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：Bobolizhu Zhuyeyi

【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】
无为澄清、基本不含可见颗粒。

【适应症】
黑色素瘤
帕博利珠单抗适用于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含国家药品监督管理局批准的检测肿瘤表达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受体（ALK）阳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受体（ALK）阳性的转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）一线治疗。

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

帕博利珠单抗联合铂类化疗新辅助治疗并单术后辅助帕博利珠单抗单药治疗适用于可切除的局部晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

复发性宫颈癌
帕博利珠单抗联合化疗（顺铂或卡铂加紫杉醇）或单药治疗适用于经治疗后疾病进展的宫颈癌患者的治疗。

晚期或复发性子宫内膜癌
帕博利珠单抗适用于既往接受过全身治疗后疾病进展且不适合根治性手术或放射治疗的晚期或复发性子宫内膜癌患者的治疗。

尿路上皮癌
帕博利珠单抗适用于既往接受过铂类治疗后疾病进展或在新辅助或辅助治疗或既往接受过铂类治疗后12个月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的治疗。

肝癌
帕博利珠单抗适用于既往接受过索拉非尼治疗后疾病进展且不适合根治性手术或局部治疗的肝细胞癌（HCC）患者的治疗。

胃癌
帕博利珠单抗适用于既往接受过两线或两线以上含氟尿嘧啶类和铂类化疗后疾病进展且不适合根治性手术或局部治疗的胃癌（GC）或食管胃结合部腺癌（GEJC）患者的治疗。

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，用于早期高危三阴性乳腺癌（TNBC）患者的治疗。

高卫星微卫星不稳定型或错配修复基因缺陷型肿瘤
帕博利珠单抗适用于不可切除或转移性高卫星微卫星不稳定型（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）成人或儿童实体瘤患者：

- 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。

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阳性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。

食管癌
帕博利珠单抗联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，用于经东亚人群治疗后疾病进展的局部晚期不可切除或转移性食管鳞癌患者的PD-L1（综合阳性评分（CPS）≥10）的既往接受过二线或三线治疗的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的单药治疗。

宫颈癌
帕博利珠单抗联合化疗（CRT）用于原始对产科期望（FIGO）2014和2018-IVA期宫颈癌患者的治疗。

尿路上皮癌
帕博利珠单抗联合注射用维恩妥单抗用于局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。

子宫内膜癌
帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于错配修复缺陷（dMMR）的原发晚期或复发子宫内膜癌成人患者的一线治疗，随后以帕博利珠单抗单药维持治疗。

卵巢癌
帕博利珠单抗联合来那度胺和地塞米松用于经过至少一线含铂化疗后疾病进展且不适合造血干细胞移植的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的维持治疗。

肾癌
帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于局部晚期或转移性肾癌患者的一线治疗。

原发性纵隔大B细胞淋巴瘤
帕博利珠单抗适用于既往接受过化疗后疾病进展或在两线或两线以上化疗后疾病进展的不可切除或转移性原发性纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBCL）成人或儿童患者的治疗。

鳞状细胞癌
帕博利珠单抗联合顺铂或卡铂和吉西他滨用于既往未经治疗的不可切除或转移性鳞状细胞癌患者的一线治疗。

皮肤鳞状细胞癌
帕博利珠单抗适用于既往接受过铂类治疗后疾病进展的不可切除或转移性皮肤鳞状细胞癌（cSCC）或局部晚期皮肤鳞状细胞癌（laSCC）患者的治疗。

小细胞肺癌
帕博利珠单抗联合含铂双药化疗适用于广泛期小细胞肺癌（SCLC）患者的一线治疗。

实体瘤
帕博利珠单抗适用于既往接受过治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案的不可切除或转移性实体瘤成人患者的治疗。

【规格】
100mg/4ml

【用法用量】
本品应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、经典型霍奇金淋巴瘤、原发纵隔大B细胞淋巴瘤和肝癌患者选择

- 对于以下患者，应根据PD-L1阳性表达状态进行选择：
  - 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非小细胞肺癌、PD-L1表达经过由国家药品监督管理局批准的检测方法评估；
  - 可手术切除的局部晚期头颈部鳞状细胞癌、PD-L1表达经过由国家药品监督管理局批准的检测方法评估；
  - 一线转移性经典型霍奇金淋巴瘤患者及经既往治疗后疾病进展的经典型霍奇金淋巴瘤患者，PD-L1表达经过由国家药品监督管理局批准的检测方法评估；
  - 一线局部晚期不可切除或转移性HER2阳性胃或胃食管结合部腺癌，PD-L1表达需经至少验证的检测方法评估，既往接受过一线或二线含氟尿嘧啶类和铂类的晚期上皮性肿瘤患者，经单药或联合原发性腹膜癌、PD-L1表达需经充分验证的检测方法评估。
- 对于MSI-H或dMMR癌症患者，应根据MSI-H或dMMR状态，选择使用帕博利珠单抗治疗，MSI-H或dMMR肿瘤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。

帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗的推荐剂量为：
- 200 mg每3周一次；或
- 400 mg每6周一次。

帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇类化疗的推荐剂量为：
- 200 mg每3周一次。

对于接受帕博利珠单抗联合化疗的患者，应在帕博利珠单抗之前给予化疗。

帕博利珠单抗联合含铂双药化疗新辅助治疗，后续单药帕博利珠单抗辅助治疗的推荐剂量为：
- 200 mg每3周一次。

对于接受帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗维持治疗的患者，应在完成诱导治疗后在TACE和2-4周开始，给予帕博利珠单抗联合培美曲塞维持治疗。

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周一次给药并与术后术前的化疗同时给药。术后应继续帕博利珠单抗单药治疗，直至疾病复发或发生不可接受的毒性（或用至总时程达约最长治疗时间）。

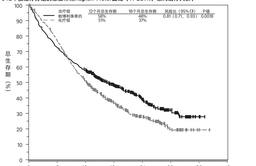
对于非手术切除的NSCLC新辅助和辅助治疗，患者应接受帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗7周，直至疾病进展不适合手术或发生不可接受的毒性。随后接受帕博利珠单抗单药辅助治疗，按200 mg每3周一次给药并与术后放化疗同时给药，持续至疾病复发或发生不可接受的毒性。患者在联合化疗期间接受过术后不足或发生疾病复发或进展不可接受的毒性，

表9：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≥12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RECIST v1.1进行评估
§ 由于正要终点的非正要检验程序，未评价统计学意义性。
‖ 基于患者总体的方为对确认的完全或部分缓解的患者
¶ 基于Kaplan-Meier估计

图3：KEYNOTE-042中的治疗分组的总生存期Kaplan-Meier曲线（ITT人群，意向治疗人群）



在研究人群中进行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，从基线到第四周的变化显示，与化疗相比，接受帕博利珠单抗治疗患者的肺癌症状与生存疗程的变化存在显著临床意义的差异（EORTC QLQ-C30全身健康状况/QoL综合性量表改善，LS平均值差异-7.82；95%CI：2.85, 12.79；双侧p=0.0020），接受帕博利珠单抗治疗的患者与化疗相比，至或第一次出现进展或康复之后，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行后予帕博利珠单抗获得治疗。

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总体缓解率（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：270例患者随机分配到帕博利珠单抗组，289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岁和以上者55%；81%为男性；77%为白人；ECOG体力状态为0（29%）和1（71%）；91%的患者在最高剂量强度组接受治疗。35%患者的肿瘤PD-L1表达TPS1%[阴性]；19%为东亚人；60%属于其他地区的患者。

KEYNOTE-407全球研究中，与随机分配到安慰剂联合卡铂和紫杉醇组的患者相比，随机分配到帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇组的患者的总生存期和无进展生存期统计学显著更长（见表12）。

表12：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
† 在总体群体中评价（帕博利珠单抗联合卡铂+p01，安慰剂组n=102），观察到统计学显著性差异，ORR为58% (95%CI [48, 68])，安慰剂为38% (95%CI [28，45])，P<0.0004
‡ 根据Kaplan-Meier方法估计
NA=不适用

在发生365例患者事件（帕博利珠单抗联合卡铂组168例，安慰剂+卡铂组197例）后进行最终OS分析，中位随访时间为14.3个月。帕博利珠单抗联合卡铂的中位OS为17.1个月（95% CI：14.4，19.9），安慰剂+化疗组别为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），在最终分析前，基于469例患者事件（帕博利珠单抗联合卡铂279例，安慰剂+化疗组252例）进行了PFS分析。帕博利珠单抗联合卡铂的中位PFS为8.0个月（95% CI：6.3，8.4），安慰剂+化疗组别为5.5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6和图7。

在最终分析时，帕博利珠单抗联合卡铂的ORR为63%，安慰剂+化疗组别为38%。帕博利珠单抗联合卡铂的中位缓解持续时间为8.0个月（范围：1.1+，28.4+），安慰剂+化疗组别为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卡铂的患者中，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+化疗组别分别为44%和20%。

图9：KEYNOTE-407研究中总生存期的Kaplan-Meier曲线

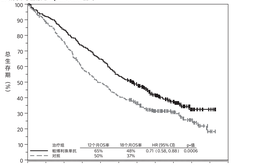


表13：KEYNOTE-671研究中接受治疗的患者的总体缓解率

终点	帕博利珠单抗联合化疗/帕博利珠单抗 n=397	安慰剂联合化疗/安慰剂 n=400
OS		
发生事件的患者人数（%）	170（28%）	144（36%）
中位数，月*（95% CI）	NR（NR，NR）	52.4（45.2，NR）
风险比†（95% CI）	0.72（0.56, 0.93）	
p值‡	0.0057	
EFS		
发生事件的患者人数（%）	139（35%）	205（51%）
中位数，月*（95% CI）	NR（34.1，NR）	17.0（14.3，22.0）
风险比†（95% CI）	0.58（0.46, 0.72）	
p值‡	<0.0001	
pCR		
达到 pCR 的患者人数	72	16
pCR率（%），（95% CI）	18.1（14.5, 22.3）	4.0（2.3, 6.4）
治疗差异估计值（%），（95% CI）§	14.2（10.1, 18.7）	
p值	<0.0001	
mPR		
达到 mPR 的患者人数	120	44
mPR率（%），（95% CI）	30.2（25.7, 35.0）	11.0（8.1, 14.5）
治疗差异估计值（%），（95% CI）§	19.2（13.9, 24.7）	
p值‡	<0.0001	

* 基于Kaplan-Meier估计
† 基于分层的Cox比例风险模型，使用IPD-L1表达、组织学和地理区域分层的Cox回归模型
‡ 基于分层对数秩检验
§ 基于经过同，肿瘤PD-L1表达，组织学和地理区域分层的Mantzel-Haenszel估计
NR：未达到

在发生422例患者EFS事件（帕博利珠单抗组174例，安慰剂组248例）后，中位随访持续时间29.8个月时进行了最终EFS分析，帕博利珠单抗联合化疗组别的中位EFS分别为7.47.2个月（95% CI：32.9，NR）和18.3个月（95% CI：14.8, 22.1），EFS HR为0.58（95% CI：0.48, 0.72），见图14。

图13：KEYNOTE-671研究中接受治疗的总生存期的Kaplan-Meier曲线（ITT人群）

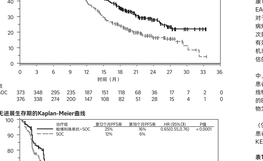
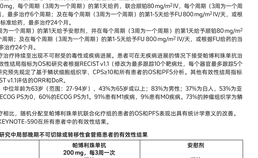


表14：KEYNOTE-671研究中接受治疗组至后的无事件生存期的Kaplan-Meier曲线（ITT人群）



食管癌

KEYNOTE-590：帕博利珠单抗可切除或转移性食管/食管胃交界癌的一线研究

在KEYNOTE-590中评估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食管胃交界腺癌患者（肿瘤中心经子区上的1-5基准）或患者。使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx检测基因中测定所有患者肿瘤表达PD-L1状态。患者按照性别和地区的分层序疾病或在局部晚期或转移性疾下接受口服注全身性治疗的患者不合格，随机化按肿瘤组织学（腺状细胞癌对比腺癌），地理区域（亚洲对比非洲之外）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：帕博利珠单抗静脉注射联合化疗：

- 帕博利珠单抗200 mg，每3周静注（3周为一个周期）的第1天给药，或帕博利珠单抗800 mg口服，每个周期（3周为一个周期）的第1天给药，联合顺铂80 mg/m²/天，或根据肌酐清除率的计算，静注给药第1天给药，或奥沙利铂130 mg/m²/天，或根据肌酐清除率的计算，静注给药第1天和5-氟尿嘧啶1000 mg/m²/天，或根据肌酐清除率的计算，静注给药第1-4天
- 长程个周期（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/m²/天，静注治疗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/m²/天，或根据几组药的当地标准给药，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接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（参改为最多跟踪10个靶病灶，每个器官最多跟踪5个靶病灶）评估的PFS。研究使用基于事件状态和地区分层，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%的肿瘤组织学为腺状细胞癌，27%为鳞癌。

试试验证得，与化疗相比，随机分配至帕博利珠单抗治疗组的患者的OS和PFS基现出具有统计学意义的改善。

表14和图15总结了KEYNOTE-590在所有患者中的有效性结果。

表14：KEYNOTE-590研究中随机至帕博利珠单抗联合化疗组的患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg，每3周一次 联合 FU 和 顺铂 n=373	安慰剂 联合 FU 和 顺铂 n=376
OS		
事件数（%）	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）
完全缓解率（%）	24（6）	9（2.4）
部分缓解率（%）	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
‡ 根据改良RECIST v1.1由研究者评估
§ 基于经过Mettinen和Nurminen方法

图15：KEYNOTE-590总生存期的Kaplan-Meier曲线

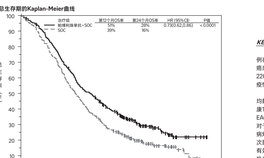
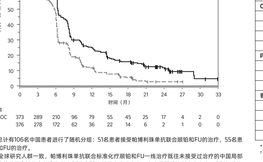


表16：KEYNOTE-590无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



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治疗，55名患者接受安慰剂联合顺铂和FU治疗。

与KEYNOTE-590全球研究入组一致，帕博利珠单抗联合顺铂化疗随机和FU一线治疗现在未接受过治疗的中国局部晚期不可切除或转移性食管或食管胃交界腺癌患者的OS和PFS改善具有临床意义。在中国实现的所有患者中，OS的HR为0.53（95%CI：0.32，0.87；标称p=0.0077），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15、图17和图18总结了KEYNOTE-590中接受随局部晚期不可切除或转移性食管癌患者接受治疗患者的有效性结果。

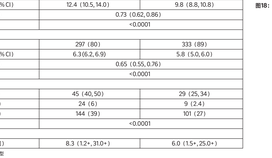
表15：KEYNOTE-590中国局部晚期不可切除或转移性食管癌患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg 每3周一次 联合 FU n=51	安慰剂 联合 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（3.5, 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）
完全缓解率（%）	1（2）	0（0）
部分缓解率（%）	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
‡ 根据由研究者根据RECIST v1.1评估
§ 基于经过Mettinen和Nurminen方法

图17：KEYNOTE-590中国患者总生存期的Kaplan-Meier曲线

图18：KEYNOTE-590中国患者无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



KEYNOTE-581：在接受过化学治疗的晚期食管鳞癌患者中评估的帕博利珠单抗

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620例在经过铂基和氟尿嘧啶化疗的手期间或进行后或再发生食管鳞状细胞癌或腺癌的患者。HER2/neu阳性的食管腺癌患者需要接受过靶向治疗的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或病史，或当前患有肺部炎症、活动性自身免疫性疾病或需要免疫抑制治疗性疾病患者不符合入组资格。

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，所有药物给药指南：紫杉醇80-100 mg/m²（每4周一次周的第1、8和15天）；多西他赛75 mg/m²（每3周一次）；或伊立替康180 mg/m²（每2周一次）。按照肿瘤组织学（食管鳞状细胞癌[ESCC]与食管腺癌和EAC/胃腺食管交界处[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接受的毒性或疾病进展。

对于老随机分配到帕博利珠单抗组的患者，如果出现体现，则允许在第一次出现ECCS1 v1.1（修改为可测量最多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8周进行一次肿瘤状态评估，主要有效性结局指标是针对过下共同主要研究终点人群评价的OS：ESCC患者，肿瘤表达PD-L1（CPS1）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（修改为可测量最多5个靶病灶）评估的PFS、ORR和DOR。

共有620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626位的患者中，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患者中的OS结果如下：在为0.77（95% CI：0.63，0.96）的HR下，帕博利珠单抗与研究者选择的治疗组别的中位OS分别为8.7个月（95% CI：7.0个月，10.5个月）和6.7个月（95% CI：5.8个月，8.3个月）。对肿瘤表达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≥1）的ESCC患者中为1.79%在双侧分别为78%和82%，74%为HPV阴性，76%为肿瘤表达PD-L1（CPS≥1）的ESCC患者中为1.79%在双侧分别为78%和82%，74%为HPV阴性，68%的患者表达PD-L1（CPS≥10）。

试试验显示，在第一次预设的期中分析中，与随机分配至医疗加或不加顺铂的患者相比，随机分配至帕博利珠单抗联合医疗加或不加顺铂的患者在EFS有统计学显著改善，表现和图2和图3中HNSCC CPS≥1患者的有效性结果。

表18：KEYNOTE-689研究中帕博利珠单抗围手术期联合放疗加或不加顺铂辅助治疗用于HNSCC CPS≥1患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg 每3周一次 联合放疗加或不加顺铂 n=347	放疗加或不加顺铂 n=335
EFS		
事件数，n（%）	128（37%）	156（47%）
中位值（月）*（95% CI）	59.7（37.9, NR）	29.6（19.5, 41.9）
风险比†（95%CI）	0.70（0.55, 0.89）	
p值‡	0.00140	

* 对于置失数据，采用来积模型（Kaplan-Meier）法。
† 基于使用IVRS或点击激活的Cox回归模型，该模型以治疗作为协变量，按原发肿瘤部位和肿瘤分期进行分层。
‡ 基于对数秩检验的非参数p值，按原发肿瘤部位和肿瘤分期分层。与事先p值界值0.0124比较。
NR = 未达到

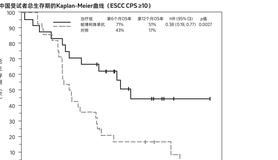
图19：KEYNOTE-181中总生存期的Kaplan-Meier曲线（ESCC CPS≥10）



共有包括入组全球研究的116名患者和入组中国扩展研究的112名患者在内的总共123名中国患者的数据，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。更长部成萨艾替单药静脉给药。

在ESCC患者中改善指的OS风险比为0.55（95% CI：0.37，0.83），在肿瘤表达PD-L1 CPS为0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联合顺铂和FU一线治疗在未接受过治疗的中国局部晚期不可切除或转移性食管或食管胃交界腺癌患者的OS和PFS改善具有临床意义。在中国实现的所有患者中，OS的HR为0.53（95%CI：0.32，0.87；标称p=0.0077），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）。

图20：KEYNOTE-181中国接受或者总生存期的Kaplan-Meier曲线（ESCC CPS≥10）



KEYNOTE-689：在手术后的切除前和切除后治疗的比较

在KEYNOTE-689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，入组了在既往或目前患有食管癌的患者的手期间或进行后或再发生食管鳞状细胞癌或腺癌的患者，HER2/neu阳性的食管腺癌患者需要接受过靶向治疗的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或病史，或当前患有肺部炎症、活动性自身免疫性疾病或需要免疫抑制治疗性疾病患者不符合入组资格。

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，所有药物给药指南：紫杉醇80-100 mg/m²（每4周一次周的第1、8和15天）；多西他赛75 mg/m²（每3周一次）；或伊立替康180 mg/m²（每2周一次）。按照肿瘤组织学（食管鳞状细胞癌[ESCC]与食管腺癌和EAC/胃腺食管交界处[EAC]）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接受的毒性或疾病进展。

对于老随机分配到帕博利珠单抗组的患者，如果出现体现，则允许在第一次出现RECIST v1.1（修改为可测量最多5个靶病灶，每个器官最多3个靶病灶）定义的疾病进展后继续受治疗，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8周进行一次肿瘤状态评估，主要有效性结局指标是针对过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≥1）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（修改为可测量最多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626位的患者中，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患者中的OS结果如下：在为0.77（95% CI：0.63，0.96）的HR下，帕博利珠单抗与研究者选择的治疗组别的中位OS分别为8.7个月（95% CI：7.0个月，10.5个月）和6.7个月（95% CI：5.8个月，8.3个月）。对肿瘤表达PD-L1（CPS≥10）的ESCC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≥1）的ESCC患者中为1.79%在双侧分别为78%和82%，74%为HPV阴性，76%为肿瘤表达PD-L1（CPS≥1）的ESCC患者中为1.79%在双侧分别为78%和82%，74%为HPV阴性，68%的患者表达PD-L1（CPS≥10）。

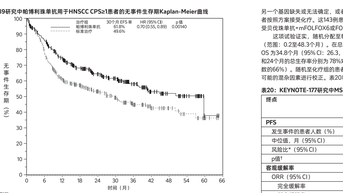
试试验显示，在第一次预设的期中分析中，与随机分配至医疗加或不加顺铂的患者相比，随机分配至帕博利珠单抗联合医疗加或不加顺铂的患者在EFS有统计学显著改善，表现和图2和图3中HNSCC CPS≥1患者的有效性结果。

表18：KEYNOTE-689研究中帕博利珠单抗围手术期联合放疗加或不加顺铂辅助治疗用于HNSCC CPS≥1患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg 每3周一次 联合放疗加或不加顺铂 n=347	放疗加或不加顺铂 n=335
EFS		
事件数，n（%）	128（37%）	156（47%）
中位值（月）*（95% CI）	59.7（37.9, NR）	29.6（19.5, 41.9）
风险比†（95%CI）	0.70（0.55, 0.89）	
p值‡	0.00140	

* 对于置失数据，采用来积模型（Kaplan-Meier）法。
† 基于使用IVRS或点击激活的Cox回归模型，该模型以治疗作为协变量，按原发肿瘤部位和肿瘤分期进行分层。
‡ 基于对数秩检验的非参数p值，按原发肿瘤部位和肿瘤分期分层。与事先p值界值0.0124比较。
NR = 未达到

图21：KEYNOTE-689研究中帕博利珠单抗用于HNSCC CPS≥1患者的无事件生存期Kaplan-Meier曲线



尽管本次研中分析仍处于成熟不足阶段，但CPS≥1患者中有76%预先定义的5事件发生，未观察到不利趋势。

KEYNOTE-048：在一线HNSCC患者中的探索性治疗研究结果

KEYNOTE-048是一项在既往未接受过针对转移性或复发性治疗的转移性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、剂性对照试验，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使用免疫抑制治疗的疾病的患者不符合入组标准。按照肿瘤PD-L1表达（TPS ≥50%或1-49%）和联合阳性评分（CPS）的2次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。患者被随机1:1:1接受帕博利珠单抗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
- 帕博利珠单抗200 mg，静脉输注，每3周一次，卡铂AUC5 mg/mL.min，静脉输注，每3周一次，或顺铂100 mg/m²，静脉输注，每3周一次，以及5-FU 1000 mg/m²/天持续静脉输注96小时以上，每3周一次（如患者5-FU静脉输注时间不足96小时）
- 西妥昔单抗，初始剂量为400 mg/m²，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/m²/天持续静脉输注96小时以上，每3周一次（如患者5-FU静脉输注时间不足96小时）

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个月的治疗后（如果出现RECIST定义的疾病进展之后，根据研究者的判断，患者临床获益并可以耐受治疗，则允许继续帕博利珠单抗治疗，在第9周进行肿瘤评估并评估，之后在第一年每6周进行一次肿瘤评估评估，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确定的RECIST v1.1标准的PFS。在OS和PFS的层级检查，在预先指定的总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；67%患者的ECOG体力状态评分为1；79%患者既往接受过放疗，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61%和IVC期7%），85%患者的肿瘤PD-L1表达为CPS≥1，43%为CPS≥20。

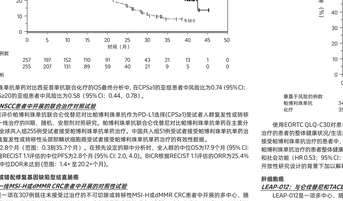
该试验证明，在预先定义的期中分析，与随机化接受西妥昔单抗和化疗联合治疗相比，随机化接受帕博利珠单抗单药治疗的CPS≥1患者的OS具有统计学显著改善。在期中分析和最终分析时，总体人群的OS在帕博利珠单抗单药治疗和西妥昔单抗联合治疗之间无显著差异，表明总体人群中PD-L1表达水平较低的患者可能无法从帕博利珠单抗单药治疗中获益。图22总结了CPS≥1的HNSCC亚组患者的OS结果。

表19：KEYNOTE-048研究中帕博利珠单抗单药治疗的有效性结果*（CPS≥1和CPS≥20）

	CPS ≥1			CPS ≥20		
终点	帕博利珠单抗200 mg每3周一次 n=257	西妥昔单抗初始FU n=255	帕博利珠单抗200 mg每3周一次 n=133	西妥昔单抗初始FU n=122		
OS						
事件数（%）	177（69%）	206（81%）	82（62%）	95（78%）		
中位值（月）（95% CI）	12.3（10.8, 14.9）	10.3（9.0, 11.5）	14.9（11.6, 21.5）	10.7（8.8, 12.8）		
风险比†（95%CI）	0.78（0.64, 0.96）		0.61（0.45, 0.83）			
p值‡	0.0171		0.0015			
PFS						
事件数（%）	225（88%）	231（91%）	113（85%）	111（91%）		
中位值（月）（95% CI）	3.2（2.2, 3.4）	5.0（4.8, 5.8）	3.4（3.2, 3.8）	5.0（4.8, 6.2）		
风险比†（95%CI）	1.15（0.95, 1.38）		0.97（0.74, 1.27）			
客观缓解率						
ORR（95%CI）	19%（14.5,24.4）	35%（29.1,41）	23%（16.4, 31.4）	36%（27.6, 45.3）		
完全缓解率	5%	3%	8%	3%		
部分缓解率	14%	32%	16%	33%		
缓解持续时间						
中位缓解持续时间，月（范围）	20.9（1.5+, 34.8+）	4.5（1.2+, 28.6+）	20.9（27.3,34.8+）	4.2（1.2+, 22.3+）		

* 基于意向治疗人群的结果
† 基于分层Cox比例风险模型
‡ 基于分层的对数秩检验
+ 缓解：截至数据库锁定时分析时

图22：KEYNOTE-048研究中帕博利珠单抗单药治疗患者的OS结果Kaplan-Meier曲线（CPS≥1）*



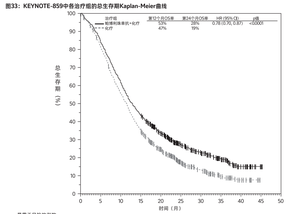
* 方案规定的最终分析

在接近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，BICPS为的亚组患者中风险比为0.74（95%CI: 0.61，0.90），在ICI既往治疗的亚组患者中风险比为0.58（95%CI: 0.44，0.78）。

LEAP-010：在一线HNSCC患者中开展的联合治疗对照试验

LEAP-010是一项评价帕博利珠单抗联合仑伐替尼对比帕博利珠单抗作为PD-1/L1抗体(CPS≥1)在既往未接受过系统治疗的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）患者中的随机、安慰剂对照研究。帕博利珠单抗联合仑伐替尼对比帕博利珠单抗的主要疗效终点是总生存时间（OS

图33：KEYNOTE-859中各治疗组的总生存期Kaplan-Meier曲线



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+化疗	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0														
化疗	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0														

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有117例患者，安慰剂联合化疗组中有119例患者。

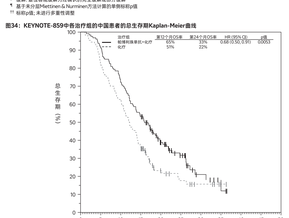
与KEYNOTE-859全球人群一致，与安慰剂联合化疗相比，帕博利珠单抗联合化疗一线治疗现在未接受过治疗的转移胃癌、胃食管结合部腺癌或食管腺癌联合肿瘤表达阳性评分（CPS）≥1的患者具有临床意义，在所有改善患者生存方面具有统计学意义和临床意义。在所有改善患者生存方面具有统计学意义和临床意义。OS HR为0.68（95% CI：0.50，0.91；单侧p=0.0053），帕博利珠单抗联合化疗组中位OS为15.9个月（95% CI：13.2，19.2），安慰剂联合化疗组为12.2个月（95% CI：10.6，14.1）。PFS HR为0.65（95% CI：0.48，0.88；单侧p = 0.0028）；帕博利珠单抗联合化疗组中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），基于和图34总结了中国患者的有效性结果。

图33：KEYNOTE-859研究中中国有限患者的有效性结果

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[1]	
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[1]	
客观疾病缓解率		
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¶	0.0003[1]	
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估计
† 基于未分层的Cox比例风险模型
‡ 基于未分层对数秩检验的分层检验
§ 缓解：最佳客观缓解为经确认的完全缓解或部分缓解
¶ 基于未分层的Miettinen和Nurminen方法（来自配件表格）的置信区间和p值
[1] 基于Kaplan-Meier方法估计

图34：KEYNOTE-811中各治疗组的总生存期Kaplan-Meier曲线



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+化疗	126	115	91	67	38	22	7	3	0	0	0														
化疗	110	91	64	40	15	5	2	1	0	0	0														

KEYNOTE-811：胃肿瘤和不可切除或转移性HER2阳性食管胃交界腺癌患者的一线治疗

KEYNOTE-811是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，该研究入组了698例既往未接受过转移性或转染色体性治疗的胰腺HER2阳性胃或胃食管结合部腺癌患者（不考虑PD-L1表达状态）。考虑了帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗+含氟尿嘧啶和铂类药物化疗的有效性。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。随机化按PD-L1表达（CPS≥1和CPS<1）、化疗方案（5-FU+顺铂[FP]或卡培他滨+奥沙利铂[CAPOX]）和地理区域（欧洲以及澳/亚太/美/南大陆区、亚洲或世界其他地区）进行分层。患者按1:1的比例随机分配至以下治疗组之一：静卡培他滨第二组外，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200mg，曲妥珠单抗8mg/kg（首次输注）和6mg/kg（后续周期），随后接受研究者选择的研究化疗，即顺铂80mg/m²（最多6个周期）和5-FU 800mg/m²/天（持续5天）（FP）或奥沙利铂130mg/m²（最多6个周期）和卡培他滨1000mg/m²（一天两次，持续14天）（CAPOX），每个周期的第1天，在曲妥珠单抗和化疗药物前给药
- 安慰剂，曲妥珠单抗6mg/kg（首次输注）和6mg/kg（后续周期），随后接受研究者选择的联合化疗，即顺铂80mg/m²（最多6个周期）和5-FU 800mg/m²/天（持续5天）（FP）或奥沙利铂130 mg/m²（最多6个周期）和卡培他滨1000 mg/m²（一天两次，持续14天）（CAPOX），每个周期的第1天，在曲妥珠单抗和化疗药物前给予相同的研究者选择的化疗

帕博利珠单抗、曲妥珠单抗和化疗或安慰剂、曲妥珠单抗和化疗治疗将持续到到ICR根据RECIST v1.1确定的疾病进展，不可预见的毒性或完成最长24个月治疗，如果患者的临床状况稳定且研究者认为患者获得临床获益，则允许在RECIST定义的疾病进展后继续治疗，每6周进行一次肿瘤成像评估。

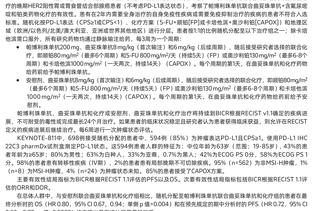
KEYNOTE-811的，698例被登记随机分配的患者中，594例（85%）为肿瘤表达PD-L1的CPS≥1，使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx试剂盒测定PD-L1状态。这594例患者入群的特征为：中位年龄为63岁（范围：19-85岁），43%的患者是东方ECOG PS 0分，57%为PS 1分，3%为主要。67%为男人，33%为主要。0.7%为黑人，42%为ECOG PS 0分，58%为ECOG PS 1分，98%的患者患有转移性疾病（IVB），2%的患者患有局部侵犯不可切除疾病，95%（n=562）为非M1-M肿瘤，1%（n=8）为M1-M肿瘤，4%（n=24）为肿瘤状态未知。85%的患者接受了CAPOX方案。

主要有效性结局指标为ORR（研究者根据RECIST v1.1或组织病理学确认进行评估）和OS，研究表明，在总体人群中，与安慰剂联合的化疗相比，随机化接受帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗的患者在预先规定的首次期中分析（截至数据截止日期：2023年1月9日）的PFS和OR 0.70（95% CI 0.55，0.89；p值=0.0020）[和预先规定的第二次期中分析（数据截止日期：2024年1月8日）的OS和OR 0.67（95% CI 0.50，0.90；p值=0.0040）]均表现出具有统计学意义的改善，未见结论了FIGO 2014 III-IVA期疾病患者在预先规定的第二次期中分析的关键有效性结果。中位随访时间为26.6个月（范围：0.9至41.7个月），基于该分析的FIGO 2014 III-IVA期疾病患者的OS和PFS的Kaplan-Meier曲线如图37和38。

图35：KEYNOTE-811研究中FIGO 2014 III-IVA期患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 200 mg每3周一次和400 mg每6周一次，联合CRT n=296	安慰剂联合CRT n=305
OS		
发生事件的患者人数（%）	43 (15%)	73 (24%)
中位值，月（95% CI）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
第24个月OS率（95% CI）	87% (82, 90)	78% (73, 83)
第36个月OS率（95% CI）	82% (76, 87)	71% (64, 76)
风险比*（95% CI）	0.57 (0.39, 0.83)	
p值†	0.0016	

图36：KEYNOTE-811中各治疗组的总生存期Kaplan-Meier曲线



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+化疗	296	250	200	151	123	91	73	64	60	57	50	41	36	30	28	23	19	17	12	5	2	0	0		
化疗	296	239	183	134	105	76	61	53	49	45	42	36	32	29	25	21	19	19	16	14	13	13	9	6	2

KEYNOTE-811研究中总计有721例中国患者进行了随机分组：帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗组中有60例患者，安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗组中有61例患者，KEYNOTE-811研究入组的大部分中国患者为肿瘤表达PD-L1且CPS≥1（105 [87%]），其中帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗组与安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗组中分别有52例和53例患者。治疗组间的基线特征均衡，中国亚组患者的PFS和OS的主要分析结果显示了与全球人群结果一致的治疗获益。

双盲组

KEYNOTE-A39：在局部晚期食管腺癌患者中开展的与复化疗联合治疗的对照试验

KEYNOTE-A39是一项在1,060例既往未接受过任何全球癌症治疗手术、放疗或系统治疗的局部晚期食管腺癌患者中进行的多中心、双盲、安慰剂对照研究，旨在了帕博利珠单抗联合顺铂和5-FU（或卡培他滨）（FP）或奥沙利铂和卡培他滨（CAPOX）（统称为"化疗"）的疗效和安全性。患者在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资格。随机分组的分层因素包括：计划进行的ECRT类型（同步顺铂和5-FU或紫杉醇和碳铂或其他[OTHER]）和PD-L1表达（CPS≥10 [阳性]或CPS<10 [阴性]或未知[UNKNOWN]），两者均在随机分配（1:1）之前进行评估（FACT）。随机化（1:1）以动态计划的医疗中心（根据每医院是[GOZ]确定EBRT + BT剂量 < 70 Gy与≥70 Gy），将患者随机分配（1:1）至以下两个治疗组之一：

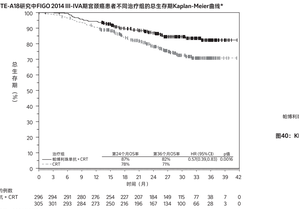
- 帕博利珠单抗200 mg静脉输注每3周一次（5个周期）联合顺铂40 mg/m²静脉输注每周一次（5个周期，根据当地实践可选择进行第6次输注）以及放疗（EBRT，随后即与安慰剂静脉输注每6周一次（15个周期）
- 安慰剂静脉输注每3周一次（5个周期）联合顺铂40 mg/m² 静脉输注每周一次（5个周期，根据当地实践可选择进行第6次输注）以及放疗（EBRT，随后即）。随后即与安慰剂静脉输注每6周一次（15个周期）。

治疗终结是指至达到不可接受的毒性或研究人员确定的疾病进展（RECIST v1.1定义的疾病进展）。

KEYNOTE-A39研究入组的607例患者FIGO 2014 III-IVA期疾病的患者中，其基线特征为：中位年龄为57岁（范围：22-87岁），16%为65岁或以上；36%为白人，1%为黑人，34%为亚裔，38%为西班牙裔或拉丁裔；68%的ECOG PS为0，32%的ECOG PS为1；93%为CPS≥1，71%为鳞癌和/或主动脉旁淋巴结阳性，29%为远程和主动脉旁淋巴结阴性，86%接受IMRT或PMAT作为放射治疗，90%的疗程为70 Gy (GQD)，84%患者为横切腹腔镜，16%患者为非横切腹腔镜。

主要有效性结局指标为PFS（研究者根据RECIST v1.1或组织病理学确认进行评估）和OS，研究表明，在总体人群中，与安慰剂联合的化疗相比，随机化接受帕博利珠单抗联合的化疗的患者在预先规定的首次期中分析（截至数据截止日期：2023年1月9日）的PFS[和OR 0.70（95% CI 0.55，0.89；p值=0.0020）]和预先规定的第二次期中分析（数据截止日期：2024年1月8日）的OS[和OR 0.67（95% CI 0.50，0.90；p值=0.0040）]均表现出具有统计学意义的改善，未见结论了FIGO 2014 III-IVA期疾病患者在预先规定的第二次期中分析的关键有效性结果。中位随访时间为26.6个月（范围：0.9至41.7个月），基于该分析的FIGO 2014 III-IVA期疾病患者的OS和PFS的Kaplan-Meier曲线如图37和38。

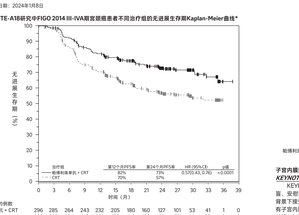
图37：KEYNOTE-A39研究中FIGO 2014 III-IVA期宫颈癌患者不同治疗组的总生存期Kaplan-Meier曲线*



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+CRT	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0										
CRT	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0										

* 数据截止日期：2024年1月8日

图38：KEYNOTE-A39研究中FIGO 2014 III-IVA期宫颈癌患者不同治疗组的无进展生存期Kaplan-Meier曲线*



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+CRT	296	285	264	243	232	205	180	160	127	101	53	41	1	0											
CRT	305	292	254	218	202	177	149	128	93	78	41	37	0	0											

* 数据截止日期：2024年1月8日

KEYNOTE-A39研究中总计有149例中国患者进行了随机分组：帕博利珠单抗联合放化疗组有77例患者，安慰剂联合放化疗组有72例患者。FIGO 2014 III-IVA期患者的基线特征和总体人群患者的T2期、FIGO 2014 IIB2-IIIB期患者的基线特征患者有37例、治疗组间的基线特征均衡。与安慰剂联合放化疗相比，帕博利珠单抗联合放化疗的FIGO 2014 III-IVA期中国患者在预先规定的第二次期中分析（数据库截止日期：2024年1月8日）时，OS HR 为0.34（95% CI 0.12，0.95；单侧p=0.0157），PFS HR 为0.35（95% CI 0.16，0.74；单侧p=0.0019），中国亚组患者的OS和PFS分析结果显示与全球人群的分析结果具有良好的一致性治疗获益。

探路上皮癌

KEYNOTE-A59：在探路上皮癌患者中开展的与活检指导层次化新型疗法的对照试验

KEYNOTE-A39是一项在既往接受过铂类药物治疗的晚期上皮癌患者中开展的开放性、多中心、随机、阳性对照试验，评估了帕博利珠单抗联合注射用德恩奈司钠的有效性。该试验将筛了含有自身免疫疾病或需要免疫抑制治疗的患者不得入组。存在活动性HCV感染者，既患有心脏的患性或运动神经病变，或患有定义为慢化血红蛋白（HbA1c）≥9%或HbA1c≥7%并伴有糖尿病相关症状的糖尿病控制不佳，肺部出现或既往的间质性肺疾病的患者，该试验纳入了接受过新辅助化疗或辅助化疗术后接受辅助化疗且在治疗完成后≤12个月复发的患者。如果患者符合以下至少一项标准，则被认为晚期不耐受：

- 第2体进过率30-59 mL/min，ECOG PS≥2，听力损失2级或NYHA III 级心脏衰竭，允许随机分配至含西地美司钠的美化疗组的患者接受免疫维持治疗。随机化按照前期接性（耐受或不耐受），PD-L1表达（根据PD-L1 IHC 22C3 pharmDx试剂盒测定的CPS≥10或CPS<10）和肝脏转移（存在或不存在）进行分层。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：

- 在每2个天为周期的第1天给予帕博利珠单抗200 mg持续30分钟，并在第1天和第天给予注射用德恩奈司钠1.25 mg/kg。
- 在每2个为周期的第1天和第8天给予西西他滨1000 mg/m²，并在第1天给予研究者选择的顺铂70 mg/m²或卡铂（根据当前指南，AUC =4.5或5 mg/mL/min）。

帕博利珠单抗和注射用德恩奈司钠将以静脉注射方式在复合至根据RECIST v1.1定义的疾病进展，不可耐受的毒性，或者对于帕博利珠单抗，治疗最多35个周期（最长约2年）。每2周进行一次肿瘤状态评估，持续至少2，然后每12周进行一次。

886例探路上皮癌患者的基线特征为：中位年龄为59岁；77%为男性；67%为白种人；95%的患者疾病分期为M1，5%的患者疾病分期为M0。73%的患者原发肿瘤位于下消化，27%的患者原发肿瘤位于上消化。54%的患者可根据原因，58%的患者是PD-L1表达，72%的患者有内脏转移，其中22%有肝脏转移。20%的患者肾功能正常，37%，41%和2%的患者分别表现为轻度、中度或重度肾功能受损。97%的患者ECOG PS 为0-1，3%的患者ECOG PS为2，85%的患者为移行细胞癌（TCC）组织学，2%的患者为TCC中其他组织学，6%的患者为TCC伴腺状分化。

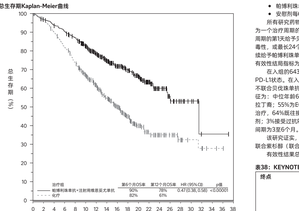
吉西他滨联合铂类化疗组中32%的患者接受了免疫维持治疗。

主要有效性结局指标为 BICR 根据RECIST v1.1评估的PFS和OS。其他结局指标为BICR 根据RECIST v1.1评估的ORR和ORR以及受痛改善缓解时间（TTPP）。

与随机分配至吉西他滨联合铂类化疗的患者相比，被随机分配至帕博利珠单抗联合注射用德恩奈司钠单抗治疗的患者的OS、PFS和ORR显示出具有统计学意义的改善。

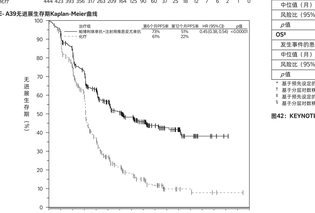
接受帕博利珠单抗联合注射用德恩奈司钠治疗的442患者的中位随访时间为17.3个月（范围：0.3-37.2个月）。关键有效性结果总结见表36以及图39和40。

图39：KEYNOTE-A39总生存期Kaplan-Meier曲线



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+注射用德恩奈司钠单抗+化疗	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	106	67	36	22	12	8	1	1	1	0					
化疗	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0					

图40：KEYNOTE-A39无进展生存期Kaplan-Meier曲线



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+注射用德恩奈司钠单抗+化疗	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	0								
化疗	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1	0							

子宫内膜癌

KEYNOTE-868/ENGOT-EN10B：在原发性晚期或复发性子宫内膜癌患者中开展的联合治疗的对照试验

KEYNOTE-868是一项在既往接受过铂类为主子宫内膜癌患者（包括dMMR和pMMR人群）中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，评价了帕博利珠单抗联合仑伐替尼和卡铂-紫杉醇化疗进行治疗。患者既往未接受过全身治疗，或既往在辅助治疗背景下接受过化疗，但过接受过辅助化疗的患者，如果其无化疗间期至少为12个月，则有资格参加该试验。该试验排除了患有子宫内膜肉瘤（包括癌肉瘤）的患者。患者既往在性自身免疫性疾病、或需要免疫抑制治疗的疾病的患者，随机化按照 HMR 状态，ECOG评分（0或1对比2）和既往辅助化疗进行分层。将患者随机分配（1：1）至以下两个治疗组之一：

- 帕博利珠单抗200 mg每3周一次，静脉输注75 mg/m²至体表面积(BSA)≤1.79 m²，按≥75 mg/min，随后在整个输注持续时间400 mg每6周一次，最多16个周期。
- 安慰剂每3周一次，静脉输注75 mg/m²和卡铂AUC 5 mg/mL/min，按6个周期，随后给予安慰剂，每6周一次，最多16个周期。

所有研究药物均在每个治疗周期的第1天静脉输注给药。治疗持续直至出现疾病进展、不可耐受的毒性或患者20个周期（最长约24个月），允许在第6个周期完成时，根据RECIST评估有可能重新处的疾病稳定或部分缓解的患者，继续接受安慰剂和卡铂联合帕博利珠单抗或安慰剂治疗，总计最多20个周期（最长约2年），每9周进行一次肿瘤状态评估，此后每12周进行一次。

在接受随机的810例患者中，222例（27%）为dMMR，588例（73%）为pMMR。

dMMR人群特征为：中位年龄为66岁（范围：37-86岁），32%年龄≥65岁；79%为白人，9%为黑人和3%为亚裔；5%为西班牙裔或拉丁裔；64%ECOG PS为0分，33% ECOG PS为1分，3% ECOG PS为2分；61%的患者有复发性疾病，39%的患者有原发性转移性疾病；5%的患者既往接受过辅助化疗，43%的患者既往接受过治疗，组织学亚型为子宫内膜样癌（24%为1级，43%为2级，14%为3级），腹膜非特指型（NOS，11%）和其他（8%，包括去分化/未分化、浆液性和混合上皮）。

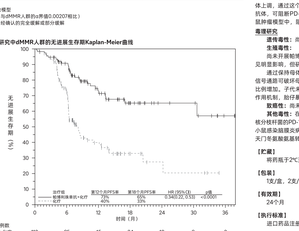
主要有效性结局指标为研究者根据RECIST 1.1评估的PFS。次要有效性结局指标包括OS、ORR和DoR。就试验表明，在dMMR人群中，与安慰剂联合化疗相比，随机化接受帕博利珠单抗联合化疗的患者的 PFS 表现出具有统计学显著性的改善，dMMR人群的中位随访时间为13.6个月（范围：0.6-39.4个月）。OS 终点未被纳入多重性调整进行正式假设检验，dMMR人群的OS结果为支持性。在随机分配至安慰剂联合化疗组并终止研究干预的患者中，55%的dMMR人群随后接受了含有抗PD-1/PD-L1治疗的后续治疗，KEYNOTE-868试验dMMR人群的有效性结果总结见表37和图41。

表37：KEYNOTE-868研究中dMMR人群的有效性结果

终点	帕博利珠单抗联合化疗* n=110	安慰剂联合化疗* n=112
PFS		
发生事件的患者人数（%）	29 (26%)	60 (54%)
中位值（月）（95% CI）	NR (30.7, NR)	8.3 (6.5, 12.3)
风险比† (95% CI)	0.34 (0.22, 0.53)	
p值‡	<0.0001	
OS		
发生事件的患者人数（%）	10 (9%)	17 (15%)
中位值（月）（95% CI）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
风险比† (95% CI)	0.55 (0.25, 1.19)	
客观缓解率		
基线具有可测量疾病的患者人数	n=95	n=95
ORR§ % (95% CI)	78% (68, 86)	69% (59, 79)
缓解持续时间		
中位值（月）（范围）	NR (0.0+, 33.0+)	4.4 (0.0+, 32.8+)

* 化疗（紫杉烷和卡铂）
† 基于分层Cox比例风险模型
‡ 基于分层对数秩检验（与dMMR人群的声明的0.002078比较）
§ 缓解：最佳客观缓解为经确认的完全缓解或部分缓解
NR = 未达到

图41：KEYNOTE-868研究中dMMR人群的无进展生存期Kaplan-Meier曲线



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+化疗	110	85	45	24	10	9	2																		
化疗	112	69	25	9	4	3	0																		

卵巢癌

KEYNOTE-B96：在铂敏感复发性卵巢癌患者中开展的联合治疗的对照试验

KEYNOTE-B96是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，以评估帕博利珠单抗联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗）的有效性。该研究入组了643例经组织学证实的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，这些患者接受过一线或二线铂基联合治疗，患者必须接受过至少一线含铂化疗治疗并获得部分缓解或完全缓解后的疾病进展。允许既往接受过PD-1/PD-L1抑制剂、PARP抑制剂或贝伐珠单抗治疗。在治疗之前，患者需要根据其肿瘤表达PD-L1状态（CPS < 1对比CPS ≥ 1对比CPS≥10）进行分层。患者按1:1的比例随机分配至以下两个治疗组之一：

- 帕博利珠单抗400 mg每6周一次，联合紫杉醇80 mg/m²，联合或不联合贝伐珠单抗10 mg/kg
- 安慰剂每6周一次，联合紫杉醇80 mg/m²，联合或不联合贝伐珠单抗10 mg/kg

所有研究药物均通过静脉输注给药。在每6周为一个治疗周期的第1天给予帕博利珠单抗400 mg或安慰剂，并在每3周为一个治疗周期的第1，8和15天给予紫杉醇80 mg/m²，随机前，由研究者选择是否使用贝伐珠单抗。在每2周为一个治疗周期的第1天给予贝伐珠单抗10 mg/kg。帕博利珠单抗治疗持续直至出现研究者根据RECIST v1.1评估的疾病进展、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从治疗中获益，则允许在RECIST定义的疾病进展后继续给予帕博利珠单抗。在第9周进行肿瘤状态评估，然后每12周进行一次，直至有效性结局指标为研究者根据RECIST v1.1评估的PFS。次要有效性结局指标为OS。

在入组的643例患者中，466例（72%）患者的肿瘤表达PD-L1且CPS≥1，使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx试剂盒测定PD-L1状态。在入组的这466例肿瘤表达PD-L1 CPS≥1的患者中，234例患者随机分配至帕博利珠单抗联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗）组，232例患者随机分配至安慰剂联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗）组。这466例患者的基线特征为：中位年龄62岁（范围：37-85岁），38%为≥65岁；67%为白种人，20%为亚裔，2%为黑人；13%为西班牙裔或拉丁裔；55%为ECOG PS 0分，44%为ECOG PS 1分；73%接受了贝伐珠单抗作为研究治疗；36%的患者既往接受过一线治疗，64%既往接受过二线治疗，既往接受过全身治疗的患者比例包括：46%接受过含铂体系化疗；39%接受过PARP抑制剂；3%接受过PD-1/PD-L1抑制剂。患者接受最后一次治疗性治疗后，47%患者的无铂间期短于3个月，53%患者的无铂间期为3到6个月，89%的患者具有高级别浆液性组织学特征。

该研究证实，在肿瘤表达PD-L1 CPS≥1人群中，与安慰剂联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗）相比，帕博利珠单抗联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗）治疗的PFS和OS表现出具有统计学显著性的改善。

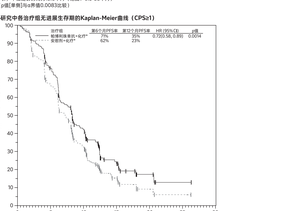
有效性结果总结见表38以及图42和43。

表38：KEYNOTE-B96研究中肿瘤表达PD-L1 CPS≥1研究患者的有效性结果

终点	帕博利珠单抗 400 mg每6周一次 联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗） n = 234	安慰剂 联合紫杉醇（联合或不联合贝伐珠单抗） n = 232
PFS*		
发生事件的患者例数（%）	162 (69)	180 (78)
中位值（月），(95% CI)	8.3 (7.0, 9.4)	7.2 (6.2, 8.1)
风险比（95% CI）	0.72 (0.58, 0.89)	
p值	0.0014†	
OS*		
发生事件的患者例数（%）	157 (67)	175 (75)
中位值（月）（95% CI）	18.2 (15.3, 21.0)	14.0 (12.5, 16.1)
风险比（95% CI）	0.76 (0.61, 0.94)	
p值	0.0053‡	

* 基于预先设定的期中分析，中位随访时间为12.0个月（范围：0.5-27.0个月）
† 基于分层对数秩检验（p值≤事件p值边界0.0116显著）
‡ 基于预先设定的期中分析，中位随访时间为15.8个月（范围：0.5-38.0个月）
§ 基于分层对数秩检验（p值≤事件p值0.0083显著）

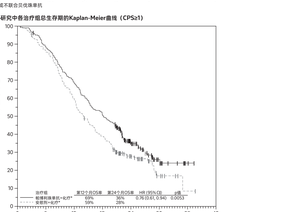
图42：KEYNOTE-B96研究中有效性结果此患者有效期的Kaplan-Meier曲线（CPS≥1）



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+化疗*	234	170	87	21	5	1	0																		
安慰剂+化疗*	232	150	64	16	3	1	0																		

*化疗（紫杉醇）联合或不联合贝伐珠单抗

图43：KEYNOTE-B96研究中有效性结果此患者有效期的Kaplan-Meier曲线（CPS≥1）



暴露于风险的例数																									
帕博利珠单抗+化疗*	234	207	161	120	49	13	3	0																	
安慰剂+化疗*	232	200	137	89	41	10	1	0																	

*化疗（紫杉醇）联合或不联合贝伐珠单抗

【药理毒理】

药理作用

下图图表达的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。

毒性毒性：

急性毒性：尚未开展帕博利珠单抗进传毒性研究。

生殖毒性：

尚未开展帕博利珠单抗的生育力研究。鉴于月和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。目前妊娠动物或动物模型的PD-L1信号通路可破坏母体对胎仔的耐受性，导致胎仔丧失活性。妊娠期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。子代未出现与妊娠PD-1信号通路相关的畸形。PD-1基因敲除小鼠出现免疫介导紫乐。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紫乐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，将PD-1和PD-L1阻断基因可增加一些感染的严重程度和增强反应反应。与野生型小鼠比，感染结核分枝杆菌的PD-1基因敲除小鼠在体外显示出增强的T细胞对静脉注射细菌增殖和处理反应增加有关。PD-1基因敲除小鼠感染脑脊液