

LAZERTINIB para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Lorena Vidal Gil.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

Lazertinib, comercializado bajo el nombre de Lazclude®, recibió en agosto de 2024 la aprobación por parte de la FDA para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en combinación con el anticuerpo monoclonal amivantamab (1).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas con variante de receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR, por sus siglas en inglés) se asocia con una alta tasa de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (2). El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR es considerado el tratamiento farmacológico de primera línea frente este tipo de cáncer (3). Sin embargo, la mayoría de los pacientes acaban desarrollando resistencia al fármaco, lo que hace esencial la búsqueda de nuevos tratamientos.

El lazertinib, un fármaco de tercera generación de inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del EGFR posee una mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica que los tratamientos de primera generación, mejorando así la eficacia clínica en aquellos pacientes con metástasis cerebral (3). Esta molécula se dirige a la variante T790 positiva con deleciones en el exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 L858R (1,2,4).

Experimentos *in vitro*, en líneas celulares de cáncer de pulmón, muestran que el lazertinib actúa sobre la fosforilación de EGFR, AKT y ERK siendo capaz de inducir apoptosis en las líneas celulares mutantes de EGFR. Estos estudios revelaron que la principal vía metabólica

de esta molécula es la conjugación de glutatión por glutatión S-transferasa M1, mientras que la metabolización mediante CYP3A4 presenta un papel secundario. Además, las principales vías de excreción del fármaco son por bilis y heces según han revelado estudios en ratones (4).

En el estudio de fase I/II LASER201, el lazertinib se relacionó con una tasa media de supervivencia de 38,9 meses en pacientes previamente tratados con fármacos de primera generación y de 26 meses en pacientes con metástasis asintomática en el SNC (2). El estudio clínico en fase III, internacional, aleatorizado y doble ciego evaluó el tratamiento conjunto de lazertinib y amivantamab, monoterapia con amivantamab y monoterapia con lazertinib con una ratio 2:1:1. Los datos demostraron gran actividad antitumoral en pacientes *naïve* o que habían sido tratados previamente con el fármaco osimertinib. La media de supervivencia en la combinación farmacológica fue de 27.3 meses frente a 16.6 meses en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con monoterapia (2).

Los ensayos realizados en pacientes muestran que la concentración plasmática máxima se alcanza a las 2-4 horas tras el tratamiento y que la vida media de esta molécula es 64,7 horas (3). Los efectos secundarios más comunes reportados fueron eventos tromboembólicos venosos, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis,

erupción cutánea grave que incluye dermatitis acneiforme, reacciones adversas oculares y daño fetal (1). Los comprimidos de Lazcluze® se administran por vía oral una vez al día, con o sin alimentos y se recomienda la anticoagulación profiláctica durante los primeros cuatro meses de tratamiento (1).

Bibliografía

1. <https://www.drugs.com/history/lazcluze.html>
2. Hong, M. H., Choi, Y. J., Ahn, H. K., Lim, S. M., Keam, B., Kim, D. W., Kim, T. M., Youk, J., Kim, Y. J., Hwang, S., Kim, S., Kim, J. W., Kim, H. R., & Kang, J. H. (2024). Lazertinib in EGFR-Variant Non-Small Cell Lung Cancer With CNS Failure to Prior EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA oncology*, 10(10), 1342–1351. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.2640>
3. Chul Cho, B., Han, J. Y., Hyeong Lee, K., Lee, Y. G., Kim, D. W., Joo Min, Y., Kim, S. W., Kyung Cho, E., Kim, J. H., Lee, G. W., Sook Lee, S., Lee, N., Young Wang, J., Park, H., & Ahn, M. J. (2024). Lazertinib as a frontline treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up results from LASER201. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 190, 107509. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107509>
4. Dhillon S. (2021). Lazertinib: First Approval. *Drugs*, 81(9), 1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01533-x>.
5. Cho, B. C., Lu, S., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J. S., Lee, S. H., Ostapenko, Y., Danchaivijitr, P., Liu, B., Alip, A., Korbenfeld, E., Mourão Dias, J., Besse, B., Lee, K. H., Xiong, H., How, S. H., Cheng, Y., Chang, G. C., Yoshioka, H., ... MARIPOSA Investigators (2024). Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The New England journal of medicine*, 391(16), 1486–1498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614>