

核准日期：2018 年 07 月 20 日

修改日期：2019 年 03 月 28 日

2019 年 05 月 31 日

2019 年 09 月 29 日

2019 年 11 月 22 日

2020 年 02 月 07 日

2020 年 06 月 17 日

XXXX 年 XX 月 XX 日

## 帕博利珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：帕博利珠单抗注射液

商品名称：可瑞达/Keytruda

英文名称：Pembrolizumab Injection

汉语拼音：Pabolizhu Dankang Zhusheye

### 【成份】

活性成份：帕博利珠单抗

辅料：L-组氨酸，蔗糖，聚山梨酯80，注射用水

### 【性状】

应为液体，基本不含可见颗粒。

### 【适应症】

#### 黑色素瘤

帕博利珠单抗适用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

#### 非小细胞肺癌

帕博利珠单抗适用于由国家药品监督管理局批准的检测评估为PD-L1肿瘤比例分数（TPS） $\geq 1\%$ 的表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋

巴瘤激酶（ALK）阴性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线单药治疗。

帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗适用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗。

帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

## **食管癌**

帕博利珠单抗单药用于通过充分验证的检测评估肿瘤表达PD-L1（综合阳性评分（CPS） $\geq 10$ ）的、既往一线全身治疗失败的、局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）患者的治疗。

## **头颈部鳞状细胞癌**

帕博利珠单抗单药用于通过充分验证的检测评估肿瘤表达PD-L1（综合阳性评分（CPS） $\geq 20$ ）的转移性或不可切除的复发性头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）患者的一线治疗。

### **【规格】**

100 mg/4ml

### **【用法用量】**

本品须在有肿瘤治疗经验医生的指导下用药。帕博利珠单抗通过静脉输注给药，每3周一次，每次持续至少30分钟。

## **用于治疗非小细胞肺癌、食管癌和头颈部鳞状细胞癌时的患者选择**

对于以下患者，应根据其PD-L1阳性表达状态，选择使用帕博利珠单抗单药治疗：

- 一线局部晚期或转移性非小细胞肺癌，PD-L1表达由国家药品监督管理局批准的检测评估。
- 二线局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌，PD-L1表达经充分验证的检测评估。
- 一线转移性或不可切除的复发性头颈部鳞状细胞癌，PD-L1表达经充分验证的检测评估。

证的检测评估。

## 推荐剂量

- 黑色素瘤：2 mg/kg
- 非小细胞肺癌、食管癌或头颈部鳞状细胞癌：200 mg 固定剂量

帕博利珠单抗联合化疗给药时，应首先给予帕博利珠单抗。另请参见化疗药物联合给药的处方信息。

患者应使用帕博利珠单抗治疗至疾病进展或发生不可接受的毒性。

已观察到接受帕博利珠单抗治疗肿瘤的非典型反应（例如，治疗最初几个月内肿瘤出现暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。

在对 KEYNOTE-001 中黑色素瘤患者的回顾性分析中，7%的患者发生假性进展，其中大部分（>60%）患者发生在治疗的前3个月内。

如果患者临床症状稳定，即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药。不建议增加或减少剂量。有关永久停药或暂停给药的指南，请见表1所述。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

**表1 推荐的帕博利珠单抗治疗调整方案**

| 免疫相关性不良反应 | 严重程度                             | 治疗调整                                                 |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| 肺炎        | 2级                               | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                                  |
|           | 3级或4级，或复发性2级                     | 永久停药                                                 |
| 结肠炎       | 2级或3级                            | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                                  |
|           | 4级或复发性3级                         | 永久停药                                                 |
| 肾炎        | 2级，肌酐>正常上限（ULN）的1.5倍且≤3倍         | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                                  |
|           | ≥3级，肌酐> ULN的3倍                   | 永久停药                                                 |
| 内分泌疾病     | 2级肾上腺功能不全和垂体炎                    | 暂停使用，直至通过激素替代得到控制                                    |
|           | 3级或4级肾上腺功能不全<br>有症状的垂体炎          | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                                  |
|           | 1型糖尿病伴高血糖≥3级（血糖> 250 mg/dl或>13.9 | 对于3级或4级内分泌疾病患者已改善至2级或更低，并且有临床症状的可通过激素替代进行控制，可考虑在逐渐降低 |

|            |                                                          |                                          |
|------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|            | mmol/l) 或相关的酮症酸中毒<br>甲状腺功能亢进≥3级                          | 皮质类固醇剂量后（如果需要）继续使用帕博利珠单抗治疗。<br>否则治疗应该停止。 |
|            | 甲状腺功能减退                                                  | 甲状腺功能减退症可以用替代疗法进行管理而无需中断治疗。              |
| 肝炎         | 2级，天冬氨酸转氨酶（AST）或丙氨酸转氨酶（ALT）>ULN的3-5倍，或总胆红素>ULN的1.5-3倍    | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                      |
|            | ≥3级，AST或ALT>ULN的5倍，或总胆红素>ULN的3倍                          | 永久停药                                     |
|            | 对于开始治疗时2级AST或ALT升高的肝转移患者，AST或ALT较基线升高≥50%且持续≥1周          | 永久停药                                     |
| 皮肤反应       | 3级或疑似史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson综合征，SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN） | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                      |
|            | 4级或确认SJS或TEN                                             | 永久停药                                     |
| 其他免疫相关不良反应 | 根据反应的严重程度和类型（2级或3级）                                      | 暂停使用，直至不良反应恢复至0-1级*                      |
|            | 3级或4级心肌炎<br>3级或4级脑炎<br>3级或4级格林巴利综合征                      | 永久停药                                     |
|            | 4级或复发性3级                                                 | 永久停药                                     |
|            | 输液相关反应                                                   | 永久停药                                     |

注：毒性等级依据国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版（NCI-CTCAE v.4）。

\* 如果在给予最后一剂帕博利珠单抗后 12 周内治疗相关毒性未恢复到 0-1 级，或在 12 周内皮质类固醇剂量不能降至每天≤10 mg 泼尼松或等效药物，则帕博利珠单抗应永久停药。

既往出现过免疫相关性心肌炎的患者重新开始帕博利珠单抗治疗的安全性尚不明确，建议发生 3 级或 4 级免疫相关心肌炎的患者永久停止帕博利珠单抗治疗。

除非表 1 中另有规定，帕博利珠单抗作为单药或联合治疗使用时，对于 4 级或复发性 3 级的免疫相关不良反应，应永久停药。

### **特殊人群**

### 儿童人群

帕博利珠单抗在儿童人群（<18 岁）中的安全性和有效性尚不明确。无相关数据。

### 老年人群

老年（≥65 岁）与年轻患者（<65 岁）在安全性或有效性上未出现总体的差异。无需在这一人群中进行剂量调整。

### 肾功能不全

轻度或中度肾功能不全患者无需剂量调整。帕博利珠单抗尚未在重度肾功能不全患者中进行研究（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

### 肝功能不全

轻度肝功能受损患者无需剂量调整。帕博利珠单抗尚未在中度或重度肝功能不全患者中进行研究（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

## 给药方法

帕博利珠单抗必须通过静脉输注 30 分钟以上。帕博利珠单抗不得通过静脉推注或单次快速静脉注射给药。

给药前药品的稀释指导如下：

### 溶液制备和输液

- ◆ 请勿摇晃药瓶。
- ◆ 使用前将药瓶恢复至室温（25℃或以下）。
- ◆ 稀释前，药瓶可从冰箱取出（温度在 25℃或以下）最长放置 24 小时。
- ◆ 给药前应目测注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。浓缩液是一种无色至轻微乳白色、无色至微黄色溶液。如果观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。
- ◆ 抽取所需体积最多 4 ml(100 mg)浓缩液，转移到含有 9 mg/ml(0.9%)氯化钠或 50 mg/ml（5%）葡萄糖的静脉输液袋中，制备最终浓度范围为 1 至 10 mg/ml 的稀释液。每个小瓶过量灌装 0.25ml（每个小瓶的总内容物为 4.25ml），以确保能回收 4 ml 浓缩液。将稀释液轻轻翻转混匀。

- ◆ 从微生物学的角度，本品一经稀释必须立即使用。不得冷冻。稀释溶液如不能立即使用，在 2-8℃ 条件下，理化稳定性为 24 小时。该 24 小时包括室温下（25℃ 或以下）最长保存 6 小时。冷藏后，药瓶和/或静脉输液袋必须在使用前恢复至室温。使用内置或外加一个无菌、无热原、低蛋白结合的 0.2~5 μm 过滤器的输液管线进行静脉输注，输液时间应大于 30 分钟。
- ◆ 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- ◆ 帕博利珠单抗仅供一次性使用。必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用药物。

应根据当地要求对任何未使用的医药产品或废物进行处置。

## 【不良反应】

### 临床试验经验

### 安全性特征总结

帕博利珠单抗最常发生免疫相关不良反应。其中大部分（包括重度反应）会在给予适当的药物治疗或停用帕博利珠单抗后缓解（见下文“选定不良反应描述”）。

临床研究中，已在 6,342 例晚期黑色素瘤、已切除的 III 期黑色素瘤（辅助治疗）、非小细胞肺癌、经典霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、头颈部鳞状细胞癌或食管癌患者中评价了帕博利珠单抗 4 个剂量（2 mg/kg 每 3 周一次，200 mg 每 3 周一次，或 10 mg/kg 每 2 周 1 次或每 3 周一次）单药治疗的安全性。下文及表 2 中所列的不良反应的发生频率是基于所有报告的药物不良反应，由申办方评估，不论研究者判断其是否与研究药物相关。该患者群体中，中位观察时间为 7.1 个月（范围：1 天至 37 个月）。最常见的帕博利珠单抗不良反应是：疲劳（31.2%）和恶心（20.3%）。单药治疗所报告的大多数不良反应的严重程度为 1 级或 2 级。最严重的不良反应为免疫相关不良反应和重度输液相关反应（参见【注意事项】）。

在临床研究中，已在 1,067 例接受每 3 周 200 mg、2 mg/kg 或 100 mg/kg 帕博利珠单抗的 NSCLC 或 HNSCC 患者中评价了帕博利珠单抗联合化疗的安全性。下文以及表 2 所列的不良反应的发生率是基于所有报告的药物不良反应确定的，

与研究者评估的因果关系无关。在该患者人群中，最常见的不良反应是贫血（50%）、恶心（50%）、疲劳（37%）、便秘（35%）、腹泻（30%）、中性粒细胞减少症（30%）、食欲减退（28%）和呕吐（25%）。NSCLC 患者接受帕博利珠单抗联合治疗的 3-5 级不良反应发生率为 67%，单独化疗的 3-5 级不良反应发生率为 66%，HNSCC 患者接受帕博利珠单抗联合治疗的 3-5 级不良反应发生率为 85%，化疗联合西妥昔单抗的 3-5 级不良反应发生率为 84%。

## 不良反应汇总表

表 2 列出了帕博利珠单抗在临床研究中以单药治疗或与化疗联合治疗中观察到的或上市后使用报告的不良反应。已知的单独使用帕博利珠单抗或化学疗法发生的不良反应可能在这些药物联合治疗期间发生，即使这些反应未在联合治疗的临床试验中报道。按照系统器官分类和发生频率列出这些反应。发生频率定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ），偶见（ $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ），十分罕见（ $< 1/10,000$ ），以及未知（无法从已获得的数据估算发生频率）。在每个发生频率分组内，不良反应按严重程度从高到低依次排列。

表 2 用帕博利珠单抗治疗的患者的不良反应\*

|                  | 单药治疗                      | 与化疗联合                                    |
|------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| <b>感染和侵染</b>     |                           |                                          |
| 常见               | 肺炎                        | 肺炎                                       |
| <b>血液和淋巴系统疾病</b> |                           |                                          |
| 十分常见             | 贫血                        | 中性粒细胞减少症，贫血，血小板减少症                       |
| 常见               | 血小板减少症，淋巴细胞减少症            | 发热性中性粒细胞减少症 <sup>#</sup> ，白细胞减少症，淋巴细胞减少症 |
| 偶见               | 嗜中性粒细胞减少症，白细胞减少症，嗜酸粒细胞增多症 |                                          |
| 罕见               | 免疫性血小板减少性紫癜，              | 嗜酸粒细胞增多症                                 |

|                |                                                                                          |                                                           |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                | 溶血性贫血，单纯红细胞再生障碍性贫血，嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症                                                        |                                                           |
| <b>免疫系统疾病</b>  |                                                                                          |                                                           |
| 常见             | 输液相关反应 <sup>a</sup>                                                                      | 输液相关反应 <sup>a</sup>                                       |
| 偶见             | 结节病                                                                                      |                                                           |
| 未知             | 实体器官移植排斥                                                                                 |                                                           |
| <b>内分泌疾病</b>   |                                                                                          |                                                           |
| 十分常见           | 甲状腺功能减退 <sup>b</sup>                                                                     |                                                           |
| 常见             | 甲状腺功能亢进                                                                                  | 甲状腺功能减退，甲状腺功能亢进                                           |
| 偶见             | 肾上腺功能不全 <sup>c</sup> ，垂体炎 <sup>d</sup> ，甲状腺炎 <sup>e</sup>                                | 垂体炎 <sup>d</sup> ，甲状腺炎 <sup>e</sup> ，肾上腺功能不全 <sup>c</sup> |
| <b>代谢和营养病症</b> |                                                                                          |                                                           |
| 十分常见           | 食欲减退                                                                                     | 低钾血症，食欲减退                                                 |
| 常见             | 低钠血症，低钾血症，低钙血症                                                                           | 低钠血症，低钙血症                                                 |
| 偶见             | 1型糖尿病 <sup>f</sup>                                                                       | 1型糖尿病                                                     |
| <b>精神病症</b>    |                                                                                          |                                                           |
| 常见             | 失眠                                                                                       | 失眠                                                        |
| <b>神经系统疾病</b>  |                                                                                          |                                                           |
| 十分常见           | 头痛                                                                                       | 头晕，头痛，外周神经病变，味觉障碍                                         |
| 常见             | 头晕，外周神经病变，嗜睡，味觉障碍                                                                        | 嗜睡                                                        |
| 偶见             | 癫痫                                                                                       | 癫痫                                                        |
| 罕见             | 脑炎，格林-巴利综合征 <sup>g</sup> ，脊髓炎 <sup>h</sup> ，肌无力综合征 <sup>i</sup> ，脑膜炎（无菌性） <sup>j</sup> ， |                                                           |
| <b>眼部疾病</b>    |                                                                                          |                                                           |
| 常见             | 干眼症                                                                                      | 干眼症                                                       |

|                   |                                                                  |                                       |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 偶见                | 葡萄膜炎 <sup>k</sup>                                                |                                       |
| 罕见                | 伏格特 - 小柳 - 原田综合征<br>(Vogt-Koyanagi-Harada 综合征)                   |                                       |
| <b>心脏病</b>        |                                                                  |                                       |
| 常见                | 心律失常 <sup>†</sup> (包括心房颤动)                                       | 心律失常 <sup>†</sup> (包括心房颤动)            |
| 偶见                | 心包积液, 心包炎                                                        | 心包积液                                  |
| 罕见                | 心肌炎 <sup>l</sup>                                                 | 心肌炎 <sup>l</sup> , 心包炎                |
| <b>血管疾病</b>       |                                                                  |                                       |
| 常见                | 高血压                                                              | 高血压                                   |
| <b>呼吸、胸部和纵隔疾病</b> |                                                                  |                                       |
| 十分常见              | 呼吸困难, 咳嗽                                                         | 呼吸困难, 咳嗽                              |
| 常见                | 肺炎 <sup>m</sup>                                                  | 肺炎 <sup>m</sup>                       |
| <b>胃肠道疾病</b>      |                                                                  |                                       |
| 十分常见              | 腹泻, 腹痛 <sup>n</sup> , 恶心, 呕吐, 便秘                                 | 腹泻, 恶心, 呕吐, 便秘, 腹痛 <sup>n</sup>       |
| 常见                | 结肠炎 <sup>o</sup> , 口干                                            | 结肠炎 <sup>o</sup> , 口干                 |
| 偶见                | 胰腺炎 <sup>p</sup> , 胃肠道溃疡 <sup>q</sup>                            | 胰腺炎 <sup>p</sup> , 胃肠道溃疡 <sup>q</sup> |
| 罕见                | 小肠穿孔                                                             |                                       |
| <b>肝胆病症</b>       |                                                                  |                                       |
| 偶见                | 肝炎 <sup>r</sup>                                                  | 肝炎 <sup>r</sup>                       |
| <b>皮肤和皮下组织异常</b>  |                                                                  |                                       |
| 十分常见              | 皮疹 <sup>s</sup> , 瘙痒 <sup>t</sup>                                | 皮疹 <sup>s</sup> , 脱发, 瘙痒 <sup>t</sup> |
| 常见                | 重度皮肤反应 <sup>u</sup> , 红斑, 皮肤干燥, 白癜风 <sup>v</sup> , 湿疹, 脱发, 痤疮样皮炎 | 重度皮肤反应 <sup>u</sup> , 红斑, 皮肤干燥        |
| 偶见                | 苔藓样角化病 <sup>w</sup> , 银屑病, 皮炎, 丘疹, 发色变化                          | 银屑病, 痤疮样皮炎, 皮炎, 白癜风 <sup>v</sup> , 湿疹 |
| 罕见                | 中毒性表皮坏死松解症 (TEN), 史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson 综                 | 发色变化, 苔藓样角化病, 丘疹                      |

|                     |                                               |                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|
|                     | 合征，SJS），结节性红斑                                 |                                       |
| <b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>  |                                               |                                       |
| 十分常见                | 肌肉骨骼疼痛 <sup>x</sup> ，关节痛                      | 肌肉骨骼疼痛 <sup>x</sup> ，关节痛              |
| 常见                  | 四肢痛，肌炎 <sup>y</sup> ，关节炎 <sup>z</sup>         | 肌炎 <sup>y</sup> ，四肢痛，关节炎 <sup>z</sup> |
| 偶见                  | 腱鞘炎 <sup>aa</sup>                             | 腱鞘炎 <sup>aa</sup>                     |
| <b>肾脏和泌尿系统疾病</b>    |                                               |                                       |
| 常见                  |                                               | 肾炎 <sup>bb</sup> ，急性肾损伤 <sup>#</sup>  |
| 偶见                  | 肾炎 <sup>bb</sup>                              |                                       |
| <b>全身性疾病及给药部位状况</b> |                                               |                                       |
| 十分常见                | 疲劳，虚弱，水肿 <sup>cc</sup> ，发热                    | 疲劳，虚弱，发热，水肿 <sup>cc</sup>             |
| 常见                  | 流感样疾病，寒战                                      | 寒战，流感样疾病                              |
| <b>实验室检查</b>        |                                               |                                       |
| 十分常见                |                                               | 血肌酐升高                                 |
| 常见                  | 天冬氨酸转氨酶升高，丙氨酸转氨酶升高，高钙血症，血碱性磷酸酶升高，血胆红素升高，血肌酐升高 | 高钙血症，丙氨酸转氨酶升高，天冬氨酸转氨酶升高，血碱性磷酸酶升高      |
| 偶见                  | 淀粉酶升高                                         | 血胆红素升高，淀粉酶升高                          |

\*表 2 所示的不良反应发生频率可能不完全归因于帕博利珠单抗单药，也可能受潜在疾病或联合使用的其他药物影响。

†根据包括缓慢性心律失常和快速性心律失常的标准查询。

<sup>#</sup>非鳞状 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗 200 毫克联合培美曲塞和铂化疗，发热性中性粒细胞减少的发生率为 5.3%，而安慰剂加化疗的患者为 1.5%；急性肾损伤的发生率为 3.7%，而安慰剂加化疗的患者为 0.4%。

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件。

- 输液相关反应（药物过敏，过敏反应，过敏样反应，超敏反应和细胞因子释放综合征）
- 甲状腺功能减退症（粘液性水肿）
- 肾上腺功能不全（阿狄森氏病，急性肾上腺皮质功能不全，继发性肾上腺皮质功能不全）
- 垂体炎（垂体机能减退症）
- 甲状腺炎（自身免疫性甲状腺炎和甲状腺疾病）
- 1 型糖尿病（糖尿病酮症酸中毒）
- 格林-巴利综合征（轴索性神经病和脱髓鞘性多发性神经病）
- 脊髓炎（包括横断性脊髓炎）
- 肌无力综合征（重症肌无力，包括加重）
- 无菌性脑膜炎（脑膜炎，非感染性脑膜炎）
- 葡萄膜炎（虹膜炎和虹膜睫状体炎）
- 心肌炎（自身免疫性心肌炎）
- 肺炎（间质性肺病和机化性肺炎）
- 腹痛（腹部不适，上腹部疼痛和下腹部疼痛）
- 结肠炎（显微镜下结肠炎，小肠结肠炎，出血性小肠结肠炎和自身免疫性结肠炎）
- 胰腺炎（自身免疫性胰腺炎和急性胰腺炎）
- 胃溃疡（胃溃疡和十二指肠溃疡）
- 肝炎（自身免疫性肝炎，免疫介导性肝炎，药物性肝损伤和急性肝炎）
- 皮疹（红斑性皮疹，滤疱性皮疹，全身性皮疹，斑疹性皮疹，斑状丘疹性皮疹，丘疹性皮疹，瘙

- 痒性皮疹，水疱性皮疹和生殖器皮疹)
- t. 瘙痒（荨麻疹，丘疹性荨麻疹，全身性瘙痒症和生殖器瘙痒症）
- u. 重度皮肤反应（大疱性皮炎，剥脱性皮炎，全身性剥脱性皮炎，多形性红斑，剥脱性皮炎，类天疱疮，皮肤坏死、毒性斑疹以及≥3级的以下症状：急性发热性中性粒细胞减少性皮肤病、挫伤、褥疮性溃疡、皮炎性牛皮癣、药疹、黄疸、类天疱疮、瘙痒，全身瘙痒，皮疹，红斑性发疹，全身性皮疹和斑状丘疹性皮疹，瘙痒性皮疹、脓疱性疹和皮肤病变）
- v. 白癜风（皮肤色素脱失，皮肤色素减退和眼睑色素减退）
- w. 苔藓样角化病（扁平苔藓和硬化性苔藓）
- x. 肌肉骨骼疼痛（肌肉骨骼不适，背痛，肌肉骨骼僵硬，肌肉骨骼胸痛和斜颈）
- y. 肌炎（肌痛，肌病，风湿性多肌痛和横纹肌溶解症）
- z. 关节炎（关节肿胀，多发性关节炎和关节积液）
- aa. 腱鞘炎（肌腱炎，滑膜炎和腱痛）
- bb. 肾炎（自身免疫性肾炎，肾小管间质性肾炎和肾功能衰竭或急性肾损伤伴肾炎、肾病综合征和膜性肾小球肾炎）
- cc. 水肿（外周水肿，全身性水肿，体液过载，体液潴留，眼睑水肿和唇部水肿，面部水肿，局部水肿和眶周水肿）

## 选定不良反应描述

以下免疫相关不良反应的数据基于在临床研究中接受过 4 种剂量（2 mg/kg 每 3 周一次，10 mg/kg 每 2 周一次或每 3 周一次，或 200 mg 每 3 周一次）帕博利珠单抗治疗的患者。针对这些不良反应的处理指南（详见【注意事项】）。

## 免疫相关不良反应

### 免疫相关性肺炎

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 278 例（4.4%）患者发生肺炎，2、3、4、5 级病例分别有 122 例（1.9%）、70 例（1.1%）、15 例（0.2%）和 12 例（0.2%）。至肺炎发生的中位时间为 3.2 个月（范围 2 天至 26.8 个月）。中位持续时间为 2.0 个月（范围 1 天至 25.3+个月）。有既往胸部放射史的患者肺炎发生率（8.1%）高于既往未接受胸部放射治疗的患者（3.3%）。肺炎导致 105 例（1.7%）患者终止帕博利珠单抗治疗。151 例患者肺炎痊愈，2 例患者痊愈伴后遗症。

非小细胞肺癌患者中，共有 160 例（5.7%）患者发生肺炎，2、3、4、5 级的肺炎分别有 62 例（2.2%）、47 例（1.7%）、14 例（0.5%）和 10 例（0.4%）。在既往胸部放疗的 NSCLC 患者中，肺炎发病率为 8.9%。

### 免疫相关性结肠炎

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 115 例（1.8%）患者发生结肠炎，2、3、4 级病例分别有 33 例（0.5%）、66 例（1.0%）和 4 例（0.1%）。至结肠炎发生的中位时间为 4.3 个月（范围 7 天至 24.3 个月）。中位持续时间为 0.9 个月（范围 1 天至 10.5+个月）。结肠炎导致 31 例（0.5%）患者终止帕博利珠单抗治疗。89 例患者结肠炎痊愈，2 例患者痊愈伴后遗症。

### **免疫相关性肝炎**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 57 例（0.9%）患者发生肝炎，2、3、4 级病例分别有 9 例（0.1%）、36 例（0.6%）和 9 例（0.1%）。至肝炎发生的中位时间为 2.8 个月（范围 8 天至 21.4 个月）。中位持续时间为 1.1 个月（范围 1 天至 20.9+个月）。肝炎导致 24 例（0.4%）患者终止帕博利珠单抗治疗。39 例患者肝炎痊愈。

### **免疫相关性肾炎**

在接受帕博利珠单抗单药治疗的患者中，共有 25 例（0.3%）发生肾炎，2、3、4 级病例分别有 8 例（0.1%）、14 例（0.2%）和 1 例（<0.1%）。至肾炎发生的中位时间为 3.5 个月（范围 12 天至 21.4 个月）。中位持续时间为 1.9 个月（范围 6 天至 12 个月以上）。肾炎导致 10 例（0.2%）患者终止帕博利珠单抗治疗。15 例患者肾炎痊愈，3 例患者痊愈伴后遗症。

在接受帕博利珠单抗联合培美曲塞铂化疗治疗的非鳞状细胞 NSCLC 患者（n=488）中，肾炎（所有级别）的发生率为 1.4%，3 级肾炎的发生率为 0.8%，4 级肾炎的发生率为 0.4%。

### **免疫相关性内分泌疾病**

接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 47 例（0.7%）患者发生肾上腺功能不全，其中 2、3 或 4 级患者分别为 20 例（0.3%）、20 例（0.3%）和 3 例（<0.1%）。发生肾上腺功能不全的中位时间为 5.4 个月（1 天至 17.7 个月）。中位持续时间未达到（3 天至 26.2 个月以上）。4 例（0.1%）患者因肾上腺功能不全导致停药。16 例发生肾上腺功能不全的患者治愈，4 例痊愈伴后遗症。

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 39 例（0.6%）患者发生垂体炎，2、3、4 级病例分别有 14 例（0.2%）、21 例（0.3%）和 1 例（<0.1%）。至垂体炎发生的中位时间为 5.6 个月（范围 1 天至 17.7 个月）。中位持续时间为 3.3 个月（范围 3 天至 20+个月）。垂体炎导致 8 例（0.1%）患者停止帕博利珠单抗治疗。18 例患者垂体炎痊愈，9 例患者痊愈伴后遗症。

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 263 例（4.1%）患者发生甲状腺功能亢进，2 级或 3 级病例分别有 68 例（1.1%）和 7 例（0.1%）。至甲状腺功能亢进发生的中位时间为 1.4 个月（范围 1 天至 23.2 个月）。中位持续时间为 1.9 个

月（范围 4 天至 29.2+个月）。甲状腺功能亢进导致 3 例（<0.1%）患者停止帕博利珠单抗治疗。207 例（78.7%）患者甲状腺功能亢进症痊愈，5 例患者痊愈伴后遗症。

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 696 例（11.0%）患者发生甲状腺功能减退，2 级或 3 级病例分别有 513 例（8.1%）和 8 例（0.1%）。至甲状腺功能减退发生的中位时间为 3.4 个月（范围 1 天至 20.5 个月）。未达到中位持续时间（范围 2 天至 32.6+个月）。2 例患者（< 0.1%）由于甲状腺功能减退停止帕博利珠单抗治疗。159 例（22.8%）患者甲状腺功能减退症痊愈，10 例患者痊愈伴后遗症。在 909 例接受帕博利珠单抗单药治疗的 HNSCC 患者中，甲状腺功能减退的发生率为 16.1%（所有等级），3 级为 0.3%。在 276 例接受帕博利珠单抗联合铂类和 5-FU 的化疗治疗的 HNSCC 患者中，甲状腺功能减退的发生率为 15.2%，均为 1 级或 2 级。

### **免疫相关性皮肤不良反应**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有 93 例（1.5%）患者发生免疫相关的重度皮肤反应，2 级，3 级或 5 级病例分别有 12 例（0.2%）和 67 例（1.1%）和 1 例（< 0.1%）。至重度皮肤反应发生的中位时间为 3.2 个月（范围 3 天至 19.4 个月）。中位持续时间为 1.8 个月（范围 1 天至 27.3+个月）。重度皮肤反应导致 9 例（0.1%）患者停止帕博利珠单抗治疗。67 例患者重度皮肤反应痊愈。

已有观察到罕见的 SJS 和 TEN 病例（其中一些病例结局为死亡）（参见【用法用量】和【注意事项】）。

### **实验室异常**

在接受帕博利珠单抗单药治疗的患者中，经历了从基线到 3 级或 4 级实验室异常转变的患者比例如下：10.9%淋巴细胞减少，8.2%钠减少，6.3%血红蛋白减少，5.2%磷酸盐减少，4.8%葡萄糖增加，2.8% AST 升高，2.7%碱性磷酸酶升高，2.7% ALT 升高，2.2%钾减少，1.8%钙增加，1.8%中性粒细胞减少，1.8%钾增高，1.7%胆红素增加，1.7%血小板减少，1.6%白蛋白减少，1.5%钙减少，1.3%肌酐增加，0.8%白细胞减少，0.7%镁增加，0.6%葡萄糖减少，0.2%镁减少，0.2%钠增加。

在使用帕博利珠单抗联合化疗治疗的患者中，经历了从基线到 3 级或 4 级

实验室异常转变的患者比例如下：26.7%中性粒细胞减少，23.9%淋巴细胞减少，19.1%血红蛋白减少，17.9%白细胞减少，12.2%血小板减少，10.2%钠减少，8.9%磷酸盐减少，7.4%葡萄糖增加，6.5%钾减少，3.3%肌酐增加，3.1% ALT 升高，3.1% AST 升高，3.1%钙减少，3.0%钾增加，2.9%白蛋白减少，2.3%钙增加，1.2%碱性磷酸酶增加，0.8%葡萄糖减少，0.7%胆红素增加，0.3%钠增加。

### **免疫原性**

临床研究中，帕博利珠单抗单药治疗剂量为 2 mg/kg 每 3 周一次，200 mg 每 3 周一次或 10 mg/kg 每 2 周 1 次或每 3 周一次，2,101 例可评价患者中有 36 例（1.7%）治疗后抗帕博利珠单抗抗体检测呈阳性，其中 9 例（0.4%）患者出现抗帕博利珠单抗的中和抗体。没有证据显示抗帕博利珠单抗结合或中和抗体形成导致药代动力学或安全性特征发生变化。

### **中国患者临床试验经验**

已在临床研究（KEYNOTE-151、KEYNOTE-032、KEYNOTE-042 和 KEYNOTE-181）中，共计 335 例黑色素瘤、非小细胞肺癌或食管癌中国患者中评价了帕博利珠单抗 3 个剂量（2 mg/kg 每 3 周一次，200 mg 每 3 周一次，或 10 mg/kg 每 3 周一次）单药治疗的安全性。中国患者的总体安全性特征与全球人群一致，报告不良反应发生率与全球人群相似，中国人群中未发现新的安全性问题。单药治疗所报告的大多数不良反应的严重程度为 1 级或 2 级。最严重的不良反应为免疫相关不良反应和重度输液相关反应（参见【注意事项】）。

KEYNOTE-407 研究中，在 65 例转移性鳞状非小细胞肺癌中国患者中，评价了帕博利珠单抗 200 mg 联合卡铂和紫杉醇的安全性。总体上，帕博利珠单抗联合卡铂/紫杉醇治疗中国患者的安全性与已知的卡铂/紫杉醇的安全性和帕博利珠单抗单药治疗的安全性基本一致，同时也与全球患者人群中观察到的安全性总体一致。未发现新的安全性问题。

联合用药最常报告的不良事件通常与化疗相关。并且，免疫介导的不良事件的发生率与帕博利珠单抗单药治疗肺癌患者的发生率基本一致；这些不良事件的发生率并未因帕博利珠单抗联合化疗而增加。

### **【禁忌】**

对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料过敏者禁用。

## **【注意事项】**

### **免疫相关不良反应**

接受帕博利珠单抗治疗的患者中发生过免疫相关不良反应，包括重度和死亡病例。帕博利珠单抗治疗期间发生的大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过中断帕博利珠单抗、皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。帕博利珠单抗末次给药后也会发生免疫相关不良反应。免疫相关不良反应可同时发生在多个器官系统。

对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂时停用帕博利珠单抗，并应用皮质类固醇治疗。当免疫相关的不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需至少一个月的时间逐步减少皮质类固醇的用量直至停药。基于有限的临床研究数据，发生皮质类固醇无法控制的免疫相关不良反应时可以考虑使用其他全身性免疫抑制剂。

如果不良反应恢复到 $\leq 1$ 级，且皮质类固醇剂量已降至每天 $\leq 10$  mg 泼尼松或等效剂量，则可在最后一次帕博利珠单抗给药后 12 周内重新开始帕博利珠单抗治疗。

除了可用激素替代疗法控制的内分泌疾病外（参见【用法用量】项下剂量调整部分和【不良反应】），对于任何复发性 3 级免疫相关不良反应以及任何 4 级免疫相关不良反应，应永久停用帕博利珠单抗。

### **免疫相关性肺炎**

接受帕博利珠单抗治疗的患者中有肺炎报告（参见【不良反应】）。应对患者肺炎的相关体征和症状进行监测。疑似肺炎的病例应采用影像学检查进行确认并排除其他可能病因。

对于 $\geq 2$ 级肺炎患者应给予皮质类固醇治疗（初始剂量为 1-2 mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。出现 2 级肺炎的患者暂停使用帕博利珠单抗，出现 3 级、4 级或复发性 2 级肺炎的患者应永久停用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。

### **免疫相关性结肠炎**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有结肠炎报告（参见【不良反应】）。应对患者结肠炎的相关体征和症状进行监测，并排除其他可能病因。对于 $\geq 2$ 级结肠炎给予皮质类固醇（初始剂量为 1-2 mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量），发生 2 级或 3 级结肠炎的患者应暂停使用帕博利珠单抗，发生 4 级或复发性 3 级结肠炎的患者应永久停用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。应考虑胃肠穿孔的潜在风险。

### **免疫相关性肝炎**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有肝炎报告（参见【不良反应】）。应监测患者的肝功能变化[治疗开始时、治疗期间（定期）以及基于临床评估具有指征时]和肝炎症状，排除其它病因。给予皮质类固醇治疗[初始剂量为 0.5-1 mg/kg/天（针对 2 级肝炎）和 1-2 mg/kg/天（针对 $\geq 3$ 级肝炎）泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量]，并根据肝酶升高的严重程度决定是暂时停药还是永久停药（参见【用法用量】）。

### **免疫相关性肾炎**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有肾炎报告（参见【不良反应】）。应监测患者的肾功能变化，排除肾功能损伤的其他病因。对于 $\geq 2$ 级肾炎给予皮质类固醇（初始剂量为 1-2 mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。根据肌酐升高的严重程度，2 级肾炎患者应暂停使用帕博利珠单抗，3 级或 4 级肾炎患者应永久停用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。

### **免疫相关性内分泌疾病**

帕博利珠单抗治疗过程中观察到重度内分泌疾病，包括肾上腺功能不全、垂体炎、1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进。

发生免疫相关内分泌疾病时，可能需要长期使用激素替代治疗。

已在接受帕博利珠单抗的患者中报告了肾上腺功能不全（原发性和继发性）。接受帕博利珠单抗治疗的患者也报告了垂体炎（参见【不良反应】）。应监测肾上腺功能不全和垂体炎（包括垂体功能低下）患者的体征和症状，并排除其他病因。根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法治疗肾上腺功能不全。2 级肾上腺功能不全或症状性垂体炎应暂停使用帕博利珠单抗，直到经激素替代治疗后病情得到控制。3 级或 4 级肾上腺功能不全或垂体炎应该暂停或停止使用帕博利

珠单抗。如果需要，可考虑在逐渐降低皮质类固醇剂量后继续使用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。应继续监测垂体功能和激素水平，以确保采用适当的激素替代治疗。

接受帕博利珠单抗治疗的患者报告了 1 型糖尿病，包括糖尿病酮症酸中毒（参见【不良反应】）。应对患者的高血糖或其他糖尿病体征和症状进行监测。1 型糖尿病患者应给予胰岛素治疗，对于等级 $\geq 3$ 的高血糖或酮酸中毒的 1 型糖尿病患者应暂停使用帕博利珠单抗，直到病情得到控制为止（参见【用法用量】）。

接受帕博利珠单抗治疗的患者报告了甲状腺功能紊乱，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和甲状腺炎，可在治疗过程中的任何时间发生。先前接受放射治疗的 HNSCC 患者中甲状腺机能减退更为常见。应监测患者甲状腺功能的变化[治疗开始时、治疗期间（定期）以及基于临床评估具有指征时]及甲状腺疾病的临床体征和症状。甲状腺功能减退可以使用激素替代治疗，无需中断帕博利珠单抗治疗或使用皮质类固醇。可以对症处理甲状腺功能亢进。发生 $\geq 3$ 级甲状腺功能亢进时应停用帕博利珠单抗，直至恢复至 $\leq 1$ 级甲状腺功能亢进。应监测甲状腺功能和激素水平，以保证适当激素替代治疗。

对于 3 级或 4 级内分泌疾病改善至 2 级或更低，并且可通过激素替代进行控制的患者，如果需要，可考虑在皮质类固醇剂量降低后继续使用帕博利珠单抗。否则应该暂停治疗（参见【用法用量】和【不良反应】）。

### **免疫相关性皮肤不良反应**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有免疫相关重度皮肤不良反应报告（参见【不良反应】）。应监测患者的重度皮肤不良反应，并应排除其他病因。根据不良反应的严重程度，对于 3 级皮肤反应，应暂停使用帕博利珠单抗直至其恢复到 $\leq 1$ 级，对于 4 级皮肤反应，应永久停用帕博利珠单抗，并应给予皮质类固醇（参见【用法用量】）。

接受帕博利珠单抗治疗的患者中报告了 SJS 或 TEN（参见【不良反应】）。对于疑似的 SJS 或 TEN，应暂停使用帕博利珠单抗，并将患者转诊给专科机构进行评估和治疗。如果患者确诊 SJS 或 TEN，应永久停用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。

对于既往使用其他免疫刺激性抗癌药治疗时发生过严重或危及生命的皮肤

不良反应的患者，应谨慎考虑使用帕博利珠单抗。

### **其他免疫相关性不良反应**

在临床试验或上市后使用中报告了以下其他有临床意义的免疫相关不良反应：葡萄膜炎、关节炎、肌炎、心肌炎、胰腺炎、格林巴利（Guillain-Barré）综合征、肌无力综合征、溶血、贫血、结节病、脑炎和脊髓炎（参见【用法用量】和【不良反应】）。

应根据不良反应的严重程度及类型，2 级或 3 级事件应暂停使用帕博利珠单抗，并给予皮质类固醇治疗。

如果不良反应恢复至≤1 级，并且皮质类固醇剂量已降至每天≤10 mg 泼尼松或相当剂量，则可以在最后一剂帕博利珠单抗给药后 12 周内重新开始帕博利珠单抗治疗。

对于任何复发性 3 级免疫相关不良反应以及任何 4 级免疫相关不良反应，必须永久停用帕博利珠单抗治疗。

对于 3 级或 4 级心肌炎，脑炎或格林巴利综合征应该永久停用帕博利珠单抗治疗（参见【用法用量】和【不良反应】）。

### **移植相关的不良反应**

#### **实体器官移植排斥反应**

在上市后接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中有实体器官移植排斥反应报告。帕博利珠单抗治疗可能会增加实体器官移植排斥的风险。在这些患者中应权衡帕博利珠单抗治疗的获益与可能的器官排斥风险。

### **异基因造血干细胞移植（HSCT）的并发症**

异基因 HSCT 后使用帕博利珠单抗治疗

在既往接受过异基因 HSCT 的患者中，在使用帕博利珠单抗治疗后有发生急性移植物抗宿主病（GVHD），包括致命性 GVHD 的报道。移植手术后出现 GVHD 的患者，在使用帕博利珠单抗治疗后可能会增加 GVHD 风险。对于进行过异基因 HSCT 的患者，应考虑帕博利珠单抗治疗的获益与可能的 GVHD 风险。

### **多发性骨髓瘤**

对于多发性骨髓瘤患者，在沙利度胺类似物和地塞米松的基础上加用帕博利珠单抗治疗后，死亡率增加。

在多发性骨髓瘤患者的两项随机临床试验中，在沙利度胺类似物加地塞米松的基础上加用帕博利珠单抗后（帕博利珠单抗不适用于这一用法），导致死亡率增加。须避免使用帕博利珠单抗联合沙利度胺类似物和地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者。

### **输液相关反应**

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有重度的输液相关反应报告，包括超敏和过敏反应（参见【不良反应】）。对于 3 级或 4 级输液反应，必须停止输液并永久停用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。对于 1 级或 2 级输液反应的患者在密切监测下可继续接受帕博利珠单抗治疗；可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药预防。

### **疾病特异性预防措施**

#### **使用帕博利珠单抗一线治疗 NSCLC 患者**

一般而言，帕博利珠单抗联合治疗观察到的不良反应频率高于帕博利珠单抗单药治疗或单独化疗，反映了联合治疗中这些药物各自的作用（参见【用法用量】和【不良反应】）。尚无法直接进行帕博利珠单抗联合化疗与帕博利珠单抗单药治疗的比较。

在对先前未经治疗的肿瘤表达 PD-L1 的 NSCLC 患者进行治疗之前，医生应考虑可用治疗方案（帕博利珠单抗单药或帕博利珠单抗联合化疗治疗）的获益/风险平衡。来自 $\geq 75$  岁患者的有效性和安全性数据有限。对于 $\geq 75$  岁患者，在仔细评估个体潜在的获益/风险后，应谨慎使用帕博利珠单抗联合治疗（参见【临床试验】）。

### **临床试验排除的患者**

患有以下病症的患者被排除在临床试验之外：活动性中枢神经系统转移；ECOG PS $\geq 2$ （尿路上皮癌和肾细胞癌除外）；HIV 感染，乙型肝炎或丙型肝炎感染；活动性全身性自身免疫疾病；间质性肺病；既往需要全身皮质类固醇治疗的肺炎；对另一种单克隆抗体有严重过敏史；正在接受免疫抑制治疗以及具有使用 Ipilimumab 治疗的重度免疫相关不良反应（定义为任何 4 级毒性或需要 12 周以上皮质类固醇治疗[ $>10$  mg/天泼尼松或等效药物]的 3 级毒性）史。患有活动性感染的患者被排除在临床试验之外，并且需要在接受帕博利珠单抗治疗前进行感染治疗。若帕博利珠单抗治疗期间发生活动性感染，可通过适当的药物对患者进行

治疗。基线时肾脏（肌酐 $>1.5\times\text{ULN}$ ）或肝脏（胆红素 $>1.5\times\text{ULN}$ ，ALT、AST $>2.5\times\text{ULN}$ ，无肝转移）临床显著异常的患者也被排除出临床试验，因此，在重度肾功能不全和中度至重度肝功能不全患者中信息有限。

关于 KEYTRUDA 治疗眼黑色素瘤的安全性和有效性的数据有限(参见【临床试验】)。

在仔细考虑潜在增加的风险后，可以对这些患者使用帕博利珠单抗治疗，但需要进行必要的医疗管理。

### **胚胎毒性**

基于其作用机理，在妊娠期间使用本品可能会对胎儿造成伤害。动物模型通过诱导母体对胎儿组织的免疫耐受将 PD-1/PD-L1 信号传导途径与维持妊娠联系起来。如果在妊娠期间应用了这一药物，应向患者告知对胎儿的潜在危害。建议育龄女性在帕博利珠单抗治疗期间采用高效避孕方法，并在最后一次帕博利珠单抗用药后 4 个月内持续避孕。

### **配伍禁忌**

在没有进行配伍性研究的情况下，本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其它医药产品经相同的静脉通道合并输注。

### **对驾驶和操作机器能力的影响**

帕博利珠单抗对驾驶和操作机器的能力有轻微影响。有帕博利珠单抗给药后出现眩晕和疲劳的报告（参见【不良反应】）。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **育龄期妇女**

育龄妇女在接受帕博利珠单抗治疗期间，以及最后一次帕博利珠单抗给药后至少 4 个月内应采取有效避孕措施。

#### **妊娠期**

尚无孕妇使用帕博利珠单抗的相关信息。通过保持母体对胎仔的免疫耐受来维持妊娠是 PD-1/PD-L1 通路的主要功能之一。阻断妊娠啮齿类动物模型的 PD-L1 信号通路可破坏母体对胎仔的耐受性，导致胎仔丢失增加。妊娠期间给予帕博利珠单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。已知人免疫球蛋白 G4（IgG4）能够穿过胎盘屏障；因此，作为一种 IgG4，帕博利珠单抗可能从母体

传播给发育中的胎儿。除非孕妇的临床疾病需要使用帕博利珠单抗进行治疗，妊娠期间不得使用帕博利珠单抗。

### **哺乳期**

尚不清楚本品是否在人乳汁分泌。由于许多抗体可在人乳汁中分泌，不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。应权衡哺乳对胎儿的获益以及本品治疗对女性患者的获益，再决定是停止哺乳，还是停止帕博利珠单抗治疗。

### **生育力**

尚无关于帕博利珠单抗对于生育力潜在影响的临床数据。尚未开展帕博利珠单抗的生育力研究。猴 1 个月和 6 个月重复给药毒性试验中，帕博利珠单抗对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，但研究中的大部分动物尚未性成熟。

### **【儿童患者】**

帕博利珠单抗在儿童患者（<18 岁）中的安全性和有效性尚不明确。

### **【老年患者】**

老年（≥65 岁）与年轻患者（<65 岁）在安全性或有效性上未出现总体的差异。无需进行剂量调整。

### **【药物相互作用】**

帕博利珠单抗尚未进行正式药代动力学药物相互作用研究。由于帕博利珠单抗通过分解代谢从血液循环中清除，预计不会发生代谢性药物-药物相互作用。

在使用本品之前应避免使用全身性皮质类固醇或免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性皮质类固醇或其他免疫制剂治疗免疫介导性不良反应（参见【注意事项】）。

当帕博利珠单抗与化疗联合用药时，皮质类固醇也可以作为治疗前用药来预防止吐和/或缓解化疗相关不良反应。

### **【药物过量】**

尚无关于帕博利珠单抗过量的信息。

如果发生药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状或体征，并进行适当的对症治疗。

### **【临床试验】**

## 黑色素瘤

### **KEYNOTE-002: 在既往接受过 Ipilimumab 治疗的黑色素瘤患者进行的对照试验**

在既往接受过 Ipilimumab 治疗的晚期黑色素瘤患者中开展多中心、对照、II 期临床试验 (KEYNOTE-002)，评价帕博利珠单抗单药治疗晚期黑色素瘤的有效性和安全性。如果患者 BRAF V600 突变为阳性，则需使用过 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗。将患者随机分组 (1:1:1)，接受帕博利珠单抗 2 mg/kg (n=180) 或 10 mg/kg (n=181) 每 3 周一次或研究者选择的化疗 (n=179；包括达卡巴嗪、替莫唑胺、卡铂、紫杉醇或卡铂+紫杉醇)。按 ECOG 体能状态 (0 或 1)、LDH 水平 (正常或升高[ $\geq 110\%$ ULN]) 和 BRAF V600 突变状态 (野生型[WT]或突变型) 进行分层随机分组。试验包括出现疾病进展的不可切除或转移性黑色素瘤患者、对两剂或两剂以上 Ipilimumab ( $\geq 3$  mg/kg) 及 BRAF 或 MEK 抑制剂 (若 BRAF V600 突变阳性) 耐药的患者以及最后一剂 Ipilimumab 用药后 24 周内出现疾病进展的患者。

患者接受帕博利珠单抗治疗直至出现疾病进展或不可接受毒性。首次出现疾病进展的临床稳定患者可继续接受治疗，直到疾病进展被确认。在第 12 周，然后在 48 周期内每 6 周一次，之后每 12 周一次进行肿瘤状态评估。按计划完成首次疾病评估后，化疗组患者如果被独立的中心影像学确认为疾病进展，可以采用双盲方式交叉并接受帕博利珠单抗 2 mg/kg 或 10 mg/kg 每 3 周一次治疗。

在 540 例患者中，61%为男性，43%年龄 $\geq 65$  岁 (中位年龄为 62 岁[范围 15-89])，98%为白人。82%为 M1c 期患者，17% (92/540) 患者存在脑转移，4.3% (23/540) 患者存在肝转移，73%患者针对晚期黑色素瘤至少进行过 2 次和 32% 患者至少接受过 3 次既往全身性治疗。45%患者的 ECOG 体能状况评分为 1，40% 患者 LDH 升高，23%患者存在 BRAF 突变。54.4%患者是 PD-L1 表达阳性。

临床病理类型包括皮肤型 (肢端、非肢端) 及原发灶不明型共为 97.6%，粘膜型为 2.4%，未入组眼黑色素瘤。因为临床研究中未收集具体临床病理类型信息，参考流行病学数据，西方人恶性黑色素瘤中皮肤型 (非肢端) 约占 95%以上，皮肤型 (肢端) 约占 5%，粘膜型约占 1-2%。

主要有效性结局指标为由独立影像学和肿瘤学评估 (IRO) 使用 RECIST1.1 版评价的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。次要有效性结局指标为 ORR

（客观缓解率）和缓解持续时间。表 3 总结了既往接受过 Ipilimumab 治疗患者的关键有效性结果，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。两个帕博利珠单抗组的 PFS 均优效于化疗组，两种帕博利珠单抗剂量组间没有差异。未对可能存在的交叉混淆作用进行调整，最终 OS 分析帕博利珠单抗组与化疗组没有统计学显著差异。随机分配到化疗组的患者中，有 55% 患者交叉接受帕博利珠单抗治疗。

**表 3 KEYNOTE-002 研究有效性结果**

| 终点                     | 帕博利珠单抗<br>2 mg/kg 每 3 周一<br>次<br>n=180 | 帕博利珠单抗<br>10 mg/kg 每 3 周一<br>次<br>n=181 | 化疗<br>n=179      |
|------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
| <b>无进展生存期 PFS</b>      |                                        |                                         |                  |
| 发生该事件的患者数 (%)          | 150 (83%)                              | 144 (80%)                               | 172 (96%)        |
| 风险比* (95%CI)           | 0.58 (0.46, 0.73)                      | 0.47 (0.37, 0.60)                       | --               |
| p 值†                   | < 0.0001                               | < 0.0001                                | --               |
| 中位值 (月) (95%CI)        | 2.9 (2.8, 3.8)                         | 3.0 (2.8, 5.2)                          | 2.8 (2.6, 2.8)   |
| <b>总生存 OS</b>          |                                        |                                         |                  |
| 发生该事件的患者数 (%)          | 123 (68%)                              | 117 (65%)                               | 128 (72%)        |
| 风险比* (95%CI)           | 0.86 (0.67, 1.10)                      | 0.74 (0.57, 0.96)                       | --               |
| p 值†                   | 0.1173                                 | 0.0106‡                                 | --               |
| 中位值 (月) (95%CI)        | 13.4 (11.0, 16.4)                      | 14.7 (11.3, 19.5)                       | 11.0 (8.9, 13.8) |
| <b>最佳总缓解</b>           |                                        |                                         |                  |
| 客 观 缓 解 率 ORR% (95%CI) | 22% (16, 29)                           | 28% (21, 35)                            | 5% (2, 9)        |
| 完全缓解%                  | 3%                                     | 7%                                      | 0%               |
| 部分缓解%                  | 19%                                    | 20%                                     | 5%               |
| <b>缓解持续时间 DOR §</b>    |                                        |                                         |                  |
| 中位值 (月) (范围)           | 22.8 (1.4+, 25.3+)                     | 未达到 (1.1+, 28.3+)                       | 6.8 (2.8, 11.3)  |
| 在第 12 个月时持续缓解%         | 73% ¶                                  | 79% ¶                                   | 0% ¶             |

\*根据分层 Cox 比例风险模型确定的风险比（帕博利珠单抗相比于化疗）

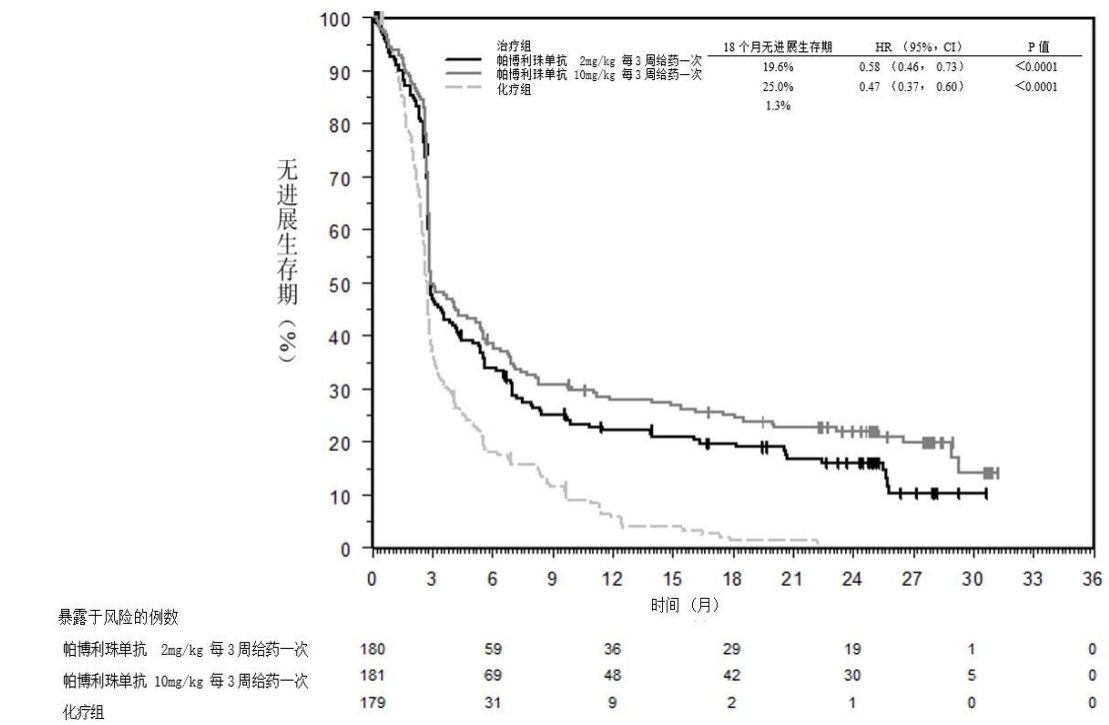
†根据分层对数秩检验

‡在多重性调整之后未见显著性统计学差异

§最终分析中最佳总缓解为确认的完全缓解或部分缓解的患者

¶根据Kaplan-Meier方法估计

图 1 KEYNOTE-002 研究中不同治疗组无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向性治疗分析人群）



### KEYNOTE-001：在既往接受过 Ipilimumab 治疗的晚期黑色素瘤患者中的开放性研究

在一项非对照、开放性研究（KEYNOTE-001）中对帕博利珠单抗治疗晚期黑色素瘤的有效性和安全性进行了研究。

既往接受过 Ipilimumab 治疗的 2 mg/kg 帕博利珠单抗治疗组 89 例患者中，53%为男性，33%年龄>65 岁，中位年龄为 59 岁（范围为 18-88 岁）。除 2 例患者外均为白人。84%为 M1c 期患者，8%患者具有脑转移病史。70%患者针对晚期黑色素瘤至少进行过 2 次和 35%患者至少接受过 3 次全身性治疗。13%的患者存在 BRAF 突变。所有 BRAF 突变肿瘤患者均接受过 BRAF 抑制剂治疗。65.2%患者是 PD-L1 阳性。临床病理类型包括皮肤型（肢端和非肢端型）为 71.9%，粘膜型为 7.9%，原发灶不明型为 18.0%，眼黑色素瘤为 2.2%。

主要有效性结局指标为独立审评委员会使用 RECIST1.1 版评价的 ORR（客观缓解率）。次要疗效结局指标为疾病控制率（DCR；包括完全缓解、部分缓解

和疾病稳定)、缓解持续时间、PFS 和 OS。每 12 周进行一次肿瘤缓解评估。表 4 总结了既往接受过 Ipilimumab 治疗的患者,在接受帕博利珠单抗治疗,并完成最短 30 个月随访的关键有效性数据。

**表 4 KEYNOTE-001 研究中既往接受过 Ipilimumab 治疗的患者有效性结果**

| 终点                              | 既往接受过 Ipilimumab 治疗的患者给药帕博利珠单抗 2 mg/kg 每 3 周一次<br>n=89 |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>IRO<sup>†</sup>评定的最佳总缓解*</b> |                                                        |
| 客观缓解率 ORR%, (95%CI)             | 26% (17, 36)                                           |
| 完全缓解                            | 7%                                                     |
| 部分缓解                            | 19%                                                    |
| 疾病控制率% <sup>‡</sup>             | 48%                                                    |
| <b>缓解持续时间 DOR<sup>§</sup></b>   |                                                        |
| 中位值 (月) (范围)                    | 30.5 (2.8+, 30.6+)                                     |
| 24 个月时的持续缓解% <sup>¶</sup>       | 75%                                                    |
| <b>无进展生存期 PFS</b>               |                                                        |
| 中位值 (月) (95%CI)                 | 4.9 (2.8, 8.3)                                         |
| 12 个月时的 PFS 率                   | 34%                                                    |
| <b>总生存期 OS</b>                  |                                                        |
| 中位值 (月) (95%CI)                 | 18.9 (11, 无)                                           |
| 24 个月时的 OS 率                    | 44%                                                    |

\*包括经独立影像学判定基线无可测量疾病病灶的患者

<sup>†</sup>IRO =使用 RECIST 1.1 进行的影像学和肿瘤医生评估的综合评估

<sup>‡</sup>根据最佳总缓解为疾病稳定或更佳

<sup>§</sup>根据独立评估确认缓解的患者,从首次记录缓解日开始;既往接受过 Ipilimumab 治疗的患者, n=23

<sup>¶</sup>根据 Kaplan-Meier 方法估计

### **亚组人群分析**

#### **黑色素瘤的 BRAF 突变状态**

在 KEYNOTE-002 最终分析时,对 BRAF 野生型 (n=414; 77%),或之前接受过 BRAF 抑制剂治疗的 BRAF 突变患者 (n=126; 23%)进行了一项亚组分析。总结见表 5。

**表 5 KEYNOTE-002 中依据 BRAF 突变状态的有效性结果**

| 终点                             | BRAF 野生型                              |               | BRAF 突变型,并接受过 BRAF 抑制剂治疗             |              |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------|
|                                | 帕博利珠单抗<br>2 mg/kg,每 3 周<br>一次 (n=136) | 化疗<br>(n=137) | 帕博利珠单抗<br>2 mg/kg,每 3 周<br>一次 (n=44) | 化疗<br>(n=42) |
| 无进展生存期<br>PFS, 风险比*<br>(95%CI) | 0.50 (0.39,<br>0.66)                  | ——            | 0.79 (0.50,<br>1.25)                 | ——           |
| 总生存期 OS, 风险比 (95%CI)           | 0.78 (0.58,<br>1.04)                  | ——            | 1.07 (0.64,<br>1.78)                 | ——           |
| 客观缓解率<br>ORR%                  | 26%                                   | 6%            | 9%                                   | 0%           |

\*根据分层 Cox 比例风险模型确定的风险比（帕博利珠单抗相比于化疗）

### 黑色素瘤的 PD-L1 表达状态

在 KEYNOTE-002 最终分析时，对 PD-L1 阳性（肿瘤细胞及肿瘤相关免疫细胞中 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ ）和 PD-L1 阴性的患者进行了一项亚组分析。采用 22C3 抗 PD-L1 抗体和免疫组织化学测定法对 PD-L1 表达进行了回顾性检测。在可进行 PD-L1 表达评价的患者中（79%），69%（n=294）为 PD-L1 阳性，31%（n=134）为 PD-L1 阴性。表 6 总结了依据 PD-L1 表达状态的有效性结果。

**表 6 KEYNOTE-002 中依据 PD-L1 表达状态的有效性结果**

| 终点                             | 帕博利珠单抗<br>2 mg/kg<br>每 3 周一次 | 化疗 | 帕博利珠单抗<br>2 mg/kg<br>每 3 周一次 | 化疗 |
|--------------------------------|------------------------------|----|------------------------------|----|
|                                | PD-L1 阳性                     |    | PD-L1 阴性                     |    |
| 无进展生存期<br>PFS, 风险比*<br>(95%CI) | 0.55 (0.40,<br>0.76)         | —— | 0.81 (0.50,<br>1.31)         | —— |
| 总生存期 OS, 风<br>险比 (95%CI)       | 0.90 (0.63,<br>1.28)         | —— | 1.18 (0.70,<br>1.99)         | —— |
| 客观缓解率<br>ORR%                  | 25%                          | 4% | 10%                          | 8% |

\*根据分层 Cox 比例风险模型确定的风险比（帕博利珠单抗相比于化疗）

### 眼黑色素瘤

KEYNOTE-001 研究中入组了 20 例眼黑色素瘤患者，无客观缓解病例，6 例患者疾病稳定。

### 粘膜型黑色素瘤

汇总 KEYNOTE-001 及 KEYNOTE-002 研究中帕博利珠单抗治疗所有剂量组并且既往接受 Ipilimumab 治疗的粘膜型黑色素瘤受试者共 30 例，ORR 为 16.7%（5/30 例）。

### **KEYNOTE-151：经治黑色素瘤患者中的开放性研究**

KEYNOTE-151 研究为一项在既往接受过一种全身性治疗的中国局部晚期或转移性黑色素瘤患者中开展的多中心、单臂、Ib 期临床研究，用于评估帕博利珠单抗的安全性和有效性。共入组 103 例中国患者接受帕博利珠单抗 2 mg/kg 每 3 周给药一次。排除了葡萄膜或眼黑色素瘤患者。

所有 103 例患者既往均只接受过一种全身性疗法。临床病理类型包括皮肤型（非肢端）为 39.8%，皮肤型（肢端）为 37.9%，粘膜型为 14.6%、原发部位不明型为 7.8%。

主要有效性结局评价终点为盲态独立中心审查（BICR）采用实体肿瘤疗效评估标准[RECIST 1.1]评估的 ORR。次要有效性结局评价终点为 DOR 和 PFS（根据 RECIST 1.1 和 irRECIST 进行的 BICR 评估）、ORR（根据 irRECIST 进行的 BICR 评估）和总生存期（OS）。表 7 总结了关键有效性结果。

**表 7 KEYNOTE-151 关键有效性结果**

| 终点                                                  | 帕博利珠单抗 2 mg/kg 每3周一次<br>N=103 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>BICR 根据 RECIST 1.1 评估的最佳总缓解</b>                  | n=102（根据BICR评估的FAS）           |
| 客观缓解率ORR <sup>†</sup> , (95% CI)                    | 16.7% (10.0, 25.3)            |
| 疾病控制率                                               | 38.2%                         |
| 完全缓解                                                | 1.0%                          |
| 部分缓解                                                | 15.7%                         |
| 疾病稳定                                                | 21.6%                         |
| <b>缓解持续时间DOR<sup>†</sup>, BICR 根据 RECIST 1.1 评估</b> | n=17（缓解受试者）                   |
| 中位数（月）（范围）                                          | 8.4 (1.1+ - 11.0+)            |
| 3个月时仍持续缓解的患者百分比                                     | 87.5%                         |
| 6个月时仍持续缓解的患者百分比                                     | 65.6%                         |
| <b>无进展生存期PFS<sup>‡</sup>, BICR 根据 RECIST 1.1 评估</b> | n=102（根据BICR评估的FAS）           |
| 中位数（月）（95% CI）                                      | 2.8 (2.7, 3.5)                |
| 6个月时的PFS率                                           | 20.4%                         |
| 12个月时的PFS率                                          | 11.9%                         |
| <b>总生存期OS<sup>‡</sup></b>                           | n=103（ASaT）                   |
| 中位数（月）（95% CI）                                      | 12.1 (9.6)                    |
| 6个月时的OS率                                            | 75.7%                         |
| 12个月时的OS率                                           | 50.6%                         |

BICR =盲态独立中心审查

FAS =全分析集，包含接受至少一次研究治疗用药且具有所需基线数据（基线扫描根据 RECIST 1.1 评估存在可测量病灶）的全部 102 例分配受试者。有 1 例受试者因 BICR 评估基线无可测量病灶被排除出 FAS。

ASaT =所有接受治疗的受试者，该人群包括接受至少一次研究治疗给药的所有 103 例被分配的受试者。

<sup>†</sup> 基于最终分析显示最佳总缓解为经确证的完全或部分缓解的患者

<sup>‡</sup> 基于 Kaplan-Meier 估计值中位随访时间为 7.9 个月（范围：5.6 个月至 13.1

个月)。

### **亚组人群分析**

按照BRAF突变状态分析：81例受试者为BRAF野生型，ORR为17.3%（95% CI: 9.8, 27.3）；20例受试者为BRAF突变型，ORR为15.0%（95% CI: 3.2, 37.9）；1例受试者状态未知。

按照PD-L1表达状态分析：采用免疫组化法，利用22C3抗体检测PD-L1表达，52例受试者为PD-L1阳性，ORR为21.2%（95% CI: 11.1, 34.7）；45例受试者为PD-L1阴性，ORR为13.3%（95% CI: 5.1, 26.8）；5例受试者PD-L1状态未知。

按照临床病理类型分析：BICR根据RECIST 1.1评估的经确认的ORR分别为：皮肤型（非肢端型）为19.5%（8/41例；95%CI: 8.8, 34.9），皮肤型（肢端型）为15.8%（6/38例；95% CI: 6.0, 31.3），粘膜型13.3%（2/15例；95% CI: 1.7, 40.5），原发部位不明型12.5%（1/8例；95%CI: 0.3, 52.7）。

### **非小细胞肺癌**

#### **KEYNOTE-042：既往未经治疗的非小细胞肺癌患者的对照试验**

KEYNOTE-042 对帕博利珠单抗的疗效进行了研究，该研究是一项多中心随机对照试验。研究中关键的入排标准是局部晚期或转移性非小细胞肺癌，使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒的免疫组织化学测定法检测的PD-L1表达TPS ≥1%，且既往未接受针对转移性非小细胞肺癌的全身治疗。携带表皮生长因子受体（EGFR）或渐变性淋巴瘤激酶（ALK）基因组肿瘤突变畸变的患者、治疗2年内需要全身治疗的自身免疫性疾病患者、有需要免疫抑制治疗的医学病症的患者、或之前26周曾接受>30 Gy胸部放射治疗的患者不符合研究入排标准。患者随机（1：1）接受帕博利珠单抗200 mg 每3周一次（n=637）或研究者选择的含铂类药物化疗（n=637；包括培美曲塞+卡铂或紫杉醇+卡铂。非鳞状细胞非小细胞肺癌患者可以接受培美曲塞维持治疗）。患者接受帕博利珠单抗治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如果患者的临床状况稳定且研究者认为患者仍可以获得临床获益，则其在出现疾病进展后可以继续接受治疗。未出现疾病进展的患者需有可能接受最多24个月的治疗。如果在随后出现疾病进展，可以再次开始帕博利珠单抗治疗，治疗最多额外1年。每9周进行一次肿瘤状态评估。

KEYNOTE-042 的1274例患者基线特征为：中位年龄63岁（45%的患者年

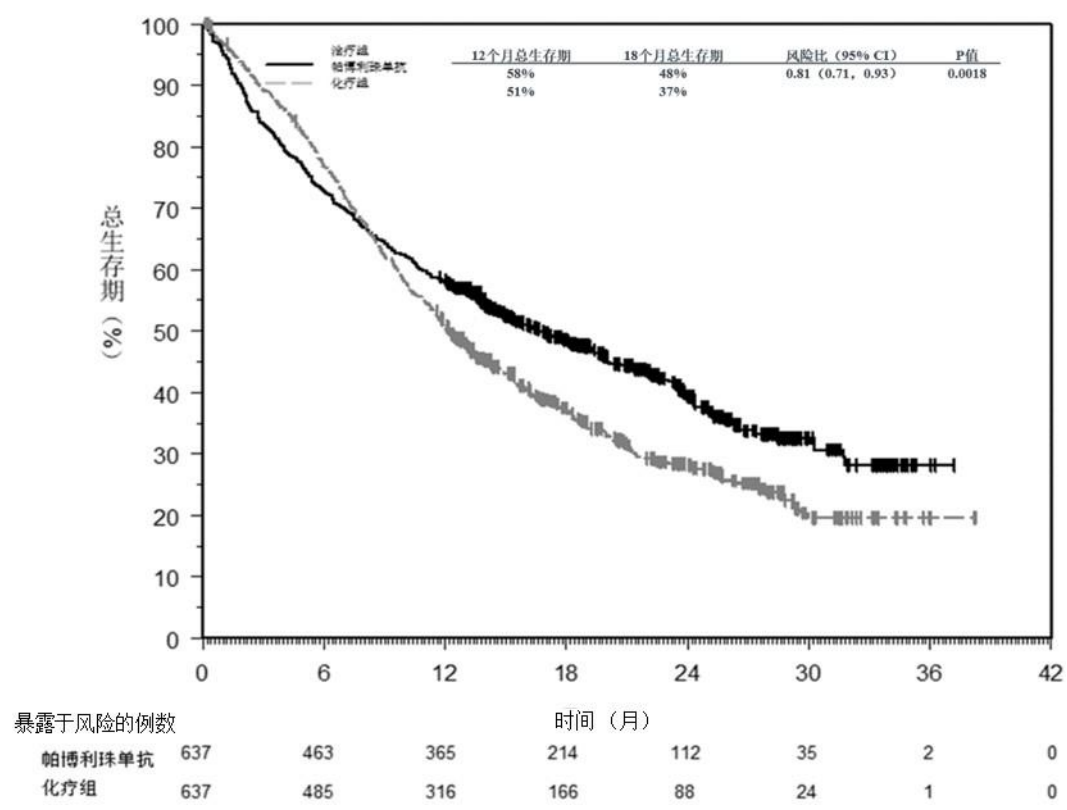
龄≥65 岁)；71%是男性；64%是白人，30%是亚裔；19%为西班牙裔或拉丁裔；31%和 69%的 ECOG 体力状态分别为 0 和 1。疾病特征是鳞癌状（39%）和非鳞癌状（61%）；M0（13%），M1（87%）；经治疗的脑转移（6%）。47%患者的 TPS ≥50%，53%患者的 TPS 为 1-49%。

主要疗效结局指标为 OS。次要疗效结局指标是由盲态独立中心审查(BICR)根据 RECIST 1.1 评估的 PFS 和 ORR。表 8 总结了整个意向治疗人群的关键疗效指标（TPS ≥1%）。

**表8：KEYNOTE-042中的疗效结果（PD-L1 TPS ≥1%）**

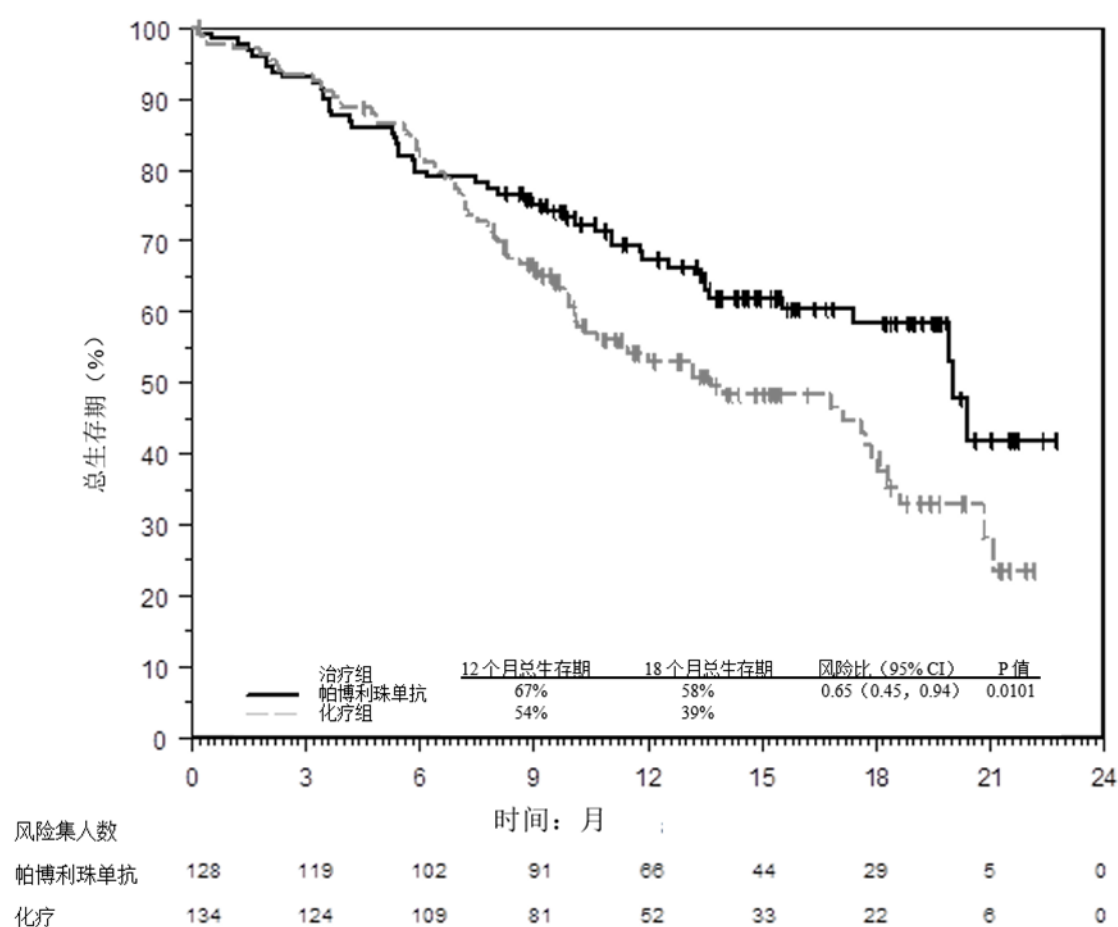
| 终点                                                                                                                                                          | 帕博利珠单抗<br>200 mg 每3周一次<br>(n=637) | 化疗<br>(n=637)       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| <b>OS</b>                                                                                                                                                   |                                   |                     |
| 发生事件的患者人数 (%)                                                                                                                                               | 371 (58%)                         | 438 (69%)           |
| 风险比* (95% CI)                                                                                                                                               | 0.81 (0.71, 0.93)                 |                     |
| p值†                                                                                                                                                         | 0.002                             |                     |
| 中位数, 月 (95% CI)                                                                                                                                             | 16.7 (13.9, 19.7)                 | 12.1 (11.3, 13.3)   |
| <b>PFS‡</b>                                                                                                                                                 |                                   |                     |
| 发生事件的患者人数 (%)                                                                                                                                               | 507 (80%)                         | 506 (79%)           |
| 风险比* (95% CI)                                                                                                                                               | 1.07 (0.94, 1.21)                 |                     |
| 中位数, 月 (95% CI)                                                                                                                                             | 5.4 (4.3, 6.2)                    | 6.5 (6.3, 7.0)      |
| <b>总体缓解率‡</b>                                                                                                                                               |                                   |                     |
| ORR%§ (95% CI)                                                                                                                                              | 27% (24, 31)                      | 27% (23, 30)        |
| 完全缓解%                                                                                                                                                       | 1%                                | 1%                  |
| 部分缓解%                                                                                                                                                       | 27%                               | 26%                 |
| <b>缓解持续时间‡,¶</b>                                                                                                                                            |                                   |                     |
| 中位数, 月 (范围)                                                                                                                                                 | 20.2<br>(2.1+, 31.2+)             | 8.3<br>(1.8+, 28.1) |
| 持续时间≥18个月%                                                                                                                                                  | 53%                               | 30%                 |
| * 风险比（帕博利珠单抗与化疗比较）基于分层的Cox比例风险模型<br>† 基于分层对数秩检验<br>‡ 由BICR根据RECIST 1.1进行评估<br>§ 由于次要终点的序贯检验程序，未评价统计学显著性。<br>¶ 基于最佳总体疗效为经确认的完全或部分缓解的患者<br>基于 Kaplan-Meier 估计 |                                   |                     |

图 2: KEYNOTE-042 中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线 (TPS≥1%, 意向治疗人群)



包括入组全球研究的 92 名受试者和入组中国扩展研究的 170 名受试者在内的总共 262 名中国受试者中，128 名受试者被随机分配至帕博利珠单抗组，134 名受试者被随机分配至化疗组。与 KEYNOTE-042 全球研究一致，与化疗相比，帕博利珠单抗单药为 TPS≥1%的局部晚期或转移性非小细胞肺癌中国患者提供了具有临床意义的 OS 改善。OS 的 HR 为 0.65 (95% CI: 0.45, 0.94)。帕博利珠单抗的中位 OS 为 20.0 个月，化疗的中位 OS 为 13.7 个月。

图3 KEYNOTE-042 中国人群总生存期 Kaplan-Meier 曲线 (TPS≥1%)



### KEYNOTE-024: 初治非小细胞肺癌患者中的对照试验

KEYNOTE-024 是一项多中心、随机、对照试验,探讨了帕博利珠单抗在既往未经治疗的非小细胞肺癌患者中的疗效。该研究设计与 KEYNOTE-042 相似,区别在于只有肿瘤表达 PD-L1 并且 TPS≥50% (使用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒通过免疫组织化学分析进行测定) 的患者入选参加研究。患者随机 (1:1) 接受帕博利珠单抗 200 mg, 每 3 周一次 (n=154) 或研究者选择的含铂类药物化疗 (n=151; 包括培美曲塞+卡铂、培美曲塞+顺铂、吉西他滨+顺铂、吉西他滨+卡铂或紫杉醇+卡铂。非鳞状非小细胞肺癌患者可接受培美曲塞维持治疗)。经独立验证出现疾病进展的化疗患者可以交叉,并接受帕博利珠单抗治疗。

KEYNOTE-024 的 305 例患者基线特征为: 中位年龄 65 岁 (54% 的患者年龄≥65 岁); 61% 是男性; 82% 是白人, 15% 是亚裔; 35% 的患者 ECOG 体能状态为 0, 65% 的患者 ECOG 体能状态为 1。疾病特征是鳞癌 (18%) 和非鳞癌 (82%); M1 (99%); 脑转移 (9%)。

主要疗效结局指标是由盲态独立中心审查（BICR）根据 RECIST 1.1 进行评估的 PFS。次要疗效结局指标是 OS 和 ORR（由 BICR 根据 RECIST 1.1 进行评估）。表 9 总结了整个意向治疗人群的关键疗效指标。

**表9：KEYNOTE-024的疗效结果**

| 终点              | 帕博利珠单抗<br>200 mg 每3周一次<br>(n=154) | 化疗<br>(n=151)        |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>PFS*</b>     |                                   |                      |
| 发生事件的患者人数 (%)   | 73 (47%)                          | 116 (77%)            |
| 风险比† (95% CI)   | 0.50 (0.37, 0.68)                 |                      |
| p值‡             | <0.001                            |                      |
| 中位数, 月 (95% CI) | 10.3 (6.7, NA)                    | 6.0 (4.2, 6.2)       |
| <b>OS</b>       |                                   |                      |
| 发生事件的患者人数 (%)   | 44 (29%)                          | 64 (42%)             |
| 风险比† (95% CI)   | 0.60 (0.41, 0.89)                 |                      |
| p值‡             | 0.005                             |                      |
| 中位数, 月 (95% CI) | 没有达到<br>(NA, NA)                  | 没有达到<br>(9.4, NA)    |
| <b>客观缓解率*</b>   |                                   |                      |
| ORR% (95% CI)   | 45% (37, 53)                      | 28% (21, 36)         |
| 完全缓解%           | 4%                                | 1%                   |
| 部分缓解%           | 41%                               | 27%                  |
| <b>缓解持续时间§</b>  |                                   |                      |
| 中位数, 月 (范围)     | 没有达到<br>(1.9+, 14.5+)             | 6.3<br>(2.1+, 12.6+) |
| 持续时间≥6个月¶       | 88%                               | 59%                  |

\* 由BICR根据RECIST 1.1进行评估

† 风险比（帕博利珠单抗与化疗比较）基于分层的Cox比例风险模型

‡ 基于分层对数秩检验

§ 基于最佳总体疗效为经确认的完全或部分缓解的患者

¶ 基于Kaplan-Meier估计

NA = 不可用

在 169 例患者发生事件（帕博利珠单抗组 73 例，化疗组 96 例）后的 25 个月中位随访时进行最终的 OS 分析。帕博利珠单抗组的中位 OS 为 30.0 个月(95% CI: 18.3, NA)，化疗组为 14.2 个月（95% CI: 9.8, 19.0）。OS 的 HR 为 0.63（95%CI: 0.47, 0.86; p=0.002）。请参见图 4。

图4: KEYNOTE-024中按治疗分组的无进展生存期Kaplan-Meier曲线（意向治疗人群）

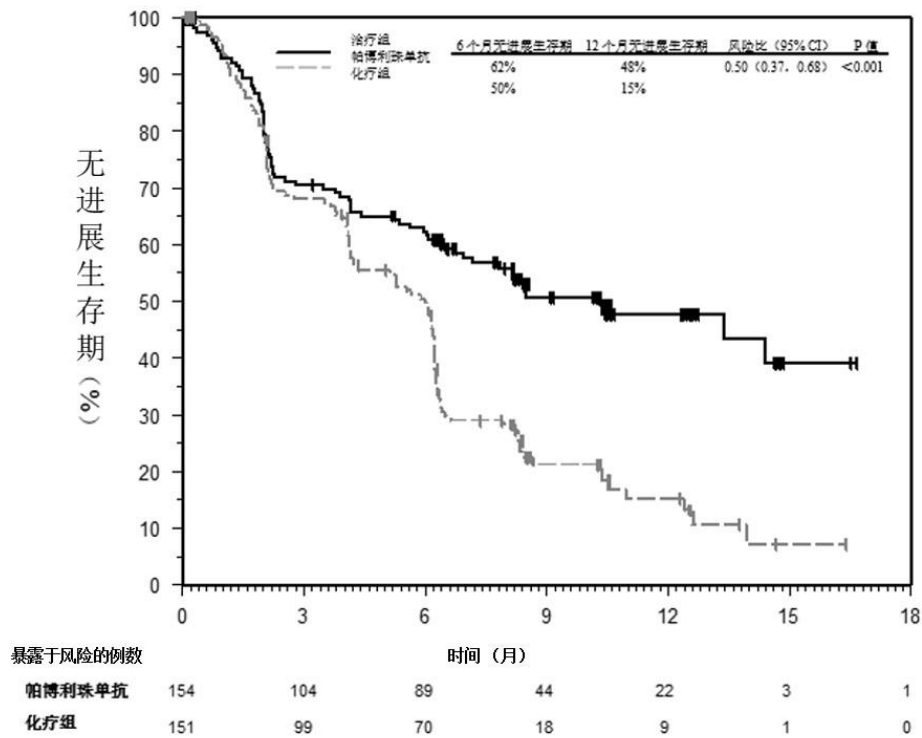
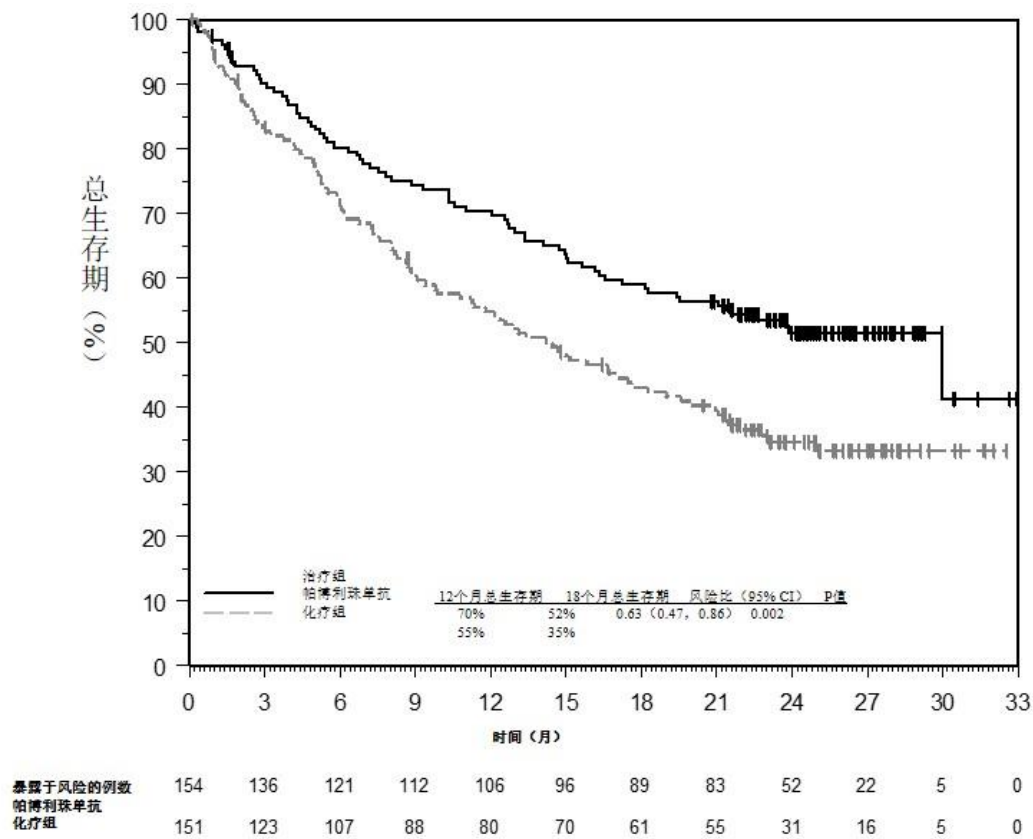


图5: KEYNOTE-024中按治疗分组的总体生存期Kaplan-Meier曲线（意向治疗人群）



在研究人群中通过 PFS、OS、ORR 和缓解持续时间评估的帕博利珠单抗相对于化疗改善获益与健康相关生存质量（HRQoL）的改善相关。从基线到第 15 周的变化显示，与化疗相比，接受帕博利珠单抗治疗患者的欧洲癌症研究与治疗组织的生存质量核心问卷（EORTC QLQ）C30 全身健康状况/QoL 评分有显著改善（LS 平均值差异=7.82；95%CI: 2.85, 12.79；双侧 p=0.002）。接受帕博利珠单抗治疗的患者与化疗组相比，至咳嗽、呼吸困难和胸痛的 EORTC QLQ-LC13 综合终点事件恶化的时间延长（HR=0.66；95%CI: 0.44, 0.97；双侧 P=0.029）；其中，恶化定义为根据这三种症状的任何一种评分相对于基线确认降低 $\geq 10$ 分。

### **KEYNOTE-189：在既往未经治疗的转移性非鳞 NSCLC 患者中开展的联合治疗对照试验**

在一项多中心、随机、活性对照、双盲试验（KEYNOTE-189）中探讨了帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗的疗效。关键的入组标准是转移性非鳞状 NSCLC，既往未经全身性抗肿瘤治疗，并且 EGFR 突变阴性且 ALK 阴性。排除了两年内需要全身性治疗的自身免疫性疾病的患者或需接受免疫抑制治疗的患者；或者在过去 26 周内接受了超过 30Gy 胸部放疗的患者。入组的患者按照 2:1 的比例被随机分配接受以下治疗方案之一：

- 帕博利珠单抗 200 mg 联合培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 和研究者选择的顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 AUC 5 mg/ml/min，每 3 周静脉注射一次，持续治疗 4 个周期，然后使用帕博利珠单抗 200 mg 和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周静脉注射一次。
- 安慰剂联合培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 以及研究者选择的顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 AUC 5 mg/ml/min，每 3 周静脉注射一次，持续治疗 4 个周期，然后使用安慰剂和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周静脉注射一次。

帕博利珠单抗持续治疗至研究者根据 RECIST 1.1 定义确定疾病进展、发生不可接受的毒性或最长 24 个月。如果研究者确定患者临床稳定并且能够临床获益，则允许在盲态独立中心审查根据 RECIST 确定疾病进展之后，或在停用培美曲塞之后继续使用帕博利珠单抗。对于完成 24 个月治疗或获得完全缓解的患者，如果疾病进展，可重新开始帕博利珠单抗治疗，最多可以额外治疗 1 年。在第 6 周和第 12 周进行肿瘤评估，随后每 9 周进行一次评估。对于接受安慰剂加化疗

的患者，如果发生独立中心证实的疾病进展，则可以接受帕博利珠单抗单药治疗。

KEYNOTE-189 中的 616 例患者（其中，包括帕博利珠单抗联合治疗组 410 例患者，安慰剂加化疗组 206 例患者）的基线特征是：中位年龄为 64 岁（49% 为 65 岁或以上）；59% 为男性；94% 为白人，3% 为亚洲人；ECOG 体能状态为 0 或 1 的患者比例分别为 43% 和 56%；程序性细胞死亡配体 1（PD-L1）肿瘤比例评分（TPS）<1%（使用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒在 Autostainer Link 48 平台通过免疫组织化学分析进行测定）的患者占 31%；18% 的患者基线时有经过或未经治疗的脑转移。72% 的患者接受卡铂治疗，28% 的患者接受顺铂治疗。安慰剂加化疗组较帕博利珠单抗联合治疗组招募了更多的女性和年轻受试者，除此之外，基线特征在治疗组之间平衡良好。安慰剂加化疗组共有 67 例患者疾病进展后接受帕博利珠单抗单药治疗，另外 18 例患者后续接受了免疫检查点抑制剂治疗。

共同主要终点包括总生存期（OS）和盲态独立中心审查的无进展生存期（PFS）。次要有效性终点包括客观缓解率（ORR）和缓解持续时间。中位随访时间为 10.5 个月（范围：0.2 - 20.4 个月）。表 10 总结了主要有效性数据。

**表 10：KEYNOTE-189 中帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗治疗非鳞状 NSCLC 患者的有效性研究结果**

| 研究终点                                       | 帕博利珠单抗<br>+培美曲塞+铂类<br>化疗<br>n=410 | 安慰剂+培美曲塞<br>+铂类化疗<br>n=206 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| <b>总生存期 (OS)</b>                           |                                   |                            |
| 发生该事件的患者数 (%)                              | 127 (31%)                         | 108 (52%)                  |
| 风险比* (95% CI)                              | 0.49 (0.38, 0.64)                 |                            |
| p值 <sup>†</sup>                            | <0.00001                          |                            |
| 中位值 (月) (95% CI)                           | 未达到<br>(NA, NA)                   | 11.3<br>(8.7, 15.1)        |
| <b>无进展生存期 (PFS), BICR 根据 RECIST 1.1 评估</b> |                                   |                            |
| 发生该事件的患者数 (%)                              | 244 (60%)                         | 166 (81%)                  |
| 风险比* (95% CI)                              | 0.52 (0.43, 0.64)                 |                            |
| p值 <sup>†</sup>                            | <0.00001                          |                            |
| 中位值 (月) (95% CI)                           | 8.8 (7.6, 9.2)                    | 4.9 (4.7, 5.5)             |
| <b>客观缓解率, BICR 根据 RECIST 1.1 评估</b>        |                                   |                            |
| ORR <sup>‡</sup> % (95% CI)                | 48% (43, 53)                      | 19% (14, 25)               |
| 完全缓解%                                      | 0.5%                              | 0.5%                       |
| 部分缓解%                                      | 47%                               | 18%                        |
| p值 <sup>§</sup>                            | <0.0001                           |                            |
| <b>缓解持续时间, BICR 根据 RECIST 1.1 评估</b>       |                                   |                            |
| 中位值 (月) (范围)                               | 11.2<br>(1.1+, 18.0+)             | 7.8<br>(2.1+, 16.4+)       |
| 缓解持续时间≥6个月的百分比 <sup>¶</sup>                | 81%                               | 63%                        |
| 缓解持续时间≥9个月的百分比 <sup>¶</sup>                | 60%                               | 44%                        |

BICR =盲态独立中心审查

\* 基于分层的Cox比例风险模型

† 基于分层对数秩检验。

‡ 基于最佳总缓解为确证确认的完全或部分缓解的患者。

§ 基于Miettinen和Nurminen方法对PD-L1状态、铂类化疗和吸烟状态进行分层。

¶ 根据Kaplan-Meier方法估计

NA=不适用

图 6: KEYNOTE-189 研究中不同治疗组总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

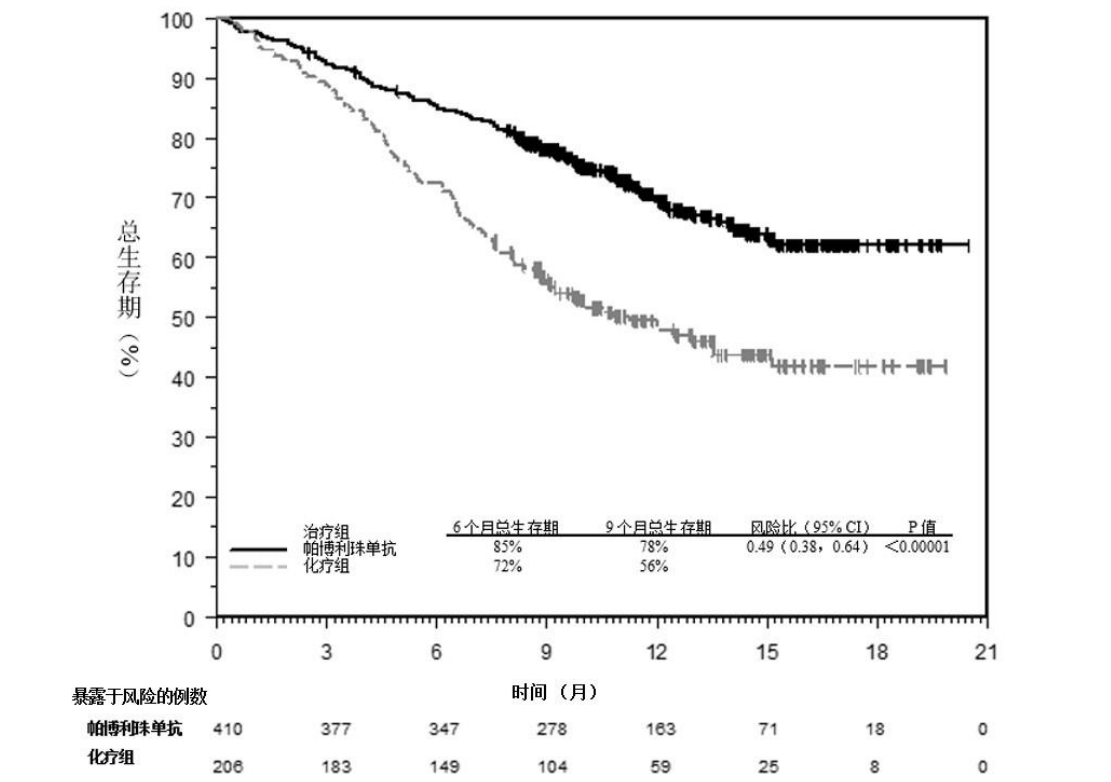
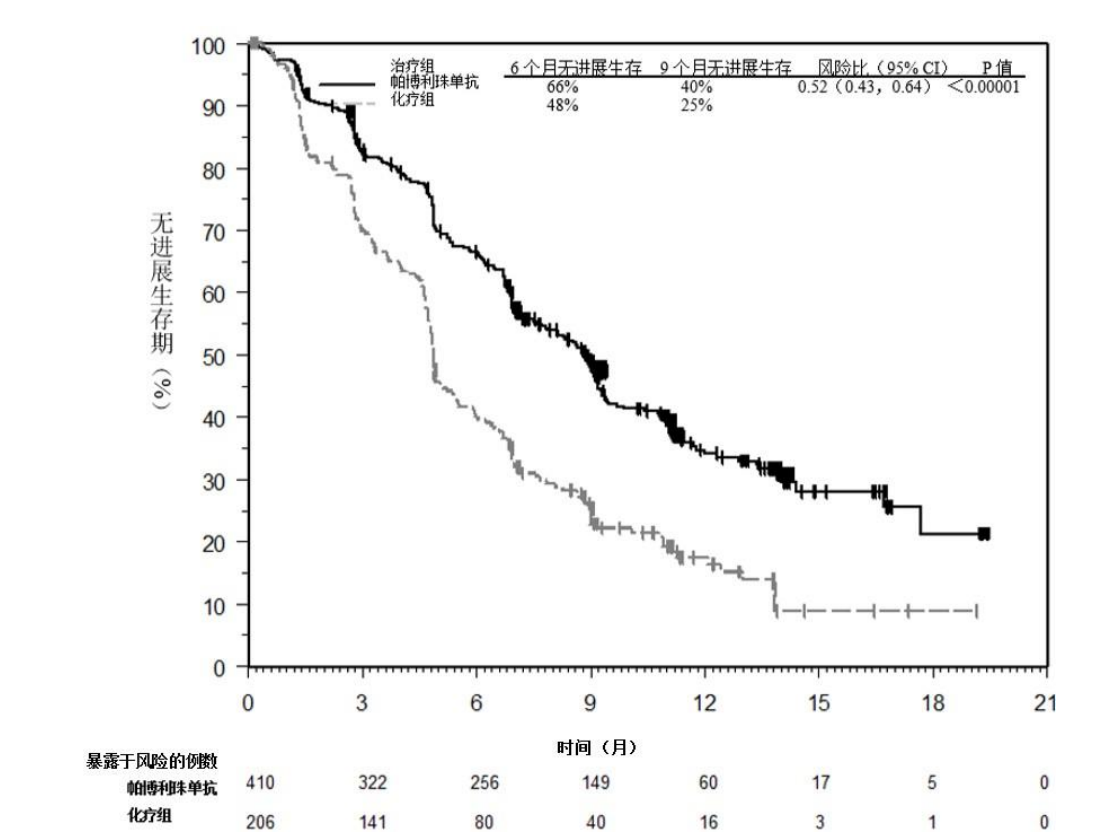


图 7: KEYNOTE-189 研究中不同治疗组无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）



使用 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-LC13 评估患者报告结局。对接受帕博利珠单抗联合治疗的患者进行的探索性分析显示，在第 12 周和第 21 周，EORTC QLQ-C30 总体健康状况/QoL 稳定，而接受安慰剂加化疗的患者则有所下降。在接受帕博利珠单抗联合治疗的患者中，EORTC QLQ-LC13/QLQ-C30 结果显示咳嗽、呼吸困难或胸痛的至恶化时间有延长趋势。

### **KEYNOTE-407：在既往未经治疗的鳞状 NSCLC 患者中开展的联合治疗对照试验**

研究 KEYNOTE-407 是一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究，探讨了帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇的疗效。该研究的主要入选标准是转移性鳞状 NSCLC（无论肿瘤 PD-L1 的表达状况如何），并且既往未对转移性疾病进行全身性治疗。2 年内需要全身治疗的自身免疫性疾病患者、有需要免疫抑制治疗的患者；或有需要免疫抑制治疗的疾病的患者；或之前 26 周曾接受 > 30 Gy 胸部放疗的患者都不符合研究资格。按照肿瘤 PD-L1 表达（TPS < 1% [阴性] vs. TPS ≥ 1%）、研究者选择的紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇以及地理区域（东亚 vs. 非东亚）对随机分组进行分层。患者按照 1:1 随机分配至以下治疗组之一；所有研究药物均通过静脉输注给药。

- 帕博利珠单抗 200 mg 和卡铂 AUC 6 mg/ml/min，在每个 21 天周期的第 1 天给药，持续 4 个周期；紫杉醇 200 mg/m<sup>2</sup>，在每个 21 天周期的第 1 天给药，持续 4 个周期；或者白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m<sup>2</sup>，在每个 21 天周期的第 1、8 和 15 天给药，持续 4 个周期，然后每 3 周给予一次帕博利珠单抗 200 mg/m<sup>2</sup>。帕博利珠单抗在第 1 天化疗前给药。
- 安慰剂和卡铂 AUC 6 mg/ml/min 在每个 21 天周期的第 1 天给药，持续 4 个周期；紫杉醇 200 mg/m<sup>2</sup> 在每个 21 天周期的第 1 天给药，持续 4 个周期；白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m<sup>2</sup> 在每个 21 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天给药，持续 4 个周期；随后每 3 周进行安慰剂给药。

用帕博利珠单抗或安慰剂持续治疗至由盲态独立中心审查（BICR）根据 RECIST 1.1 定义的疾病进展、发生不可接受的毒性或最长约 24 个月。如果出现 RECIST 定义的疾病进展之后，根据研究者的判断，患者临床稳定并可以获得临

床获益，则允许继续帕博利珠单抗治疗。如果第一阶段治疗后出现疾病进展，可以重新开始帕博利珠单抗治疗，最多约 1 年。

安慰剂组患者在疾病进展时可给予帕博利珠单抗单药治疗。

每 6 周进行一次肿瘤状态评估，持续至第 18 周，然后每 9 周进行一次评估，持续至第 45 周，此后每 12 周进行一次评估。主要的有效性终点是无进展生存期和客观缓解率（ORR）（BICR 根据 RECIST 1.1 进行评估）和总生存。另一个有效性终点是缓解持续时间（BICR 根据 RECIST 1.1 进行评估）。

全球研究中，共 559 例患者随机分配：278 例患者随机分配到帕博利珠单抗组，281 例患者随机分配到安慰剂组。研究人群特征为：中位年龄 65 岁（范围：29-88 岁）；65 岁或以上者占 55%；81% 为男性；77% 为白人；ECOG 体力状态为 0（29%）和 1（71%）；8% 的患者在基线时曾接受脑转移治疗。35% 患者的肿瘤 PD-L1 表达 TPS<1%[阴性]；19% 为东亚人；60% 接受了紫杉醇治疗。

KEYNOTE-407 全球研究中，与随机分配到安慰剂联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇的患者相比，随机分配到帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇的患者的 OS、PFS 和 ORR 有统计学上均有显著改善（见表 11 和图 8、图 9）。

**表 11：KEYNOTE-407 研究有效性结果**

| 终点                 | 帕博利珠单抗<br>卡铂<br>紫杉醇/ 白蛋白结合型<br>紫杉醇<br>n=278 | 安慰剂<br>卡铂<br>紫杉醇/ 白蛋白结合型<br>紫杉醇<br>n=281 |
|--------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| OS                 |                                             |                                          |
| 事件数（%）             | 85（31%）                                     | 120（43%）                                 |
| 中位值（月）（95%CI）      | 15.9（13.2, NA）                              | 11.3（9.5, 14.8）                          |
| 风险比*（95%CI）        | 0.64（0.49, 0.85）                            |                                          |
| p 值（分层对数秩）         | 0.0008                                      |                                          |
| PFS                |                                             |                                          |
| 事件数（%）             | 152（55%）                                    | 197（70%）                                 |
| 中位值（月）（95%CI）      | 6.4（6.2, 8.3）                               | 4.8（4.3, 5.7）                            |
| 风险比*（95%CI）        | 0.56（0.45, 0.70）                            |                                          |
| p 值（分层对数秩）         | < 0.0001                                    |                                          |
| 总体缓解率              |                                             |                                          |
| 总体缓解率 <sup>†</sup> | 58%                                         | 38%                                      |
| （95%CI）            | （52, 64）                                    | （33, 44）                                 |
| 缓解持续时间             |                                             |                                          |

|                             |                 |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| 中位缓解持续时间，月（范围）              | 7.7（1.1+，14.7+） | 4.8（1.3+，15.8+） |
| 缓解持续时间≥6个月的百分比 <sup>‡</sup> | 62%             | 40%             |

\* 基于分层的Cox比例风险模型

† 在初步中期分析中（帕博利珠单抗联合治疗组 n=101，安慰剂组 n=102），观察到统计学显著性差异；  
ORR 为 58%（95%CI[48，68]），安慰剂组为 35%（95%CI[26，45]），P=0.0004

‡ 根据 Kaplan-Meier 方法估计

NA=不适用

图 8：KEYNOTE-407 研究中总生存期 Kaplan-Meier 曲线

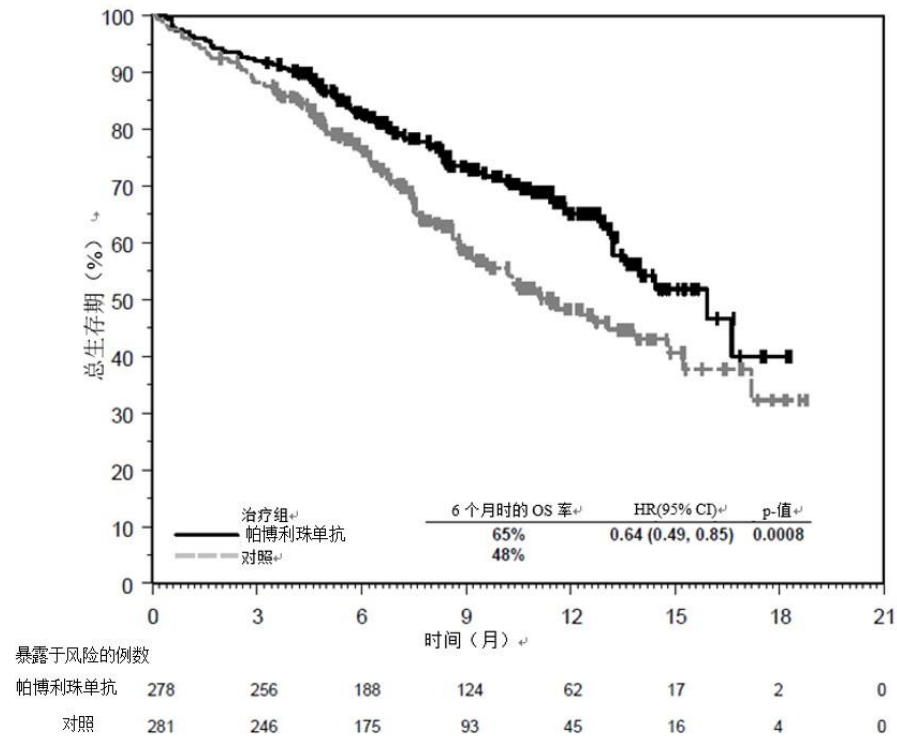
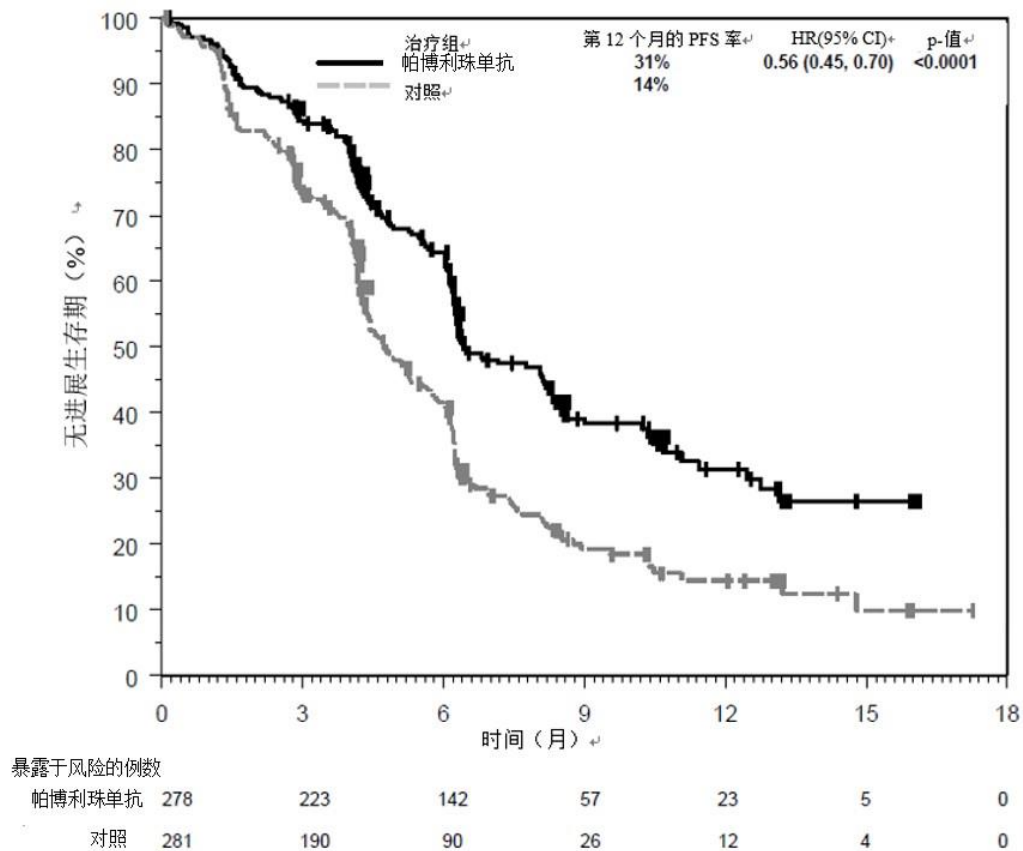


图 9：KEYNOTE-407 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线



包括入组全球研究的 15 名受试者和入组中国扩展研究的 110 名受试者在内的总共 125 名中国受试者中，65 名受试者被随机分配至帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇组，60 名受试者被随机分配至安慰剂联合卡铂和紫杉醇组。研究表明，与 KEYNOTE-407 全球研究一致，与安慰剂联合卡铂和紫杉醇相比，接受帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇治疗的中国受试者的 OS 和 PFS 均有具有临床意义的改善。在 KEYNOTE-407 研究中，中国人群 OS 的 HR 为 0.44（95% CI：0.24，0.81）。帕博利珠单抗联合治疗组的中位 OS 为 17.3 个月，安慰剂组的中位 OS 为 12.6 个月。中国人群 PFS 的 HR 为 0.32（95% CI：0.21，0.49），帕博利珠单抗联合治疗组的中位 PFS 为 8.3 个月，安慰剂组的中位 PFS 为 4.2 个月。

图 10: KEYNOTE-407 中国受试者总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

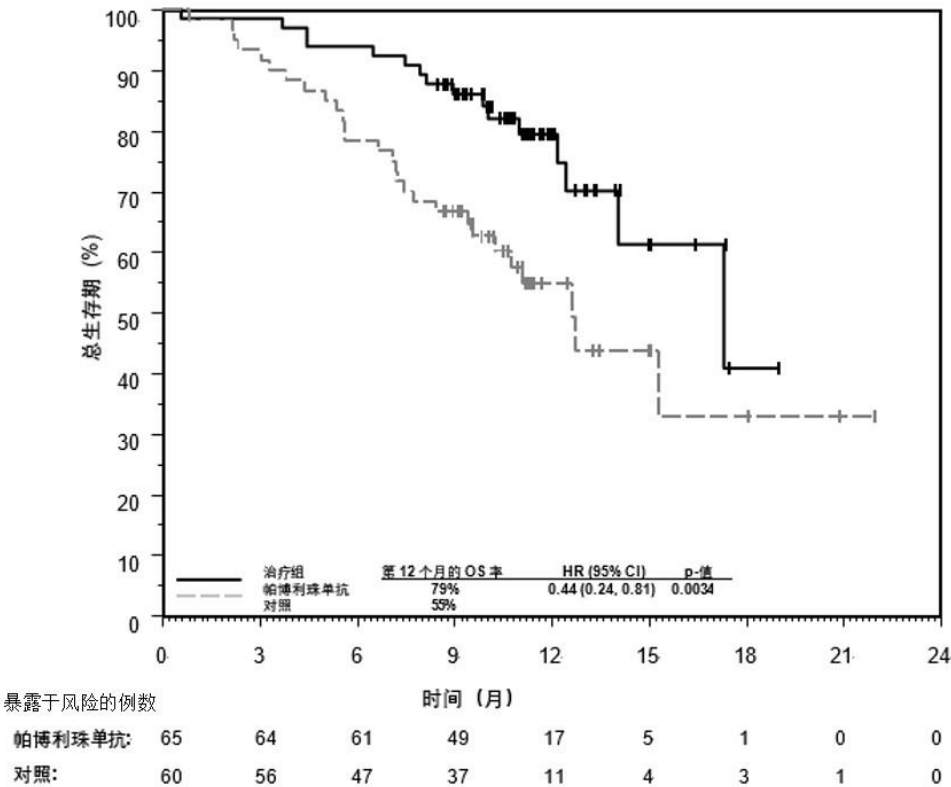
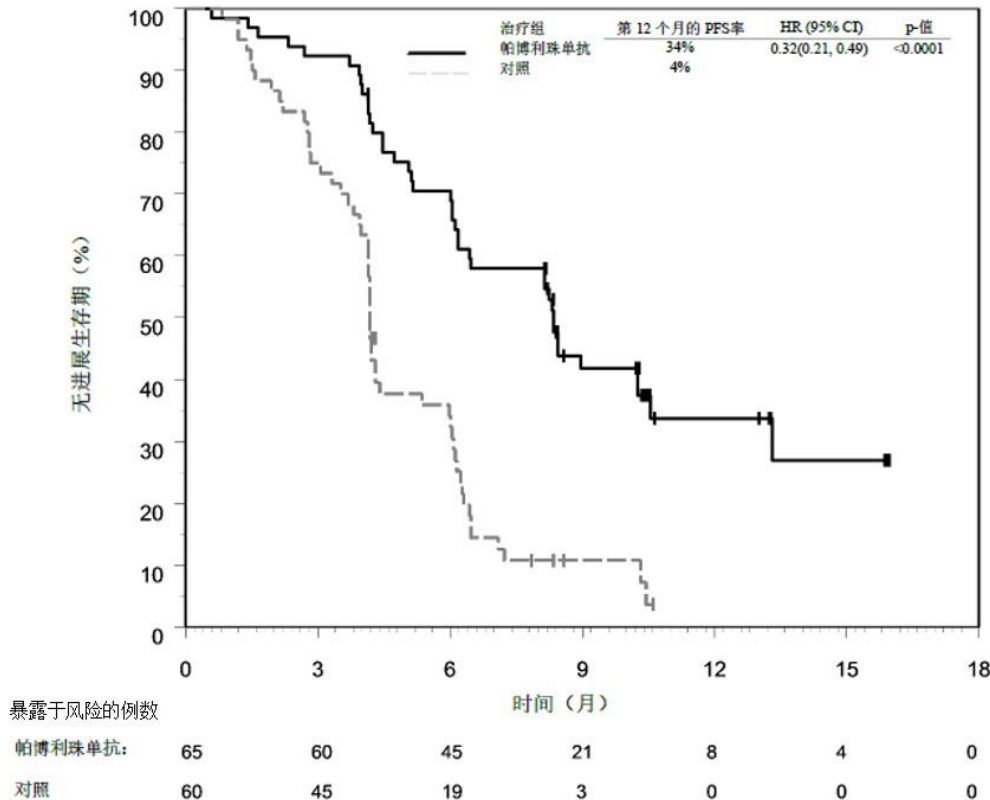


图11: KEYNOTE-407中国受试者无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



## 食管癌

### **KEYNOTE-181：在既往接受过全身治疗的食管癌患者中进行的对照性试验**

在研究 KEYNOTE-181 中探索了帕博利珠单抗的有效性，这是一项多中心、随机、开放性、活性对照试验，入组了 628 例在既往晚期疾病全身性治疗期间或治疗后疾病发生进展的复发性局部晚期或转移性食管癌患者。HER2/neu 阳性的食管癌患者需要接受过经批准的 HER2/neu 靶向治疗。所有患者都需要在中心实验室进行肿瘤标本 PD-L1 检测；使用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒测定 PD-L1 状态。有需要类固醇治疗的非感染性肺炎病史，或当前患有肺炎、活动性自身免疫性疾病或需要免疫抑制剂治疗性疾病的患者不符合入组标准。

患者被随机分配（1:1）接受帕博利珠单抗 200 mg（每 3 周一次）或研究者选择的以下任何一种化疗方案，所有药物均静脉内给药：紫杉醇 80-100 mg/m<sup>2</sup>（每 4 周一个周期的第 1、8 和 15 天）；多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>（每 3 周一次）；或伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup>（每 2 周一次）。按照肿瘤组织学（食管鳞状细胞癌[ESCC]与食管腺癌[EAC]/胃食管交界处[GEJ] Siewert I 型 EAC）和地理区域（亚洲与非亚洲）对随机化进行分层。帕博利珠单抗或化疗持续治疗至出现不可耐受的毒性或疾病进展。对于被随机分配到帕博利珠单抗组的患者，如果临床稳定，则允许在第一次出现 RECIST v1.1（修改为可跟踪最多 10 个靶病灶，每个器官最多 5 个靶病灶）定义的疾病进展后继续接受治疗，直到至少 4 周后通过重复影像学检查确认疾病进展的第一次影像学证据。使用帕博利珠单抗治疗且未出现疾病进展的患者可治疗最长 24 个月。每 9 周进行一次肿瘤状态评估。主要有效性结局指标是针对以下共同主要研究终点人群评价的 OS：ESCC 患者、肿瘤表达 PD-L1（CPS ≥10）的患者 and 所有随机患者。其他有效性结局指标是由 BICR 根据 RECIST v1.1（修改为可跟踪最多 10 个靶病灶，每个器官最多 5 个靶病灶）评估的 PFS、ORR 和 DoR。

共有 628 例患者被入组并随机分配到帕博利珠单抗组（n=314）或研究者选择的治疗方案组（n=314）。在这 628 例患者中，167 例（27%）为表达 PD-L1（CPS ≥10）的 ESCC。在这 167 例患者中，85 例患者被随机分配到帕博利珠单抗组，82 例患者被随机分配到研究者选择的治疗方案组[紫杉醇(n=50)、多西他赛(n=19)或伊立替康 (n=13)]。这 167 例患者的基线特征为：中位年龄 65 岁（范围：33-

80岁)；51%的年龄为65岁或以上；84%为男性；32%为白人，68%为亚洲人；38%的ECOG PS为0，62%的ECOG PS为1。90%疾病分期为M1，10%疾病分期为M0。在入组之前，99%的患者接受了以铂类药物为基础的治疗，84%的患者还接受了氟尿嘧啶类药物治疗。33%的患者之前接受过紫杉类药物治疗。

在ESCC患者中观察到的OS风险比为0.77 (95% CI: 0.63, 0.96)，在肿瘤表达PD-L1 CPS $\geq$ 10的患者中为0.70 (95% CI: 0.52, 0.94)，在所有随机化患者中为0.89 (95% CI: 0.75, 1.05)。对肿瘤表达PD-L1 (CPS $\geq$ 10)的ESCC患者进行进一步分析，观察到随机分配到帕博利珠单抗组治疗的患者与化疗患者相比，OS有所改善。表12和图12总结了KEYNOTE-181中CPS $\geq$ 10的ESCC患者的关键有效性指标。

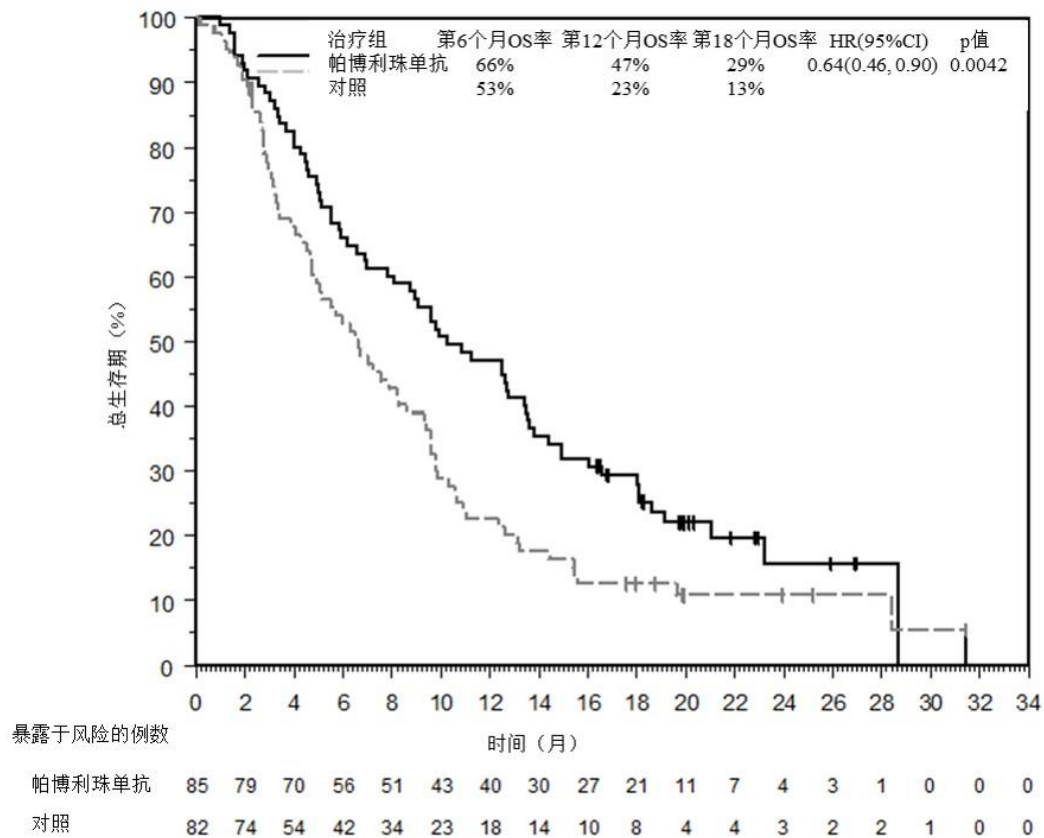
**表 12: KEYNOTE-181 中复发性或转移性 ESCC (CPS $\geq$ 10) 患者的有效性结果**

| 终点                      | 帕博利珠单抗<br>200 mg 每 3 周一次<br>n=85 | 化疗<br>n=82       |
|-------------------------|----------------------------------|------------------|
| OS                      |                                  |                  |
| 发生事件的患者人数（%）            | 68 (80%)                         | 72 (88%)         |
| 中位值，月（95% CI）           | 10.3 (7.0, 13.5)                 | 6.7 (4.8, 8.6)   |
| 风险比*（95% CI）            | 0.64 (0.46, 0.90)                |                  |
| p 值（分层对数秩） <sup>†</sup> | 0.0042                           |                  |
| PFS                     |                                  |                  |
| 发生事件的患者人数（%）            | 76 (89%)                         | 76 (93%)         |
| 中位值，月（95% CI）           | 3.2 (2.1, 4.4)                   | 2.3 (2.1, 3.4)   |
| 风险比*（95% CI）            | 0.66 (0.48, 0.92)                |                  |
| 客观缓解率                   |                                  |                  |
| ORR (95% CI)            | 22 (14, 33)                      | 7 (3, 15)        |
| 完全缓解的人数（%）              | 4 (5)                            | 1 (1)            |
| 部分缓解的人数（%）              | 15 (18)                          | 5 (6)            |
| 中位缓解持续时间，月（范围）          | 9.3 (2.1+, 18.8+)                | 7.7 (4.3, 16.8+) |

\* 基于按地理区域 (亚洲与非亚洲) 分层的Cox回归模型

<sup>†</sup> 标称P值, 未按多重性调整

图12：KEYNOTE-181中总生存期的Kaplan-Meier曲线（ESCC CPS≥10）



共有包括入组全球研究的 11 名患者和入组中国扩展研究的 112 名患者在内的总计 123 名中国患者被随机，62 名患者被随机分配至帕博利珠单抗组，61 名患者被随机分配至研究者选择的多西他赛、紫杉醇或伊立替康单药静脉给药。

在 ESCC 患者中观察到的 OS 风险比为 0.55（95% CI: 0.37, 0.83），在肿瘤表达 PD-L1 CPS≥10 的患者中为 0.34（95% CI: 0.17, 0.69），在所有随机化患者中为 0.55（95% CI: 0.36, 0.82）。对肿瘤表达 PD-L1（CPS≥10）的 ESCC 患者进行进一步分析显示，与 KEYNOTE-181 全球研究一致，与化疗相比帕博利珠单抗为既往接受过治疗的晚期或转移性肿瘤表达 PD-L1（CPS≥10）的 ESCC 患者提供了具有临床意义的 OS 改善。OS 的 HR 为 0.38（95% CI: 0.19, 0.77）。帕博利珠单抗的中位 OS 为 12.0 个月，化疗的中位 OS 为 5.4 个月。

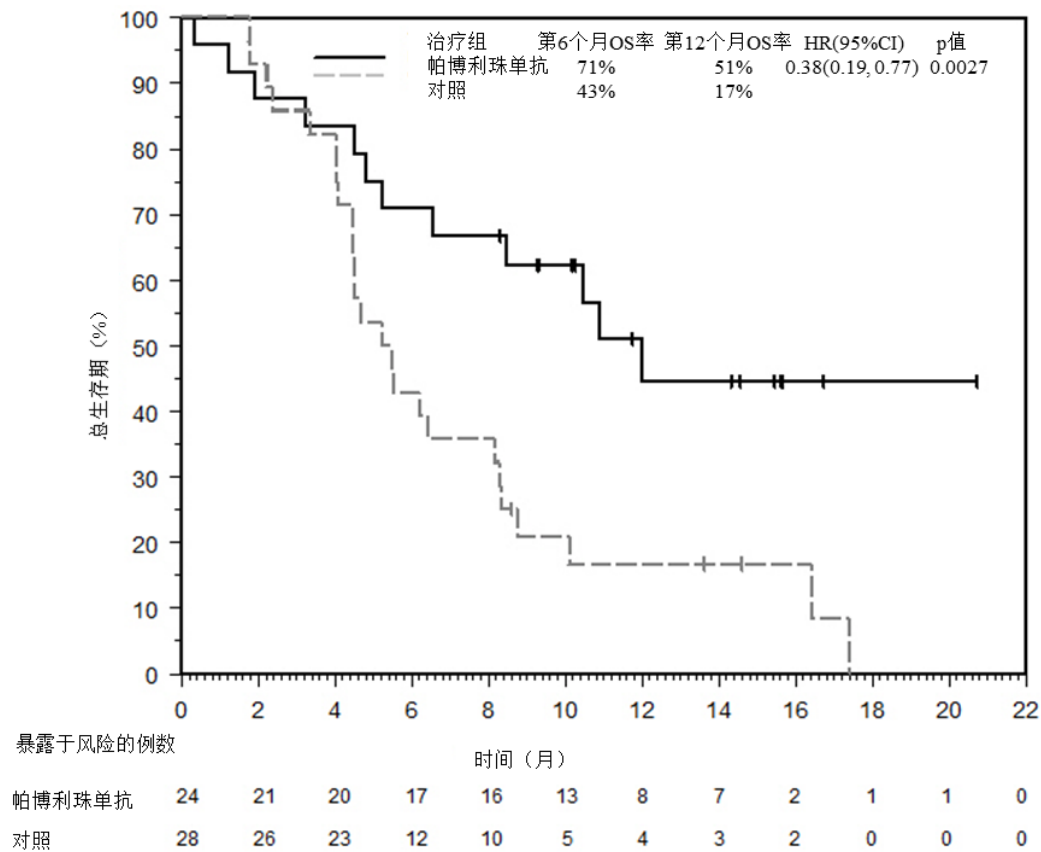
**表 13: KEYNOTE-181 中复发性或转移性 ESCC (CPS≥10) 中国患者的有效性结果**

| 终点                    | 帕博利珠单抗<br>200 mg 每 3 周一次<br>n=24 | 化疗<br>n=28      |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------|
| OS                    |                                  |                 |
| 发生事件的患者人数（%）          | 12 (50%)                         | 25 (89%)        |
| 中位值，月（95% CI）         | 12.0 (5.2, .)                    | 5.4 (4.5, 8.2)  |
| 风险比*（95% CI）          | 0.38 (0.19, 0.77)                |                 |
| p 值（对数秩） <sup>†</sup> | 0.0027                           |                 |
| PFS                   |                                  |                 |
| 发生事件的患者人数（%）          | 18 (75%)                         | 26 (93%)        |
| 中位值，月（95% CI）         | 3.4 (2.1, 6.1)                   | 4.0 (2.0, 5.5)  |
| 风险比*（95% CI）          | 0.80 (0.44, 1.48)                |                 |
| 客观缓解率                 |                                  |                 |
| ORR (95% CI)          | 25.0 (9.8, 46.7)                 | 7.1 (0.9, 23.5) |
| 完全缓解的人数（%）            | 2 (8)                            | 0 (0)           |
| 部分缓解的人数（%）            | 4 (17)                           | 2 (7)           |
| 中位缓解持续时间，月（范围）        | 未达到 (6.2+, 14.6+)                | 3.2 (2.6, 3.9)  |

\* 基于Cox回归模型

<sup>†</sup> 标称P值, 未按多重性调整

图13：KEYNOTE-181中国受试者总生存期的Kaplan-Meier曲线（ESCC CPS  $\geq 10$ ）



### 头颈部鳞状细胞癌

#### **KEYNOTE-048：在一线HNSCC患者中开展的单药治疗或联合治疗对照试验**

KEYNOTE-048是一项在882例未接受过针对转移性疾病全身治疗的转移性HNSCC患者或局部治疗无法治愈的复发性HNSCC患者中开展的多中心、随机、开放性、阳性对照试验，探索了帕博利珠单抗的疗效。两年内接受过全身治疗的自身免疫性疾病患者或患有需要接受免疫抑制治疗疾病的患者不符合入组标准。按照肿瘤PD-L1表达（TPS  $\geq 50\%$  或  $<50\%$ ）（根据PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒检测结果）、HPV状态（阳性或阴性）（根据p16 IHC）和ECOG体力状态评分（0或1）对随机分组进行分层。患者按照1:1:1随机分配至以下治疗组之一：

- 帕博利珠单抗 200 mg，静脉输注，每3周一次

- 帕博利珠单抗 200 mg，静脉输注，每3周一次，卡铂AUC 5 mg/ml/min，静脉输注，每3周一次，或顺铂100 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，每3周一次，以及FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/天持续静脉输注96小时以上，每3周一次（铂类和FU最多给药6个周期）
- 西妥昔单抗，初始剂量为400 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，之后250 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，每周一次，卡铂AUC 5 mg/ml/min，静脉输注，每3周一次，或顺铂100 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，每3周一次，以及FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/天持续静脉输注96小时以上，每3周一次（铂类和FU最多给药6个周期）

帕博利珠单抗持续治疗至研究者确认达到RECIST v1.1定义的疾病进展、发生不可接受的毒性或最长约24个月的研究治疗。如果出现RECIST定义的疾病进展之后，根据研究者的判断，患者临床稳定并可以临床获益，则允许继续帕博利珠单抗治疗。在第9周进行肿瘤状态评估，之后在第一年每6周进行一次肿瘤状态评估，此后每9周进行一次评估直至第24个月。

主要疗效结局指标为OS和BICR根据RECIST v1.1评估的PFS，在CPS≥20的亚组患者、CPS≥1的亚组患者和总体人群中依次进行检验。

研究人群特征为：中位年龄61岁（范围：20-94岁），65岁或以上者占36%，83%为男性，73%为白人，20%为亚洲人，2.4%为黑人；61%患者的ECOG体力状态评分为1；79%患者既往/目前为吸烟者。22%患者的肿瘤为HPV阳性，23%患者的肿瘤PD-L1表达为TPS≥50%，且95%的患者为IV期疾病（IVA期19%、IVB期6%和IVC期70%）。85%患者的肿瘤PD-L1表达为CPS≥1，43%为CPS≥20。

该试验证明，与随机化接受西妥昔单抗和化疗联合治疗相比，随机化接受帕博利珠单抗单药治疗的PD-L1 CPS≥1和CPS≥20的亚组患者的OS具有统计学显著改善。在中期分析时，总体人群的OS在帕博利珠单抗单药治疗组和对照组之间无显著差异。表14总结了帕博利珠单抗单药治疗对CPS≥20的HNSCC患者的有效性结果。图14总结了CPS≥20的HNSCC亚组患者的OS结果。

**表 14 : KEYNOTE-048 研究中帕博利珠单抗单药治疗的有效性结果 (CPS ≥ 20)**

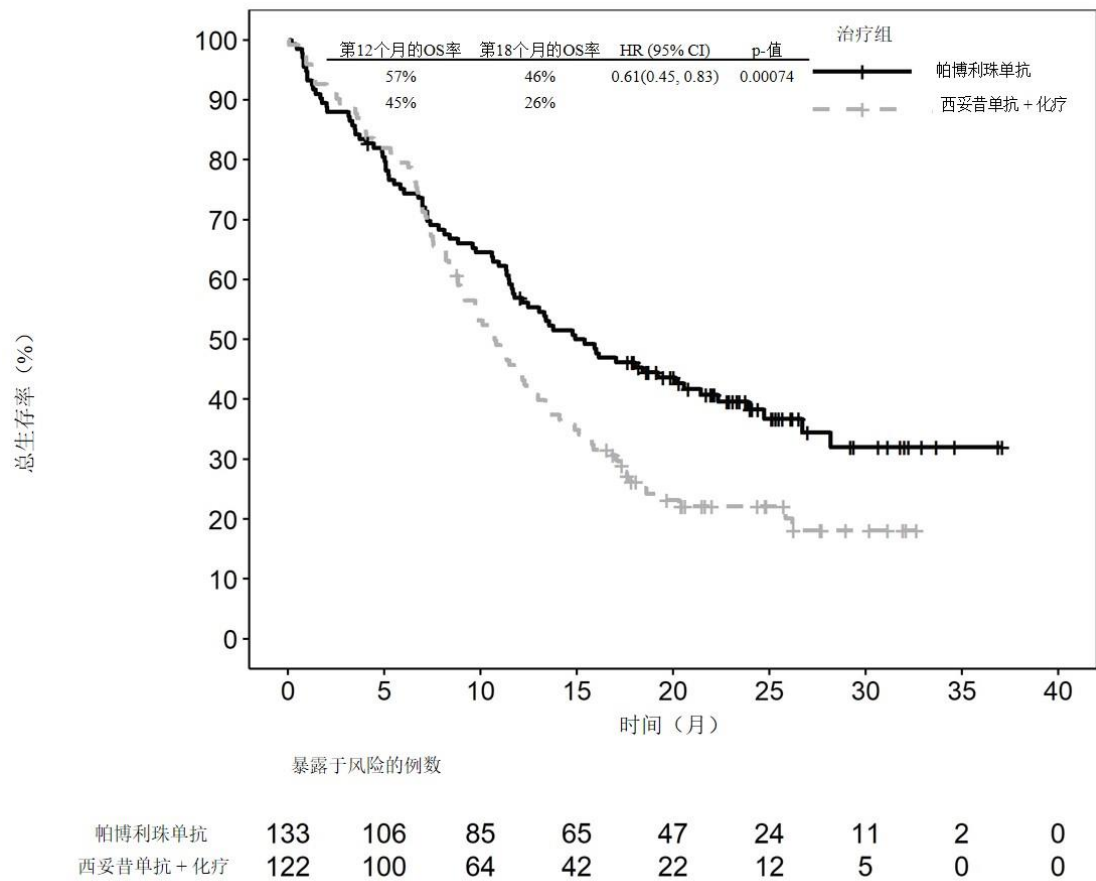
| 终点               | 帕博利珠单抗<br>200 mg 每 3 周一次<br>n=133 | 西妥昔单抗<br>铂类<br>FU<br>n=122 |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| OS               |                                   |                            |
| 事件数 (%)          | 82 (62%)                          | 95 (78%)                   |
| 中位值, 月 (95% CI)  | 14.9 (11.6, 21.5)                 | 10.7 (8.8, 12.8)           |
| 风险比* (95%CI)     | 0.61 (0.45, 0.83)                 |                            |
| p 值†             | 0.0015                            |                            |
| PFS              |                                   |                            |
| 事件数 (%)          | 113 (85%)                         | 111 (91%)                  |
| 中位值, 月 (95% CI)  | 3.4 (3.2, 3.8)                    | 5.0 (4.8, 6.2)             |
| 风险比* (95%CI)     | 0.97 (0.74, 1.27)                 |                            |
| 客观缓解率‡           |                                   |                            |
| ORR‡ (95%CI)     | 23% (16.4, 31.4)                  | 36% (27.6, 45.3)           |
| 完全缓解率            | 8%                                | 3%                         |
| 部分缓解率            | 16%                               | 33%                        |
| 缓解持续时间           |                                   |                            |
| 中位缓解持续时间, 月 (范围) | 20.9 (2.7, 34.8+)                 | 4.2 (1.2+, 22.3+)          |

\* 基于分层的Cox比例风险模型

† 基于分层的对数秩检验。

‡ 缓解：最佳客观缓解为确认的完全或部分缓解。

图 14：KEYNOTE-048 研究中帕博利珠单抗单药治疗总生存期 Kaplan-Meier 曲线（CPS≥20）



在预设的帕博利珠单抗单药对比西妥昔单抗联合化疗的 OS 最终分析中，在 CPS≥20 的亚组患者中风险比为 0.58（95% CI：0.44，0.78）。

【药理毒理】

药理作用

T细胞表达的PD-1受体与其配体PD-L1、PD-L2结合，可以抑制T细胞增殖和细胞因子生成。部分肿瘤细胞的PD-1配体上调，通过这个通路信号传导可抑制激活的T细胞对肿瘤的免疫监视。帕博利珠单抗是一种可与PD-1受体结合的单克隆抗体，可阻断PD-1与PD-L1、PD-L2的相互作用，解除PD-1通路介导的免疫应答抑制，包括抗肿瘤免疫应答。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断PD-1活性可抑制肿瘤

生长。

## 毒理研究

**遗传毒性：** 尚未开展帕博利珠单抗遗传毒性研究。

### 生殖毒性：

尚未开展帕博利珠单抗的生育力研究。猴 1 个月和 6 个月重复给药毒性试验中，帕博利珠单抗对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，但研究中的大部分动物尚未性成熟。

通过保持母体对胎仔的免疫耐受来维持妊娠是 PD-1/PD-L1 通路的主要功能之一。阻断妊娠啮齿类动物模型的 PD-L1 信号通路可破坏母体对胎仔的耐受性，导致胎仔丢失增加。妊娠期间给予帕博利珠单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。子代未出现与阻断 PD-1 信号通路相关的畸形。PD-1 基因敲除的小鼠出现免疫介导紊乱。基于帕博利珠单抗的作用机制，胎仔暴露于帕博利珠单抗可增加发生免疫介导紊乱或改变正常免疫应答的风险。

**致癌性：** 尚未开展帕博利珠单抗致癌性研究。

**其他毒性：** 在动物模型中，抑制 PD-1 信号通路可增加一些感染的严重程度和增强炎症反应。与野生型小鼠比，感染结核分枝杆菌的 PD-1 基因敲除小鼠存活率明显降低，这与 PD-1 基因敲除小鼠体内细菌增殖和炎症反应增加有关。PD-1 基因敲除小鼠感染脑膜炎病毒后存活率同样降低。自然感染慢性乙肝病毒的黑猩猩给予帕博利珠单抗，血清中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、谷氨酸转氨酶明显升高，该变化停药后仍维持至少 1 个月。

## 【药代动力学】

### 全球患者数据

在 2993 例患有转移性或无法切除的黑色素瘤、非小细胞肺癌及肿瘤患者中对 1-10 mg/kg 每 2 周、2-10 mg/kg 每 3 周、或 200 mg 每 3 周帕博利珠单抗给药一次的药代动力学进行了研究。

### 吸收

帕博利珠单抗采用静脉途径给药，因此生物利用迅速且完全。

### 分布

帕博利珠单抗在稳态下的分布容积较小 (~6.0L; CV%: 20%)，这与在血管外分布有限相一致。正如对抗体的预期，帕博利珠单抗不以特殊方式与血浆蛋白结合。

### **生物转化**

帕博利珠单抗通过非特异性途径分解，代谢与其清除无关。

### **消除**

与首个剂量用药 (252 ml/天 [CV%: 37%]) 相比，在稳态下达到最大变化后，帕博利珠单抗的 CL 约降低 23% (几何平均值, 195 ml/天[CV%: 40%])。这种 CL 随时间的降低并不具有临床意义。稳态下终末半衰期的几何平均值为 22 天 (CV%: 32%)。

### **线性/非线性**

在有效剂量范围内，以帕博利珠单抗峰浓度 ( $C_{max}$ ) 或血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 表示的暴露量随给药剂量成比例增加。每 3 周一次重复给药方案在第 16 周达到帕博利珠单抗稳态浓度，全身累积为 2.1 倍。按每 3 周一次给药 2 mg/kg 或 200 mg，中位稳态谷浓度 ( $C_{min}$ ) 分别约为 22  $\mu\text{g/ml}$  和 29  $\mu\text{g/ml}$ 。按每 3 周一次给药 2 mg/kg 或 200 mg，中位 3 周的血浆浓度-时间曲线下面积 ( $AUC_{0-3\text{周}}$ ) 分别为 794  $\mu\text{g}\cdot\text{天/ml}$  和 1,053  $\mu\text{g}\cdot\text{天/ml}$ 。

### **特殊人群**

在群体药代动力学分析中评估了各种协变量对帕博利珠单抗药代动力学的影响。以下因素对于帕博利珠单抗的清除无临床重要影响：年龄 (范围 15-94 岁)、性别、种族、轻度或中度肾功能受损、轻度肝功能受损和肿瘤负荷。体重和清除率的关系支持按体重给药和固定剂量给药均会导致适当且相似的暴露量。

### **肾功能受损**

通过比较轻度或中度肾功能受损患者与肾功能正常患者的群体药代动力学分析，来评价肾功能受损对帕博利珠单抗清除率的影响。轻度或中度肾功能受损患者与肾功能正常患者的帕博利珠单抗清除率没有重要临床差异。尚未在重度肾功能受损患者进行帕博利珠单抗研究。

## **肝功能受损**

通过比较肝功能正常患者与轻度肝功能受损患者（按美国国家癌症研究所肝脏功能障碍标准规定）的群体药代动力学分析，来评价肝功能受损对帕博利珠单抗清除率的影响。轻度肝功能受损患者与肝功能正常患者的帕博利珠单抗清除率没有重要临床差异。尚未在中度或重度肝功能受损患者进行帕博利珠单抗研究（参见【用法用量】）。

## **中国患者药代动力学数据**

在一项既往经过标准治疗的晚期黑色素瘤患者 Ib 期研究（KEYNOTE-151, N=103, 剂量为 2 mg/kg 每 3 周一次）中的前 30 例受试者，以及一项非小细胞肺癌中国患者中进行的 I 期研究（KEYNOTE-032, N=42, 剂量为 2 mg/kg 每 3 周一次；10 mg/kg 每 3 周一次，200 mg 每 3 周一次）中评估了中国患者帕博利珠单抗的群体药代动力学。在 2 mg/kg 至 10 mg/kg 每 3 周一次剂量范围内，帕博利珠单抗在稳态时的峰浓度（ $C_{max}$ ）、谷浓度（ $C_{min}$ ）和血浆浓度-时间曲线下面积（ $AUC_{ss}$ ）呈剂量比例性增加。 $AUC$  和  $C_{max}$  的累计比分别为 1.6 至 1.9 和 1.2 至 1.3。在中国患者和非中国患者中未观察到具有临床意义的帕博利珠单抗药代动力学差异。

### **【贮藏】**

将药瓶于 2℃ 至 8℃ 的冷藏环境下保存在原包装中，避光、避免冷冻、避免振荡。

### **【包装】**

1 支/盒

### **【有效期】**

24 个月

### **【执行标准】**

进口药品注册标准：JS20180031

### **【批准文号】**

进口药品注册证号：S20180019

**【药品上市许可持有人】**

名称：Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

注册地址：1 Merck Drive, P.O.Box 100, Whitehouse Station, NJ08889 United States of America

**【生产企业】**

企业名称：MSD Ireland (Carlow)

生产地址：Dublin Road, County Carlow, Carlow, Ireland

**【包装厂名称】** Merck, Sharp & Dohme, Corp.

包装厂地址：4633 Merck Road, Wilson, NC27893, USA

**【境内联系机构】**

名称：默沙东（中国）投资有限公司

地址：上海市徐汇区古美路 1582 号总部园二期 A 幢 1F、3-4F、6-14F

联系方式：021-22118888

传真：021-22118899