



长高久易 乳获新生



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。



帕博利珠单抗联合化疗¹新辅助治疗并在术后继续帕博利珠单抗单药辅助治疗

获得**病理学完全缓解 (pCR)**^{2,3} 的患者

帕博利珠单抗+化疗¹组 (n=103/126) 为**81.7%** (95% CI, 73.9-88.1)

安慰剂+化疗¹组 (n=40/64) 为62.5% (95% CI, 49.5-74.3)

帕博利珠单抗+化疗¹/帕博利珠单抗组 vs 安慰剂+化疗¹/安慰剂组

发生事件的风险降低59% (HR=0.41, [95%CI, 0.21-0.78])⁴

在24个月时**无事件生存 (EFS) 率**⁵

帕博利珠单抗+化疗¹/帕博利珠单抗组为**95.1%** (95% CI, 91.6-97.2)

安慰剂+化疗¹/安慰剂组为86.5% (95% CI, 78.9-91.5)

选定的安全信息

免疫相关不良反应

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

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

1 化疗: 卡培他滨+紫杉醇, 序贯多柔比星/表柔比星+环磷酰胺

2 基于第一次中期分析预先设定的PD-L1 CPS ≥ 20 亚组pCR中期分析

3 在预先设定的第二次中期分析pCR最终分析时, PD-L1 CPS ≥ 20 亚组 (n=318) 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)

4 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

5 基于第四次中期分析预先设定的PD-L1 CPS ≥ 20 亚组EFS分析

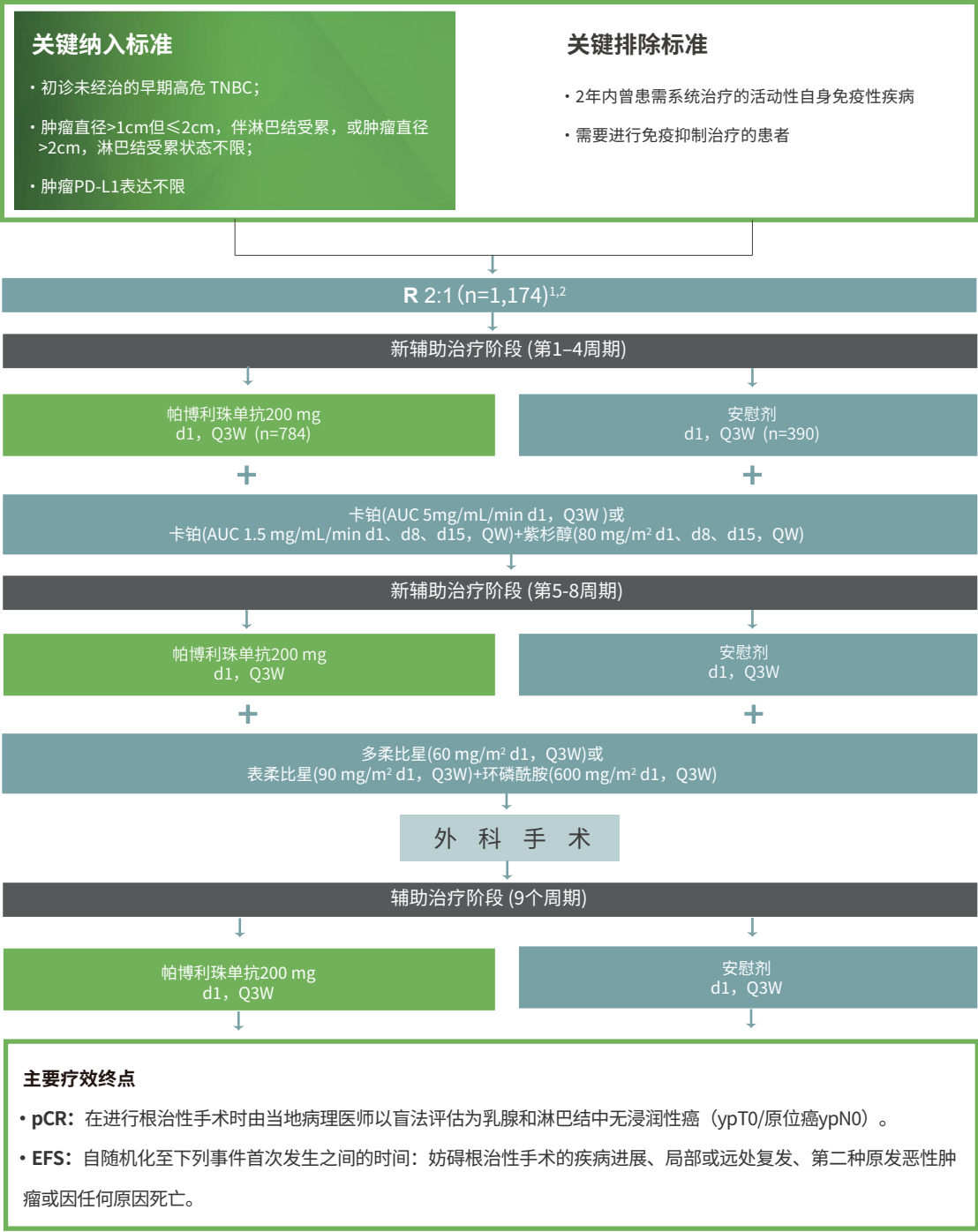
处方前请参考完整版说明

当帕博利珠单抗联合给药时, 在开始治疗之前, 请参阅各联合治疗成分药物的说明书书

仅供医疗卫生专业人士作学术参考, 请勿分发或转发

KEYNOTE-522：研究设计

一项随机、多中心、双盲、安慰剂对照研究，
纳入 1,174 名初诊未经治疗的早期高危 TNBC 患者。



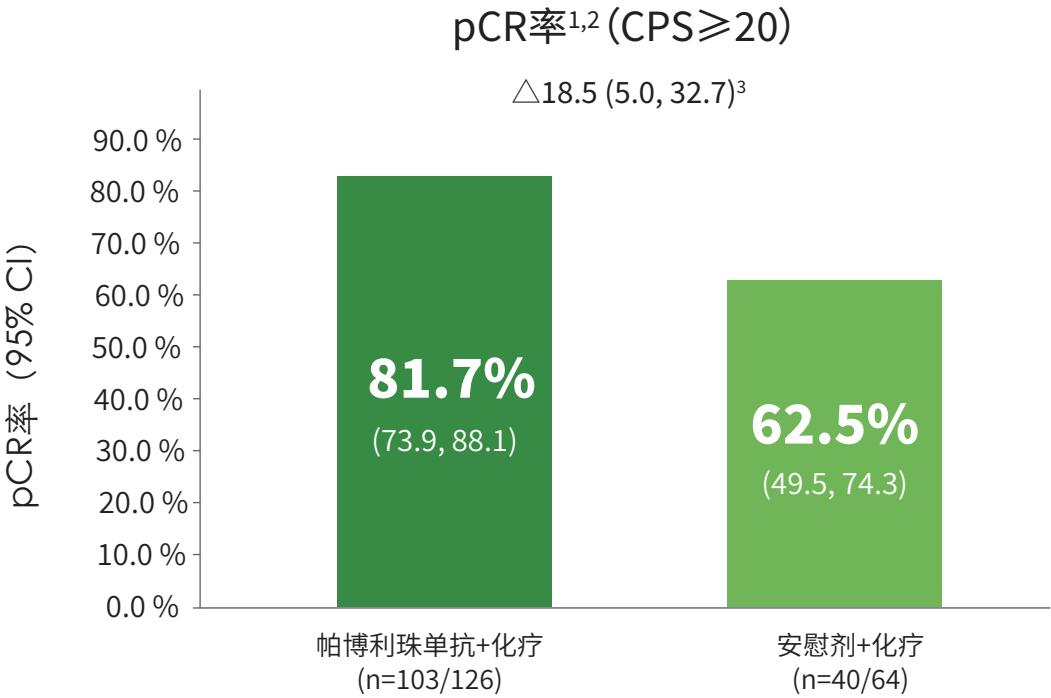
KEYNOTE-522：ITT人群基线特征

研究人群基线特征 N=1, 174	
特征	百分比
中位年龄, 岁 (范围)	49岁 (22-80)
≥65岁	11%
绝经前	56%
绝经后	44%
女性	99.9%
种族	
白种人	64%
黄种人	20%
黑种人	5%
美洲印第安人或阿拉斯加土著	2%
ECOGPS	
0	87%
1	13%
原发肿瘤	
T1	7%
T2	68%
T3	19%
T4	7%
淋巴结受累	
N0	49%
N1	40%
N2	11%
N3	0.2%
肿瘤分期	
II	75%
III	25%

CPS≥20且初诊未经治的早期高危TNBC患者

KEYNOTE-522：病理学完全缓解
(意向治疗人群和PD-L1 CPS≥20亚组)

终点	意向治疗人群 (ITT)		PD-L1 CPS≥20亚组	
	帕博利珠单抗+化疗	安慰剂+化疗	帕博利珠单抗+化疗	安慰剂+化疗
pCR (ypT0/Tis ypN0) ^{1,2}	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(%) 估值(95% CI) ³	13.6 (5.4, 21.8)		18.5 (5.0, 32.7)	
p值	0.00055		不适用	



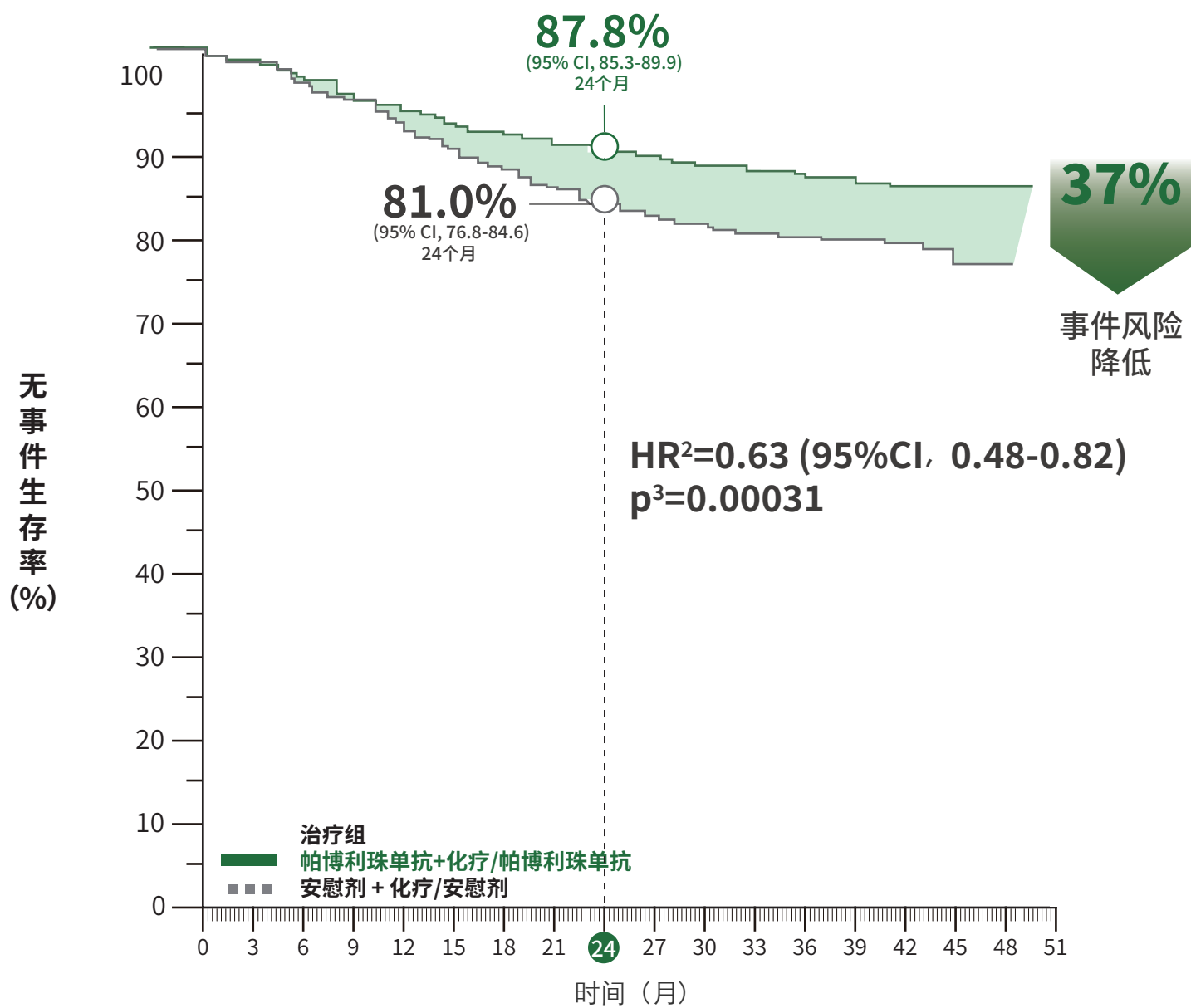
¹ 基于第一次中期分析预先设定的pCR中期分析，包括意向治疗人群（与显著性水平0.003相比）和PD-L1 CPS≥20亚组人群

² 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)

³ 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

KEYNOTE-522：无事件生存（意向治疗人群）

无事件生存的Kaplan-Meier曲线¹
(ITT)



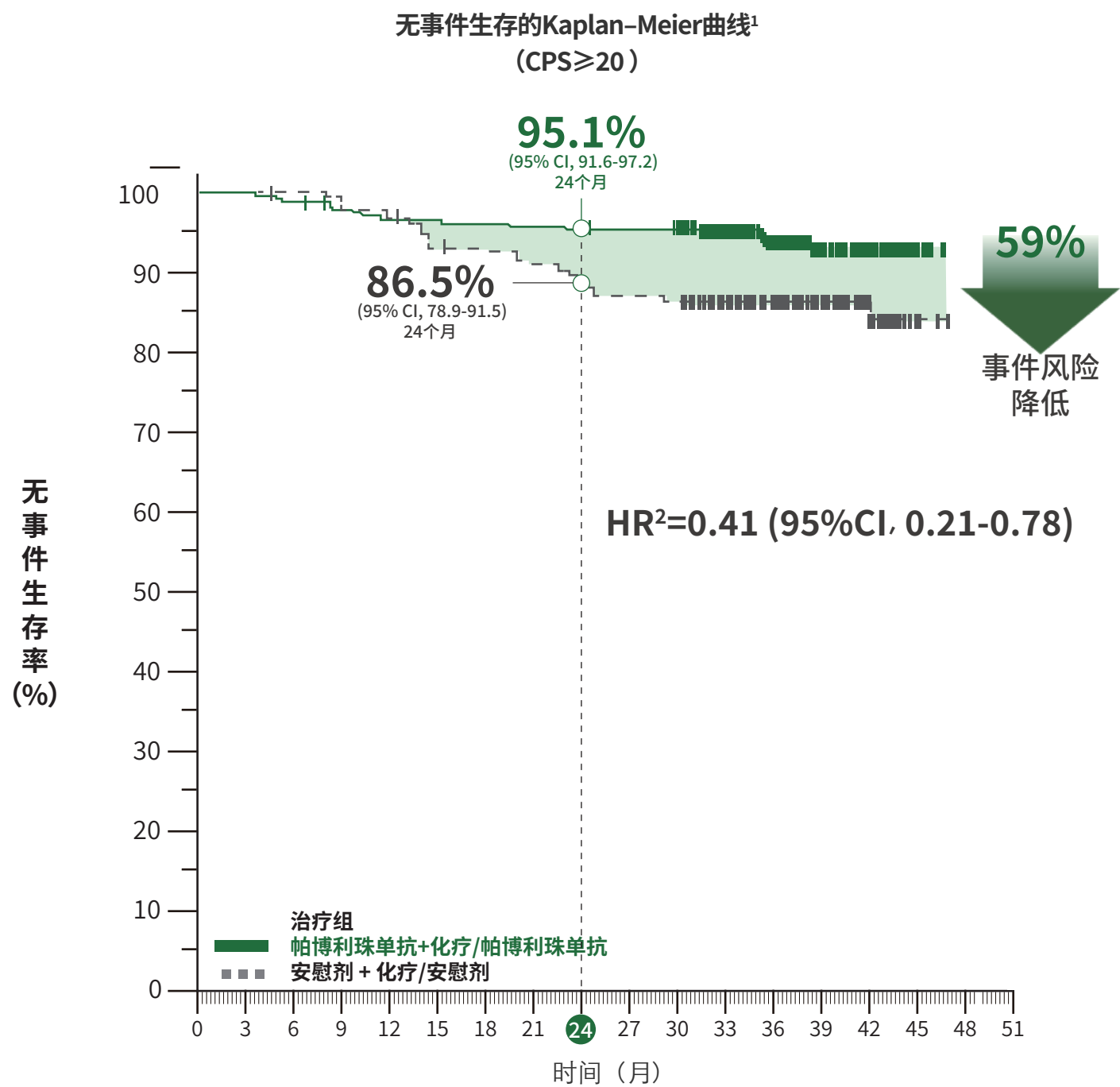
暴露于风险的例数

帕博利珠单抗+ 化疗/帕博利珠单抗	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
安慰剂+ 化疗/安慰剂	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

¹ 基于第四次中期分析预先设定的EFS分析（与显著性水平0.0052相比）
² 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，并按淋巴结状态、肿瘤大小和卡铂给药方案进行分层。
³ 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

CPS≥20且初诊未经治的早期高危TNBC患者

KEYNOTE-522：无事件生存（PD-L1 CPS≥20亚组）



暴露于风险的例数

帕博利珠单抗 +
化疗/帕博利珠单抗

247 246 243 239 236 235 235 234 232 232 228 193 151 102 63 11 0 0

安慰剂 +
化疗/安慰剂

121 121 120 117 115 109 108 106 102 101 100 86 66 49 31 3 0 0

¹ 基于第四次中期分析预先设定的PD-L1 CPS≥20亚组EFS分析
² 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。

KEYNOTE-522：安全性数据

接受帕博利珠单抗联合化疗¹新辅助治疗并在术后继续帕博利珠单抗单药辅助治疗的早期高危TNBC患者中，发生率≥20%且相比安慰剂联合化疗¹新辅助治疗并在术后安慰剂单药辅助治疗的TNBC患者发生率更高（差异≥5%）的不良反应包括：

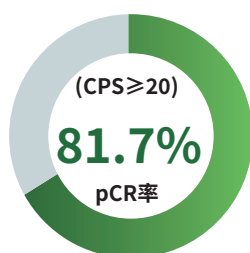
帕博利珠单抗 200mg Q3W +化疗 ¹ /帕博利珠单抗			安慰剂+化疗 ¹ /安慰剂	
不良事件	所有级别	3-4级	所有级别	3-4级
腹泻	41%	3.2%	34%	1.8%
皮疹	30%	1.8%	24%	0.3%
发热	28%	1.3%	19%	0.3%
食欲下降	23%	0.9%	17%	0.3%

¹ 化疗：卡培他滨+紫杉醇，序贯多柔比星/表柔比星+环磷酰胺

CPS $\geq$ 20且初诊未经治的早期高危TNBC患者

KEYNOTE-522：总结

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） $\geq$ 20）的早期高危三阴性乳腺癌(TNBC)患者的治疗。



获得**病理学完全缓解 (pCR)**^{2,3} 的患者

帕博利珠单抗+化疗¹组 (n=103/126) 为**81.7%** (95% CI, 73.9-88.1)

安慰剂+化疗¹组 (n=40/64) 为62.5% (95% CI, 49.5-74.3)



帕博利珠单抗+化疗¹/帕博利珠单抗组 vs 安慰剂+化疗¹/安慰剂组
发生事件的风险降低59%(HR=0.41,[95%CI, 0.21-0.78])⁴

在24个月时**无事件生存 (EFS)** 率⁵

帕博利珠单抗+化疗¹/帕博利珠单抗组为**95.1%** (95% CI, 91.6-97.2)

安慰剂+化疗¹/安慰剂组为86.5% (95% CI, 78.9-91.5)



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%

安全性与每种方案的已知特征一致。



¹ 化疗：卡培他滨+紫杉醇，序贯多柔比星/表柔比星+环磷酰胺

² 基于第一次中期分析预先设定的PD-L1 CPS $\geq$ 20亚组pCR中期分析

³ 在预先设定的第二次中期分析pCR最终分析时，PD-L1 CPS $\geq$ 20亚组 (n=318)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)

⁴ 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

⁵ 基于第四次中期分析预先设定的PD-L1 CPS $\geq$ 20亚组EFS分析

可瑞达® (帕博利珠单抗注射液) 简明处方资料

【适应症】

黑色素瘤

帕博利珠单抗适用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

非小细胞肺癌

帕博利珠单抗适用于由国家药品监督管理局批准的检测评估为 PD-L1 肿瘤比例分数 (TPS) $\geq 1\%$ 的表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阴性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线单药治疗。

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

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

食管癌

帕博利珠单抗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，不可切除或转移性高微卫星不稳定性 (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。

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。

【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、和 MSI-H 或 dMMR 结直肠癌时的患者选择

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

- 一线局部晚期或转移性非小细胞肺癌，PD-L1 表达由国家药品监督管理局批准的检测方法评估。
- 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。

对于一线不可切除或转移性结直肠癌，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。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料过敏者禁用。

【注意事项】

免疫相关不良反应

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

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

如果不良反应恢复到 ≤ 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级免疫相关不良反应以及任何4级免疫相关不良反应，应永久停用帕博利珠单抗。

免疫相关性肺炎

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

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

免疫相关性结肠炎

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

免疫相关性肝炎

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

免疫相关性肾炎

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有肾炎报告 (参见【不良反应】)。应监测患者的肾功能变化，排除肾功能损伤的其他病因。对于 ≥ 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】)。

可瑞达® (帕博利珠单抗注射液) 简明处方资料

免疫相关性内分泌疾病

帕博利珠单抗治疗过程中观察到重度内分泌疾病,包括肾上腺功能不全、垂体炎、1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进。发生免疫相关内分泌疾病时,可能需要长期使用激素替代治疗。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受帕博利珠单抗治疗的患者中有免疫相关重度皮肤不良反应报告(参见【不良反应】)。应监测患者的重度皮肤不良反应,并应排除其他病因。根据不良反应的严重程度,对于3级皮肤反应,应暂停使用帕博利珠单抗直至其恢复到≤1级,对于4级皮肤反应,应永久停用帕博利珠单抗,并应给予皮质类固醇(参见【用法用量】)。接受帕博利珠单抗治疗的患者中报告了SJS或TEN(参见【不良反应】)。对于疑似的SJS或TEN,应暂停使用帕博利珠单抗,并将患者转诊给专科机构进行评估和治疗。如果患者确诊SJS或TEN,应永久停用帕博利珠单抗(参见【用法用量】)。

对于既往使用其他免疫刺激性抗癌药治疗时发生过严重或危及生命的皮肤不良反应的患者,应谨慎考虑使用帕博利珠单抗。

其他免疫相关性不良反应

在临床试验或上市后使用中报告了以下其他有临床意义的免疫相关不良反应:葡萄膜炎、关节炎、肌炎、心肌炎、胰腺炎、格林巴利(Guillain-Barré)综合征、肌无力综合征、溶血性贫血、结节病、肺炎、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及类型,2级或3级事件应暂停使用帕博利珠单抗,并给予皮质类固醇治疗。

如果不良反应恢复至≤1级,并且皮质类固醇剂量已降至每天≤10 mg泼尼松或等效剂量,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级免疫相关不良反应以及任何4级免疫相关不良反应,必须永久停用帕博利珠单抗治疗。

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

移植相关的不良反应

实体器官移植排斥反应

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

异基因造血干细胞移植(HSCT)的并发症

异基因HSCT后使用帕博利珠单抗治疗

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

多发性骨髓瘤

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

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

输液相关反应

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

疾病特异性预防措施

使用帕博利珠单抗一线治疗NSCLC患者

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

在对先前未经治疗的肿瘤表达PD-L1的NSCLC患者进行治疗之前,医生应考虑可用治疗方案(帕博利珠单抗单药或帕博利珠单抗联合化疗治疗)的获益/风险平衡。

来自≥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

重度肾功能不全和/或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,即基线时肝功能正常(胆红素>2mg/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,本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其它医药产品经相同的静脉通道合并输注。

对驾驶和操作机器能力的影响

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

【不良反应】

临床试验经验

安全性特征总结

帕博利珠单抗最常发生免疫相关不良反应。其中大部分(包括重度反应)会在给予适当的药物治疗或停用帕博利珠单抗后缓解(见下文“选定不良反应描述”)。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1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相关不良反应和重度输液相关反应(参见【注意事项】)。在1480例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级的免疫相关不良反应的发生率分别为36.1%和8.9%;在5,375例转移性疾病患者中,所有级别和3-5级的免疫相关不良反应发生率分别为24.2%和6.4%。在辅助治疗阶段中未发现新的免疫相关不良反应。

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3,123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(55%)、恶心(54%)、疲劳(38%)、中性粒细胞减少症(36%)、便秘(35%)、脱发(35%)、腹泻(34%)、呕吐(28%)和食欲减退(27%)。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%。

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。

可瑞达® (帕博利珠单抗注射液) 简明处方资料

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	中性粒细胞减少症, 贫血, 血小板减少症, 白细胞减少症
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, 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	溶血性贫血, 单纯红细胞再生障碍性贫血, 嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症	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	结节病	
罕见		结节病
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, 头晕, 味觉倒错
常见	头晕, 周围神经病, 困倦, 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, 脑膜炎 (无菌性)	格林-巴利综合征, 肌无力综合征
眼部疾病		
常见	干眼症	干眼症
偶见	葡萄膜炎	
罕见	伏格特-小柳-原田综合征	葡萄膜炎
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、胸部和纵膈疾病		
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	恶心, 腹泻, 呕吐, 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, 皮疹, 瘙痒
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, 痤疮样皮炎, 皮炎, 皮肤干燥, 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	关节痛, 肌肉骨骼疼痛, 肌炎
常见	肌炎, 肢体疼痛, 关节炎	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, 水肿
常见	流感样疾病, 寒战	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	血肌酐升高, 血碱性磷酸酶升高, 高钙血症, 血胆红素升高
偶见	淀粉酶升高	淀粉酶升高

其他不良反应请参阅完整产品说明书

可瑞达® (帕博利珠单抗注射液) 简明处方资料

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

在65名中国鳞状NSCLC患者中研究了帕博利珠单抗200 mg联合化疗的安全性 (KEYNOTE-407)。在51名中国EC患者中研究了帕博利珠单抗200 mg联合化疗的安全性 (KEYNOTE-590)。在这两项研究中, 中国患者的安全性特征与化疗和帕博利珠单抗单药治疗的已知安全性特征总体一致。最常报告的不良事件主要与化疗相关。此外, 免疫介导的不良事件发生率与帕博利珠单抗单药治疗肺癌和食管癌患者的发生率基本一致; 这些不良事件的发生率并没有因帕博利珠单抗联合化疗而增加。中国患者的汇总的安全性特征 (KEYNOTE-407和KEYNOTE-590) 与全球人群一致。未发现新的安全性问题。

【药物相互作用】

帕博利珠单抗尚未进行正式药代动力学药物相互作用研究。由于帕博利珠单抗通过分解代谢从血液循环中清除, 预计不会发生代谢性药物-药物相互作用。在使用本品之前应避免使用全身性皮质类固醇或免疫抑制剂, 因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后, 可使用全身性皮质类固醇或其他免疫制剂治疗免疫介导性不良反应 (参见【注意事项】)。

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

【特殊人群】

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

妊娠期: 尚无孕妇使用帕博利珠单抗的相关信息。通过保持母体对胎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能增加流产和/或死胎风险。妊娠期间给予帕博利珠单抗有潜在的风险, 包括流产或死胎的比例增加。已知人免疫球蛋白G4 (IgG4) 能够穿过胎盘屏障; 因此, 作为一种IgG4, 帕博利珠单抗可能从母体传播给发育中的胎儿。除非孕妇的临床疾病需要使用帕博利珠单抗进行治疗, 妊娠期间不得使用帕博利珠单抗。

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

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

儿童用药: 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。

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】)。

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。

处方前请参考完整版说明书

本资料仅供医疗卫生专业人士作学术参考, 而非针对一般公众, 亦非广告用途。医疗卫生专业人士作出的任何与治疗有关的决定应根据患者的具体情况并应参照国家药品监督管理局批准的药品说明书。本资料请勿分发或转发。