

治疗 HER2 突变型晚期非小细胞肺癌新药

Sevabertinib

Sevabertinib, a novel targeted therapy for HER2 – mutated advanced non – small cell lung cancer

曹璐, 李文静

(南京医科大学 附属儿童医院 药学部, 江苏 南京 210008)

CAO Lu, LI Wen – jing

(Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China)

作者简介: 曹璐(1987 –), 女, 主管药师, 主要从事医院药学与临床药学的工作和研究

通信作者: 李文静, 副主任药师

Tel: (025) 83117533

E – mail: liwenjing_599@163.com

摘要: 2025年5月, 美国食品药品监督管理局(FDA)受理口服人表皮生长因子受体2(HER2)抑制剂 Sevabertinib 的新药申请(NDA)并授予优先审评资格, 该药于2025年11月19日获准上市。Sevabertinib 是一种高选择性、可逆的 HER2 酪氨酸激酶抑制剂, 适用于既往接受过系统治疗的 HER2 激活突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。Sevabertinib 的上市为 NSCLC 的辅助治疗提供了新的口服靶向选择。临床研究显示, Sevabertinib 在不同治疗人群中均表现出良好的抗肿瘤活性, 尤其在未接受 HER2 靶向治疗患者中客观缓解率(ORR)较高。其常见不良反应包括腹泻、肝毒性及间质性肺病等, 总体安全性可控。本文从作用机制、药代动力学、临床疗效、不良反应及药物相互作用等方面对 Sevabertinib 进行系统综述, 以期为临床合理用药提供参考。

关键词: Sevabertinib; 非小细胞肺癌; 人表皮生长因子受体2突变; 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.016

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2026)06-0856-05

Abstract: In May 2025, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) accepted and granted priority review for the new drug application (NDA) for the oral human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitor Sevabertinib (Hyrnuo, BAY 2927088), which was subsequently approved on November 19, 2025. Sevabertinib is a highly selective and reversible HER2 tyrosine kinase inhibitor indicated for adult patients with HER2 – mutant advanced non – small cell lung cancer (NSCLC) who have received prior systemic therapy. The launch of Sevabertinib provides a new oral targeted option for the adjuvant treatment of NSCLC. Clinical studies have demonstrated promising antitumor activity across different patient populations, with particularly high objective response rates (ORR) in patients without prior HER2 – targeted therapy. The most common adverse events include diarrhea, hepatotoxicity, and interstitial lung disease, which are generally manageable. This review summarizes the mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety profile, and drug interactions of Sevabertinib to support its rational clinical use.

Key words: Sevabertinib; non – small cell lung cancer; human epidermal growth factor receptor 2 mutation; tyrosine kinase inhibitor; targeted therapy

肺癌是起源于气道或肺实质上皮组织的恶性肿瘤,其发病率和死亡率在全球范围内居高不下。全球癌症统计数据显示,2022年新发肺癌病例约250万例,死亡病例约180万例,分别占全球癌症发病与死亡总数的12.4%和18.7%^[1]。在我国,肺癌发病率及死亡率亦居各类癌症之首^[2]。

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的85%以上^[3]。随着分子诊断技术的发展,驱动基因突变已成为NSCLC精准治疗的重要依据^[4],其中人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)激活突变在约2%~4%的NSCLC中被检出^[5-7],是重要的潜在治疗靶点。

目前,HER2突变型NSCLC的治疗选择仍较为有限。抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)如德曲妥珠单抗(deruxtecan)虽已被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)等国内外权威指南推荐为二线治疗药物^[8-11],但其安全性问题如间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)限制了临床应用。Zongertinib作为一种新型口服不可逆HER2抑制剂,已在未接受过HER2靶向治疗的患者中显示出良好的临床疗效,并获得FDA加速审批^[12]。然而,其对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)外显子20插入突变缺乏抑制活性,仍存在一定局限性^[13]。Sevabertinib(商品名Hyrnuo,研发代号BAY 2927088)作为一种新型口服可逆HER2酪氨酸激酶抑制剂,在早期临床研究中显示出良好的抗肿瘤活性及安全性,为该人群提供了新的治疗选择。值得注意的是,2025年7月23日,Sevabertinib用于治疗晚期NSCLC的上市申请已获国家药品监督管理局药品审评中心受理(受理号:JXHS2500077)。本文对其作用机制、药代动力学、临床疗效、不良反应及药物相互作用进行系统综述,以期临床合理应用提供参考。

1 作用机制

Sevabertinib是一种口服、可逆的HER2酪氨酸激酶抑制剂,可选择性抑制HER2受体磷酸化,从而阻断丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKI)等下游信号通路,抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。临床前研究表明,在携带HER2激活突变的肿瘤细胞系及动物模型中,Sevabertinib具有显著的抗肿

瘤活性,并呈剂量依赖性增强趋势^[13]。进一步研究显示,其对HER2外显子20插入突变具有较强抑制作用,而同类药物Zongertinib对该突变类型无明显活性^[13-14]。

2 适应症与用法用量^[15]

Sevabertinib适用于既往接受过系统治疗的HER2激活突变局部晚期或转移性NSCLC成人患者。推荐剂量为20 mg,每日2次口服,建议随餐服用,治疗持续至疾病进展或出现不可耐受毒性。

3 药代动力学^[15]

在推荐剂量(20 mg,每日2次)下,Sevabertinib在携带HER2或EGFR激活突变的晚期NSCLC患者中呈现稳定的药代动力学特征。单次口服给药后(20 mg),中位达峰时间(t_{max})约为2 h,峰浓度(C_{max})约为902 ng·mL⁻¹,药时曲线下面积(area under the curve, AUC)约为6 640 ng·h·mL⁻¹。在10 mg至80 mg(相当于推荐日总剂量的0.25至2倍)剂量范围内,其 C_{max} 和AUC与剂量呈比例增加,稳态约于3日达到,AUC蓄积比约为1.7, C_{max} 蓄积比约为1.3。

Sevabertinib的表观分布容积为28 L,血浆蛋白结合率为95%。全血与血浆浓度比为0.6。主要经CYP3A酶代谢,次要代谢途径包括CYP1A1及葡萄糖醛酸化反应。单次给药后(20 mg)约84%的剂量经粪便排泄,约10%经尿液排出,消除半衰期约为8 h,表观清除率约为3.1 L·h⁻¹。

食物对其吸收具有一定影响,高脂饮食(约1000千卡,50%脂肪)可使 C_{max} 和AUC分别下降约56%和28%,而低脂饮食(约400千卡,25%脂肪)对药代动力学无显著影响。此外,Sevabertinib为P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)转运体底物,并可抑制肾脏转运蛋白多药及毒素外排转运蛋白1(multi and toxin extrusion protein1, MATE1)和MATE2-K转运体。

轻度肝肾功能不全对其药代动力学影响不显著,特殊人群用药特点详见第7节。

4 临床研究^[16]

Sevabertinib的疗效主要来源于一项多中心、开放标签、单臂I/II期临床研究(SOHO-01, NCT05099172)。该研究纳入HER2激活突变的局部晚期或转移性NSCLC患者,ECOG评分为0或1,允许病情稳定的脑转移患者入组。所有患者接受Sevabertinib 20 mg,每日2次口服治疗。主要疗效终点为经盲态独立中心(BICR)依据RECIST v1.1标准评估的客观缓解率(objective response rate, ORR)和缓解持续时间(duration of response, DOR)。

根据既往是否接受 HER2 靶向治疗,疗效分析人群分为未接受 HER2 靶向治疗组(D组, $n=70$)和既往接受 HER2 靶向治疗组(E组, $n=52$)。结果显示,D组患者 ORR 为 71% (95% CI: 59~82),其中完全缓解(complete response, CR) 2.9%,部分缓解(partial response, PR) 69%,中位 DOR 为 9.2 个月(95% CI: 6.3~15.0),54%的应答者 DOR 超过 6 个月,18%超过 12 个月;而 E 组患者 ORR 为 38% (95% CI: 25~53),CR 为 6%,PR 为 33%,中位 DOR 为 7.0 个月(95% CI: 5.6~未达到),60%的应答者 DOR 超过 6 个月,10%超过 12 个月。进一步分析显示,既往未接受系统治疗患者中位 DOR 可达 11.0 个月,而既往接受治疗患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)约为 5.5 个月(既往接受 HER2 靶向治疗)和 8.3 个月(既往接受治疗但未接受 HER2 靶向治疗),提示 Sevabertinib 在治疗前转移人群中可能具有更大的获益潜力。

在检测一致性分析中,82 例接受回顾性中心实验室采用 Oncomine™ Dx Target Test (Life Technologies Corporation)检测的患者中,92.7%为 HER2 酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain mutation, TKD)激活突变阳性。

5 安全性^[16]

在 SOHO-01 研究中,Sevabertinib 总体耐受性良好。最常见不良反应包括腹泻(86%)、皮疹、甲沟炎、口腔炎及恶心,其中 3 级腹泻发生率为 15%。肝毒性发生率为 35%,其中 3 级约为 2%~2.3%,胰酶升高发生率为 32%~40%,3~4 级分别为 3.2%和 10%。此外,眼部毒性发生率为 14%,ILD/肺炎发生率为 0.7%。约 31%的患者发生严重不良反应,3.7%的患者因不良反应永久停药。整体安全性可控,未观察到新的安全性信号。

针对不可耐受或 2~3 级不良反应,推荐暂停给药并待恢复至≤1 级后减量或恢复原剂量;4 级不良反应或确诊 ILD/肺炎应永久停药。监测和剂量调整原则遵循美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(补充英文全称,NCI CTCAE) 6.0,并根据具体不良事件特点执行,包括及时止泻、定期肝功能及胰酶监测,以及眼科评估^[17]。

6 药物相互作用^[15]

Sevabertinib 的药代动力学特征提示其在临床应用中存在多途径药物相互作用风险。Sevabertinib 为细胞色素 P450 3A 亚家族(cytochrome P4503A sub-family, CYP3A)底物,与强效或中效 CYP3A 抑制剂

(如伊曲康唑)联用可使 AUC 和 C_{max} 分别增加 2.3 倍和 1.6 倍,因此应尽量避免联用;如必须联合用药,应根据当前剂量进行调整(20 mg,每日 2 次降至 10 mg,每日 2 次;10 mg,每日 2 次降至 10 mg,每日 1 次;10 mg,每日 1 次则暂停用药),并在停用抑制剂 3~5 个半衰期后恢复原剂量。与 CYP3A 诱导剂(如卡马西平)联用可使 AUC 和 C_{max} 分别降低 79%和 57%,显著影响疗效,同样避免联用。Sevabertinib 同时为弱至中效 CYP3A 抑制剂,与其联用可使 CYP3A 底物(如咪达唑仑)AUC 和 C_{max} 分别增加约 2 倍和 1.8 倍,因此应避免与治疗窗窄的 CYP3A 底物联合使用。Sevabertinib 还具有 P-gp 抑制作用,可使 P-gp 底物(如达比加群酯)AUC 增加约 1.4 倍,联用时需参考相关药物说明书并加强不良反应监测;此外,体外研究表明,Sevabertinib 可抑制 CYP1A1,可能增加相关底物暴露,需谨慎合用。与 BCRP 底物联用时(如瑞舒伐他汀),其 AUC 和 C_{max} 分别增加 1.3 倍和 1.4 倍,值得注意的是,与质子泵抑制剂(如埃索美拉唑)联用未观察到具有临床意义的药代动力学的变化。

7 用药注意事项与警示^[15]

Sevabertinib 在特殊人群中的用药安全性尚需关注。动物研究提示该药可能对胎儿产生不良影响,目前缺乏孕妇用药的充分临床数据,育龄期女性在治疗期间应采取有效避孕措施。尚不明确其是否经乳汁分泌,哺乳期患者应权衡利弊后决定是否继续哺乳或用药,有生育、哺乳需求的女性建议至少停药 1 周。

Sevabertinib 在 18 岁以下儿童及青少年患者中的安全性和有效性尚未确立,缺乏相关临床研究数据。老年患者(≥65 岁)总体疗效与年轻患者相似,但≥75 岁患者 3 级腹泻发生率较高(23% vs 14%),提示需加强不良反应监测。

对于肝肾功能不全患者,轻度异常对药代动力学影响有限,但中重度肝功能不全或严重肾功能不全患者尚缺乏研究数据,临床应用时应谨慎评估风险与获益。

8 讨论

Sevabertinib 作为一种新型、高选择性、可逆性 HER2 酪氨酸激酶抑制剂,在临床前研究及关键性临床试验 SOHO-01 中展现出良好的抗肿瘤活性。本研究系统梳理了其药理学特征、临床疗效及安全性数据,为评估其在 HER2 突变晚期 NSCLC 中的临床应用价值提供了依据。从疗效结果来看,Sevabertinib 在不同治疗背景人群中均表现出较好的抗肿瘤活性。在既往未经 HER2 靶向治疗的患者中,其 ORR 达到

71%,中位DOR为9.2个月;而在既往接受过HER2靶向治疗的患者中,仍维持38%的ORR和7.0个月的中位DOR;此外,扩展分析显示其在一线或早期治疗中的潜在应用价值。在当前的临床实践中,HER2突变型NSCLC的标准治疗仍以ADC类药物为主。尽管德曲妥珠单抗等药物具有较高的缓解率,但其应用受到间质性肺病等严重不良反应的限制;而既往HER-TKI在疗效或耐受性方面亦存在一定不足。相比之下,Sevabertinib在未接受HER2靶向治疗患者中显示出更高的缓解率,同时在后续治疗中仍保持一定疗效,提示其在不同治疗阶段均具有潜在应用价值,尤其在ADC治疗失败后的序贯治疗中可能成为重要选择。

安全性方面,Sevabertinib的不良反应主要与其作用机制相关,常见包括腹泻、皮疹及肝酶升高,多数为1~2级且可通过剂量调整和对症治疗控制。值得注意的是,其 ≥ 3 级不良反应发生率相对可控,且间质性肺病发生率较低,这一特点在一定程度上优于ADC类药物。在老年患者中虽总体疗效未见明显下降,但 ≥ 3 级腹泻发生率有所升高,提示临床应用中需警惕。

从药物特性来看,Sevabertinib为口服小分子TKI,具有给药便捷、组织分布广泛及起效迅速等优势,同时其对野生型EGFR抑制作用较弱,可能有助于降低部分毒性。然而,Sevabertinib主要经CYP3A代谢,存在一定药物相互作用风险,在临床应用中需关注合并用药情况。

综上所述,Sevabertinib在HER2突变晚期NSCLC中展现出良好的疗效与安全性,在初始及后线治疗中均具有潜在应用前景,尤其在ADC治疗失败后的序贯治疗中具有重要临床意义。未来仍需通过随机对照研究进一步明确其与现有标准治疗的比较优势,并探索其在一线治疗、联合用药及真实世界中的应用价值,以进一步优化患者的长期生存获益。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229—263.
- [2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47—53.
- [3] 揭光灵,杨莹,虞永峰,等. 非小细胞肺癌治疗年度进展 2023 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(36): 3446—3454.
- [4] MOK T, CAMIDGE DR, GADGEEL SM, *et al.* Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1056—1064.
- [5] ARCILA M E, CHAFT J E, NAFA K, *et al.* Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 4910—4918.
- [6] MAZIERES J, PETERS S, LEPAGE B, *et al.* Lung cancer that harbors an HER2 mutation: Epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1997—2003.
- [7] PILLAI R N, BEHERA M, BERRY L D, *et al.* HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium [J]. *Cancer*, 2017, 123(21): 4099—4105.
- [8] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, *et al.* Non-small cell lung cancer, version 4. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249—274.
- [9] KALEMKERIAN G P, NARULA N, KENNEDY E B, *et al.* Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 911—919.
- [10] HENDRIKS L E, KERR K M, MENIS J, *et al.* Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(4): 358—376.
- [11] WANG J, QIU T, Ren S. Updates to the 2024 CSCO advanced non-small cell lung cancer guidelines [J]. *Cancer Biol Med*, 2022(2), 77—82.
- [12] HEYMACH J V, RUITER G, AHN M J, *et al.* Zongertinib in previously treated HER2-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(23): 2321—2333.
- [13] SIEGEL F, SIEGEL S, KOTYNKOVA K, *et al.* Sevabertinib, a reversible HER2 inhibitor with activity in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2026, 16(1): 81—94.
- [14] SIEGEL F, SIEGEL S, GRAHAM K, *et al.* BAY 2927088: The first non-covalent, potent, and selective tyrosine kinase inhibitor targeting EGFR exon 20 insertions and C797S resistance mutations in NSCLC [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174(Suppl 1): S9—S10.
- [15] FDA. HYRNUO (Sevabertinib) tablets, for oral use [EB/OL]. 2025-11-19 [2026-04-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219972s000lblCorrected.pdf.
- [16] LE X, KIM T M, LOONG H H, *et al.* Sevabertinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(18): 1819—1832.
- [17] CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM, DIVISION OF CANCER THERAPY AND DIAGNOSIS, NATIONAL CANCER INSTITUTE, *et al.* Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) V 6.0 (MedDRA 28.0) [EB/OL]. 2025-07-22. [2026-01-20]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf>.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-30)