutation; non-small cell lung cancer; clinical study

肺癌严重威胁人类生命健康,已成为恶性肿瘤

死亡的主要原因^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的类型,其占肺癌总数的84%,由于临床上大部分NSCLC患者确诊时已属晚期或出现转移性疾病,因此丧失了手术最佳时机^[1-4]。晚期NSCLC患者往往伴随着恶病质出现,身体耐受差,没有有效的治疗手段^[5]。与化疗药相比,近年来肺癌靶向治疗及免疫治疗的应用,使得NSCLC的治疗发生了革命性的变化。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪

[基金项目] 湖北中医药大学“研究生创新基地建设(广州丹康医药生物有限公司研究生工作站)”项目(中医研[2021]24号)

[作者简介] 熊志翔,男,硕士研究生,研究方向:药物制剂新技术与新药研发。E-mail: 1523881732@qq.com。

[通讯作者] 黄璐,男,高级工程师,执业药师,研究方向:新药开发与医药知识产权。E-mail: 47153437@qq.com。洪怡,女,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:药物制剂新技术与新药研发。E-mail: 46447564@qq.com。

氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 如吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼等临床用于 *EGFR* 突变型 NSCLC 的治疗, 显著改善了患者总生存期 (overall survival, OS), 并在缓解率 (response rate, RR) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 方面显示出了更高的疗效, 改善了患者的生活质量^[1,6-10]。

EGFR 基因突变几乎只发生在 18 ~ 21 外显子, 其中约 85% 的突变形式为在第 19 号外显子中的可变缺失 (19del, 约占所有 *EGFR* 突变的 45%) 和在第 21 号外显子中存在的单点突变 L858R (21L858R, 约占所有 *EGFR* 突变的 40%)。*EGFR* 20 外显子插入突变 (*EGFR* exon 20 insertions mutation, *EGFR* Ex20ins) 发生率较低, 约占所有 *EGFR* 突变肺癌的 4% ~ 12%^[11-12]。2021 年 5 月 21 日, 美国 FDA 批准强生生物技术 (Janssen Biotech) 公司的 *EGFR*-MET 双特异性抗体 amivantamab-vmjw (商品名: Rybrevant) 注射液, 用于治疗在接受含铂化疗失败后病情进展、*EGFR* Ex20ins 阳性的转移性 NSCLC 成人患者^[13]。这是美国 FDA 批准的首个针对 *EGFR* Ex20ins 的注射治疗用药物。

琥珀酸莫博替尼 (mobocertinib succinate, 研发代号: TAK-788) 作为一种新型 *EGFR* 抑制剂, 由日本武田 (Takeda) 公司研制。2021 年 9 月 17 日, 美国 FDA 正式批准武田公司的口服琥珀酸莫博替尼胶囊 (规格: 40 mg, 商品名: Exkivity) 上市, 用于携带 *EGFR* Ex20ins 的局部晚期或转移性 NSCLC 患者^[14-16]。这是 *EGFR* Ex20ins 肺癌患者的第二款靶向疗法, 同时也是首款口服治疗药物, 具有重大的意义。其化学结构式见图 1。本文就其作用机制、药动学 (PK)、药效学、临床研究评价、安全性等方面进行介绍。

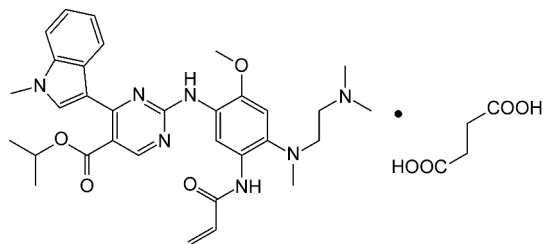


图 1 琥珀酸莫博替尼的化学结构式

1 作用机制

EGFR 广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维

细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面, *EGFR* 信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。当 *EGFR* 发生突变时, *EGFR* 信号通路持续激活, 使得细胞异常增殖。*EGFR* 的突变或异常表达在肿瘤的生长、发展中扮演着重要作用, *EGFR* 发生突变后可导致酪氨酸激酶异常持续活化, 从而造成细胞不受控制地生长而发生癌变^[7]。NSCLC 患者机体中最重要的驱动基因即为 *EGFR*, 相关研究表明, 晚期 NSCLC 患者 *EGFR* 突变率高达 51.4%^[17]。*EGFR* Ex20ins 是驱动突变的集合, 其通常位于 *EGFR* 酪氨酸激酶结构域的 C 螺旋之后, 其发生在约 2% ~ 3% 的 NSCLC 病例中^[12,18]。尽管 *EGFR* Ex20ins 通常具有与常见 *EGFR* 激活突变相同的转化能力, 并被认为是致癌驱动因子, 但由于其激酶结构域的结构被修饰, 绝大部分患者 (除 A763_Y764insFQEA) 未对已上市的第 1 ~ 3 代 TKI 产生较强的临床反应^[16,19-20]。与之前批准的可逆和不可逆 *EGFR* 抑制剂不同, 莫博替尼显示出对结合和失活 *EGFR* Ex20ins 突变体的紧凑 ATP 结合位点的能力, 而大多数化合物都无法接近这种结合位点^[21]。莫博替尼作为一种有效的、选择性、共价的、不可逆的 *EGFR* 抑制剂, 其靶向致癌的 ErbB2/HER2, 后者激活 ErbB2 酪氨酸激酶受体, 随后抑制多巴胺转运活性并调节神经分化、髓鞘形成和突触形成^[22-23]。与野生型 (WT) *EGFR* 相比, 莫博替尼在较低浓度下不可逆的与 *EGFR* Ex20ins 结合, 并抑制 *EGFR* Ex20ins。在体外实验中, 莫博替尼还能抑制 *EGFR* 家族其他成员 (HER2 和 HER4) 和另一种激酶 (BLK) 的活性 (IC_{50} 值 $< 2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 并在体外对 HER2, HER4 和 BLK 的活性产生抑制作用^[19,24]。

2 药动学

莫博替尼主要由 CYP3A4/5 代谢生成 2 种活性代谢物 AP32960 和 AP32914, 这 2 种活性代谢物均与莫博替尼等效, 分别占总摩尔 AUC 的 36% 和 4%。单次和多次给予莫博替尼后, 在 5 ~ 180 mg *qd* (推荐剂量的 0.03 ~ 1.1 倍) 的剂量范围内, 莫博替尼及其 2 种活性代谢产物的 C_{\max} 和 AUC_{0-24h} 与剂量成比例。莫博替尼 160 mg *qd* 连续服用时, 未发现蓄积。其中位吸收达峰时间 (T_{\max}) 为 4 h, 几何平均有效半衰期为 11 ~ 17 h, 平均绝对生物利用度为 37%, C_{\max} 平均值为 $45.8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ 平均值为 $862 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, 食物对莫博替尼的生物利用度无临床意义上的影响, 莫博替尼与低脂饮食一起给药不影

响莫博替尼的血浆 PK^[25-26]。在 0.5 ~ 5.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度范围内,莫博替尼在体外与人血浆蛋白结合呈现出浓度依赖性,莫博替尼、AP32960 和 AP32914 的血浆蛋白结合率分别为 99.3%,99.5% 和 98.6%,其全血与血浆浓度比值(blood to plasma ratio)分别为 0.76,1.2 和 0.71。稳态时莫博替尼的平均表观分布容积(V_{ss}/F)为 3 509 L。稳态时莫博替尼、AP32960 和 AP32914 的平均血浆消除半衰期分别为 18,24 和 18 h,平均表观清除率(CL/F)分别为 138,149 和 159 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 。莫博替尼主要通过粪便排泄,单次口服 160 mg 放射性标记的莫博替尼后,约 76% 在粪便中被回收(约 6% 为原型),约 4% 在尿液中被回收(约 1% 为原型)。AP32960 在粪便和尿液中的回收率占给药剂量的百分比分别为 12% 和 1%。AP32914 在尿液和粪便中均低于检测限值。患者的年龄、体重、种族、性别以及轻至中度肝肾功能不全等因素均对莫博替尼的 PK 无临床意义上的影响^[24,27]。针对轻或中度肾脏损害的患者也不需要调整莫博替尼的给药剂量^[25]。

3 药效学

在培养细胞模型中,莫博替尼抑制由不同 *EGFR Ex20ins* 突变驱动的细胞增殖,其浓度比 WT *EGFR* 抑制浓度低 1.5 ~ 10 倍。莫博替尼对 14 种 *EGFR* 突变具有抑制活性,IC₅₀ 值为 2.7 ~ 22.5 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,而对 WT *EGFR* 的 IC₅₀ 值为 34.5 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[26]。莫博替尼对 *EGFR* 19del 和 21L858R 最有效,其对最常见的 *EGFR Ex20ins* 5 种突变 [NPG, ASV, N771_H773dupNPH (NPH), S768_D770dupSVD (SVD) 和 A763_Y764insFQEA (FQEA)] 等也均具有选择性,其抑制 *EGFR Ex20ins* 的 IC₅₀ 值分别为 4.3, 10.9, 18.1, 22.5 和 11.8 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[19,26]。在动物肿瘤植入模型中,莫博替尼对 *EGFR Ex20ins* NPH 或 ASV 以及对 *EGFR* 19del PC9 的异种移植物均表现出强大的抗肿瘤药效活性^[19,24-26]。此外,莫博替尼在 HER2 exon 20^{YVMA} 同种异体移植和患者来源的异种移植模型中也显示出了很强的抑制活性。在基因工程小鼠模型中,HER2 exon 20^{G776>VC} 肺癌对莫博替尼表现出持续的完全响应,而 HER2 exon 20^{YVMA} 肿瘤仅表现出部分和短暂的响应^[28]。在一项治疗晚期 *EGFR Ex20ins* 的 NSCLC 患者的 I/II 期剂量升级/扩展临床试验(NCT02716116)中,口服莫博替尼显示出了安全有效的抗肿瘤活性以及良好的耐受性。另外,Pacini 等^[29]报道了在一种罕见的被称为

鼻窦鳞状细胞癌(sinonasal squamous cell carcinoma, SNSCC)的头颈癌中发现了复发性 *EGFR* 突变,其探讨了莫博替尼可能用于携带 *EGFR Ex20ins* 的倒置鼻窦乳头状瘤(inverted sinonasal papilloma, ISP)相关 SNSCC 的潜在新治疗选择。

4 临床评价

截至 2022 年 3 月 5 日,莫博替尼用于转移性 NSCLC 治疗的研究进展为:由武田公司在美国获批上市,由 ARIAD 制药公司在我国处于 pre-registration 阶段,在澳大利亚、欧洲、新加坡、加拿大、以色列、土耳其、中国香港地区等处于 III 期临床试验阶段。

莫博替尼的疗效是基于一项开放标签、多中心、非随机的 I/II 期临床试验 (AP32788-15-101, NCT02716116) 的结果,进而被美国 FDA 批准上市的,其试验是在 *EGFR Ex20ins* 突变阳性的转移性或局部晚期 NSCLC 患者中进行评估的,这些患者的疾病在基于铂的化疗中或在基于铂的化疗后进展。该试验分 3 个部分进行:包括第 1A 部分(TAK-788 与培美曲塞/卡铂联合使用的剂量递增)和第 1B 部分(TAK-788 单一疗法、TAK-788 与培美曲塞/卡铂联合使用,并使用洛哌丁胺进行初步的预防腹泻)的剂量递增研究;对 7 个分子和组织学定义的扩展队列(PPP 队列,PPP 表示接受了以铂为基础的化疗,platinum-pretreated patients)的扩展研究;以及一项评估莫博替尼活性的 EXCLAIM 队列的延长研究,评估先前接受局部晚期或转移性 *EGFR Ex20ins* 阳性 NSCLC 患者应用莫博替尼(160 mg, qd)治疗的活性。剂量递增研究推荐的 II 期临床试验剂量为 160 mg, qd。28 例具有 *EGFR ex20ins* 突变的 NSCLC 患者以 160 mg qd 剂量接受治疗,客观缓解率(overall response rate, ORR)为 43% (95% CI: 24% ~ 63%),疾病控制率(disease control rate, DCR)为 86% (95% CI: 67% ~ 96%),中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 7.3 个月(95% CI: 4.4 ~ 15.6)^[27,30]。患者有组织学或细胞学证实的局部晚期或转移性疾病(III B 或 IV 期临床试验),以及根据检测显示存在 *EGFR Ex20ins* 突变。在有效人群中(有效人群由携带有 *EGFR Ex20ins* 突变的 114 例患者组成),通过使用肿瘤组织(87%)、血浆(5%)或其他样本[如胸腔积液(8%)]的检测来确定 *EGFR Ex20ins* 突变状态,结果显示 75% 的患者 *EGFR Ex20ins* 突变阳性,14% 的患者没有发现 *EGFR Ex20ins* 突变,11% 的患者没有产生可报告的结果。

PPP 队列包括 *EGFR Ex20ins* 阳性的 mNSCLC 患者既往接受含铂化疗治疗,他们在剂量递增部分($n = 6$)、扩展队列 1($n = 22$)和 EXCLAIM 队列($n = 86$)中接受莫博替尼口服治疗(160 mg, *qd*),直至疾病进展或无法耐受毒性。EXCLAIM 队列包括 96 例患者(因 10 例患者无既往接受含铂化疗治疗,被排除在 PPP 队列之外)。PPP 队列和 EXCLAIM 队列的人口学和基线特征相似,中位年龄(范围)分别为 60 岁(27 ~ 84 岁)和 59 岁(27 ~ 80 岁);大多数患者是女性[75 (66%) 和 62 (65%)]和从不吸烟者[81 (71%) 和 70 (73%)]。在 PPP 队列和 EXCLAIM 队列中,分别有 68 例(60%)和 66 例(69%)亚洲人;3 例(3%)和 2 例(2%)黑人或非裔美国人;42 例(37%)和 28 例(29%)白人;1 例(1%)和 0 例未报告种族;113 例(99%)和 95 例(99%)报告了西班牙裔或拉丁裔;1 例(1%)和 1 例(1%)报告了非西班牙裔或拉丁裔。在 PPP 队列中,先前的系统抗肿瘤方案的中位数为 2 次,而在 EXCLAIM 队列中,中位数为 1 次。大约 1/3[40 (35%) 和 33 (34%)]的患者有基线脑转移。在数据截止时,PPP 队列中的 26 例患者(23%)和既往治疗的中位数为 2 次队列中的 25 例患者(26%)仍在接受莫博替尼治疗,中位(范围)治疗时间分别为 7.4 (0.0 ~ 34.0) 个月和 6.8 (0.0 ~ 18.8) 个月。中位(范围)随访分别为

14.2 (0.7 ~ 35.8) 个月和 13.0 (0.7 ~ 18.8) 个月。主要疗效指标为 ORR,按实体瘤疗效评价标准(RECIST v1.1)进行盲态独立中心评估(blinded independent central review, BICR)。其他疗效结果测量包括 BICR 的缓解持续时间(duration of overall response, DOR)。根据 IRC 评估,96 例患者(84%)的靶病变直径总和较基线减少。PPP 队列经独立审查委员会(IRC)评估确认的 ORR 为 28% (95% CI: 20% ~ 37%),疾病控制率(DCR)为 78% (95% CI: 69% ~ 85%),有效中位时间为 1.9 个月(95% CI: 1.8 ~ 3.6),中位 DOR 为 17.5 个月(95% CI: 7.4 ~ 20.3;59% 的患者缓解时间在半年以上),中位 PFS 为 7.3 个月(95% CI: 5.5 ~ 9.2)。经研究人员评估确认的 ORR 为 35% (95% CI: 26% ~ 45%),中位 DOR 为 11.2 个月(63% 的患者观察到的反应持续时间超过 6 个月),中位 PFS 为 7.3 个月(95% CI: 5.6 ~ 8.8)。与历史护理标准(二线多西他赛;ORR: 14%;DOR: 5.6 ~ 6.2 月)和肿瘤免疫治疗(ORR: 0% ~ 25%;DOR: 未报道)相比,莫博替尼的有效率和 DOR 更好。研究人员和 IRC 对抗肿瘤活性的评估是一致的^[31]。此外,根据 2021 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会公布的数据,莫博替尼在 PPP 和 EXCLAIM 队列中显示出对 *EGFR Ex20ins* 突变 mNSCLC 患者具有临床获益且安全性可控^[32],见表 1。

表 1 莫博替尼在 PPP 和 EXCLAIM 队列中对 *EGFR Ex20ins* 突变 mNSCLC 患者临床获益

研究内容	PPP ($n = 114$)	EXCLAIM ($n = 96$)
中位随访/个月	14.2	13.0
ORR/ n (%) [95% CI] (IRC)	32(28) [20 ~ 37]	24(25) [17 ~ 35]
研究人员	40(35) [26 ~ 45]	31(32) [23 ~ 43]
中位 DOR/个月 [95% CI] (IRC)	17.5 [7.4 ~ 20.3]	NE [5.6 ~ NE]
研究人员	11.2 [5.6 ~ NE]	11.2 [7.0 ~ NE]
中位 PFS/个月 [95% CI] (IRC)	7.3 [5.5 ~ 9.2]	7.3 [5.5 ~ 9.1]
中位 OS/个月 [95% CI]	24.0 [14.6, 28.8]	NE [13.1, NE]
6 个月 OS 率/%	87	87
12 个月 OS 率/%	70	69

NCT04129502 是一项随机、开放标签、平行分配的 III 期临床研究 (TAK-788-3001; EXCLAIM 2),其与以铂类为基础的化疗相比,莫博替尼作为一线治疗对 *EGFR Ex20ins* 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者(预计 $n = 318$)的疗效。这项临床试验在美国、欧洲和亚洲进行,主要终点是 PFS。参与者将被随机分配到 2 个治疗组中:莫博替尼组(A

组)、铂类化疗组(B组)。参与者将在 A 组口服莫博替尼胶囊,在 B 组静脉注射培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂,直到参与者经历 IRC 评估的进展性疾病(progressive disease, PD)、不可耐受毒性或其他停药标准。在记录 IRC 评估的 PD 后,B 组的参与者可能交叉至 A 组治疗。如果仍有临床疗效的证据,研究人员可自行决定并经申办方批准,在 PD 后

继续使用 A 组或 B 组进行随机治疗。参与本研究的总时间为最后 1 例参与者随机分组后 3 年。参与者将多次到诊所就诊并进行随访,以了解生存情况、后续抗肿瘤治疗、后续疾病评估结果,直到后续抗肿瘤治疗的疾病进展,受试者在最后 1 例受试者被随机分配到研究中后的 3 年内和最后 1 剂研究药物安全随访后的 30 d 内报告健康状况。这项 III 期临床研究预计将于 2024 年 11 月完成^[33]。

5 安全性

莫博替尼的安全性以及不良事件(AE)的发生程度与其他 EGFR TKI 相当,主要表现为胃肠道和皮肤不良反应。256 例患者口服 160 mg *qd* 莫博替尼,包括 NCT02716116 临床研究中的 114 例 EGFR *Ex20ins* 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者以及其他实体瘤患者。48% 的患者口服了 6 个月或更长时间,12% 患者口服 1 年以上。最常见(>20%) 的不良反应是腹泻、皮疹、恶心、口炎、呕吐、食欲下降、甲沟炎、疲劳、皮肤干燥和肌肉骨骼疼痛。最常见(≥2%) 的 3 级或 4 级实验室异常包括淋巴细胞减少、淀粉酶增加、脂肪酶增加、钾减少、血红蛋白减少、肌酐增加和镁减少^[15]。至少有 20% 先前接受铂类化学治疗治疗的患者应用莫博替尼时发生与治疗相关的 AE,包括腹泻(90%)、皮疹(45%)、甲沟炎(34%)、恶心(32%)、食欲下降(32%)、皮肤干燥(30%)和呕吐(30%)。在 5% 或以上的患者中发生的治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAE)包括腹泻(21%)。17% 的患者因 AE 停药。

强 CYP3A 抑制剂伊曲康唑和诱导剂利福平显著影响莫博替尼及其活性代谢物的 PK,因此不建议将莫博替尼与中度和重度 CYP3A 抑制剂或诱导剂合用^[34]。

6 小结

莫博替尼曾获得美国 FDA 优先审查(priority review)、突破性治疗(breakthrough therapy)、加速批准(accelerated approval)和孤儿药认定(orphan drug designation)。其中用于携带 EGFR *Ex20ins* 的局部晚期或转移性 NSCLC 患者治疗的适应证在加速批准途径下获得美国 FDA 批准上市,是基于莫博替尼 I/II 期临床试验(NCT02716116)中验证临床获益的数据。莫博替尼是继 2021 年 5 月 Rybrevant 获批上市后,仅隔 4 个月迎来的第 2 款靶向 EGFR *Ex20ins* 治疗药物,也是目前首个和唯一获批的专门

针对 EGFR *Ex20ins* 的口服小分子疗法,Cortellis 数据库预测 Exkivity 在 2025 年度的销售额为 1.78 亿美元。原研公司的莫博替尼药物化合物的核心专利为 WO2015195228A1^[35],涉及用于调节包括突变 EGFR 和突变 HER2 激酶活性的杂芳基化合物,其中国同族为母案 CN201580044040.9(申请日:2015 年 5 月 13 日,已授权)及分案 CN201910795310.X(处于实质审查中)。武田公司的琥珀酸莫博替尼胶囊于 2021 年 7 月以化药 1 类进口药在我国提交上市注册申请。该药物为目前二线治疗携带 EGFR *Ex20ins* 的局部晚期或转移性 NSCLC 患者提供了新的治疗选择。

[参 考 文 献]

- [1] MAJEED U, MANOCHAKIAN R, ZHAO YJ, *et al.* Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14: 108.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] HERBST RS, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446–454.
- [4] CRINÒ L, WEDER W, MEERBEECK JV, *et al.* Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v103–v115.
- [5] KRIS MG, JOHNSON BE, BERRY LD, *et al.* Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs[J]. *JAMA*, 2014, 311(19): 1998–2006.
- [6] HIRSCH FR, SUDA K, WIENS J, *et al.* New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10048): 1012–1024.
- [7] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121–128.
- [8] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239–246.
- [9] SEQUIST LV, YANG JC, YAMAMOTO N, *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327–3334.
- [10] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113–125.
- [11] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 958–967.
- [12] YASUDA H, KOBAYASHI S, COSTA DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): e23–e31.
- [13] U. S. FDA. FDA grants accelerated approval to amivantamab-vm-

- ju for metastatic non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2021 - 05 - 21) [2022 - 02 - 25]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-amivantamab-vmjw-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
- [14] IMRAN M, KHAN SA, ALSHAMMARI MK, *et al.* Discovery, development, inventions, and patent trends on mobocertinib succinate: the first-in-class oral treatment for NSCLC with EGFR Exon 20 insertions[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1938.
- [15] U. S. FDA. FDA grants accelerated approval to mobocertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations [EB/OL]. (2021 - 09 - 16) [2022 - 02 - 25]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-mobocertinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-20>.
- [16] GONZALVEZ F, VINCENT S, BAKER TE, *et al.* Mobocertinib (TAK-788): a targeted inhibitor of EGFR exon20 insertion mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1672 - 1687.
- [17] RIESS JW, GANDARA DR, FRAMPTON GM, *et al.* Diverse EGFR Exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1560 - 1568.
- [18] REMON J, HENDRIKSL EL, CARDONA AF, *et al.* EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: a new history begins[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 90: 102105.
- [19] YASUDA H, PARK E, YUN CH, *et al.* Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(216): 216ra177.
- [20] JANNE PA, NEAL JW, CAMIDGE DR, *et al.* Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 9007.
- [21] DOEBELE RC, RIELY GJ, SPIRA AI, *et al.* First report of safety, PK, and preliminary antitumor activity of the oral EGFR/HER2 exon 20 inhibitor TAK-788 (AP32788) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 9015.
- [22] VASCONCELOS PENS, KOBAYASHI IS, KOBAYASHI SS, *et al.* Preclinical characterization of mobocertinib highlights the putative therapeutic window of this novel EGFR inhibitor to EGFR exon 20 insertion mutations[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(3): 100105.
- [23] KAMEL J, MEEDER N, CUELLAR S, *et al.* Severe psychiatric symptoms in a patient with EGFR Exon-20 insertion mutation receiving mobocertinib: a case report [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(11): 100241.
- [24] U. S. FDA. EXKIVITY™ (mobocertinib) capsules for oral use [EB/OL]. (2021 - 09 - 16) [2022 - 02 - 25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215310s000lbl.pdf.
- [25] ZHANG S, JIN S, GRIFFIN C, *et al.* Single-dose pharmacokinetics and tolerability of the oral epidermal growth factor receptor inhibitor mobocertinib (TAK-788) in healthy volunteers: low-fat meal effect and relative bioavailability of 2 capsule products[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(9): 1028 - 1043.
- [26] ZHANG SS, ZHU VW. Spotlight on mobocertinib (TAK-788) in NSCLC with EGFR Exon 20 insertion mutations[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 61 - 65.
- [27] RIELY GJ, NEAL JW, CAMIDGE DR, *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 phase1/2trial[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1688 - 1699.
- [28] HAN H, LI S, CHEN T, *et al.* Targeting HER2 Exon 20 insertion-mutant lung adenocarcinoma with a novel tyrosine kinase inhibitor mobocertinib[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5311 - 5324.
- [29] PACINI L, CABAL VN, HERMSEN MA, *et al.* EGFR Exon 20 insertion mutations in sinonasal squamous cell carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 394.
- [30] RIELY G, NEAL JW, CAMIDGE DR. 1261MO updated results from a phase I/II study of mobocertinib (TAK-788) in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (exon20ins) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4): S815 - S816.
- [31] ZHOU CC, RAMALINGAM SS, KIM TM, *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 phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): e214761.
- [32] RAMALINGAM SS, ZHOU CC, KIM TM, *et al.* Mobocertinib (TAK-788) in EGFR exon 20 insertion (ex20ins) + metastatic NSCLC (mNSCLC): Additional results from platinum-pretreated patients (pts) and EXCLAIM cohort of phase 1/2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9014.
- [33] ClinicalTrials.gov. TAK-788 as first-line treatment versus platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 20 insertion mutations (NCT04129502) [EB/OL]. (2019 - 10 - 16) [2022 - 03 - 26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129502?term=NCT04129502&draw=2&rank=1>.
- [34] 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.
- [35] HUANG WS, GONG YJ, LI F, *et al.* Heteroaryl compounds for kinase inhibition: WO,2015195228A1 [P]. 2015 - 05 - 13.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-09-19