

## 第3代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂拉泽替尼研究进展

黄璐<sup>1</sup>, 罗梦玉<sup>2</sup>, 王志峰<sup>3</sup>, 洪怡<sup>2</sup>

(1 广州丹康医药生物有限公司, 广州 510200; 2 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065;

3 湖北省英山县人民医院, 黄冈 438700)

**[摘要]** 拉泽替尼是一款高效、口服、不可逆的第3代表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI), 2021年1月18日, 韩国食品药品安全处(MFDS)首次批准拉泽替尼用于治疗先前接受过EGFR-TKI治疗的EGFR T790M突变阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。本文就其作用机制、药动学、药效学、临床研究、安全性评价等方面信息进行介绍。

**[关键词]** 拉泽替尼; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌; 临床研究; T790M突变

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)13-1302-07

## The research progress of lazertinib: a third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

HUANG Lu<sup>1</sup>, LUO Meng-yu<sup>2</sup>, WANG Zhi-feng<sup>3</sup>, HONG Yi<sup>2</sup>

(1 Guangzhou Wellhealth Bio-pharma Co., Ltd., Guangzhou 510200, China; 2 School of Pharmacy,

Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 3 The People's Hospital of

Yingshan, Huanggang 438700, China)

**[Abstract]** Lazertinib is a highly effective, oral and irreversible third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). On January 18, 2021, the Korea Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) first approved lazertinib for the treatment of patients with EGFR T790M mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer, who previously received EGFR-TKI treatment. This article introduces lazertinib's mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical research, safety evaluation, etc.

**[Key words]** lazertinib; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; non-small cell lung cancer; clinical study; T790M mutation

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种具有胞内酪氨酸激酶结构的跨膜蛋白, 经配体激活后形成二聚体, 并激活其酪氨酸激酶活性, 发生自身磷酸化, 导致一系列级联反应, 而这些反应与肿瘤细胞的增殖和存活密切相关<sup>[1]</sup>。

EGFR过表达或活性增强会促进癌症发展, EGFR在大多数实体肿瘤中过表达, 是肿瘤发生的驱动因素, 在肺癌、乳腺癌和胶质母细胞瘤中较为常见<sup>[2]</sup>。肺癌是目前发病率最高的癌症, 也是导致癌症患者死亡的主要原因, 每年约有180万人死亡, 目前非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的85%<sup>[3-4]</sup>。EGFR突变型NSCLC是一种独特的肺癌亚型, 在亚洲约有50%的NSCLC患者携带EGFR突变<sup>[5-6]</sup>。

EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是治疗EGFR突变NSCLC的一线药物。

**[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]** 黄璐, 男, 高级工程师, 主要从事药品与医疗器械开发以及生物医药知识产权工作。E-mail: 47153437@qq.com。

**[通讯作者]** 洪怡, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为药物制剂新技术与新药研发。E-mail: 46447564@qq.com。

第1代 EGFR-TKI(如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)以及第2代 EGFR-TKI(如阿法替尼、达克替尼)的临床应用,显著提高了晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的生存率,但也产生了耐药性,大约 50% ~ 60% 的患者发生了 EGFR T790M 突变<sup>[6]</sup>。第3代 EGFR-TKI(如奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼等)是专门针对 EGFR T790M 突变而设计的,其对 EGFR T790M 突变比 EGFR 野生型更有选择性,均可用于 EGFR T790M 突变 NSCLC 的治疗<sup>[7-8]</sup>。

拉泽替尼(lazertinib,研发代号:GNS-1480,YH-25448)是一种强效、可供口服、可突破血脑屏障、不可逆的第3代 EGFR-TKIs<sup>[9-10]</sup>,由柳韩洋行(Yuhan Corporation)和杨森生物科技(Janssen Biotech)公司合作开发,其化学结构式见图1。拉泽替尼靶向 T790M 突变,治疗 EGFR 突变的 19 号外显子缺失突变(Ex19del)和 21 号外显子 L858R 点突变(L858R),而不针对 EGFR 野生型。2021 年 1 月,拉泽替尼片首次在韩国获得批准上市,规格为 80 mg·片<sup>-1</sup>,商品名为 Leclaza,临床用于此前接受过 EGFR-TKIs 治疗的局部晚期或转移性 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的治疗<sup>[11-13]</sup>。该药的推荐剂量为 240 mg(3 片, qd),服用时间不受饮食影响,持续服用直到疾病进展或出现无法接受的毒性<sup>[11]</sup>。本文就其作用机制、药动学、药效学、临床研究、安全性评价等方面的信息进行介绍。

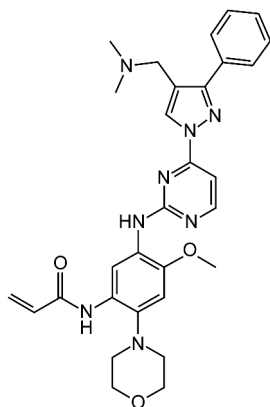


图1 拉泽替尼的化学结构式

## 1 作用机制

EGFR 属于酪氨酸激酶受体 ErbB 家族,EGFR 激活磷酸化反应,促进信号级联<sup>[14]</sup>。EGFR 信号级联是细胞增殖、分化、分裂、存活和癌症发展的关键调控因子<sup>[1]</sup>。EGFR 通过配体二聚化启动信号级联

反应,进而激活酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)和多个下游效应体<sup>[15]</sup>。TK 是一种利用三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)在蛋白质酪氨酸残基上添加磷酸基团的酶,受体酪氨酸激酶在细胞外信号传导网络的调节中起主要作用,控制着细胞的分化和增殖<sup>[16]</sup>。

EGFR-TKIs 可直接作用于 EGFR 胞内蛋白酪氨酸激酶,与 ATP 竞争性结合于酪氨酸激酶功能域,不可逆地抑制酪氨酸激酶磷酸化,阻断细胞表面受体与配体结合后胞内区活化信号,从而抑制信号转导通路。第1代 EGFR-TKIs(如吉非替尼、厄洛替尼)以及第2代 EGFR-TKIs(如阿法替尼、达克替尼)对 EGFR(L858R 和 Ex19del)敏感的 NSCLC 患者均有临床获益。然而,用这些 TKI 治疗 10 ~ 12 个月后,在 EGFR 激酶区域的关守位置(gatekeeper position)发现 T790M 突变。为了克服第1代和第2代 EGFR-TKIs 对 EGFR 突变(如 T790M, L858R 或 Ex19del)治疗的局限性,第3代不可逆 EGFR-TKIs 拉泽替尼对 T790M 突变体表现出优异的活性,且较少抑制野生型 EGFR,导致不良反应较少<sup>[11]</sup>。拉泽替尼通过共价键形成靶向 ATP 结合位点的半胱氨酸-797 残基,不可逆地与 EGFR 激酶结合,有效抑制 EGFR 下游信号通路,显著降低 EGFR, AKT 和 ERK 的磷酸化活性,并表现出促细胞凋亡蛋白 BimEL 和 caspase-3/7 的诱导活性,诱导 EGFR 突变的肺癌细胞凋亡,与奥希替尼相比,在激酶检测和突变体表达 EGFR 的 Ba/F3 细胞中表现出更高的选择性和效力<sup>[7,17-18]</sup>。此外,拉泽替尼是 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp, 又称 ABCB1)的弱底物,与等摩尔浓度的奥希替尼相比,其在裸鼠体内抑制肿瘤的效果优于奥希替尼<sup>[19]</sup>。

## 2 药动学

对拉泽替尼在健康受试者和 NSCLC 患者中的药动学进行评估,单剂量或多剂量给药后,其达到血药峰浓度( $C_{max}$ )的中位时间为给药后 2 ~ 4 h。在 20 ~ 320 mg 剂量范围内,拉泽替尼的  $C_{max}$  和血药浓度-时间曲线下面积(AUC)均与剂量呈正相关<sup>[7]</sup>。在单次和多次服用 20 ~ 320 mg 拉泽替尼后,拉泽替尼的全身暴露量以接近剂量比例的方式增加。拉泽替尼在给药 d 15 后达到稳态, d 22 血药浓度蓄积量比单次给药高 2 ~ 3 倍。单次给药 240 mg 后的平均表观终端消除半衰期( $t_{1/2}$ )为 64.72 h,平均 AUC 为 5 264.63 ng·h·mL<sup>-1</sup>,  $C_{max}$  为 434.05 ng·mL<sup>-1</sup>。多

次给药 240 mg 后的平均 AUC 为  $6\,541.42\text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $C_{\max}$  为  $517.15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 达峰时间 ( $T_{\max}$ ) 为 2.08 h, 第 1 周期 d 15 的谷浓度 ( $C_{\text{D15}}$ ) 为  $155.99\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 基于稳态 AUC 的代谢率 (YH26334/lazertinib, MRss) 为 0.020, 基于 AUC 的累积比 ( $R_{\text{ac}}$ ) 为 2.36<sup>[11]</sup>。拉泽替尼在剂量为 120 mg 或更高的 *T790M* 阳性肿瘤患者中显示出持久的反应, 食物不影响拉泽替尼的吸收, 胃酸分泌抑制剂 (又称抑酸药) 对拉泽替尼生物利用度的影响较低。NSCLC 患者单次服用拉泽替尼 240 mg 时, 其表观分布容积 ( $V_d$ ) 为  $4\,263.97\text{ L}$ , 表明拉泽替尼在体内广泛分布。在体外研究中, 拉泽替尼的血浆蛋白结合率为 99.1% ~ 99.7%。拉泽替尼主要代谢途径是谷胱甘肽 S-转移酶 M1 (GSTM1) 与谷胱甘肽结合, 以 CYP3A4 代谢为主。NSCLC 患者服用拉泽替尼后, 在稳态时未观察到暴露量 >10% 的代谢产物。拉泽替尼主要通过胆汁和粪便排出, 鼠胆汁、粪便和尿液中拉泽替尼回收率分别为 60%, 24% 和 4.4%<sup>[13,17]</sup>。

### 3 药效学

拉泽替尼作为一种不可逆的第 3 代 EGFR-TKIs, 与野生型 *EGFR* 相比, 其在  $1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度下对 EGFR *T790M*, *L858R/T790M*, *L858R* 等均有高选择性和较强的抑制作用, 抑制率均超过 90%。与奥希替尼相比, 拉泽替尼对突变型 *EGFR* (*Ex19del*, *L858R*, *T790M*, *Ex19del/T790M*, *L858R/T790M*) 的激酶活性具有相似或更强的抑制作用, 50% 抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ ) 值为  $1.7\sim 20.6\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。拉泽替尼显著降低了 *Ba/F3 EGFR* 突变的细胞活力,  $\text{IC}_{50}$  平均值为  $3.3\sim 5.71\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[7,13,17]</sup>。为了确定拉泽替尼在异种移植瘤小鼠体内的有效性, 将 H1975 荷瘤小鼠随机分组, 分别使用安慰剂和  $1, 3, 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  拉泽替尼或奥希替尼, *qd* 口服给药, 为期 13 d。拉泽替尼在首次给药后很短的时间内, 以低至 3 和  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  的剂量显著缩小肿瘤体积; 以  $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量治疗 13 d 后, 拉泽替尼抑制了 86.85% 的肿瘤生长, 而  $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  奥希替尼组仅 7.24% 的肿瘤消退。拉泽替尼在较高的剂量 ( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 下, 肿瘤几乎完全消退 (90%) 而体重没有任何变化<sup>[7]</sup>。与相同剂量的奥希替尼相比, 在  $10\sim 25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  时, 拉泽替尼实现了更显著、更完全的肿瘤生长抑制和更长的总生存期 (overall survival, OS)<sup>[20-21]</sup>。拉泽替尼的临床前数据显示出其比奥希替尼具有更高的活性, 尤其是对脑转移的活性以及对 *T790M* 突变型 EGFR 具

有更好的选择性<sup>[11,22]</sup>。

拉泽替尼在 *EGFR* 突变和 *T790M* 耐药突变的肿瘤患者中显示出良好的抗肿瘤活性。拉泽替尼对野生型 *EGFR* 的疗效低于奥希替尼, 这表明拉泽替尼比奥希替尼有更少的脱靶效应<sup>[11]</sup>。拉泽替尼的 I/II 期临床研究表明, 拉泽替尼 240 mg 具有良好的安全性和耐受性, 在 *EGFR T790M* 阳性 NSCLC 患者中表现出良好的抗肿瘤疗效, 总体人群的中位缓解持续时间 (median duration of response, mDOR) 为 13.8 个月, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 为 11.0 个月, 客观缓解率 (overall response rate, ORR) 为 58%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 89.5%<sup>[23-24]</sup>。

此外, 在小鼠脑转移模型中, 拉泽替尼比奥希替尼更有效地抑制颅内肿瘤的生长, 表明其在治疗肺癌脑转移方面可能更有效。*T790M* 突变在中枢神经系统 (CNS) 中出现相对较少, 拉泽替尼是具有高 CNS 功效的突变选择性 EGFR 抑制剂之一。有 105 例 EGFR-TKI 获得性耐药 (伴有或不伴有脑转移) 的 NSCLC 患者参加了接受拉泽替尼治疗的一项 I/II 期临床研究, 可评估患者 ( $n=91$ ) 和 *T790M* 阳性患者 ( $n=76$ ) 的 ORR 分别为 64% 和 67%, 在脑转移患者 ( $n=9$ ) 中, ORR 为 56%。临床疗效表明拉泽替尼可在脑转移患者治疗中发挥作用<sup>[11,19,25-28]</sup>。

### 4 临床研究

截至 2023 年 3 月 10 日, 拉泽替尼用于转移性 NSCLC 治疗的进展: 由柳韩洋行在韩国获批上市, 由杨森生物公司在中国、日本、美国、欧洲、印度、澳大利亚、巴西、以色列、阿根廷、马来西亚等 20 多个国家或地区开展 I/II 期临床试验。

NCT03046992 (YH25448-201)<sup>[11]</sup> 是一项首次在人体内进行的开放标签、多中心的 I/II 期临床研究, 目的是评估拉泽替尼在 *EGFR* 突变阳性晚期 NSCLC 患者中的安全性、耐受性、药动学和抗肿瘤活性。该研究包括剂量递增、剂量扩展和延长给药这 3 个部分, 其在韩国的 14 家医院进行, 患者被纳入 7 个剂量递增队列, 分别口服拉泽替尼 20, 40, 80, 120, 160, 240 及 320 mg, *qd*, 连续 21 d 为一个周期。结果在 2017 年 2 月 15 日—2018 年 5 月 28 日期间, 共有 127 例患者登记并接受了至少 1 剂拉泽替尼。在这些患者中, 108 例携带 *T790M* 突变的 NSCLC, 19 例 *T790M* 阴性; 69 例 (54%, 95% CI: 46% ~ 63%) 患者通过独立的中心审查评估有客观

缓解,其中 66 例(52%)患者有部分缓解,3 例(2%)患者有完全缓解;127 例患者中有 41 例(32%)病情稳定。110 例(87%,95% CI:81%~93%)患者的疾病得到控制。根据研究者的评估,76 例(60%,95% CI:51%~68%)患者有客观缓解,114 例(90% CI:84%~95%)患者疾病得到控制。亚组分析显示,108 例 *T790M* 阳性 NSCLC 患者中有 62 例(57%,95% CI:48%~67%)和 19 例 *T790M* 阴性 NSCLC 患者中有 7 例(37%,95% CI:15%~58%)通过独立的中心审查评估得出客观缓解。127 例患者中有 18 例患者有可测量的脑转移(15 例患者为 *T790M* 阳性 NSCLC、3 例患者为 *T790M* 阴性 NSCLC)。其中 8 例(44%,95% CI:22%~69%)通过独立的中心审查评估有客观的颅内缓解。根据独立的中心审查评估[127 例患者中有 63 例(50%)发生了进展事件],总体人群的 mDOR 为 15.2 个月(95% CI:8.6%~15.2%),mPFS 为 9.5 个月(6.9~16.4 个月)。亚组分析显示,*T790M* 阳性 NSCLC 患者的 mPFS(108 例患者中有 51 例出现进展事件,占 47%)长于 *T790M* 阴性 NSCLC 患者(19 例患者中有 12 例出现进展事件,占 63%)。在一项事后分析中,根据独立的中心审查评估,在 62 例 *T790M* 阳性 NSCLC 患者中,接受 120 mg 或以上剂量治疗的 37 例(60%,95% CI:47%~72%)患者有客观缓解,mPFS 为 12.3 个月[8.3~未达到(not reached,NR)];25 例(40%)患者有进展事件。相比之下,事后分析显示,在 46 例 *T790M* 阳性 NSCLC 患者中,接受 80 mg 或更低剂量治疗的 25 例(54%,95% CI:40%~69%)有客观缓解,mPFS 为 6.9 个月[5.3~16.4 个月,26 例(57%)患者有进展事件]。根据研究者的评估,所有患者的 mPFS 为 8.1 个月[95% CI:6.7%~11.0%,127 例患者中有 76 例(60%)出现进展事件],*T790M* 阳性 NSCLC 患者的 mPFS 为 9.5 个月[6.8~12.4 个月,108 例患者中有 60 例(56%)出现进展事件],*T790M* 阴性 NSCLC 患者的 mPFS 为 5.4 个月[1.2~11.0 个月,19 例患者中有 16 例(84%)发生进展事件]。根据独立的中心审查评估,在可评估的脑转移患者中,未达到颅内无进展生存期(intracranial progression-free survival, IPFS)的中位数[95% CI:NR,48 例患者中有 11 例(23%)出现进展事件]。127 例患者中有 62 例(49%)在研究期间出现疾病进展。考虑到所有可用数据,根据活性和安全性的剂量-效应关系,选择 *qd*, 240 mg 的

剂量水平用于在研究的持续剂量延长部分进行进一步评估。

2020 年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会公布了拉泽替尼的颅内疗效数据,这是一项 I/II 期剂量递增、剂量扩增研究(NCT03046992),纳入既往 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的晚期 NSCLC 患者,主要终点为独立评审委员会(Independent Review Committee, ICR)评估的颅内客观缓解率(intracranial objective response rate, IORR)和 IPFS。截至 2019 年 9 月 30 日,共有 181 例患者接受了 7 个剂量水平(20~320 mg)的至少 1 剂拉泽替尼治疗。其中 64 例患者(56%为女性,中位年龄 63 岁,86%的 *T790M* 突变呈阳性)被纳入脑转移完整分析人群;颅内疾病控制率(intracranial disease control rate, IDCR)为 90.6%(58/64;95% CI:83.5%~97.8%)。在可评估疗效的脑转移人群中,共包括 22 例患者,IORR 和 IDCR 分别为 54.5%(12/22,95% CI:33.7%~75.4%)和 90.9%(20/22,95% CI:78.9%~100%),未达到 IPFS(95% CI:14.0 个月~NR)。在 181 例患者中,有 13 例(7.2%)患者的大脑是现有和/或新病变导致疾病进展的首发部位。结果显示拉泽替尼对于脑转移的 NSCLC 患者具有良好的疗效<sup>[23]</sup>。

拉泽替尼的 II 期临床研究推荐剂量为 240 mg,纳入既往 EGFR TKI 治疗进展后的晚期 NSCLC 患者,78 例患者接受拉泽替尼 240 mg,76 例患者存在经确认的 *T790M* 突变阳性。截至 2019 年 9 月 30 日,共有 78 例患者(49%为女性,中位年龄 62 岁)接受了至少 1 剂 240 mg 拉泽替尼治疗,中位随访时间(median follow-up time)为 9.6 个月。在 78 例患者中,76 例确诊 *T790M* 阳性患者的 ORR 为 57.9%(95% CI:46.8%~69.0%),DCR 为 89.5%(95% CI:82.6%~96.4%),mPFS 为 11.0 个月(95% CI:5.6~16.4 个月),mDOR 为 13.8 个月(95% CI:9.6 个月~NR),分别由 ICR 批准。2 例患者(3%)确认完全缓解。研究者评估的 ORR,DCR,mPFS 和 mDOR 分别为 72.4%(95% CI:62.3%~82.4%),94.7%(95% CI:89.7%~99.8%),13.2 个月(95% CI:9.6 个月~NR)和 11.8 个月(95% CI:8.4 个月~NR)。结果表明拉泽替尼 240 mg 具有良好的安全性和耐受性,在 *EGFR T790M* 阳性 NSCLC 患者中具有良好的抗肿瘤活性<sup>[29]</sup>。

此外,在临床前研究中,拉泽替尼与一种 EGFR/MET 双特异性抗体 amivantamab 的组合显示

出对肿瘤生长的协同抑制作用。在 CHRYSALIS 的 I 期临床研究中,进一步展现了接受 amivantamab 联合拉泽替尼治疗 *EGFR* 突变 (*L858R* 或 *Ex19del*) NSCLC 患者的良好安全性和疗效,经治疗的患者肺肿瘤缩小。在 23 例先前未接受过治疗的 NSCLC 患者中,ORR 为 43.5% (95% CI: 23.2% ~ 65.5%),中位治疗时间为 8.2 个月 (0.5 ~ 10.7 个月)<sup>[30]</sup>。ASCO 2021 年公布了 amivantamab 和拉泽替尼联合治疗应用奥希替尼复发后但未接受过化疗的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的最新结果,在 45 例奥希替尼复发患者中,16 例患者得到确认缓解[其中 1 例完全缓解、15 例部分缓解,ORR 为 36% (95% CI: 22% ~ 51%)]。在中位随访时间 8.2 个月,45 例患者中有 20 例 (44%) 仍在接受治疗,mPFS 为 4.9 个月<sup>[31-33]</sup>。在 MET 免疫组化 (IHC) 高和 MET IHC 低的患者中,amivantamab 联合拉泽替尼治疗的缓解率 (response rate) 分别为 90% (9/10) 和 10% (1/10)<sup>[34]</sup>。另外,NCT04487080 (MARIPOSA)<sup>[35]</sup> 是一项多中心、随机、双盲、平行分配的 III 期临床研究,该研究在 *EGFR* 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中评估 amivantamab 和拉泽替尼联合与奥希替尼相比的疗效。研究的主要终点是根据 RECIST 版本 1.1 (v1.1) 在大约 42 个月内完成的 PFS,具体为 OS, ORR 及缓解持续时间 (duration of response, DOR)、从一线治疗开始到二线治疗的无进展生存期 (PFS2)、症状进展时间 (time to symptomatic progression, TTSP)、IPFS、不良事件 (adverse event, AE) 的发生率和严重程度、临床实验室异常的参与者人数、生命体征异常的参与者人数、体格检查异常的人数、amivantamab 的血清浓度、拉泽替尼的血浆浓度、使用抗 amivantamab 抗体的参与者人数、NSCLC 基线的变化-症状评估问卷 (NSCLC-SAQ)、欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷 (EORTC-QLQ-C30) 中基线的变化。该 III 期临床试验已于 2020 年 10 月开始,目前正在试验招募和试验进行中,预计将于 2025 年 11 月完成。

NCT04988295<sup>[36]</sup> 是一项干预性、随机、平行分配、开放标签的 III 期临床试验,以评估在奥希替尼治疗失败后的 *EGFR* 19 号外显子缺失或 *L858R* 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者应用拉泽替尼和 amivantamab 联合铂类化疗的疗效以及与铂类化疗 (卡铂和培美曲塞) 的疗效比较。根据 RECIST v1.1 标准,主要终点是 PFS,该指南由盲法独立中心审查

委员会 (Blinded Independent Central Review, BICR) 评估,最长可达 17 个月。该 III 期临床试验已于 2021 年 11 月在美国、中国、日本、巴西等多个国家启动,预计将于 2025 年 11 月完成。

## 5 安全性评价

临床前研究表明拉泽替尼的活性和安全性优于其他 *EGFR*-TKIs,其在细菌回复突变 (Ames) 试验、微核试验、染色体畸变试验中均未表现出遗传毒性,在体外 3T3 NRU 细胞光毒性实验中未表现出光毒性,未进行致癌性实验<sup>[17]</sup>。拉泽替尼也在临床试验中显示出了良好的安全性和耐受性,总体治疗相关不良事件发生率低于其他 *EGFR*-TKIs。拉泽替尼在 240 mg 剂量时,最常见的治疗期出现的不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE) 是皮疹 (35%)、瘙痒 (33%) 和感觉异常 (32%),大多数为轻度 (等级  $\geq 3$  皮疹占 1%; 无分级  $\geq 3$  瘙痒或感觉异常)。分别有 13% (10/78) 和 8% (4/78) 的 TEAE 导致剂量减少和停药。药物相关 TEAE 等级  $\geq 6$  (5/78) 中观察到 3 例。不良事件通用术语评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)  $\geq 3$  级患者中最常见的 TEAE 是肺炎 (3%)。分别在 6%、12% 和 3% 的患者中观察到导致剂量减少、剂量中断和停用<sup>[9]</sup>。未发生与拉泽替尼相关的死亡。拉泽替尼一般耐受性良好,在最高剂量试验前未观察到剂量限毒副作用且治疗紧急不良事件发生率未出现明显的剂量依赖性增加<sup>[11]</sup>。对 181 例患者的临床评估显示,在任何患者和任何剂量水平下,集中心电图均未显示与临床相关的矫正后 Q-T 间期 (QTcF) 延长。拉泽替尼治疗剂量 (240 mg·d<sup>-1</sup>) 在最大稳态血浆浓度下 QTcF 值增加的预测幅度为 2.2 ms (双侧 90% CI 上限: 3.6 ms)。没有患者出现临床相关的左心室射血分数 (LVEF) 下降 [(基线后 LVEF 最小值 < 50%, LVEF 最大值低于基线值 50%)  $\geq 10$  个百分点]。1 例患者出现心力衰竭相关不良事件 (2 级 LVEF 降低),无需任何剂量调整即可痊愈<sup>[37]</sup>。Ewer 等<sup>[38]</sup> 总结了与拉泽替尼相关的心脏不良事件,发现拉泽替尼引发心脏不良事件的发生率非常低,拉泽替尼与心脏风险增加无关。

拉泽替尼在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定;尚未进行足够数量的临床试验评估该药物在老年人 (65 岁及以上) 中的安全性和有效性;根据作用机制和非临床研究结果,孕妇服用本品可能引起胎儿毒性;尚不清楚拉泽替尼或其代谢物是否会在

人乳中排泄,建议哺乳母亲在使用这种药物治疗期间停止母乳喂养;动物实验结果表明,这种药物可能会影响男性和女性的生殖器官并降低生育能力;有生育能力的妇女在服用这种药物时应避免怀孕<sup>[12-13]</sup>。该药物在严重肝功能损害患者中的安全性和有效性尚未确定,可能会出现肝功能异常,同时肝脏内谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)等水平升高;拉泽替尼在中度以上肾功能不全患者中的安全性和有效性尚未确证。

## 6 小结

接受 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变 NSCLC 患者不可避免地会对第 1 代或第 2 代药物产生耐药性。获得性耐药最常见的机制涉及第 20 外显子突变,导致 EGFR 790 (T790M) 处的苏氨酸变为蛋氨酸。对这一机制的认识为开发具有抗 T790M 阳性肿瘤活性的第 3 代 EGFR TKI 提供了理论基础<sup>[11]</sup>。为了克服第 2 代 EGFR-TKI 对 EGFR 突变(如 T790M, L858R 或 Ex19del)疗效的局限性,制药公司研发并上市了第 3 代高选择性 EGFR-TKI。目前全球已批准上市的第 3 代 EGFR-TKI 有 5 个,分别为阿斯利康公司的奥希替尼、Hanmi 药业公司的奥莫替尼、豪森药业公司的阿美替尼、艾力斯医药公司的伏美替尼以及拉泽替尼<sup>[22,39-40]</sup>。其中奥希替尼是美国 FDA 批准上市的第 1 个用于 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 的第 3 代 EGFR TKI,但是奥希替尼通常是在治疗后约 10 个月引起 C797S 突变,有约 40% 的 T790M 阳性患者在经奥希替尼治疗后出现 C797S 突变<sup>[41]</sup>。韩国食品药品安全处(MFDS)于 2016 年 9 月发布了一份奥莫替尼在 II 期临床试验期间的安全报告,其发生了 2 例中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN),其中 1 例死亡、1 例史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson-syndrome,非致命),从而导致其与勃林格殷格翰公司的合作终止。另外,EGFR C797S 突变也在奥莫替尼治疗后发生<sup>[10,18,21,42]</sup>。

拉泽替尼与奥希替尼具有相当的效力和中枢神经系统活性,但是其比奥希替尼具有更好的选择性和更少的脱靶效应<sup>[7,11]</sup>,其在临床前活性和安全性方面也优于奥希替尼及其他第 3 代 EGFR-TKI,并且已经证明拉泽替尼具有强大的血脑屏障穿透能力,用于治疗 EGFR-TKI 获得性耐药(伴有或不伴有脑转移)的 NSCLC 患者疗效较好。拉泽替尼不良事件更小,其引起心脏不良事件的发生率也非常

低<sup>[23,37]</sup>。因此拉泽替尼的成功上市为临床医生和 EGFR 突变的 NSCLC 患者提供了新的治疗选择,无论是单独使用还是与其他药物联合使用,都将会给患者带来更好的疗效、更长的生存期以及更好的安全性。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] SABBAH DA, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815-834.
- [2] SIGISMUND S, AVANZATO D, LANZETTI L. Emerging functions of the EGFR in cancer [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(1): 3-20.
- [3] 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.
- [4] HERBST RS, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [5] BETHUNE G, BETHUNE D, RIDGWAY N, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update [J]. *J Thorac Dis*, 2010, 2(1): 48-51.
- [6] DÍAZ-SERRANO A, GELLA P, JIMÉNEZ E, et al. Targeting EGFR in lung cancer: current standards and developments [J]. *Drugs*, 2018, 78(9): 893-911.
- [7] YUN J, HONG MH, KIM SY, et al. YH25448, an irreversible EGFR-TKI with potent intracranial activity in EGFR mutant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2575-2587.
- [8] 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.
- [9] CHO BC, HAN JY, KIM SW, et al. YH25448, a 3rd generation EGFR-TKI, in patients with EGFR-TKI-resistant NSCLC: phase I/II study results [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): 9033.
- [10] WRIGHT NMA, GOSS GD. Third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(3\_suppl): S247-S264.
- [11] AHN MJ, HAN JY, LEE KH, et al. Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1681-1690.
- [12] DHILLON S. Lazertinib: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(9): 1107-1113.
- [13] 대한민국 식품의약품안전처. 렉라자정 80밀리그램 (레이저티 나메실산염일수화물) [EB/OL]. (2021-01-18) [2021-08-21]. <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=202100467>.
- [14] SALOMON DS, KIM N, SAEKI T, et al. Transforming growth factor-alpha: an oncogene/developmental growth factor [J]. *Cancer Cells*, 1990, 2(12): 389-397.
- [15] PRESS MF, LENZ HJ. EGFR, HER2 and VEGF pathways: validated targets for cancer treatment [J]. *Drugs*, 2007, 67(14): 2045-2075.
- [16] NELSON MH, DOLDER CR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2): 261-269.
- [17] 약학정보원 (KPIC). 렉라자정 80mg Leclaza Tab. 80mg [EB/OL]. (2021-01-19) [2021-10-14]. <http://www.health>.

- kr/searchDrug/result\_drug.asp? drug\_cd =2021011900003.
- [18] YOU KS, YI YW, CHO J, *et al.* Potentiating therapeutic effects of epidermal growth factor receptor inhibition in triple-negative breast cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6): 589.
- [19] AHN MJ, HAN JY, KIM SW, *et al.* Lazertinib, a 3rd generation EGFR-TKI, in patients with EGFR-TKI resistant NSCLC: updated results of phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 9037.
- [20] HONG M, LEE IY, KOH J, *et al.* P3. 02b-119 YH25448, a highly selective 3rd generation EGFR TKI, exhibits superior survival over osimertinib in animal model with brain metastases from NSCLC; Topic: EGFR RES[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): S1265 - S1266.
- [21] TAN CS, KUMARAKULASINGHE NB, HUANG YQ, *et al.* Third generation EGFR TKIs: current data and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 29.
- [22] WU LL, KE LP, ZHANG ZS, *et al.* Development of egfr tkis and options to manage resistance of third-generation egfr tki osimertinib: conventional ways and immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 602762.
- [23] LEE KH, AHN MJ, HAN JY, *et al.* Efficacy and safety of lazertinib 240 mg as the clinical dose in patients with EGFR T790M mutant NSCLC: Data from a phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 9572.
- [24] HE JY, HUANG ZR, HAN LZ, *et al.* Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90.
- [25] DUGGIRALA KB, LEE YJ, LEE K. Chronicles of EGFR tyrosine kinase inhibitors: targeting EGFR C797S containing triple mutations[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2022, 30(1): 19 - 27.
- [26] KHADDOUR K, JONNA S, DENEKA A, *et al.* Targeting the epidermal growth factor receptor in EGFR-mutated lung cancer: current and emerging therapies[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3164.
- [27] HE JY, HUANG ZR, HAN LZ, *et al.* Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90.
- [28] LATEGAHN J, KEUL M, KLÖVEKORN P, *et al.* Inhibition of osimertinib-resistant epidermal growth factor receptor EGFR-T790M/C797S[J]. *Chem Sci*, 2019, 10(46): 10789 - 10801.
- [29] KIM SW, AHN MJ, HAN JY, *et al.* Intracranial anti-tumor activity of lazertinib in patients with advanced NSCLC who progressed after prior EGFR TKI therapy: Data from a phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 9571.
- [30] CHO BC, LEE KH, CHO EK, *et al.* Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4\_suppl): S813.
- [31] JOSHUA B, CHUL CB, KEUNCHIL P, *et al.* Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 9006.
- [32] ANTONARELLI G, GIUGLIANO F, CORTI C, *et al.* Research and clinical landscape of bispecific antibodies for the treatment of solid malignancies[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 884.
- [33] DI NOIA V, D'AVENI A, D'ARGENTO E, *et al.* Treating disease progression with osimertinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: novel targeted agents and combination strategies [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100280.
- [34] CAI BN, LI XM, HUANG X, *et al.* Case report: sequential combination targeted therapy with type I and II MET inhibitors in a metastatic EGFR-mutated, MET-amplified NSCLC patient with acquired MET Y1230H mutation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 738832.
- [35] NIH. A study of amivantamab and lazertinib combination therapy versus osimertinib in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (MARIPOSA) [EB/OL]. (2020-07-27) [2021-10-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04487080?term=NCT04487080&draw=2&rank=1>.
- [36] NIH. A study of amivantamab and lazertinib in combination with platinum-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after osimertinib failure (MARIPOSA-2) [EB/OL]. (2021-08-03) [2021-10-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988295?term=NCT04988295&draw=2&rank=1>.
- [37] JANG SB, KIM KB, SIM S, *et al.* Cardiac safety assessment of lazertinib: findings from patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC and preclinical studies[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(10): 100224.
- [38] EWER JD, MICHAEL S. Perspective on the cardiotoxicity of third-generation targeted EGFRs in the treatment of NSCLC [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(10): 100233.
- [39] 何珩, 黄璐, 许勇. 新型抗非小细胞肺癌药物奥美替尼[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(16): 1801 - 1806.
- [40] 黄璐, 胡潇潇, 洪怡. 第3代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂药物及其专利研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1553 - 1559.
- [41] PARK S, KU BM, JUNG HA, *et al.* EGFR C797S as a resistance mechanism of lazertinib in non-small cell lung cancer with EGFR T790M mutation [J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(4): 1288 - 1290.
- [42] NAGASAKA M, ZHU VW, LIM SM, *et al.* Beyond osimertinib: the development of third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors for advanced EGFR + NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5): 740 - 763.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-04-12