



TITOLO DELLO STUDIO	Studio osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico per valutare la sicurezza e l'efficacia di mobocertinib nel carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico pretrattato con mutazione dell'esone 20 dell'EGFR.
	Prof. Lorenzo Antonuzzo Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze
RAZIONALE DELLO STUDIO	<p>Il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) rimane il tumore più mortale al mondo [1]. Le mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) sono rilevate approssimativamente nel 40% dei pazienti asiatici e nel 10-15% dei pazienti caucasici affetti da NSCLC avanzato con istotipo adenocarcinoma [2]. Le delezioni dell'esone 19 (42-50%) e la mutazione puntiforme L858R nell'esone 21 (33-42%) sono le mutazioni attivanti EGFR più comuni riscontrate nel NSCLC [3,4]. Le comuni mutazioni di EGFR sono predittrici di risposta agli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e, di conseguenza in seguito ai risultati dello studio di fase 3 FLAURA, osimertinib è attualmente la terapia standard per i pazienti non trattati in precedenza con NSCLC avanzato e con delezioni dell'esone 19 o mutazione L858R [5]. Altre mutazioni di EGFR chiamate "mutazioni non comuni" sono circa il 10-15% e colpiscono principalmente gli esoni 18-21 [6]. Tra le mutazioni non comuni sono state frequentemente riportate le mutazioni puntiformi G719X (esone 18), L861Q (esone 21), S768I (esone 20) e le inserzioni dell'esone 20 [7,8]. Le inserzioni dell'esone 20 (ex20ins) rappresentano una nicchia nel panorama delle mutazioni EGFR non comuni rappresentando il 1-2% di incidenza [9]. Nonostante l'efficacia dei TKI di seconda generazione evidenziata nelle mutazioni di sostituzione, le inserzioni dell'esone 20 non hanno visto risultati simili, mostrando al contrario resistenza ai TKI di prima generazione [10]. Pertanto, le ex20ins mostrano una prognosi peggiore rispetto ad altre mutazioni EGFR quando trattate con TKI e anche con TKI di terza generazione, orientando quindi la scelta del trattamento sulla chemioterapia a base di platino [11-14]. Mobocertinib (TAK-788) è un nuovo TKI orale specificamente progettato per colpire le mutazioni ex20ins e ERBB2. Lo studio di fase I/II e la coorte di estensione dello studio di fase II (EXCLAIM) hanno valutato mobocertinib 160 mg per via orale una volta al giorno in 114 pazienti pretrattati con platino (PPP) (nella coorte EXCLAIM, sono stati inclusi 96 pazienti in totale), con NSCLC avanzato ed esone 20ins+ di EGFR. L'età media era di 60 e 59 anni, i pazienti erano</p>



	<p>principalmente donne (66% e 65%) e asiatici (60% e 69%); sono stati ammessi i pazienti sottoposti da 1 a 4 precedenti linee di terapie. Il tasso di risposta obiettiva confermato centralmente (ORR) che era l'endpoint primario per la coorte PPP, era del 28%; la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata di 7,3 mesi e la durata della risposta (DOR) è stata di 17,5 mesi. Allo stesso modo, nella coorte EXCLAIM l'ORR confermato dalla valutazione IRC era del 23%. Tali risultati nell'ORR sono stati confermati nell'analisi dei sottogruppi (asiatici/non asiatici, precedente immunoterapia/non o TKI/non). I risultati su sicurezza e tollerabilità hanno mostrato un'alta frequenza di eventi avversi gastrointestinali (AEs) con una prevalenza di diarrea (91%) anche di grado ≥ 3 (21%). Altri eventi avversi includono rash (45%), paronichia (38%), diminuzione dell'appetito (35%), nausea (34%), pelle secca (31%) e vomito (30%). 17 (4%) pazienti hanno interrotto definitivamente a causa principalmente di diarrea [15]. Attualmente è in corso lo studio di fase III EXCLAIM 2 per valutare l'efficacia di mobocertinib in prima linea di trattamento per i pazienti con NSCLC con Exon20+ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04129502).</p> <p>Mobo-Real è uno studio osservazionale con un intento descrittivo. Sulla base della letteratura precedente, lo studio Mobo-Real mira a descrivere l'uso di mobocertinib nella popolazione italiana pretrattata affetta da NSCLC avanzato e con mutazione dell'esone 20 dell'EGFR.</p>
OBIETTIVI	<p>Endpoint primari:</p> <ul style="list-style-type: none">• Epidemiologia: valutazione delle diverse varianti delle inserzioni dell'esone 20 di EGFR nella popolazione italiana;• Sicurezza e tollerabilità: incidenza di eventi avversi correlati al trattamento (TRAE), AE e SAE in una popolazione reale;• Efficacia: per valutare in una popolazione reale, non selezionata, ORR, tasso di controllo della malattia (DCR), durata della risposta (DOR) e tempo alla progressione (TTP). <p>Endpoint secondari:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sopravvivenza complessiva (OS)• Sopravvivenza libera da progressione (PFS) Correlazione tra esito e caratteristiche cliniche (età, sesso, storia di fumo, comorbidità, sedi metastatiche/carico di malattia, ECOG PS, trattamenti precedenti)• Descrizione dell'esito e delle caratteristiche biologiche (tipo di mutazione)



	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione della percentuale di pazienti in trattamento a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio. <p>Identificazione di un sottogruppo di pazienti che beneficiano del trattamento.</p>
DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Mobo-Real è uno studio italiano, multicentrico (che coinvolge tutte le Unità Oncologiche italiane che arruolano i pazienti nel Programma di richiesta del paziente individuale-IPRP), osservazionale, retrospettivo e prospettico, che arruola pazienti eleggibili con NSCLC avanzato precedentemente trattati che presentino l'inserzione dell'esone 20 di EGFR.</p> <p>Essendo uno studio osservazionale, il trattamento deve essere/essere stato eseguito secondo la pratica clinica e le linee guida nazionali e internazionali, indipendentemente dall'inclusione nello studio.</p>
POPOLAZIONE ARRUOLATA	<p>La popolazione dello studio comprende tutti i pazienti eleggibili affetti da NSCLC avanzato con EGFR esone20ins, dopo la progressione a un precedente trattamento sistemico, arruolati nell'IPRP. Il trattamento deve essere/essere stato eseguito secondo la pratica clinica e le linee guida nazionali e internazionali, indipendentemente dall'inclusione nello studio.</p> <p>Lo studio includerà tutti i centri italiani coinvolti nell'IPRP con un campione stimato di 50 pazienti. La durata dell'iscrizione è di 12 mesi, con un follow-up aggiuntivo di 30 mesi.</p>
TIMING	<p>La durata dell'arruolamento è di 12 mesi e ulteriori 30 mesi di follow-up di sopravvivenza in base ai dati di OS della coorte PPP.</p>
STIMA DEL CAMPIONE	<p>Come endpoint primario utilizziamo il tasso di pazienti con risposta clinica completa o parziale, risposta globale (OR) e allo stesso modo pazienti che raggiungeranno il controllo della malattia (DC). Il trattamento dovrebbe determinare un ORR e un tasso di DCR di circa il 28% e il 78% rispettivamente secondo la letteratura. La dimensione del campione stimata ammonta a 50 pazienti, in base alla rarità della mutazione ex20ins+ e ai tempi stimati per l'arruolamento.</p>
ANALISI STATISTICA	<p>I dati demografici e clinici, le caratteristiche della malattia e del trattamento, la sicurezza e l'esposizione al trattamento saranno analizzati utilizzando statistiche descrittive. L'ORR dell'endpoint primario è definito come il tasso di risposte cliniche complete e parziali e il DCR definisce come percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, una risposta parziale e una malattia</p>



stabile, entrambi secondo i criteri RECIST 1.1. Verrà eseguita un'analisi descrittiva dei fattori clinico-patologici associati alla risposta. I confronti statistici per le variabili categoriali verranno eseguiti utilizzando il test X². I punti finali del tempo per l'evento saranno descritti dalle curve di Kaplan-Mayer. Le distribuzioni di sopravvivenza per specifici sottogruppi di pazienti saranno valutate con il log-rank test. Un p-value di 0,05 o inferiore sarà considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi saranno corrette per test multipli quando appropriato e messe alla prova con una modellazione multivariata completa.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021, n/a, doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Rosell, R.; Moran, T.; Queralt, C.; Porta, R.; Cardenal, F.; Camps, C.; Majem, M.; Lopez-Vivanco, G.; Isla, D.; Provencio, M.; et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009, 361, 958–967, doi:10.1056/NEJMoa0904554.
3. Shigematsu, H.; Takahashi, T.; Nomura, M.; Majmudar, K.; Suzuki, M.; Lee, H.; Wistuba, I.I.; Fong, K.M.; Toyooka, S.; Shimizu, N.; et al. Somatic Mutations of the HER2 Kinase Domain in Lung Adenocarcinomas. *Cancer Research* 2005, 65, 1642 LP – 1646, doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-4235.
4. Murray, S.; Dahabreh, I.J.; Linardou, H.; Manoloukos, M.; Bafaloukos, D.; Kosmidis, P. Somatic Mutations of the Tyrosine Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor and Tyrosine Kinase Inhibitor Response to TKIs in Non-Small Cell Lung Cancer: An Analytical Database. *Journal of Thoracic Oncology* 2008, 3, 832–839, doi:<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818071f3>.
5. Soria, J.-C.; Ohe, Y.; Vansteenkiste, J.; Reungwetwattana, T.; Chewaskulyong, B.; Lee, K.H.; Dechaphunkul, A.; Imamura, F.; Nogami, N.; Kurata, T.; et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017, 378, 113–125, doi:10.1056/NEJMoa1713137.
6. Evans, M.; O'Sullivan, B.; Smith, M.; Hughes, F.; Mullis, T.; Trim, N.; Taniere, P. Large-Scale EGFR Mutation Testing in Clinical Practice: Analysis of a Series of 18,920 Non-Small Cell Lung Cancer Cases. *Pathology and Oncology Research* 2019, 25, 1401–1409, doi:10.1007/s12253-018-0460-2.



7. Zhang, Y.; Wang, Z.; Hao, X.; Hu, X.; Wang, H.; Wang, Y.; Ying, J. Clinical Characteristics and Response to Tyrosine Kinase Inhibitors of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 2017, 29, 18–24, doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.03.
8. Xu, J.; Jin, B.; Chu, T.; Dong, X.; Yang, H.; Zhang, Y.; Wu, D.; Lou, Y.; Zhang, X.; Wang, H.; et al. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Real-World Study in China. *Lung Cancer* 2016, 96, 87–92, doi:10.1016/j.lungcan.2016.01.018.
9. Riess, J.W.; Gandara, D.R.; Frampton, G.M.; Madison, R.; Peled, N.; Bufill, J.A.; Dy, G.K.; Ou, S.-H.I.; Stephens, P.J.; McPherson, J.D.; et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2018, 13, 1560–1568, doi:10.1016/j.jtho.2018.06.019.
10. Oxnard, G.R.; Lo, P.; Nishino, M.; Dahlberg, S.; Lindeman, N.I.; Butaney, M.; Jackman, D.M.; Johnson, B.E.; Jänne, P.A. Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions. *Journal of Thoracic Oncology* 2013, 8, 179–184, doi:10.1097/JTO.0b013e3182779d18.Natural.
11. Tu, H.-Y.; Ke, E.-E.; Yang, J.-J.; Sun, Y.-L.; Yan, H.-H.; Zheng, M.-Y.; Bai, X.-Y.; Wang, Z.; Su, J.; Chen, Z.-H.; et al. A Comprehensive Review of Uncommon EGFR Mutations in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* 2017, 114, 96–102, doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.005.
12. Fang, W.; Huang, Y.; Hong, S.; Zhang, Z.; Wang, M.; Gan, J.; Wang, W.; Guo, H.; Wang, K.; Zhang, L. EGFR Exon 20 Insertion Mutations and Response to Osimertinib in Non-Small-Cell Lung Cancer. *BMC cancer* 2019, 19, 595, doi:10.1186/s12885-019-5820-0.
13. Wu, J.Y.; Yu, C.J.; Chang, Y.C.; Yang, C.H.; Shih, J.Y.; Yang, P.C. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors on “Uncommon” Epidermal Growth Factor Receptor Mutations of Unknown Clinical Significance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 2011, 17, 3812–3821, doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3408.
14. Sequist, L. v.; Besse, B.; Lynch, T.J.; Miller, V.A.; Wong, K.K.; Gitlitz, B.; Eaton, K.; Zacharchuk, C.; Freyman, A.; Powell, C.; et al. Neratinib, an Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: Results of a Phase II Trial in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal*



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE
E CLINICA

of Clinical Oncology 2010, 28, 3076–3083, doi:10.1200/JCO.2009.27.9414.

15. Zhou C, IASLC 2020 World Conference on Lung Cancer <https://www.takedaoncology.com/media/news-media/news-releases/Takeda-Presents-Updated-Results-for-Mobocertinib-Further-Sub-12031/> last access 21/may/2021