核准日期：2018年07月20日
修改日期：2019年03月28日　2021年11月04日
2019年05月31日　2021年11月17日
2019年09月29日　2022年09月30日
2019年11月22日　2022年11月01日
2020年02月07日　2022年12月22日
2020年06月17日　2023年07月06日
2020年12月08日　2023年07月12日
2021年03月08日　2023年09月05日
2021年06月08日　2023年12月13日
2021年09月01日　2024年01月30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或药师指导下使用

【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）≥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

帕博利珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶类化疗药物用于局部晚期不可切除或转移性食管或胃食管结合部癌患者的一线治疗。

帕博利珠单抗单药用于由国家药品监督管理局批准的检测评估肿瘤表达PD–L1（综合阳性评分（CPS）≥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）≥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。

结直肠癌

帕博利珠单抗单药用于*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*基因均为野生型，不可切除或转移性微卫星高度不稳定型（MSI–H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）结直肠癌（CRC）患者的一线治疗。

肝细胞癌

帕博利珠单抗单药用于既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的肝细胞癌（HCC）患者的治疗。

胆道癌

帕博利珠单抗联合吉西他滨和顺铂用于局部晚期或转移性胆道癌（BTC）患者的一线治疗。

三阴性乳腺癌

帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗并在手术后继续帕博利珠单抗单药辅助治疗，用于经充分验证的检测评估肿瘤表达PD–L1（综合阳性评分（CPS）≥20）的早期高危三阴性乳腺癌（TNBC）患者的治疗。

微卫星高度不稳定型或错配修复基因缺陷型肿瘤

帕博利珠单抗单药用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定型（MSI–H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）成人晚期实体瘤患者

- 既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后疾病进展的结直肠癌患者；
- 既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案的其他实体瘤；

本适应症基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

胃癌

帕博利珠单抗联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于局部晚期不可切除或转移性HER2–阴性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。

【规格】

100 mg/4 ml

【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，每次持续至少30分钟。

用于治疗非小细胞肺癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、三阴性乳腺癌、MSI–H或dMMR型肿瘤时的患者选择

- 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方法评估。
  - 二线局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌，PD–L1表达由国家药品监督管理局批准的检测方法评估。
  - 一线转移性或不可切除的复发性头颈部鳞状细胞癌，PD–L1表达需经充分验证的检测方法评估。
  - 早期高危三阴性乳腺癌，PD–L1表达需经充分验证的检测方法评估。
- 对于MSI–H或dMMR适应症，应根据其MSI–H或dMMR状态，选择使用帕博利珠单抗单药治疗。MSI–H或dMMR状态需经验证的检测方法评估。

推荐剂量

帕博利珠单抗用于成人的推荐剂量为：

- 200 mg每3周一次，或
- 400 mg每6周一次

帕博利珠单抗联合化疗静脉给药时，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（或用至适应症规定的最长治疗时间）。

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。

对于TNBC的新辅助治疗和辅助治疗，患者应接受帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗，帕博利珠单抗按200 mg每3周一次给药共计8次或400 mg每6周一次给药共计4次或直至妨碍根治性手术的疾病进展或出现不可接受的毒性，然后接受帕博利珠单抗单药辅助治疗，给予200 mg每3周一次给药共计9次或400 mg每6周一次给药共计5次或直至疾病复发或出现不可接受的毒性。患者在联合化疗新辅助阶段出现妨碍根治性手术的疾病进展或出现帕博利珠单抗相关的不可耐受毒性则不应继续接受帕博利珠单抗单药辅助治疗。

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。有关免疫介导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

免疫介导不良反应	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 有症状的垂体炎 1型糖尿病伴高血糖≥3级（血糖>250 mg/dL或>13.9 mmol/L）或相关的酮症酸中毒 甲状腺功能亢进≥3级	暂停使用，直至不良反应恢复至0–1级* 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，可考虑在逐渐降低皮质类固醇剂量后（如果需要）继续使用帕博利珠单抗治疗。 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
其他免疫介导不良反应	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 3级或4级脑炎 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	3级或4级	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。

既往出现过免疫介导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级免疫介导性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级的免疫介导不良反应，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

轻度或中度肝功能受损患者无需剂量调整。帕博利珠单抗尚未在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0.25 mL（每个小瓶的总内容物为4.25 mL），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96小时。该96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。请勿摇晃。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】

安全性特征总结

帕博利珠单抗最常发生免疫介导不良反应。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"）。下文以及表2所列的不良反应发生频率是基于所有已报告的药物不良反应确定的，不论研究者判断其是否与研究药物相关。

帕博利珠单抗单药治疗

临床研究中，已在7,631例多个瘤种的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周一次或每3周一次）单药治疗的安全性。该患者群体中，中位观察时间为8.5个月（范围：1天至39个月）。最常见的帕博利珠单抗不良反应是疲劳（31%）、腹泻（22%）和恶心（20%）。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介导不良反应和重度输液相关反应（参见【注意事项】）。在接受帕博利珠单抗单药辅助治疗的患者中，所有级别和3–5级的免疫介导不良反应的发生率分别为37%和9%；在转移性疾病患者中，所有级别和3–5级的免疫介导不良反应的发生率分别为25%和6%。在辅助治疗阶段中未发现新的免疫介导不良反应。

帕博利珠单抗联合化疗治疗

当联合使用帕博利珠单抗时，在开始治疗之前，请参阅各联合治疗成分药物的说明书。

在临床研究中，已在4,787例接受每3周200 mg、2 mg/kg或10 mg/kg帕博利珠单抗的多个瘤种的患者中评价了帕博利珠单抗联合化疗的安全性。在该患者人群中，最常见的不良反应是贫血（53%）、恶心（51%）、疲劳（35%）、腹泻（34%）、便秘（32%）、呕吐（29%）、食欲减退（28%）、中性粒细胞减少症（28%）、中性粒细胞计数降低（26%）和脱发（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%；在食管癌患者中，帕博利珠单抗联合治疗的3–5级不良反应发生率为86%，单独化疗则为83%；在三阴性乳腺癌患者中，帕博利珠单抗联合治疗的3–5级不良反应发生率为80%，单独化疗则为77%；在胆道癌患者中，帕博利珠单抗联合化疗的3–5级不良反应发生率为85%，单独化疗则为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。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（≥1/10），常见（≥1/100至<1/10），偶见（≥1/1,000至<1/100），罕见（≥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。已知的帕博利珠单抗或联合治疗药物单独使用时可能发生的不良反应亦可能在这些药物联合使用治疗期间发生，即使这些反应未在联合治疗的临床试验中报告。

有关帕博利珠单抗联合用药的其他安全信息，请参阅各联合治疗药物的说明书。

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
感染和侵染		
常见	感染性肺炎	感染性肺炎
血液和淋巴系统疾病		
十分常见	贫血	贫血，中性粒细胞减少症，血小板减少症
常见	血小板减少症，中性粒细胞减少症，淋巴细胞减少症	发热性中性粒细胞减少症#，白细胞减少症，淋巴细胞减少症
偶见	白细胞减少症，免疫性血小板减少症，嗜酸粒细胞增多症	嗜酸粒细胞增多症
罕见	嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症，溶血性贫血，单纯红细胞再生障碍性贫血	溶血性贫血，免疫性血小板减少症
免疫系统疾病		
常见	输液相关反应*	输液相关反应*
偶见	肉状瘤病*	
罕见		肉状瘤病
未知	实体器官移植排斥	
内分泌疾病		
十分常见	甲状腺功能减退*	甲状腺功能减退*
常见	甲状腺功能亢进	肾上腺功能不全*，甲状腺炎*，甲状腺功能亢进*
偶见	肾上腺功能不全*，垂体炎*，甲状腺炎*	垂体炎*
罕见	甲状旁腺功能减退症	甲状旁腺功能减退症
代谢和营养病症		
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*	1型糖尿病*
精神病症		
十分常见		失眠
常见	失眠	
神经系统疾病		
十分常见	头痛	周围神经病，头痛
常见	头晕，周围神经病，困倦，味觉倒错	头晕，味觉倒错，困倦
偶见	肌无力综合征*，癫痫	脑炎*，癫痫
罕见	格林–巴利综合征*，脑炎*，脊髓炎*，视神经炎，脑膜炎（无菌性）*	肌无力综合征*，格林–巴利综合征*，视神经炎
眼部疾病		
常见	干眼症	干眼症
偶见	葡萄膜炎*	葡萄膜炎*
罕见	伏格特－小柳－原田综合征	
心脏病		
常见	心律失常†（包括心房颤动）	心律失常†（包括心房颤动）
偶见	心肌炎，心包积液，心包炎	心肌炎*，心包积液，心包炎
血管疾病		
常见	高血压	高血压
偶见		血管炎*
罕见	血管炎*	
呼吸、胸部和纵隔疾病		
十分常见	呼吸困难，咳嗽	呼吸困难，咳嗽
常见	肺部炎症*	肺部炎症*
胃肠道疾病		
十分常见	腹泻，腹痛*，恶心，呕吐，便秘	腹泻，呕吐，恶心，腹痛*，便秘
常见	结肠炎*，口干	结肠炎*，胃炎*，口干
偶见	胰腺炎*，胃炎，胃肠道溃疡*	胰腺炎*，胃肠道溃疡*
罕见	小肠穿孔	小肠穿孔
肝胆病症		
常见	肝炎*	肝炎*
罕见	硬化性胆管炎	硬化性胆管炎
皮肤和皮下组织异常		
十分常见	瘙痒*，皮疹*	脱发，瘙痒*，皮疹*
常见	重度皮肤反应*，红斑，皮炎，皮肤干燥，白癜风*，湿疹，脱发，痤疮样皮炎	重度皮肤反应*，红斑，皮炎，皮肤干燥，痤疮样皮炎，湿疹
偶见	银屑病，苔藓样角化病*，丘疹，发色变化	银屑病，苔藓样角化病*，白癜风*，丘疹
罕见	史蒂文斯–约翰逊综合征，结节性红斑，中毒性表皮坏死松解症	史蒂文斯–约翰逊综合征，结节性红斑，发色变化
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
十分常见	肌肉骨骼疼痛*，关节痛	肌肉骨骼疼痛*，关节痛
常见	肌炎*，肢体疼痛，关节炎*	肌炎*，肢体疼痛，关节炎*
偶见	腱鞘炎*	腱鞘炎*
罕见	舍格林综合征	舍格林综合征
肾脏和泌尿系统疾病		
常见		急性肾损伤#
偶见	肾炎*	肾炎*，非感染性膀胱炎
罕见	非感染性膀胱炎	
全身性疾病及给药部位状况		
十分常见	疲劳，乏力，水肿*，发热	疲劳，乏力，发热
常见	流感样疾病，寒战	水肿*，流感样疾病，寒战
实验室检查		
十分常见		丙氨酸转氨酶升高，天冬氨酸转氨酶升高
常见	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，高钙血症，血胆红素升高，血肌酐升高	血胆红素升高，血碱性磷酸酶升高，血肌酐升高，高钙血症
偶见	淀粉酶升高	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。
\# 非鳞状NSCLC患者接受帕博利珠单抗200 mg联合培美曲塞和铂化疗，发热性中性粒细胞减少症的发生率为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（药物性超敏反应，速发严重过敏反应，类过敏反应，超敏反应，输液相关超敏反应，细胞因子释放综合征和血清病）
- 肉状瘤病（皮肤结节病和肺结节病）
- 甲状腺功能减退（粘液性水肿，免疫介导的甲状腺功能减退和自身免疫性甲状腺功能减退症）
- 肾上腺功能不全（阿狄森氏病，急性肾上腺皮质功能不全和继发性肾上腺皮质功能不全）
- 甲状腺炎（自身免疫性甲状腺炎，静息性甲状腺炎，甲状腺疾病，急性甲状腺炎和免疫介导性甲状腺炎）
- 甲状腺功能亢进（巴塞多氏病）
- 垂体炎（垂体机能减退症和淋巴细胞性垂体炎）
- 1型糖尿病（糖尿病酮症酸中毒）
- 肌无力综合征（重症肌无力，包括加重）
- 脑炎（自身免疫性脑炎和非感染性脑炎）
- 格林–巴利综合征（轴突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）
- 无菌性脑膜炎（脑膜炎和非感染性脑膜炎）
- 葡萄膜炎（视网膜脉络膜炎，虹膜炎和虹膜睫状体炎）
- 心肌炎（自身免疫性心肌炎）
- 血管炎（中枢神经系统血管炎，主动脉炎和巨细胞动脉炎）
- 肺部炎症（间质性肺病，机化性肺炎，免疫介导性肺炎，免疫介导性肺病和自体免疫性肺部疾病）
- 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，自身免疫性结肠炎和免疫介导的小肠结肠炎）
- 胃炎（糜烂性胃炎和出血性胃炎）
- 胰腺炎（自身免疫性胰腺炎，急性胰腺炎和免疫介导性胰腺炎）
- 胃肠溃疡（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，药物诱导的肝损伤和急性肝炎）
- 硬化性胆管炎（免疫介导的胆管炎）
- 瘙痒（荨麻疹，丘疹性荨麻疹和生殖器瘙痒症）
- 皮疹（红斑性皮疹，斑状皮疹，斑丘疹，丘疹性皮疹，瘙痒性皮疹，水疱性皮疹和生殖器皮疹）
- 重度皮肤反应（剥脱性皮疹，天疱疮以及≥3级的以下症状：皮肤血管炎，大疱性皮炎，剥脱性皮炎，全身性剥脱性皮炎，多形性红斑，扁平苔藓，口腔扁平苔藓，类天疱疮，瘙痒，生殖器瘙痒，皮疹，红斑性皮疹，斑丘疹，瘙痒性皮疹，脓疱性皮疹，皮肤坏死和中毒性皮疹）
- 白癜风（皮肤色素脱失，皮肤色素减退和眼睑色素减退）
- 苔藓样角化病（扁平苔藓和硬化性苔藓）
- 肌肉骨骼疼痛（肌肉骨骼不适，背痛，肌肉骨骼强直，胸部肌肉骨骼痛和斜颈）
- 肌炎（肌痛，肌病，坏死性肌炎，风湿性多肌痛和横纹肌溶解症）
- 关节炎（关节肿胀，多关节炎和关节积液，自身免疫性关节炎和免疫介导性关节炎）
- 腱鞘炎（肌腱炎，滑膜炎和肌腱疼痛）
- 肾炎（自身免疫性肾炎，免疫介导性肾炎，肾小管间质性肾炎和肾功能衰竭，急性肾衰竭或有肾炎迹象的急性肾损伤，肾病综合征，肾小球肾炎，膜性肾小球肾炎和急性肾小球肾炎）
- 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

以下免疫介导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】）。

免疫介导不良反应

免疫介导性肺部炎症

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有324例（4.2%）患者发生肺部炎症，2、3、4、5级病例分别有143例（1.9%）、81例（1.1%）、19例（0.2%）和9例（0.1%）。至肺部炎症发生的中位时间为3.9个月（范围2天至27.2个月）。中位持续时间为2.0个月（范围1天至51.0+个月）。有既往胸部放疗的患者肺部炎症发生率（8.1%）高于既往未接受胸部放疗的患者（3.9%）。肺部炎症导致131例（1.7%）患者终止帕博利珠单抗治疗。196例患者肺部炎症痊愈，6例患者痊愈伴后遗症。

非小细胞肺癌患者中，共有206例（6.1%）患者发生肺部炎症，2、3、4、5级的肺部炎症分别有92例（2.7%）、56例（1.7%）、16例（0.5%）和9例（0.3%）。在既往胸部放疗的局部晚期或转移性NSCLC患者中，肺部炎症发病率为8.9%。

免疫介导性结肠炎

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有158例（2.1%）患者发生结肠炎，2、3、4级病例分别有49例（0.6%）、82例（1.1%）和6例（0.1%）。至结肠炎发生的中位时间为4.3个月（范围2天至24.3个月）。中位持续时间为1.1个月（范围1天至45.2个月）。结肠炎导致48例（0.6%）患者终止帕博利珠单抗治疗。132例患者结肠炎痊愈，2例患者痊愈伴后遗症。

免疫介导性肝炎

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有80例（1.0%）患者发生肝炎，2、3、4级病例分别有12例（0.2%）、55例（0.7%）和8例（0.1%）。至肝炎发生的中位时间为3.5个月（范围8天至26.3个月）。中位持续时间为1.3个月（范围1天至29.0+个月）。肝炎导致37例（0.5%）患者终止帕博利珠单抗治疗。60例患者肝炎痊愈。

免疫介导性肾炎

在接受帕博利珠单抗单药治疗的患者中，共有37例（0.5%）发生肾炎，2、3、4级病例分别有11例（0.1%）、19例（0.2%）和2例（<0.1%）。至肾炎发生的中位时间为4.2个月（范围12天至21.4个月）。中位持续时间为3.3个月（范围6天至28.2+个月）。肾炎导致17例（0.2%）患者终止帕博利珠单抗治疗。25例患者肾炎痊愈，5例患者痊愈伴后遗症。在接受帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗的非鳞状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%。

免疫介导性内分泌病

接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有74例（1.0%）患者发生肾上腺功能不全，其中2、3或4级患者分别为34例（0.4%）、31例（0.4%）和4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23.7个月）。中位持续时间未达到（3天至40.1+个月）。13例（0.2%）患者因肾上腺功能不全导致停药。28例发生肾上腺功能不全的患者治愈，11例痊愈伴后遗症。

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有52例（0.7%）患者发生垂体炎，2、3、4级病例分别有23例（0.3%）、24例（0.3%）和1例（<0.1%）。至垂体炎发生的中位时间为5.9个月（范围1天至17.7个月）。中位持续时间为3.6个月（范围3天至48.1+个月）。垂体炎导致14例（0.2%）患者终止帕博利珠单抗治疗。23例患者垂体炎痊愈，8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394例（5.2%）患者发生甲状腺功能亢进，2级或3级病例分别有108例（1.4%）和9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1.6个月（范围4天至43.1+个月）。甲状腺功能亢进导致4例（0.1%）患者终止帕博利珠单抗治疗。326例（82.7%）患者甲状腺功能亢进痊愈，11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939例（12.3%）患者发生甲状腺功能减退，2级或3级病例分别有687例（9.0%）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25.9个月）。未达到中位持续时间（范围2天至63.0+个月）。6例患者（0.1%）由于甲状腺功能减退导致停止帕博利珠单抗治疗。216例（23.0%）患者甲状腺功能减退痊愈，16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。

免疫介导性皮肤不良反应

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，共有130例（1.7%）患者发生免疫介导的重度皮肤反应，2级、3级、4级或5级病例分别有11例（0.1%）、103例（1.3%）、1例（<0.1%）和1例（<0.1%）。至重度皮肤反应发生的中位时间为2.8个月（范围2天至25.5个月）。中位持续时间为1.9个月（范围1天至47.1+个月）。重度皮肤反应导致18例（0.2%）患者停止帕博利珠单抗治疗。95例患者重度皮肤反应痊愈，2例患者痊愈伴后遗症。

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：9.4%淋巴细胞减少，7.4%钠减少，5.8%血红蛋白减少，5.3%磷酸盐减少，5.3%血糖升高，3.3% ALT升高，3.1% AST升高，2.6%碱性磷酸酶升高，2.3%钾减少，2.1%钾升高，1.9%中性粒细胞减少，1.8%血小板减少，1.8%钙升高，1.7%胆红素升高，1.5%钙减少，1.4%白蛋白减少，1.3%肌酐升高，1.2%血糖减少，0.8%白细胞减少，0.7%镁升高，0.5%钠升高，0.4%血红蛋白升高，0.2%镁减少。

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：41.3%中性粒细胞减少，26.9%淋巴细胞减少，24.8%白细胞减少，21.9%血红蛋白减少，14.9%血小板减少，11.0%钠减少，8.7%钾减少，8.1%磷酸盐减少，6.1% ALT升高，5.7% AST升高，5.6%血糖升高，4.1%胆红素增加，3.8%钙减少，3.5%肌酐升高，3.4%钾升高，3.2%碱性磷酸酶升高，2.9%白蛋白减少，1.8%钙升高，1.1%血糖减少，0.5%钠升高，0.1%血红蛋白升高。

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，2,034例可评价患者中有36例（1.8%）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、KEYNOTE–181和KEYNOTE–394）中，共计571例黑色素瘤、非小细胞肺癌、食管癌或肝细胞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介导不良反应和重度输液相关反应（参见【注意事项】）。

在来自KEYNOTE–407研究的65名鳞状非小细胞肺癌中国患者，KEYNOTE–590研究的51名食管癌中国患者，KEYNOTE–859研究的125名胃癌中国患者及KEYNOTE–966研究的74名胆道癌中国患者中分别评价了帕博利珠单抗200 mg联合化疗的安全性。

中国患者的安全性特征与全球人群基本一致。未发现新的安全性问题。

【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】

免疫介导不良反应

接受帕博利珠单抗治疗的患者中发生过免疫介导不良反应，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介导不良反应是可逆的，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介导不良反应。免疫介导不良反应可同时发生在多个器官系统。

对于疑似免疫介导不良反应，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。当改善至≤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介导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≤1级，且皮质类固醇剂量已降至每天≤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级免疫介导不良反应以及任何4级免疫介导不良反应，应永久停用帕博利珠单抗。

免疫介导性肺部炎症

接受帕博利珠单抗治疗的患者中有肺部炎症报告（参见【不良反应】）。应对患者肺部炎症的相关体征和症状进行监测。疑似肺部炎症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≥2级肺部炎症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级肺部炎症的患者暂停使用帕博利珠单抗，出现3级、4级或复发性2级肺部炎症的患者应永久停用帕博利珠单抗（参见【用法用量】）。

免疫介导性结肠炎

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≥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。

免疫介导性肝炎

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≥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停给药还是永久停药（参见【用法用量】）。

免疫介导性肾炎

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≥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】）。

免疫介导性内分泌疾病

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。

发生免疫介导性内分泌疾病时，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垂体炎应暂停使用帕博利珠单抗，直到经激素替代疗法后病情得到控制。3级或4级肾上腺功能不全或症状性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中报告了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≥3级高血糖或酮症中毒的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中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]以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≥3级甲状腺功能亢进时应停用帕博利珠单抗，直至恢复至≤1级甲状腺功能亢进。应继续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。否则应该永久停药（参见【用法用量】和【不良反应】）。

免疫介导性皮肤不良反应

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有免疫介导重度皮肤反应报告（参见【不良反应】）。应监测患者可疑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≤1级，对于4级皮肤反应，应永久停用帕博利珠单抗，并给予皮质类固醇（参见【用法用量】）。

在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，并将患者转诊专科机构进行评估和治疗。如果患者确诊SJS或TEN，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。

其他免疫介导性不良反应

在临床试验中或上市后使用中报告了以下有临床意义的免疫介导不良反应：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、溶血性贫血、肉状瘤病、脑炎、脊髓炎、血管炎、硬化性胆管炎、胃炎、非感染性膀胱炎和甲状旁腺功能减退症（参见【用法用量】和【不良反应】）。

应根据不良反应的严重程度和类型，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泼尼松或等效剂量，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级免疫介导不良反应以及任何4级免疫介导不良反应，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

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，应考虑使用帕博利珠单抗治疗的获益与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，包括超敏和速发严重过敏反应（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）的获益/风险平衡。

来自≥75岁患者的有效性和安全性数据有限。对于≥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≥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（肝细胞癌研究和胆道癌研究除外）；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部炎症；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治疗的重度免疫介导不良反应（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×ULN）或肝脏（胆红素>1.5×ULN，ALT、AST>2.5×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（肝细胞癌研究除外，即基线时肝功能异常（胆红素>2 mg/dL，ALT、AST>5×ULN）的患者被排除临床试验）。

关于帕博利珠单抗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。如果患者在妊娠期间使用了这一药物，或患者在服用此药时怀孕，应向患者告知药物对胎儿的潜在危害。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，本品不得与其他药品混合。本品不应与其它药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

育龄女性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。通过保持母体对胎儿的免疫耐受来维持妊娠是PD–1/PD–L1通路的主要功能之一。有效阻断妊娠啮齿类动物模型的该信号通路可增加流产和/或死胎风险。因此，孕妇使用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。

【儿童用药】

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。

【老年用药】

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抑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。

【临床药理】

药效学

基于剂量/暴露量与有效性和安全性相关性的建模分析，以及在41例接受帕博利珠单抗400 mg每6周一次治疗的黑色素瘤患者中期分析中的药代动力学观测数据，预期200 mg或2 mg/kg每3周一次或400 mg每6周一次给药方案的有效性和安全性无临床显著差异。

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 μg/mL和29 μg/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（$AUC_{0-3周}$）分别为794 μg·天/mL和1,053 μg·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、轻度或中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、轻度和中度肝功能受损患者（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。轻度或中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

在一项既往接受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。

遗传药理学

帕博利珠单抗未开展遗传药理学相关研究。

【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），评价帕博利珠单抗再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[≥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（≥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≥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%。

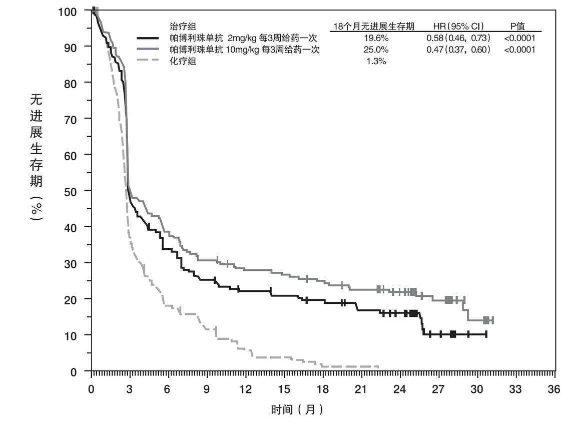
主要有效性结局指标为由独立影像学和肿瘤学评估（IRO）使用RECIST1.1版评价的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。次要有效性结局指标为ORR（客观缓解率）和缓解持续时间。表3总结了既往接受过Ipilimumab治疗患者的关键有效性结果，PFS的Kaplan–Meier曲线见图1。两个帕博利珠单抗组的PFS均优于化疗组，两种帕博利珠单抗剂量组间没有差异。未对可能存在的交叉混淆作用进行调整，最终OS分析帕博利珠单抗组与化疗组没有统计学显著差异。随机分配到化疗组的患者中，有55%患者交叉接受帕博利珠单抗治疗。

表3：KEYNOTE–002研究有效性结果

终点	帕博利珠单抗 2 mg/kg 每3周一次 n=180	帕博利珠单抗 10 mg/kg 每3周一次 n=181	化疗 n=179
无进展生存期PFS			
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）
总生存OS			
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）
最佳总缓解			
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%
缓解持续时间DOR§			
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）



暴露于风险的例数

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
帕博利珠单抗 2mg/kg 每3周给药一次	180	59	36	29	19	1	0						
帕博利珠单抗10mg/kg 每3周给药一次	181	69	48	42	30	5	0						
化疗组	179	31	9	2	1	0	0						

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RECIST 1.1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治疗的患者的有效性结果

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 n=89
IRO†评定的最佳总缓解*	
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%‡	48%
缓解持续时间DOR§	
中位值（月）（范围）	30.5（2.8+，30.6+）
24个月时的持续缓解%¶	75%
无进展生存期PFS	
中位值（月）（95%CI）	4.9（2.8，8.3）
12个月时的PFS率	34%
总生存期OS	
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
† IRO =使用RECIST 1.1进行的影像学和肿瘤医生评估的综合评估
‡ 根据最佳总缓解为疾病稳定或更佳
§ 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
¶ 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2 mg/kg，每3周一次（n=136）	化疗（n=137）	帕博利珠单抗2 mg/kg，每3周一次（n=44）	化疗（n=42）
无进展生存期PFS，风险比*（95%CI）	0.50（0.39，0.66）	——	0.79（0.50，1.25）	——
总生存期OS，风险比（95%CI）	0.78（0.58，1.04）	——	1.07（0.64，1.78）	——
客观缓解率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≥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 2 mg/kg 每3周一次	化疗	帕博利珠单抗 2 mg/kg 每3周一次	化疗
	PD–L1阳性		PD–L1阴性	
无进展生存期PFS，风险比*（95%CI）	0.55（0.40，0.76）	——	0.81（0.50，1.31）	——
总生存期OS，风险比（95%CI）	0.90（0.63，1.28）	——	1.18（0.70，1.99）	——
客观缓解率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。临床病理类型包括肢端（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 N=103
BICR 根据 RECIST 1.1 评估的最佳总缓解	n=102（根据BICR评估的FAS）
客观缓解率ORR†%，（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%
缓解持续时间DOR†，BICR 根据 RECIST 1.1 评估	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%
无进展生存期PFS ‡，BICR 根据 RECIST 1.1 评估	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%
总生存期OS‡	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。
† 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
‡ 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试剂盒通过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。如果疾病进展的患者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。前45周内每9周进行一次肿瘤状态评估，此后每12周评估一次。

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%。

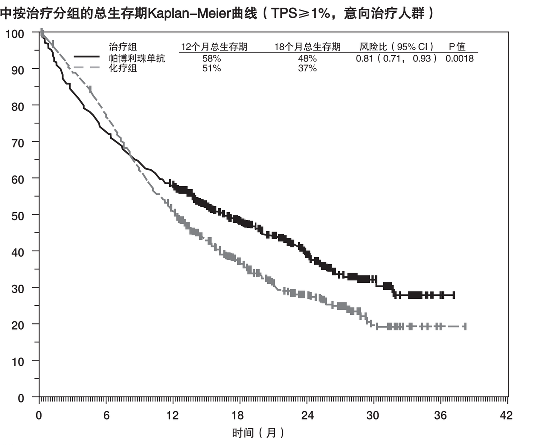
主要疗效结局指标为OS。次要疗效结局指标是由盲态独立中心审查（BICR）根据RECIST 1.1评估的PFS和ORR。表8总结了整个意向治疗人群的关键疗效指标（TPS≥1%）。

表8：KEYNOTE–042中的疗效结果（PD–L1 TPS≥1%）

终点	帕博利珠单抗 200 mg 每3周一次 （n=637）	化疗 （n=637）
OS		
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）
PFS‡		
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）
总体缓解率‡		
ORR%§（95% CI）	27%（24, 31）	27%（23, 30）
完全缓解%	1%	1%
部分缓解%	27%	26%
缓解持续时间‡,¶		
中位数，月（范围）	20.2 （2.1+, 31.2+）	8.3 （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
† 基于分层对数秩检验
‡ 由BICR根据RECIST 1.1进行评估
§ 由于次要终点的序贯检验程序，未评价统计学显著性。
¶ 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

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）

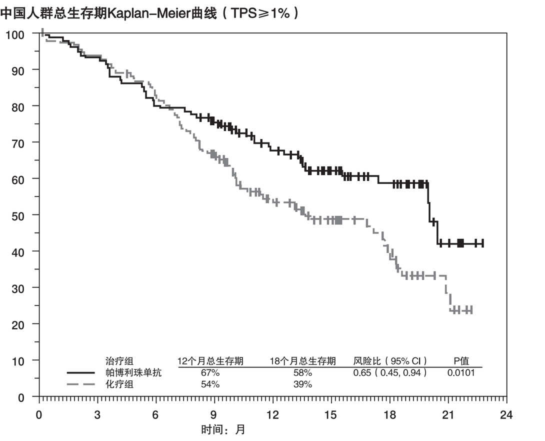


暴露于风险的例数

	0	6	12	18	24	30	36	42
帕博利珠单抗	637	463	365	214	112	35	2	0
化疗组	637	485	316	166	88	24	1	0

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%）



风险集人数

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
帕博利珠单抗	128	119	102	91	66	44	29	5	0
化疗	134	124	109	81	52	33	22	6	0

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）的转移性非小细胞肺癌患者入选参加研究。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。每9周进行一次肿瘤状态评估。

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 200 mg 每3周一次 （n=154）	化疗 （n=151）
PFS*		
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）
OS		
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）	未达到 （NA，NA）	未达到 （9.4，NA）
客观缓解率*		
ORR%（95% CI）	45%（37, 53）	28%（21, 36）
完全缓解%	4%	1%
部分缓解%	41%	27%
缓解持续时间§		
中位数，月（范围）	未达到 （1.9+, 14.5+）	6.3 （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）

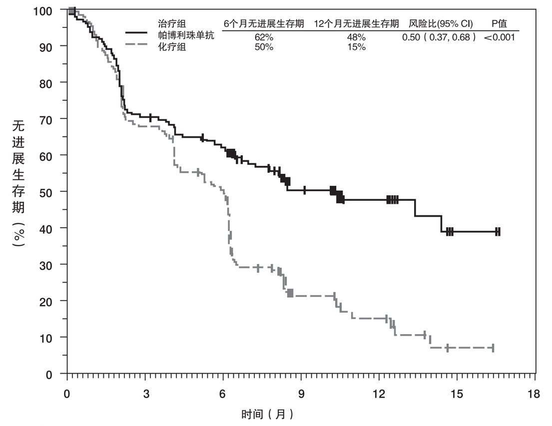
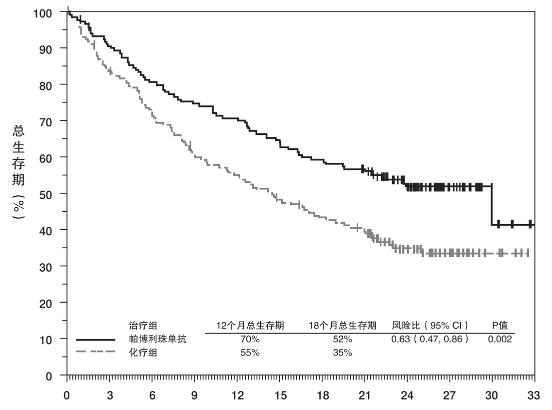


图5：KEYNOTE-024中按治疗分组的总体生存期Kaplan-Meier曲线（意向治疗人群）



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≥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^{2}和研究者选择的顺铂75 mg/m^{2}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^{2}每3周静脉注射一次。
- 安慰剂联合培美曲塞500 mg/m^{2}以及研究者选择的顺铂75 mg/m^{2}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^{2}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 +培美曲塞+铂类化疗 n=410	安慰剂 +培美曲塞+铂类化疗 n=206
总生存期（OS）		
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†	<0.00001	
中位值（月）（95% CI）	未达到 （NA, NA）	11.3 （8.7, 15.1）
无进展生存期（PFS），BICR 根据 RECIST 1.1 评估		
发生该事件的患者数（%）	245（60%）	166（81%）
风险比*（95% CI）	0.52（0.43, 0.64）	
p值†	<0.00001	
中位值（月）（95% CI）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
客观缓解率，BICR 根据 RECIST 1.1 评估		
ORR‡ %（95% CI）	48%（43，53）	19%（14, 25）
完全缓解%	0.5%	0.5%
部分缓解%	47%	18%
p值§	<0.0001	
缓解持续时间，BICR 根据 RECIST 1.1 评估		
中位值（月）（范围）	11.2 （1.1+, 18.0+）	7.8 （2.1+, 16.4+）
缓解持续时间≥6个月的百分比¶	81%	63%
缓解持续时间≥9个月的百分比¶	59%	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

在发生421例患者事件（帕博利珠单抗联合治疗组258例，安慰剂+化疗组163例）后进行最终OS分析，中位随访时间为18.8个月。帕博利珠单抗联合治疗组的中位OS为22.0个月（95% CI：19.5，24.5），安慰剂+化疗组则为10.6个月（95% CI：8.7，13.6）。OS的HR为0.56（95%CI：0.46，0.69；p<0.00001）。在最终分析时，基于534例患者事件（帕博利珠单抗联合治疗组337例，安慰剂+化疗组197例）进行了PFS分析。帕博利珠单抗联合治疗组的中位PFS为9.0个月（95% CI：8.1，10.4），安慰剂+化疗组则为4.9个月（95% CI：4.7，5.5）。PFS的HR为0.49（95%CI：0.41，0.59；p<0.00001）。参见图6和图7。

在最终分析时，帕博利珠单抗联合治疗组的ORR为48%，安慰剂+化疗组则为20%。帕博利珠单抗联合治疗组的中位缓解持续时间为12.5个月（范围：1.1+, 34.9+），安慰剂+化疗组则为7.1个月（范围：2.4, 27.8+）。基于Kaplan-Meier估计，在接受帕博利珠单抗联合治疗的患者中，有12个月或更长时间持续缓解的患者比例为53%；相比之下，安慰剂+化疗组则为27%。

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）

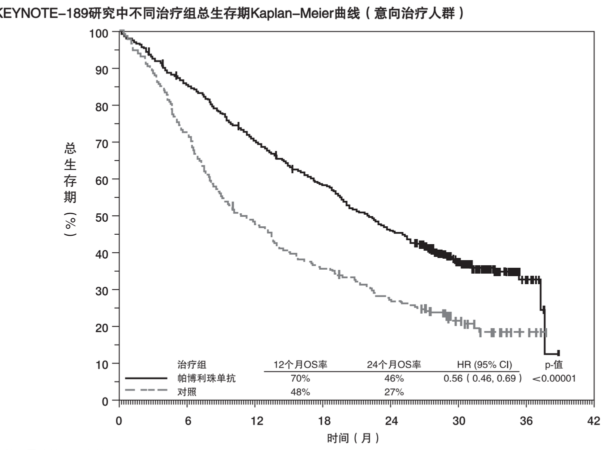
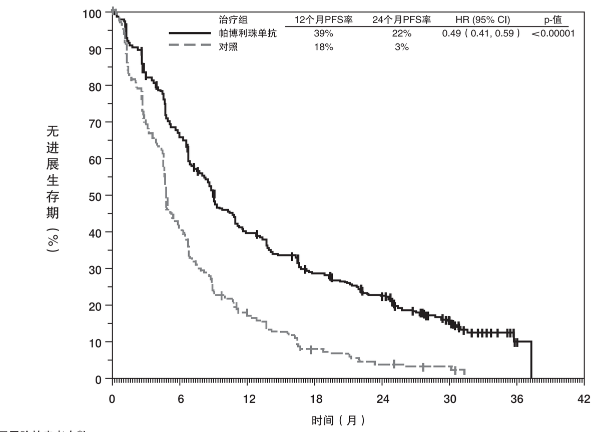


图7：KEYNOTE-189研究中不同治疗组无进展生存期Kaplan-Meier曲线（意向治疗人群）



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^2，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^2，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^2。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^{2}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^{2}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）。

表11：KEYNOTE-407研究有效性结果

终点	帕博利珠单抗 卡铂 紫杉醇/ 白蛋白结合型紫杉醇 n=278	安慰剂 卡铂 紫杉醇/ 白蛋白结合型紫杉醇 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（4.2，5.7）
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†	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‡	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

在发生365例患者事件（帕博利珠单抗联合治疗组168例，安慰剂+化疗组197例）后进行最终OS分析，中位随访时间为14.3个月。帕博利珠单抗联合治疗组的中位OS为17.1个月（95% CI：14.4，19.9），安慰剂+化疗组则为11.6个月（95% CI：10.1，13.7）。OS的HR为0.71（95% CI：0.58, 0.88；p=0.0006）。在最终分析时，基于469例患者事件（帕博利珠单抗联合治疗组217例，安慰剂+化疗组252例）进行了PFS分析。帕博利珠单抗联合治疗组的中位PFS为8.0个月（95% CI：6.3，8.4），安慰剂+化疗组则为5.1个月（95% CI：4.3，6.0）。PFS的HR为0.57（95%CI：0.47，0.69；p<0.0001）。参见图8和图9。

在最终分析时，帕博利珠单抗联合治疗组的ORR为63%，安慰剂+化疗组则为38%。帕博利珠单抗联合治疗组的中位缓解持续时间为8.8个月（范围：1.3+，28.4+），安慰剂+化疗组则为4.9个月（范围：1.3+，28.3+）。基于Kaplan-Meier估计，在接受帕博利珠单抗联合治疗的患者中，有6个月和12个月或更长时间持续缓解的患者比例分别为64%和38%；相比之下，安慰剂+化疗组则分别为44%和25%。

图8：KEYNOTE-407研究中总生存期Kaplan-Meier曲线

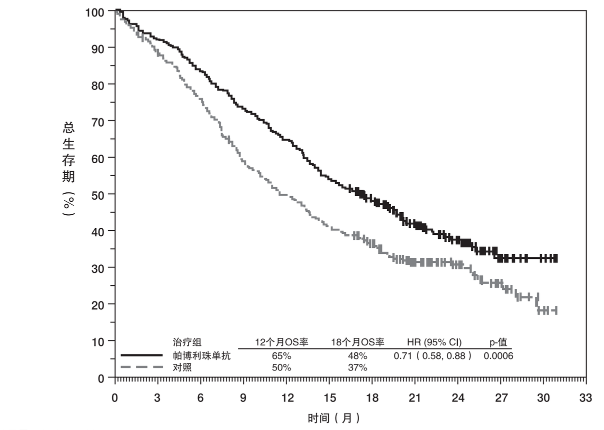
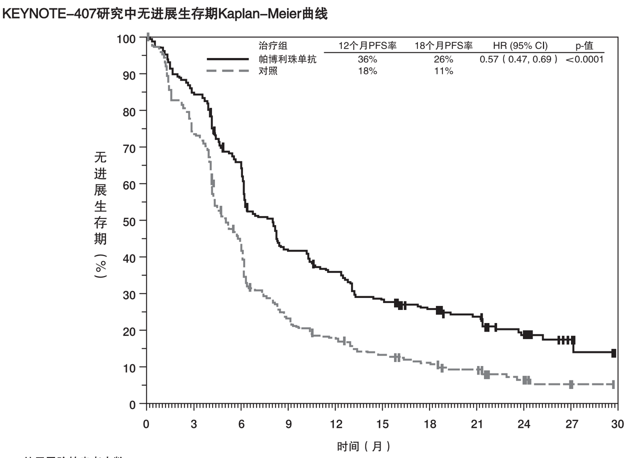


图9：KEYNOTE-407研究中无进展生存期Kaplan-Meier曲线



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研究的最终分析中，中国人群OS的 HR为0.44（95% CI：0.28，0.70）。帕博利珠单抗联合治疗组的中位OS为30.1个月，安慰剂组的中位OS为12.7个月。中国人群PFS的 HR为0.35（95% CI：0.24，0.52），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

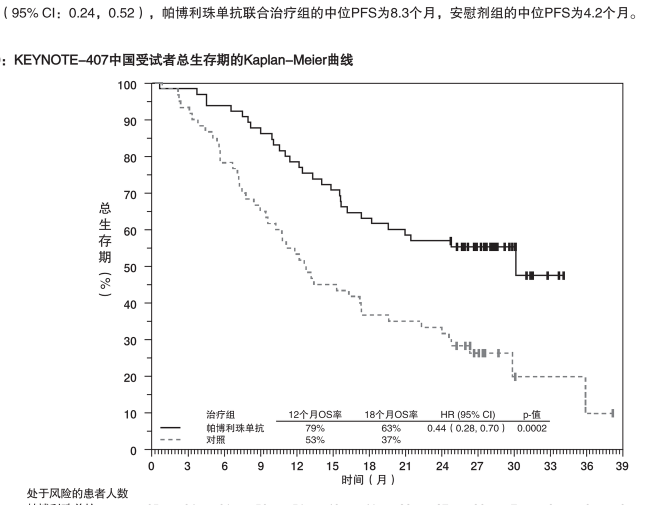
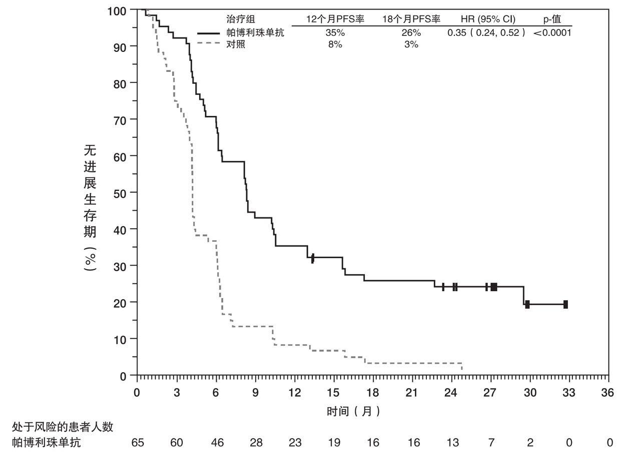


图11：KEYNOTE-407中国受试者无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



食管癌

KEYNOTE-590：局部晚期不可切除或转移性食管/胃食管结合部癌的一线治疗

在KEYNOTE-590中研究了帕博利珠单抗的有效性，这是一项多中心、随机、安慰剂对照试验，入组了749例不适合手术切除或根治性放化疗的转移性或局部晚期食管或胃食管结合部（肿瘤中心位于GEJ上方1–5厘米）癌患者。使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx试剂盒集中测定所有患者肿瘤标本中的PD-L1状态。患有活动性自身免疫性疾病、需要免疫抑制剂治疗的医学疾病或在局部晚期或转移性情况下接受过既往全身性治疗的患者不合格。随机化按肿瘤组织学（鳞状细胞癌对比腺癌）、地理区域（亚洲对比亚洲以外）和ECOG体能状态（0对比1）分层。

患者随机（1:1）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，每个周期（3周为一个周期）的第1天给药，联合顺铂80 mg/m^2 IV，每个周期（3周为一个周期）的第1天给药，最多治疗6个周期；及在每个周期（3周为一个周期）的第1–5天给予FU 800 mg/m^2 IV/天，或根据FU给药的当地标准给药，最多治疗24个月。
- 在每个周期（3周为一个周期）的第1天给予安慰剂，并在每个周期（3周为一个周期）的第1天给予顺铂80 mg/m^2 IV，最多治疗6个周期；及在每个周期（3周为一个周期）的第1–5天给予FU 800 mg/m^2 IV/天，或根据FU给药的当地标准给药，最多治疗24个月。

帕博利珠单抗或化疗治疗持续至出现不可耐受的毒性或疾病进展。患者可在无疾病进展的情况下接受帕博利珠单抗治疗长达24个月。主要有效性结局指标为OS和研究者根据RECIST v1.1（修改为最多跟踪10个靶病灶，每个器官最多跟踪5个靶病灶）评估的PFS。研究预先规定了基于鳞状细胞组织学、CPS≥10和所有患者的OS和PFS分析。其他有效性结局指标为研究者根据改良RECIST v1.1评估的ORR和DoR。

研究人群的特征为：中位年龄为63岁（范围：27–94岁），43%为65岁或以上；83%为男性；37%为白人，53%为亚裔，1%为黑人；40%的ECOG PS为0，60%的ECOG PS为1。91%患有M1疾病，9%患有M0疾病。73%的肿瘤组织学为鳞状细胞癌，27%为腺癌。

该试验证明，与化疗相比，随机分配至帕博利珠单抗联合化疗组的患者的OS和PFS表现出具有统计学意义的改善。

表12和图12总结了KEYNOTE-590在所有患者中的有效性结果。

表12：KEYNOTE-590研究中局部晚期不可切除或转移性食管癌患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg，每3周一次 顺铂 FU n=373	安慰剂 顺铂 FU n=376
OS		
事件例数（%）	262（70）	309（82）
中位数（月）（95% CI）	12.4（10.5, 14.0）	9.8（8.8, 10.8）
风险比*（95% CI）	0.73（0.62, 0.86）	
p值†	<0.0001	
PFS		
事件例数（%）	297（80）	333（89）
中位数（月）（95% CI）	6.3 (6.2, 6.9)	5.8（5.0, 6.0）
风险比*（95% CI）	0.65（0.55, 0.76）	
p值†	<0.0001	
客观缓解率		
ORR，%‡ (95% CI)	45（40, 50）	29（25, 34）
完全缓解例数（%）	24（6）	9（2.4）
部分缓解例数（%）	144（39）	101（27）
p值§	<0.0001	
缓解持续时间		
中位数（月）（范围）	8.3（1.2+, 31.0+）	6.0（1.5+, 25.0+）

* 基于分层Cox比例风险模型
† 基于分层对数秩检验
‡ 确认的完全缓解或部分缓解
§ 基于分层Miettinen和Nurminen方法

图12：KEYNOTE-590总生存期的Kaplan-Meier曲线

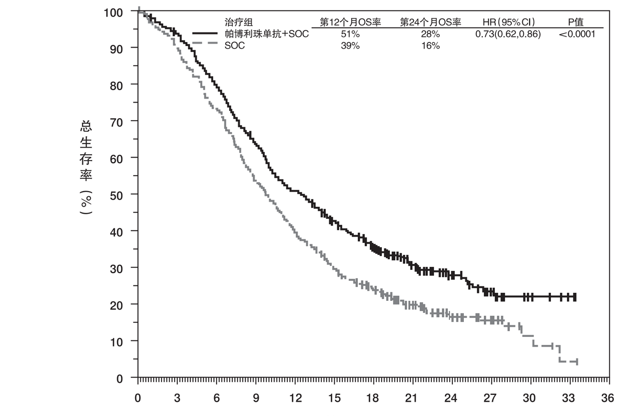
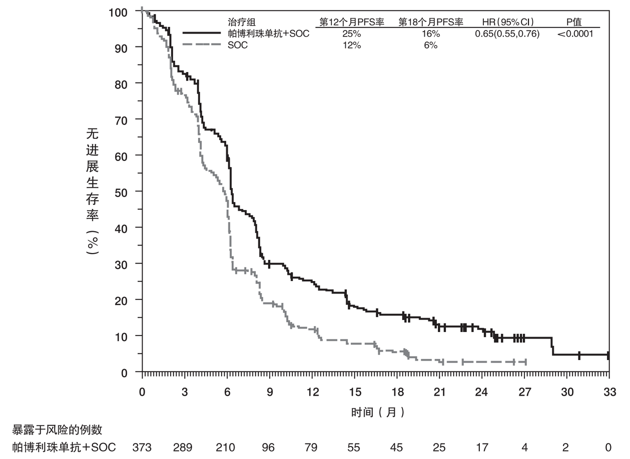


图13：KEYNOTE-590无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



KEYNOTE-590中总计有106名中国患者进行了随机分组：51名患者接受帕博利珠单抗联合顺铂和FU的治疗，55名患者接受安慰剂联合顺铂和FU的治疗。

与KEYNOTE-590全球研究人群一致，帕博利珠单抗联合标准化疗顺铂和FU一线治疗既往未接受过治疗的中国局部晚期不可切除或转移性食管或胃食管结合部癌患者的OS和PFS改善具有临床意义。在中国亚组的所有患者中，OS的HR为0.51（95% CI：0.32，0.81；标称p = 0.0017）；帕博利珠单抗联合化疗组的中位OS为10.5个月（95% CI：7.9，19.3），化疗组为8.0个月（95% CI：5.7，10.8）。PFS的HR为0.60（95% CI：0.39，0.92；标称p = 0.0089）；帕博利珠单抗联合化疗组的中位PFS为6.2个月（95% CI：5.4，6.8），化疗组为4.6个月（95% CI：3.9，5.8）。

表13、图14和15总结了KEYNOTE-590中国亚组局部晚期不可切除或转移性食管或胃食管结合部癌患者的关键有效性指标结果。

表13：KEYNOTE-590中国局部晚期不可切除或转移性食管癌患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg，每3周一次 顺铂 FU n=51	安慰剂 顺铂 FU n=55
OS		
事件例数（%）	31 (61)	48 (87)
中位数（月）（95% CI）	10.5 (7.9, 19.3)	8.0 (5.7, 10.8)
风险比*（95% CI）	0.51 (0.32, 0.81)	
p值†	0.0017§	
PFS		
事件例数（%）	40 (78)	48 (87)
中位数（月）（95% CI）	6.2 (5.4, 6.8)	4.6 (3.9, 5.8)
风险比*（95% CI）	0.60 (0.39, 0.92)	
p值†	0.0089§	
客观缓解率		
ORR，%‡ (95% CI)	37 (24, 52)	20 (10, 33)
完全缓解例数（%）	1 (2)	0 (0)
部分缓解例数（%）	18 (35)	11 (20)
p值††	0.0252§	
缓解持续时间		
中位数（月）（范围）	6.4 (2.2+ – 18.9+)	4.0 (1.5+ – 16.6+)

* 基于分层Cox比例风险模型
† 基于分层对数秩检验
‡ 确认的完全缓解或部分缓解
§ 标称p值，未进行多重性校正
†† 基于分层Miettinen和Nurminen方法

图14：KEYNOTE-590中国患者总生存期的Kaplan-Meier曲线

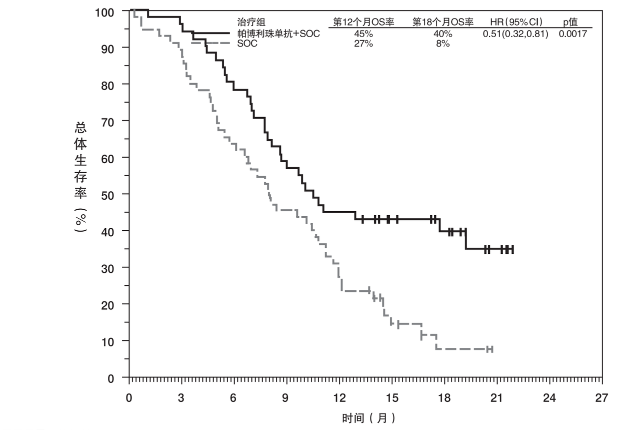
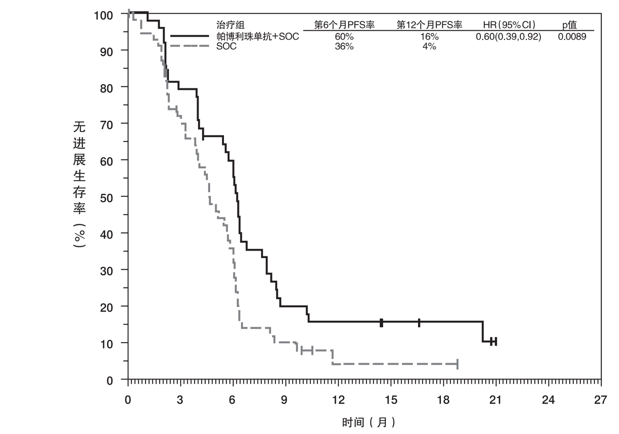


图15：KEYNOTE-590中国患者无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



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^2（每4周一个周期的第1、8和15天）；多西他赛75 mg/m^2（每3周一次）；或伊立替康180 mg/m^2（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）的患者和所有随机患者。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。

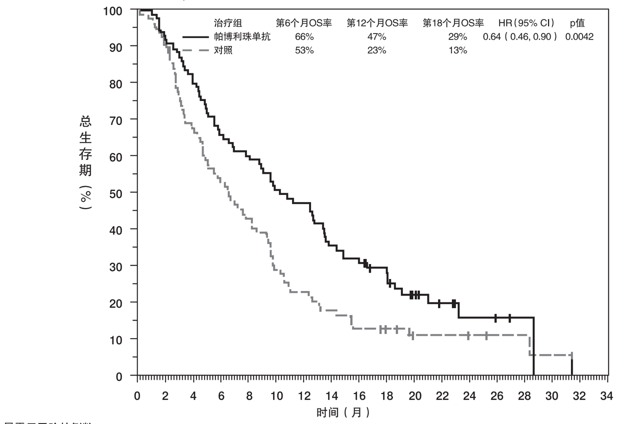
在ESCC患者中观察到的OS风险比为0.77（95% CI：0.63，0.96），在肿瘤表达PD-L1 CPS≥10的患者中为0.70（95% CI：0.52，0.94），在所有随机化患者中为0.89（95% CI：0.75，1.05）。对肿瘤表达PD-L1（CPS≥10）的ESCC患者进行进一步分析，观察到随机分配到帕博利珠单抗组治疗的患者与化疗患者相比，OS有所改善。表14和图16总结了KEYNOTE-181中CPS≥10的ESCC患者的关键有效性指标。

表14：KEYNOTE-181中复发性或转移性ESCC（CPS≥10）患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg 每3周一次 n=85	化疗 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）†	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
† 标称P值，未按多重性调整

图16：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。

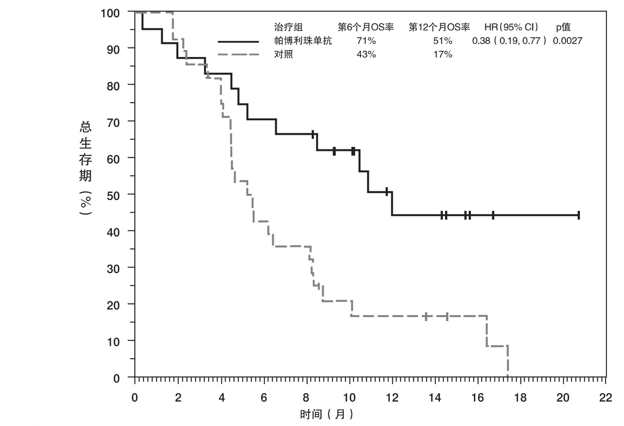
在ESCC患者中观察到的OS风险比为0.55（95% CI：0.37，0.83），在肿瘤表达PD-L1 CPS≥10的患者中为0.34（95% CI：0.17，0.69），在所有随机化患者中为0.55（95% CI：0.36，0.82）。对肿瘤表达PD-L1（CPS≥10）的ESCC患者进行进一步分析显示，与KEYNOTE-181全球研究一致，与化疗相比帕博利珠单抗为既往接受过治疗的晚期或转移性肿瘤表达PD-L1（CPS≥10）的ESCC患者提供了具有临床意义的OS改善。OS的 HR 为 0.38（95% CI：0.19，0.77）。帕博利珠单抗的中位OS为 12.0个月，化疗的中位OS为 5.4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

表15：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 200 mg 每3周一次 n=24	化疗 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）†	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
† 标称P值，未按多重性调整

图17：KEYNOTE-181中国受试者总生存期的Kaplan-Meier曲线（ESCC CPS ≥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 ≥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^2，静脉输注，每3周一次，以及FU 1000 mg/m^2/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^2，静脉输注，之后250 mg/m^2，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^2，静脉输注，每3周一次，以及FU 1000 mg/m^2/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获得临床获益，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。

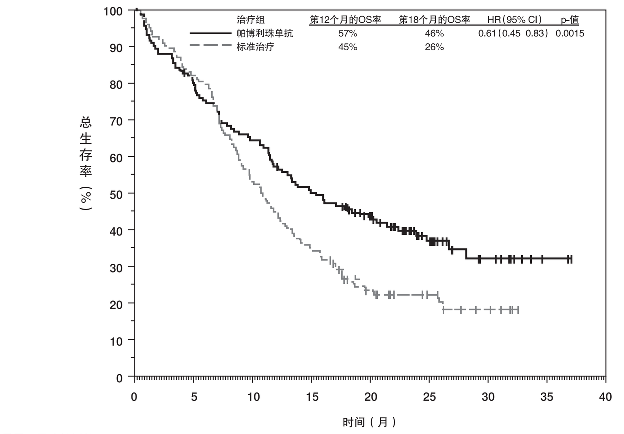
该试验证明，与随机化接受西妥昔单抗和化疗联合治疗相比，随机化接受帕博利珠单抗单药治疗的PD-L1 CPS≥1和CPS≥20的亚组患者的OS具有统计学显著改善。在中期分析时，总体人群的OS在帕博利珠单抗单药治疗组和对照组之间无显著差异。表16总结了帕博利珠单抗单药治疗对CPS≥20的HNSCC患者的有效性结果。图18总结了CPS≥20的HNSCC亚组患者的OS结果。

表16：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 200 mg 每3周一次 n=133	西妥昔单抗 铂类 FU 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18：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）。

微卫星高度不稳定型或错配修复基因缺陷型结直肠癌

KEYNOTE-177：在一线MSI-H或dMMR CRC患者中开展的对照性试验

KEYNOTE-177是一项在307例既往未接受过治疗的不可切除或转移性MSI-H或dMMR CRC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。分别采用聚合酶链反应（PCR）或免疫组化（IHC）在本地检测肿瘤的MSI或MMR状态。患有自身免疫性疾病或需要免疫抑制剂治疗疾病的患者不适合参加本研究。

患者随机（1:1）接受帕博利珠单抗 200 mg静脉输注、每3周一次，或研究者选择的下列化疗方案（静脉给药、每2周一次）：

- mFOLFOX6（奥沙利铂、亚叶酸钙和FU）或mFOLFOX6联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗：在第1天使用奥沙利铂85 mg/m^2，亚叶酸钙400 mg/m^2（或左亚叶酸钙200 mg/m^2）和FU 400 mg/m^{2}推注，然后FU 2400 mg/m^2，持续46–48小时。在第1天使用贝伐珠单抗5 mg/kg，或在首次输注时使用西妥昔单抗400 mg/m^2，然后每周250 mg/m^2。
- FOLFIRI（伊立替康、亚叶酸钙和FU）或FOLFIRI联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗：在第1天使用伊立替康180 mg/m^2，亚叶酸钙400 mg/m^2（或左亚叶酸钙200 mg/m^2）和FU 400 mg/m^{2}推注，然后FU 2400 mg/m^2，持续46–48小时。在第1天使用贝伐珠单抗5 mg/kg，或在首次输注时使用西妥昔单抗400 mg/m^2，然后每周250 mg/m^2。

持续帕博利珠单抗或化疗，直至出现研究者按照 RECIST v1.1 定义的疾病进展或者发生不可接受的毒性反应。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。对随机分配至化疗组的患者在出现疾病进展时给予其帕博利珠单抗治疗。主要有效性结局是通过BICR根据RECIST v1.1评估的PFS和OS。其它有效性结局指标是ORR和DOR。

共纳入307例患者并随机分配至帕博利珠单抗组（n=153）或化疗组（n=154）。这307例患者的基线特征为：中位年龄63岁（范围：24–93岁）；47%的患者年龄为65岁或以上；50%为男性；75%为白种人，16%为亚裔；52%的患者ECOG PS为0，48%的患者ECOG PS为1；27%的患者既往接受了辅助或新辅助化疗。突变状态：纳入的患者中22%的患者为*RAS*（*KRAS*和*NRAS*）和*BRAF*基因均为野生型，25%的患者为*BRAF* V600E 基因突变型。研究中大约49%的患者被判定为*KRAS*和*NRAS*基因均为野生型，24%的患者为*KRAS*或*NRAS*基因突变型，27%的患者无法评估（其中一个基因为野生型另一个基因缺失或无法确定，或者两个基因的突变状态均缺失或无法确定）。随机分配至化疗组的154例患者中，143例患者按照方案接受化疗。这143例患者中，56%的患者接受mFOLFOX6治疗，44%的患者接受FOLFIRI治疗，70%的患者接受贝伐珠单抗+mFOLFOX6或FOLFIRI治疗，11%的患者接受西妥昔单抗+mFOLFOX6或FOLFIRI治疗。

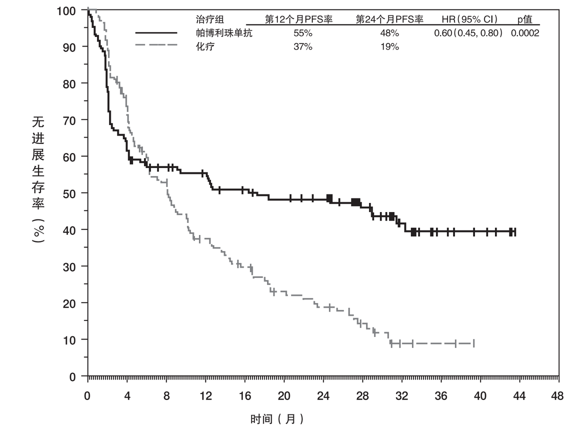
这项试验证实，随机分配至帕博利珠单抗组的患者与化疗组相比PFS 具有统计学显著改善。中位随访时间是27.6个月（范围：0.2至48.3个月）。在总体人群中，帕博利珠单抗组的中位OS未达到（95% CI：未达到，未达到），化疗组中位OS 为34.8个月（95% CI：26.3，未达到），风险比为0.77（95% CI：0.54, 1.09）。帕博利珠单抗组和化疗组患者在12个月和24个月的总生存率分别为78%对比74%，68%对比60%。在对PFS进行分析时，OS数据尚未成熟（OS最终分析所需事件数的66%）。随机至化疗组的患者有59%随后交叉使用包括帕博利珠单抗在内的抗PD-1/PD-L1治疗，而OS分析并未对这一可能的混杂因素进行校正。表17和图19总结了KEYNOTE-177的关键有效性结果。

表17：KEYNOTE-177研究中MSI-H或dMMR CRC患者一线治疗的有效性结果

终点	帕博利珠单抗200 mg 每3周一次 n=153	化疗 n=154
PFS		
发生事件的患者人数（%）	82（54%）	113（73%）
中位值，月（95% CI）	16.5（5.4，32.4）	8.2（6.1，10.2）
风险比*（95% CI）	0.60（0.45，0.80）	
p值†	0.0002	
客观缓解率		
ORR（95% CI）	44%（35.8，52.0）	33%（25.8，41.1）
完全缓解率	11%	4%
部分缓解率	33%	29%
缓解持续时间‡		
中位值，月（范围）	未达到（2.3+，41.4+）	10.6（2.8，37.5+）
持续时间≥6个月的百分比‡	97%	88%
持续时间≥12个月的百分比‡	85%	44%
持续时间≥24个月的百分比‡	83%	35%

* 基于Cox回归模型
† 基于对数秩检验
‡ 基于Kaplan-Meier估计

图19：KEYNOTE-177研究中各治疗组的无进展生存期Kaplan-Meier曲线（意向治疗人群）



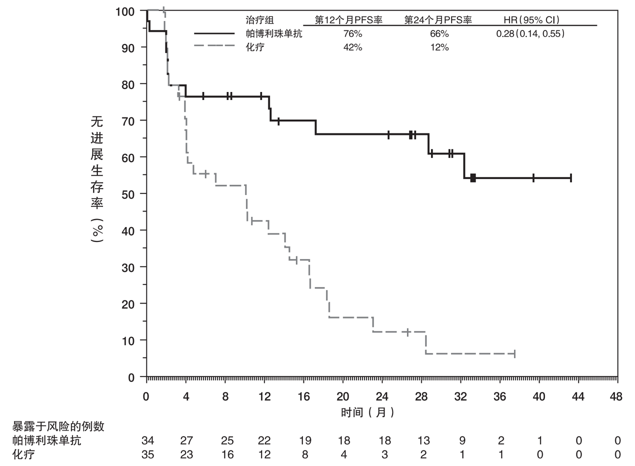
对*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*基因均为野生型的患者进行的预设的亚组分析显示，帕博利珠单抗组的中位PFS未达到，化疗组为10.2个月。对于这一亚组人群的中位OS，帕博利珠单抗组未达到（n=34，95% CI：32.4，未达到），化疗组为34.2个月（n=35，95% CI：16.6，未达到），风险比为0.44（95% CI：0.19，1.00）。帕博利珠单抗组和化疗组患者在12个月和24个月的总生存率分别为 94%对比77%，79%对比58%。表18和图20总结了KEYNOTE-177中这一亚组人群的关键有效性结果。

表18：KEYNOTE-177研究中MSI-H或dMMR CRC患者中*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*基因均为野生型的患者一线治疗的有效性结果

终点	帕博利珠单抗200 mg 每3周一次 n=34	化疗 n=35
PFS		
发生事件的患者人数（%）	13（38%）	28（80%）
中位值，月（95% CI）	未达到（17.3，未达到）	10.2（4.0，14.6）
风险比*（95% CI）	0.28（0.14，0.55）	
客观缓解率		
ORR（95% CI）	59%（40.7，75.4）	46%（28.8，63.4）
完全缓解率	18%	9%
部分缓解率	41%	37%
缓解持续时间‡		
中位值，月（范围）	未达到（3.6+，41.4+）	10.6（2.8，35.5+）
持续时间≥6个月的百分比†	100%	88%
持续时间≥12个月的百分比†	93%	37%
持续时间≥24个月的百分比†	93%	28%

* 基于Cox回归模型
† 基于Kaplan-Meier估计

图20：KEYNOTE-177研究中*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*基因均为野生型的患者中各治疗组的无进展生存期Kaplan-Meier曲线



使用EORTC QLQ-C30对患者报告结局（PROs）进行的探索性分析显示，在预先指定的第18周，接受帕博利珠单抗治疗的患者的整体健康状况/生活质量、功能（即躯体、角色、社会）和疲劳有所改善，而接受化疗的患者则有所下降。在接受帕博利珠单抗治疗的患者中，整体健康状况/生活质量从基线开始的改善持续到第45周。此外，观察到与化疗相比，接受帕博利珠单抗治疗的患者整体健康状况/生活质量（HR 0.61；95% CI：0.38，0.98）、躯体（HR 0.50；95% CI：0.32，0.81）和社会功能（HR 0.53；95% CI：0.32，0.87）、疲劳（HR 0.48；95% CI：0.33，0.69）至恶化时间延长。这些结果应在开放性研究设计的背景下加以解释，因此需谨慎解读。

肝细胞癌

KEYNOTE-394：在既往接受过索拉非尼（一种抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂 TKI）或含奥沙利铂化疗的HCC患者中进行的对照试验

KEYNOTE-394试验是一项在453例既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的HCC患者中开展的多中心、随机、安慰剂对照、双盲试验，探索了帕博利珠单抗的疗效。患有在2年内需要全身治疗的自身免疫性疾病或需要免疫抑制治疗的疾病的患者不符合入选标准。

按既往治疗（索拉非尼vs含奥沙利铂方案化疗）、大血管侵犯、病因学（乙型肝炎病毒[HBV] vs其他（丙型肝炎病毒[HCV]，非感染））进行分层随机化。患者随机（2:1）接受帕博利珠单抗200 mg静脉给药，每3周一次或安慰剂治疗。

帕博利珠单抗治疗持续至由BICR根据RECIST v1.1定义的疾病进展、发生不可接受的毒性或最长24个月。如果患者的临床状况稳定且研究者认为患者可以获得临床获益，则允许患者在出现RECIST定义的疾病进展后继续接受帕博利珠单抗治疗。每6周进行一次肿瘤状态评估。主要有效性结局指标为OS，次要有效性结局指标为PFS、ORR和DoR，均由BICR根据RECIST v1.1评估。

研究人群的特征为：中位年龄为54岁（范围：22-82岁），22%为65岁或以上；85%为男性；100%为亚洲人（总体人群的80%来自中国）；41%的ECOG PS为0，59%的ECOG PS为1；100%为Child-Pugh A级；80%的患者为活动性乙型肝炎病毒阳性，1.3%为活动性丙型肝炎病毒阳性，0.4%的患者有HBV/HCV合并感染；91%的患者既往接受过索拉非尼治疗，9%的患者既往接受过含奥沙利铂化疗。患者特征还包括肝外疾病（78%）；大血管侵犯（11%）和巴塞罗那临床肝癌分期（BCLC）C期（93%）和B期（7%），以及基线甲胎蛋白（AFP）≥200 ng/mL（55%）。

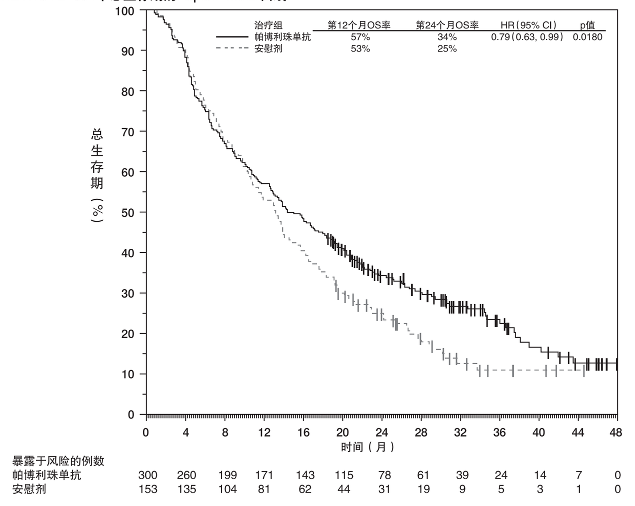
在表19、图21和图22中总结了有效性结果。

表19：KEYNOTE-394研究中肝细胞癌患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg每3周一次 n=300	安慰剂 n=153
OS*		
发生事件的患者人数（%）	222（74）	128（84）
中位值（月）（95% CI）	14.6（12.6, 18）	13（10.5, 15.1）
风险比†（95% CI）	0.79（0.63, 0.99）	
p值‡	0.0180	
PFS§		
发生事件的患者人数（%）	237（79）	134（88）
中位值（月）（95% CI）	2.6（1.5, 2.8）	2.3（1.4, 2.8）
风险比†（95% CI）	0.74（0.60, 0.92）	
p值‡	0.0032	
客观缓解率§		
ORR¶ (95% CI)	13%（9, 17）	1.3%（0.2, 4.6）
完全缓解的人数（%）	6（2）	1（0.7）
部分缓解的人数（%）	32（11）	1（0.7）
p值#	0.00004	
缓解持续时间*	n=41	n=2
中位数（月）Þ（范围）	23.9（2.6+, 44.4+）	5.6（3.0+, 5.6）
持续时间≥12个月的%Þ	65%	0%
持续时间≥24个月的%Þ	48%	0%

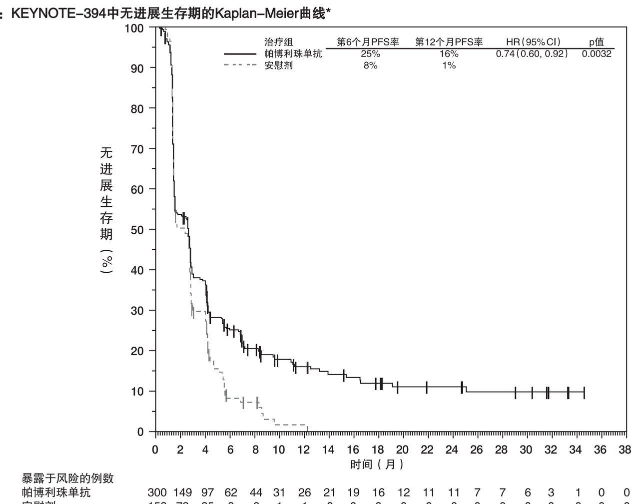
* 预先规定的最终OS分析的结果
† 基于分层的Cox比例风险模型
‡ 基于分层对数秩检验的单侧p值
§ 预先规定的中期OS分析的结果
¶ 确认为完全缓解或部分缓解
# 基于分层Miettinen和Nurminen分析的单侧p值
Þ 基于Kaplan-Meier估计

图21：KEYNOTE-394中总生存期的Kaplan-Meier曲线*



*基于预先规定的最终OS分析

图22：KEYNOTE-394中无进展生存期的Kaplan-Meier曲线*



*基于预先规定的OS中期分析数据截止日期

使用EORTC QLQ-C30对患者报告结局（PRO）终点进行预先规定的探索性分析，显示与安慰剂组相比，接受帕博利珠单抗治疗的患者从基线至第12周的整体健康状况/生活质量（GHS/QoL）评分降幅较小（最小二乘（LS）均值差异 = 4.43；95% CI：0.47，8.40）。在接受帕博利珠单抗治疗的患者中观察到GHS/QoL评分恶化时间与安慰剂治疗患者相似（HR 0.85；95% CI：0.58，1.25）。

胆道癌

KEYNOTE-966：局部晚期不可切除或转移性胆道癌患者联合治疗的对照试验

KEYNOTE-966是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，研究了帕博利珠单抗联合吉西他滨和顺铂的有效性，该试验入组了1069例既往未接受过全身治疗的局部晚期不可切除或转移性BTC患者。在治疗2年内患有需要系统治疗的自身免疫性疾病或需要免疫抑制治疗的医学病症的患者不符合入选资格。随机化按地区分层（亚洲vs.非亚洲）、局部晚期vs.转移性以及起源部位（胆囊、肝内或肝外胆管癌）。

患者被随机分配（1:1）至两个治疗组之一：

- 帕博利珠单抗200mg第1天联合吉西他滨1000mg/m²和顺铂25mg/m²，第1天和第8天，每3周一次
- 安慰剂，第1天联合吉西他滨1000mg/m²和顺铂25mg/m²，第1天和第8天，每3周一次

所有研究药物均通过静脉输注给药。连续治疗，直至出现不可耐受的毒性或疾病进展。对于帕博利珠单抗，治疗最多持续35个周期或约24个月。对于顺铂，治疗最多可给药8个周期，对于吉西他滨，治疗可在8个周期后继续。

出现RECIST定义的疾病进展后，如果患者临床稳定且研究者认为有临床获益，则允许继续帕博利珠单抗与化疗联合给药。在基线时进行肿瘤状态评估，然后每6周一次，直至54周，此后每12周一次。

研究人群的特征为中位年龄64岁（范围：23-85岁），47%的患者年龄≥65岁；52%为男性；49%为白人，46%为亚裔；46%ECOG PS为0，54% ECOG PS为1；31%的患者有乙型肝炎感染史，3%有丙型肝炎感染史。

主要有效性结局指标为OS，次要有效性指标为BICR根据RECIST v1.1评估的PFS、ORR和DOR。

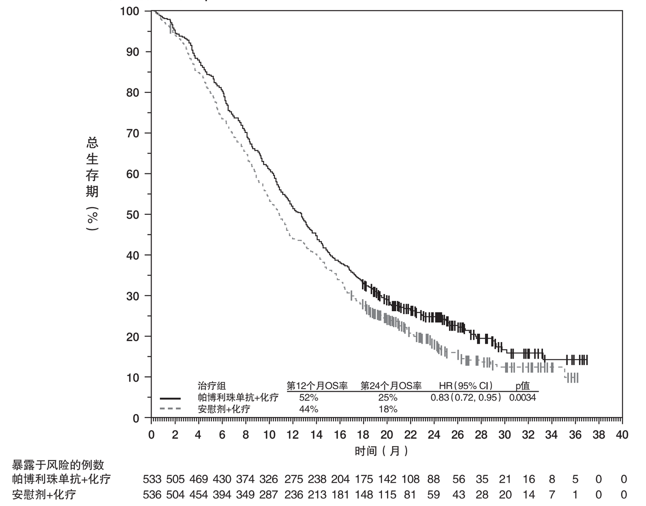
表20以及图23总结了KEYNOTE-966的有效性结果。

表20：KEYNOTE-966研究中BTC患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗200mg每3周一次 联合吉西他滨/顺铂 n=533	安慰剂联合吉西他滨/顺铂 n=536
OS*		
发生事件的患者人数（%）	414（78%）	443（83%）
中位数（月）（95% CI）	12.7（11.5, 13.6）	10.9（9.9, 11.6）
风险比†（95% CI）	0.83 (0.72, 0.95)	
p值‡	0.0034	
PFS§		
发生事件的患者人数（%）	361（68%）	391（73%）
中位数（月）（95% CI）	6.5（5.7, 6.9）	5.6（5.1, 6.6）
风险比†（95% CI）	0.86（0.75, 1.00）	
p值‡	0.0225	
客观缓解率§		
ORR¶（95% CI）	28.7%（24.9, 32.8）	28.5%（24.8, 32.6）
完全缓解的人数（%）	11（2.1%）	7（1.3%）
部分缓解的人数（%）	142（26.6%）	146（27.2%）
p值#	0.4735	
缓解持续时间* Þ	n=156	n=152
中位数（月）（范围）	8.3（1.2+ – 33.0+）	6.8（1.1+ – 30.0+）

* 预先规定的最终OS分析的结果
† 基于分层的Cox比例风险模型
‡ 基于分层对数秩检验的单侧p值
§ 预先规定的中期分析结果
¶ 确认的完全缓解或部分缓解
# 基于分层Miettinen和Nurminen分析的单侧p值
Þ 基于Kaplan-Meier估计

图23：KEYNOTE-966中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线*



*基于预先规定的最终OS分析

总计158名中国患者，包括112名入组全球部分的患者和46名入组中国扩展部分的患者。OS HR 为0.74（95% CI：0.51，1.08），帕博利珠单抗联合化疗组的中位 OS 为14.1个月（95% CI：10.4，17.7），化疗组为9.9个月（95% CI：8.6，13.0）。PFS HR 为0.83（95% CI：0.58，1.19），帕博利珠单抗联合化疗组的中位 PFS 为5.6个月（95% CI：3.2，7.4），化疗组为5.7个月（95% CI：4.4，6.9）。

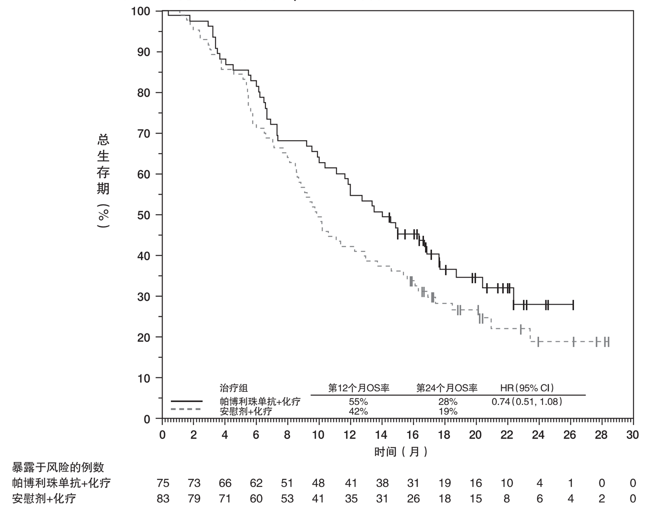
表21以及图24总结了KEYNOTE-966在中国人群局部晚期不可切除或转移性胆道癌患者中的有效性结果。

表21：KEYNOTE-966研究中国BTC患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗200mg 每3周一次联合吉西他滨/顺铂 n=75	安慰剂联合吉西他滨/顺铂 n=83
OS*		
发生事件的患者人数（%）	49（65%）	63（76%）
中位数（月）（95% CI）	14.1（10.4, 17.7）	9.9（8.6, 13.0）
风险比†（95% CI）	0.74（0.51, 1.08）	
PFS*		
发生事件的患者人数（%）	54（72%）	69（83%）
中位数（月）（95% CI）	5.6（3.2, 7.4）	5.7（4.4, 6.9）
风险比†（95% CI）	0.83（0.58, 1.19）	
客观缓解率*		
ORR¶（95% CI）	36.0（25.2, 47.9）	28.9（19.5, 39.9）
完全缓解的人数（%）	4（5.3%）	1（1.2%）
部分缓解的人数（%）	23（30.7%）	23（27.7%）
缓解持续时间* Þ	n=27	n=24
中位数（月）（范围）	10.2（1.2 + – 20.6）	5.7（1.4+ – 18.2）

* 预先规定的中国人群最终分析的结果
† 基于未分层的 Cox 比例风险模型
¶ 确认的完全缓解或部分缓解
Þ 基于Kaplan-Meier估计

图24：KEYNOTE-966研究中中国患者总生存期的Kaplan-Meier曲线



三阴性乳腺癌

KEYNOTE-522：在早期高危三阴乳腺癌患者中开展的新辅助和辅助治疗的对照试验

KEYNOTE-522研究是一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验，其研究了帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇序贯多柔比星或表柔比星和环磷酰胺作为新辅助治疗及其后续作为单药辅助治疗的有效性。本研究的关键入选标准为：新诊断的既往未接受治疗的高危早期TNBC患者（肿瘤直径>1cm但≤2cm，伴淋巴结受累，或肿瘤直径>2cm，淋巴结受累状态不限）且，肿瘤PD-L1表达不限。本研究排除了2年内曾患需全身治疗的活动性自身免疫性疾病或需要进行免疫抑制治疗的患者。随机时根据淋巴结状态（阳性与阴性）、肿瘤大小（T1/T2与T3/T4）以及卡铂给药方案（每3周给药一次与每周给药一次）进行分层。

患者被随机分配（2:1）至以下任一治疗组中；全部研究药物均静脉滴注给药。

- **组1：**
  - 术前4个周期：自第1周期至第4周期的第1天，给予帕博利珠单抗200mg，每3周一次，联合：
    - 卡铂
      - 自第1周期至第4周期的第1天，给予AUC 5mg/mL/min，每3周一次
        或自第1周期至第4周期的第1天、第8天和第15天，给予AUC 1.5mg/mL/min，每周一次**和**
    - 自第1周期至第4周期的第1天、第8天和第15天，给予紫杉醇80mg/m²，每周一次
  - 术前另外4个周期：自第5周期至第8周期的第1天，给予帕博利珠单抗200mg，每3周一次，联合：
    - 自第5周期至第8周期的第1天，给予多柔比星60mg/m²**或**表柔比星90mg/m²，每3周一次**和**
    - 自第5周期至第8周期的第1天，给予环磷酰胺600mg/m²，每3周一次
  - 术后，给予帕博利珠单抗200mg，每3周一次，持续9个周期。
- **组2：**
  - 术前4个周期：自第1周期至第4周期的第1天，给予安慰剂，每3周一次，联合：
    - 卡铂
      - 自第1周期至第4周期的第1天，给予AUC 5mg/mL/min，每3周一次
        或治疗方案：自第1周期至第4周期的第1天、第8天和第15天，给予AUC 1.5mg/mL/min，每周一次**和**
    - 自第1周期至第4周期的第1天、第8天和第15天，给予紫杉醇80mg/m²，每周一次
  - 术前另外4个周期：自第5周期至第8周期的第1天，给予安慰剂，每3周一次，联合：
    - 自第5周期至第8周期的第1天，给予多柔比星60mg/m²**或**表柔比星90mg/m²，每3周一次**和**
    - 自第5周期至第8周期的第1天，给予环磷酰胺600mg/m²，每3周一次
  - 术后，给予安慰剂，每3周一次，持续9个周期。

继续给予帕博利珠单抗或安慰剂，直至治疗完成（17个周期）、出现妨碍根治性手术的疾病进展、在辅助治疗阶段疾病复发或出现不可耐受毒性。

主要有效性结果指标为病理学完全缓解（pCR）率和无事件生存期（EFS）。pCR是指乳腺和淋巴结中无浸润性癌（ypT0/原位癌ypN0），这是在进行根治性手术时由设盲的本地病理医师评估的。EFS是指自随机化至下列事件首次发生之间的时间：妨碍根治性手术的疾病进展、局部或远处复发、第二种原发恶性肿瘤或因任何原因死亡。另一有效性结果指标为OS。

共1174例患者被随机分配至帕博利珠单抗组（n = 784）和安慰剂组（n = 390）。本研究人群总体特征为：中位年龄为49岁（范围：22至80岁），11%的患者年龄≥65岁；99.9%的女性和0.1%的男性；白种人占64%、亚裔占20%、黑人占5%、美洲印第安人或阿拉斯加本地人占2%；87%的患者ECOG PS为0，13%的患者ECOG PS为1；56%的患者为绝经期前状态，44%的患者为绝经期后状态；7%的患者为原发性肿瘤1（T1）、68%的患者为T2、19%的患者为T3和7%的患者为T4；49%的患者淋巴结受累为0（N0）、40%的患者为N1、11%的患者为N2和0.2%的患者为N3；75%的患者为总体II期，25%的患者为III期。

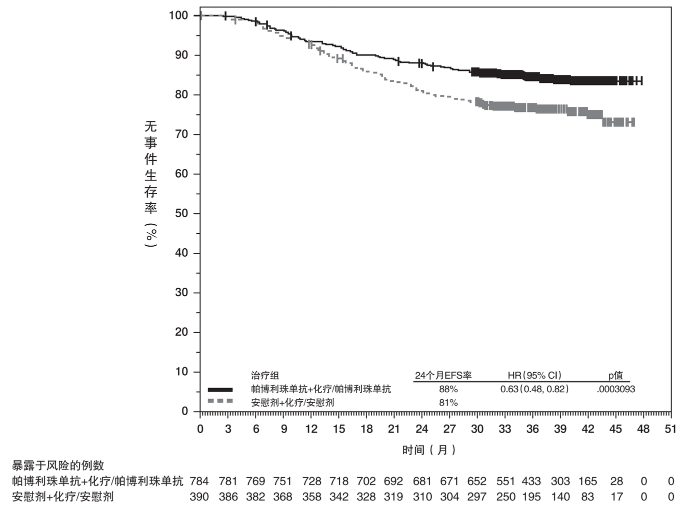
该试验证实在预先设定的分析中，与安慰剂联合化疗然后安慰剂单药治疗组相比，随机分配至帕博利珠单抗联合化疗然后帕博利珠单抗单药治疗组的患者的pCR和EFS有统计学显著改善。在EFS分析时，OS结果并不成熟（最终分析所需事件的45%）。但该数据表明，帕博利珠单抗组相比安慰剂组有OS改善倾向。在预先设定的中期分析时，帕博利珠单抗组784例患者的中位随访时间为37.8个月（范围：2.7至48个月）。表22和图25总结了有效性结果。

表22：KEYNOTE-522中早期高危TNBC患者的有效性结果（意向治疗人群和肿瘤表达PD-L1阳性(CPS≥20)亚组）

终点	意向治疗人群		PD-L1 CPS≥20	
	帕博利珠单抗联合化疗/帕博利珠单抗	安慰剂联合化疗/安慰剂	帕博利珠单抗联合化疗/帕博利珠单抗	安慰剂联合化疗/安慰剂
pCR (ypT0/Tis ypN0)*,†	n=401	n=201	n=126	n=64
达到pCR的患者数	260	103	103	40
pCR率（%）（95% CI）	64.8 (59.9, 69.5)	51.2 (44.1, 58.3)	81.7 (73.9, 88.1)	62.5 (49.5, 74.3)
治疗差异（%）估计值（95% CI）‡	13.6 (5.4, 21.8)		18.5 (5.0, 32.7)	
p值	0.00055		不适用	
EFS§	n=784	n=390	n=247	n=121
发生事件的患者人数（%）	123 (16%)	93 (24%)	17 (6.9)	19 (15.7)
第24个月EFS率（95% CI）	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)	95.1 (91.6, 97.2)	86.5 (78.9, 91.5)
风险比（95% CI）¶	0.63 (0.48, 0.82)		0.41 (0.21, 0.78)	
p值	0.00031#		不适用	

* 基于第一次中期分析预先设定的pCR中期分析，包括意向治疗人群（与显著性水平0.003相比）和肿瘤表达PD-L1阳性(CPS≥20)亚组人群；
† 在预先设定的第二次中期分析pCR最终分析时，意向治疗人群(n=1002)中，在帕博利珠单抗组pCR率为64.0% [95% CI, (60.2, 67.6)]，安慰剂组pCR率为54.7% [95% CI, (49.1, 60.1)]。pCR率差异为9.2%[95% CI (2.8, 15.6)]，有统计学意义。肿瘤表达PD-L1 阳性 (CPS≥20) (n=318)亚组分析中，在帕博利珠单抗组pCR率为80.2% [95%CI (74.2, 85.3)]，安慰剂组pCR率为70.8 [95%CI, (61.1, 79.2)]，pCR率差异为10.4%[95%CI (0.5, 21.0)]；
‡ 基于Miettinen和Nurminen方法，按淋巴结状态（阳性或阴性）、肿瘤大小(T1/T2 vs. T3/T4)和卡铂给药方案（Q3W或每周一次）进行分层；
§ 基于第四次中期分析预先设定的EFS分析，包括意向治疗人群（与显著性水平0.0052相比）和肿瘤表达PD-L1阳性(CPS≥20)亚组人群；
¶ 基于Efron结点处理方法的Cox回归模型，该模型将治疗作为协变量，并按照淋巴结状态、肿瘤大小和卡铂给药方案进行分层；
# 基于对数秩检验方法并按淋巴结状态、肿瘤大小和卡铂给药方案进行分层。

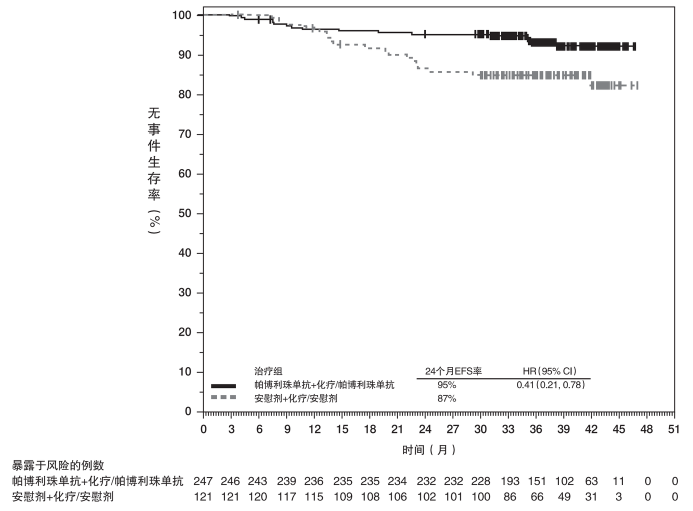
图25：KEYNOTE-522中按治疗组列出的无事件生存期Kaplan-Meier曲线（意向治疗人群）



与KEYNOTE-522全球研究人群一致，该试验表明，在肿瘤表达PD-L1 阳性 (CPS≥20) 亚组人群中，与接受安慰剂联合化疗新辅助治疗后安慰剂治疗的患者相比，接受帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗后帕博利珠单抗辅助治疗的患者中观察到pCR和EFS有临床意义的改善。

表22和图26总结了该亚组人群的主要有效性结果。

图26：KEYNOTE-522中按治疗组列出的无事件生存期Kaplan-Meier曲线（PD-L1 阳性 (CPS≥20)意向治疗人群）



使用EORTC QLQ-C30问卷评估了化疗加用帕博利珠单抗作为新辅助治疗和帕博利珠单抗作为辅助治疗对病人报告的健康相关生活质量的影响，其中评分越高表示改善，且10分或以上变化被认为有意义。在新辅助治疗期间超过21周的随访期间，两组患者的总体健康状况/生活质量评估量表评分均出现相似的下降[最小二乘法（LS）均值(95%CI)：帕博利珠单抗联合化疗组为11.24 (12.82，9.66)，安慰剂联合化疗组为10.20 (12.30，-8.10)]。在辅助治疗期间超过24周的随访期间，两组患者的总体健康状况/生活质量评估量表评分均出现相似的上升[最小二乘法（LS）均值(95%CI)：帕博利珠单抗治疗组为2.47(1.05，3.88)，安慰剂组为2.88(1.05，4.71)]。

微卫星高度不稳定型或错配修复基因缺陷型肿瘤

KEYNOTE-164 和 KEYNOTE-158：在MSI-H 或 dMMR型肿瘤患者中开展的开放性研究

在两项多中心、非随机、开放性的多队列研究（KEYNOTE-164和KEYNOTE-158）中，探索了帕博利珠单抗在497例MSI-H或dMMR型肿瘤患者中的有效性。这两项试验都排除了患有自身免疫疾病或需要接受免疫抑制剂治疗的疾病的患者。不考虑患者的组织学分类，分别使用聚合酶链式反应方法（PCR；当地或中心实验室）或免疫组化方法（IHC；当地或中心实验室）检测患者的MSI或MMR肿瘤状态。

- KEYNOTE-164入组了在接受过基于氟尿嘧啶类药物和奥沙利铂或伊立替康 +/- 抗-VEGF/EGFR 单抗治疗后出现疾病进展的124例晚期MSI-H或dMMR型结直肠癌（CRC）患者。
- KEYNOTE-158入组了在接受过既往治疗后出现疾病进展的373例晚期MSI-H或dMMR型非结直肠癌（非CRC）患者。这些患者一部分前瞻性入组到MSI-H/dMMR型肿瘤队列（队列K），另一部分在10个实体瘤队列的其中一个队列中被回顾性确认（队列A-J）。

患者接受帕博利珠单抗200 mg，每3周一次，直到出现不可耐受的毒性、疾病进展或治疗最长至24个月。第一年治疗中每9周进行一次肿瘤评估，之后每12周进行一次。主要有效性结局指标是由BICR根据RECIST 1.1（在KEYNOTE-158中修改为可跟踪最多10个靶病灶，每个器官最多5个靶病灶）评估的ORR和DoR。

研究人群的特征为中位年龄60岁，其中36%为65岁或以上；44%为男性；78%是白人，14%是亚洲人，4%为美洲印第安人或阿拉斯加本地人，3%为黑人；45%患者的ECOG PS为0，55%患者的ECOG PS为1。92%的患者患有转移性疾病，4%的患者患有局部晚期、不可切除的疾病。37%的患者既往接受过一线治疗，61%的患者既往接受过二线或二线以上治疗。

接受帕博利珠单抗治疗的497例患者的中位随访时间为20.5个月。表23和表24总结了有效性结果。

表23：MSI-H/dMMR型肿瘤患者的有效性结果

终点	n=497
客观缓解率*	
ORR %，（95% CI）	34%（30, 38）
完全缓解	11%
部分缓解	23%
疾病稳定	18%
疾病控制率†	52%
缓解持续时间*	
中位数，月（范围）	63.2（1.9+, 63.9+）
持续时间 ≥ 36个月的患者人数百分比	75%‡
至缓解时间	
中位数，月（范围）	2.2（1.3, 49.3）
PFS*	
中位数，月（95% CI）	4.0（2.4, 4.2）
6个月PFS率	44%
24个月PFS率	30%
OS	
中位数，月（95% CI）	23.8（18.9, 29.5）
12个月OS率	63%
24个月OS率	50%

* 由BICR根据RECIST 1.1进行的评估
† 基于疾病稳定或更好结局的最佳缓解
‡ 基于Kaplan-Meier估计；包括缓解至36个月或更长时间的65例患者
\+ 表示持续缓解

表24：按肿瘤类型列示的缓解情况

	N	客观缓解率		缓解持续时间范围
		n（%）	95% CI	（月）
CRC	124	42（34%）	（26%, 43%）	（4.4, 58.5+）
非CRC	373	126（34%）	（29%, 39%）	（1.9+, 63.9+）
子宫内膜癌	94	47（50%）	（40%, 61%）	（2.9, 63.2）
胃或胃食管结合部癌	51	20（39%）	（26%, 54%）	（1.9+, 63.0+）
小肠癌	27	16（59%）	（39%, 78%）	（3.7+, 57.3+）
卵巢癌	25	8（32%）	（15%, 54%）	（4.2, 56.6+）
胆道癌	22	9（41%）	（21%, 64%）	（6.2, 49.0+）
胰腺癌	22	4（18%）	（5%, 40%）	（8.1, 24.3+）
脑肿瘤	21	1（5%）	（0%, 24%）	18.9
肉瘤	14	3（21%）	（5%, 51%）	（35.4+, 57.2+）
乳腺癌	13	1（8%）	（0%, 36%）	24.3+
其他*	12	4（33%）	（10%, 65%）	（6.2+, 32.3+）
宫颈癌	11	1（9%）	（0%, 41%）	63.9+
神经内分泌肿瘤	11	1（9%）	（0%, 41%）	13.3
前列腺癌	8	1（13%）	（0%, 53%）	24.5+
肾上腺皮质癌	7	1（14%）	（0%, 58%）	4.2
间皮瘤	7	0（0%）	（0%, 41%）	
甲状腺癌	7	1（14%）	（0%, 58%）	8.2
小细胞肺癌	6	2（33%）	（4%, 78%）	（20.0, 47.5）
膀胱癌	6	3（50%）	（12%, 88%）	（35.6+, 57.5+）
唾液腺癌	5	2（40%）	（5%, 85%）	（42.6+, 57.8+）
肾细胞癌	4	1（25%）	（0%, 81%）	22.0

* 包括的瘤种（n）：肛门癌（3）、HNSCC（1）、鼻咽癌（1）、腹膜后肿瘤（1）、睾丸癌（1）、阴道癌（1）、外阴癌（1）、阑尾腺癌，NOS（1）、肝细胞癌（1）和来源不明原因肿瘤（1）。
\+ 表示持续缓解

KEYNOTE-158 L队列：在既往接受过治疗的中国 MSI-H 或 dMMR 型肿瘤患者中开展的开放性研究

在20例中国患者中评估了帕博利珠单抗的有效性（KEYNOTE-158 L队列）。

在有效性分析人群中，20例MSI-H肿瘤患者的研究人群特征为中位年龄57岁，其中75%为65岁或以上；45%为男性；10%患者的ECOG PS为0，90%患者的ECOG PS为1。45%的患者既往接受过二线或以上治疗。

接受帕博利珠单抗治疗的20例患者的中位随访时间为10.6个月。表25和26总结了有效性结果。

表25：KEYNOTE-158 L队列MSI-H/dMMR型肿瘤患者的有效性结果

终点	n=20
客观缓解率*	
ORR%，（95% CI）	70%（46, 88）
完全缓解	20%
部分缓解	50%
疾病稳定	15%
疾病控制率†	85%
缓解持续时间*	
中位数，月（范围）	未达到（2.1+, 19.3+）
持续时间≥12个月的患者人数百分比	85.7%‡
至缓解时间	
中位数，月（范围）	2.1（1.9, 6.2）

* 由BICR根据RECIST 1.1进行的评估
† 基于疾病稳定或更好结局的最佳缓解
‡ 基于Kaplan-Meier估计
\+ 表示持续缓解

表26：KEYNOTE-158 L队列按肿瘤类型列示的缓解情况

	N	客观缓解率		缓解持续时间范围
		n（%）	95% CI	（月）
胃或胃食管结合部癌	8	5（63%）	（25%, 92%）	（7.1+, 17.7+）
子宫内膜癌	7	5（71%）	（29%, 96%）	（2.1+, 7.0+）
结直肠癌	4	3（75%）	（19%, 99%）	（10.3+, 18.7+）
胆道癌	1	完全缓解		19.3+

\+ 表示持续缓解

胃癌

KEYNOTE-859：在未接受过治疗的HER2阴性胃癌患者中开展的联合治疗的对照试验

KEYNOTE-859是一项在1579例无论PD-L1状态、既往未接受过系统性治疗的HER2阴性胃或胃食管结合部腺癌患者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，探索了帕博利珠单抗联合含氟尿嘧啶类和铂类化疗的有效性。患有在2年内需要全身治疗的自身免疫性疾病或需要免疫抑制治疗的疾病的患者不符合入选标准。随机分组按照PD-L1表达状态(CPS ≥1 或 <1)，化疗方案（5-FU联合顺铂[FP]或卡培他滨联合奥沙利铂[CAPOX]），和地理区域（欧洲/以色列/北美/澳大利亚，亚洲或世界其他地区）进行分层。患者被随机（1:1）分配至以下治疗组之一；除卡培他滨口服给药以外，所有研究药物均通过静脉输注给药，每3周为一个周期：

- 帕博利珠单抗 200 mg，研究者选择的联合化疗方案：顺铂80 mg/m² 和 5-FU (800 mg/m²/天，连续5天) (FP) 或者奥沙利铂130 mg/m² 和卡培他滨 (1000 mg/m²，每天2次，连续口服14天) (CAPOX)；最多治疗35个周期。每个周期用药的第一天在化疗药物之前给予帕博利珠单抗。
- 安慰剂，研究者选择联合化疗方案：顺铂80 mg/m² 和 5-FU (800 mg/m²/天，连续5天) (FP) 或者奥沙利铂130 mg/m² 和卡培他滨 (1000 mg/m²，每天2次，连续口服14天) (CAPOX)；最多治疗35个周期。每个周期用药的第一天在化疗药物之前给予安慰剂

帕博利珠单抗联合化疗或安慰剂联合化疗治疗持续至由BICR基于RECIST v1.1评估的疾病进展，不可耐受的毒性或至多24个月。如果患者临床稳定，且研究者评估临床获益，在发生RECIST v1.1定义的疾病进展后可以继续治疗。每6周对肿瘤状态进行评估。主要有效性结局指标为OS。其他次要有效性结局指标为BICR根据RECIST v1.1评估的PFS、ORR和DOR。

研究人群的特征为：中位年龄为62岁（范围：21-86岁），39%为65岁或以上；68%为男性；55%为白人，34%为亚裔；37%的ECOG PS为0分，63%的ECOG PS为1分。97%的患者患有转移性疾病（Ⅳ期），3%的患者患有局部晚期不可切除疾病。78%的患者的肿瘤表达PD-L1 CPS ≥1，5%的患者（n=74）的肿瘤为MSI-H型。86%的患者接受了CAPOX化疗。

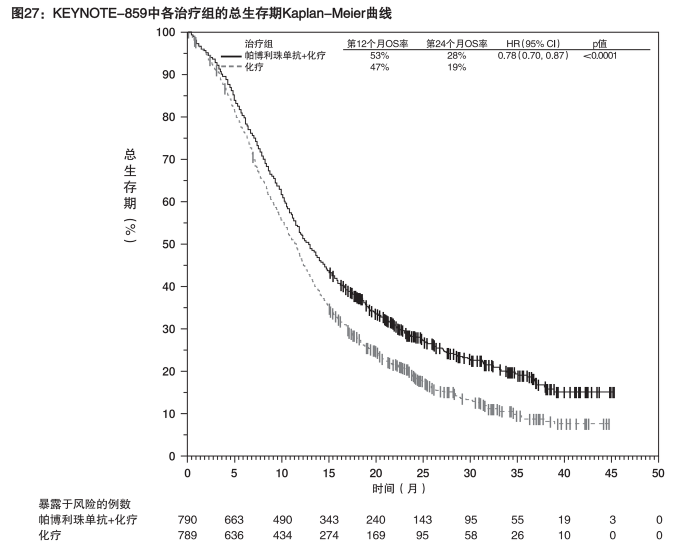
与安慰剂联合化疗相比，被随机分配至帕博利珠单抗联合化疗组的患者的OS、PFS和ORR均表现出具有统计学显著性的改善。表27和图27总结了有效性结果。

表27：KEYNOTE-859研究的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg每3周一次 FP 或 CAPOX n=790	安慰剂 FP 或 CAPOX n=789
OS		
发生事件的患者人数 (%)	603 (76)	666 (84)
中位值（月）* (95% CI)	12.9 (11.9,14.0)	11.5 (10.6,12.1)
风险比† (95% CI)	0.78 (0.70, 0.87)	
p值 (分层对数秩检验) ‡	<0.0001	
PFS		
发生事件的患者人数 (%)	572 (72)	608 (77)
中位值（月）* (95% CI)	6.9 (6.3, 7.2)	5.6 (5.5, 5.7)
风险比† (95% CI)	0.76 (0.67, 0.85)	
p 值 (分层对数秩检验) ‡	<0.0001	
客观缓解率		
ORR§ (95% CI)	51% (47.7, 54.8)	42% (38.5, 45.5)
完全缓解率	9%	6%
部分缓解率	42%	36%
差异 (95% CI)	9% (4.4, 14.1)	
p值¶	0.00009	
缓解持续时间	n=405	n=331
中位值（月）（范围）	8.0 (1.2+ – 41.5+)	5.7 (1.3+ – 34.7+)
持续时间≥ 12个月的% *	39%	26%
持续时间≥ 24个月的%*	27%	13%

* 基于 Kaplan-Meier 评估
† 基于分层Cox比例风险模型
‡ 基于分层对数秩检验的单侧p值
§ 缓解:最佳客观缓解为经确认的完全缓解或部分缓解
¶ 基于分层Miettinen和Nurminen方法计算的单侧p值

图27：KEYNOTE-859中各治疗组的总生存期Kaplan-Meier曲线



KEYNOTE-859研究中总计有236例中国患者进行了随机分组：帕博利珠单抗联合化疗组中有126例患者，安慰剂联合化疗组中有110例患者。

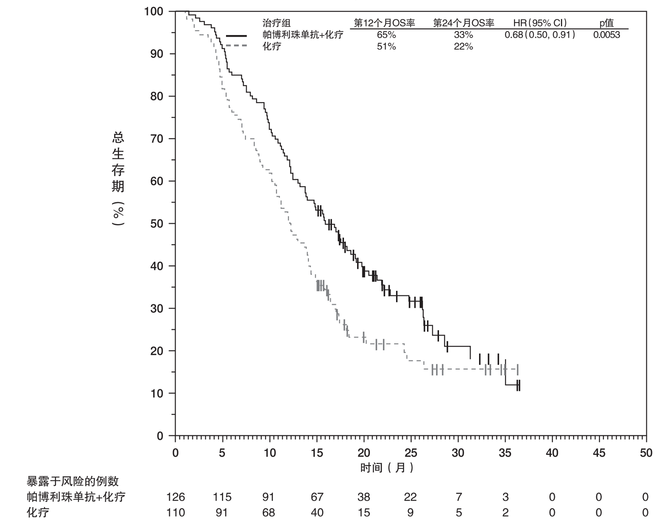
与KEYNOTE-859全球人群一致，与安慰剂联合化疗相比，帕博利珠单抗联合化疗一线治疗既往未接受过治疗的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌的中国患者的OS、PFS和ORR改善具有临床意义。在所有中国患者中，OS HR为0.68（95% CI：0.50，0.91；标称p = 0.0053），帕博利珠单抗联合化疗组的中位OS为15.9个月（95% CI：13.2，19.2），安慰剂联合化疗组为12.2个月（95% CI：10.6，14.1）。PFS HR为0.65（95% CI：0.48，0.88；标称p = 0.0028）；帕博利珠单抗联合化疗组的中位PFS为8.1个月（95% CI：6.9，9.6），安慰剂联合化疗组为5.7个月（95% CI：4.5，6.5）。表28和图28总结了中国患者的有效性结果。

表28：KEYNOTE-859研究中中国胃癌患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg 每3周一次 FP or CAPOX n=126	安慰剂 FP or CAPOX n=110
OS		
发生事件的患者人数 (%)	88 (70)	85 (77)
中位值（月）* (95% CI)	15.9 (13.2,19.2)	12.2 (10.6,14.1)
风险比† (95% CI)	0.68 (0.50, 0.91)	
p值 (未分层对数秩检验) ‡	0.0053††	
PFS		
发生事件的患者人数(%)	88 (70)	83 (75)
中位值（月）* (95% CI)	8.1 (6.9, 9.6)	5.7 (4.5, 6.5)
风险比† (95% CI)	0.65 (0.48, 0.88)	
p值 (未分层对数秩检验) ‡	0.0028††	
客观缓解率		
ORR§ (95% CI)	69% (60.2, 77.0)	45% (35.9, 55.2)
完全缓解率	10%	5%
部分缓解率	60%	40%
差值 (95% CI)	24% (11.0, 35.5)	
p值¶	0.00013††	
缓解持续时间	n=87	n=50
中位值（月）（范围）	8.2 (1.2+ – 34.6+)	5.5 (1.3+ – 31.2+)

* 基于 Kaplan-Meier 评估
† 基于未分层的Cox比例风险模型
‡ 基于未分层对数秩检验的单侧标称p值
§ 缓解: 最佳客观缓解为经确认的完全缓解或部分缓解
¶ 基于未分层Miettinen & Nurminen方法计算的单侧标称p值
†† 标称p值; 未进行多重性调整

图28：KEYNOTE-859中各治疗组的中国患者的总生存期Kaplan-Meier曲线



【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、谷氨酸转肽酶明显升高，该变化停药后仍维持至少1个月。

【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】

国药准字SJ20180019

【上市许可持有人】

名　　称：Merck Sharp & Dohme LLC
注册地址：126 E. Lincoln Avenue, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065 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 LLC
包装地址：4633 Merck Road, Wilson, NC 27893, USA

【境内联系人】

名　　称：默沙东（中国）投资有限公司
注册地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A幢1F、3-4F、6-14F
邮政编码：200233
电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）
网　　址：www.msdchina.com.cn