



吉舒達注射劑

Keytruda Injection

衛部菌疫輸字第 001025 號

限由醫師使用

版本日期 2025-11-05

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每小瓶4毫升溶液含有100毫克pembrolizumab。即每毫升溶液含有25毫克pembrolizumab。

1.2 賦形劑

L-組胺酸、L-組氨酸鹽酸鹽、聚山梨醇酯80、蔗糖及注射用水(USP)。

1.3 劑型

注射用藥：100毫克/4毫升 (25毫克/毫升)單次劑量小瓶裝溶液。

1.4 藥品外觀

KEYTRUDA為無菌、不含防腐劑、澄清至稍不透明的無色至淡黃色溶液，供靜脈輸注使用。

2 適應症

2.1 黑色素細胞瘤

治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。

作為輔助性療法治療患有第IIB或IIC期黑色素瘤並已進行完全切除的成人與12歲以上兒童病人。

作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人[參見臨床試驗資料(12.1)]

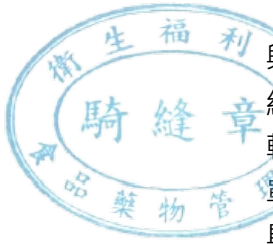
2.2 非小細胞肺癌

單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現PD-L1 (tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$)且不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人[參見用法及用量(3.1)]。

單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現PD-L1 (tumor proportion score $\geq 1\%$)的晚期非小細胞肺癌病人[參見用法及用量(3.1)]，病人若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常者，則須經EGFR或ALK抑制劑治療後出現疾病惡化現象。

與pemetrexed及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

與carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。



與含cisplatin化療藥物併用，做為可切除的非小細胞肺癌病人(腫瘤大小>4公分，淋巴結分期≤N2)的前導性治療用藥(neoadjuvant therapy)，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥(adjuvant therapy)。

單獨使用，用於已完全切除且術後接受含鉑藥物化學治療之非小細胞肺癌 (NSCLC) 且具高復發風險病人的輔助治療(adjuvant therapy)。

2.3 惡性胸膜間皮瘤

與pemetrexed及含鉑化學療法併用，做為無法切除之晚期或轉移性惡性胸膜間皮瘤 (MPM, malignant pleural mesothelioma) 成人病人的第一線治療藥物。

2.4 典型何杰金氏淋巴瘤

治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。

治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。

2.5 頭頸部鱗狀細胞癌

適用於可切除的局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥1]之病人的前導性輔助治療(neoadjuvant therapy)，並於手術後聯合放射治療(RT)，合併或不合併cisplatin，隨後作為單一療法作為輔助治療(adjuvant therapy)。

與含鉑化學療法及fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。

單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) ≥1]之病人的第一線治療藥物。

單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) ≥1]的病人。

2.6 泌尿道上皮癌

與enfortumab vedotin併用，治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人。

單獨使用，治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後12個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。

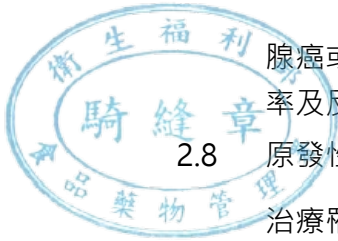
單獨使用，治療不適合接受任何含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。

單獨使用，治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人。

2.7 胃癌

與fluoropyrimidine及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之HER2陰性胃腺癌(adenocarcinoma)或胃食道接合部(gastroesophageal junction, GEJ)腺癌成年病人的第一線治療藥物。

與trastuzumab、fluoropyrimidine及含鉑化學療法併用，做為經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) ≥1]之局部晚期無法切除或轉移性之HER2陽性胃



腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人的第一線治療藥物。此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2.8 原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤

治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。

使用限制:不建議對立即需要細胞減量治療之原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤病人使用KEYTRUDA。

2.9 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症

治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人:

- 使用fluoropyrimidine, oxaliplatin及irinotecan治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或
- 於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。

此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准[參見臨床試驗資料(12.8)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2.10 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌

做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。

2.11 肝細胞癌

治療先前經sorafenib治療的肝細胞癌(HCC)病人。

2.12 膽管癌(Biliary Tract Carcinoma)

與 gemcitabine及 cisplatin 併用，治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌(BTC)的病人。

2.13 子宮頸癌

與同步化學放射療法併用，治療高復發風險之局部晚期子宮頸癌病人。

與化學療法併用，合併或不合併bevacizumab，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現(CPS $\geq$ 1)的持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人。

單獨使用，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現(CPS $\geq$ 1)，且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。

2.14 腎細胞癌

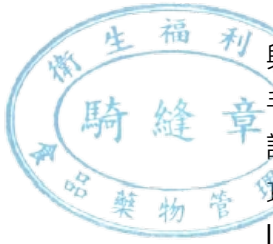
與axitinib併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

與lenvatinib併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

做為中高或高復發風險腎細胞癌成人病人在腎切除術後或腎臟及轉移病灶切除後的輔助治療。

2.15 子宮內膜癌

與carboplatin及paclitaxel併用，隨後作為單一療法，治療原發性晚期或復發性子宮內膜癌病人。



與lenvatinib併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。

說明: 對於高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficient, dMMR)之病人，pembrolizumab併用lenvatinib的療效是否優於pembrolizumab單一療法在臨床試驗中未評估。

2.16 食道癌

與含鉑及fluoropyrimidine之化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性食道癌或胃食道接合部癌病人的第一線治療藥物。

作為單一療法，治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現(綜合陽性分數[CPS]≥10)，且先前曾接受一種(含)以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。

2.17 三陰性乳癌(Triple-Negative Breast Cancer)

與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌(TNBC)病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。

與化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌(TNBC)，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現(綜合陽性分數[CPS]≥10)病人[參見用法及用量(3.1)]。

2.18 高腫瘤突變負荷量(Tumor Mutational Burden-High; TMB-H)癌症

治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden high [TMB-H]) [≥10 mutations/megabase (mut/Mb)]、於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。

此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准[參見臨床試驗資料(12.17)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 選擇病人

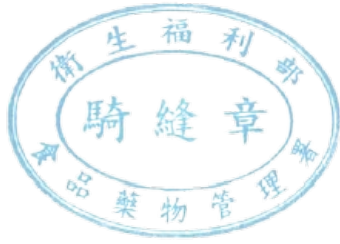
單一藥物治療的病人選擇

應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇適合單獨使用KEYTRUDA做為治療藥物之病人:

- 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC) [參見臨床試驗資料(12.2)]。
- 轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC) [參見臨床試驗資料(12.4)]。
- 於化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移子宮頸癌[參見臨床試驗資料(12.12)]。
- 復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌[參見臨床試驗資料(12.14)]。

對MSI-H/dMMR適應症，應依據腫瘤樣本的MSI-H/dMMR狀態來選擇適合單獨使用 KEYTRUDA做為單一治療藥物的病人[參見臨床試驗資料(12.8、12.9)]。

對TMB-H適應症，應依據腫瘤樣本的TMB-H狀態來選擇適合單獨使用 KEYTRUDA治療的病人[參見臨床試驗資料(12.16)]。



由於先前的化學治療對於高級別神經膠質瘤病人的腫瘤突變負荷量(TMB-H)、MSI-H或dMMR檢測結果的影響未知，因此，對高級別神經膠質瘤病人，建議使用開始進行temozolomide化學治療之前所獲得的原發性腫瘤樣本檢測這些指標。

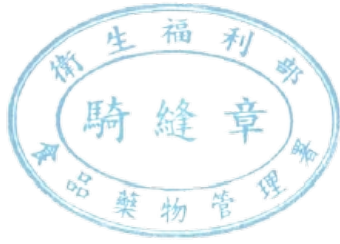
併用藥物治療的病人選擇

- 局部晚期無法切除或轉移性之HER2陽性胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌[參見臨床試驗資料(12.6)]。
- 對持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人、要使用KEYTRUDA合併化學療法治療時，應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇病人[參見臨床試驗資料(12.12)]。
- 對局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC)病人、要使用KEYTRUDA合併化學療法治療時，應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇病人 [參見臨床試驗資料(12.16)]。

3.1.2 建議劑量

表1：建議劑量

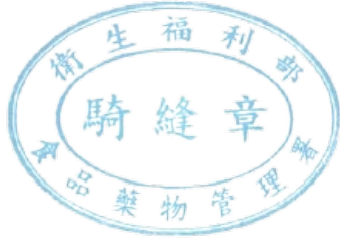
適應症	KEYTRUDA的建議用法用量	期間/治療時程
單一藥物治療		
無法切除或轉移性黑色素瘤病人	每三週一次2毫克/公斤* 或 每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應則予以停藥
黑色素瘤、非小細胞肺癌或腎細胞癌病人的輔助性療法	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	治療至出現疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止，輔助治療至多為期一年
過去接受過治療的非小細胞肺癌病人	每三週一次2毫克/公斤* 或 每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌、原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤、MSI-H	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥



或dMMR癌症、MSI-H 或 dMMR CRC、肝細胞癌、TMB-H癌症、子宮頸癌、或食道癌的病人或過去未接受過治療的非小細胞肺癌		
卡介苗 (BCG) 無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	若出現持續性或復發性高危險NMIBC、出現疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
典型何杰金氏淋巴瘤或原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤的兒童病人	每三週一次2毫克/公斤 (最多200毫克)*	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
黑色素瘤12歲以上的兒童病人	每三週一次2毫克/公斤 (最多200毫克)*	疾病復發或發生無法接受之毒性反應或12個月沒有出現疾病復發則予以停藥
併用治療[†]		
可切除之非小細胞肺癌的成年病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 當與化學治療同一天給藥時，先投予keytruda再進行化學治療	與化學療法併用做為前導性治療12週或直到疾病惡化導致無法進行根治性手術或發生無法接受的毒性反應。手術後單獨使用KEYTRUDA做為輔助治療39週或直到疾病復發或無法接受的毒性反應
非小細胞肺癌、惡性胸膜間皮瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、HER2-陰性胃癌、食道癌或膽管癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 當與化學治療同一天給藥時，先投予keytruda再進行化學治療	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌的成人病人	每三週一次 200 毫克* 或 每六週一次 400 毫克*	前導性輔助治療 • 以 KEYTRUDA 治療 6 週，或直至



	當與化學治療同一天給藥時，先投予keytruda再進行化學治療	病情進展至無法進行根治性手術或出現不可接受的毒性。 輔助性治療 • KEYTRUDA 與放射治療聯合治療，可合併或不合併化學治療。 • 繼續以KEYTRUDA做為單一治療。 • 繼續給予KEYTRUDA直到疾病復發或出現不可接受的毒性或最長一年。
局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 如果是在同一天給藥，於投予enfortumab vedotin之後投予KEYTRUDA	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
HER2-陽性胃癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 如果是在同一天給藥，於投予trastuzumab及化學療法之前先投予KEYTRUDA	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
持續性、復發或轉移性子宮頸癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 如果是在同一天給藥，於進行化學療法並合併或不合併使用bevacizumab之前先投予KEYTRUDA	疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或使用KEYTRUDA達24個月沒有出現疾病惡化
未曾接受任何初始治療之高復發風險、局部晚	每三週一次200毫克* (5個週期)	疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或使用



期子宮頸癌病人	與同步化學放射療法併用 隨後 每六週一次投予400毫克 (15個週期) 當化療或放射治療延遲時，應維持Keytruda投藥時程。	KEYTRUDA共24個月沒有出現疾病惡化
腎細胞癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 併用一日兩次口服5毫克axitinib [†] 或 每三週一次200毫克* 併用每天一次口服20毫克lenvatinib	疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或使用KEYTRUDA達24個月沒有出現疾病惡化
子宮內膜癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 如果是在同一天給藥(治療組合參見臨床試驗資料12.13 KEYNOTE-868)，於給予carboplatin及paclitaxel之前先投予KEYTRUDA 或 合併每天一次口服lenvatinib 20毫克	疾病惡化或發生無法接受的毒性反應，則停止治療，若24個月沒有出現疾病惡化，則停用KEYTRUDA
高風險早期三陰性乳癌病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克 當與化學治療同一天給藥時，先投予keytruda再進行化學治療	與化學療法併用做為前導性治療用藥，持續治療24週(每三週一次200毫克共8次療程或每六週一次400毫克共4次療程)或直到疾病惡化或發生無法接受的毒性反應，然後單獨使用KEYTRUDA做為輔助治療用藥，持續治療最多27週(每三週一次200毫



		克共9次療程或每六週一次400毫克共5次療程)或直到疾病復發或發生無法接受的毒性反應。 [§]
局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 當與化學治療同一天給藥時，先投予keytruda再進行化學治療	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥
* 靜脈輸注30分鐘 † 請參見併用之化學治療劑的仿單中與KEYTRUDA併用的用法用量說明 ‡ 當與KEYTRUDA併用時，若需調升axitinib的使用劑量比5毫克的起始劑量高時，應考量間隔六週以上再做調整 § 在與化學療法併用的前導性治療中發生疾病惡化或無法接受之KEYTRUDA相關毒性反應的病人，不可接受單獨使用KEYTRUDA的輔助治療。		

成人每6週一次400毫克的給藥方案

此給藥方案係依據藥物動力學數據，與療效的關係以及與安全性的關係來核准[參見藥理特性(10.2)和臨床試驗資料(12.17)]，此用法用量仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

3.1.3 劑量調整

不建議調降KEYTRUDA的劑量。針對各不良反應須暫停或永久停用KEYTRUDA的建議如表2所示。

表2：依據不良反應所作的建議劑量調整[參見警語及注意事項(5.1.1-5.1.9)]

不良反應	嚴重程度	劑量調整
免疫媒介性肺炎	第2級	暫停給藥 [†]
	第3或4級或復發第2級	永久停用
免疫媒介性結腸炎	第2或3級	暫停給藥 [†]
	第4級	永久停用
肝細胞癌病人發生的免疫媒介性肝炎	天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)基礎值小於2倍ULN且增加至大於5倍(含)ULN；AST/ALT基礎值大於2倍(含)ULN且增加至大	暫停給藥 [†]



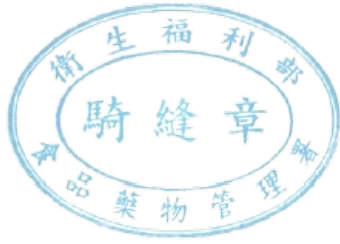
	於3倍基礎值； 總膽紅素基礎值小於1.5 mg/dL且增加至大於2 mg/dL；或 總膽紅素大於3.0 mg/dL不論基礎值大小	
	ALT或AST大於10倍 ULN；或Child Pugh分 數大於9(含)； 暗示門脈高壓的胃腸道 出血；或 剛發生臨床診出的腹水 或腦病變	永久停用
非肝細胞癌病人發生的 免疫媒介性肝炎 接受合併藥物使用 axitinib治療的腎細胞癌 病人發生肝臟酵素升 高，請參照本表下面的 用法用量指引	AST或ALT高於3倍但不 超過5倍正常值上限 (ULN)，或總膽紅素高 於1.5倍但不超過3倍 ULN	暫停給藥 [†]
	不具肝臟轉移的病人 AST或ALT高於5倍ULN 或總膽紅素高於3倍 ULN 對開始治療時有第2級 AST或ALT升高現象的 肝臟轉移病人，如果 AST或ALT較基礎值升 高的程度大於或等於 50%，且持續至少1週	永久停用
免疫媒介性內分泌病變	第3或4級	停用至不良反應呈臨床 穩定
免疫媒介性腎炎	第2級	暫停給藥 [†]
	第3或4級	永久停用
免疫媒介性皮膚不良反 應	第3級或疑似史蒂文斯- 強生症候群(Stevens- Johnson syndrome; SJS)或毒性表皮溶解壞 死症(toxic epidermal necrolysis; TEN)	暫停給藥



	第4級或確診之SJS或TEN	永久停用
典型何杰金氏淋巴瘤或原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤病人的血液毒性	第4級	停用直到不良反應回復至第0-1級
其他免疫媒介性不良反應	第2或3級依嚴重程度及反應類別	暫停給藥 [†]
	第3級依嚴重程度及反應類別或第4級	永久停用
復發的免疫媒介性不良反應	復發的第2級肺炎 第3或4級復發	永久停用
無法調降皮質類固醇的劑量	無法在使用最後一劑KEYTRUDA的12週內將皮質類固醇的劑量降低至prednisone每日10毫克(含)以下或等效的藥物	永久停用
持續的第2或3級不良反應(除了內分泌病變)	使用最後一劑KEYTRUDA後持續12週(含)以上的第2或3級不良反應	永久停用
輸注相關反應	第1或2級	暫停或降低輸注速度
	第3或4級	永久停用
* 毒性分級係依據美國國家癌症機構不良事件通用術語標準第四版(NCI-CTCAE V4.0) † 經皮質類固醇治療後不良反應降至第0級或第1級，則可恢復治療。 ‡ 針對肝細胞癌病人，當AST或ALT及總膽紅素回復至第0或1級或基礎值，則可恢復治療。		

對於併用KEYTRUDA 和axitinib治療的腎細胞癌病人：

- 如果ALT或AST高於3倍(含)但不超過10倍ULN，且同時沒有總膽紅素大於2倍(含)ULN，暫時停用KEYTRUDA和axitinib直到這些不良反應回復至第0-1級。考慮以皮質類固醇治療。復原後恢復給藥時，考慮給予單一種藥品或依序給予兩種藥品(sequential rechallenge)以觀察反應。重新給予axitinib時，可參考axitinib仿單資訊降低劑量。
- 如果ALT或AST高於10倍(含)ULN、或高於3倍ULN同時總膽紅素高於2倍(含)ULN，應永久停用KEYTRUDA及axitinib，並考量授予皮質類固醇治療。



合併使用KEYTRUDA與lenvatinib時，應視情況調整其中一種或兩種藥物的劑量。發生不良反應須暫停或停用KEYTRUDA(參考表2)。應依據lenvatinib之處方資訊做劑量調整。

給藥

- 稀釋後的溶液可能有半透明至白色的蛋白質顆粒。透過裝有無菌、無熱源、低蛋白結合性、0.2微米至5微米之管線內置型或外接型過濾器的輸注管線，以30分鐘的時間靜脈投予經稀釋之溶液。
- 切勿透過同一輸注管線合併投予其他藥物。

3.2 調製方式

製備

- 目視檢查溶液是否有微粒異物或變色的現象。KEYTRUDA應為澄清至略帶乳白色光彩的無色至淡黃色溶液。如果觀察到外來的微粒異物，則應將此藥瓶丟棄不用。
- 靜脈投藥前，先將KEYTRUDA注射液稀釋。
- 自KEYTRUDA藥瓶中抽取需要的藥量，然後注入裝有0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)的靜脈輸注(IV)袋中。以輕輕翻轉的方式將稀釋溶液混合均勻。請勿震搖。此稀釋溶液的最終濃度應介於1毫克/毫升至10毫克/毫升之間。
- 任何殘留於藥瓶中的未使用藥物都應予以丟棄。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

病人在接受KEYTRUDA治療後可能會出現免疫媒介性不良反應，包含嚴重或致死性的案例。治療過程或停止治療後皆有可能發生免疫媒介性不良反應。

5.1 警語/注意事項

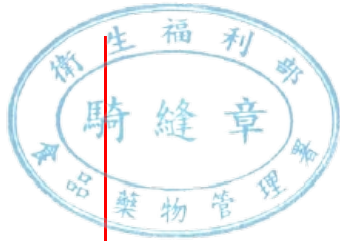
5.1.1 合併感染B型或C型肝炎病人

除了肝細胞癌(肝癌)以外，本藥品之臨床試驗，皆排除B型或C型肝炎病人(包括無症狀帶原者)，本藥品對於該族群之安全性仍未知，因此目前尚無足夠資料用以建議本藥品使用於合併感染B型或C型肝炎病人。

5.1.2 免疫媒介性肺炎(Immune-Mediated Pneumonitis)

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性肺炎，包括死亡案例。應監視病人是否出現肺炎的徵兆與症狀。對疑似發生肺炎的病人，應進行放射造影評估，發生第2級(含)以上的肺炎時，應投予皮質類固醇(起始劑量每天每公斤1至2毫克prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低)。發生中度(第2級)肺炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)、危及生命(第4級)或復發中度(第2級)的肺炎時，應永久停用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有94位(3.4%)發生肺炎，包括第1級(0.8%)、第2級(1.3%)、第3級(0.9%)、第4級(0.3%)和第5級(0.1%)的肺炎。



開始發生肺炎的中位時間為3.3個月(範圍：2天至19.3個月)，中位持續時間為1.5個月(範圍：1天至17.2+個月)。這94位病人中有63位(67%)接受全身性作用類固醇治療，其中有50位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為8天(範圍：1天至10.1個月)，之後再逐步降低劑量。先前曾接受過胸部放射治療之病人中的肺炎發生率(6.9%)高於先前未曾接受胸部放射治療的病人(2.9%)。有36位(1.3%)病人因發生肺炎而須停止使用KEYTRUDA。這94位病人中有55位(59%)的肺炎消退。

在單獨使用KEYTRUDA治療NSCLC病人的個別研究中(受試者總數n=2022)，肺炎(所有等級)發生率的範圍為3.8%至8.3%。

在收錄300位接受KEYTRUDA單一藥物治療之HNSCC病人的KEYNOTE-048試驗中，有18位(6%)病人發生肺炎，包括第3級(1.3%)、第4級(0%)和第5級(0.3%)的肺炎。這18位病人中有8位接受高劑量皮質類固醇治療，中位治療時間為14天(範圍：1至77天)。有2位(0.7%)病人因發生肺炎而須停用

KEYTRUDA。有12位(66%)病人的肺炎完全消退。在276位使用KEYTRUDA合併含鉑療法與FU做為晚期疾病之第一線治療藥物的HNSCC病人中，有15位(5.4%)病人發生肺炎，包括第3級(1.1%)、第4級(0%)和第5級(0.4%)的肺炎。這15位病人中有4位接受高劑量皮質類固醇治療，中位治療時間為16天(範圍：2至32天)。有5位(1.8%)病人因發生肺炎而須停用KEYTRUDA。有12位(80%)病人的肺炎完全消退。

在收錄389位接受KEYTRUDA單一藥物治療之cHL成人病人的臨床研究中，有31位(8%)病人發生肺炎，包括2.3%發生第3-4級肺炎的病人。病人都接受高劑量皮質類固醇治療，中位治療時間為10天(範圍：2天至53個月)。在先前曾接受和未接受胸部放射治療的病人中，肺炎的發生率大致相當。有21位(5.4%)病人因發生肺炎而須停用KEYTRUDA。在發生肺炎的病人中，有42%中斷使用KEYTRUDA，68%停用KEYTRUDA，並有77%完全消退。

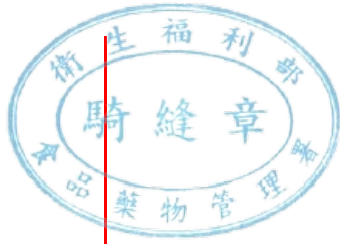
5.1.3 免疫媒介性結腸炎(Immune-Mediated Colitis)

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性結腸炎。應監視病人是否出現結腸炎的徵兆與症狀。發生第2級(含)以上的結腸炎時，應投予皮質類固醇(起始劑量每天每公斤1至2毫克prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低)。發生中度(第2級)或重度(第3級)結腸炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生危及生命(第4級)的結腸炎時，應永久停用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有48位(1.7%)發生結腸炎，包括第2級(0.4%)、第3級(1.1%)和第4級(<0.1%)的結腸炎。開始發生結腸炎的中位時間為3.5個月(範圍：10天至16.2個月)，中位持續時間為1.3個月(範圍：1天至8.7+個月)。這48位病人中有33位(69%)接受全身性作用類固醇治療，其中有27位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為7天(範圍：1天至5.3個月)，之後再逐步降低劑量。有15位(0.5%)病人因發生結腸炎而須停止使用KEYTRUDA。這48位病人中有41位(85%)的結腸炎消退。

5.1.4 免疫媒介性肝炎(Immune-Mediated Hepatitis) (KEYTRUDA)及肝毒性 (KEYTRUDA併用Axitinib)

免疫媒介性肝炎



KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性肝炎。應監測病人的肝功能是否發生變化。發生第2級肝炎時，應投予皮質類固醇，起始劑量每天每公斤0.5至1毫克的prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低、第3級(含)以上的肝炎則給予起始劑量每天每公斤1至2毫克的prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低，並依據肝臟酵素升高的嚴重程度，暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有19位(0.7%)發生肝炎，包括第2級(0.1%)、第3級(0.4%)和第4級(<0.1%)的肝炎。開始發生肝炎的中位時間為1.3個月(範圍：8天至21.4個月)，中位持續時間為1.8個月(範圍：8天至20.9+個月)。這19位病人中有13位(68%)接受全身性作用類固醇治療，其中有12位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為5天(範圍：1天至26天)，之後再逐步降低劑量。有6位(0.2%)病人因發生肝炎而須停止使用KEYTRUDA。這19位病人中有15位(79%)的肝炎消退。

併用Axitinib所產生的肝毒性

KEYTRUDA與axitinib併用可能造成肝毒性，發生第3級和第4級ALT及AST升高的機會高於KEYTRUDA單獨使用的預期發生率。在開始治療前應監視肝酵素指數，治療期間亦應定期監視，監視頻率應比使用單一藥品治療頻繁，發生肝臟酵素升高時，暫時停用KEYTRUDA與axitinib，並視需要給予皮質類固醇治療。[參見用法及用量(3.1.3)及axitinib仿單的處方資訊]

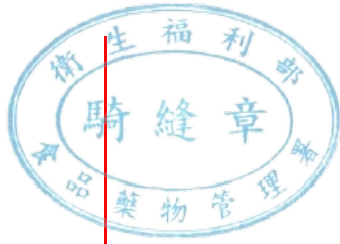
接受KEYTRUDA與axitinib併用治療的病人中，有20%發生第3級和第4級的ALT升高，13%發生第3級和第4級的AST升高。開始發生ALT升高的中位時間為2.3個月(範圍：7天至19.8個月)。59%發生ALT升高的病人接受全身性作用類固醇治療。在116位發生ALT升高大於3倍(含)ULN(第2至4級)的病人中，94%恢復到第0至1級。在92位重新接受治療的病人中(包含3%單獨使用KEYTRUDA、31%單獨使用axitinib與50%使用兩種藥品)，55%沒有復發ALT升高大於3倍ULN。

5.1.5 免疫媒介性內分泌病變(Immune-Mediated Endocrinopathies)

腎上腺功能不足

KEYTRUDA可能會造成腎上腺功能不足(原發性或次發性)。應監視病人是否出現腎上腺功能不足的徵兆與症狀。應依臨床判斷投予皮質類固醇和荷爾蒙補充治療。發生中度(第2級)腎上腺功能不足時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)或危及生命(第4級)腎上腺功能不足時，應暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

接受KEYTRUDA治療的病人有0.8%(22/2799)發生腎上腺功能不足，包括第4級(<0.1%)、第3級(0.3%)和第2級(0.3%)的腎上腺功能不足。開始發生腎上腺功能不足的中位時間為5.3個月(範圍：26天至16.6個月)，中位持續時間未達到(範圍：4天至1.9+年)。有<0.1%病人因發生腎上腺功能不足而永久停止使用KEYTRUDA，有0.3%病人因發生腎上腺功能不足而暫時停用KEYTRUDA。發生腎上腺功能不足的病人當中有77%(17/22)需接受全身性作用類固醇治療。其中有9%接受高劑量類固醇治療(每天≥40毫克的prednisone或等效的藥物)，中位持續時間為4天(範圍：1天至6天)，之後再逐步降低劑量。有23%的病病人的腎上腺功能不足消退。



腦下垂體炎(Hypophysitis)

KEYTRUDA可能會造成腦下垂體炎。應監視病人是否出現腦下垂體炎的徵兆與症狀(包括腦下垂體功能低下)。應依臨床判斷投予皮質類固醇和荷爾蒙補充治療。發生中度(第2級)腦下垂體炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)或危及生命(第4級)腦下垂體炎時，應暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有17位(0.6%)發生腦下垂體炎，包括第2級(0.2%)、第3級(0.3%)和第4級(<0.1%)的腦下垂體炎。開始發生腦下垂體炎的中位時間為3.7個月(範圍：1天至11.9個月)，中位持續時間為4.7個月(範圍：8+天至12.7+個月)。這17位病人中有16位(94%)接受全身性作用類固醇治療，其中有6位接受高劑量類固醇治療。有4位(0.1%)病人因發生腦下垂體炎而停止使用KEYTRUDA。這17位病人中有7位(41%)的腦下垂體炎消退。

甲狀腺病變(Thyroid Disorders)

KEYTRUDA可能會造成甲狀腺失調，包括甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能低下及甲狀腺炎。應監測病人的甲狀腺功能是否發生變化(開始治療時、治療期間(定期)、以及臨床評估顯示有必要時)，以及是否出現甲狀腺失調的臨床徵兆與症狀。

發生甲狀腺機能低下時可投予荷爾蒙補充治療，發生甲狀腺機能亢進時可適當投予thionamides與 β -blockers治療。發生重度(第3級)或危及生命(第4級)的甲狀腺機能亢進時，應暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有96位(3.4%)發生甲狀腺機能亢進，包括第2級(0.8%)和第3級(0.1%)的甲狀腺機能亢進。開始發生甲狀腺機能亢進的中位時間為1.4個月(範圍：1天至21.9個月)，中位持續時間為2.1個月(範圍：3天至15.0+個月)。有2位(<0.1%)病人因發生甲狀腺機能亢進而停止使用KEYTRUDA。這96位病人中有71位(74%)的甲狀腺機能亢進消退。

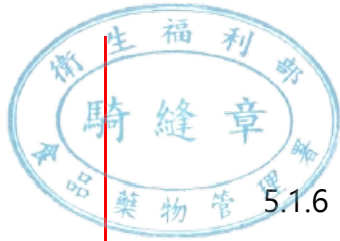
2799位接受KEYTRUDA治療的病人有237位(8.5%)發生甲狀腺機能低下，包括第2級(6.2%)和第3級(0.1%)的甲狀腺機能低下。開始發生甲狀腺機能低下的中位時間為3.5個月(範圍：1天至18.9個月)，中位持續時間並未達到(範圍：2天至27.7+個月)。有1位(<0.1%)病人因發生甲狀腺機能低下而停止使用KEYTRUDA。這237位病人中有48位(20%)的甲狀腺機能低下消退。

接受KEYTRUDA單獨治療或合併使用含鉑及fluorouracil (FU)治療的1185位頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人有較高的機率(16%)出現新的甲狀腺機能低下或原有甲狀腺機能低下惡化，包括第三級(0.3%)的甲狀腺機能低下。接受KEYTRUDA單獨治療的389位典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)病人有較高的機率(17%)出現新的甲狀腺機能低下或原有甲狀腺機能低下惡化，包括第1級(6.2%)與第2級(10.8%)的甲狀腺機能低下。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有16位(0.6%)發生甲狀腺炎，包括第2級(0.3%)甲狀腺炎。開始發生甲狀腺炎的中位時間為1.2個月(範圍：0.5個月至3.5個月)。

第1型糖尿病(Type 1 Diabetes mellitus)

KEYTRUDA可能會造成第1型糖尿病，包括糖尿病酮酸中毒。2799位接受KEYTRUDA治療的病人有6位(0.2%)發生第1型糖尿病，包括糖尿病酮酸中



5.1.6

毒。應監測病人是否出現高血糖或糖尿病的其他徵兆與症狀。發生第1型糖尿病時，應投予胰島素。對發生嚴重高血糖的病人，應暫時停用KEYTRUDA並投予抗高血糖藥物治療[參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。

5.1.6 免疫媒介性腎炎與腎功能不全(Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction)

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性腎炎。應監測病人的腎功能是否發生變化。發生第2級(含)以上的腎炎時，應投予皮質類固醇(起始劑量每天每公斤1至2毫克prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低)。發生中度(第2級)腎炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)或危及生命(第4級)的腎炎時，應永久停用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。2799位接受KEYTRUDA治療的病人有9位(0.3%)發生腎炎，包括第2級(0.1%)、第3級(0.1%)和第4級(<0.1%)的腎炎。開始發生腎炎的中位時間為5.1個月(範圍：12天至12.8個月)，中位持續時間為3.3個月(範圍：12天至8.9+個月)。這9位病人中有8位(89%)接受全身性作用類固醇治療，其中有7位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為15天(範圍：3天至4個月)，之後再逐步降低劑量。有3位(0.1%)病人因發生腎炎而停止使用KEYTRUDA。這9位病人中有5位(56%)的腎炎消退。在KEYNOTE-189中，接受KEYTRUDA合併pemetrexed 與含鉑化學療法治療之非鱗狀非小細胞肺癌病人中的腎炎發生率較高，在405位病人中有7例(1.7%)，包括第3級(1.0%)與第4級(0.5%)的腎炎。

5.1.7 免疫媒介性皮膚不良反應 (Immune-Mediated Skin Adverse Reactions)

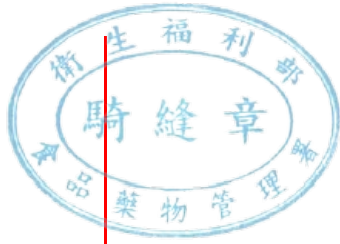
可能發生免疫媒介性皮疹，包含SJS、TEN(有些為死亡案例)、剝落性皮膚炎以及大疱性類天皰瘡。疑似發生嚴重皮膚反應時，應進行監控並排除其他導因。依據不良反應的嚴重程度，停止或暫時停用KEYTRUDA併投予皮質類固醇。

如果出現SJS或TEN的徵兆或症狀，即停用KEYTRUDA，併轉介至專門科室進行評估及治療。一旦確診為SJS或TEN，即永久停用KEYTRUDA[參見用法及用量(3.1.3)]。

5.1.8 其他免疫媒介性不良反應(Other Immune-Mediated Adverse Reactions)

KEYTRUDA可能會造成其他臨床上重要的免疫媒介性不良反應。免疫媒介性不良反應可影響多種身體系統同時發生。

疑似發生免疫媒介性不良反應時，一定要進行適當的評估，以確定病因或排除其他導因。應依據不良反應的嚴重程度，暫時停用KEYTRUDA及投予皮質類固醇。狀況改善到第1級(含)以下時，應開始逐步降低皮質類固醇的劑量，並應以至少1個月的時間持續降低劑量。根據有限的臨床研究資料，對發生免疫相關不良反應且使用皮質類固醇仍無法獲得控制的病人，可考慮投予其他的全身性免疫抑制劑。當免疫媒介性不良反應在逐步降低皮質類固醇劑量後維持在第1級(含)以下時，即可重新開始使用KEYTRUDA。如果出現任何再度發生的第3級免疫媒介性不良反應，或發生任何危及生命的免疫媒介性不良反應，應永久停用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)及副作用/不良反應(8.1)]。



在2799位接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率在1%以下(除非另標示)之具臨床意義的免疫媒介性不良反應：關節炎(1.5%)、葡萄膜炎、肌炎、Guillain-Barré症候群、肌無力症候群/肌無力症(包含惡化)、血管炎、胰臟炎、類肉瘤病、腦炎、副甲狀腺機能低下、胃炎以及溶血性貧血以及心包膜炎。此外，在其他臨床試驗(包含典型何杰金氏淋巴瘤)及上市後使用中，曾有脊髓炎、心肌炎、硬化性膽管炎和胰腺外分泌功能不全的通報案例。這些免疫媒介性不良反應案例中，有些嚴重的案例通報於臨床試驗或上市使用後。

接受KEYTRUDA治療的病人曾發生實質器官移植排斥的案例。接受KEYTRUDA治療可能增高接受實質器官移植者排斥反應的風險。對於這些病人，應考慮接受KEYTRUDA治療的效益相對於器官排斥的可能風險。

5.1.9 輸注相關反應(Infusion-Related Reactions)

KEYTRUDA可能會造成重度或危及生命的輸注相關反應。2799位接受KEYTRUDA治療的病人有6位(0.2%)通報發生包括過敏及全身性過敏的重度或危及生命的輸注相關反應。應監測病人是否發生輸注相關反應的徵兆與症狀，包含寒顫、畏寒、呼吸喘鳴聲、搔癢、潮紅、皮疹、低血壓、低血氧症及發燒。一旦發生重度(第3級)或危及生命(第4級)的輸注相關反應，應停止輸注，並永久停用KEYTRUDA [參見用法及用量(3.1.3)]。

5.1.10 接受異體造血幹細胞移植之併發症(complications of allogeneic HSCT)

於使用PD-1/PD-L1阻斷抗體治療之前和之後接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的病人可能會發生致命性併發症和其他嚴重併發症。移植相關併發症包括超急性(hyperacute)移植物對抗宿主疾病(GVHD)、急性GVHD、慢性GVHD、於低劑量前置化療後發生肝靜脈栓塞症(VOD)、以及須使用類固醇治療的發燒症候群(無明確感染性導因)。即使在使用PD-1/PD-L1阻斷劑與進行異體HSCT之間進行介入治療，仍可能會發生這些併發症。

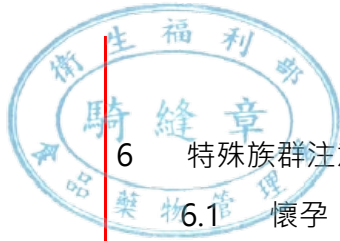
應嚴密追蹤病人是否出現發生移植相關併發症的跡象，並及時進行介入治療。應權衡於進行異體HSCT之前或之後使用PD-1/PD-L1阻斷抗體治療的效益和風險。

5.1.11 患有多發性骨髓瘤的病人在使用thalidomide衍生物和dexamethasone治療的過程中加入KEYTRUDA會使其死亡率上升

在兩個針對多發性骨髓瘤病人的隨機臨床試驗中，使用KEYTRUDA與thalidomide衍生物和dexamethasone併用 (PD-1或PD-L1抑制劑未核准此種併用方式) 會增加死亡率。PD-1或PD-L1抑制性抗體併用thalidomide衍生物和dexamethasone不建議於非對照性試驗之外用於治療多發性骨髓瘤病人。

5.1.12 胚胎胎兒毒性 (Embryofetal Toxicity)

根據其作用機制，對孕婦投予KEYTRUDA會造成胎兒傷害。動物模型試驗顯示，PD-1/PD-L1訊息路徑與維持妊娠狀態有關，因為此路徑會誘導母體對胎兒組織產生免疫耐受性。應告知婦女關於本品對胎兒的風險性。應囑咐具生育能力的女性病人，在使用KEYTRUDA治療期間應採取有效的避孕措施，



在使用最後一劑KEYTRUDA之後亦應繼續避孕4個月[參見特殊族群注意事項(6.1、6.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據其作用機制，對孕婦投予KEYTRUDA會造成胎兒傷害。目前並無任何可說明發生胚胎胎兒毒性風險的人體試驗資料。動物模型試驗顯示，PD-1/PD-L1訊息路徑對妊娠狀態的維持極為重要，因為此路徑會誘導母體對胎兒組織產生免疫耐受性[參見數據]。人類IgG4 (免疫球蛋白)已知會通過胎盤；因此，pembrolizumab也可能會從母親轉移至發育中的胎兒體內。應告知懷孕的婦女，其胎兒可能面臨的風險。

數據

動物數據

目前尚未針對KEYTRUDA進行過評估其對生殖及胎兒發育之影響的動物生殖研究。一項文獻資料曾評估過PD-1路徑對生殖的影響，顯示PD-1/PD-L1路徑的主要功能為維持母體對胎兒的免疫耐受性，從而維持妊娠狀態。鼠科動物懷孕模型試驗顯示，阻斷PD-L1傳訊作用會破壞母體對胎兒的耐受性，從而導致胎兒流失增加；因此，在懷孕期間投予KEYTRUDA的潛在風險應包含流產率或死產率升高。根據文獻中的報告，在這些動物的子代中皆未出現任何與阻斷PD-L1傳訊作用相關的畸形案例；不過，在PD-1基因剔除小鼠中有發生免疫媒介性疾患的案例。

從其作用機制來看，胎兒曝露於pembrolizumab可能會升高發生免疫媒介性疾患或發生正常免疫反應改變的風險。

6.2 哺乳

風險摘要

目前沒有KEYTRUDA是否會分泌進入動物或人類的乳汁、或對接受哺乳兒童的作用、對乳汁生成作用影響的資料。由於對接受哺乳兒童潛在引起嚴重不良反應的可能，因此應囑咐女性病人在使用KEYTRUDA治療期間及使用最後一劑藥物後的4個月期間不要餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

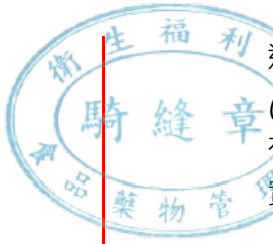
可能懷孕的婦女開始使用KEYTRUDA前應先確認是否懷孕[參見特殊族群注意事項(6.1)]

避孕

對孕婦投予KEYTRUDA會造成胎兒傷害[參見警語及注意事項(5.1.12)、特殊族群注意事項(6.1)]。應囑咐具生育能力的女性病人，在使用KEYTRUDA治療期間採取有效的避孕措施，在使用最後一劑藥物之後亦應繼續避孕至少4個月。

6.4 小兒

對患有黑色素瘤、cHL、PMBCL等癌症的兒童病人，使用KEYTRUDA做為單一治療藥物的安全性和有效性已經確立。從適當且控制良好的成人研究所獲得的證據，以及額外的兒童病人的藥物動力學資料與安全性資料，可為使用KEYTRUDA治療兒童病人的



這些適應症提供佐證。[參見副作用/不良反應(8.1)、藥理特性(10.2)、臨床試驗資料(12.3, 12.7)]。

在試驗KEYNOTE-051中，有161位患有晚期黑色素瘤、淋巴瘤或PD-L1或MSI-H陽性實體腫瘤的兒童病人(62位6個月大至小於12歲的兒童病人和99位12至17歲的兒童病人)接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤的治療。中位曝藥時間為2.1個月(範圍：1天至24個月)。在兒童病人中之發生率較成人高出 $\geq 10\%$ 的不良反應包括發燒(33%)、嘔吐(30%)、上呼吸道感染(29%)及頭痛(25%)。在兒童病人中之發生率較成人高出 $\geq 10\%$ 的實驗室檢驗異常為白血球減少症(30%)、嗜中性白血球減少症(26%)及第3級貧血(17%)。

在其他核准適應症方面，KEYTRUDA用於兒童病人的安全性和有效性尚未確立[參見用法及用量]。

6.5 老年人

在臨床試驗中的3781位使用KEYTRUDA治療的黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸部鱗狀細胞癌(NHSCC)或尿道癌病人中，有48%為65歲(含)以上，有17%為75歲(含)以上。在老年病人與較年輕的病人之間，並未觀察到任何安全性或療效方面的整體性差異。

在臨床試驗中的389位使用KEYTRUDA治療的典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)成人病人中，有46位(12%)為65歲(含)以上。65歲(含)以上之病人中的嚴重不良反應發生率(50%)要高於65歲以下的病人(24%)。使用KEYTRUDA治療cHL的臨床研究並未收錄足夠的65歲(含)以上的病人，因此無法確認其有效性是否不同於較年輕的病人。

7 交互作用

目前尚無資訊。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

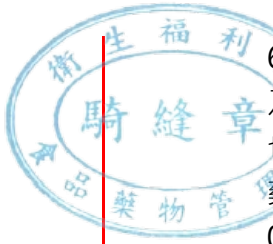
下列臨床上重要的不良反應在本仿單的其他段落中有較為詳盡的說明。

- 免疫媒介性肺炎[參見警語及注意事項(5.1.2)]
- 免疫媒介性結腸炎[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 免疫媒介性肝炎(KEYTRUDA)和肝毒性(KEYTRUDA併用axitinib) [參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 免疫媒介性內分泌病變[參見警語及注意事項(5.1.5)]
- 免疫媒介性腎炎與腎功能不全[參見警語及注意事項(5.1.6)]
- 免疫媒介性皮膚不良反應[參見警語及注意事項(5.1.7)]
- 其他免疫媒介性不良反應[參見警語及注意事項(5.1.8)]
- 輸注相關反應[參見警語及注意事項(5.1.9)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

在警語及注意事項中所陳述的資料乃是反映三項隨機、開放性、活性藥物對照試驗(KEYNOTE-002, KEYNOTE-006及KEYNOTE-010,共收錄912位患有黑色素瘤的病人及



682位非小細胞肺癌病人)與一項單臂試驗(KEYNOTE-001,共收錄655位黑色素瘤病人及550位非小細胞肺癌病人)中的2799位病人單獨使用KEYTRUDA治療的結果。此外,也包含一項針對636位非小細胞肺癌病人單獨使用KEYTRUDA的隨機、開放性、活性藥物對照性臨床研究(KEYNOTE-042),一項非隨機、開放性、多群組研究(KEYNOTE-012)、一項非隨機、開放性、單群組研究(KEYNOTE-055)及兩項隨機、開放性、活性藥物對照性研究(KEYNOTE-040與KEYNOTE-048單一藥物治療組)中的909位頭頸癌病人單獨使用Keytruda治療、兩項非隨機、開放性研究(KEYNOTE-013及KEYNOTE-087)中的241位典型何杰金氏淋巴瘤病人單獨使用KEYTRUDA治療的資料,一項隨機、活性藥物對照臨床試驗(KEYNOTE-189)中的405位非鱗狀非小細胞肺癌病人使用KEYTRUDA合併pemetrexed與含鉑化學療法治療的資料、一項隨機、開放性、活性藥物對照臨床試驗(KEYNOTE-048合併治療組)中的276位頭頸癌病人使用KEYTRUDA合併含鉑化學療法及fluorouracil (FU)治療的資料,一項隨機、活性藥物對照試驗(KEYNOTE-426)中的429位腎細胞癌病人使用KEYTRUDA合併axitinib治療的資料,以及上市後使用經驗。在所有的研究中,KEYTRUDA的投予劑量分別為每3週靜脈輸注一次2毫克/公斤、每2週靜脈輸注一次10毫克/公斤、每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤或每3週靜脈輸注一次200毫克。在所有2799位病人中,41%的病人使用KEYTRUDA至少6個月且有21%的病人使用KEYTRUDA至少12個月。

黑色素瘤

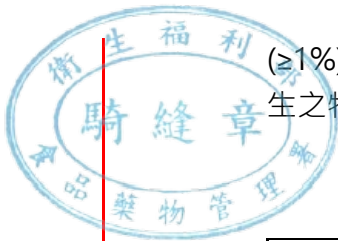
未曾使用Ipilimumab治療的黑色素瘤

KEYNOTE-006曾針對患有無法切除或轉移性黑色素瘤、先前未曾使用ipilimumab治療、且先前曾使用不超過1種全身性療法的病人評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-006是一項多中心、開放性、活性藥物對照試驗,病人於隨機分組(1:1:1)後分別接受KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤(n=278)或KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤(n=277)的治療,直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止,或是接受ipilimumab每3週一次3毫克/公斤的治療(共投予4劑,除非因出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應而提早停藥)(n=256) [參見臨床試驗資料(12.1)]。患有自體免疫疾病、患有必須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病、有間質性肺病之病史、或患有必須治療之活動性感染症(包括人類免疫缺陷病毒(HIV)、B型或C型肝炎)的病人都被排除於試驗之外。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為5.6個月(範圍:1天至11.0個月),且兩個治療組大致相同。接受KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤或KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療的病人分別有51%與46%的治療時間 $\geq$ 6個月。兩個治療組中皆無任何病人的治療時間超過1年。

研究對象的特性為:年齡中位數為62歲(範圍:18至89歲),60%男性,98%白人,32%在基礎期(baseline)時有乳酸脫氫酶(LDH)升高的現象,65%患有第M1c期疾病,9%有腦轉移病史,並有約36%先前曾使用全身性療法治療,包括BRAF抑制劑(15%)、化學治療(13%)與免疫療法(6%)。

在試驗KEYNOTE-006中,每2週一次與每3週一次之療程中的不良反應概況大致相當,合併分析兩個KEYTRUDA治療組(n=555)的安全性結果顯示:有9%的病人因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA。造成超過1位病人停用KEYTRUDA的不良反應包括結腸炎(1.4%)、自體免疫性肝炎(0.7%)、過敏反應(0.4%)、多發性神經病變(0.4%)、以及心臟衰竭(0.4%)。有21%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA;最常見



(≥1%)的原因為腹瀉(2.5%)。在試驗KEYNOTE-006中，接受KEYTRUDA治療的病人發生之特定不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表3和表4。

表3：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥10%的特定*不良反應(試驗KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 每2週或每3週一次 10毫克/公斤 n=555		Ipilimumab n=256	
不良反應	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
疲倦	28	0.9	28	3.1
皮膚與皮下組織				
皮疹 [‡]	24	0.2	23	1.2
白斑 [§]	13	0	2	0
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	18	0.4	10	1.2
背痛	12	0.9	7	0.8
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	17	0	7	0.4
呼吸困難	11	0.9	7	0.8
代謝與營養				
食慾降低	16	0.5	14	0.8
神經系統				
頭痛	14	0.2	14	0.8
* 發生率與ipilimumab組相同或高於ipilimumab組的不良反應 † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括皮疹、紅疹、瀰泡樣皮疹、泛發性(generalized)皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及剝落性(exfoliative)皮疹。 § 包括皮膚色素脫失(hypopigmentation)				

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率≥10%的其他臨床重要不良反應包括腹瀉(26%)、噁心(21%)及搔癢(17%)。

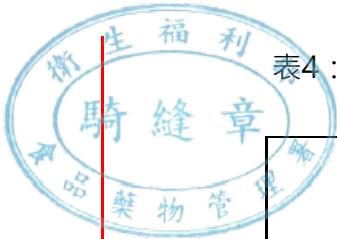


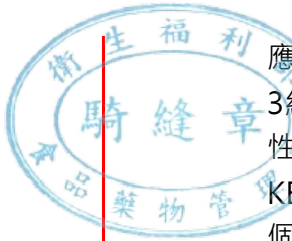
表4：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，發生率 $\geq 20\%$ 且較基礎期惡化的特定
*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 每2週或每3週一次 10毫克/公斤		Ipilimumab	
實驗室檢驗 [†]	所有等級 [‡] %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
化學				
高血糖	45	4.2	45	3.8
高三酸甘油酯血症	43	2.6	31	1.1
低血鈉	28	4.6	26	7
AST升高	27	2.6	25	2.5
高膽固醇血症	20	1.2	13	0
血液學				
貧血	35	3.8	33	4.0
淋巴球減少症	33	7	25	6
* 發生率與ipilimumab組相同或高於ipilimumab組的實驗室檢驗異常 † 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(520至546位病人)與ipilimumab組(237至247位病人)；高三酸甘油酯血症：KEYTRUDA組n=429，ipilimumab組n=183；高膽固醇血症：KEYTRUDA組n=484，ipilimumab組n=205。 ‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級				

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率 $\geq 20\%$ 的其他實驗室檢驗異常包括低白蛋白血症(所有等級27%；第3-4級2.4%)、ALT升高(所有等級23%；第3-4級3.1%)、以及鹼性磷酸酶升高(所有等級21%；第3-4級2.0%)。

Ipilimumab治療無效的黑色素瘤

試驗KEYNOTE-002曾針對患有無法切除或轉移性黑色素瘤，且在使用ipilimumab及BRAF抑制劑(若呈BRAF V600突變陽性)治療後出現疾病惡化現象的病人評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-002是一項多中心、部份盲性(KEYTRUDA的劑量)、隨機分組(1:1:1)的活性藥物對照試驗，有528位病人分別接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤(n=178)或KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤(n=179)的治療，或是接受研究人員所選擇的化學治療(n=171)，包括dacarbazine (26%)、temozolomide (25%)、paclitaxel加carboplatin (25%)、paclitaxel (16%)或carboplatin (8%) [參見臨床試驗資料(12.1)]。這項試驗排除了下列病人：患有自體免疫疾病；出現與ipilimumab相關的嚴重免疫性毒性反應，其定義為任何第4級毒性反



應或須使用皮質類固醇(高於10毫克/天的prednisone或等效的藥物)治療12週以上的第3級毒性反應；患有須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療的疾病；有間質性肺病的病史；或患有任何須接受治療的活動性感染症，包括HIV、B型或C型肝炎。

KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤治療組的中位曝藥時間為3.7個月(範圍：1天至16.6個月)，其中36%病人的KEYTRUDA曝藥時間 $\geq$ 6個月，並有4%病人的KEYTRUDA曝藥時間 $\geq$ 12個月。KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組則為4.8個月(範圍：1天至16.8個月)，有41%病人的KEYTRUDA曝藥時間 $\geq$ 6個月，並有6%病人的KEYTRUDA曝藥時間 $\geq$ 12個月。

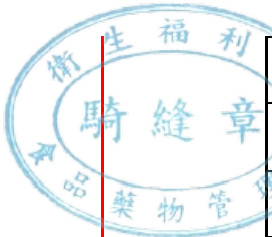
研究對象的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：15至89歲)，61%男性，98%白人，41%在基礎期時有LDH升高的現象，83%患有第M1c期疾病，有73%先前曾使用兩種(含)以上的療法治療晚期或轉移性疾病(100%使用ipilimumab，25%使用BRAF抑制劑)，並有15%有腦轉移病史。

在試驗KEYNOTE-002中，2毫克/公斤劑量與10毫克/公斤劑量的不良反應概況大致相當，合併分析兩個KEYTRUDA治療組(n=357)的安全性結果顯示：有12%接受KEYTRUDA治療的病人因發生不良反應而永久停藥；最常見($\geq$ 1%)的原因為整體健康狀況惡化(1%)、虛弱(1%)、呼吸困難(1%)、肺炎(pneumonitis)(1%)、以及全身水腫(1%)。有14%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見($\geq$ 1%)的原因為呼吸困難(1%)、腹瀉(1%)及斑丘疹(1%)。最常見的KEYTRUDA相關不良反應(有至少20%的病人通報)為疲倦、搔癢、皮疹、便秘、噁心、腹瀉、以及食慾降低。

在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%之不良反應的發生率摘列於表5。

表5：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq$ 10%的特定*不良反應(試驗KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/公斤或 10毫克/公斤 n=357		化學治療 [†] n=171	
不良反應	所有等級 [‡] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
發燒	14	0.3	9	0.6
虛弱	10	2.0	9	1.8
皮膚與皮下組織				
搔癢	28	0	8	0
皮疹 [§]	24	0.6	8	0
胃腸道				
便秘	22	0.3	20	2.3



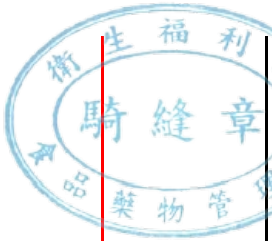
腹瀉	20	0.8	20	2.3
腹痛	13	1.7	8	1.2
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	18	0	16	0
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	14	0.6	10	1.2
* 發生率與化學治療組相同或高於化學治療組的不良反應 † 化學治療：dacarbazine、temozolomide、carboplatin加paclitaxel、paclitaxel或carboplatin ‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 § 包括皮疹、紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、以及癢疹				

在接受KEYTRUDA治療之病人中所發生的其他臨床重要不良反應包括疲倦(43%)、噁心(22%)、食慾降低(20%)、嘔吐(13%)、以及周邊神經病變(1.7%)。

表6：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定

*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/公斤 或10毫克/公斤		化學治療	
實驗室檢驗 [†]	所有等級 [‡] %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
化學				
高血糖	49	6	44	6
低白蛋白血症	37	1.9	33	0.6
低血鈉	37	7	24	3.8
高三酸甘油脂血症	33	0	32	0.9
鹼性磷酸酶升高	26	3.1	18	1.9
AST升高	24	2.2	16	0.6
重碳酸鹽降低	22	0.4	13	0
低血鈣	21	0.3	18	1.9
ALT升高	21	1.8	16	0.6
* 發生率與化學治療組相同或高於化學治療組的實驗室檢驗異常。				



† 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：320至325位病人)與化學治療組(範圍：154至161位病人)；高三酸甘油脂血症：KEYTRUDA組n=247，化學治療組n=116；重碳酸鹽降低：KEYTRUDA組n=263，化學治療組n=123。

‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率 $\geq 20\%$ 的其他實驗室檢驗異常包括貧血(所有等級44%；第3-4級10%)與淋巴球減少症(所有等級40%；第3-4級9%)。

經切除的黑色素瘤

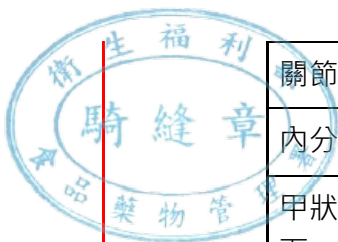
試驗KEYNOTE-054 曾針對第三期(IIIA期 $> 1\text{mm}$ 淋巴結轉移、IIIB期或IIIC期)黑色素瘤經完全切除之病人，評估使用KEYTRUDA作為輔助性療法的安全性。試驗KEYNOTE-054是一項多中心、隨機分組雙盲、安慰劑對照試驗，病人於隨機分組(1:1)後分別接受每3週一次KEYTRUDA 200毫克治療(n=509)或安慰劑(n=502)，治療持續一年，直到出現疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止。患有自體免疫疾病、必須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病、或黑色素瘤位於黏膜或眼睛之病人都被排斥於試驗之外。

有76%病人接受KEYTRUDA超過六個月。KEYTRUDA的中位曝藥次數為18次(範圍：1次至18次)。研究對象的特性為：年齡中位數為54歲(範圍：19至88歲)，62%男性，94% ECOG 日常體能狀態為0。

有兩位病人(0.4%)因疾病惡化以外的原因死亡，一位因藥物反應引發嗜伊性紅血球症及全身性症狀，一位發生自體免疫性肌炎導致呼吸衰竭。25%的病人發生嚴重不良反應，14%的病人因發生不良反應而停止使用KEYTRUDA；最常見($\geq 1\%$)停止使用KEYTRUDA的原因為肺炎(1.4%)、腸炎(1.2%)，及腹瀉(1%)。在接受KEYTRUDA治療的病人中之特定不良反應與實驗室檢驗異常的發生率分別摘列於表7和8。

表7：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的特定*不良反應(試驗KEYNOTE-054)

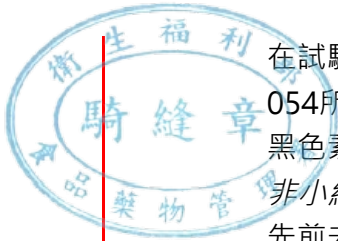
	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=509		安慰劑 n=502	
不良反應	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
腹瀉	28	1.2	26	1.2
噁心	17	0.2	15	0
皮膚與皮下組織				
搔癢	19	0	12	0
皮疹	13	0.2	9	0
肌肉骨骼與結締組織				



關節痛	16	1.2	14	0
內分泌				
甲狀腺功能低下	15	0	2.8	0
甲狀腺功能亢進	10	0.2	1.2	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	14	0	11	0
全身性疾患				
虛弱	11	0.2	8	0
類流感	11	0	8	0
檢查發現				
體重減輕	11	0	8	0
* 發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑組的不良反應				
† 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				

表8：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，發生率≥20%且被基礎期惡化的特定
*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-054)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		安慰劑	
實驗室檢驗	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
化學				
ALT升高	27	2.4	16	0.2
AST升高	24	1.6	15	0.4
血液學				
淋巴球減少症	24	1	16	1.2
* 發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑組的實驗室檢驗異常				
† 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：503至507位病人)與安慰劑組(範圍:492至498位病人)				
‡ 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				



在試驗KEYNOTE-716所收錄的969位黑色素瘤已經切除的病人，以及試驗KEYNOTE-054所收錄的1019位黑色素瘤已經切除的病人中，不良反應和患有無法切除或轉移性黑色素瘤或NSCLC之病人中所發生的不良反應大致相同。

非小細胞肺癌

先前未接受治療的非小細胞肺癌

有一項多中心、開放性、隨機分組(1:1)的活性藥物對照試驗(KEYNOTE-042)曾針對先前未接受治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人評估KEYTRUDA的安全性。病人接受KEYTRUDA每3週一次 200毫克的治療(n=636)，或是接受研究人員所選擇的化學治療(n=615)，包括先使用pemetrexed加carboplatin，然後選擇性使用pemetrexed(n=312)，或先使用paclitaxel加carboplatin，然後選擇性使用pemetrexed(n=303)。具有EGFR或ALK腫瘤基因異常；在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外[參見臨床試驗資料(12.2)]。

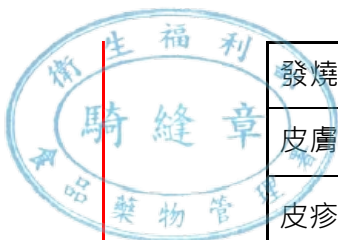
KEYTRUDA的中位曝藥時間為5.6個月(範圍：1天至27.3個月)。在KEYTRUDA組中，有48%之病人使用KEYTRUDA治療的時間≥6個月。研究對象的基礎期特性為：年齡中位數為63歲(範圍：25至90歲)，有45%為65歲(含)以上，71%男性，64%白人，30%亞洲人，19%西班牙人或拉丁美洲人，87%患有M1疾病，並有6%患有經過治療的腦轉移。

有19%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致停藥的不良反應為肺炎(pneumonitis) (3.0%)與肺炎(pneumonia) (1.4%)。有33%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA，最常見(≥2%)的原因為肺炎(pneumonitis) (3.1%)、肺炎(pneumonia) (3.0%)、甲狀腺機能低下(2.2%)、以及ALT升高(2.0%)。

在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%的不良反應及發生率至少為20%的實驗室檢驗異常分別摘列於表9及表10。

表9：發生率≥10%的不良反應(KEYNOTE-042)

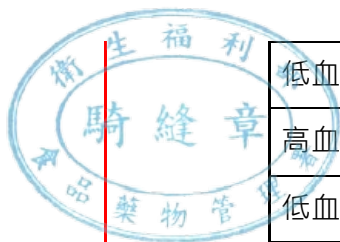
	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=636		化學治療 n=615	
不良反應	所有等級* (%)	第3-5級 (%)	所有等級 (%)	第3-5級 (%)
代謝與營養				
食慾降低	17	1.7	21	1.5
呼吸道、胸腔與縱膈				
呼吸困難	17	2.0	11	0.8
咳嗽	16	0.2	11	0.3
全身性				
疲倦	16	1.9	21	1.5
虛弱	11	1.3	14	2.4



發燒	10	0.3	8	0
皮膚與皮下組織				
皮疹 [†]	15	1.3	8	0.2
胃腸道				
便秘	12	0	21	0.2
腹瀉	12	0.8	12	0.5
噁心	12	0.5	32	1.1
內分泌				
甲狀腺機能低下	12	0.2	1.5	0
傳染和感染				
肺炎 (Pneumonia)	12	7	9	6
檢查發現				
體重減輕	10	0.9	7	0.2
* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				
† 包括皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及膿皰疹				

表10：發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(KEYNOTE-042)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		化學治療	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
化學				
高血糖	52	4.7	51	5
ALT升高	33	4.8	34	2.9
低白蛋白血症	33	2.2	29	1.0
AST升高	31	3.6	32	1.7
低血鈉	31	9	32	8
鹼性磷酸酶升高	29	2.3	29	0.3



低血鈣	25	2.5	19	0.7
高血鉀	23	3.0	20	2.2
低血磷	20	4.7	17	4.3
凝血酶原INR升高	21	2.0	15	2.9
血液學				
血紅素減少	43	4.4	79	19
淋巴球減少	30	7	41	13
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：598至610位病人)與化學治療組(範圍：588至597位病人)；凝血酶原INR升高：KEYTRUDA組n=203，化學治療組n=173。 † 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				

先前接受過治療的非小細胞肺癌

曾以試驗KEYNOTE-010，一個多中心、開放性、隨機分組(1:1:1)、活性藥物對照的試驗，針對患有晚期NSCLC，且在使用含鉑化學治療及針對EGFR或ALK突變之標靶療法(如果適用)治療後確定出現疾病惡化現象的病人評估使用KEYTRUDA治療的安全性。

991位病人分別接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤(n=339)、每3週一次10毫克/公斤(n=343)或docetaxel每3週一次75毫克/米²(n=309)的治療。患有自體免疫疾病、患有必須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外。

接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤治療的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至22.4個月)，而接受KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至20.8個月)。接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤和KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤的病人分別有31%與34%的治療時間≥6個月。

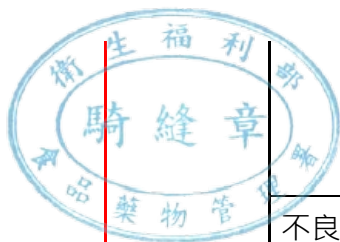
研究對象的特性為：年齡中位數為63歲(範圍：20至88歲)，有42%為65歲(含)以上，61%男性，72%白人，21%亞洲人，8%患有局部晚期疾病，91%患有癌症轉移疾病，以及15%有腦轉移病史。有29%先前曾使用兩種(含)以上針對晚期或癌症轉移疾病的全身性療法治療。

在試驗KEYNOTE-010中，2毫克/公斤與10毫克/公斤劑量的不良反應概況大致相當，合併分析兩個KEYTRUDA治療組(n=682)的安全性結果顯示：有8%接受KEYTRUDA治療的病人因發生不良反應而停止治療。必須永久停止使用KEYTRUDA最常見的原因為肺炎(pneumonitis)(1.8%)。有23%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見(≥1%)的原因為腹瀉(1%)、疲倦(1.3%)、肺炎(pneumonia)(1%)、肝臟酵素升高(1.2%)、食慾降低(1.3%)以及肺炎(pneumonitis)(1%)。

在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%之不良反應摘列於表11。

表11：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥10%的特定*不良反應(試驗KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA	Docetaxel

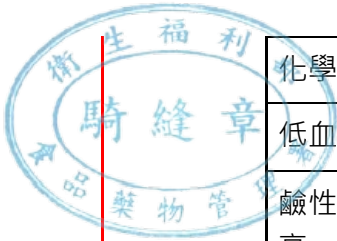


	每3週一次 2或10毫克/公斤 n=682		每3週一次 75毫克/米 ² n=309	
不良反應	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
代謝與營養				
食慾降低	25	1.5	23	2.6
胃腸道				
噁心	20	1.3	18	0.6
便秘	15	0.6	12	0.6
嘔吐	13	0.9	10	0.6
呼吸道、胸腔與縱膈				
呼吸困難	23	3.7	20	2.6
咳嗽	19	0.6	14	0
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	11	1.0	9	0.3
背痛	11	1.5	8	0.3
皮膚與皮下組織				
皮疹 [‡]	17	0.4	8	0
搔癢	11	0	3	0.3
* 發生率等同於docetaxel組或高於docetaxel組的不良反應 † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括皮疹、紅疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、以及癢疹				

在接受KEYTRUDA治療之病人中所發生的其他臨床重要不良反應包括疲倦(25%)、腹瀉(14%)、虛弱(11%)及發燒(11%)。

表12：在接受KEYTRUDA治療的NSCLC病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 每3週一次 2或10毫克/公斤		Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 ²	
實驗室檢驗 [†]	所有等級 [‡] %	第3-4級 %	所有等級 [‡] %	第3-4級 %



化學				
低血鈉	32	8	27	2.9
鹼性磷酸酶升高	28	3.0	16	0.7
AST升高	26	1.6	12	0.7
ALT升高	22	2.7	9	0.4
* 發生率與docetaxel組相同或高於docetaxel組的實驗室檢驗異常。 † 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：631至638位病人)與docetaxel組(範圍：274至277位病人)。 ‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級				

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率 $\geq 20\%$ 的其他實驗室檢驗異常包括高血糖(所有等級44%；第3-4級4.1%)、貧血(所有等級37%；第3-4級3.8%)、高三酸甘油脂血症(所有等級36%；第3-4級1.8%)、淋巴球減少症(所有等級35%；第3-4級9%)、低白蛋白血症(所有等級34%；第3-4級1.6%)、以及高膽固醇血症(所有等級20%；第3-4級0.7%)。

可切除之非小細胞肺癌的前導性治療與輔助治療

有一項多中心、隨機分組(1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗 (KEYNOTE 671)曾針對先前未接受治療、依AJCC分期系統第八版為第II期、第IIIA期、或第IIIB(T3-T4N2)期的NSCLC病人，評估KEYTRUDA合併含cisplatin化學治療做為前導性治療並於手術後繼續單獨使用KEYTRUDA做為輔助治療的安全性。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外[參見臨床試驗資料(12.2)]。

接受 KEYTRUDA每3週一次200毫克的中位曝藥時間為10.9個月(範圍：1天至18.6個月)。研究對象的特性為：年齡中位數為64歲(範圍：26至83歲)，有45%為65歲(含)以上，7%為75歲(含)以上，71%男性，61%白人，31%亞洲人。

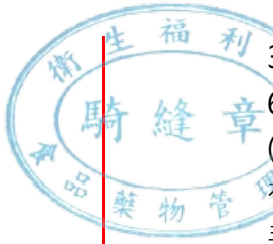
在可切除之NSCLC病人接受KEYTRUDA合併含cisplatin化學治療做為前導性治療 並於手術後繼續單獨使用 KEYTRUDA做為輔助治療所發生的不良事件，與接受KEYTRUDA合併化學治療的其他腫瘤類型臨床試驗受試者發生的情況相似。

KEYNOTE 671前導性治療期

有 396位受試者接受至少一劑 KEYTRUDA合併含 cisplatin化學治療做為前導性治療 399位受試者接受至少一劑安慰劑合併含 cisplatin化學治療做為前導性治療。

有34%接受KEYTRUDA合併含cisplatin化學治療做為前導性治療的受試者發生嚴重不良反應最常見($\geq 2\%$)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia) (4.8%)、靜脈血栓栓塞(3.3%)和貧血(2%)，1.3%的受試者發生致命的不良反應，包括 不明原因死亡(0.8%)、敗血症(0.3%)和免疫媒介性肺病(0.3%)。

有18%接受KEYTRUDA合併含cisplatin化學治療做為前導性治療的受試者發生因不良反應而永久停用任一種試驗治療藥品最常見($\geq 1\%$)造成永久停用任一種試驗治療藥品的不良反應為急性腎損傷(1.8%)、間質性肺病(1.8%)、貧血 (1.5%)、嗜中性白血球減少(1.5%)和肺炎 (pneumonia) (1.3%)。



396位接受 KEYTRUDA與 399位接受安慰劑做為前導性治療的受試者當中，分別為 6% (n = 25)和 4.3% (n = 17)因不良反應而無法接受手術治療 KEYTRUDA組中最常見 ($\geq 1\%$)造成手術取消的不良反應為間質性肺病(1%)。

在325位接受KEYTRUDA與手術治療的受試者當中，3.1% (n = 10)因不良反應而延後手術(定義為接受小於4個週期前導性治療受試者在最後一次前導性治療後超過 8週接受手術；或接受 4個週期前導性治療受試者在第一次前導性治療後超過 20週接受手術)；在 317位接受安慰劑與手術治療的受試者當中，2.5% (n = 8) 因不良反應而延後手術。

在325位接受KEYTRUDA與手術治療的受試者當中，7% (n = 22)因不良反應而未接受輔助治療；在317位接受安慰劑與手術治療的受試者當中，3.2% (n = 10)因不良反應而未接受輔助治療。

KEYNOTE 671輔助治療期

有290位KEYTRUDA組受試者和267位安慰劑組受試者接受至少一劑的輔助治療。

在接受KEYTRUDA單一藥物治療做為輔助治療的受試者當中，14%的受試者發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應為肺炎 (pneumonia) (3.4%)，發生一件肺出血的致命不良反應。12%受試者因不良反應而永久停用KEYTRUDA輔助治療，最常見($\geq 1\%$)造成永久停用KEYTRUDA輔助治療的不良反應為腹瀉(1.7%)、間質性肺病(1.4%)、AST上升(1%)和肌肉骨骼疼痛(1%)。

非小細胞肺癌切除後的輔助療法

在試驗KEYNOTE-091接受 KEYTRUDA 治療的 580 位已切除 NSCLC 病人中，除了甲狀腺機能低下 (21%) 和甲狀腺機能亢進 (11%) 之外，不良反應大致與接受 KEYTRUDA 單獨治療的其他 NSCLC 病人相似。

先前未接受治療的非鱗狀非小細胞肺癌，與化學治療併用

有一項隨機分組(2:1)的活性藥物對照性雙盲多中心試驗(KEYNOTE-189)曾針對先前未接受治療的轉移性非鱗狀NSCLC，未具有EGFR或ALK腫瘤基因異常的病人評估 KEYTRUDA與pemetrexed及含鉑化學療法(carboplatin或cisplatin)併用的安全性。病人分別接受KEYTRUDA每三週 200毫克、合併pemetrexed加含鉑藥物治療(n=405)，或是接受安慰劑、pemetrexed加含鉑藥物治療(n=202)。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外[參見臨床試驗資料 (12.2)]。

在試驗KEYNOTE-407中，先前未接受治療並於試驗中接受KEYTRUDA合併 carboplatin與paclitaxel或nab-paclitaxel治療之NSCLC病人所發生的不良反應，除了脫髮(46%)與關節痛(21%)之外，都和試驗KEYNOTE-189中之病人所發生的不良反應大致相當。

KEYTRUDA每三週 200毫克的中位曝藥時間為7.2個月(範圍：1天至20.1個月)。在 KEYTRUDA組中，有60%之病人使用KEYTRUDA 200毫克治療的時間 ≥ 6 個月。在 KEYTRUDA組的病人中，pemetrexed的中位曝藥時間為9個週期，並有78%之病人使用pemetrexed治療的時間 ≥ 5 個週期。研究對象的特性為：年齡中位數為64歲(範圍：34至84歲)，有49%為65歲(含)以上，59%男性，94%白人，3%亞洲人，並有18%在基礎期時患有經過治療或未經治療的腦轉移。有72%的病人接受carboplatin治療。有20%的病人因發生不良反應而停止KEYTRUDA。最常見的導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonitis)(3%)與急性腎損傷(2%)。有53%的病人因發生不良



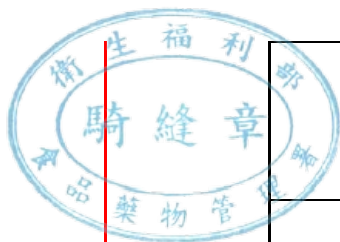
反應而中斷KEYTRUDA；其中最常見($\geq 2\%$)的不良反應或實驗室數據異常導致中斷KEYTRUDA的為嗜中性白血球減少(13%)、無力/疲倦(7%)、貧血(7%)、血小板減少(5%)、腹瀉(4%)、肺炎(pneumonia) (4%)、血液肌肝酸上升(3%)、呼吸困難(2%)、嗜中性白血球低下發燒(2%)、上呼吸道感染(2%)、ALT上升(2%)以及發燒(2%)。

表13和表14分別摘列了有至少20%使用KEYTRUDA治療之病人發生的不良反應，以及有至少20%使用KEYTRUDA治療之病人出現惡化現象的實驗室檢驗異常。

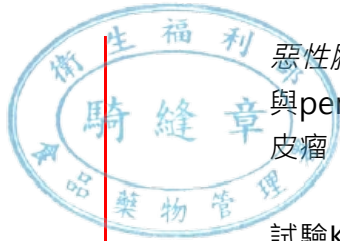
表13：在KEYNOTE-189中，有 $\geq 20\%$ 之病人發生的不良反應

	KEYTRUDA Pemetrexed 含鉑化學療法 n=405		安慰劑 Pemetrexed 含鉑化學療法 n=202	
不良反應	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
噁心	56	3.5	52	3.5
便秘	35	1.0	32	0.5
腹瀉	31	5	21	3.0
嘔吐	24	3.7	23	3.0
全身性				
疲倦 [†]	56	12	58	6
發燒	20	0.2	15	0
代謝與營養				
食慾降低	28	1.5	30	0.5
皮膚與皮下組織				
皮疹 [‡]	25	2.0	17	2.5
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	21	0	28	0
呼吸困難	21	3.7	26	5
* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				
† 包括無力及疲倦				
‡ 包括生殖器皮疹、皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及膿皰疹。				

表14：在KEYNOTE-189中，有 $\geq 20\%$ 之病人較基礎期惡化的實驗室檢驗異常



	KEYTRUDA Pemetrexed 含鉑化學療法		安慰劑 Pemetrexed 含鉑化學療法	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
化學				
高血糖	63	9	60	7
丙胺酸轉胺酶 升高	47	3.8	42	2.6
天冬胺酸轉胺 酶升高	47	2.8	40	1.0
低白蛋白血症	39	2.8	39	1.1
肌酸酐升高	37	4.2	25	1.0
低血鈉	32	7	23	6
低血磷	30	10	28	14
鹼性磷酸酶升 高	26	1.8	29	2.1
低血鈣	24	2.8	17	0.5
高血鉀	24	2.8	19	3.1
低血鉀	21	5	20	5
血液學				
血紅素減少	85	17	81	18
淋巴球減少	64	22	64	25
白血球減少	53	12	50	10
嗜中性白血球 減少	48	20	41	19
血小板減少	30	12	29	8
* 各項檢驗中之發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為基礎：KEYTRUDA/pemetrexed/含鉑化學療法組(範圍：381至401位病人)・安慰劑/pemetrexed/含鉑化學療法組(範圍：184至197位病人)。 † 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				



惡性胸膜間皮瘤

與pemetrexed及含鉑化學療法併用，第一線治療晚期無法切除或轉移性之惡性胸膜間皮瘤

試驗KEYNOTE-483評估Keytruda與pemetrexed及含鉑化學療法(不論carboplatin 或 cisplatin)併用的安全性。這是一項針對先前未接受治療之晚期無法切除或轉移性惡性胸膜間皮瘤病人所進行的多中心、開放性、隨機分配(1:1)、活性藥物對照試驗。

共有473名病人接受每3週一次Keytruda 200毫克、pemetrexed及含鉑化學療法最多6個週期，之後繼續單獨使用Keytruda (241名病人)或接受每3週一次pemetrexed及含鉑化學療法(232名病人)最多6個週期。

排除在3年內患有須使用全身性療法治療之自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人。接受Keytruda 200毫克每3週一次的中位曝藥時間為6.9個月(範圍:1天至25.2個月)。Keytruda組有61%的病人暴露於該藥≥6個月。

在試驗KEYNOTE-483接受KEYTRUDA與pemetrexed及含鉑化學療法併用的241位MPM病人中，不良事件和其他接受KEYTRUDA與pemetrexed及含鉑化學療法之病人中所發生的不良事件大致相似。

非心臟性胸痛和栓塞通常與惡性胸膜間皮瘤有關。試驗KEYNOTE-483接受KEYTRUDA與pemetrexed及含鉑化學療法併用的病人發生非心臟性胸痛及栓塞分別為14.1%及11.6%。

復發性或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤

KEYNOTE-204

試驗KEYNOTE-204 [參見臨床試驗資料(12.3)]曾評估KEYTRUDA的安全性。患有復發性或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)的成人分別接受每3週靜脈輸注一次KEYTRUDA 200毫克(n=148)或每3週靜脈輸注一次brentuximab vedotin (BV) 1.8毫克/公斤(n=152)的治療。這項試驗的要求包括ANC ≥1000/ μ L、血小板計數≥75,000/ μ L、肝臟轉胺酶≤2.5倍正常值上限(ULN)、膽紅素≤1.5倍ULN、以及ECOG日常體能狀態為0或1。患有活動性非感染性肺炎、先前曾罹患須使用類固醇治療之肺炎、患有活動性自體免疫疾病、須使用免疫抑制劑治療之疾病、或過去5年內曾進行異體HSCT的病人都被排除於這項試驗之外。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為10.0個月(範圍1天至2.2年)，有68%接受至少6個月的治療，有48%接受至少1年的治療。

接受KEYTRUDA治療的病人有30%發生嚴重不良反應。發生率≥1%的嚴重不良反應包括肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、發燒、心肌炎、急性腎損傷、發燒性嗜中性白血球減少症、以及敗血症。有三位病人(2%)因疾病惡化以外的原因而死亡；兩位死於異體HSCT後的併發症，另一位死因不明。

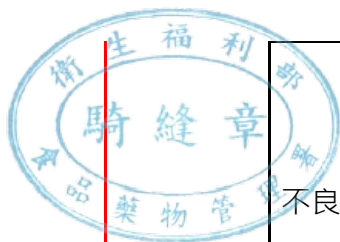
有14%的病人因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA；其中有7%的病人是因發生肺炎(pneumonitis)而永久停止治療。有30%的病人因發生不良反應而中斷使用

KEYTRUDA。造成≥3%之病人必須中斷給藥的不良反應包括上呼吸道感染、肺炎(pneumonitis)、轉胺酶升高、以及肺炎(pneumonia)。

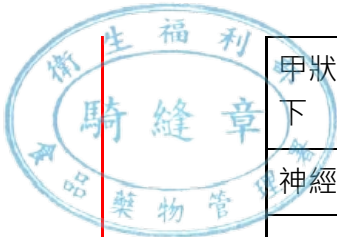
有38%的病人發生須使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。

表15摘列了試驗KEYNOTE-204中的不良反應。

表15：在試驗KEYNOTE-204接受KEYTRUDA治療之典型何杰金氏淋巴瘤病人中的不良反應(≥10%)



不良反應	KEYTRUDA 每3週一次 200毫克 N=148		Brentuximab Vedotin 1.8毫克/公斤 每3週一次 N=152	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級* (%)	第3-4級 [†] (%)
感染				
上呼吸道感染 [‡]	41	1.4	24	0
尿道感染	11	0	3	0.7
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛 [§]	32	0	29	1.3
胃腸道				
腹瀉 [¶]	22	2.7	17	1.3
噁心	14	0	24	0.7
嘔吐	14	1.4	20	0
腹痛 [#]	11	0.7	13	1.3
全身性				
發燒	20	0.7	13	0.7
疲倦 ^p	20	0	22	0.7
皮膚與皮下組織				
皮疹 ^β	20	0	19	0.7
搔癢	18	0	12	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽 ^à	20	0.7	14	0.7
肺炎 (Pneumonitis) è	11	5	3	1.3
呼吸困難 ^ð	11	0.7	7	0.7
內分泌				



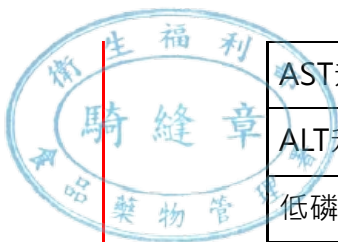
甲狀腺機能低下	19	0	3	0
神經系統				
周邊神經病變 ^ø	11	0.7	43	7
頭痛 ^ý	11	0	11	0
* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 † BV組中的不良反應僅為第3級。 ‡ 包括急性鼻竇炎、鼻咽炎、咽炎、咽扁桃腺炎、鼻炎、鼻竇炎、細菌性鼻竇炎、扁桃腺炎、上呼吸道感染、病毒性上呼吸道感染 § 包括關節痛、背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、頸部疼痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛 ¶ 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、小腸結腸炎 # 包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛 þ 包括疲倦、虛弱 ß 包括痤瘡樣皮膚炎、異位性皮膚炎、過敏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬樣皮膚炎、濕疹、皮疹、紅疹、濾泡樣皮疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、毒性皮膚疹 à 包括咳嗽、咳嗽有痰 è 包括肺炎(Pneumonitis)、間質性肺炎 ø 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴 ø 包括感覺減退、感覺遲鈍、周邊神經病變、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變、周邊感覺神經病變、多發性神經病變 ý 包括頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛				

有<10%接受KEYTRUDA治療之病人發生的臨床相關不良反應包括皰疹病毒感染(9%)、肺炎(pneumonia) (8%)、口咽疼痛(8%)、甲狀腺機能亢進(5%)、過敏(4.1%)、輸注反應(3.4%)、神智狀態改變(2.7%)、以及葡萄膜炎、心肌炎、甲狀腺炎、發燒性嗜中性白血球減少症、敗血症和腫瘤加劇(各1.4%)。

表16摘列了試驗KEYNOTE-204中的實驗室檢驗異常。

表16：在試驗KEYNOTE-204的典型何杰金氏淋巴瘤病人中，較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(≥15%)

實驗室檢驗異常*	KEYTRUDA 每3週一次 200毫克		Brentuximab Vedotin 1.8毫克/公斤 每3週一次	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學				
高血糖	46	4.1	36	2.0



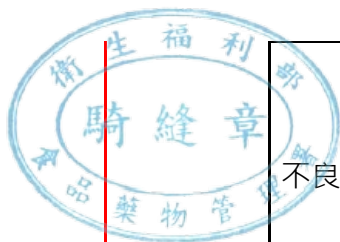
AST升高	39	5	41	3.9
ALT升高	34	6	45	5
低磷酸鹽血症	31	5	18	2.7
肌酸酐升高	28	3.4	14	2.6
低血鎂	25	0	12	0
低血鈉	24	4.1	20	3.3
低血鈣	22	2.0	16	0
鹼性磷酸酶升高	21	2.1	22	2.6
高膽紅素血症	16	2.0	9	1.3
低白蛋白血症	16	0.7	19	0.7
高血鉀	15	1.4	8	0
血液學				
淋巴球減少症	35	9	32	13
血小板減少症	34	10	26	5
嗜中性白血球減少症	28	8	43	17
貧血	24	5	33	8
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：143至148位病人)，BV組(範圍：146至152位病人)；低血鎂：KEYTRUDA組n=53，BV組n=50。 † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級				

KEYNOTE-087

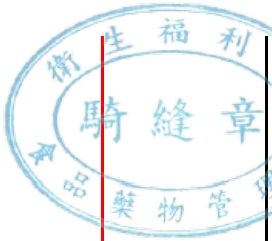
在試驗KEYNOTE-087 [參見臨床試驗資料(12.3)]接受KEYTRUDA治療的210位典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為8.4個月(範圍1天至15.2個月)。接受KEYTRUDA治療的病人有16%發生嚴重不良反應。有≥1%之病人發生的嚴重不良反應包括肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)、發燒、呼吸困難、移植物對抗宿主疾病(GVHD)、以及帶狀皰疹。有兩位病人因疾病惡化以外的原因而死亡；一位死於後續異體HSCT後的GVHD，另一位死於敗血性休克。

有5%的病人因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA，並有26%的病人因發生不良反應而中斷給藥。有15%的病人發生須使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。表17與18分別摘列了試驗KEYNOTE-087中的不良反應與實驗室檢驗異常。

表17：在試驗KEYNOTE-087接受KEYTRUDA治療之典型何杰金氏淋巴瘤病人中的不良反應(≥10%)



不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=210	
	所有等級* (%)	第3級 (%)
全身性		
疲倦 [†]	26	1.0
發燒	24	1.0
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽 [‡]	24	0.5
呼吸困難 [§]	11	1.0
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [¶]	21	1.0
關節痛	10	0.5
胃腸道		
腹瀉 [#]	20	1.4
嘔吐	15	0
噁心	13	0
皮膚與皮下組織		
皮疹 ^p	20	0.5
搔癢	11	0
內分泌		
甲狀腺機能低下	14	0.5
感染		
上呼吸道感染	13	0
神經系統		
頭痛	11	0.5
周邊神經病變 ^β	10	0
* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級		



- † 包括疲倦、虛弱
- ‡ 包括咳嗽、咳嗽有痰
- § 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴
- ¶ 包括背痛、肌痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼疼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、頸部疼痛
- # 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、小腸結腸炎
- ▷ 包括皮疹、斑丘疹、藥疹、濕疹、缺脂性濕疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、接觸性皮膚炎、紅疹、斑疹、丘疹、癢疹、脂漏性皮膚炎、乾癬樣皮膚炎
- β 包括周邊神經病變、周邊感覺神經病變、感覺遲鈍、感覺異常、感覺減退、多發性神經病變

有<10%接受KEYTRUDA治療之病人發生的臨床相關不良反應包括輸注反應(9%)、甲狀腺機能亢進(3%)、肺炎(pneumonitis) (3%)、葡萄膜炎和肌炎(各1%)、以及脊髓炎和心肌炎(各0.5%)。

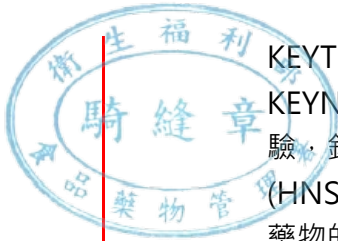
表18：在試驗KEYNOTE-087接受KEYTRUDA治療的典型何杰金氏淋巴瘤病人中，較基礎期惡化的特定實驗室檢驗異常(≥15%)

實驗室檢驗異常*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
高轉胺酶血症 [‡]	34	2
鹼性磷酸酶升高	17	0
肌酸酐升高	15	0.5
血液學		
貧血	30	6
血小板減少症	27	4
嗜中性白血球減少症	24	7
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：208至209位病人) † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括AST或ALT升高		

在試驗KEYNOTE-087中，有不到15%的病人發生高膽紅素血症(所有等級10%，第3-4級2.4%)。

頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)

局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌的前導性輔助治療及輔助治療



KEYTRUDA 作為前導性輔助治療及輔助治療，結合標準治療(SOC)的安全性在 KEYNOTE-689 中進行評估，這是一項多中心、隨機(1:1)、開放式、活性對照的試驗，針對可切除的局部晚期(根據 AJCC 第 8 版的 III-IVA 期)頭頸部 鱗狀細胞癌 (HNSCC) 病人[參見臨床研究(14.4)]。在接受根治性手術前給予 KEYTRUDA 作為單一藥物的前導性輔助治療，在輔助放射治療(RT)期間(有或沒有同時使用 cisplatin)，隨後作為單一藥物的輔助治療。對於高風險疾病病理者，將於 KEYTRUDA 和放射治療中添加 cisplatin 作為輔助治療。總共有 361 名病人在 KEYTRUDA 組接受治療，315 名病人在 SOC 組接受治療。

在前導性輔助治療階段，KEYTRUDA 的中位暴露時間為 3.1 週(範圍：1 天到 4.9 週)。

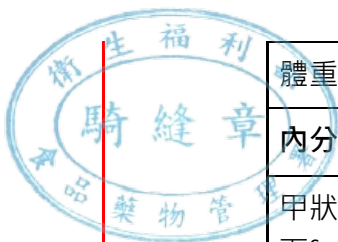
在輔助治療階段，KEYTRUDA 的中位暴露時間為 42 週(範圍：1 天到 82 週)。

接受 KEYTRUDA 治療的病人中位年齡為 60 歲(範圍：29 至 82 歲)，其中 32% 為 65 歲或以上，6% 為 75 歲或以上；79% 為男性；78% 為白人，14% 為亞洲人，2.2% 為黑人或非裔美國人，2% 為其他種族，2.7% 種族未知；15% 為西班牙裔或拉丁裔。

KEYTRUDA 治療組中最常見的不良反應($\geq 20\%$)包括口腔炎(48%)、放射性皮膚損傷(40%)、體重減輕(36%)、疲勞(33%)、吞嚥困難(29%)、便秘(27%)、甲狀腺功能低下(26%)、噁心(24%)、皮疹(22%)、口乾(22%)、腹瀉(22%)以及肌肉骨骼疼痛(22%)。表 19 和表 20 分別總結了 KEYNOTE-689 研究中接受 KEYTRUDA 治療的病人的不良反應和實驗室數據異常。

表 19：接受 KEYTRUDA 治療的 HNSCC 病人中 $\geq 20\%$ 的不良反應 KEYNOTE-689

不良反應	KEYTRUDA 前導性輔助治療後接續輔助治療，同時放射治療(有或無併用 cisplatin) n=361		標準治療 放射輔助治療(有或無併用 cisplatin) n=315	
	所有等級* (%)	3或4級 (%)	所有等級* (%)	3或4級 (%)
胃腸道				
口腔炎 [†]	48	14	60	13
吞嚥困難	29	12	32	11
便秘	27	0.3	22	0.3
噁心	24	1.9	28	2.9
口乾	22	1.4	26	1.6
腹瀉 [‡]	22	4.2	11	0.6
損傷、中毒及手術併發症				
放射性皮膚損傷	40	4.2	48	5.7
檢查				



體重減輕	36	14	27	10
內分泌疾病				
甲狀腺功能低下§	26	0	6	0
一般情況				
疲勞¶	33	2.2	27	1.6
皮膚及皮下組織疾病				
皮疹#	22	1.9	10	1.9
肌肉骨骼及結締組織疾病				
肌肉骨骼疼痛P	22	1.9	16	0.6

* 根據NCI CTCAE v4.03分級

† 包括咽部炎症、唇炎、口腔黏膜紅斑、黏膜炎症、舌炎、口腔潰瘍、舌潰瘍

‡ 包括結腸炎、小腸炎、出血性腹瀉

§ 包括血液中促甲狀腺激素增加

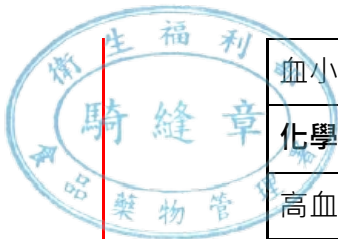
¶ 包括乏力

包括皮膚炎、皮膚脫屑、痤瘡樣皮膚炎、濕疹、斑疹、斑丘疹性皮炎、多形性紅斑、剝脫性皮膚炎、蕁麻疹性皮膚炎、乾燥性濕疹、剝脫性皮炎、瘙癢性皮炎、膿疱性皮炎

P 包括頸部疼痛、關節痛、四肢疼痛、背痛、肌肉痛、骨痛、關節炎、非心臟性胸痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼僵硬、脊柱疼痛

表 20：在接受 KEYTRUDA 治療的 HNSCC 病人中，從基線惡化的實驗室數據異常 (≥20%)

實驗室檢測*	KEYTRUDA 新輔助治療後接續輔助治療，起始於放射治療，伴或不伴隨 cisplatin		放射治療，伴或不伴隨 cisplatin	
	所有等級* (%)	第3至4級 (%)	所有等級* (%)	第3至4級 (%)
血液學				
淋巴細胞減少症	76	50	86	55
貧血	75	12	74	12
嗜中性白血球減少症	32	13	35	19



血小板減少症	22	1.7	29	1.9
化學指標				
高血糖症	57	5.7	47	2.7
低鈉血症	47	16	36	11
丙氨酸氨基轉移酶升高	42	6.2	37	2.0
低白蛋白血症	40	1.4	38	1.0
天冬氨酸氨基轉移酶升高	38	4.8	23	2.0
低鎂血症	34	1.2	22	1.3
低鉀血症	29	6.8	20	7.4
高鉀血症	29	3.4	24	2.3
鹼性磷酸酶升高	27	2.5	19	0.0
低鈣血症	27	2.6	26	3.3
低磷血症	23	6.1	15	7.0
肌酐升高	22	2.0	27	2.9
高鈣血症	21	2.0	14	1.3

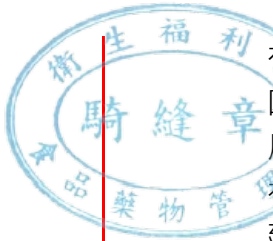
* 每項檢測的發生率基於病人同時具備基線數據及至少一次研究期間的實驗室測量數據：KEYTRUDA + CRT/RT(範圍：342至357名病人)和CRT/RT(範圍：300至309名病人)

† 根據NCI CTCAE v4.03分級

KEYNOTE 689 的前導性輔助治療階段

在接受至少一劑 KEYTRUDA 單一藥物作為前導性輔助治療的 361 名病人中，11% 的病人出現了嚴重不良反應。發生於一名以上病人的嚴重不良反應包括肺炎(1.4%)、腫瘤出血(0.8%)、吞嚥困難(0.6%)、免疫介導性肝炎(0.6%)、蜂窩組織炎(0.6%)及呼吸困難(0.6%)。致命性不良反應發生於 1.1% 的接受前導性輔助 KEYTRUDA 治療的病人，包括呼吸衰竭、梭狀芽孢桿菌感染、敗血性休克及心肌梗塞(每項均有一名病人)。有 2.8% 的接受 KEYTRUDA 作為前導性輔助治療的病人因不良反應而永久停用 KEYTRUDA。導致一名以上病人永久停用 KEYTRUDA 作為前導性輔助治療的最常見不良反應是關節痛(0.6%)。

在接受 KEYTRUDA 作為前導性輔助治療的 361 名病人中，11%(n=38)未接受手術。KEYTRUDA 組手術取消的原因包括疾病惡化(4%，n=15)、病人決定(3%，n=10)、不良反應(1.4%，n=5)、醫師決定(1.1%，n=4)、腫瘤無法切除 (0.6%，n=2)、失聯 (0.3%，n=1) 及使用非試驗抗癌療法(0.3%，n=1)。



在隨機分配至 SOC 的 351 名病人中，12%(n=43)未接受手術。SOC 組手術取消的原因包括病人決定(7%·n=24)、醫師決定(2.3%·n=8)、疾病惡化(1.7%·n=6)及不良反應(1.4%·n=5)。

在接受 KEYTRUDA 治療並接受手術的 323 名病人中，1.2%(n=4)因不良反應導致手術延遲(定義為試驗期間手術發生於 KEYTRUDA 用於前導性輔助治療開始後≥9 週)。在隨機分配至 SOC 並接受並接受手術的 307 名病人中，0.3% (n=1) 因不良反應導致手術延遲(定義為手術發生於隨機分配後≥6 週)。

在接受手術的 KEYTRUDA 治療組病人中，2.8% (n=9)因不良反應而未接受輔助治療。在接受手術的 SOC 治療病人中，3.6% (n=11)因不良反應而未接受輔助放射治療或化學放射治療。

KEYNOTE 689 的輔助治療階段

在 KEYTRUDA 組共有 275 名病人，SOC 組也有 275 名病人進入輔助治療階段。在 KEYTRUDA 組有 100 名病人接受了 KEYTRUDA 與 cisplatin 合併放射治療，154 名病人僅接受 KEYTRUDA 合併同步放射治療，7 名病人僅接受 cisplatin 合併同步放射治療，13 名病人僅接受放射治療。另有 1 名病人僅接受 KEYTRUDA 治療。在 SOC 組中，139 名病人接受了 cisplatin 合併同步放射治療，而 136 名病人僅接受放射治療。在 KEYTRUDA 組中，共有 222 名病人在放射治療後接受了 KEYTRUDA 單一藥物治療。

在輔助治療階段至少接受過一劑 KEYTRUDA 的 255 名病人中，有 38% 出現了嚴重不良反應。以 KEYTRUDA 治療的病人中，≥1% 最常見的嚴重不良反應包括肺炎(2.7%)、發燒(2.4%)、口腔炎(2.4%)、急性腎損傷(2.0%)、肺炎(1.6%)、COVID-19(1.2%)、未另做說明的死亡(1.2%)、腹瀉(1.2%)、吞嚥困難(1.2%)、胃造瘻管部位併發症(1.2%)以及自體免疫性肝炎(1.2%)。

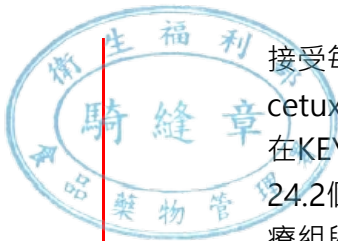
致命的不良反應發生率為 5%，包括未另做說明的死亡(1.2%)、急性腎衰竭(0.4%)、高鈣血症(0.4%)、肺出血(0.4%)、吞嚥困難/營養不良(0.4%)、腸繫膜血栓(0.4%)、敗血症(0.4%)、肺炎(0.4%)、COVID-19(0.4%)、呼吸衰竭(0.4%)、心血管疾病(0.4%)和胃腸道出血(0.4%)。

因不良反應永久停用 KEYTRUDA 作為輔助治療的病人比例為 17%。導致永久停用 KEYTRUDA 輔助治療的最常見(≥1%)不良反應包括肺炎、結腸炎、自體免疫性肝炎以及未另做說明的死亡。在輔助治療階段接受 SOC 的 275 名病人中，有 23% 出現嚴重不良反應。

在接受 SOC 治療的病人中，最常見(≥1%)嚴重不良反應為肺炎(3.6%)和急性腎損傷(3.3%)。致命性不良反應發生率為 4.7%，包括肺炎(0.7%)、敗血性休克(0.4%)、未另做說明的死亡(0.4%)、猝死(0.4%)、心肌梗塞(0.4%)、胰臟腫瘤(0.4%)及其他感染(2.9%)。

第一線治療轉移性或無法切除的復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

試驗 KEYNOTE-048 曾評估單獨使用 KEYTRUDA 以及 KEYTRUDA 與含鉑(cisplatin 或 carboplatin)和 FU 化學療法併用的安全性，這是一項針對先前未接受治療之復發性或轉移性 HNSCC 病人所進行的多中心、開放性、隨機分組(1:1:1)、活性藥物對照試驗[參見臨床試驗資料(12.4)]。在 2 年內罹患須使用全身性療法治療之自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。共有 576 位病人接受每 3 週一次 KEYTRUDA 200 毫克的治療，包括單獨使用(n=300)，或是先與每 3 週一次含鉑及 FU 化學療法合併治療 6 個週期，再單獨使用 KEYTRUDA 治療(n=276)，另有 287 位病人先



接受每週一次cetuximab合併每3週一次含鉑與FU化學治療6個週期，再單獨使用cetuximab治療。

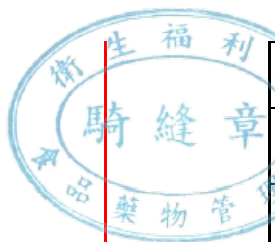
在KEYTRUDA單一藥物治療組中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至24.2個月)，合併治療組則為5.8個月(範圍：3天至24.2個月)。KEYTRUDA單一藥物治療組與合併治療組分別有17%及18%之病人的KEYTRUDA曝藥時間 ≥ 12 個月。接受KEYTRUDA合併化學療法治療的病人中有57%在開始時是使用carboplatin治療。KEYTRUDA單一藥物治療組有12%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為敗血症(1.7%)與肺炎(pneumonia)(1.3%)。有31%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常($\geq 2\%$)導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonia) (2.3%)、肺炎(pneumonitis) (2.3%)和低血鈉(2%)。

合併治療組有16%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonia) (2.5%)、肺炎(pneumonitis) (1.8%)和敗血性休克(1.4%)。有45%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常($\geq 2\%$)導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應為嗜中性白血球減少(14%)、血小板減少(10%)、貧血(6%)、肺炎(pneumonia) (4.7%)、以及嗜中性白血球低下發燒(2.9%)。

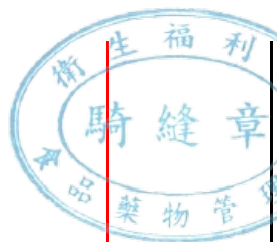
表21和表22分別摘列了KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表21：在KEYNOTE-048接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=300		KEYTRUDA 每3週一次200毫克 含鉑化學療法 FU n=276		Cetuximab 含鉑化學療法FU n=287	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
全身						
疲倦 [†]	33	4	49	11	48	8
發燒	13	0.7	16	0.7	12	0
黏膜發炎	4.3	1.3	31	10	28	5
胃腸道						
便秘	20	0.3	37	0	33	1.4
噁心	17	0	51	6	51	6
腹瀉 [‡]	16	0.7	29	3.3	35	3.1
嘔吐	11	0.3	32	3.6	28	2.8
吞嚥困難	8	2.3	12	2.9	10	2.1
口腔炎	3	0	26	8	28	3.5



皮膚						
皮疹 [§]	20	2.3	17	0.7	70	8
搔癢	11	0	8	0	10	0.3
呼吸道、胸腔與縱膈腔						
咳嗽 [†]	18	0.3	22	0	15	0
呼吸困難 [#]	14	2.0	10	1.8	8	1.0
內分泌						
甲狀腺機能低下	18	0	15	0	6	0
代謝與營養						
食慾降低	15	1.0	29	4.7	30	3.5
體重減輕	15	2	16	2.9	21	1.4
感染						
肺炎 (Pneumonia) ^p	12	7	19	11	13	6
神經系統						
頭痛	12	0.3	11	0.7	8	0.3
暈眩	5	0.3	10	0.4	13	0.3
周邊感覺 神經病變 ^β	1	0	14	1.1	7	1
肌肉骨骼						
肌痛 ^à	12	1.0	13	0.4	11	0.3
頸部疼痛	6	0.7	10	1.1	7	0.7
精神						
失眠	7	0.7	10	0	8	0
* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 † 包括疲倦、虛弱 ‡ 包括腹瀉、結腸炎、出血性腹瀉、顯微鏡下結腸炎 § 包括皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、藥物疹、紅斑、多形性紅斑、皮疹、紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘						



疹、癢疹、脂漏性皮膚炎

† 包括咳嗽、咳嗽有痰

包括呼吸困難、活動性呼吸困難

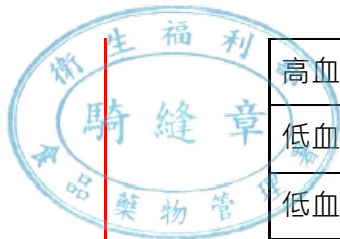
‡ 包括肺炎、非典型肺炎、細菌性肺炎、葡萄球菌肺炎、吸入性肺炎、下呼吸道感染、肺部感染、假單胞菌肺部感染

§ 包括周邊感覺神經病變、周邊神經病變、感覺遲鈍、感覺異常

à 包括背痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛

表22：在KEYNOTE-048接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 20\%$ 且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		KEYTRUDA 每3週一次200毫克 含鉑化學療法 FU		Cetuximab 含鉑化學療法 FU	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
血液學						
淋巴球減少	54	25	69	35	74	45
貧血	52	7	89	28	78	19
血小板減少	12	3.8	73	18	76	18
嗜中性白血球減少	7	1.4	67	35	71	42
化學						
高血糖	47	3.8	55	6	66	4.7
低血鈉	46	17	56	20	59	20
低白蛋白血症	44	3.2	47	4.0	49	1.1
AST升高	28	3.1	24	2.0	37	3.6
ALT升高	25	2.1	22	1.6	38	1.8
鹼性磷酸酶升高	25	2.1	27	1.2	33	1.1
高血鈣	22	4.6	16	4.3	13	2.6
低血鈣	22	1.1	32	4	58	7



高血鉀	21	2.8	27	4.3	29	4.3
低血磷	20	5	35	12	48	19
低血鉀	19	5	34	12	47	15
肌酸酐升高	18	1.1	36	2.3	27	2.2
低血鎂	16	0.4	42	1.7	76	6
* 各項檢驗中之發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人數為基礎：KEYTRUDA/化學療法組(範圍：235至266位病人)・KEYTRUDA組(範圍：241至288位病人)・cetuximab/化學療法組(範圍：249至282位病人)。 † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級						

先前曾接受治療之轉移性或復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。

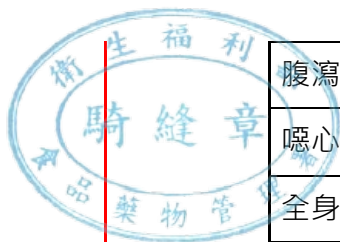
試驗KEYNOTE-040曾針對患有復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)・且先前於接受含鉑化學療法治療後出現疾病惡化現象的病人評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-040是一項多中心、開放性、隨機分組(1:1)、活性藥物對照試驗・病人分別接受每3週一次KEYTRUDA 200毫克的治療(n=246)・或接受3種標準療法的治療(n=234)：methotrexate (n=64)・docetaxel (n=99)或cetuximab (n=71) [參見臨床試驗資料(12.4)]。這項試驗排除了在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病、患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病、或先前曾使用3種(含)以上之全身性療法治療復發性及/或轉移性HNSCC的病人。接受KEYTRUDA治療之病人的中位曝藥時間為2.8個月(範圍：1天至24個月)・接受methotrexate・docetaxel和cetuximab治療的病人則分別為1.4個月(範圍：1天至9.2個月)・1.7個月(範圍：1天至13.2個月)及2.3個月(範圍：1天至18個月)。

有11%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonia) (2.4%)。有26%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA・最常見(≥1%)的原因為貧血(4.1%)・肺炎(pneumonia) (2%)・食慾降低(1.6%)・高血鈣(1.6%)・肺炎(pneumonitis) (1.6%)・腹瀉(1.2%)・皮疹(1.2%)・以及上呼吸道感染(1.2%)。最常見的不良反應(有至少20%接受KEYTRUDA治療的病人發生)為疲倦。

有至少10%接受KEYTRUDA治療之病人發生的不良反應的發生率摘列於表23。有至少20%接受KEYTRUDA治療之病人發生的實驗室檢驗異常的發生率摘列於表24。

表23:在KEYNOTE-040接受KEYTRUDA治療的病人中・發生率≥10%的不良反應

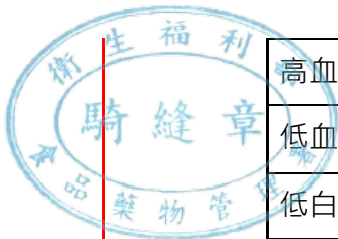
	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=246		標準療法* n=234	
不良反應	所有等級 [†] (%)	第3-5級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-5級 (%)
胃腸道異常				
便秘	17	0	16	0.9



腹瀉	16	2.4	18	1.3
噁心	14	0	19	0.4
全身性疾患與投藥部位症狀				
疲倦	20	2	27	2.1
虛弱	15	0.4	18	4.7
發燒	10	0.4	12	0.4
傳染和感染				
肺炎 (Pneumonia)	11	9 [‡]	9	6 [‡]
代謝與營養異常				
食慾降低	14	2	18	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	17	0	15	0.4
呼吸困難	14	2 [‡]	12	1.7 [‡]
內分泌異常				
甲狀腺機能低下	15	0.4	4	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 [§]	11	0.4	20	1.3
* 標準療法: methotrexate, docetaxel, or cetuximab † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 第5級肺炎(Pneumonia)於KEYTRUDA組為2.4%・標準療法組為2.1%・第5級呼吸困難(Dyspnea)於KEYTRUDA組為0%・標準療法組為0.4% § 包括皮疹、紅疹、泛發性皮疹、斑丘疹、丘疹、以及癢疹				

表24: 在KEYNOTE-040接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		標準療法	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
化學				



高血糖	50	1.9	55	5
低血鈉	43	11	39	13
低白蛋白血症	42	0.9	46	2.5
低血磷	30	10	30	8
鹼性磷酸酶升高	26	1.4	25	1
高血鈣	24	7.3	18	4.9
AST升高	22	1.9	24	4.8
低血鈣	21	1.8	23	1.4
高血鉀	20	3.2	15	1.9
血液學				
淋巴球減少	51	18	64	33
貧血	45	10	53	10
* 各項檢驗中之發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為基礎：KEYTRUDA(範圍：181至246位病人)，化學療法組(範圍：183至234位病人)。 † 依據NCI CTCAE v4.0分級				

泌尿道上皮癌

與enfortumab vedotin併用於泌尿道上皮癌病人

試驗KEYNOTE-A39曾針對局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估KEYTRUDA與enfortumab vedotin併用的安全性[參見臨床試驗資料(12.5)]。共有440位病人在每21天週期的第1天接受KEYTRUDA 200毫克，並在每21天週期的第1天和第8天接受enfortumab vedotin 1.25毫克/公斤，另有433位病人在每21天週期的第1天和第8天接受gemcitabine，並且在每21天週期的第1天依研究人員的選擇接受cisplatin或carboplatin。在接受KEYTRUDA加enfortumab vedotin治療的病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為8.5個月（範圍：9天至28.5個月）。

接受KEYTRUDA併用enfortumab vedotin治療的病人中有3.9%發生致命的不良反應，包括急性呼吸衰竭（0.7%）、肺炎（pneumonia；0.5%）和肺炎（pneumonitis）/間質性肺病（ILD；0.2%）。

接受KEYTRUDA併用enfortumab vedotin治療的病人中有50%發生嚴重不良反應。接受KEYTRUDA併用enfortumab vedotin治療的病人中有≥2%發生的嚴重不良反應為皮疹（6%）、急性腎損傷（5%）、肺炎（pneumonitis）/ILD（4.5%）、泌尿道感染（3.6%）、腹瀉（3.2%）、肺炎（pneumonia；2.3%）、發熱（2%）及高血糖（2%）。

有27%的病人永久停用KEYTRUDA。導致永久停用KEYTRUDA的最常見不良反應（≥2%）是肺炎（pneumonitis）/ILD（4.8%）和皮疹（3.4%）。

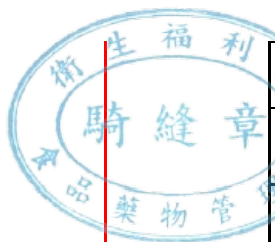


有61%的病人中斷KEYTRUDA治療。導致中斷KEYTRUDA治療的最常見不良反應 ($\geq 2\%$) 是皮疹 (17%)、周邊神經病變 (7%)、COVID-19 (5%)、腹瀉 (4.3%)、肺炎 (pneumonitis) / ILD (3.6%)、嗜中性白血球低下 (3.4%)、疲倦 (3%)、丙胺酸轉胺酶升高 (2.7%)、高血糖 (2.5%)、感染性肺炎 (pneumonia; 2%) 及搔癢 (2%)。

表25和26分別摘列了KEYNOTE-A39中使用KEYTRUDA併用enfortumab vedotin治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

**表25：在使用KEYTRUDA併用Enfortumab Vedotin治療的病人中，發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應 (所有等級)
(試驗KEYNOTE-A39)**

	KEYTRUDA與Enfortumab Vedotin併用 n=440		化學治療 n=433	
不良反應	所有等級* %	第3-4級 %	所有等級* %	第3-4級 %
皮膚與皮下組織疾患				
皮疹 [†]	68	15	15	0
搔癢	41	1.1	7	0
脫髮	35	0.5	8	0.2
全身性疾患及投藥部位症狀				
疲倦 [†]	51	6	57	7
神經系統疾患				
周邊神經病變 [†]	67	8	14	0
味覺異常	21	0	9	0
代謝與營養疾患				
食慾降低	33	1.8	26	1.8
胃腸疾患				
腹瀉	38	4.5	16	1.4
噁心	26	1.6	41	2.8
便秘	26	0	34	0.7
檢查發現				
體重減輕	33	3.6	9	0.2



眼部疾患				
乾眼 [†]	24	0	2.1	0
傳染和感染				
泌尿道感染	21	5	19	8

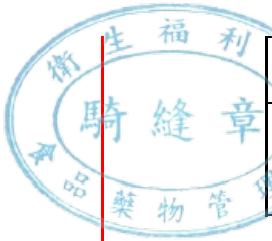
* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

† 包括多個術語

有< 20%之病人發生的臨床相關不良反應包括發燒(18%)、皮膚乾燥(17%)、嘔吐(12%)、肺炎(pneumonitis) / ILD(10%)、甲狀腺機能低下(10%)、視力模糊(6%)、輸注部位外滲(2%)及肌炎(0.5%)。

表26：在試驗KEYNOTE-A39的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200 mg和 Enfortumab Vedotin		化學治療	
	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
化學				
AST升高	75	4.6	39	3.3
肌酸酐升高	71	3.2	68	2.6
高血糖	66	14	54	4.7
ALT升高	59	5	49	3.3
低血鈉	46	13	47	13
低血磷	44	9	36	9
低白蛋白血症	39	1.8	35	0.5
低血鉀	26	5	16	3.1
高血鉀	24	1.4	36	4.0
高血鈣	21	1.2	14	0.2
血液學				
淋巴球減少	58	15	59	17



貧血	53	7	89	33
嗜中性白血球減少	30	9	80	50

* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組（範圍：407至439位病人）依據NCI CTCAE v4.0進行分級

† 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

與enfortumab vedotin併用於不適合接受cisplatin的泌尿道上皮癌病人

試驗KEYNOTE-869曾針對不適合接受含cisplatin之化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估KEYTRUDA與enfortumab vedotin併用的安全性[參見臨床試驗資料(12.5)]。共有121位病人於每個21天週期的第1天接受KEYTRUDA 200毫克，並於第1天和第8天接受enfortumab vedotin 1.25毫克/公斤。KEYTRUDA的中位曝藥時間為6.9個月(範圍：1天至29.6個月)。

有5%接受KEYTRUDA與enfortumab vedotin合併治療的病人發生致命的不良反應，包含敗血症(1.6%)、大皰性皮膚炎(0.8%)、重症肌無力(0.8%)和肺炎(pneumonitis)(0.8%)。

有50%接受KEYTRUDA與enfortumab vedotin合併治療的病人發生嚴重不良反應，發生率≥2%的嚴重不良反應為急性腎損傷(7%)、泌尿道感染(7%)、泌尿道敗血症(5%)、血尿(3.3%)、肺炎(pneumonia)(3.3%)、肺炎(pneumonitis)(3.3%)、敗血症(3.3%)、貧血(2.5%)、腹瀉(2.5%)、低血壓(2.5%)、重症肌無力(2.5%)、肌炎(2.5%)和尿滯留(2.5%)。

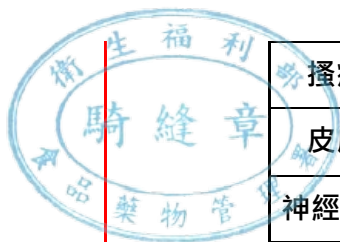
有32%的病人永久停用KEYTRUDA。最常見(≥2%)導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonitis)(5%)、周邊神經病變(5%)、皮疹(3.3%)與重症肌無力(2.5%)。

有69%的病人中斷KEYTRUDA治療。最常見(≥2%)導致中斷KEYTRUDA治療的不良反應為周邊神經病變(22%)、皮疹(17%)、嗜中性白血球低下(7%)、疲倦(6%)、腹瀉(5%)、脂肪酶升高(5%)、急性腎損傷(3.3%)、ALT升高(2.5%)與嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19)(2.5%)。

在試驗KEYNOTE-869中使用KEYTRUDA與enfortumab vedotin合併治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表27與28。

表27：在接受KEYTRUDA與Enfortumab Vedotin合併治療的病人中，發生率≥20%的不良反應 (試驗KEYNOTE-869)

不良反應	KEYTRUDA與Enfortumab Vedotin併用 n = 121	
	所有等級* (%)	第3 - 4級 (%)
皮膚與皮下組織疾患		
皮疹 [†]	71	21
脫髮	52	0

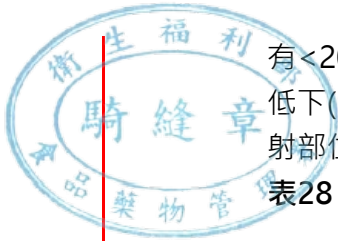


搔癢	40	3.3
皮膚乾燥	21	0.8
神經系統疾患		
周邊神經病變 [†]	65	3.3
味覺異常	35	0
暈眩	23	0
全身性疾患與投藥部位症狀		
疲倦	60	11
周邊水腫	26	0
檢查發現		
體重減輕	48	5
胃腸道疾患		
腹瀉	45	7
噁心	36	0.8
便秘	27	0
代謝與營養疾患		
食慾降低	38	0.8
傳染和感染		
泌尿道感染	30	12
眼部疾患		
乾眼	25	0
肌肉骨骼與結締組織疾患		
關節痛	23	1.7

* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

[†] 包括：水皰、結膜炎、皮膚炎、大皰性皮膚炎、全身性剝落性皮膚炎、紅斑、多形性紅斑、剝落性皮疹、掌蹠紅斑觸痛症候群、天疱瘡、皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、水皰皮疹、皮膚剝落和口炎

[‡] 包括：不悅異常感(dysesthesia)、感覺遲鈍、肌肉無力、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊運動感覺神經病變、周邊感覺神經病變和步態不穩



有<20%之病人發生的臨床相關不良反應包括嘔吐(19.8%)，發燒(18%)，甲狀腺機能低下(11%)，肺炎(pneumonitis)/ILD(10%)，肌炎(3.3%)，重症肌無力(2.5%)，和注射部位外滲(0.8%)。

表28：在試驗KEYNOTE-869的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定實驗室檢驗異常

KEYTRUDA 每3週一次200毫克與 Enfortumab Vedotin		
實驗室檢驗*	所有等級 [†] %	第3-4級 %
化學		
高血糖	74	13
AST升高	73	9
肌酸酐升高	69	3.3
低血鈉	60	19
ALT升高	60	7
脂肪酶升高	59	32
低白蛋白血症	59	4.2
低血磷	51	15
低血鉀	35	8
鉀升高	27	1.7
鈣升高	27	4.2
血液學		
貧血	69	15
淋巴球減少症	64	17
嗜中性白血球減少症	32	12

* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：114至121位病人)

[†] 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

先前曾接受含鉑化學療法治療之泌尿道上皮癌

試驗KEYNOTE-045曾針對使用含鉑化學療法治療後出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-045是一項多中心、開放性、隨機分組(1:1)的活性藥物對照試驗，有266位病人接受



KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療，或是接受研究人員所選擇的化學治療 (n=255)，包括paclitaxel (n=84)、docetaxel (n=84)或vinflunine (n=87) [參見臨床試驗資料(12.5)]。患有自體免疫疾病或須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。

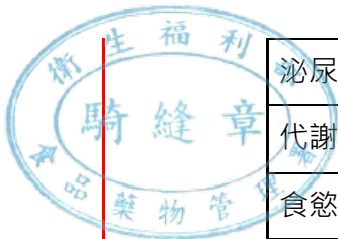
接受KEYTRUDA治療之病人的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至20個月)，接受化學療法治療的病人則為1.5個月(範圍：1天至14個月)。

有8%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonitis)(1.9%)。有20%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見($\geq 1\%$)的原因為泌尿道感染(1.5%)、腹瀉(1.5%)和結腸炎(1.1%)。最常見的不良反應(有至少20%接受KEYTRUDA治療的病人發生)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、搔癢、食慾降低、噁心及皮疹。有39%接受KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反應，最常見($\geq 2\%$)的嚴重不良反應為泌尿道感染、肺炎(pneumonia)、貧血和肺炎(pneumonitis)。

在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%之不良反應的發生率摘列於表29。在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為20%之實驗室檢驗異常的發生率摘列於表30。

表29：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應(試驗KEYNOTE-045)

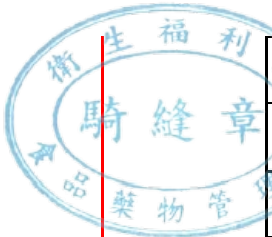
	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=266		化學治療* n=255	
不良反應	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
血液與淋巴系統				
貧血	17	8	36	12
胃腸道				
噁心	21	1.1	29	1.6
便秘	19	1.1	32	3.1
腹瀉 [‡]	18	2.3	19	1.6
嘔吐	15	0.4	13	0.4
腹痛	13	1.1	13	2.7
全身性				
疲倦 [§]	38	4.5	56	11
發燒	14	0.8	13	1.2
傳染和感染				



泌尿道感染	15	4.9	14	4.3
代謝與營養				
食慾降低	21	3.8	21	1.2
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛 [†]	32	3.0	27	2.0
腎臟與泌尿系統				
血尿 [#]	12	2.3	8	1.6
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽 ^p	15	0.4	9	0
呼吸困難 ^β	14	1.9	12	1.2
皮膚與皮下組織				
搔癢	23	0	6	0.4
皮疹 ^à	20	0.4	13	0.4
* 化學治療：paclitaxel、docetaxel或vinflunine † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、腸炎 § 包括虛弱(asthenia)、疲倦(fatigue)、倦怠不安(malaise lethargy) ¶ 包括背痛、肌痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、頸部痛 # 包括尿中有血、血尿、尿液變色(chromaturia) p 包括咳嗽、咳嗽有痰 β 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴 à 包括皮疹、斑丘疹、生殖器皮疹、紅疹、丘疹、癢疹、膿皰疹、紅斑、藥物疹、濕疹、乾裂性濕疹、接觸性皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、皮膚炎、脂漏性角化症、苔蘚樣角化症				

表30：在接受KEYTRUDA治療的泌尿道上皮癌病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-045)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		化學治療	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %



化學				
血糖升高	52	8	60	7
血紅素降低	52	13	68	18
淋巴球降低	45	15	53	25
白蛋白降低	43	1.7	50	3.8
血鈉降低	37	9	47	13
鹼性磷酸酶升高	37	7	33	4.9
肌酸酐升高	35	4.4	28	2.9
磷酸鹽降低	29	8	34	14
AST升高	28	4.1	20	2.5
血鉀升高	28	0.8	27	6
血鈣降低	26	1.6	34	2.1
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：240至248位病人)與化學治療組(範圍：238至244位病人)；磷酸鹽降低：KEYTRUDA組n=232，化學治療組n=222。 † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級				

不適合接受含鉑化學療法的泌尿道上皮癌病人

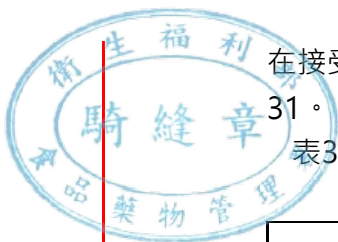
曾以一項單臂、無對照組試驗KEYNOTE-052，針對370位曾患有一種或多種合併症的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估KEYTRUDA的安全性。患有自體免疫疾病或須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。病人接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療，直到發生無法接受的毒性反應或疾病惡化為止。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為2.8個月(範圍：1天至15.8個月)。

最常見的不良反應(有至少20%的病人發生)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、食慾降低、便秘、皮疹及腹瀉。有11%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。有18位(5%)病人因疾病惡化以外的原因死亡，5位(1.4%)病人發生敗血症而導致死亡，3位(0.8%)病人發生肺炎(pneumonia)而導致死亡。有22%的病人因發生不良反應而中斷使用

KEYTRUDA；最常見(≥1%)的原因為肝臟酵素升高、腹瀉、泌尿道感染、急性腎損傷、疲倦、關節痛和肺炎(pneumonia)。42%的病人發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應(≥2%)包括泌尿道感染、血尿、急性腎損傷、肺炎(pneumonia)和泌尿道敗血症(urosepsis)。

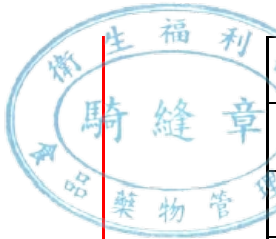
有8%的病人發生須以全身性作用皮質類固醇治療的免疫相關不良反應，8%的病人因免疫相關不良反應接受荷爾蒙補充治療，而有5%病人需要至少一次劑量≥口服40毫克prednisone或等效藥物的類固醇治療。



在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%之不良反應的發生率摘列於表31。

表31：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應(試驗KEYNOTE-052)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=370	
不良反應	所有等級* (%)	第3–4級 (%)
所有不良反應	96	49
血液與淋巴系統		
貧血	17	7
胃腸道		
便秘	21	1.1
腹瀉 [†]	20	2.4
噁心	18	1.1
腹痛 [‡]	18	2.7
肝臟酵素升高 [§]	13	3.5
嘔吐	12	0
全身性		
疲倦 [¶]	38	6
發燒	11	0.5
體重減輕	10	0
傳染和感染		
泌尿道感染	19	9
代謝與營養		
食慾降低	22	1.6
低血鈉症	10	4.1
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [#]	24	4.9



關節痛	10	1.1
腎臟與泌尿系統		
血液肌酸酐升高	11	1.1
血尿	13	3.0
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽	14	0
呼吸困難	11	0.5
皮膚與皮下組織		
皮疹 ^p	21	0.5
搔癢	19	0.3
周邊水腫	14	1.1
* 依據NCI CTCAE v4.0 進行分級 † 包括腹瀉、結腸炎、腸炎、腸胃炎、頻繁排便 ‡ 包括腹痛、骨盆痛、腰部疼痛、下腹痛、腫瘤疼痛、膀胱疼痛、肝痛、恥骨上疼痛、腹部不適、上腹痛 § 包括自體免疫性肝炎、肝炎、毒性肝炎、肝損傷、轉胺酶升高、高膽紅素血症、血中膽紅素增加、ALT升高、AST升高、肝酵素升高、肝功能檢測結果升高 ¶ 包括疲倦(fatigue)、虛弱(asthenia) # 包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼痛、肌痛、頸部痛、四肢疼痛、脊柱疼痛 p 包括皮膚炎、大皰性皮膚炎(dermatitis bullous)、濕疹、紅斑、皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹、膿皰疹、皮膚反應、痤瘡樣皮膚炎、脂漏性皮膚炎、掌蹠紅斑觸痛症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、泛發性皮疹		

BCG無反應性高危險NMIBC

試驗KEYNOTE-057曾針對KEYTRUDA的安全性進行評估，這是一項總共收錄148位高危險非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人的多中心、開放性、單臂試驗，其中有96位有BCG無反應性原位癌(CIS)，且併有或未併有乳突腫瘤。病人都接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療，直到出現無法接受的毒性反應、持續性或復發性高危險NMIBC或疾病惡化、或治療達24個月且未出現疾病惡化現象。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為4.3個月(範圍：1天至25.6個月)。

有11%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常(>1%)導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonitis) (1.4%)。有22%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見(≥2%)的原因為腹瀉(4%)與泌尿道感染(2%)。有28%使用KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反應，最常見(≥2%)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia) (3%)、心臟缺血(2%)、結腸炎(2%)、肺栓塞(2%)、敗血症(2%)及泌尿道感染(2%)。表32與33分別摘列了試驗KEYNOTE-057中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

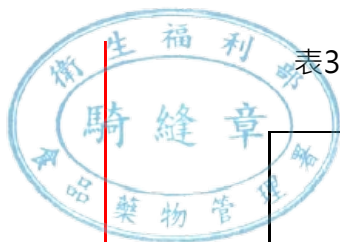
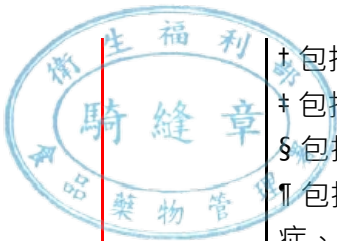


表32：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應(試驗KEYNOTE-057)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=148	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
全身性		
疲倦 [†]	29	0.7
周邊水腫 [‡]	11	0
胃腸道		
腹瀉 [§]	24	2.0
噁心	13	0
便秘	12	0
皮膚與皮下組織		
皮疹 [¶]	24	0.7
搔癢	19	0.7
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [#]	19	0
關節痛	14	1.4
腎臟與泌尿道		
血尿	19	1.4
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽 ^p	19	0
感染		
泌尿道感染	12	2.0
鼻咽炎	10	0
內分泌		
甲狀腺機能低下	11	0
* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級		



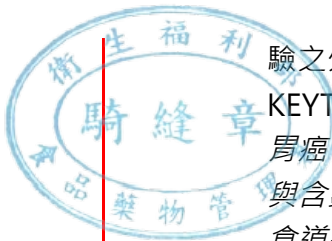
- † 包括虛弱(asthenia)、疲倦(fatigue)、身體不適(malaise)
 ‡ 包括周邊水腫、周邊腫脹
 § 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎
 ¶ 包括斑丘疹、皮疹、紅疹、癢疹、膿皰疹、紅斑、濕疹、乾裂性濕疹、苔蘚樣角化症、蕁麻疹、皮膚炎
 # 包括背痛、肌痛、肌肉骨骼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、頸部痛
 ♯ 包括咳嗽、咳嗽有痰

表33：在接受KEYTRUDA治療的BCG無反應性NMIBC病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-057)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
高血糖	59	8
ALT升高	25	3.4
低血鈉	24	7
低血磷	24	6
低白蛋白血症	24	2.1
高血鉀	23	1.4
低血鈣	22	0.7
AST升高	20	3.4
肌酸酐升高	20	0.7
血液學		
貧血	35	1.4
淋巴球減少	29	1.6
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：124至147位病人) [†] 依據NCI CTCAE v4.03進行分級		

高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌

在收錄於試驗KEYNOTE-177 [參見臨床試驗資料(12.9)]並使用KEYTRUDA治療的153位MSI-H或dMMR CRC病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為11.1個月(範圍：1天至30.6個月)。患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試



驗之外。發生於MSI-H或dMMR CRC病人的不良反應和發生於2799位使用KEYTRUDA做為單一治療藥物之黑色素瘤或非小細胞肺癌病人的不良反應大致相同。

與含鉑化學療法併用，第一線治療局部晚期無法切除或轉移性之HER2陰性胃腺癌或胃食道接合部腺癌成年病人

試驗KEYNOTE-859曾針對1572位患有HER2陰性胃腺癌或胃食道接合部腺癌的病人評估KEYTRUDA的安全性，其中包括785位病人接受每三週一次KEYTRUDA 200毫克併用FP (n = 106)或CAPOX (n = 674)，與787位病人接受每三週一次安慰劑併用FP (n = 107)或CAPOX (n = 679)比較。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為6.2個月(範圍1天至33.7個月)。

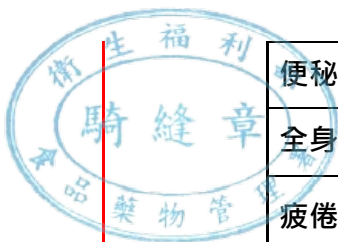
接受KEYTRUDA治療的病人有45%發生嚴重不良反應，發生率 $\geq 2\%$ 的嚴重不良反應包括肺炎(pneumonia) (4.1%)、腹瀉(3.9%)、出血(3.9%)以及嘔吐(2.4%)。接受KEYTRUDA治療的病人有8%發生致命性不良反應，包括感染(2.3%)以及血栓栓塞(1.3%)。

有15%的病人因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA，最常($\geq 1\%$)導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為感染(1.8%)與腹瀉(1.0%)。

有65%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA，最常($\geq 2\%$)導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應或實驗室檢驗異常為嗜中性白血球減少(21%)、血小板減少(13%)、腹瀉(5.5%)、疲倦(4.8%)、感染(4.8%)、貧血(4.5%)、AST升高(4.3%)、ALT升高(3.8%)、血膽紅素升高(3.3%)、白血球數目減少(2.2%)、噁心(2%)、掌蹠紅斑觸痛症候群(2%)、以及嘔吐(2%)。表34與35分別摘列了試驗KEYNOTE-859中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表34：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應(試驗KEYNOTE-859)

	KEYTRUDA 每三週一次200毫克 FP或CAPOX n=785		安慰劑 FP或CAPOX n=787	
不良反應	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
神經系統				
周邊神經病變 [†]	47	5	48	6
胃腸道				
噁心	46	3.7	46	4.4
腹瀉	36	6	32	5
嘔吐	34	5	27	5
腹痛 [‡]	26	2.8	24	2.9



便秘	22	0.5	21	0.8
全身性				
疲倦 [§]	40	8	39	9
代謝與營養				
食慾降低	29	3.3	29	2.5
皮膚與皮下組織				
掌蹠紅斑觸痛症候群	25	3.1	22	1.8
檢查發現				
體重減輕	20	2.8	19	2.7

* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級

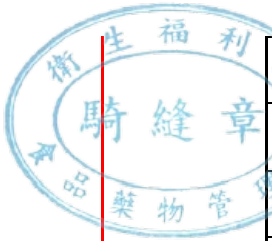
[†]包括不悅異常感(dysesthesia)、感覺過敏、感覺減退、神經痛、周邊神經病變、感覺異常、周邊感覺神經病變、周邊運動神經病變、多發性神經病變

[‡]包括腹部不適、腹痛、下腹痛、腹部壓痛、上腹痛、上腹不適、胃腸痛

[§]包括虛弱(asthenia)、疲倦(fatigue)

表35：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-859)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 FP或CAPOX n=785		安慰劑 FP或CAPOX n=787	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
血液學				
貧血	65	15	69	13
血小板減少	64	12	62	10
嗜中性白血球減少	63	25	58	20
白血球減少	59	7	56	6
淋巴球減少	57	20	51	16
化學				
AST升高	57	4.7	48	3.6



低白蛋白血症	55	4.1	52	2.9
高血糖	53	6	52	4.6
低血鈣	49	3.6	45	3.3
鹼性磷酸酶升高	48	6	41	5
低血鈉	40	13	40	12
ALT升高	40	4.2	29	2.9
低血鉀	35	10	27	9
膽紅素升高	32	5	30	5
低血磷	30	10	27	8
低血鎂	29	0.3	22	0.7
肌酸酐升高	21	3.5	18	1.7
高血鉀	20	3.7	18	2.9
INR升高	20	1.4	22	0

*各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA/FP or CAPOX組(範圍：210至766位病人)與安慰劑/FP or CAPOX組(範圍：190至762位病人)。

†依據NCI CTCAE v4.03進行分級

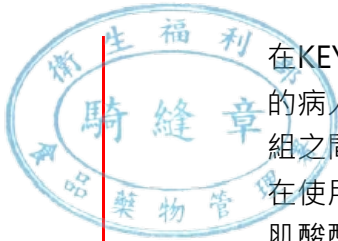
與trastuzumab及含鉑化學療法併用，第一線治療局部晚期無法切除或轉移性之HER2-陽性胃腺癌或胃食道接合部腺癌病人

試驗KEYNOTE-811曾針對433位患有HER2陽性胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌的病人評估KEYTRUDA的安全性，包含217位接受每3週一次KEYTRUDA 200毫克、trastuzumab及CAPOX (n=189)或FP (n=28)治療的病人，並和216位接受安慰劑、trastuzumab及CAPOX (n=187)或FP (n=29)治療的病人進行比較[參見臨床研究(12.6)]。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為5.8個月(範圍：1天至17.7個月)。

研究對象的特性為：年齡中位數為63歲(範圍：19至84歲)，有43%為65歲(含)以上；81%男性；58%白人，35%亞洲人，0.9%黑人；44%的ECOG PS為0，56%的ECOG PS為1。

在各個治療組中都有6%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA與安慰劑。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonitis) (1.4%)。有58%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應或實驗室檢驗異常($\geq 2\%$)為嗜中性白血球減少(18%)、血小板減少(12%)、腹瀉(6.0%)、貧血(3.7%)、低血鉀(3.7%)、疲倦/虛弱(3.2%)、食慾降低(3.2%)、AST升高(2.8%)、血中膽紅素升高(2.8%)、肺炎(pneumonia) (2.8%)、ALT升高(2.3%)、以及嘔吐(2.3%)。



在KEYTRUDA組與安慰劑組的比較中，在使用KEYTRUDA治療的病人與接受標準照護的病人之間，腹瀉(53% vs 44%)及噁心(49% vs 44%)的發生率有 $\geq 5\%$ 的差異。在治療組之間，第3-4級毒性反應的發生率並無任何具臨床意義的差異。

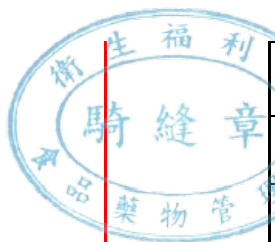
在使用KEYTRUDA治療的病人與接受標準照護的病人之間，ALT升高(34% vs 29%)及肌酸酐升高(20% vs 10%)的發生率有 $\geq 5\%$ 的差異。在治療組之間，第3-4級毒性反應的發生率並無任何具臨床意義的差異。

原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤 (PMBCL)

在試驗KEYNOTE-170 [參見臨床試驗資料(12.7)]中接受KEYTRUDA治療的53位病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至22.8個月)。有26%的病人發生嚴重不良反應。在 $\geq 2\%$ 病人發生的嚴重不良反應包括心律不整(4%)、心包填塞(2%)、心肌梗塞(2%)、心包積液(2%)及心包膜炎(2%)。有6位(11%)病人在開始治療後30天內死亡。有8%的病人因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA，並有15%因發生不良反應而中斷劑量。有25%的病人發生需使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。有至少10%使用KEYTRUDA治療之病人發生的不良反應摘列於表36。有至少15%接受KEYTRUDA治療之病人發生的實驗室檢驗異常的發生率摘列於表37。

表36：在接受KEYTRUDA治療的PMBCL病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應 (試驗KEYNOTE-170)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=53	
不良反應	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [†]	30	0
傳染和感染		
上呼吸道感染 [‡]	28	0
全身性		
發燒	28	0
疲倦 [§]	23	2
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽 [¶]	26	2
呼吸困難	21	11
胃腸道		
腹瀉 [#]	13	2

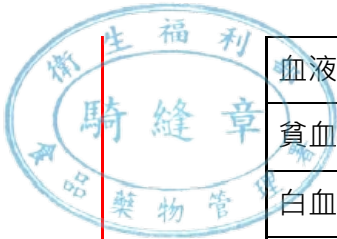


腹痛 ^p	13	0
噁心	11	0
心臟		
心律不整 ^β	11	4
神經系統		
頭痛	11	0
* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 † 包括關節痛、後背痛、肌痛、肌肉骨骼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、骨骼疼痛、頸部痛、非心臟性胸痛 ‡ 包括鼻咽炎、咽炎、流鼻涕、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染 § 包括疲倦、虛弱 ¶ 包括過敏性咳嗽、咳嗽、咳嗽有痰 # 包括腹瀉、腸胃炎 p 包括腹痛、上腹痛 β 包括心房纖維顫動、竇性心搏過速、心室上心搏過速、心搏過速		

接受KEYTRUDA治療的病人中，有<10%之病人發生的臨床相關不良反應包括甲狀腺機能低下(8%)、甲狀腺機能亢進與心包膜炎(各4%)、以及甲狀腺炎、心包積液、肺炎、關節炎與急性腎損傷(各2%)。

表37：在接受KEYTRUDA治療之PMBCL病人中，發生率≥15%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-170)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
實驗室檢驗異常*	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
高血糖	38	4
低磷酸鹽血症	29	10
高轉胺酶血症 [‡]	27	4
低血糖	19	0
鹼性磷酸酶升高	17	0
肌酸酐升高	17	0
低血鈣	15	4
低血鉀	15	4



血液學		
貧血	47	0
白血球減少	35	9
淋巴球減少	32	18
嗜中性白血球減少	30	11
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：44至48位病人) † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括AST或ALT升高		

肝細胞癌 (HCC)

KEYNOTE 394

KEYTRUDA的安全性在KEYNOTE-394，一項對先前曾接受sorafenib或以oxaliplatin為基礎的化療之HCC病人進行的多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗中進行研究。病人隨機分配 (2:1) 並接受 KEYTRUDA 200 mg (n = 299) 或安慰劑 (n = 153) 每3週靜脈注射一次，最多35個週期的治療[見臨床試驗資料 (12.10)]。

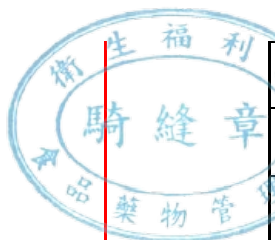
KEYTRUDA組的中位曝藥時間為3.3個月(範圍：1天至27.3個月);安慰劑組的中位曝藥時間為2.2個月(範圍：1天至15.5個月)。KEYTRUDA組和安慰劑組的平均曝藥時間分別為6.8個月和3.2個月。

有13%病人因發生不良反應而停藥。導致永久停用KEYTRUDA的最常見不良反應是腹水 (2.3%)。有26%病人因發生不良反應而中斷用KEYTRUDA，其中導致KEYTRUDA中斷最常見的不良反應或實驗室異常是血膽紅素升高 (9%)、AST 升高 (5%) 和 ALT 升高 (2%)。

在KEYNOTE-394中，接受KEYTRUDA治療之病人發生的不良反應摘列於表38；接受KEYTRUDA治療之病人發生的實驗室檢驗異常的發生率摘列於表39。

表38：在接受KEYTRUDA治療的HCC病人中，發生率≥10%的不良反應(試驗KEYNOTE-394)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=299		安慰劑 n=153	
	所有等級* (%)	第3-5級 (%)	所有等級* (%)	第3-5級 (%)
全身性				
發燒	18	0.7	14	0
腸胃道				
腹瀉	16	1.7	9	0

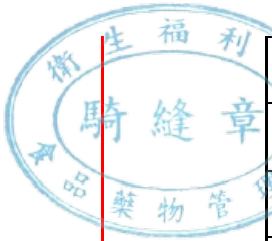


代謝與營養				
食慾下降	15	0.3	9	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	11	0	9	0
皮膚與皮下組織				
皮疹	15	0.3	5	0
搔癢	12	0	3.9	0
感染				
上呼吸道感染	11	1.0	7	0.7
內分泌				
甲狀腺機能低下	10	0	7	0

* 依據NCI CTCAE v4.03 進行分級

表39：在接受KEYTRUDA治療的HCC病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-394)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA		Placebo	
	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
化學				
AST升高	54	14	44	12
膽紅素升高	47	11	36	7
ALT升高	47	7	32	4.6
丙麩胺酸轉移酶 (GGT)升高	40	20	39	15
低白蛋白血症	40	0.7	20	0.7
鹼性磷酸酶升高	39	4.1	34	4
高血糖	36	3.3	26	1.4
低血鈉	36	11	28	5
低血磷	30	6	17	4
低血鈣	24	1.4	15	0.7



血液學				
淋巴球減少	44	11	34	4.6
貧血	36	7	30	3.3
血小板減少	32	4.7	29	2
白血球減少	30	1.3	21	0.7
嗜中性白血球減少	25	4.4	21	2

* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次試驗期間實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：223至297位病人)、安慰劑組(範圍：144至151位病人)

† 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

KEYNOTE-224

在試驗KEYNOTE-224，104位接受KEYTRUDA的HCC病人中，中位曝藥時間為4.2個月(範圍：1天至1.5年)。發生於HCC病人的不良反應和發生於以KEYTRUDA做單一治療的2799個黑色素瘤或NSCLC病人的不良事件大致相同，除了腹水(第3-4級8%)以及免疫媒介性肝炎(2.9%)的發生率較高。發生率較高的實驗室檢驗異常(第3-4級)為AST升高(20%)、ALT升高(9%)及高膽紅素血症(10%)。

膽管癌

KEYNOTE 966 研究了KEYTRUDA 合併gemcitabine和cisplatin的安全性，這是一項多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照試驗，受試者為局部晚期不可切除或轉移性BTC 病人，且在晚期疾病中未接受過全身性治療設定[參見臨床研究 (12.11)]。共有1063 名病人每 3 週接受 KEYTRUDA 200毫克加gemcitabine和cisplatin化療 (n=529) 或安慰劑加gemcitabine和cisplatin化療 (n=534)。

KEYTRUDA中位曝藥時間為6個月(範圍：1天至28個月)。

15% 的病人因不良反應而停用 KEYTRUDA。最常見 ($\geq 1\%$) 導致永久停用

KEYTRUDA的不良反應是肺炎 (1.3%)。

有55%使用KEYTRUDA的病人因發生不良反應而中斷劑量。最常導致中斷使用

KEYTRUDA的不良反應或實驗室檢驗異常($\geq 2\%$)為嗜中性白血球減少(18%)、血小板減少(10%)、貧血(6%)、白血球減少(4%)、發熱 (3.8%)、虛弱(3.0%)、膽管炎(2.8%)、ALT升高(2.6%)、AST升高(2.5%)及膽道阻塞(2.3 %)。

在KEYTRUDA 加化療組與安慰劑加化療組中，接受KEYTRUDA 治療的病人與安慰劑治療的病人之間的不良反應發生率有 $\geq 5\%$ 的差異，包括發燒 (26% vs 20%)、皮疹 (21% vs 13%)、搔癢 (15% vs. 10%) 和甲狀腺功能低下 (9% vs. 2.6%)。各組之間 第3-4 級毒性反應的發生率並無具臨床意義的差異。

對於淋巴球減少，接受 KEYTRUDA 加化療的病人與接受安慰劑加化療的病人之間實驗室檢驗異常發生率存在 $\geq 5\%$ 的差異 (69% vs 61%)。各組之間第 3-4 級毒性反應的發生率並無具臨床意義的差異。

子宮頸癌

高復發風險、局部晚期子宮頸癌



一項安慰劑對照、隨機(1:1)、多中心、雙盲試驗(KEYNOTE-A18)評估KEYTRUDA併用同步化學放射療法(cisplatin 加體外放射治療[EBRT]隨後進行近接治療[brachytherapy, BT])之高復發風險局部晚期子宮頸癌病人的安全性。528位病人接受KEYTRUDA併用同步化學放射療法，另外530位病人安慰劑併用同步化學放射療法。

KEYTRUDA的中位曝藥數時間為19.0個月(範圍：1天至32個月)。

接受KEYTRUDA併用同步化學放射療法的病人中有0.9%發生致命死的不良反應，包含各一例(0.2%)免疫介導的胃炎、大腸穿孔、泌尿道敗血症、敗血症和陰道出血。

接受KEYTRUDA併用同步化學放射療法的病人中有33%發生嚴重不良反應。發生率超過1%的嚴重不良反應包含泌尿道感染(3.2%)、腹瀉(1.9%)、敗血症(1.1%)及陰道出血(1.1%)。

9%的病人因不良反應而停止使用KEYTRUDA，其中大多數沒有發生任何單一不良反應。

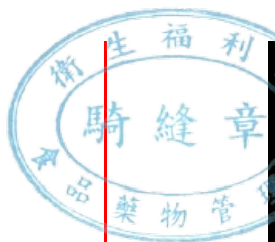
48%的病人因不良反應而暫停使用KEYTRUDA。最常見($\geq 2\%$)導致暫停使用

KEYTRUDA的不良反應為COVID-19 (6.6%)、貧血(5.1%)、腹瀉(4.4%)、ALT升高(4.2%)、SARS-CoV-2 檢測呈陽性(3.8%)、中性球減少(3.6%)、AST升高(2.8%)、中性白血球減少(2.7%)、發燒(2.3%)、泌尿道感染(2.1%)和血小板減少(2.1%)。

表 40和表 41分別摘要了 KEYNOTE-A18 試驗中接受 KEYTRUDA 治療之病人所發生的不良反應和實驗室檢驗異常。

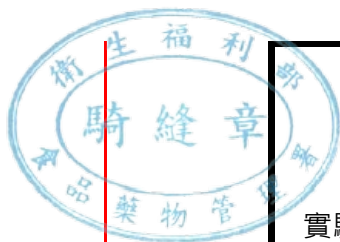
表40：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應 (試驗KEYNOTE-A18)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 及 每6周一次400毫克 併用同步化學放射療法 n=528		安慰劑 併用同步化學放射療法 n=530	
	所有等級* (%)	3-4級 (%)	所有等級* (%)	3-4級 (%)
胃腸道				
噁心	61	1.5	64	1.9
腹瀉	57	5	56	4.7
嘔吐	30	0.9	33	1.3
便秘	22	0.2	23	0.4
腹痛	15	0.9	15	1.3
全身性				



疲勞 [†]	35	1.1	33	1.3
發燒	16	0.9	15	0.8
感染				
泌尿道感染 [‡]	29	4.4	32	3.4
COVID-19	11	0	10	0.6
內分泌				
甲狀腺低下 [§]	23	0.6	7	0
甲狀腺亢進	12	0.4	2.8	0
代謝與營養				
食慾降低	18	0.6	20	0.4
檢查發現				
體重減輕	16	1.7	15	0.6
腎臟與泌尿系統				
排尿困難	15	0.2	14	0
皮膚與皮下組織				
皮疹 [¶]	15	1.1	9	0.2
神經系統				
頭痛	13	0.2	14	0.2
骨骼肌肉與結締組織				
關節痛	12	0.4	12	0
* 依據NCI CTCAE v5.0進行分級 [†] 包含虛弱、疲倦 [‡] 包含泌尿道感染、綠膿桿菌性尿道感染、急性腎盂腎炎、膀胱炎、大腸桿菌性尿道感染 [§] 包括甲狀腺機能低下、自體免疫性甲狀腺機能低下 [¶] 包括多形性紅斑、皮膚炎、藥物疹、濕疹、皮疹、皮膚剝落、大皰性皮膚炎 (dermatitis bullous)、班丘疹、扁平苔蘚、汗疱疹、痤瘡樣皮膚炎				

表41：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-A18)



實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 及 每6週一次400毫克 併用同步化學放射療法		安慰劑 併用同步化學放射療法	
	所有等級† (%)	3-4級 (%)	所有等級† (%)	3-4級 (%)
血液學				
淋巴球減少	99	97	99	94
白血球減少	96	51	95	51
貧血	86	26	84	25
嗜中性白血球減少	79	35	78	36
血小板減少	65	8	64	7
化學				
低血鎂	61	3.5	64	3.3
ALT升高	54	3.8	50	1.5
低血鈉	52	4.2	50	3.4
AST升高	52	2.7	43	1.5
低血鉀	44	13	40	12
低血鈣	41	4.6	41	5
肌酸酐升高	40	4.9	41	4.4
白蛋白減少	34	1.7	34	1.5
ALP上升	34	0.6	32	0.2
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA同步化學放射療法(範圍：521 至527人)以及安慰劑合併化療(範圍：520至 527人) † 依據NCI CTCAE v5.0進行分級				

持續性、復發或轉移性子宮頸癌

一項收錄先前未曾使用化學療法治療(除了同時使用做為放射增敏劑之外)之持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人的多中心、隨機(1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-826)評估KEYTRUDA與paclitaxel加cisplatin或paclitaxel加carboplatin併用，並合併



或不合併使用bevacizumab的安全性[參見臨床試驗資料(12.12)]。該試驗共收納616位為病人(不論是否表現PD-L1)，其中307位病人接受每三周一次KEYTRUDA 200毫克併用化療，並合併或不合併使用bevacizumab。另外309人接受每三周一次安慰劑併用化療，並合併或不合併使用bevacizumab。

KEYTRUDA的中位曝藥數時間為9.9個月(1天~26個月)。

接受KEYTRUDA併用化療，並合併或不合併使用bevacizumab的病人中有4.6%發生致命死的不良反應，包含三位出血，兩位敗血症，兩位不明原因，一位急性心肌梗塞，一位自體免疫性腦炎，一位心跳停止，一位腦血管事件，一位大腿骨折併手術中肺栓塞，一位腸穿孔，一位骨盆腔發炎。

接受KEYTRUDA併用化療，並合併或不合併使用bevacizumab的病人中50%發生嚴重不良反應。發生率超過3%的嚴重不良反應包含嗜中性白血球低下發燒(6.8%)，泌尿道感染(5.2%)，貧血(4.6%)，急性腎損傷(3.3%)及敗血症(3.3%)。

15%病人因不良反應而停止使用KEYTRUDA。最常見($\geq 1\%$)導致永久停用KEYTRUDA的不良反應是腸炎(1%)。

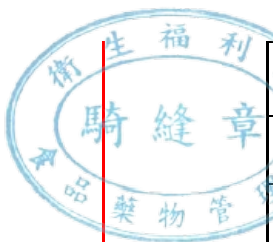
66%病人因不良反應而暫停使用KEYTRUDA。最常見($\geq 2\%$)導致暫停使用KEYTRUDA的不良反應或實驗室檢驗異常是包括血小板低下(15%)，嗜中性白血球低下(14%)，貧血(11%)，ALT升高(6%)，白血球低下(5%)，疲勞(4.2%)，泌尿道感染(3.6%)，AST升高(3.3%)，發燒(3.3%)，腹瀉(2.6%)，急性腎損傷(2.6%)，肌酸酐升高(2.6%)，腸炎(2.3%)，食慾降低(2%)及咳嗽(2%)。

使用KEYTRUDA合併化療與bevacizumab的196位受試者，最常見的不良反應($\geq 20\%$)為周邊神經病變(62%)，禿頭(58%)，貧血(55%)，疲勞(53%)，噁心(41%)，嗜中性白血球低下(41%)，腹瀉(39%)，高血壓(35%)，血小板低下(35%)，便秘(31%)，關節痛(31%)，嘔吐(30%)，泌尿道感染(27%)，皮疹(26%)，白血球低下(24%)，甲狀腺功能低下(22%)及食慾降低(21%)。

表42與43分別摘列了試驗KEYNOTE-826中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常

表 42 在接受KEYTRUDA治療的子宮頸癌病人中，發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應 (試驗KEYNOTE-826)

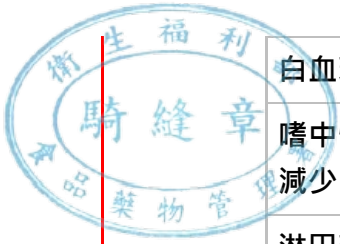
不良反應	KEYTRUDA每3週一次200毫克 併用化療* 合併或不合併bevacizumab n=307		安慰劑 併用化療* 合併或不合併bevacizumab n=309	
	所有等級 [†] (%)	3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	3-4級 (%)
神經系統				
周邊神經病變 [†]	58	4.2	57	6
皮膚與皮下組織				
禿頭	56	0	58	0



皮疹 [§]	22	3.6	15	0.3
全身性				
疲勞 [¶]	47	7	46	6
胃腸道				
噁心	40	2	44	1.6
腹瀉	36	2	30	2.6
便秘	28	0.3	33	1
嘔吐	26	2.6	27	1.9
骨骼肌肉與結締組織				
關節痛	27	0.7	26	1.3
血管				
高血壓	24	9	23	11
傳染與感染				
泌尿道感染	24	9	26	8
* 化療 (paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and carboplatin) † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包含周邊神經病變，周邊感覺神經病變，周邊運動神經病變，周邊運動感覺神經病變，感覺異常 § 包括皮疹、斑丘疹、紅疹、斑疹、丘疹、癢疹、膿皰疹 ¶ 包括虛弱、疲倦				

表 43 在接受KEYTRUDA治療的子宮頸癌病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-826)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA每3週一次200毫克 併用化療 [†] 合併或不合併 bevacizumab n=307		安慰劑 併用化療 [†] 合併或不合併 bevacizumab n=309	
	所有等級 [‡] (%)	3-4級 (%)	所有等級 [‡] (%)	3-4級 (%)
血液學				
貧血	80	35	77	33



白血球減少	76	27	69	19
嗜中性白血球減少	66	39	58	31
淋巴球減少	61	33	56	33
血小板減少	57	19	53	15
化學				
高血糖	51	4.7	46	2.3
低白蛋白血症	46	1.3	38	5
低血鈉	40	14	38	11
ALT升高	40	7	38	6
AST升高	40	6	36	3.0
鹼性磷酸酶升高	38	3.4	40	2.3
低血鈣	37	4.0	31	5
肌酸酐升高	34	5	32	6
低血鉀	29	7	26	7
高血鉀	23	3.7	27	4.7
高血鈣	21	1.0	20	1.3
*各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA合併化療(範圍: 297 至301人)以及安慰劑合併化療(範圍: 299 至 302人)				
† 化療 (paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and carboplatin)				
‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級				

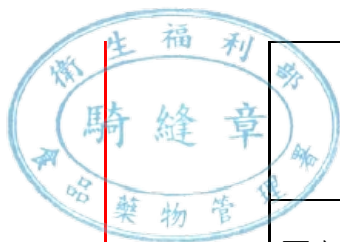
先前接受過治療的復發或轉移性子宮頸癌

在試驗KEYNOTE-158之群組E所收錄的98位子宮頸癌病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為2.9個月(範圍：1天至22.1個月)。患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。

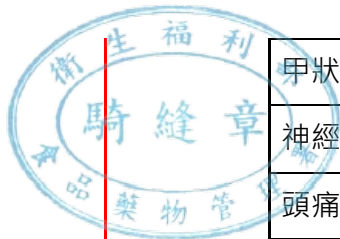
有8%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。有39%接受KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應包括貧血(7%)、癰管(4.1%)、出血(4.1%)、以及感染 [除了UTIs之外] (4.1%)。

在接受KEYTRUDA治療之病人中，發生率至少10%之不良反應的發生率摘列於表44。

表44：在接受KEYTRUDA治療的子宮頸癌病人中，發生率≥10%的不良反應 (試驗KEYNOTE-158)



	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=98	
不良反應	所有等級* (%)	第3 - 4級 (%)
全身性		
疲倦 [†]	43	5
疼痛 [‡]	22	2.0
發燒	19	1.0
周邊水腫 [§]	15	2.0
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [¶]	27	5
胃腸道		
腹瀉 [#]	23	2.0
腹痛 ^p	22	3.1
噁心	19	0
嘔吐	19	1.0
便秘	14	0
代謝與營養		
食慾降低	21	0
血管		
出血 ^β	19	5
傳染和感染		
泌尿道感染(UTI) ^à	18	6
感染(除了UTI之外) ^è	16	4.1
皮膚與皮下組織		
皮疹 ^ð	17	2.0
內分泌		

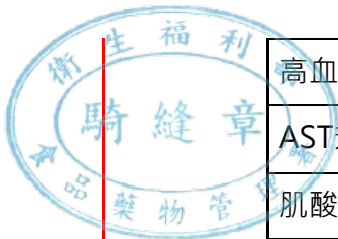


甲狀腺低下	11	0
神經系統		
頭痛	11	2.0
呼吸道、胸腔與縱膈		
呼吸困難	10	1.0
* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 † 包括虛弱、疲倦、嗜睡、身體不適(malaise) ‡ 包括乳房疼痛、癌症疼痛、不悅異常感(dysesthesia)、排尿疼痛、耳朵痛、牙齦疼痛、腹股溝疼痛、淋巴結疼痛、口咽疼痛、疼痛、皮膚痛、骨盆痛、神經根疼痛、造口部位疼痛、牙痛 § 包括周邊水腫、周邊腫脹 ¶ 包括關節痛、背痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、肌炎、頸部痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛 # 包括結腸炎、腹瀉、腸胃炎 ♣ 包括腹部不適、腹脹、腹痛、下腹痛、上腹痛 β 包括流鼻血、血尿、咳血、血崩、直腸出血、子宮出血、陰道出血 à 包括細菌性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、泌尿道感染、細菌性尿道感染、綠膿桿菌性尿道感染、泌尿道敗血症 è 包括蜂窩性組織炎、困難梭菌感染、器械相關感染、膿胸、丹毒、疱疹病毒感染、腫瘤感染、感染、流行性感冒、下呼吸道充血、肺部感染、口腔念珠菌病、口腔黴菌感染、骨髓炎、綠膿桿菌感染、呼吸道感染、牙齒膿腫、上呼吸道感染、子宮膿腫、外陰陰道念珠菌病 ð 包括皮膚炎、藥疹、濕疹、紅斑、掌蹠紅斑觸痛症候群、皮疹、泛發性皮疹、斑丘疹		

在接受KEYTRUDA治療之病人中，發生率至少為20%之實驗室檢驗異常的發生率摘列於表45。

表45：在接受KEYTRUDA治療的子宮頸癌病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-158)

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
實驗室檢驗*	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
低白蛋白血症	44	5
鹼性磷酸酶升高	42	2.6
低血鈉	38	13



高血糖	38	1.3
AST升高	34	3.9
肌酸酐升高	32	5
低血鈣	27	0
ALT升高	21	3.9
低血鉀	20	6
血液學		
貧血	54	24
淋巴球減少	47	9
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA (範圍：76至79位病人) † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級		

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率 $\geq 10\%$ 的其他實驗室檢驗異常包括低磷酸鹽血症(所有等級19%；第3-4級6%)、INR升高(所有等級19%；第3-4級0%)、高血鈣(所有等級14%；第3-4級2.6%)、血小板減少(所有等級14%；第3-4級1.3%)、活化部份凝血活酶時間(所有等級14%；第3-4級0%)、低血糖(所有等級13%；第3-4級1.3%)、白血球減少(所有等級13%；第3-4級2.6%)、以及高血鉀(所有等級13%；第3-4級1.3%)。

腎細胞癌 (RCC)

與axitinib併用，做為晚期腎細胞癌的第一線治療藥物(KEYNOTE-426)。

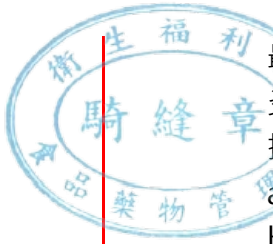
試驗KEYNOTE-426評估了先前未接受過治療之腎細胞癌病人接受KEYTRUDA和axitinib合併治療的安全性。患有須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病或嚴重自體免疫疾病(不含第1型糖尿病、白斑、Sjogren's syndrome、穩定使用賀爾蒙補充治療的甲狀腺機能低下)的病人都被排除於試驗之外。病人接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次靜脈輸注合併axitinib 5毫克每天口服兩次的治療或sunitinib 50毫克每天一次、持續4週後停藥2週的治療。接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的中位曝藥時間為10.4個月(範圍：1天至21.2個月)。

研究對象的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：30至89歲)、有40%為65歲(含)以上、71%男性、80%白人、15%亞洲人、80%病人的Karnofsky Performance Status (KPS)為90-100、20%病人的KPS為70-80。

3.3%接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人發生致命的不良反應，包含3例心搏停止、2例肺栓塞、以及各1例的心臟衰竭、死因不明、重症肌無力、心肌炎、Fournier's壞疽、漿細胞骨髓瘤、肋膜積液、肺炎(pneumonitis)與呼吸衰竭。

40%接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人發生嚴重不良反應，發生率 $\geq 1\%$ 的嚴重不良反應包括：肝毒性(7%)、腹瀉(4.2%)、急性腎損傷(2.3%)、脫水(1%)與肺炎(pneumonitis)(1%)。

31%接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人因不良反應而永久停用KEYTRUDA或axitinib，包括13%僅停用KEYTRUDA、包括13%僅停用axitinib與8%停用兩種藥品。



最常($\geq 1\%$)導致永久停用一種或兩種藥品的不良反應包括：肝毒性(13%)、腹瀉/結腸炎(1.9%)、急性腎損傷(1.6%)與腦中風(1.2%)。

排除因輸注相關反應造成的KEYTRUDA暫時性給藥中斷，有76%接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人因不良反應而中斷治療或降低劑量，包括50%病人中斷KEYTRUDA治療、64%病人中斷axitinib治療與22%病人降低axitinib劑量。最常($\geq 10\%$)導致中斷KEYTRUDA治療的不良反應為肝毒性(14%)和腹瀉(11%)；最常($\geq 10\%$)導致中斷axitinib治療或降低axitinib劑量的不良反應為肝毒性(21%)、腹瀉(19%)和高血壓(18%)。

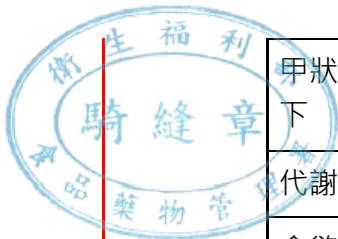
接受KEYTRUDA與axitinib合併治療最常見($\geq 20\%$)的不良反應為腹瀉、疲倦/虛弱、高血壓、甲狀腺機能低下、食慾減退、肝毒性、掌蹠紅斑觸痛症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、噁心、口腔炎/黏膜發炎、發聲障礙、皮疹、咳嗽及便秘。

27%接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人因免疫媒介性不良反應接受劑量 $\geq$ 每日口服40毫克prednisone或等效藥物的類固醇治療。

在試驗KEYNOTE-426中接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人中，發生率至少為20%之不良反應與實驗室檢驗異常的發生率分別摘列於表46與表47。

表46：在接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人中，發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應 (試驗KEYNOTE-426)

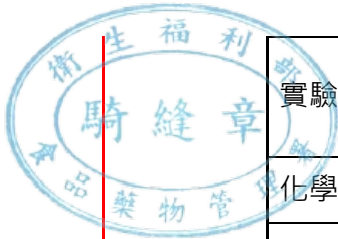
	KEYTRUDA 每3週一次200毫克與axitinib N=429		Sunitinib n=425	
不良反應	所有等級* (%)	第3 - 4級 (%)	所有等級 (%)	第3 - 4級 (%)
胃腸道				
腹瀉 [†]	56	11	45	5
噁心	28	0.9	32	0.9
便秘	21	0	15	0.2
全身性				
疲倦/虛弱	52	5	51	10
血管				
高血壓 [†]	48	24	48	20
肝膽				
肝毒性 [§]	39	20	25	4.9
內分泌				



甲狀腺機能低下	35	0.2	32	0.2
代謝與營養				
食慾降低	30	2.8	29	0.7
皮膚與皮下組織				
掌蹠紅斑觸痛症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	28	5	40	3.8
口腔炎/黏膜發炎	27	1.6	41	4
皮疹 ^{††}	25	1.4	21	0.7
呼吸道、胸腔與縱膈				
發聲障礙	25	0.2	3.3	0
咳嗽	21	0.2	14	0.5
* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級 † 包括腹瀉、結腸炎、小腸結腸炎、腸胃炎、腸炎、出血性小腸結腸炎 ‡ 包括高血壓、血壓升高、高血壓危象(hypertensive crisis)、不穩定高血壓(labile hypertension) § 包括ALT升高、AST升高、自體免疫性肝炎、血中膽紅素升高、藥物導致肝傷害 (drug-induced liver injury)、肝臟酵素升高、肝功能異常、肝炎、猛爆性肝炎、肝細胞傷害、肝毒性、高膽紅素血症、免疫媒介性肝炎、肝功能檢驗結果升高、肝臟傷害、轉胺酶升高 †† 包括皮疹、蝴蝶斑 (butterfly rash)、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、異位性皮膚炎、大皰性皮膚炎 (dermatitis bullous)、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、生殖器皮疹、紅斑、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、脂漏性皮膚炎、皮膚變色、皮膚剝落、會陰皮疹				

表47：在接受KEYTRUDA與axitinib合併治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-426)

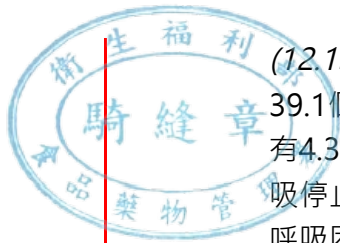
	KEYTRUDA 每3週一次200毫克與axitinib	Sunitinib
--	---------------------------------	-----------



實驗室檢驗*	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
化學				
高血糖	62	9	54	3.2
ALT升高	60	20	44	5
AST升高	57	13	56	5
肌酸酐升高	43	4.3	40	2.4
低血鈉	35	8	29	8
高血鉀	34	6	22	1.7
低白蛋白血症	32	0.5	34	1.7
高血鈣	27	0.7	15	1.9
低血磷	26	6	49	17
鹼性磷酸酶升高	26	1.7	30	2.7
低血鈣 [‡]	22	0.2	29	0.7
血膽紅素增加	22	2.1	21	1.9
活化部分凝血活酶時間延長 [§]	22	1.2	14	0
血液學				
淋巴球減少	33	11	46	8
貧血	29	2.1	65	8
血小板減少	27	1.4	78	14
* 各項檢驗中的發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為基礎：KEYTRUDA/axitinib組(範圍：342至425位病人)。 † 依據NCI CTCAE v4.03進行分級 ‡ 依據albumin校正 § 兩位發生第3級活化部分凝血活酶時間延長病人也通報發生肝毒性不良反應。				

與lenvatinib併用，做為晚期腎細胞癌的第一線治療藥物(KEYNOTE-581)。

試驗KEYNOTE-581曾評估KEYTRUDA的安全性，在這項試驗中，晚期腎細胞癌(RCC)病人於隨機分組(1:1:1)後分別接受下列其中一種療法的治療：每3週一次以30分鐘的時間靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克，合併每日一次口服lenvatinib 20毫克(n=352)；每日一次口服lenvatinib 18毫克，合併每日一次口服everolimus 5毫克(n=355)；或每日一次口服sunitinib 50毫克，連續4週後，停藥2週(n=340) [參見臨床試驗資料]



(12.13)]。KEYTRUDA合併lenvatinib研究治療的中位持續時間為17個月(範圍：0.07至39.1個月)。KEYTRUDA的中位曝藥時間為15.1個月(範圍：0.03至29.6個月)。

有4.3%使用KEYTRUDA合併lenvatinib治療的病人發生致命性不良反應，包括心跳呼吸停止(0.9%)敗血症 (0.9%)，以及各1例 (0.3%) 的心律不整、自體免疫性肝炎、呼吸困難、高血壓危象、血中肌酸酐升高、多重器官功能障礙症候群、肌無力症候群、心肌炎、腎炎、肺炎、動脈瘤破裂以及蜘蛛膜下腔出血。

有51%接受KEYTRUDA與lenvatinib治療的病人發生嚴重不良反應。有≥2%之病人發生的嚴重不良反應為出血事件(5%)、腹瀉(4%)、高血壓(3%)、心肌梗塞(3%)、肺炎(pneumonitis) (3%)、嘔吐(3%)、急性腎損傷(2%)、腎上腺功能不全(2%)、呼吸困難(2%)、以及肺炎(pneumonia) (2%)。

有37%的病人因不良反應而導致停用KEYTRUDA、與lenvatinib或兩者藥物，其中有29%為停用KEYTRUDA治療，有26%為停用lenvatinib治療，有13%為停用兩者藥物。導致永久停用KEYTRUDA、lenvatinib或合併用藥的最常見的不良反應

(≥2%)，包括肺炎(pneumonitis) (3%)、心肌梗塞 (3%)、肝毒性 (3%)、急性腎損傷 (3%)、皮疹 (3%) 和腹瀉 (2%)。

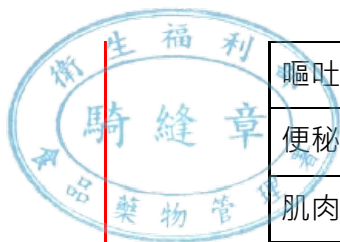
有78%的病人因發生不良反應而中斷投予KEYTRUDA、lenvatinib或這兩種藥物；有55%的病人中斷使用KEYTRUDA，39%的病人中斷使用兩種藥物。最常導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應(≥3%)為：腹瀉(10%)、肝毒性 (8%)、疲倦(7%)、脂肪酶升高(5%)、澱粉酶升高(4.0%)、肌肉骨骼疼痛(3.0%)、高血壓(3.0%)、皮疹(3.0%)、急性腎損傷(3%)及食慾降低(3.0%)。

15%接受KEYTRUDA與lenvatinib併用治療的病人，因免疫媒介性不良反應而接受相當於每天≥40毫克的口服prednisone。

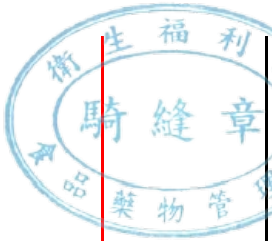
在試驗KEYNOTE-581中所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表48與49。

表48：在接受KEYTRUDA與Lenvatinib治療的病人中，發生率≥20%的不良反應 (試驗KEYNOTE-581)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 合併Lenvatinib N=352		Sunitinib 50毫克 N=340	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身				
疲倦*	63	9	56	8
胃腸道				
腹瀉 [†]	62	10	50	6
口炎 [‡]	43	2	43	2
噁心	36	3	33	1
腹痛 [§]	27	2	18	1



嘔吐	26	3	20	1
便秘	25	1	19	0
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛 [†]	58	4	41	3
內分泌				
甲狀腺機能低下 [#]	57	1	32	0
血管				
高血壓 ^p	56	29	43	20
出血事件 ^β	27	5	26	4
代謝				
食慾降低 ^à	41	4	31	1
皮膚與皮下組織				
皮疹 ^è	37	5	17	1
掌蹠紅斑觸痛症候群 ^ð	29	4	38	4
檢查發現				
體重減輕	30	8	9	0.3
呼吸道、胸腔與縱膈				
發聲困難	30	0	4	0
腎臟與泌尿系統				
蛋白尿 ^ø	30	8	13	3
急性腎損傷 ^ý	21	5	16	2
肝膽系統				
肝毒性 [£]	25	9	21	5
神經系統				
頭痛	23	1	16	1
* 包括虛弱、疲倦、嗜睡、不適 † 包括腹瀉、胃腸炎				



‡ 包括口瘡性潰瘍、牙齦疼痛、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔不適、口腔黏膜起水皰、口腔疼痛、口咽疼痛、咽喉發炎、口炎

§ 包括腹部不適、腹痛、腹部僵硬、腹部觸痛、上腹不適、下腹痛、上腹痛

¶ 包括關節痛、關節炎、背痛、骨骼疼痛、乳房疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉疼痛、頸部疼痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛、顎骨疼痛

包括甲狀腺機能低下、血中促甲狀腺激素升高、繼發性甲狀腺機能低下

♣ 包括原發性高血壓、血壓升高、舒張壓升高、高血壓、高血壓危象、高血壓性視網膜病變、血壓不穩定

β 包括所有的出血相關部位。在任一治療組中有1位或更多位受試者發生的出血相關部位包括肛門出血、動脈瘤破裂、血泡、失血性貧血、尿中帶血、導管部位血腫、腦部微出血、結膜出血、挫傷、出血性腹瀉、瀰漫性血管內凝血、瘀斑 (ecchymosis)、鼻出血、眼睛出血、胃出血、出血性胃炎、牙齦出血、尿道出血、血胸、吐血、血腫、血便、血尿、咳血、痔瘡出血、瘀傷傾向升高、注射部位血腫、注射部位出血、腹內出血、下胃腸道出血、Mallory-Weiss症候群、黑便、瘀斑 (petechiae)、直腸出血、腎臟出血、後腹腔出血、小腸出血、指甲下線狀出血、皮下血腫、硬腦膜下血腫、蜘蛛膜下腔出血、血栓性血小板減少性紫斑、腫瘤出血、創傷性血腫、上胃腸道出血

à 包括食慾下降，易有飽足感

è 包括生殖器皮疹、輸液部位皮疹、陰莖皮疹、會陰皮疹、皮疹、紅斑皮疹、黃斑皮疹、斑丘疹、皮膚、瘙癢皮疹、膿皰疹

δ 包括手掌紅斑、掌蹠紅斑感覺異常綜合徵、足蹠紅斑

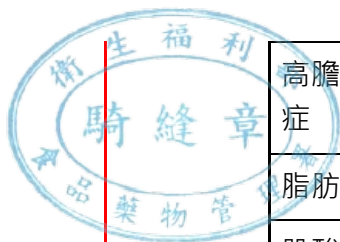
ø 包括血紅蛋白尿、腎病病症候群、蛋白尿

ý 包括急性腎損傷、氮質血症、血中肌酸酐升高、肌酐腎清除率降低、高肌酐血症、腎功能衰竭、腎損害、少尿、腎絲球濾過率降低和腎病毒性

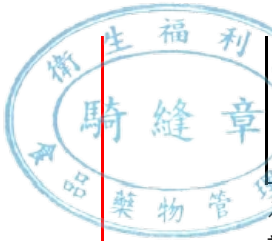
£ 包括丙氨酸轉氨酶升高、天冬氨酸轉氨酶升高、血膽紅素升高、藥物性肝損傷、肝臟酵素酶升高、肝功能衰竭、肝功能異常、肝細胞損傷、肝毒性、高膽紅素血症、高轉氨酶血症、免疫介導的肝炎、肝功能檢查升高、肝損傷，轉氨酶升高，γ-谷氨酰轉移酶升高

表49：在接受KEYTRUDA與Lenvatinib治療的病人中，發生率≥20% (所有等級)且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-581)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 合併Lenvatinib		Sunitinib 50毫克	
	所有等級 % [†]	第3-4級 % [†]	所有等級 % [†]	第3-4級 % [†]
化學				
高三酸甘油 脂血症	80	15	71	15



高膽固醇血症	64	5	43	1
脂肪酶升高	61	34	59	28
肌酸酐升高	61	5	61	2
澱粉酶升高	59	17	41	9
AST升高	58	7	57	3
高血糖	55	7	48	3
ALT升高	52	7	49	4
高血鉀	44	9	28	6
低血糖	44	2	27	1
低血鈉	41	12	28	9
白蛋白降低	34	0.3	22	0
鹼性磷酸鹽升高	32	4	32	1
低血鈣	30	2	22	1
低磷酸鹽血症	29	7	50	8
低血鎂	25	2	15	3
肌酸磷酸激酶升高	24	6	36	5
高血鎂	23	2	22	3
高血鈣	21	1	11	1
血液學				
淋巴球減少	54	9	66	15
血小板減少	39	2	73	13
貧血	38	3	66	8
白血球減少	34	1	77	8
嗜中性白血球減少	31	4	72	16
* 較基礎期升高至少1級				



† 各項參數的實驗室檢驗異常發生率是以有基礎期檢驗值且至少有一次基礎期後實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA/lenvatinib (範圍：343至349位病人) 與sunitinib (範圍：329至335位病人)

腎細胞癌的輔助治療

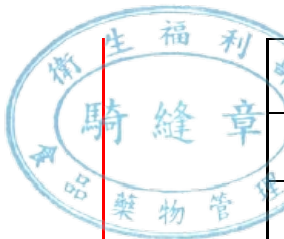
試驗KEYNOTE-564曾針對已接受腎切除術或腎臟及轉移病灶切除的腎細胞癌病人評估單獨使用KEYTRUDA的安全性。試驗KEYNOTE-564是一項針對984位已接受腎切除術的腎細胞癌病人使用每3週一次靜脈輸注200毫克的KEYTRUDA(n=488)或安慰劑(n=496)治療最長達一年的隨機分組(1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗[參見臨床試驗資料(12.13)]。KEYTRUDA的中位曝藥時間為11.1個月(範圍：1天至14.3個月)。患有活動性自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於這項試驗之外。

有20%接受KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反應，發生率 $\geq 1\%$ 的嚴重不良反應包括：急性腎損傷、腎上腺功能不全、肺炎(pneumonia)、結腸炎、糖尿病酮酸中毒(各1%)。有0.2%接受KEYTRUDA治療的病人發生致命性不良反應，包括1位病人發生肺炎(pneumonia)。

有21%接受KEYTRUDA治療的病人因發生不良反應而永久停藥；最常見($\geq 1\%$)的原因為ALT升高(1.6%)、結腸炎(1%)、以及腎上腺功能不全(1%)。有26%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見($\geq 1\%$)的原因為AST升高(2.3%)、關節痛(1.6%)、甲狀腺機能低下(1.6%)、腹瀉(1.4%)、ALT升高(1.4%)、疲倦(1.4%)、皮疹、食慾降低及嘔吐(各1%)。表50和表51分別摘列了KEYNOTE-564中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表50：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的特定*不良反應 (試驗KEYNOTE-564)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=488		安慰劑 n=496	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛 [‡]	41	1.2	36	0.6
全身				
疲倦 [§]	30	1.0	24	0
皮膚與皮下組織				
皮疹 ^{††}	26	1.2	13	0.4
搔癢	23	0.2	13	0
胃腸道				



腹瀉 [#]	25	1.6	22	0.2
噁心	16	0.4	10	0
腹痛 ^p	11	0.4	13	0.2
內分泌				
甲狀腺機能低下	21	0.2	4	0
甲狀腺機能亢進	12	0.2	0.2	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽 ^β	16	0	10	0
神經系統				
頭痛 ^à	15	0.2	13	0
肝膽				
肝毒性 ^è	14	3.7	7	0.6
腎臟與泌尿系統				
急性腎損傷 ^δ	13	1.2	10	0.2
* 發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑組的不良反應 † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括關節痛、背痛、肌痛、骨骼疼痛、關節炎、四肢疼痛、頸部疼痛、肌肉骨骼痛、肌肉骨骼僵硬、脊椎痛、肌肉骨骼胸痛、骨痛、肌肉骨骼不適 § 包括疲倦、虛弱 ¶ 包括皮疹、斑丘疹、丘疹、皮膚剝落、扁平苔蘚、紅斑、濕疹、斑疹、痤瘡樣皮膚炎、皮膚炎、癢疹、史蒂文斯-強生症候群、乾裂性濕疹、掌蹠紅斑觸痛症候群 # 包括腹瀉、結腸炎、小腸結腸炎、頻繁排便、腸炎 p 包括腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部不適、胃腸痛 β 包括上呼吸道咳嗽症候群、咳嗽有痰、咳嗽 à 包括緊張性頭痛、頭痛、竇性頭痛、預兆偏頭痛 è 包括丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高、血中膽紅素升高、藥物導致肝傷害 (drug-induced liver injury)、肝臟酵素升高、肝功能異常、肝細胞傷害、肝毒性、高膽紅素血症、免疫媒介性肝炎、肝功能檢驗結果升高、轉氨酶升高、γ-麩胺轉酸酶升高、結合型膽紅素升高 δ 包括急性腎損傷、血液肌肝酸升高、腎衰竭、腎功能不全、少尿、腎絲球濾過率降低、腎病變				

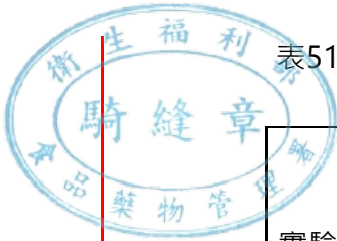


表51：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-564)

實驗室檢驗 [†]	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		安慰劑	
	所有等級 [‡] %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
化學				
血糖升高	48	8	45	4.5
肌酸酐升高	40	1.1	28	0.2
INR升高	27	0.9	20	0.8
低血鈉	21	3.3	13	1.9
ALT升高	20	3.8	11	0.2
血液學				
貧血	28	0.5	20	0.4
* 發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑組的實驗室檢驗異常 † 各項檢驗中之發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為基礎：KEYTRUDA組(範圍：440至449位病人)，安慰劑組(範圍：461至469位病人)；INR升高：KEYTRUDA組n=228，安慰劑組n=254。 ‡ 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				

子宮內膜癌

與carboplatin及paclitaxel併用 (KEYNOTE-868)

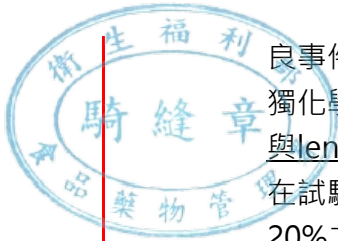
KEYTRUDA 與化療(paclitaxel and carboplatin)併用治療的安全性在KEYNOTE 868試驗中進行觀察，該試驗是一項隨機分組 (1:1)、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，收納了患有晚期或復發子宮內膜癌的病人[參見臨床試驗資料 (12.13)]。總共759名病人接受每3週200毫克的KEYTRUDA和6個療程的化療，隨後每6週400毫克的KEYTRUDA治療14個療程(n=382)，或者接受安慰劑和6個療程的化療，隨後接受安慰劑治療14個療程(n=377)。接受KEYTRUDA治療的藥物曝露中位數為5.6個月(範圍：1天至24.0個月)。

接受KEYTRUDA與化療併用治療的病人中，嚴重不良反應發生率為35%，而接受安慰劑與化療併用治療的病人中為19%。

接受KEYTRUDA與化療組合治療的病人中，致命不良反應發生率為1.6%，包括COVID-19 (0.5%)和心臟停止(0.3%)。

有14%的病人因不良反應停止使用KEYTRUDA。接受KEYTRUDA與化療併用治療的病人中，需降低化療劑量的比例為29%，而接受安慰劑與化療併用治療的病人中為23%。在兩組之間，在化療的停止或中斷方面沒有臨床意義上的差異。

在接受KEYTRUDA合併化學療法(paclitaxel及carboplatin)的子宮內膜癌病人中，其不



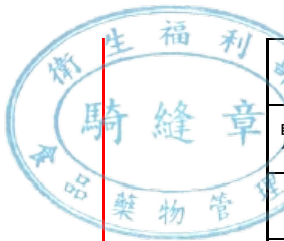
不良事件除皮疹外(33% [所有等級]；2.9% [第3-4 級]) 外，於單獨使用KEYTRUDA或單獨化學療法時觀察到的不良事件大致相似。

與lenvatinib併用 (KEYNOTE-775 和 KEYNOTE-146)

在試驗KEYNOTE-775中接受KEYTRUDA與lenvatinib治療的病人中，發生率至少為20%之不良事件摘列於表52。在試驗KEYNOTE-146中接受KEYTRUDA合併lenvatinib治療之子宮內膜癌病人所發生的不良事件和試驗KEYNOTE-775中之病人所發生的不良事件大致相同。

表52：在接受KEYTRUDA與Lenvatinib治療之病人中的發生率 $\geq 20\%$ 且高於接受Doxorubicin或Paclitaxel治療之病人中之發生率(治療組間差異 $\geq 5\%$ [所有等級]或 $\geq 2\%$ [第3-4級])的不良事件(試驗KEYNOTE-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorubicin或paclitaxel n=388	
不良事件*	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
血管疾患				
高血壓	64	37.9	5.2	2.3
內分泌疾患				
甲狀腺機能低下	57	1.2	0.8	0
胃腸道疾患				
腹瀉	54	8	20	2.1
噁心	50	3.4	46	1.3
嘔吐	37	2.7	21	2.3
腹痛	20	2.5	14	1.3
代謝與營養疾患				
食慾降低	45	8 [‡]	21	0.5
檢查發現				
體重減輕	34	10	6	0.3
ALT升高	21	4.6	5	0.8
全身性疾患與投藥部位症狀				
疲倦	33	5	28	3.1
虛弱	24	6	24	3.9
骨骼與結締組織疾患				



關節痛	31	1.7	8	0
腎臟與泌尿系統疾患				
蛋白尿	29	5	2.8	0.3
感染				
尿道感染	26	3.9	10	1.0
神經系統疾患				
頭痛	25	0.5	9	0.3
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
發聲困難	23	0	0.5	0
皮膚與皮下組織疾患				
掌蹠紅斑觸痛症候群	21	2.7	0.8	0
* 研究治療的中位持續時間為7.6個月(範圍：1天至26.8個月)。KEYTRUDA的中位曝藥時間為6.9個月(範圍：1天至25.8個月)，化學治療則為3.4個月(範圍：1天至25.8個月)。 † 依據NCI CTCAE v4.03進行分級 ‡ 有1例第5級反應的報告(0.2%)。				

有30%的病人因發生不良事件(第1-4級)而停用KEYTRUDA、lenvatinib或這兩種藥物；有15%停用KEYTRUDA，有11%停用這兩種藥物。最常導致停用KEYTRUDA的不良事件為腹瀉、ALT升高及腸阻塞(各1.0%)。關於停用lenvatinib方面的資訊，請參閱lenvatinib的處方資訊。

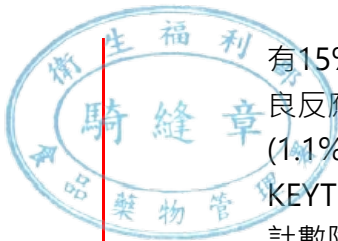
有69%的病人因發生不良事件而中斷使用KEYTRUDA、lenvatinib或這兩種藥物；有50%中斷使用KEYTRUDA，有31%中斷使用這兩種藥物。最常導致中斷使用KEYTRUDA的不良事件($\geq 2\%$)為腹瀉(8%)、ALT升高(3.9%)、高血壓(3.4%)、AST升高(3.2%)、食慾降低(2.2%)、疲倦(2.2%)、尿道感染(2.2%)、蛋白尿(2.0%)及虛弱(2.0%)。關於中斷使用lenvatinib方面的資訊，請參閱lenvatinib的處方資訊。

食道癌

局部晚期無法切除或轉移性食道癌/胃食道接合部癌的第一線治療

試驗KEYNOTE-590 (一項多中心、雙盲、隨機分組(1:1)、安慰劑對照試驗)曾針對無法經手術切除或化學放射性治療的轉移性或局部晚期食道癌與胃食道接合部癌(胃接合部上方1-5公分的腫瘤)病人評估使用KEYTRUDA合併cisplatin及FU化學療法做為第一線治療藥物的安全性[參見臨床試驗資料(12.15)]。共有740位病人分別接受每3週一次KEYTRUDA 200毫克($n=370$)或安慰劑($n=370$)治療最多35個週期，兩組都合併使用6個週期的cisplatin及最多35個週期的FU治療。

KEYTRUDA合併治療組的中位曝藥時間為5.7個月(範圍：1天至26個月)，化學治療組則為5.1個月(範圍：3天至27個月)。



有15%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應($\geq 1\%$)為肺炎(pneumonitis)(1.6%)、急性腎損傷(1.1%)及肺炎(pneumonia)(1.1%)。有67%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA。最常導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應($\geq 2\%$)為嗜中性白血球減少症(19%)、疲倦/虛弱(8%)、白血球計數降低(5%)、肺炎(pneumonia)(5%)、食慾降低(4.3%)、貧血(3.2%)、血中肌酸酐升高(3.2%)、口炎(3.2%)、全身無力(3.0%)、血小板減少症(3.0%)、肺炎(pneumonitis)(2.7%)、腹瀉(2.4%)、吞嚥困難(2.2%)、以及噁心(2.2%)。表53和表54分別摘列了KEYNOTE-590中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表53：在KEYNOTE-590接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應

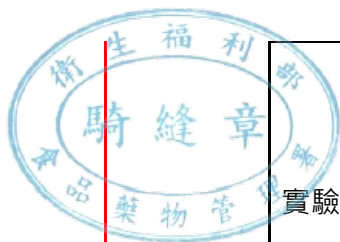
不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Cisplatin FU n=370		安慰劑 Cisplatin FU n=370	
	所有等級* (%)	第3-4級† (%)	所有等級* (%)	第3-4級† (%)
胃腸道				
噁心	67	7	63	7
便秘	40	0	40	0
腹瀉	36	4.1	33	3.2
嘔吐	34	7	32	5
口炎	27	6	26	3.8
代謝與營養				
食慾降低	44	4.1	38	5
全身				
疲倦‡	57	12	46	9
檢查發現				
體重減輕	24	3.0	24	5

* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

† 兩組皆有一位因腹瀉死亡的案例通報

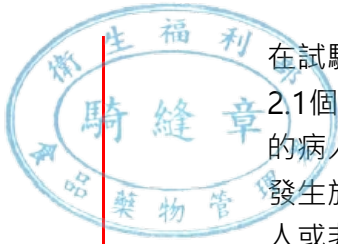
‡ 包括虛弱與疲倦

表54：在接受KEYTRUDA治療的食道癌病人中，發生率 $\geq 20\%$ 且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常 (試驗KEYNOTE-590)



實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Cisplatin FU		化學療法 (Cisplatin加FU)	
	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
血液學				
貧血	83	21	86	24
嗜中性白血球減少症	74	43	71	41
白血球減少症	72	21	73	17
淋巴球減少症	55	22	53	18
血小板減少症	43	5	46	8
化學				
高血糖	56	7	55	6
低血鈉	53	19	54	19
低白蛋白血症	52	2.8	52	2.3
肌酸酐升高	45	2.5	42	2.5
低血鈣	44	3.9	38	2.0
低血磷	37	9	31	10
低血鉀	30	12	34	15
鹼性磷酸酶升高	29	1.9	29	1.7
高血鉀	28	3.6	27	2.6
AST升高	25	4.4	22	2.8
ALT升高	23	3.6	18	1.7
* 各項檢驗異常的發生率是以有基礎期檢驗值且至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA/cisplatin/FU組(範圍：345至365位病人)，安慰劑/cisplatin/FU組(範圍：330至358位病人) † 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				

先前接受過治療的復發性局部晚期或轉移性食道癌



在試驗KEYNOTE-181所收錄的314位食道癌病人中，KEYTRUDA的中位曝露時間為2.1個月(範圍:1天至24.4個月)。患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。

發生於食道癌病人的不良反應和發生於以KEYTRUDA做單一治療的2799個黑色素瘤病人或非小細胞肺癌病人的不良反應大致相同。

三陰性乳癌

高風險早期TNBC的前導性治療與輔助治療

試驗KEYNOTE-522 (一項隨機分組(2:1)、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗)曾針對新診斷、先前未曾接受治療的高風險早期TNBC病人評估KEYTRUDA合併前導性化學治療(carboplatin加paclitaxel，然後投予doxorubicin或epirubicin加cyclophosphamide)，隨後施行外科手術，再繼續單獨使用KEYTRUDA做為輔助治療用藥的安全性。

KEYTRUDA組共有778位病人使用至少1劑KEYTRUDA合併前導性化學治療，然後於手術後使用KEYTRUDA進行輔助治療，安慰劑組則有389位病人使用至少1劑安慰劑合併前導性化學治療，然後於手術後使用安慰劑進行輔助治療[參見臨床試驗資料(12.16)]。

KEYTRUDA 200毫克每3週一次的中位曝藥時間為13.3個月(範圍：1天至21.9個月)。有0.9%接受KEYTRUDA治療的病人發生致命性不良反應，包括腎上腺危象、自體免疫性腦炎、肝炎、感染性肺炎(pneumonia)、發炎性肺炎(pneumonitis)、肺栓塞、以及敗血症伴隨多重器官功能障礙症候群與心肌梗塞各1例。

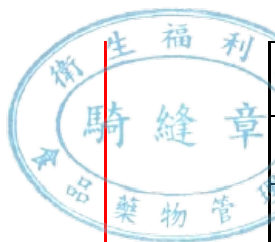
有44%接受KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反應。有≥2%接受KEYTRUDA治療之病人發生的嚴重不良反應包括發燒性嗜中性白血球減少症(15%)、發燒(3.7%)、貧血(2.6%)與嗜中性白血球減少症(2.2%)。

有20%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常見的導致永久停用KEYTRUDA的不良反應(≥1%)為ALT升高(2.7%)、AST升高(1.5%)和皮疹(1%)。有57%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA。最常見的導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應(≥2%)為嗜中性白血球減少症(26%)、血小板減少症(6%)、ALT升高(6%)、AST升高(3.7%)、貧血(3.5%)、皮疹(3.2%)、發燒性嗜中性白血球減少症(2.8%)、白血球減少症(2.8%)、上呼吸道感染(2.6%)、發燒(2.2%)、以及疲倦(2.1%)。

表55和表56分別摘列了KEYNOTE-522中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表55：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%的不良反應(試驗KEYNOTE-522)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 合併化學治療*/KEYTRUDA n=778		安慰劑 合併化學治療*/安慰劑 n=389	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
全身性				



疲倦 [†]	70	8	66	3.9
發燒	28	1.3	19	0.3
胃腸道				
噁心	67	3.7	66	1.8
便秘	42	0	39	0.3
腹瀉	41	3.2	34	1.8
口炎 [§]	34	2.7	29	1
嘔吐	31	2.7	28	1.5
腹痛 ^{††}	24	0.5	23	0.8
皮膚與皮下組織				
脫髮	61	0	58	0
皮疹 [#]	52	5	41	0.5
神經系統				
周邊神經病變 ^p	41	3.3	42	2.3
頭痛	30	0.5	29	1
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	29	0.5	31	0.3
肌痛	20	0.5	19	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽 ^β	26	0.1	24	0
代謝與營養				
食慾降低	23	0.9	17	0.3
精神				
失眠	21	0.5	19	0
* 化學治療：carboplatin加paclitaxel，然後投予doxorubicin或epirubicin加cyclophosphamide † 依據NCI CTCAE v4.0進行分級 ‡ 包括虛弱、疲倦 § 包括口瘡性潰瘍、唇炎、嘴唇疼痛、嘴唇潰瘍、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔黏膜發疹、口腔疼痛、口炎、舌頭起水皰、舌頭潰瘍				



† 包括腹部不適、腹部疼痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛

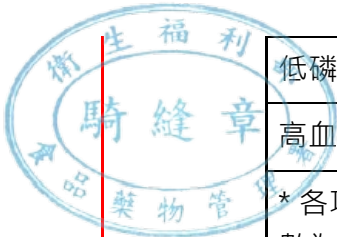
包括皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、泛發性剝落性皮膚炎、藥疹、濕疹、手術切開部位皮疹、注射部位皮疹、皮疹、紅疹、濾泡樣皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、癢疹、膿皰性皮疹、德國麻疹樣皮疹、皮膚剝落、皮膚毒性、毒性皮膚疹、蕁麻疹、血管炎性皮疹、病毒性皮疹

▷ 包括周邊神經病變、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變、周邊感覺神經病變

β 包括咳嗽、咳嗽有痰、上呼吸道咳嗽症候群

表56：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-522)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 合併化學治療 [†] /KEYTRUDA		安慰劑 合併化學治療 [†] /安慰劑	
	所有等級 [‡] %	第3-4級 %	所有等級 [‡] %	第3-4級 %
血液學				
貧血	97	22	96	19
白血球減少	93	41	91	32
嗜中性白血球減少	88	62	89	62
淋巴球減少	80	28	74	22
血小板減少	58	11	57	9
化學				
ALT升高	71	9	69	4.6
AST升高	66	6	58	1.8
高血糖	65	5	62	2.8
鹼性磷酸酶升高	41	1	37	0.8
低血鈉	38	9	28	6
低白蛋白血症	36	1.2	30	1.5
低血鈣	32	3.2	29	4.4
低血鉀	32	6	24	2.8



低磷酸鹽血症	23	6	18	4.5
高血鈣	21	3	24	3.4
* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為計算基礎：KEYTRUDA合併化學治療，然後單獨使用KEYTRUDA治療(範圍：759至777位病人)，以及安慰劑合併化學治療，然後使用安慰劑治療(範圍：378至389位病人)。 † 化學治療：carboplatin加paclitaxel，然後投予doxorubicin或epirubicin加cyclophosphamide ‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級				

局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌

試驗KEYNOTE-355 (一項多中心、雙盲、隨機分組(2:1)的安慰劑對照試驗)曾針對先前未曾使用化學療法治療轉移性疾病的局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC)病人評估KEYTRUDA與paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine加carboplatin併用的安全性[參見臨床試驗資料(12.15)]。共有596位病人(包括34位先進入安全性導入期的病人)接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次合併paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine及carboplatin的治療。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為5.7個月(範圍：1天至33.0個月)。

有2.5%接受KEYTRUDA合併化學療法治療的病人發生致命性不良反應，包括心肺停止(0.7%)與敗血性休克(0.3%)。

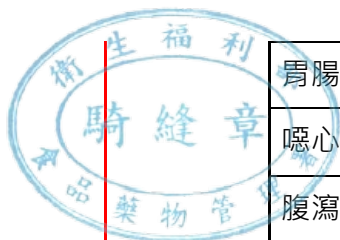
有30%接受KEYTRUDA合併paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine及carboplatin的治療的病人發生嚴重不良反應。有≥2%之病人發生的嚴重不良反應為肺炎(2.9%)、貧血(2.2%)及血小板減少(2%)。

有11%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致永久停用KEYTRUDA的不良反應(≥1%)為ALT升高(2.2%)、AST升高(1.5%)及肺炎(1.2%)。有50%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA。最常導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應(≥2%)為嗜中性白血球減少(22%)、血小板減少(14%)、貧血(7%)、ALT升高(6%)、白血球減少(5%)、AST升高(5%)、白血球計數降低(3.9%)及腹瀉(2%)。

在試驗KEYNOTE-355中接受KEYTRUDA治療的病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表57與58。

表57：在試驗KEYNOTE-355中，有≥20%接受KEYTRUDA合併化學療法治療之病人發生的不良反應

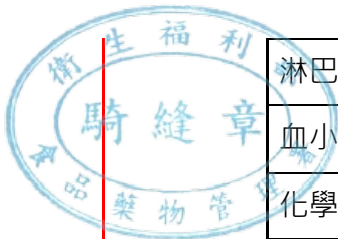
不良反應	KEYTRUDA 200毫克每3週一次 合併化學療法 n=596		安慰劑 每3週一次 合併化學療法 n=281	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
全身				
疲倦 [†]	48	5	49	4.3



胃腸道				
噁心	44	1.7	47	1.8
腹瀉	28	1.8	23	1.8
便秘	28	0.5	27	0.4
嘔吐	26	2.7	22	3.2
皮膚與皮下組織				
脫髮	34	0.8	35	1.1
皮疹 [‡]	26	2	16	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽 [§]	23	0	20	0.4
代謝與營養				
食慾降低	21	0.8	14	0.4
神經系統				
頭痛 [¶]	20	0.7	23	0.7
* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級 † 包括疲倦與虛弱 ‡ 包括皮疹、斑丘疹、癢疹、膿皰疹、斑疹、丘疹、蝴蝶斑、紅斑、眼瞼皮疹 § 包括咳嗽、咳嗽有痰、上呼吸道咳嗽症候群 ¶ 包括頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛				

表58：在試驗KEYNOTE-355中，有≥20%接受KEYTRUDA合併化學療法治療之病人發生的較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 200毫克每3週一次 合併化學療法		安慰劑 每3週一次 合併化學療法	
	所有等級 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
血液學				
貧血	90	20	85	19
白血球減少	85	39	86	39
嗜中性白血球減少	76	49	77	52



淋巴球減少	70	26	70	19
血小板減少	54	19	53	21
化學				
ALT升高	60	11	58	8
AST升高	57	9	55	6
高血糖	52	4.4	51	2.2
低白蛋白血症	37	2.2	32	2.2
鹼性磷酸酶升高	35	3.9	39	2.2
低血鈣	29	3.3	27	1.8
低血鈉	28	5	26	6
低血磷	21	7	18	4.8
低血鉀	20	4.4	18	4.0
* 各項檢驗中之發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人數為基礎：KEYTRUDA+化學療法組(範圍：566至592位病人)與安慰劑+化學療法組(範圍：269至280位病人)。 † 依據NCI CTCAE v4.03進行分級				

TMB-H癌症

曾針對試驗KEYNOTE-158中所收錄的105位TMB-H癌症病人評估KEYTRUDA的安全性[參見臨床試驗資料(12.16)]。KEYTRUDA的中位曝藥時間為4.9個月(範圍：0.03至35.2個月)。發生於TMB-H癌症病人的不良反應和發生於接受KEYTRUDA單一藥物治療之其他實體腫瘤病人的不良反應大致相同。

8.3 上市後經驗

以下增列之副作用，係KEYTRUDA 於上市後曾報告之不良反應。由於這些反應來自不確定人數的自願性報告，無法確實地評估其發生頻率或建立與藥物曝露之因果相關性。

眼睛視力方面的異常：原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada disease)

免疫系統異常：噬血性淋巴組織球增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis)

神經系統疾病：視神經炎

9 過量

目前並無任何KEYTRUDA使用過量的資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉



Pembrolizumab是一種細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1)的單株抗體。Pembrolizumab是一種源自人類的單株抗體IgG4_k免疫球蛋白，分子量約為149 kDa。

Pembrolizumab是以重組中國倉鼠卵巢 (Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞株生產的。

PD-1配體(PD-L1與PD-L2)與T細胞上的PD-1結合會抑制T細胞增生作用及細胞激素生成作用。在某些腫瘤中會出現PD-1配體增加的現象，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性T細胞對腫瘤的免疫監視作用。Pembrolizumab是一種單株抗體，會與PD-1結合並阻斷其與PD-L1及PD-L2的交互作用，解除由PD-1路徑所媒介的免疫反應 (包括抗腫瘤免疫反應) 抑制作用。在同源小鼠腫瘤模型試驗中，阻斷PD-1的活性會降低腫瘤生長。

在同源小鼠腫瘤模式中，與單獨使用個別藥物相比，anti-PD-1抗體與激酶抑制劑lenvatinib(multi-TKI)的合併治療減少了腫瘤相關巨噬細胞(tumor-associated macrophage)，增加了活化的細胞毒性T細胞，並抑制腫瘤生長。

10.2 藥效藥理特性

依據曝藥量、安全性及療效之間關係的模型以及於每6週一次投予400毫克pembrolizumab治療的41名黑色素瘤病人期中分析所觀察到的藥物動力學數據顯示，每3週一次使用pembrolizumab 200毫克或2毫克/公斤或每6週一次使用400毫克治療，並未發現任何安全性或療效方面的臨床顯著差異。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

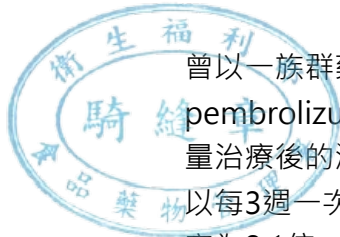
10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過任何評估pembrolizumab是否具致癌性或基因毒性的研究。目前尚未對pembrolizumab進行過生育力研究。在以猴子進行的1個月及6個月重覆投藥毒理學研究中，雄性與雌性生殖器官皆未受到明顯的影響；不過，在這些研究中，大部份的動物都尚未達到性成熟的階段。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

在動物模型試驗中，抑制PD-1訊息傳遞作用會導致某些感染發生率升高及發炎反應增強。和野生型對照組相比較，感染結核分枝桿菌(M. tuberculosis)之PD-1基因剔除小鼠的存活率有明顯降低的現象，此現象和這些動物中的細菌增生作用升高及發炎反應增強有關。PD-1基因剔除小鼠在感染淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之後也有存活率降低的現象。對自然發生慢性B型肝炎感染症的黑猩猩投予pembrolizumab之後，每4隻動物就有2隻會出現血清ALT、AST及GGT濃度明顯升高的現象，且此現象在停用pembrolizumab之後會持續存在至少1個月。

11 藥物動力學特性



曾以一族群藥物動力學(PK)實驗分析，蒐集具有各種不同腫瘤的2993位病人在接受 pembrolizumab 每2週一次1至10毫克/公斤、每3週一次2至10毫克/公斤或每3週200毫克之劑量治療後的濃度資料，以評估 pembrolizumab 的藥物動力學。

以每3週一次的方式重複投予 pembrolizumab 之後，可於16週內達到穩定狀態濃度，全身蓄積率為2.1倍。在每3週一次2至10毫克/公斤的劑量範圍內，pembrolizumab 的尖峰濃度 (C_{max})、低谷濃度 (C_{min}) 及穩定狀態血中濃度時間曲線下面積 (AUC_{SS}) 都會以與劑量成比例的模式升高。

分布

穩定狀態分佈體積的幾何平均值[變異係數% (CV%)]為6.0公升(20%)。

排泄

Perbrolizumab 的廓清率(CV%)，相較於接受第一劑後[幾何平均值，252毫升/天 (37%)，穩定狀態[195毫升/天(40%)]大約低23%。此隨著時間所降低的量並不被認為具有臨床意義。終端半衰期為22天(32%)。

特殊族群

下列因素對 pembrolizumab 的CL並不會造成任何臨床上重要的影響：年齡(範圍：15-94歲)、性別、種族(89%白人)、腎功能不全($eGFR \geq 15$ 毫升/分鐘/1.73米²)、輕度和中度肝功能不全(總膽紅素介於1到1.5倍ULN且AST > ULN，或總膽紅素介於1.5至3倍ULN之間，合併任何AST檢測值)、或腫瘤負荷。目前尚未知重度肝功能不全病人對於 pembrolizumab 藥物動力學的影響。

兒童病人：接受每3週一次2毫克/公斤之劑量的兒童病人(10個月大至17歲)其 pembrolizumab 濃度與接受相同劑量的成人病人相似。

免疫刺激性

和所有的治療性蛋白質製劑一樣，本品也可能會產生免疫刺激性。生成抗體的檢測結果極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。此外，在一項分析中所觀察到的抗體(包括中和性抗體)陽性發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及基礎疾病。基於這些原因，將KEYTRUDA 引發抗體的發生率和其他產品引發抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

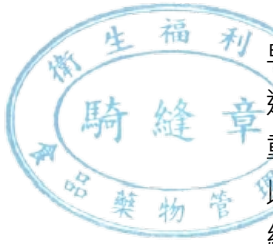
由於低谷濃度(trough level)的 pembrolizumab 會干擾電化學發光(ECL)分析的結果，因此針對 pembrolizumab 濃度低於抗藥品抗體分析中之藥物耐受濃度的病人進行子群體分析。在病人接受每3週一次2毫克/公斤、每3週一次200毫克或每2或3週一次10毫克/公斤之 pembrolizumab 治療的臨床研究中，1289位可評估病人有27位(2.1%)檢出於治療期間出現的抗 pembrolizumab 抗體，其中6位(0.5%)有抗 pembrolizumab 中和性抗體。並無任何證據顯示藥物動力學概況或輸注反應會因出現抗 pembrolizumab 結合性抗體而改變或增加。

12 臨床試驗資料

12.1 黑色素瘤

未曾使用Ipilimumab治療的黑色素瘤

曾以試驗KEYNOTE-006，一個隨機分組(1:1:1)、開放性、多中心、活性藥物對照的試驗，評估KEYTRUDA的療效。病人經隨機分組後分別接受KEYTRUDA每2週靜脈輸注一次10毫克/公斤或KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤的治療，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止，或是接受ipilimumab每3週靜脈輸注一次3毫克/公斤的治療(共投予4劑，除非因出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應而提



早停藥)。出現疾病惡化現象的病人可接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、日常體能狀態(performance status)退步、或經4到6週重複影像的確認。隨機分組時以過去曾使用的治療數目(0 vs. 1)、ECOG PS (0 vs. 1)、以及依據一項試驗專用(IUO)分析所得的PD-L1表現($\geq 1\%$ 腫瘤細胞[陽性] vs. $< 1\%$ 腫瘤細胞[陰性])進行分層。主要的納入條件為無法切除或有轉移性黑色素瘤；先前未曾使用ipilimumab治療；以及先前曾使用不超過1種全身性療法治療轉移性黑色素瘤。罹患BRAF V600E突變陽性黑色素瘤的病人先前並不一定要接受過BRAF抑制劑的治療。患有自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制治療之疾病；先前曾對其他單株抗體製劑產生嚴重過敏反應；以及患有HIV、B型肝炎或C型肝炎等感染症的病人都被排除於試驗之外。腫瘤狀態評估的時間點為第12週，之後每6週一次至第48週，之後每12週一次。

主要療效指標為整體存活期(overall survival; OS)和無惡化存活期(progression free survival; PFS；由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準[RECIST v1.1]進行評估)。其他療效指標為整體療效反應率(overall response rate; ORR)及療效反應持續時間(duration of response; DoR)。

共有834位病人接受隨機分組：277位病人進入KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組，279位進入KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤治療組，278位進入ipilimumab治療組。研究對象的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：18至89)；60%男性；98%白人；66%先前未曾使用任何全身性療法治療轉移性疾病；69%的ECOG PS為0；80%患有PD-L1陽性黑色素瘤，18%患有PD-L1陰性黑色素瘤，2%的PD-L1狀態不明(依據IUO分析)；65%患有第M1c期疾病；68%的LDH正常；36%患有BRAF突變陽性黑色素瘤；並有9%有腦轉移病史。在患有BRAF突變陽性黑色素瘤的病人中，有139位(46%)先前曾使用BRAF抑制劑治療。

這項研究顯示，和ipilimumab相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在OS與PFS方面有具統計意義的改善效果(表59與圖1)。

表59：試驗KEYNOTE-006的療效結果

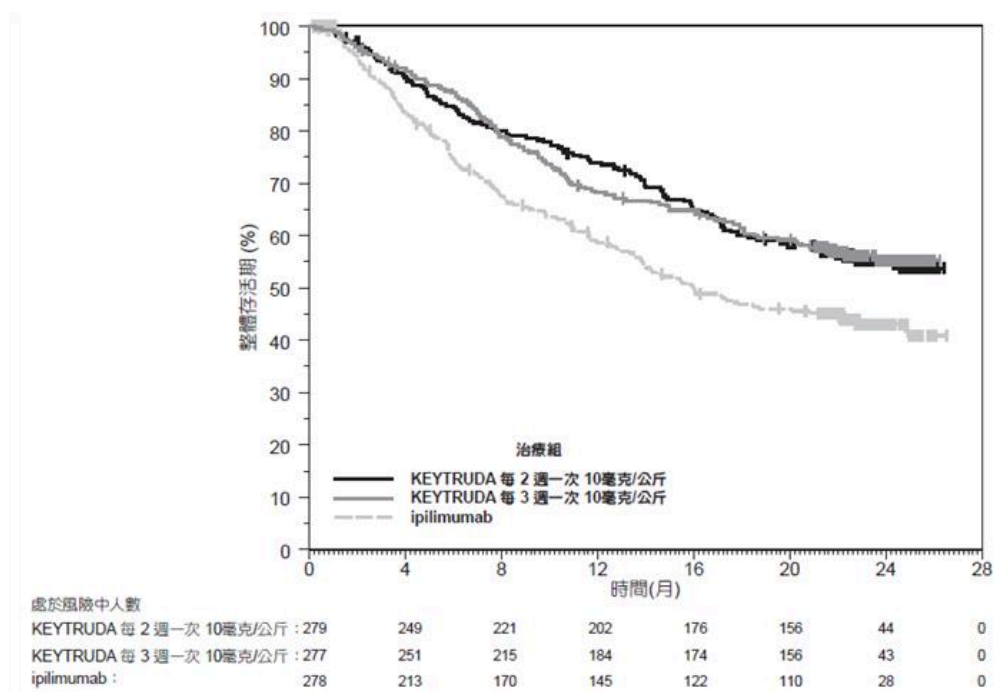
	KEYTRUDA 每3週一次10毫克/ 公斤 n=277	KEYTRUDA 每2週一次10毫克/ 公斤 n=279	Ipilimumab 每3週一次3毫克/ 公斤 n=278
OS			
死亡(%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
風險比* (95%信賴區間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
p-值(分層對數等級檢定)	0.004	<0.001	---
依BICR 評定之PFS			
事件數(%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)



中位數(月)(95%信賴區間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
風險比* (95%信賴區間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
p-值(分層對數等級檢定)	<0.001	<0.001	---
依BICR評定之最佳整體反應			
ORR(95%信賴區間)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
完全反應率	6%	5%	1%
部分反應率	27%	29%	10%
* 風險比(KEYTRUDA與ipilimumab比較)依照分層Cox比例風險模式			

在隨機分配至KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的91位病人中，療效反應的持續時間為1.4+至8.1+個月。在隨機分配至KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的94位病人中，療效反應的持續時間為1.4+至8.2個月。

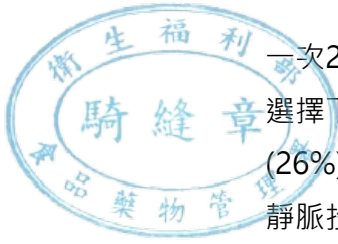
圖1：試驗KEYNOTE-006整體存活期的Kaplan-Meier曲線*



* 基於額外9個月追蹤期的最終分析(依照計畫書預定的總計383個死亡案例)

*Ipilimumab*治療無效的黑色素瘤

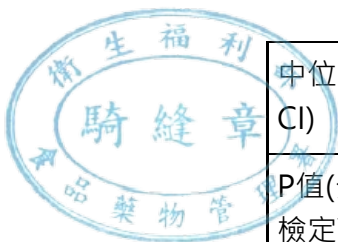
曾以試驗KEYNOTE-002，一個多中心、隨機分組(1:1:1)、活性藥物對照試驗，評估KEYTRUDA的療效。病人經隨機分組後依盲性模式接受KEYTRUDA兩種劑量中之一種的治療，或是接受研究人員所選擇的化學治療。治療組包括KEYTRUDA每3週靜脈輸注



一次2毫克/公斤或KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤治療組，或由研究人員選擇下列任一療法的化學治療組：每3週一次靜脈投予dacarbazine 1000毫克/米² (26%)；每28天連續5天每天口服一次temozolomide 200毫克/米² (25%)；每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 6 毫克/毫升/分鐘加靜脈投予paclitaxel 225毫克/米²，治療4個週期，然後每3週一次投予carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘加paclitaxel 175 毫克/米² (25%)；每3週一次靜脈投予paclitaxel 175毫克/米² (16%)；或每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 5或6 毫克/毫升/分鐘 (8%)。隨機分組時依據ECOG PS(0 vs. 1)、LDH濃度(正常vs.升高 $\geq 110\%$ ULN)及BRAF V600突變狀態(野生型[WT]或V600E)進行分層。這項試驗所收錄的對象為患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並已出現疾病惡化現象；使用2劑(含)以上之ipilimumab (3毫克/公斤[含]以上)與BRAF或MEK抑制劑(若呈BRAF V600突變陽性)治療無效；且在使用最後一劑ipilimumab後的24週內出現疾病惡化現象的病人。這項試驗排除了患有葡萄膜黑色素瘤及活動性腦轉移的病人。分配到KEYTRUDA組的病人持續接受治療，直到出現無法接受的毒性反應；出現帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、日常體能狀態退步、或經4到6週重複影像確認的疾病惡化現象；受試者取消同意；或醫師決定停止為該病人治療為止。於隨機分組後第12週進行一次腫瘤狀態評估，之後每6週評估一次至第48週，然後每12週評估一次。接受化學治療的病人如果出現疾病惡化的現象，可交叉轉換接受KEYTRUDA治療。主要的療效評估指標為由BICR依據RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)，進行評估的無惡化存活期(PFS)，以及整體存活期(OS)。其他療效指標為由BICR依據RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)，進行評估確認的整體療效反應率(ORR)，以及療效反應持續時間(DoR)。治療組包括KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤(n=180)、KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤(n=181)，或由研究人員選擇療法的化學治療組(n=179)。在540位接受隨機分組的病人中，年齡中位數為62歲(範圍：15至89)，43%為65歲(含)以上；61%男性；98%白人；55%病人的ECOG PS為0及45%ECOG PS為1。有23%的病人為BRAF V600突變陽性、40%在基礎期時有LDH升高的現象、82%患有第M1c期疾病、並有73%先前曾使用兩種(含)以上的療法治療晚期或轉移性疾病。這項研究顯示，和對照組相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在PFS方面有具統計意義的改善效果(表60)。針對OS分析，KEYTRUDA 2毫克/公斤與化學治療之間或KEYTRUDA 10毫克/公斤與化學治療之間皆不具統計顯著差異，其中有55%隨機分配接受化學治療的病人交叉轉換為接受KEYTRUDA治療。

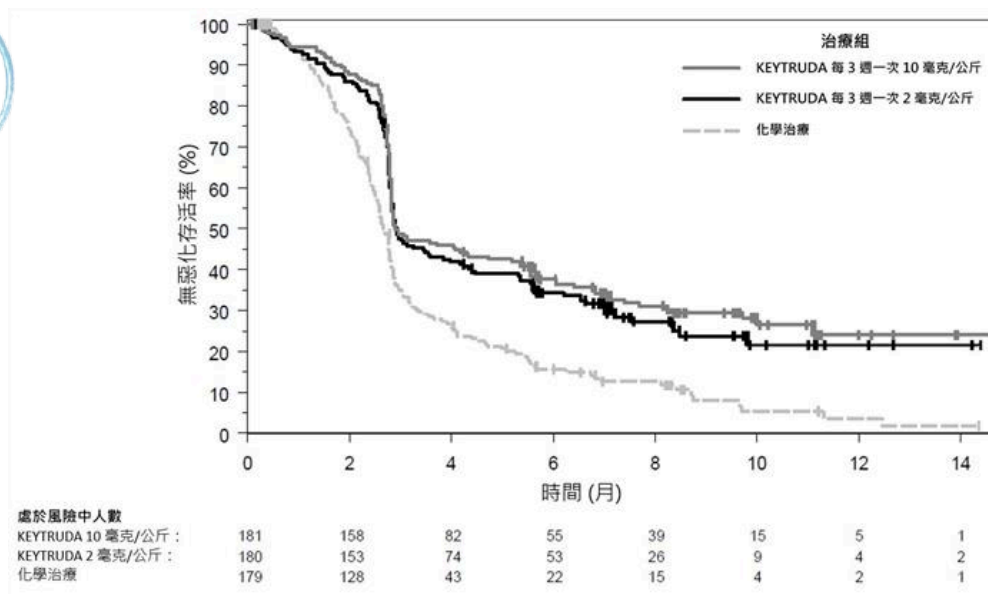
表60：試驗KEYNOTE-002的療效結果

	KEYTRUDA 每3週一次 2毫克/公斤 n=180	KEYTRUDA 每3週一次 10毫克/公斤 n=181	化學治療 n=179
無惡化存活			
事件數，n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
惡化，n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
死亡，n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)



中位數(月) (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
P值(分層對數等級檢定)	<0.001	<0.001	---
風險比* (95% CI)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
整體存活期[†]			
死亡(%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
風險比* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
P值(分層對數等級檢定)	0.117	0.011 [‡]	---
中位數(月) (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
客觀療效反應率			
ORR (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
完全反應率	2%	3%	0%
部份反應率	19%	23%	4%
* 風險比(KEYTRUDA與化學療法比較)依照分層Cox比例風險模式 † 包含無惡化存活期分析後追蹤18個月之資料 ‡ 與經多重調整之顯著水平值0.01比較無統計顯著差異			

圖2：試驗KEYNOTE-002無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



在隨機分配至KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的38位病人中，療效反應的持續時間為1.3+至11.5+個月。在隨機分配至KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的46位病人中，療效反應的持續時間為1.1+至11.1+個月。

作為輔助性療法治療患有第IIB或IIC期黑色素瘤並已進行完全切除的病人

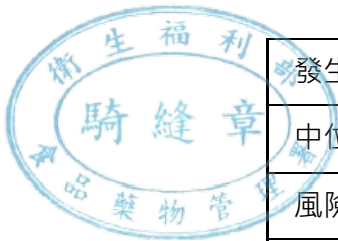
試驗KEYNOTE-716 (NCT03553836)，一項多中心、隨機分組 (1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗，曾針對第IIB或IIC期黑色素瘤經完全切除的病人評估KEYTRUDA的療效。病人經隨機分組後，每三週接受靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克或KEYTRUDA 2毫克/公斤 (最高不超過200毫克)之兒童(≥ 12 歲)劑量或安慰劑的治療，持續治療一年或直到出現疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止。隨機分組時並依美國癌症聯合委員會第8版(AJCC)的T分期進行分層(腫瘤厚度 >2.0 - 4.0 mm有潰瘍vs.腫瘤厚度 >4.0 mm無潰瘍vs.腫瘤厚度 >4.0 mm有潰瘍)。在進入試驗之前，病人先前在完全切除其黑色素瘤之後必須未曾接受黑色素瘤治療。主要的療效評估指標為由研究人員進行評估的整體族群無疾病復發存活期(RFS)(其定義為從隨機分組之日起至首次復發(局部性、局部區域性、區域性淋巴結或遠端復發)或死亡(視何者先發生而定)之日所經過的時間。新原發性黑色素瘤已被排除於RFS的定義中。病人於隨機分組後的1年內每6個月進行一次影像確認，第2至4年每6個月進行一次，然後於隨機分組後第5年或直到出現復發現象時(視何者先發生而定)每年進行一次。

受試病人族群的特性為：年齡中位數為61歲(範圍：16至87歲)，39%為65歲(含)以上；60%男性；98%白人；93%的ECOG PS為0，7%的ECOG PS為1；64%為第IIB期，35%為第IIC期。

這項試驗顯示，和安慰劑組相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在RFS方面有具統計意義的改善效果。這些療效評估結果摘列於表61及圖3。

表61: KEYNOTE-716的療效結果

評估指標	KEYTRUDA n=487	安慰劑 n=489
RFS		



發生事件的病人數(%)	54 (11%)	82 (17%)
中位數(月) (95% CI)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
風險比*,† (95% CI)	0.65 (0.46, 0.92)	
p值†	0.0132‡	

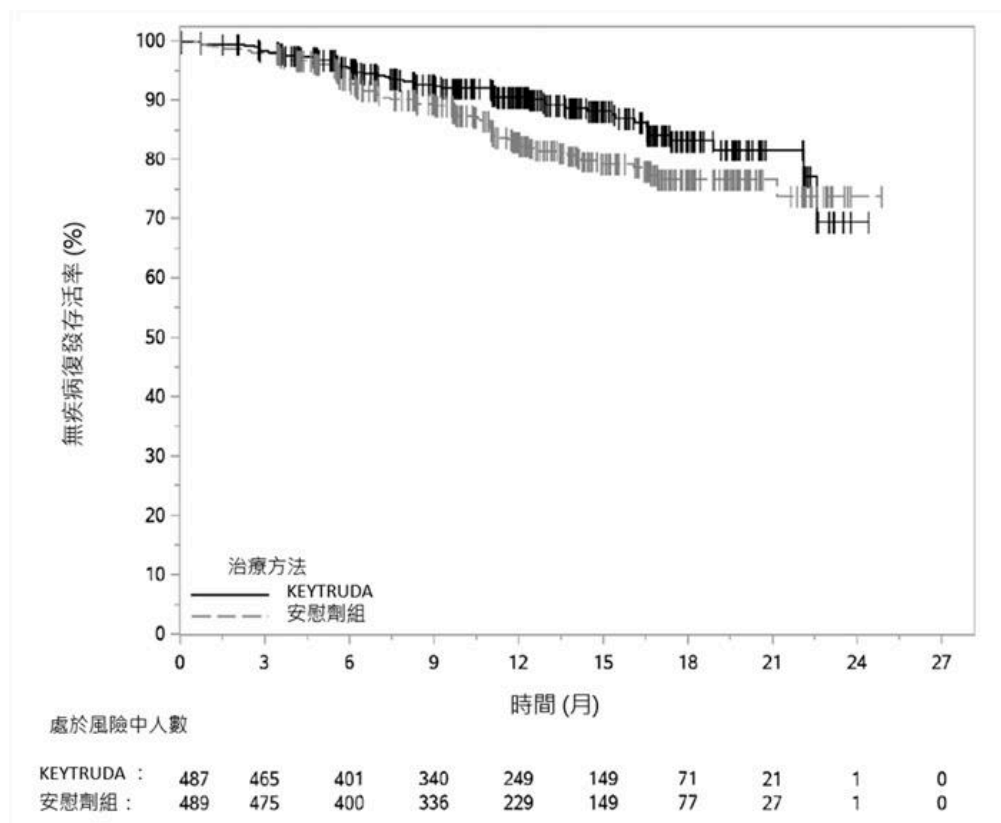
*依據分層Cox比例風險模型

† 依照美國癌症聯合委員會第8版(AJCC) 分期進行的分層對數等及檢定

‡p值是與此期中分析中分配之alpha值0.0202相較

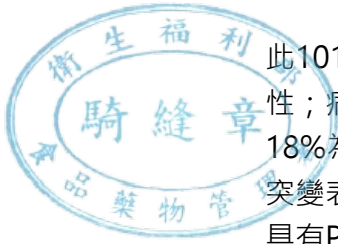
NR = 未達到

圖3：試驗KEYNOTE-716的無疾病復發存活期Kaplan-Meier曲線



KEYNOTE-054: 第三期黑色素瘤經完全切除後接受輔助性療法的安慰劑對照試驗

曾以KEYNOTE-054試驗，一個多中心、隨機分組雙盲、安慰劑對照試驗，評估KEYTRUDA對於經完全切除的IIIA期(>1mm淋巴結轉移)、IIIB期或IIIC期的黑色素瘤病人之療效。1019位病人經隨機分組(1:1)後，每三週接受KEYTRUDA 200毫克(n=514)或安慰劑(n=505)的治療，其治療持續一年、直到出現疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止。病人依照AJCC的分期(IIIA、IIIB、IIIC 1-3淋巴節陽性及IIIC≥4淋巴節陽性)以及地理區域(北美、歐洲、澳洲或其他國家)進行隨機分組。病人在接受Keytruda治療前，必須在13周內接受手術以完整切除腫瘤並完成必要的放射線治療。罹患自體免疫疾病、必須使用免疫抑制藥物治療疾病或患有黏膜或眼睛黑色素瘤的病人都被排除於該項試驗之外。病人在第一次KEYTRUDA治療的兩年後，進行每12週一次的影像確認，接受治療的三至五年間，進行每6個月一次的影像確認，之後則為每年一次的影像確認。



此1019位病人的基礎期特性為：年齡中位數為54歲(25%為65歲[含]以上)；62%男性；病人的ECOG日常體能狀態為0(94%)和1(6%)。16%為第IIIA期、46%為第IIIB期、18%為第IIIC期(1-3淋巴節陽性)以及20%為第IIIC期(≥ 4 淋巴節陽性)；50% BRAF V600突變表現為陽性及44%為BRAF野生型；依據一項試驗專用(IUO)分析所得有84%病人具有PD-L1陽性的黑色素瘤。

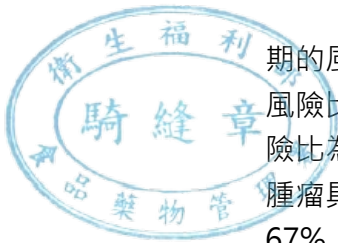
第一療效結果為由觀測者評估的病人整體族群及腫瘤表現PD-L1陽性之族群的RFS。第二療效結果為病人整體族群及腫瘤表現PD-L1陽性之族群的無遠處轉移存活期(DMFS)及整體存活期(OS)。其中OS尚未在試驗分析期間被正式評估。試驗預定的期中分析結果顯示，和安慰劑組相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在RFS方面有具統計意義的改善效果(HR 0.57; 98.4% CI 0.43, 0.74; p-Value < 0.0001)。表62、圖4及圖5摘列了試驗該療效評估的更新結果，病人的追蹤中位時間為45.5個月。

表62：KEYNOTE-054的療效結果

療效評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=514	安慰劑 n=505
無疾病復發存活期(RFS)		
發生事件病人數 (%)	135 (26%)	216 (43%)
6個月的RFS 率	82%	73%
中位數(月) (95% CI)	NR	20.4 (16.2, NR)
風險比* (98% CI)	0.57 (0.43, 0.74)	
P值(分層log範圍)	<0.0001	
無遠處轉移存活期(DMFS)		
發生事件病人數 (%)	173 (34%)	245 (49%)
42個月的DMFS率	65%	49%
中位數(月) (95% CI)	NR (49.6, NR)	40.0 (27.7, NR)
風險比* (95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
p值(分層log範圍)	<0.0001	
* 風險比(KEYTRUDA與化學治療比較) 依照分層Cox比例風險模式 NR = 尚未達到		

病人整體族群中，KEYTRUDA治療組的42個月無疾病復發存活率為60%，安慰劑組則為41%(風險比為0.59 (95% CI: 0.49, 0.70))。

腫瘤具PD-L1陽性表現的病人，KEYTRUDA治療組的42個月的無疾病復發存活率為61%，安慰劑組則為44%(風險比為0.59 (95% CI: 0.49, 0.73))。此外也針對PD-L1陰性、BRAF突變陽性或BRAF突變陰性的病人進行預先定義的次族群分析。經觀察顯示，相較於安慰劑組，KEYTRUDA 組所具有的RFS益處不會因腫瘤PD-L1的表現或BRAF的突變狀態而有所差異。KEYTRUDA組中，腫瘤為PD-L1陰性的無疾病復發存活



期的風險比為0.46(95% CI: 0.27, 0.77)。腫瘤為BRAF突變陽性的無疾病復發存活期的風險比為0.53 (95% CI: 0.41, 0.68)。而腫瘤為BRAF突變陰性的無疾病復發存活期的風險比為0.65 (95% CI: 0.5, 0.85)。

腫瘤具PD-L1陽性表現的病人，KEYTRUDA治療組的42個月無遠處轉移存活率為67%，安慰劑組則為52%(風險比為0.61(95% CI: 0.49, 0.76); $p < 0.0001$)。此外也針對PD-L1陰性、BRAF突變陽性或BRAF突變陰性的病人進行預先定義的次族群分析。經觀察顯示，相較於安慰劑組，KEYTRUDA 組所具有的DMFS益處不會因腫瘤PD-L1的表現或BRAF的突變狀態而有所差異。KEYTRUDA組中，腫瘤為PD-L1陰性的無遠處轉移存活期的風險比為0.49(95% CI: 0.28, 0.83)。腫瘤為BRAF突變陽性的無遠處轉移存活期的風險比為0.54 (95% CI: 0.41, 0.7)。而腫瘤為BRAF突變陰性的無遠處轉移存活期的風險比為0.71 (95% CI: 0.53, 0.95)。

圖4：試驗KEYNOTE-054無疾病復發存活期的Kaplan-Meier曲線 (意圖治療族群)

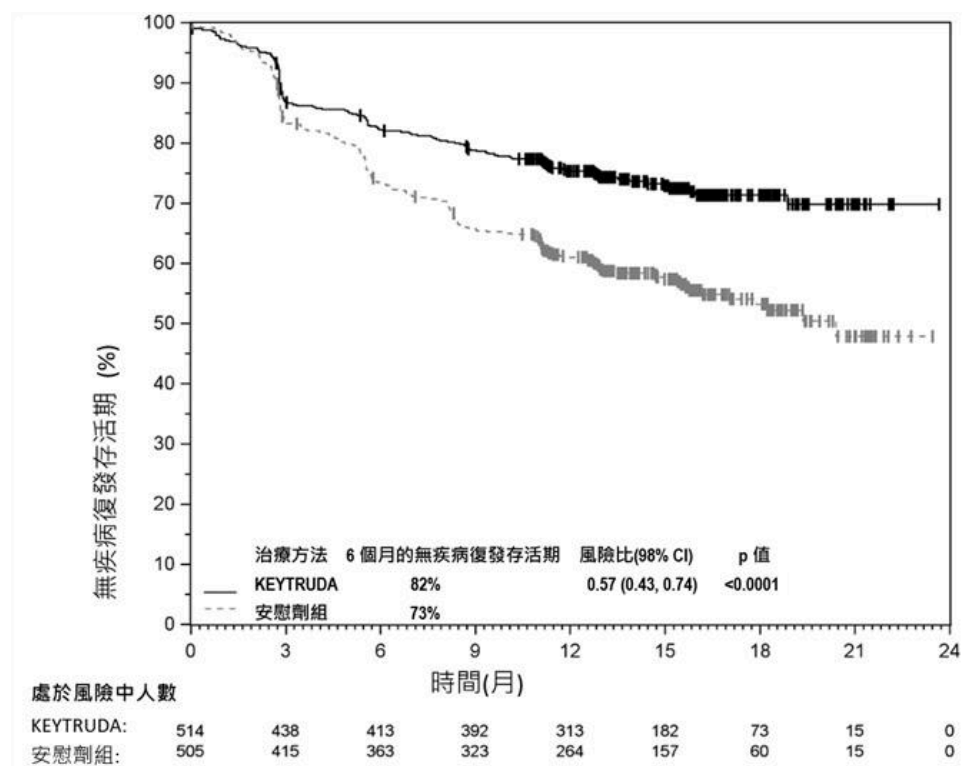
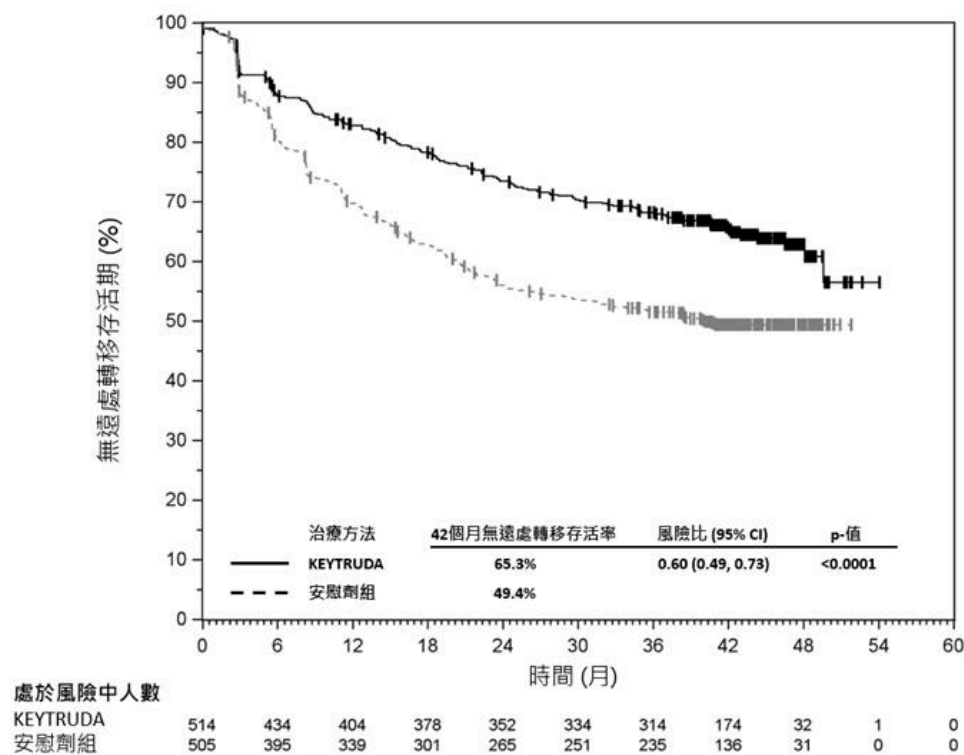


圖5：試驗KEYNOTE-054無遠處轉移存活期的Kaplan-Meier曲線 (意圖治療族群)



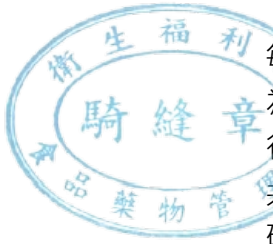
12.2 非小細胞肺癌

第一線單獨治療轉移性非小細胞肺癌病人

試驗KEYNOTE-042是一項針對利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組進行免疫組織化學分析的結果顯示腫瘤有PD-L1表現[腫瘤比例分數(tumor proportion score, TPS)為1% (含)以上]，且先前未曾使用全身性療法治療局部晚期或轉移性NSCLC病人所進行的隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗。具有EGFR或ALK腫瘤基因異常；在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在研究開始前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據ECOG PS(0及1)、組織學(鱗狀及非鱗狀)、地理區域(東亞及非東亞)以及PD-L1表現(TPS ≥ 50%及TPS為1%至49%)進行分層。病人於隨機分組(1:1)後分別接受每3週一次靜脈投予KEYTRUDA 200毫克的治療，或是接受下列任一由研究人員所選擇的含鉑化學治療：

- 對組織學為非鱗狀的病人，從第一天開始每3週一次使用pemetrexed 500毫克/米²加carboplatin AUC 5至6毫克/毫升/分鐘，最多治療6個週期，然後選擇性使用pemetrexed 500毫克/米²每3週一次治療；
- 從第一天開始每3週一次使用paclitaxel 200毫克/米²加carboplatin AUC 5至6毫克/毫升/分鐘，最多治療6個週期，然後選擇性使用pemetrexed 500毫克/米²每3週一次治療(對於組織學非鱗狀之病人)。

病人持續使用KEYTRUDA治療，直到出現符合RECIST1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或治療達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA。對後續出現疾病惡化現象的病人，可重新開始使用KEYTRUDA額外治療一年。

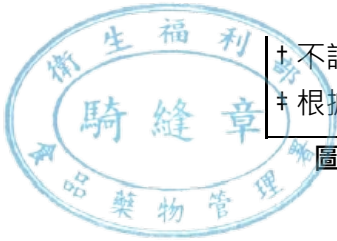


每9週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為整體存活期(OS)。其他療效指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的無惡化存活期(PFS)與客觀療效反應率(ORR)。

共有1274位病人接受隨機分組：637位進入KEYTRUDA組，637位進入化學治療組。研究對象的基礎期特性為：年齡中位數為63歲(範圍：25至90歲)，45%為65歲(含)以上；71%男性；及64%白人，30%亞洲人，19%西班牙人或拉丁美洲人；69%之病人的ECOG PS為1；39%之病人的組織學為鱗狀，61%為非鱗狀；87%患有M1疾病；並有6%患有經過治療的腦轉移。有47%之病人的TPS $\geq$ 50%，53%的TPS為1至49%。這項試驗顯示，和化學治療組相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人(PD-L1 TPS $\geq$ 50%，TPS $\geq$ 20%，TPS $\geq$ 1%) 在OS方面有具統計意義的改善效果。表63摘列了試驗KEYNOTE-042中PD-L1 TPS $\geq$ 1%之病人的主要療效評估結果。

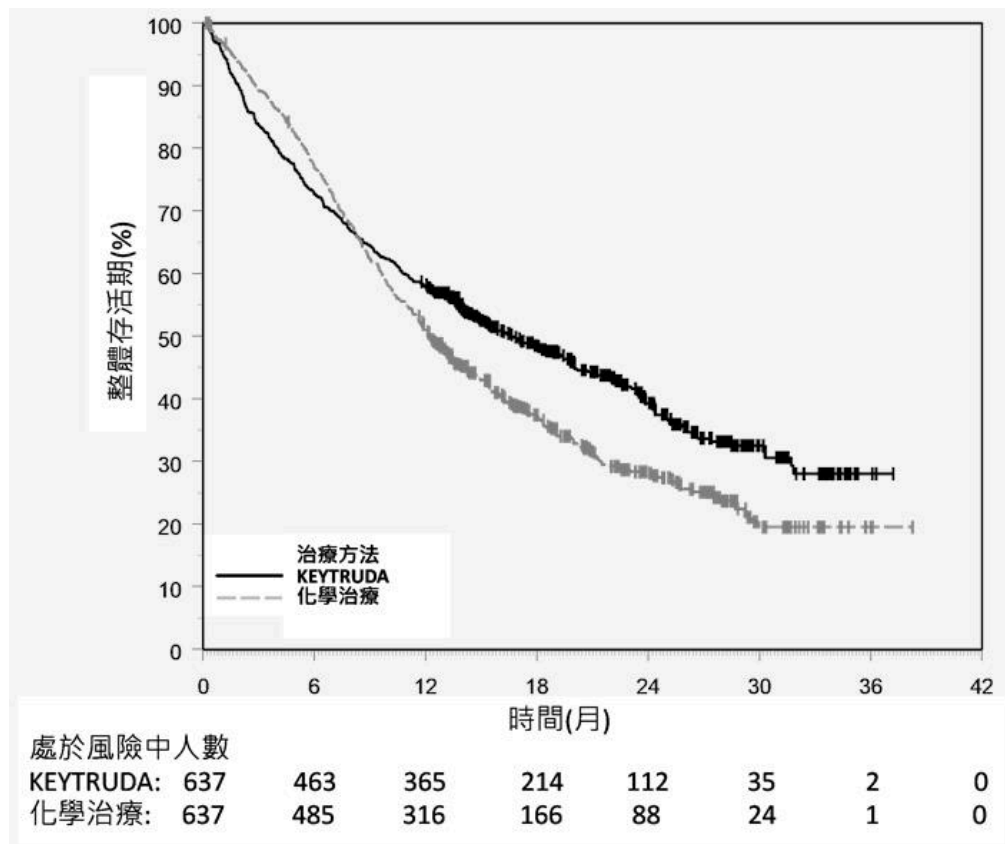
表63：試驗KEYNOTE-042中所有接受隨機分組之病人(TPS $\geq$ 1%)的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=637	化學治療 n=637
OS		
發生事件的病人人數(%)	371 (58%)	438 (69%)
中位數(月) (95% CI)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
風險比* (95% CI)	0.81 (0.71, 0.93)	
p值(分層對數等級檢定)	0.002	
PFS		
發生事件的病人人數(%)	507 (80%)	506 (79%)
中位數(月) (95% CI)	5.4 (4.3, 6.2)	6.5 (6.3, 7.0)
風險比*, [†] (95% CI)	1.07 (0.94, 1.21)	
客觀療效反應率		
ORR [†] (95% CI)	27% (24, 31)	27% (23, 30)
完全反應率	1%	1%
部分反應率	27%	26%
療效反應持續時間		
療效反應持續時間中位數 (月) [‡] (範圍)	20.2 (2.1+, 31.2+)	8.3 (1.8+, 28.1)
持續時間≥18個月的病人比 例(%) [‡]	53%	30%
* 根據分層Cox比例風險模式		



† 不評估統計意義，此為次要評估指標採取順序檢定步驟後的結論。
‡ 根據Kaplan-Meier估算法

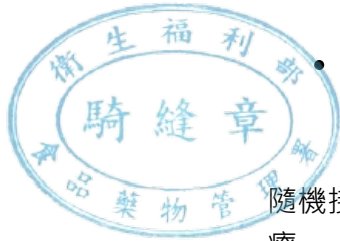
圖6：試驗KEYNOTE-042中所有接受隨機分組之病人(TPS ≥ 1%)的整體存活期
Kaplan-Meier曲線



KEYNOTE-024

試驗KEYNOTE-024這項隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗也曾針對先前未接受治療的NSCLC病人評估KEYTRUDA的療效。這項試驗的設計和試驗KEYNOTE-042類似，但僅收納患有轉移性NSCLC，且腫瘤組織利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組進行免疫組織化學分析的結果顯示腫瘤有高度PD-L1表現(TPS為50% (含)以上)的病人。病人經隨機分組(1:1)後分別接受KEYTRUDA每3週一次靜脈投與200毫克(n=154)、或是接受研究人員所選擇的含鉑化學治療：

- 對於組織學為非鱗狀之病人，從第一天開始每三週使用Pemetrexed 500 毫克/米² 及carboplatin AUC 5 至 6 毫克/毫升/分鐘，使用4-6週期，接著選擇性每三週使用pemetrexed 500 毫克/米²;
- 對於組織學為非鱗狀之病人，從第一天開始每三週使用Pemetrexed 500 毫克/米²及cisplatin 75 毫克/米²，使用4-6週期，接著選擇性每三週使用pemetrexed 500 毫克/米²;
- 第一天及第八天使用Gemcitabine 1250 毫克/米²以及從第一天開始每三週使用cisplatin 75 毫克/米²，使用4-6週期;
- 第一天及第八天使用Gemcitabine 1250 毫克/米²以及從第一天開始每三週使用carboplatin AUC 5 至 6 毫克/毫升/分鐘，使用4-6週期;



- 從第一天開始每三週使用Paclitaxel 200 毫克/米²及carboplatin AUC 5 至 6 毫克/毫升/分鐘，使用4-6週期，接著選擇性使用pemetrexed 維持治療(對於組織學為非鱗狀之病人)

隨機接受化學治療的病人在疾病有惡化現象時，則可以選擇改以接受KEYTRUDA治療。

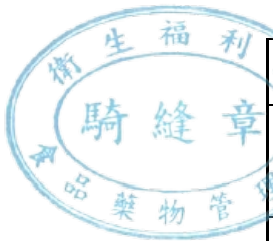
主要的療效評估指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的無惡化存活期(PFS)。其他療效指標為整體存活期(OS)，以及客觀療效反應率(ORR)，由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估。

共有305位病人進入隨機分組，154位加入KEYTRUDA組，151位加入化學治療組。試驗族群的基礎特性為：年齡中位數為65歲(範圍:33-90)，54%為65歲[含]以上；61%男性；82%白人，15%亞洲人；65%病人的ECOG PS為1，18%疾病組織學為鱗狀及82%為非鱗狀，9%有腦轉移之病史。共有66位加入化學治療組之病人於疾病惡化後接受KEYTRUDA治療。

該試驗顯示病人隨機分配接受KEYTRUDA後，和化學治療相較，其疾病無惡化存活率有具統計意義之改善。此外，根據先前定義在收集108起事件時進行之期中整體存活率分析亦顯示病人隨機分配接受KEYTRUDA後，和化學治療相較，其整體存活率有具統計意義之改善，表64摘列了試驗KEYNOTE-024的療效評估結果。

表64：試驗KEYNOTE-024的療效結果

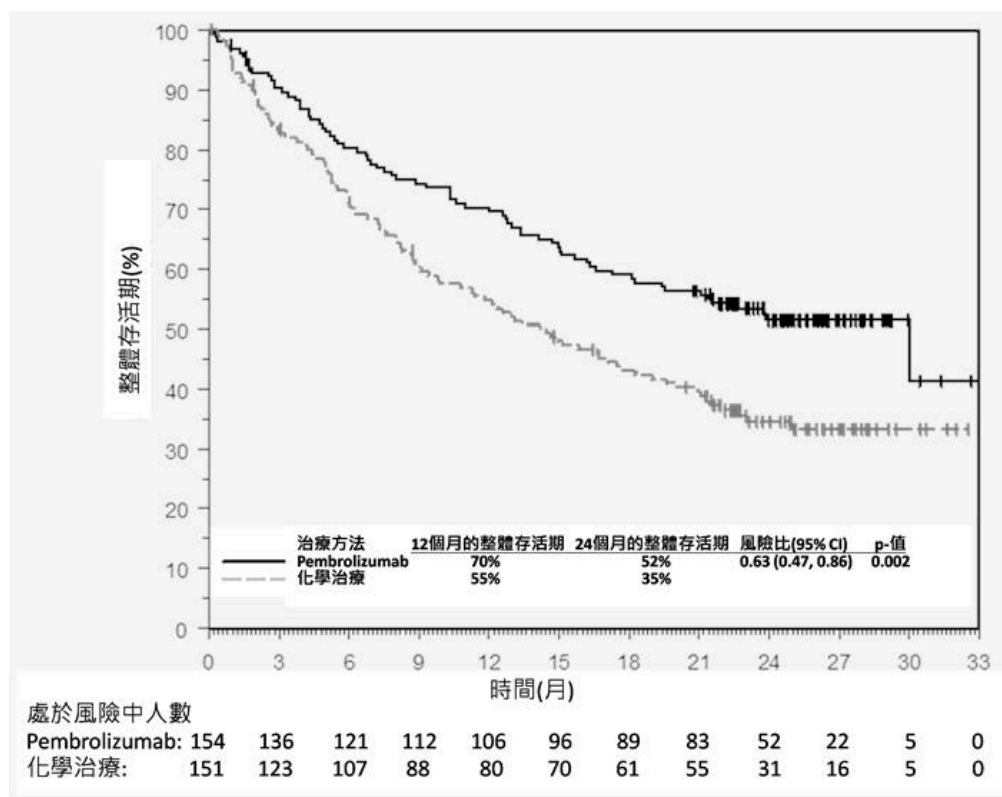
療效評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=154	化學治療 n=151
無惡化存活期		
發生事件病人數 (%)	73 (47%)	116 (77%)
中位數(月) (95% CI)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2, 6.2)
風險比* (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
P值(分層log範圍)	<0.001	
整體存活期		
發生事件病人數 (%)	73 (47%)	96 (64%)
中位數(月) (95% CI)	30.0 (18.3, NR)	14.2 (9.8, 19.0)
風險比* (95% CI)	0.63 (0.47,0.86)	
P值(分層對數範圍)	0.002 [†]	
客觀療效反應率		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
完全反應比率	4%	1%



部份反應比率	41%	27%
P值(Miettinen-Nurminen)	0.001	
療效持續反應時間(月)中位數(範圍)	NR (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
* 風險比(KEYTRUDA與化學治療比較) 依照分層Cox比例風險模式 † 依照分層對數範圍 NR = 尚未達到		

針對169位病人(其中KEYTRUDA組73位，化學治療組96位)進行追蹤期間中位數為25個月的最終整體存活期分析。KEYTRUDA組的整體存活期之中位數為30.0個月(95% CI: 18.3, NR)，化學治療組為14.2個月(95% CI: 9.8, 19.0)。整體存活期之風險比為0.63 (95% CI: 0.47, 0.86; p=0.002)。參見圖7。

圖7：試驗KEYNOTE-024之整體存活期的Kaplan-Meier曲線



與pemetrexed及含鉑化學療法併用，第一線治療轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人有一項隨機分組的活性藥物對照性多中心雙盲試驗(研究KEYNOTE-189 (NCT02578680))曾針對616位先前未使用全身性療法治療轉移性疾病且未帶有EGFR或ALK腫瘤基因異常的轉移性非鱗狀NSCLC病人(不論腫瘤的PD-L1表現狀態為何)評估KEYTRUDA的療效。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時並依據吸菸狀態、使用cisplatin或carboplatin、以及腫瘤的PD-L1表現狀態(TPS <1% [陰性] vs. TPS ≥1%)進行分層。病人於隨機分組(2:1)後分別接受下列其中一種治療：



- 於每21天週期的第一天靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克、pemetrexed 500毫克/米²及cisplatin 75毫克/米²或carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘(視研究人員的選擇而定)，連續治療4個週期，然後每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克及pemetrexed 500毫克/米²。第一天係於進行化學治療之前先投予KEYTRUDA；
- 於每21天週期的第一天靜脈輸注安慰劑、pemetrexed 500毫克/米²及cisplatin 75毫克/米²或carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘(視研究人員的選擇而定)，連續治療4個週期，然後每3週一次靜脈輸注安慰劑及pemetrexed 500毫克/米²。

KEYTRUDA的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合RECIST 1.1(修改為遵循最多總共10個標的病變及每個器官最多5個標的病變)定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達到24個月的最長治療時間為止。在出現經BICR判定符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，或停用pemetrexed之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA。

接受安慰劑加化學治療的病人如果出現疾病惡化的現象，則提供KEYTRUDA單一藥物治療。

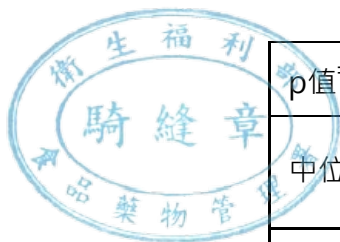
於第6週與第12週進行腫瘤狀態評估，然後每9週評估一次。主要的療效指標為OS與PFS(由BICR依據RECIST 1.1[修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶]進行評估)。次要的療效指標為由BICR依據RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的ORR與療效反應持續時間。

共有616位病人接受隨機分組：410位病人進入KEYTRUDA加化學治療組，206位進入安慰劑加化學治療組。研究對象的特性為：年齡中位數為64歲(範圍：34至84歲)；49%為65歲(含)以上；59%男性；94%白人，3%亞洲人；分別有43%及56%病人的ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為0和1；並有18%在基礎期時患有經過治療或未經治療的腦轉移。31%的腫瘤PD-L1表現狀態TPS <1% [陰性]。有72%的病人接受carboplatin治療，並有12%從未吸菸。在安慰劑加化學治療組中，共有67位病人於出現疾病惡化現象時交叉轉換為接受KEYTRUDA單一藥物治療，另有18位病人使用檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)進行後續的治療。

在KEYNOTE-189中，在期中分析中，和安慰劑、pemetrexed加含鉑化學療法相比較，隨機分配進入KEYTRUDA合併pemetrexed及含鉑化學療法組之病人中的OS與PFS有具統計意義的改善。參見表65摘列了主要的療效評估結果，及圖8與圖9顯示了基於最終分析的OS和PFS的Kaplan-Meier曲線，中位追蹤時間為18.8個月(範圍：0.2至20.4個月)。

表65：KEYNOTE-189的療效結果

評估指標	Pembrolizumab + Pemetrexed + 含鉑化學 療法 n=410	安慰劑 + Pemetrexed + 含鉑化學療法 n=206
OS*		
發生事件的病人人數(%)	258 (63%)	163 (79%)
風險比 [†] (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)	



p值 [†]	< 0.00001	
中位數(月) (95% CI)	22.0 (19.5, 24.5)	10.6 (8.7, 13.6)
PFS		
發生事件的病人人數(%)	337 (82%)	197 (96%)
風險比 [†] (95% CI)	0.49 (0.41, 0.59)	
p值 [†]	< 0.00001	
中位數(月) (95% CI)	9.0 (8.1, 10.4)	4.9 (4.7, 5.5)
客觀療效反應率		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
完全反應率(%)	1.2%	0.5%
部份反應率(%)	47%	19%
p值 [¶]	< 0.0001	
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	12.5 (1.1+, 34.9+)	7.1 (2.4, 27.8+)
持續時間≥12個月的病人比例(%) [#]	53%	27%

* 在安慰劑加化學治療組中，共有113位(57%)停止研究治療的病人交叉轉換為接受 pembrolizumab單一藥物治療，或使用檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)進行後續的治療

† 依據分層Cox比例風險模型

‡ 依據分層對數等級檢定

§ 以最佳客觀療效反應確定為完全反應或部份反應的病人為基礎

¶ 依據依PD-L1狀態、含鉑化學療法及吸菸狀態進行分層的Miettinen-Nurminen法

依據Kaplan-Meier估算法

圖8：KEYNOTE-189中之整體存活期的Kaplan-Meier曲線

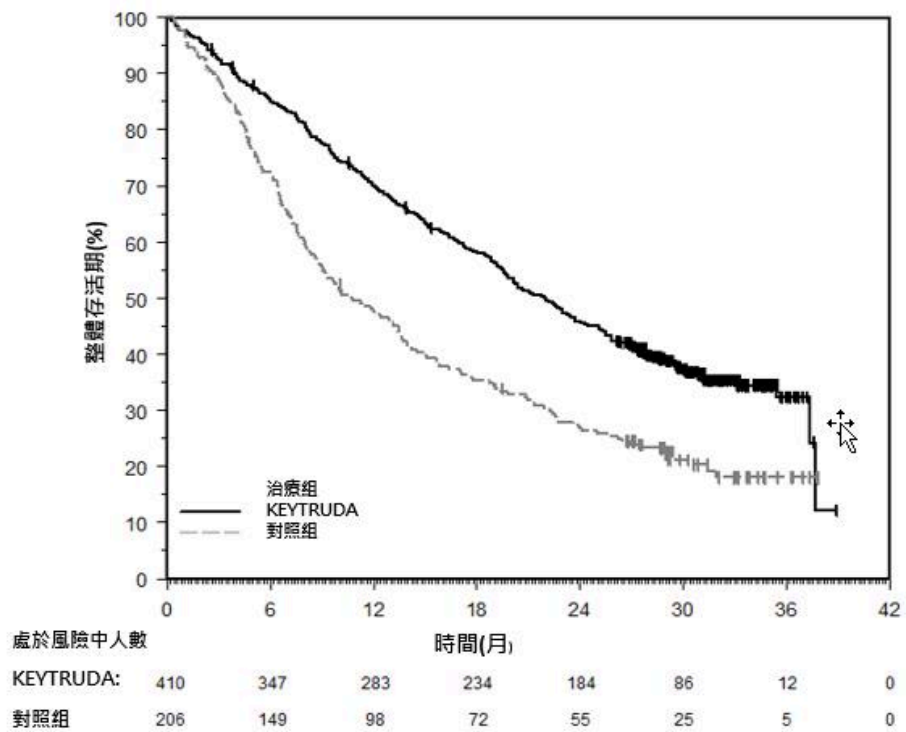
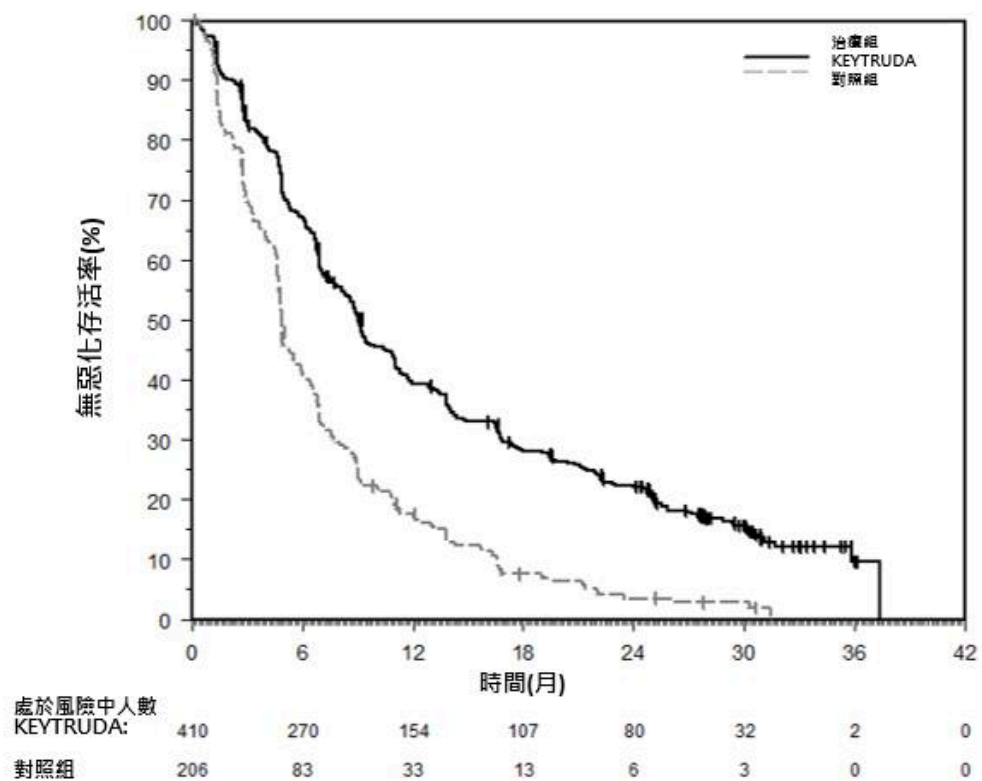
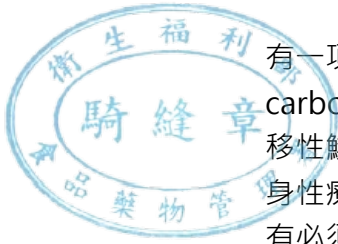


圖9：KEYNOTE-189中之無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



與carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel併用，第一線治療轉移性鱗狀非小細胞肺癌病人



有一項隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-407) 曾評估KEYTRUDA與carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel併用的療效。此項試驗執行於559名患有轉移性鱗狀NSCLC，不考量病人腫瘤的PD-L1表現狀態。受試者須先前未曾使用任何全身性療法治療轉移性疾病。罹患自體免疫疾病，在2年內必須接受全身性療法治療；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都不符合試驗資格。隨機分配依據腫瘤的PD-L1表現(TPS<1% [陰性] vs. TPS≥1%)、試驗主持人選用paclitaxel或nab-paclitaxel、以及地理區域(東亞vs.非東亞)進行分層。病人隨機(1:1)分配至下列其中一個治療組接受靜脈輸注治療：

- 於每21天週期的第一天投予KEYTRUDA 200毫克與carboplatin AUC 6毫克/毫升/分鐘，連續4個週期，並於每21天週期的第一天投予paclitaxel 200毫克/米²，連續4個週期，或於每21天週期的第1、8及15天投予nab-paclitaxel 100毫克/米²，連續4個週期，然後每3週一次投予KEYTRUDA 200毫克。在第1天時，KEYTRUDA於化學治療之前投予。
- 於每21天週期的第一天投予安慰劑與carboplatin AUC 6毫克/毫升/分鐘，連續4個週期，並於每21天週期的第一天投予paclitaxel 200毫克/米²，連續4個週期，或於每21天週期的第1、8及15天投予nab-paclitaxel 100毫克/米²，連續4個週期，然後每3週一次投予安慰劑。

病人持續接受KEYTRUDA或安慰劑治療，直到出現經盲性獨立中央評估委員會(BICR)判定符合RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA。

安慰劑組的病人出現疾病惡化現象時，則提供KEYTRUDA單獨治療。

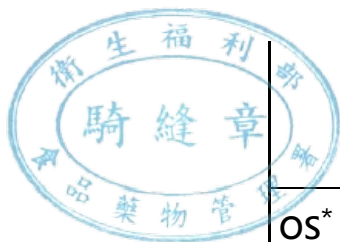
於第18週前，每6週進行一次腫瘤狀態評估，然後每9週評估一次至第45週，之後則每12週評估一次。試驗主要療效指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)評估的無惡化存活期(PFS)與客觀療效反應率(ORR)，以及整體存活期(OS)。其他療效指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)評估的療效反應持續時間(DoR)。

共有559位病人接受隨機分組：278位病人進入KEYTRUDA組，281位進入安慰劑組。試驗族群特徵為：年齡中位數為65歲(範圍：29至88歲)；55%為65歲(含)以上；81%男性；77%白人；71% ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為1；並有8%患有經過治療的腦轉移。有35%的腫瘤PD-L1表現為TPS<1% [陰性]；19%來自東亞地區；並有60%曾接受paclitaxel治療。

KEYNOTE-407試驗結果顯示，於期中分析時，隨機分配接受安慰劑合併carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel治療的病人相比，接受KEYTRUDA合併carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel的病人，對於OS、PFS及ORR皆有統計顯著的改善。根據追蹤14.3個月(中位數)的最終分析，主要的療效評估結果如表66所示，OS與PFS的Kaplan-Meier曲線如圖10與圖11所示。

表66：試驗KEYNOTE-407的療效結果

評估指標	Pembrolizumab Carboplatin	安慰劑 Carboplatin



	Paclitaxel/Nab- paclitaxel n=278	Paclitaxel/Nab- paclitaxel n=281
OS*		
事件數(%)	168 (60%)	197 (70%)
中位數(月) (95% CI)	17.1 (14.4, 19.9)	11.6 (10.1, 13.7)
風險比 [†] (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	
p值 [‡]	0.0006	
PFS		
事件數(%)	217 (78%)	252 (90%)
中位數(月) (95% CI)	8.0 (6.3, 8.4)	5.1 (4.3, 6.0)
風險比 [†] (95% CI)	0.57 (0.47, 0.69)	
p值 [‡]	< 0.0001	
客觀療效反應率		
ORR % (95% CI)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
完全反應(%)	2.2%	3.2%
部份反應(%)	60%	35%
p值 [§]	< 0.0001	
療效反應持續時間		
療效反應持續時間中位數 (月) (範圍)	8.8 (1.3+, 28.4+)	4.9 (1.3+, 28.3+)
持續時間≥12個月的病人 比例(%) [¶]	38%	25%
* 在安慰劑加化學治療組中，共有138位(51%)停止研究治療的病人交叉轉換為接受pembrolizumab單一藥物治療，或使用檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)進行後續的治療		
† 依據分層Cox比例風險模型		
‡ 依據分層對數等級檢定		
§ 依據Miettinen-Nurminen法		
¶ 依據Kaplan-Meier估算法		

圖10：KEYNOTE-407中之整體存活期的Kaplan-Meier曲線

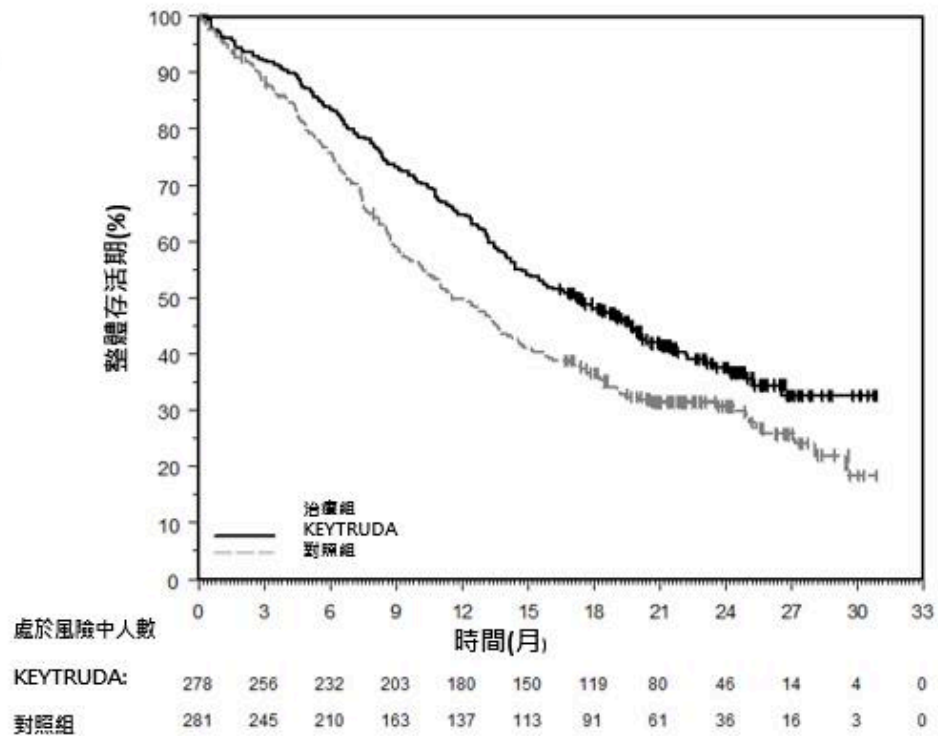
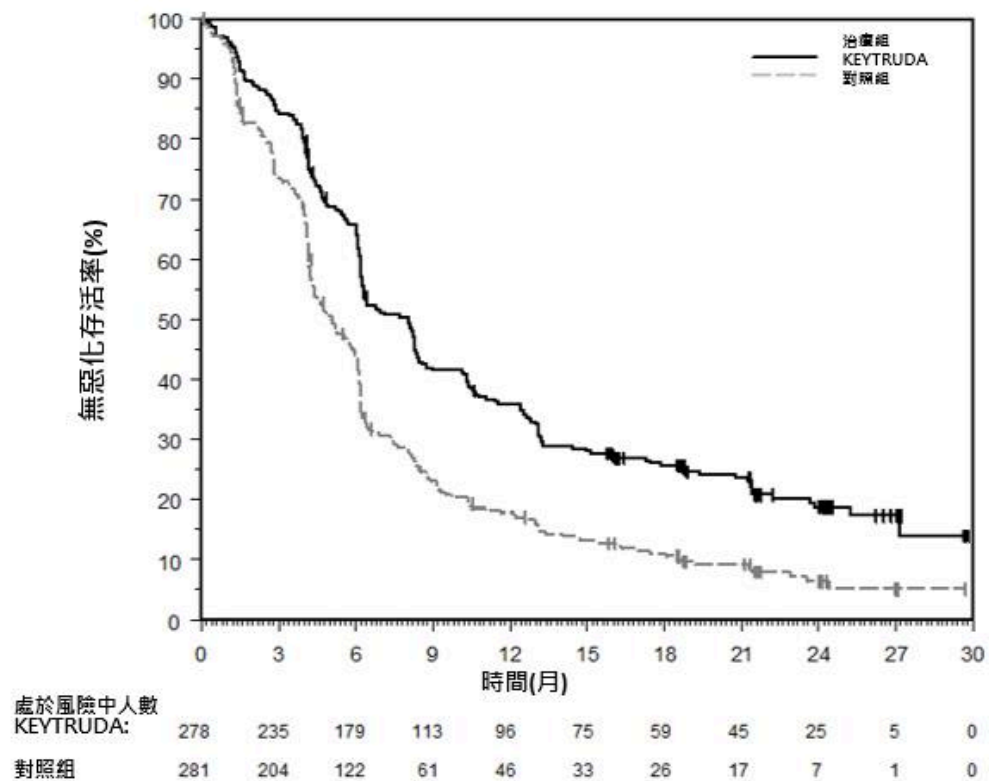
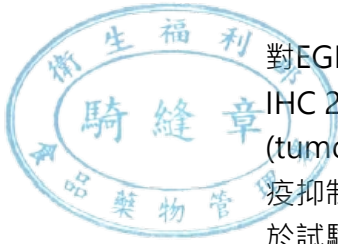


圖11：試驗KEYNOTE-407無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



先前接受過治療之非小細胞肺癌

曾以試驗KEYNOTE-010，一個隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗，評估KEYTRUDA的療效。主要的納入條件為患有轉移性NSCLC，在使用含鉑化學治療及針



對EGFR或ALK突變之標靶療法(如果適用)治療後出現惡化現象，且腫瘤組織利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組進行免疫組織化學分析而得的PD-L1表現腫瘤比例分數(tumor proportion score，TPS)為1%(含)以上。患有自體免疫疾病、患有必須使用免疫抑制治療之疾病、或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外。隨機分組由腫瘤PD-L1表現量(PD-L1表現量TPS $\geq$ 50%及PD-L1表現量TPS=1-49%)、ECOG日常體能狀態(ECOG PS)(0及1)、以及地理區域(東亞及非東亞)分層進行。病人經隨機(1:1:1)分組後分別接受KEYTRUDA每3週一次靜脈輸注2毫克/公斤、KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤或docetaxel每3週一次75毫克/米²的治療，直到出現無法接受之毒性或疾病惡化。分配到KEYTRUDA組的病人持續接受治療，直到出現帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、日常體能狀態退步、經4到6週重複影像確認的疾病惡化現象或24個月以上未出現疾病惡化現象為止。

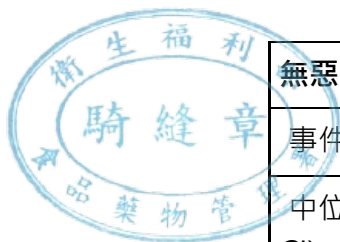
每9週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為由盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)對整個族群中TPS $\geq$ 1%及子族群TPS $\geq$ 50%之病人進行整體存活期(OS)以及無惡化存活期(PFS)的評估結果。其他療效指標為對整個族群中TPS $\geq$ 1%及子族群TPS $\geq$ 50%之病人客觀療效反應率(ORR)以及療效反應持續時間的評估結果。

1033位病人接受隨機分組：其中344位接受KEYTRUDA 2毫克/公斤治療、346位接受KEYTRUDA 10毫克/公斤治療、以及343位接受docetaxel治療。試驗族群特性為：年齡中位數為63歲(範圍：20歲至88歲)，42%為65歲[含]以上；61%男性；72%白人，21%亞洲人；66%之病人的ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為1；43%之病人腫瘤具有高PD-L1表現量。疾病特性為鱗狀(21%)與非鱗狀(70%)，其餘病人(8%)為混合型、其他類型或未知的組織型態；M1 (91%)；有腦轉移病史(15%)；EGFR突變(8%)；ALK突變(1%)。先前的治療包括含鉑雙藥化學治療(100%)；29%之病人接受兩種(含)以上針對轉移性癌症的療法治療。

表67及68分別摘列了TPS $\geq$ 50%之子族群以及整個族群病人的療效評估結果。整個族群病人的OS (TPS $\geq$ 1%) Kaplan-Meier曲線如圖12所示。

表67：試驗KEYNOTE-010 TPS TPS $\geq$ 50%之子族群病人的療效結果

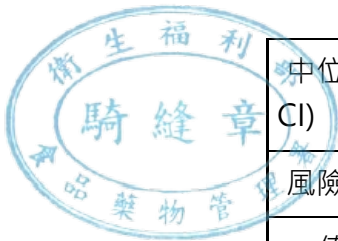
評估指標	KEYTRUDA 每3週一次 2毫克/公斤 n=139	KEYTRUDA 每3週一次 10毫克/公斤 n=151	Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 ² n=152
整體存活期			
死亡(%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
中位數(月) (95% CI)	14.9 (10.4, NR)	17.3 (11.8, NR)	8.2 (6.4, 10.7)
風險比* (95% CI)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-值(分層對數範圍)	<0.001	<0.001	---



無惡化存活期			
事件(%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
中位數(月) (95% CI)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
風險比* (95% CI)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-值(分層對數範圍)	<0.001	<0.001	---
客觀療效反應率			
ORR [†] (95% CI)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
p-值(Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
療效持續反應時間(月)中位數(範圍)	NR (0.7+, 16.8+)	NR (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)
* 風險比(KEYTRUDA與docetaxel比較) 依照分層Cox比例風險模式 † 所有的療效反應皆為部份反應 NR = 尚未達到			

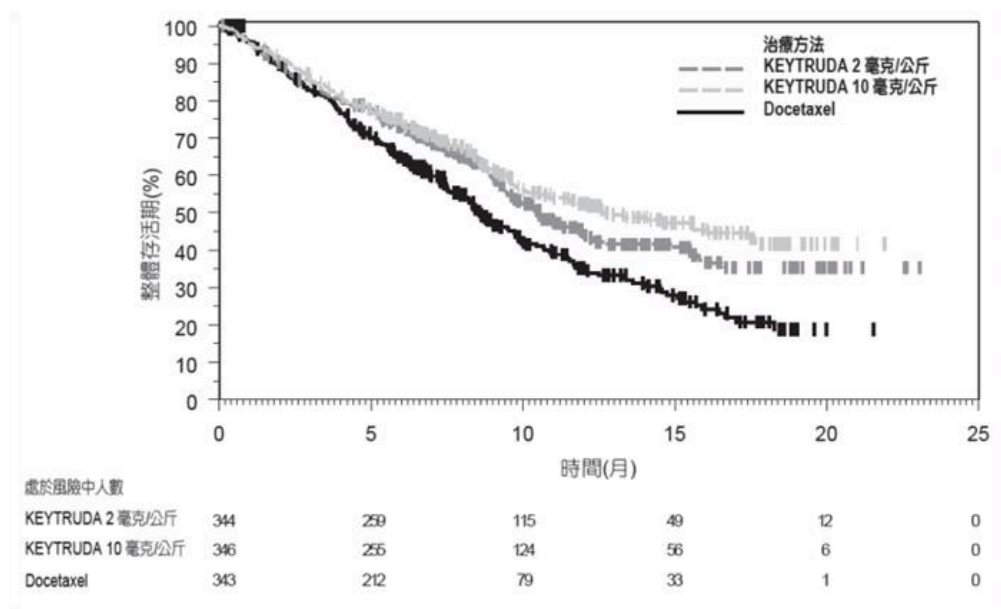
表68：試驗KEYNOTE-010隨機分組整體族群病人(TPS≥1%)的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次 2毫克/公斤 n=344	KEYTRUDA 每3週一次 10毫克/公斤 n=346	Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 ² n=343
整體存活期			
死亡(%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
中位數(月) (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
風險比* (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-值(分層對數範圍)	<0.001	<0.001	---
無惡化存活期			
事件(%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)

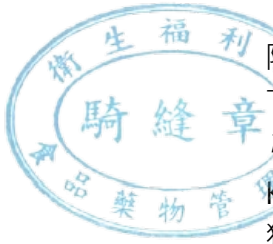


中位數(月) (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
風險比* (95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-值(分層對數範圍)	0.068	0.005	---
客觀療效反應率			
ORR [†] (95% CI)	18% (14, 23)	19% (15, 23)	9% (7, 13)
p-值(Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
療效持續反應時間(月)中位數(範圍)	NR (0.7+, 20.1+)	NR (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)
* 風險比(KEYTRUDA與docetaxel比較) 依照分層Cox比例風險模式			
† 所有的療效反應皆為部份反應			
NR = 未達到			

圖12：試驗KEYNOTE-010整個族群病人(TPS≥1%)的整體存活期的Kaplan-Meier曲線



試驗KEYNOTE-010共收納了191位來自東亞地區的受試者，根據較主要分析時間點額外6個月的追蹤，對TPS ≥50%之東亞子族群及整個東亞子族群病人(TPS ≥1%)進行回溯性事後分析，比較合併KEYTRUDA 2毫克/公斤及KEYTRUDA 10毫克/公斤兩治療組和docetaxel組的結果。在TPS ≥50%之東亞子族群中，合併KEYTRUDA兩治療組[n=47]和docetaxel組[n=26]的整體存活期風險比為0.48 (95% CI: 0.22, 1.07)；在整個東亞子族群病人中，合併KEYTRUDA兩治療組[n=125]和docetaxel組[n=66]的整體存活期風



險比為0.83 (95% CI: 0.53, 1.30)。由於東亞族群試驗人數有限，未能就這些試驗結果下任何定論。

可切除之非小細胞肺癌前導性治療及輔助治療

KEYTRUDA合併含cisplatin化療藥物作為前導性治療，之後接受手術並於術後繼續單獨使用KEYTRUDA做為輔助治療的療效在KEYNOTE 671中進行評估，這是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。收納797位依 AJCC第8版為可切除的II期、IIIA期或 IIIB (N2)且先前未治療的NSCLC病人，無論腫瘤PD-L1 表達如何。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病或 患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組按疾病分期 (II或III)、腫瘤PD-L1表現 (TPS $\geq 50\%$ 或 $< 50\%$)、組織學 (鱗狀或非鱗狀) 和地理區域 (東亞或非東亞) 分層。病人隨機(1:1)分入下面兩個治療組：

- 治療組A: 以KEYTRUDA 200毫克做前導性治療，每 21天為週期，於第1天合併 cisplatin 75 毫克/米²加上pemetrexed 500毫克/米²，或於第1天合併 cisplatin 75 毫克/米²加上第1天及第8天使用gemcitabine 1000 毫克/米²，最多4個週期。在手術後4-8週開始，每3週給予KEYTRUDA 200毫克，最多13個週期。
- 治療組B: 以安慰劑做前導性治療，每21天為週期，於第1天合併cisplatin 75毫克/米²加上pemetrexed 500 毫克/米²，或於第 1天合併cisplatin 75 毫克/米²加上第1天及第8天使用gemcitabine 1000毫克/米²，最多4個週期。在手術後後4-8週開始，每3週給予安慰劑，最多13個週期。

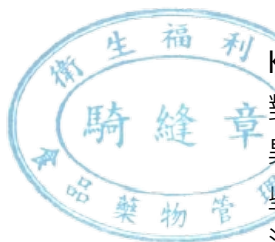
所有研究藥物均經由靜脈輸注給藥。KEYTRUDA或安慰劑治療一直持續到治療完成 (17個週期)、疾病惡化到無法進行根治性手術、於輔助治療階段疾病復發、未接受手術或不完全切除並進入輔助治療階段的病人的疾病惡化，或發生不可接受的毒性反應。在前導性治療的基期、第7週和第13週以及輔助治療開始前4週內進行腫瘤狀態評估。輔助治療開始後，每16週評估一次腫瘤狀態直到三年底，此後每 6 個月評估一次。此試驗並沒有設計用以區分KEYTRUDA在個別階段(前導性治療階段或輔助治療階段)的療效。

主要療效指標是整體存活期(OS)及試驗主持人評估的無事件存活期(EFS)。次要療效指標是由盲性獨立病理審查(BIPR)評估的病理學完全療效反應率(pCR)和主要病理反應率(mPR)。

研究對象的特性為：年齡中位數為64歲 (範圍：26至83歲)，45%的年齡在65歲或以上；7%為75歲(含)以上；71%為男性；61%的白人、31%的亞洲人；63%之病人的 ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為0、37%為1；30%為II期，70%為III期；33%的TPS $\geq 50\%$ ，67%的TPS $< 50\%$ ；43%的腫瘤具有鱗狀組織，57%的腫瘤具有非鱗狀組織；31%來自東亞地區。

在KEYTRUDA合併含cisplatin化療組中，81%的病人進行了根治性手術，而在安慰劑合併含cisplatin化療組則為76%。

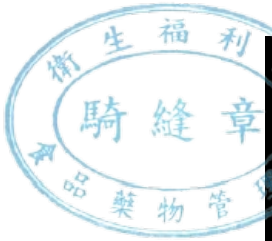
該試驗顯示，隨機接受KEYTRUDA合併含cisplatin化療後並持續接受KEYTRUDA單一治療的受試者與隨機接受安慰劑合併含cisplatin化療並持續接受單一安慰劑治療的受試者相比，OS及EFS有統計學意義的顯著改善。表69 和圖13總結了中位追蹤時間為29.8個月 (範圍：0.4 至62.0 個月) 的OS療效結果。中位追蹤時間為21.4個月 (範圍：0.4至50.6 個月) 的EFS、pCR和mPR療效結果總結於表69。



KEYNOTE-671中未排除EGFR Mutation或 ALK Translocation陽性的受試者，也沒有對所有受試者的腫瘤檢體進行 EGFR或ALK檢測。大多數受試者的EGFR或ALK腫瘤基因異常狀態為未知4.1%受試者Mutation陽性，2.6%受試者ALK Translocation陽性。這些受試者的療效結果與整體族群一致，然而由於受試者人數很少，此族群的療效尚無法完整確認，也無法評估這類受試者接受KEYTRUDA或標靶治療的療效是否有差異。

表69: KEYNOTE-671療效結果

療效指標	KEYTRUDA與 化學治療/KEYTRUDA n=397	安慰劑與 化學治療/安慰劑 n=400
OS		
發生事件的病人數 (%)	110 (28%)	144 (36%)
月中位數* (95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
風險比 [†] (95% CI)	0.72 (0.56, 0.93)	
p-Value [‡]	0.00517	
EFS		
發生事件的病人數 (%)	139 (35%)	205 (51%)
月中位數* (95% CI)	NR (34.1, NR)	17.0 (14.3, 22.0)
風險比 [†] (95% CI)	0.58 (0.46, 0.72)	
p-Value [‡]	< 0.0001	
pCR		
病理完全療效反應(pCR)病人數	72	16
病理完全療效反應率(%), (95% CI)	18.1 (14.5, 22.3)	4.0 (2.3, 6.4)
預估療效差異(%), (95% CI) [§]	14.2 (10.1, 18.7)	
p-Value	< 0.0001	
mPR		
主要病理反應(mPR)人數	120	44
主要病理反應(mPR)率(%), (95% CI)	30.2 (25.7, 35.0)	11.0 (8.1, 14.5)



預估治療差異(%), (95% CI) [§]	19.2 (13.9, 24.7)
p-Value	< 0.0001
* 依照Kaplan-Meier評估 † 依照以治療為協變量的 Cox 回歸模型，按分期、腫瘤 PD L1 表現、組織學和地理區域分層 ‡ 依照分層對數秩檢驗 § 依照Miettinen和Nurminen方法按分期、腫瘤 PD-L1 表現、組織學和地理區域分層 NR=未達到	

在病人發生422件EFS事件 (KEYTRUDA組174件，安慰劑組248件) 後、中位追蹤時間29.8個月時進行最終EFS分析。KEYTRUDA組的EFS中位數為47.2個月 (95% CI：32.9，NR)，安慰劑組為18.3個月 (95% CI：14.8，22.1)。EFS的風險比為0.59 (95% CI：0.48，0.72)，參見圖14。

圖13: KEYNOTE-671中各治療組整體存活期的Kaplan-Meier曲線(意圖治療群體)

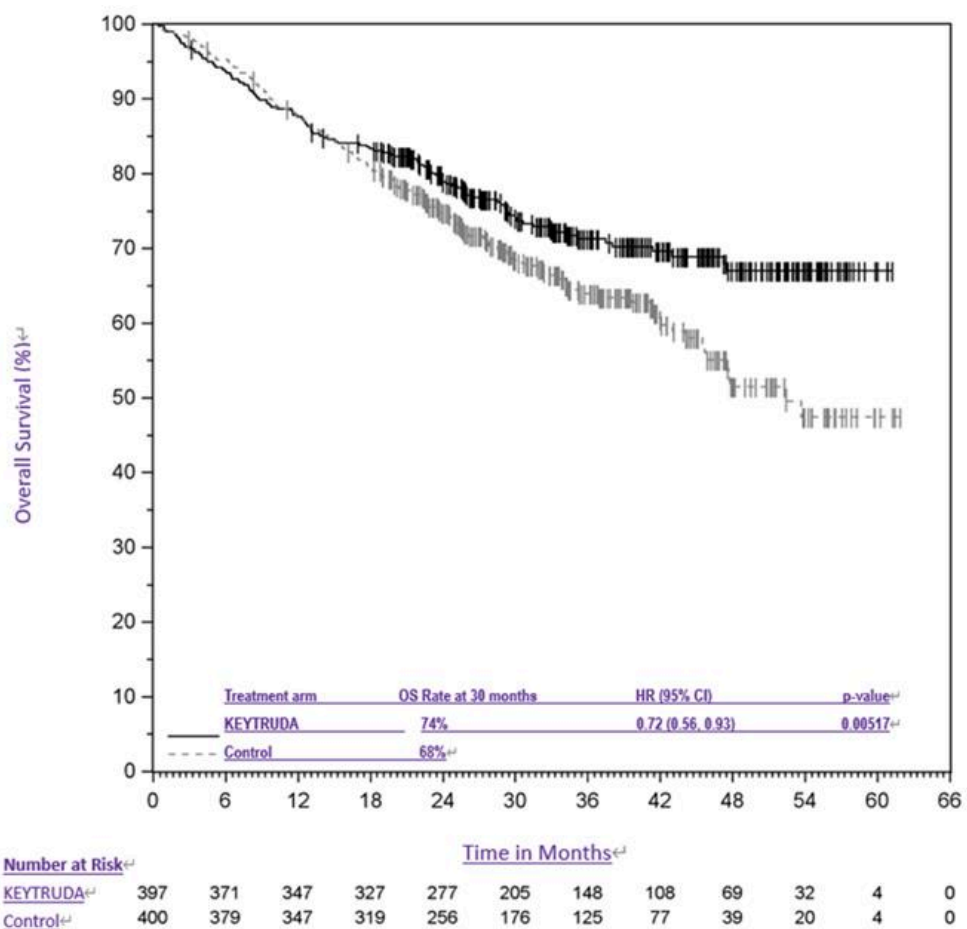
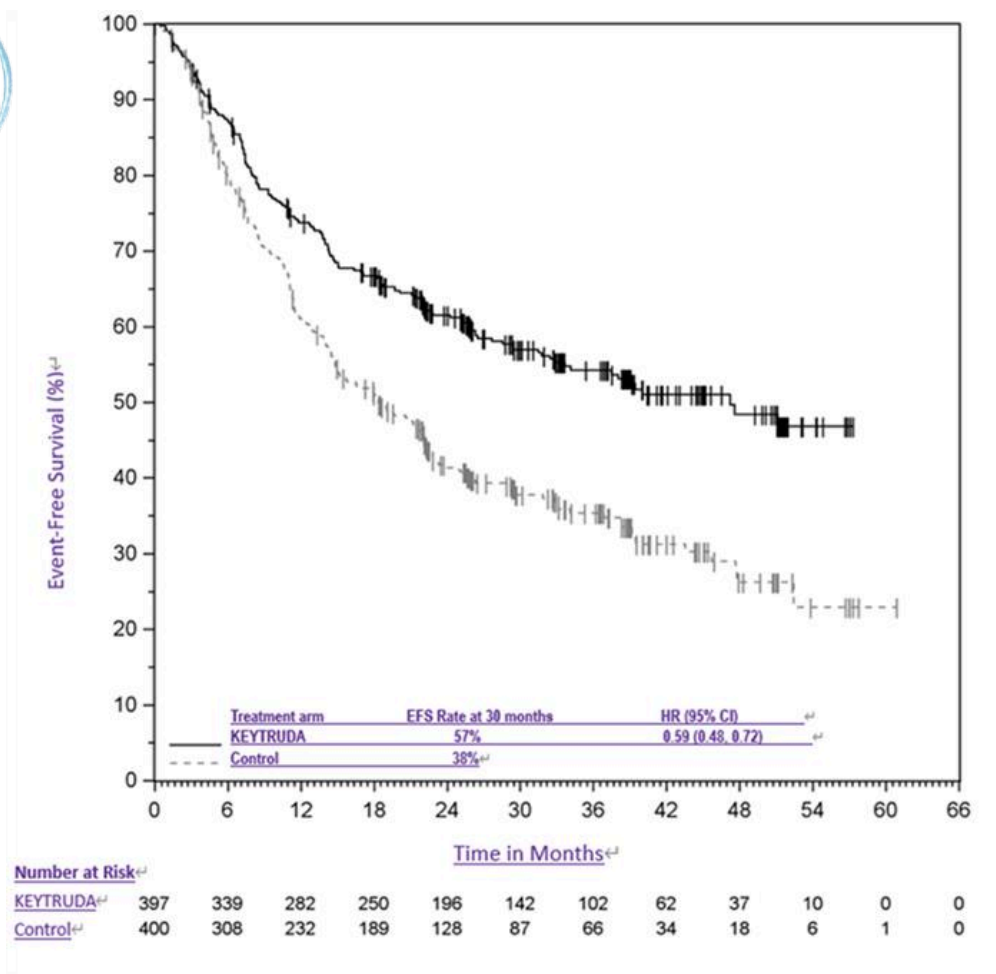


圖14: KEYNOTE-671中各治療組無事件存活期的Kaplan-Meier曲線(意圖治療群體)

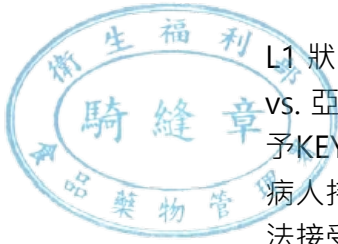


KEYNOTE-091：NSCLC 經切除後接受輔助治療的對照性試驗

曾以試驗KEYNOTE-091，一項多中心、隨機分配、三盲、安慰劑對照性試驗，評估KEYTRUDA的療效。主要納入條件為依據美國癌症聯合委員會(AJCC)第七版分期標準已完全切除之第IB期 ($T2a \geq 4$ 公分)、第II期或第IIIA期 NSCLC，不考量PD-L1表現狀態，未曾接受前導性放射治療和/或前導性化學治療，且未曾或未計畫對目前的惡性腫瘤進行輔助性放射治療。病人不一定曾接受輔助化學治療。基因體突變的檢測對於收案而言並非強制性檢測。

以下篩選條件定義了包含在適應症中的高復發風險病人，並反映了根據第七版分期系統為第IB期[$T2a \geq 4$ 公分]、第II期或第IIIA期的病人族群：腫瘤大小 ≥ 4 公分；或伴隨N1或N2狀態之任何大小的腫瘤；或侵犯胸部結構的腫瘤（直接侵犯壁層胸膜、胸壁、橫膈、膈神經、縱膈胸膜、壁層心包膜、縱膈、心臟、大血管、氣管、喉返神經、食道、椎體、氣管交叉處）；或涉及主支氣管的腫瘤距氣管交叉處遠端小於2公分，但不涉及氣管交叉處；或與全肺肺不張(atelectasis)或阻塞性肺炎相關的腫瘤；或原發性腫瘤在同一肺葉或同側不同肺葉中具有分離的腫瘤結節。本試驗不納入腫瘤也侵犯縱膈、心臟、大血管、氣管、喉返神經、食道、椎體、氣管交叉處，或在同側不同肺葉中存在分離腫瘤結節的N2狀態病人。

病人不一定曾接受其醫師建議的輔助化學治療。罹患在2年內必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或曾接受超過4個週期輔助化學治療的病人都符合試驗資格。隨機分配依據疾病分期（第IB期vs.第II期vs.第IIIA期）、輔助化學治療（未接受輔助化學治療vs.接受輔助化學治療）、PD-



L1 狀態 (TPS < 1% [陰性] vs. TPS 1-49% vs. TPS ≥ 50%) 和地理區域 (西歐vs. 東歐 vs. 亞洲vs. 其他地區) 進行分層。將病人隨機 (1:1)分配後分別接受每 3 週一次靜脈投予KEYTRUDA 200 毫克(n=590)或安慰劑(n=587)。

病人持續接受治療，至出現經研究人員判定符合RECIST 1.1定義的疾病復發現象、無法接受的毒性反應、或約一年 (18 次療程) 為止。病人在第一劑KEYTRUDA後的第一年，每12週接受一次影像評估，第二至三年間每6個月接受一次影像評估，之後則為每年一次，直至第五年結束為止。第五年後，則依據當地標準照護進行影像評估。

在1177 位隨機分配的病人中，1,010名 (86%) 在完全切除後接受了含鉑輔助化學治療。在KEYNOTE-091的這1,010名病人中，基礎特性為：年齡中位數為 64 歲 (範圍：35 至 84 歲)、49% 為 65 歲(含)以上；68% 為男性；77% 為白人，18%為 亞洲人，86%為目前或曾經吸煙者。ECOG 表現為 0 或 1 的病人分別佔 61% 和 39%。有 12% 病人患有第 IB 期 (T2a ≥ 4 公分)，57% 病人患有第 II 期，31% 患有第 IIIA 期疾病。39% 病人的腫瘤 PD-L1 表現 TPS < 1% [陰性]，33% 病人的 TPS 1-49%，28% 病人的 TPS ≥ 50%。7%具有已知的EGFR突變，38%沒有EGFR突變，56%的EGFR突變狀態為不明。病人有 52%來自西歐、20%來自東歐、17%來自亞洲以及11%來自其他地區。

主要療效指標為由研究人員評估的病人整體族群及腫瘤PD-L1 表現 TPS ≥ 50% 族群的無疾病存活期 (DFS)，DFS 定義為隨機分配後至第一次復發 (局部 / 區域性復發、遠端轉移)、發生第二種惡性腫瘤或死亡 (以先發生者為準) 的期間。次要療效指標為由研究人員評估的腫瘤 PD-L1 表現 TPS ≥ 1% 族群的 DFS，以及整體族群與腫瘤 PD-L1 表現 TPS ≥ 50% 和 TPS ≥ 1% 族群的整體存活期 (OS)。

在追蹤時間中位數為32.4個月 (範圍：0.6 至 68 個月) 時對整體族群進行的預設期中分析顯示，相較於隨機分配接受安慰劑的病人，隨機分配接受KEYTRUDA的病人在DFS方面表現出統計顯著的改善 (風險比(HR)=0.76 [95% CI : 0.63, 0.91 ; p = 0.0014])。

在追蹤時間中位數為46.7個月 (範圍：0.6至84.2) 時對有接受輔助化學治療病人進行的DFS最終分析的療效結果摘要如表70和圖15。在進行本分析時，整體存活期(OS)的資料尚未成熟。

表 70：KEYNOTE-091 中接受輔助化學治療病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每 3 週一次200 毫克 n=506	安慰劑 n=504
無疾病存活期 (整體)		
發生事件的病人人數 (%)	225 (44%)	262 (52%)
風險比* (95% CI)	0.76 (0.64, 0.91)	
中位數(月) (95% CI)	53.8 (46.2, 70.4)	40.5 (32.9, 47.4)

* 根據多變項 Cox 迴歸模型

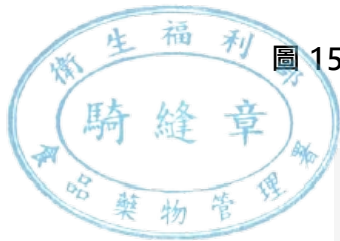
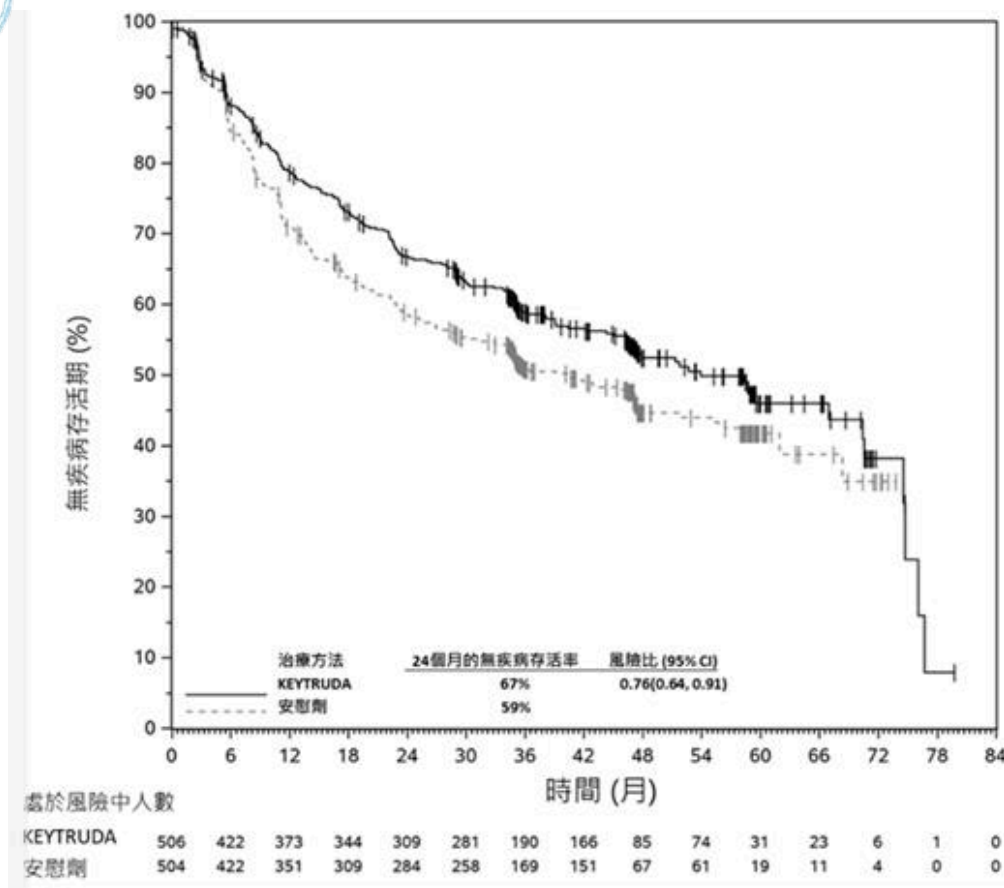


圖 15：試驗KEYNOTE-091 中各治療組的無疾病存活期 Kaplan-Meier 曲線（針對接受輔助化學治療的病人）



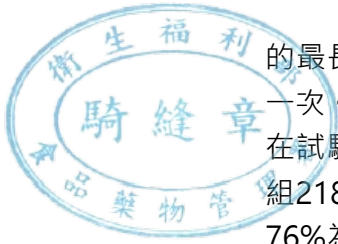
12.3 惡性胸膜間皮瘤

KEYNOTE-483：未曾接受治療的無法切除之晚期或轉移性MPM病人所進行的合併治療對照試驗

試驗KEYNOTE-483曾評估KEYTRUDA與pemetrexed及含鉑化學療法併用的療效，這是一項多中心、隨機分配、開放性、活性對照試驗。主要的納入條件為無法切除或有轉移性MPM，且先前未曾使用全身性療法治療晚期 / 轉移性疾病。病人的收錄不受腫瘤PD-L1表現的限制。在3年內罹患必須接受使用全身性療法治療之自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制藥物劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時以組織學亞型（上皮樣vs.非上皮樣）進行分層。病人經隨機分配（1：1）進入下列其中一個治療組；所有試驗藥物均以靜脈輸注給藥：

- 於每21天週期的第1天投予KEYTRUDA 200毫克併用pemetrexed 500毫克/米²及cisplatin 75毫克/米²或carboplatin AUC 5-6毫克/毫升/分鐘，最多連續治療6個週期，然後每3週一次投予KEYTRUDA 200毫克。第一天係於進行化學治療之前先投予KEYTRUDA。
- 於每21天週期的第1天投予pemetrexed 500毫克/米²和cisplatin 75毫克/米²及carboplatin AUC 5-6毫克/毫升/分鐘，最多連續治療6個週期。

KEYTRUDA治療持續進行至由出現經研究人員判定符合修訂版間皮瘤實體腫瘤反應評估標準（mRECIST）v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達到24個月



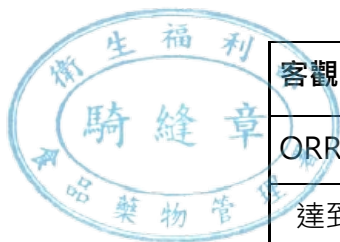
的最長治療時間為止。每6週進行一次腫瘤狀態評估持續18週，接續之後每12週進行一次。

在試驗KEYNOTE-483的440位病人中（KEYTRUDA合併治療組222位病人和化學治療組218位病人），基準期特性為：年齡中位數為70歲（77%的年齡為65歲[含]以上）；76%為男性；79%為白人，21%為未報告或未知；2%為西班牙裔或拉丁裔；以及美國東岸癌症臨床研究合作組織（ECOG）體能狀態為0或1的人分別為47%和53%。78%為上皮樣而22%為非上皮樣的組織學型態。

主要療效評估指標為整體存活期(OS)。其他療效評估指標為由盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據mRECIST進行評估的無惡化存活期(PFS)、客觀療效反應率(ORR)和療效反應持續時間(DoR)，以及使用歐洲癌症研究和治療組織生活品質核心問卷30(EORTC QLQ-C30)和歐洲癌症研究和治療組織生活品質肺癌問卷13（EORTC QLQ-LC13）評估的健康相關生活品質。這項試驗顯示，和隨機分配至單獨使用化學療法組的病人相比，隨機分配至KEYTRUDA合併化學療法組之病人的OS、PFS以及ORR有具統計意義的改善。中位追蹤時間為17個月（範圍：0.8至60.3個月）。表71與圖16及17摘列了試驗KEYNOTE-483的主要療效評估結果。

表71：試驗KEYNOTE-483的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 + Pemetrexed + 含鉑化學療法 (n=222)	Pemetrexed + 含鉑化學療法 (n=218)
OS*		
發生事件的病人人數(%)	167 (75%)	175 (80%)
風險比 [†] (95% CI)	0.79 (0.64, 0.98)	
p-值 [‡]	0.0162	
中位數(月) (95% CI)	17.3 (14.4, 21.3)	16.1 (13.1, 18.2)
6個月比率(%) (95% CI)	88.3 (83.3, 91.9)	84.3 (78.6, 88.5)
12個月比率(%) (95% CI)	64.8 (58.1, 70.7)	61.6 (54.7, 67.9)
24個月比率(%) (95% CI)	38.9 (32.5, 45.3)	32.8 (26.5, 39.2)
36個月比率(%) (95% CI)	25.3 (19.3, 31.8)	17.3 (12.1, 23.2)
PFS*,§		
發生事件的病人人數(%)	190 (86%)	166 (76%)
風險比 [†] (95% CI)	0.80 (0.65, 0.99)	
p-值 [‡]	0.0194	
中位數(月) (95% CI)	7.1 (6.9, 8.1)	7.1 (6.8, 7.7)



客觀療效反應率 ^{S,¶}		
ORR % (95% CI)	52% (45.5, 59.0)	29% (23.0, 35.4)
達到完全反應的人數(%)	1 (0.5%)	0 (0%)
達到部份反應的人數(%)	115 (52%)	63 (29%)
p-Value [#]	<0.00001	
療效反應持續時間 ^{*,S,P}		
中位數(月) (範圍)	6.9 (1.2+, 38.9+)	6.8 (1.4+, 25.1+)
持續時間≥12個月的病人比例(%) ^β	23%	13%

* 依據最終分析。

† 依據 Cox 迴歸模型，採用 Efron 方法且將治療作為共變量，並按組織學亞型隨機分層(上皮樣與其他亞型處理重複觀察值(tie))。

‡ 依據分層對數等級檢定。

§ 由 BICR 使用 mRECIST 進行評估。

¶ 依據中期分析。

依據 Miettinen and Nurminen 方法並按組織學亞型(上皮樣與其他亞型)隨機分層檢定。

p 依據病人最佳整體反應，確認完全或部分反應；KEYTRUDA 併用療法組病人

n=117；化學療法組病人 n=64

β 依據 Kaplan-Meier 估算法

圖16：KEYNOTE-483整體存活期的Kaplan-Meier曲線

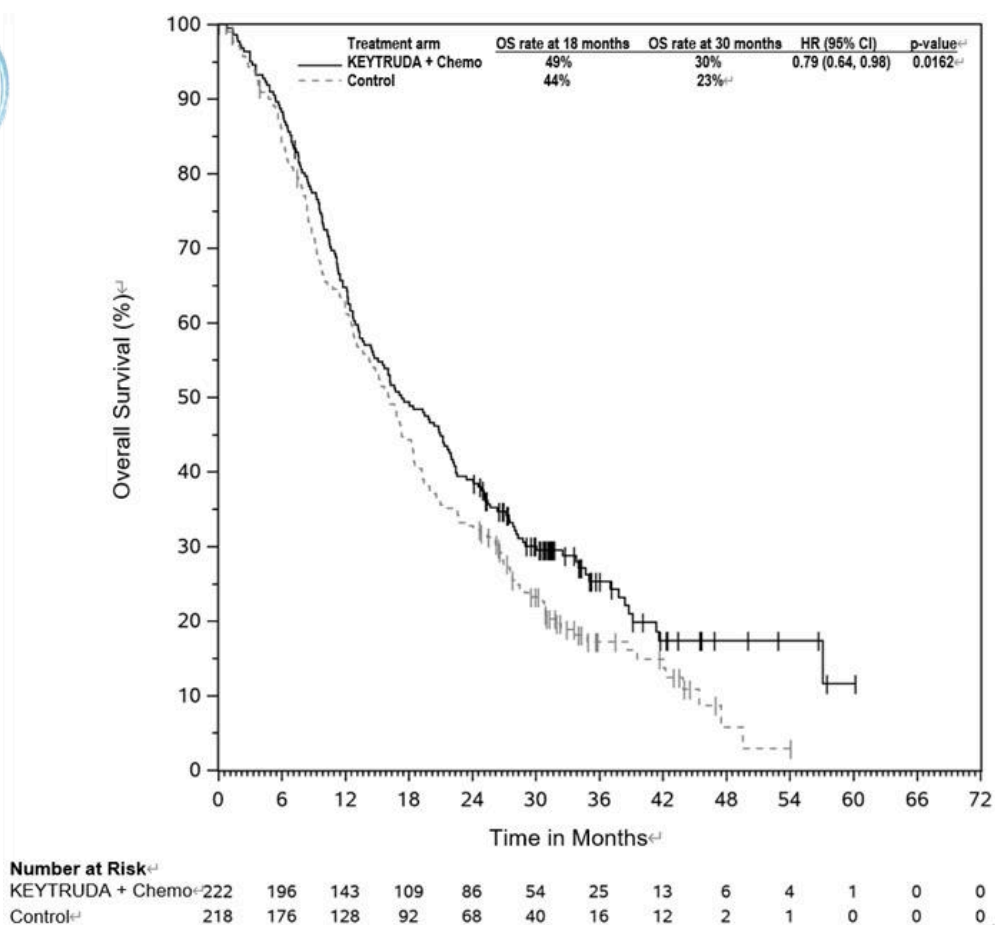
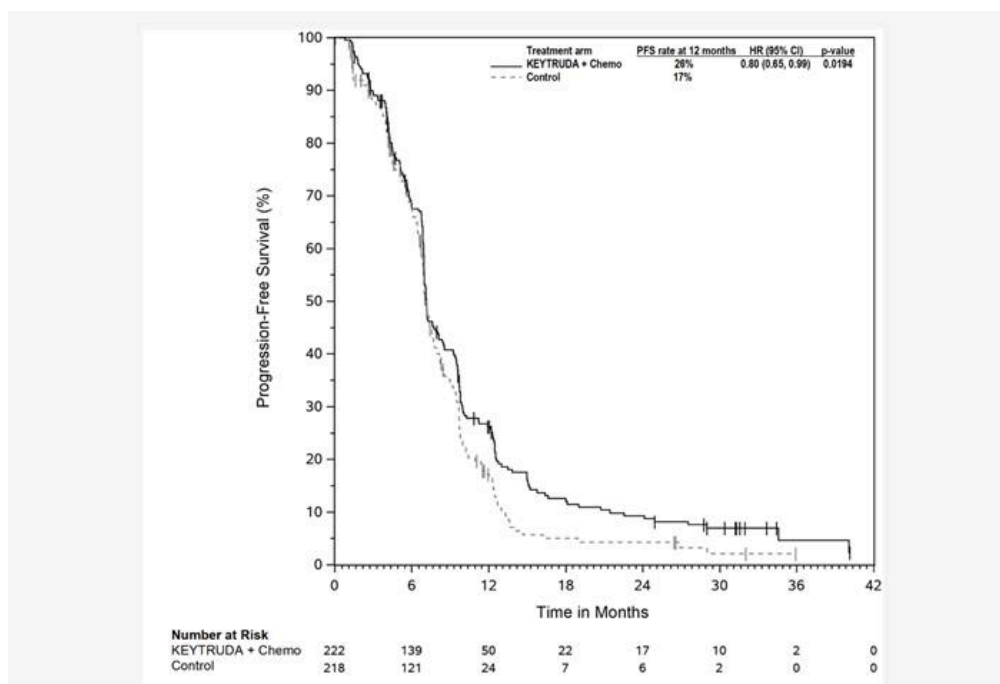


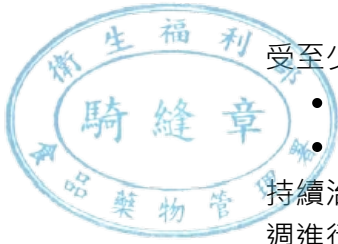
圖17：KEYNOTE-483無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



12.4 典型何杰金氏淋巴瘤

KEYNOTE-204

試驗KEYNOTE-204 (NCT02684292)曾評估KEYTRUDA的療效，這是一項針對304位復發性或頑固性cHL病人所進行的隨機、開放性、活性藥物對照性試驗。本試驗納入接



受至少一線化療後仍復發或頑固性的成人病人，隨機分組(1:1)後分別接受下列治療：

- KEYTRUDA 200毫克靜脈輸注每3週一次
- Brentuximab vedotin (BV) 1.8毫克/公斤靜脈輸注每3週一次

持續治療至出現無法接受的毒性反應、疾病惡化或達35個週期(最長約2年)為止。每12週進行一次疾病狀態評估。隨機分組時並依據先前的自體造血幹細胞移植(是vs.否)及前線治療(frontline therapy)後的疾病狀態(原發性頑固性vs.治療完成後<12個月復發vs. 治療完成後≥12個月復發)進行分層。主要的療效指標為由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據2007年版之國際工作小組標準進行評估的PFS。

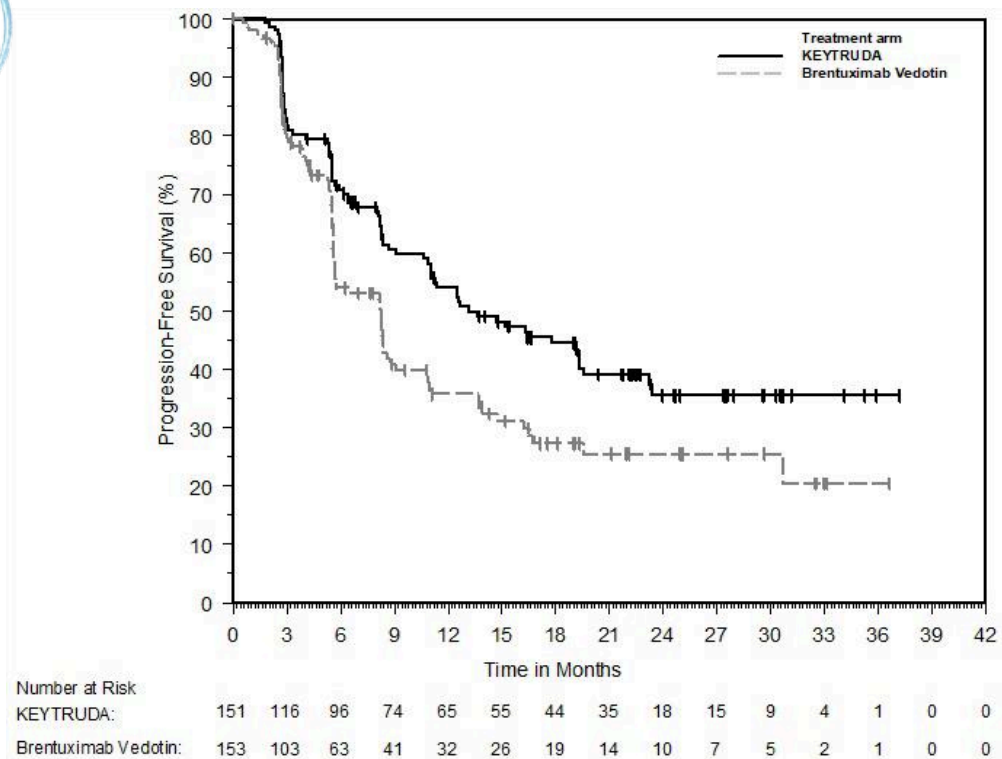
受試族群的特性為：年齡中位數為35歲(範圍：18至84歲)；57%男性；77%白人，9%亞洲人，3.9%黑人。在KEYTRUDA組中，先前曾接受之療法的中位數為2線(範圍：1至10)，BV組則為3線(範圍：1至11)，且兩組都有18%先前曾接受1線療法的治療。有42%的病人對前一線療法無反應，29%患有原發性頑固性疾病，37%先前曾進行自體造血幹細胞移植，5%先前曾接受BV治療，並有39%先前曾接受放射治療。療效摘列於表72與圖18。

表72：試驗KEYNOTE-204之典型何杰金氏淋巴瘤病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=151	Brentuximab vedotin 1.8毫克/公斤 每3週一次 n=153
PFS		
發生事件的病人人數(%)	81 (54%)	88 (58%)
中位數(月) (95% CI)*	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
風險比 [†] (95% CI)	0.65 (0.48, 0.88)	
P值 [†]	0.0027	
客觀療效反應率		
ORR [§] (95% CI)	66% (57.4, 73)	54% (46, 62)
完全反應	25%	24%
部份反應	41%	30%
療效反應持續時間		
中位數(月) (95% CI)*	20.7 (0.0+, 33.2+)	13.8 (0.0+, 33.9+)
* 依據Kaplan-Meier估算法 † 依據分層Cox比例風險模型 ‡ 依據分層對數等級檢定。單邊分析p值，預設界限為0.0043 § ORR的差異不具統計意義 + 表示為設限值		



圖18：KEYNOTE-204之無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



KEYNOTE-087

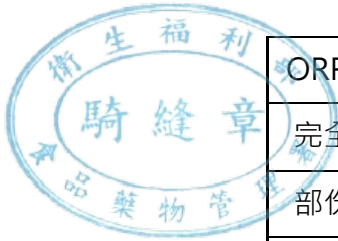
試驗KEYNOTE-087曾評估KEYTRUDA的療效，這是一項針對210患復發性或頑固性cHL病人所進行的多中心、非隨機分組、開放性試驗。患有活動性非感染性肺炎、5年內曾進行異體造血幹細胞移植(或移植超過5年但有移植物對抗宿主疾病症狀)、患有活動性自體免疫疾病、須使用免疫抑制劑治療之疾病或需使用全身性療法治療之活動性感染症的病人都被排除於這項試驗之外。病人接受每3週靜脈輸注一次KEYTRUDA 200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或明確的疾病惡化現象，或疾病未惡化的病人治療達24個月為止。每12週進行疾病狀態評估。由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據2007年版之國際工作小組(international Working Group；IWG)標準進行評估主要療效指標〔ORR、完全療效反應率及療效反應持續時間(DoR)〕。

受試族群的特性為：年齡中位數為35歲(範圍：18至76歲)，9%為65歲(含)以上；54%男性；88%白人；49%的ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為0，51%的ECOG PS為1。先前曾接受用以治療典型何杰金氏淋巴瘤之療法的中位數為4線(範圍1至12)；有58%對前一線療法呈現頑固性，包含35%患有原發性頑固性疾病，以及14%的疾病對先前的所有療法皆呈現化學頑固性。有61%的病人曾接受自體HSCT；83%曾使用brentuximab vedotin的治療，並有36%的病人曾接受放射治療。

試驗KEYNOTE-087的療效結果摘列於表73。

表73：試驗KEYNOTE-087之典型何杰金氏淋巴瘤病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=210*
客觀療效反應率	



ORR (95% CI)	69% (62, 75)
完全反應率	22%
部份反應率	47%
療效反應持續時間	
中位數(月) (範圍)	11.1 (0.0+, 11.1) [†]
* 中位追蹤時間為9.4個月	
† 以經獨立審查委員會確認有反應的病人為基礎(n=145)	

12.5 頭頸部鱗狀細胞癌

PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS)] ≥ 1的局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的前導性治療及輔助治療

KEYNOTE-689(NCT02358031)曾評估KEYTRUDA的療效，這是一項針對714位可切除的局部晚期HNSCC病人(依AJCC分期系統第八版為第III期至IVA期)所進行的多中心、隨機分組、開放性、活性對照試驗。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分配依據原發腫瘤部位(口咽/口腔 vs. 喉部 vs. 下咽部)、腫瘤分期(III期 vs. IVA期)及依據利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組檢測而得的腫瘤PD-L1表現(TPS ≥ 50% vs. TPS < 50%)。

病人被隨機分配(1:1)至以下治療組之一：

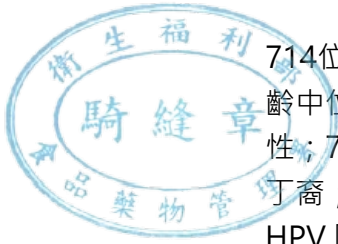
- KEYTRUDA組：術前接受2個週期的KEYTRUDA 200 mg作為前導性治療。在手術後6週內，進行輔助治療，先接受3個週期的KEYTRUDA 200 mg(每3週一次)，聯合放射治療(RT)，可選擇是否合併3個週期的cisplatin 100 mg/m² (每3週一次)。隨後，每3週接受KEYTRUDA 200 mg，最多12個週期。
- 標準治療(SOC)組：術前不接受前導性治療。在手術後6週內，接受RT作為輔助治療，可選擇是否同步聯合3個週期的cisplatin 100 mg/m² (每3週一次)。

在兩個治療組中，如果手術時發現高風險病理特徵(例如，切緣陽性<1 mm或淋巴結外擴展)，病人需接受cisplatin合併RT作為輔助治療。

KEYTRUDA的治療持續至以下情況之一：在前導性治療階段因RECIST v1.1標準(由BICR評估)判定疾病進展而無法進行手術，輔助治療階段出現局部或轉移性復發，完成治療，或出現不可接受的毒性。在前導性治療階段，腫瘤狀態的評估於第6週手術前進行。在輔助治療階段開始後，腫瘤狀態的評估於RT結束後12週進行(無論是否合併cisplatin治療)，之後每3個月評估一次，直至第3年結束；隨後每6個月評估一次，直至第5年結束。

此試驗並未設計用以區分KEYTRUDA在個別階段(前導性治療階段或輔助治療階段)的療效。

主要療效指標為由BICR評估的無事件存活期(EFS)，定義為從隨機分組到首次發生以下任何事件的時間：疾病進展導致無法進行根治性手術、局部或遠端疾病進展或復發，或因任何原因導致的死亡。其他療效結果指標包括由BIPR評估的主要病理反應(mPR)以及整體存活期(OS)。



714位被納入的病人中，682位(96%)表現PD-L1 CPS ≥ 1 。這682位病人的特性為：年齡中位數為 60 歲(範圍：22 至 87 歲)，33% 的病人年齡為 65 歲或以上；79% 為男性；78% 為白人，13% 為亞洲人，2.5% 為黑人或非裔美國人，14% 為西班牙裔或拉丁裔；43% 的病人 ECOG PS 為 1，79% 為過去或目前的吸菸者。4% 的病人腫瘤為 HPV 陽性，26% 為 III 期疾病，74% 為 IVA 期疾病。68% 的病人腫瘤表現 PD-L1 CPS ≥ 10 。

在KEYTRUDA組和SOC組中，接受了根治性手術的病人皆為88%。

開始接受放射治療的病人，在KEYTRUDA組有76%，而SOC組則為78%。在KEYTRUDA組中，35%的病人接受了KEYTRUDA併用cisplatin與聯合同步放射治療，57%的病人僅接受KEYTRUDA同步放射治療，3%的病人僅接受cisplatin聯合同步放射治療，5%的病人僅接受放射治療，另有1名病人(0.4%)僅接受KEYTRUDA而未進行同步放射治療。在SOC組中，52%的病人接受了cisplatin聯合同步放射治療，而48%的病人僅接受放射治療。

試驗在首次預先指定的期中分析顯示，隨機分配至KEYTRUDA組的病人與標準治療(SOC)組的病人相比，在EFS有統計學上顯著的改善。表 74和圖 19總結了KEYNOTE-689試驗中HNSCC CPS ≥ 1 病人的療效結果。

表 74：KEYNOTE-689試驗中CPS ≥ 1 的病人在圍手術期(Perioperative)使用KEYTRUDA與輔助放射治療(RT)合併或不合併cisplatin的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每 3 週 200 毫克 聯合 RT合併或不合併cisplatin n=347	RT合併或不合併cisplatin n=335
EFS		
發生事件數 (%)	128 (37%)	156 (47%)
中位數月數* (95% CI)	59.7 (37.9, NR)	29.6 (19.5, 41.9)
風險比† (95% CI)	0.70 (0.55, 0.89)	
p-值‡,	0.00410	

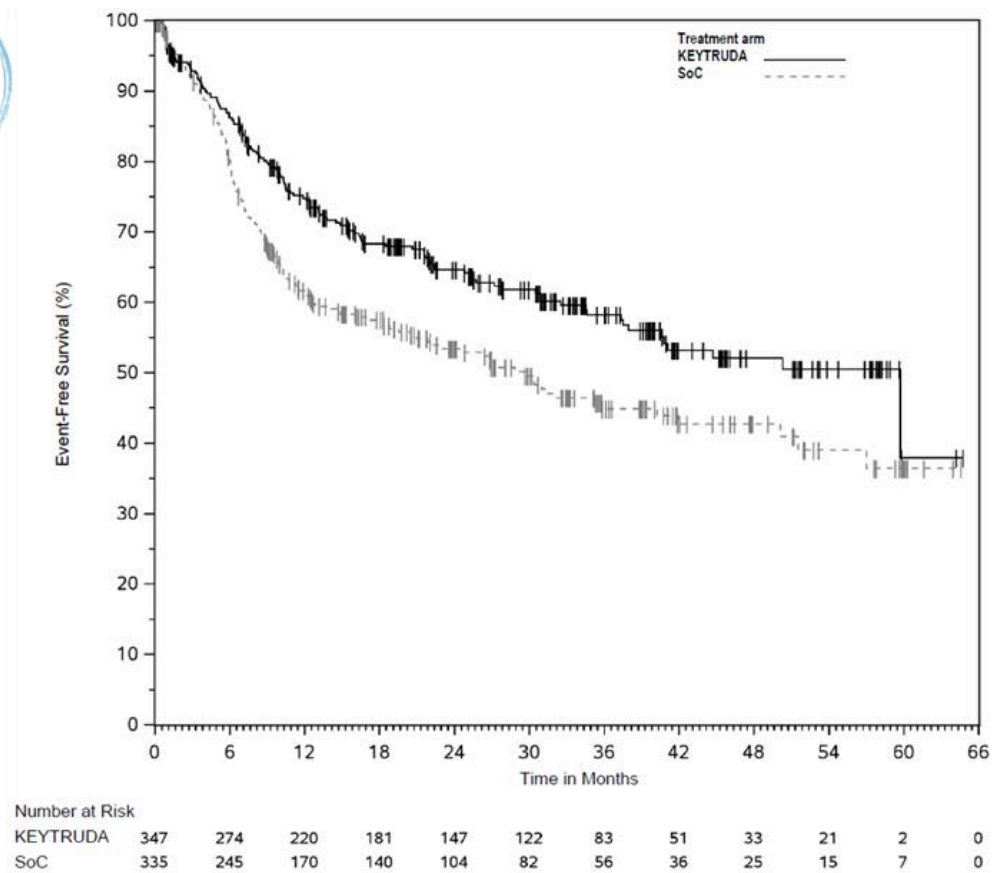
*來自產品極限 (Kaplan-Meier) 方法對設限數據的處理。

† 基於Cox回歸模型，使用Efron的方法處理並列數據，以治療作為協變量，按原發腫瘤部位和腫瘤分期分層。

‡基於按原發腫瘤部位和腫瘤分期分層的log-rank test對數秩檢驗的單側p值，。相比於單側p值界限0.0124。

NR = 未達到

圖 19：KEYTRUDA在KEYNOTE-689中CPS ≥ 1 的病人之無事件存活(EFS)的Kaplan-Meier曲線



在此次期中分析中，整體存活期(OS)結果尚未成熟，在CPS $\geq$ 1人群中，已達到預先設定的76% OS事件，未觀察到有不利趨勢。

下咽部腫瘤

在一項針對PD-L1陽性(CPS $\geq$ 1)下咽部腫瘤病人隨機分組(n=51)的探索性次族群分析中，無事件存活期(EFS)的風險比(HR)為2.28(95% CI : 0.79, 6.56)。在這些病人中，KEYTRUDA組有23名病人接受了手術，其中17名病人(74%)達到了R0切除。在標準治療(SOC)組中，有23名病人接受了手術，其中20名病人(87%)達到了R0切除。

口腔、口咽及喉部腫瘤

在一項針對接受手術且PD-L1陽性(CPS $\geq$ 1)口腔、口咽及喉部腫瘤病人(n=555)的探索性次族群分析中，KEYTRUDA組中91%的病人達到了R0切除，而SOC組中85%的病人達到了R0切除。

第一線治療轉移性或無法切除的復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

KEYNOTE-048 (NCT02358031)是一項針對882位先前未曾使用全身性療法治療轉移性疾病或患有被認為無法使用局部療法治癒之復發性疾病的HNSCC病人評估KEYTRUDA之療效的隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗。在2年內罹患須使用全身性療法治療之活動性自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組檢測而得的腫瘤PD-L1表現(TPS $\geq$ 50%或<50%)、利用p16 IHC檢測而得的HPV狀態(陽性或陰性)、以及ECOG PS (0 vs. 1)進行分層。病人依1:1:1的比例隨機分配至下列其中一個治療組：

- 每3週一次靜脈投予KEYTRUDA 200毫克



- 每3週一次靜脈投予KEYTRUDA 200毫克，每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘或每3週一次靜脈投予cisplatin 100毫克/米²，並每3週一次以96小時的時間連續靜脈輸注FU 1000毫克/米²/日(含鉑與FU的治療最多進行6個週期)
- 先靜脈投予cetuximab 400毫克/米²的起始劑量，然後每週一次靜脈投予250毫克/米²，每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘或每3週一次靜脈投予cisplatin 100毫克/米²，並每3週一次以96小時的時間連續靜脈輸注FU 1000毫克/米²/日(含鉑與FU的治療最多進行6個週期)

KEYTRUDA的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達到24個月的最長治療時間為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA。於第9週進行一次腫瘤狀態評估，然後於第一年期間每6週評估一次，之後則每9週評估一次至第24個月。使用隨機分組時所採用的腫瘤樣本，依據利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組檢測而得的CPS對病人的腫瘤PD-L1狀態進行回溯性重新分類。

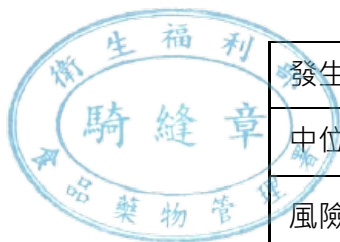
主要的療效指標為針對CPS ≥20的病人子群、CPS ≥1的病人子群及整體受試族群進行連續檢定而得的OS與由BICR依據RECIST 1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)評估的PFS。

研究對象的特性為：年齡中位數為61歲(範圍：20至94歲)，36%為65歲(含)以上；83%男性；73%白人，20%亞洲人，2.4%黑人；61%的ECOG PS為1；並有79%先前曾經/目前仍在吸菸。有22%之病人的腫瘤為HPV陽性，23%的PD-L1 TPS ≥50%，並有95%患有第IV期疾病(第IVA期19%，第IVB期6%，第IVC期70%)。有85%之病人的腫瘤帶有CPS ≥1的PD-L1表現，43%帶有CPS ≥20的PD-L1表現。

這項試驗顯示，在針對整體族群所進行的預設期中分析中，和隨機分配至cetuximab合併化學療法組的病人相比較，隨機分配至KEYTRUDA合併化學療法組之病人的OS有具統計意義的改善。表75與圖20摘列了KEYTRUDA合併化學療法的療效結果。

表75：KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA加含鉑/Fluorouracil化學治療的療效結果*

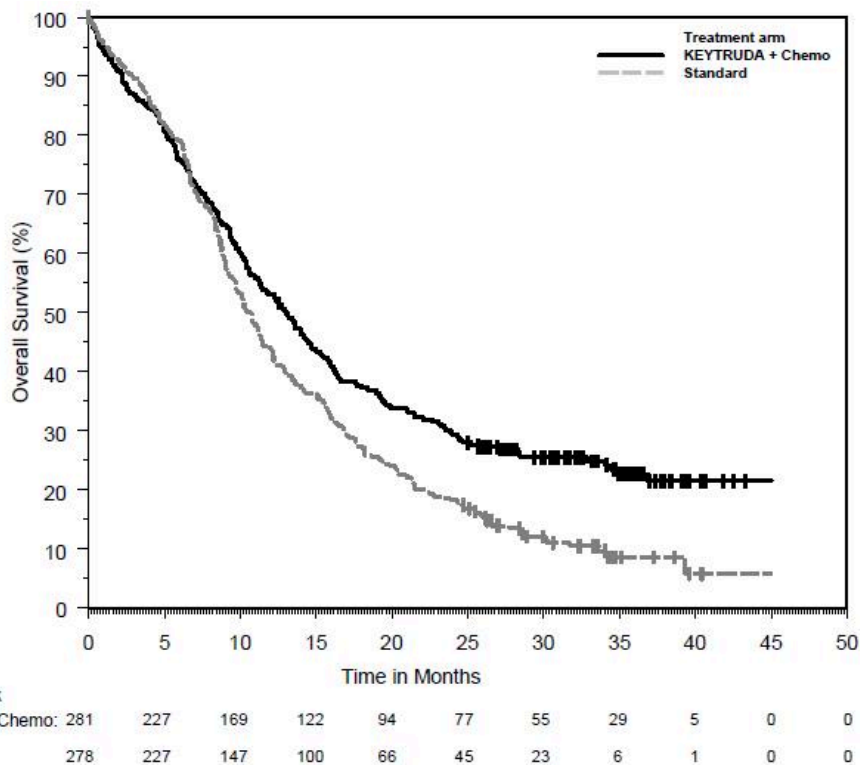
評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 含鉑化學治療 FU n=281	Cetuximab 含鉑化學治療 FU n=278
OS		
發生事件的病人人數(%)	197 (70%)	223 (80%)
中位數(月) (95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
風險比 [†] (95% CI)	0.77 (0.63, 0.93)	
p值 [†]	0.0067	
PFS		



發生事件的病人人數(%)	244 (87%)	253 (91%)
中位數(月) (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
風險比 [†] (95% CI)	0.92 (0.77, 1.10)	
p值 [‡]	0.3394	
客觀療效反應率		
ORR [§] (95% CI)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
完全反應率	6%	3%
部份反應率	30%	33%
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)
* 預設期中分析結果 † 依據分層Cox比例風險模型 ‡ 依據分層對數等級檢定 § 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應		

在針對ITT族群所進行的預設OS最終分析中，風險比為0.72 (95% CI: 0.60, 0.87)。此外，KEYNOTE-048顯示，在針對PD-L1 CPS ≥1 (HR=0.65, 95% CI: 0.53, 0.80) 及CPS ≥20 (HR=0.60, 95%CI: 0.45, 0.82)的病人子群的OS有具統計意義的改善。

圖20：KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA加含鉑/Fluorouracil化學治療的整體存活期Kaplan-Meier曲線*



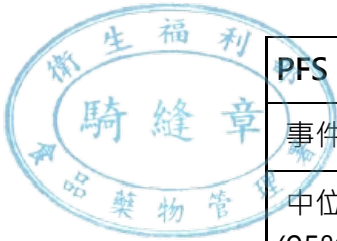
* 計畫書預設的最終分析時間

這項試驗也顯示，針對PD-L1 CPS ≥ 1 的病人子群的預設期中分析結果，和隨機分配至cetuximab合併化學療法組的病人相比較，隨機分配至KEYTRUDA單一藥物治療組之病人的OS有具統計意義的改善。針對整體族群進行期中和最終分析，KEYTRUDA單一藥物組和對照組之間的OS沒有顯著差異。

表76摘列了CPS ≥ 1 與CPS ≥ 20 之HNSCC病人子群使用KEYTRUDA單一藥物治療的療效結果。圖21摘列了CPS ≥ 1 之HNSCC病人子群的OS結果。

表76：KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA單一藥物治療的療效結果(CPS ≥ 1 與CPS ≥ 20)*

評估指標	CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	KEYTRUDA 每3週一次200 毫克 n=257	Cetuximab 含鉑化學治療 FU n=255	KEYTRUDA 每3週一次200 毫克 n=133	Cetuximab 含鉑化學治療 FU n=122
OS				
事件數(%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
中位數(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)
風險比 [†] (95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
p值 [†]	0.0171		0.0015	



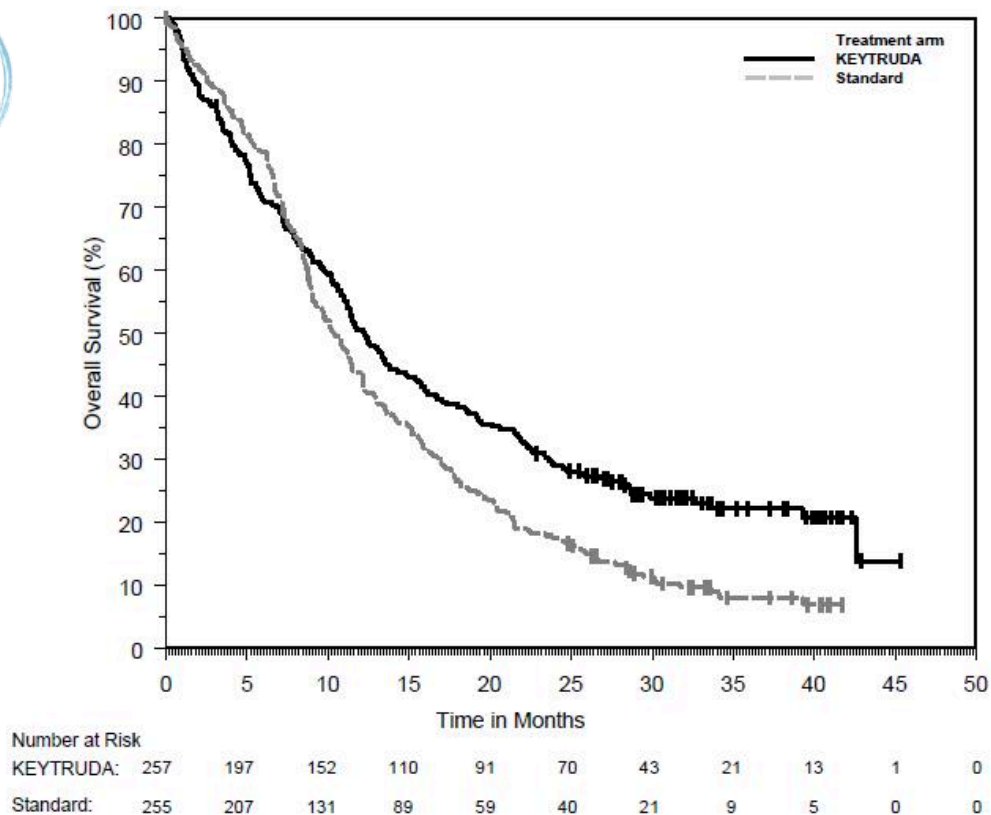
PFS				
事件數(%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
中位數(月) (95% CI)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
風險比 [†] (95% CI)	1.15(0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
客觀療效反應率				
ORR [§] (95% CI)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
完全反應率	5%	3%	8%	3%
部份反應率	14%	32%	16%	33%
療效反應持續時間				
中位數(月) (範圍)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)
* 預設期中分析結果 † 依據分層Cox比例風險模型 ‡ 依據分層對數等級檢定 § 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應				

在預設最終OS分析中，KEYTRUDA單一藥物治療組的病人和cetuximab合併化學療法組相比較，針對CPS ≥1的病人子群風險比為0.74(95% CI：0.61，0.90)，針對CPS ≥20的病人子群風險比為0.58(95% CI：0.44，0.78)。

在預設最終OS分析中針對CPS 1-19之HNSCC病人所進行的探索性子群分析中，

KEYTRUDA單一藥物治療組的OS中位數為10.8個月(95% CI：9.0，12.6)，cetuximab合併化學療法組為10.1個月(95% CI：8.7，12.1)，HR為0.86 (95% CI：0.66，1.12)。

圖21：KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA單一藥物治療的整體存活期Kaplan-Meier曲線(CPS ≥1)*



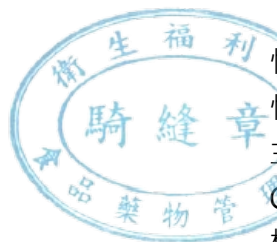
* 計畫書預設的最終分析時間

先前曾接受治療之轉移性或復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

試驗KEYNOTE-040 (NCT 02252042)，一項多中心、開放性、隨機分組、活性藥物對照試驗，曾針對先前於接受含鉑化學療法治療後出現疾病惡化現象的病人評估使用KEYTRUDA治療復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的療效。這項試驗排除了在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病、患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病、或先前曾使用3種(含)以上之全身性療法治療復發性及/或轉移性HNSCC的病人。

病人依PD-L1表現(TPS $\geq$ 50%或<50%)、HPV狀態及ECOG日常體能狀態進行分層，然後隨機分配(1:1)接受KEYTRUDA每3週一次200毫克的治療(n=247)，或接受3種標準療法之一的治療(n=248)：methotrexate每週一次40毫克/米² (n=65)、docetaxel每3週一次75毫克/米² (n=110)或cetuximab (先投予400毫克/米²負荷劑量，然後每週一次投予250毫克/米²) (n=73)。病人持續使用KEYTRUDA治療至達24個月為止，或至出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。在出現疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員認為仍可獲得臨床效益，則可繼續治療。於第9週進行一次腫瘤狀態評估，之後每6週評估一次至第52週，然後每9週評估一次至第24個月。

在試驗KEYNOTE-040的495位接受隨機分組的病人中，有387位(78%)的腫瘤PD-L1 CPS $\geq$ 1 (依據PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM檢驗套組的檢測結果)。這387位病人的基礎特性為：年齡中位數為61歲(34%為65歲(含)以上)；82%為男性；83%為白人、6%亞洲人、2%黑人；且分別有29%和71%之病人的ECOG活動能力狀態為0或1。疾病特性為：HPV陽性(25%)。有71%的病人患有第M1期疾病，且大部份患有第IV期疾病(第IV期33%、第IVa期10%、第IVb期5%、第IVc期44%)。有14%的病人曾在接受含鉑前導

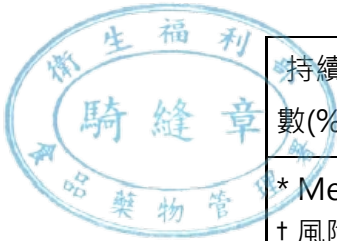


性或輔助性治療後出現疾病惡化現象，並有85%先前曾使用1-2種全身性療法治療轉移性疾病。

主要的療效指標為所有受試者族群的OS。初步分析的結果顯示，OS的HR為0.82 (95% CI: 0.67, 1.01)，單邊分析的p值為0.032。Pembrolizumab組的OS中位數為8.4個月，標準療法組則為7.1個月。次要療效指標為PD-L1 CPS ≥ 1 之族群的OS、PFS、ORR及療效反應持續時間(由BICR依據RECIST 1.1進行評估)。表77摘列了CPS ≥ 1 之族群的主要療效評估結果。CPS ≥ 1 之族群的OS Kaplan-Meier曲線如圖22所示。

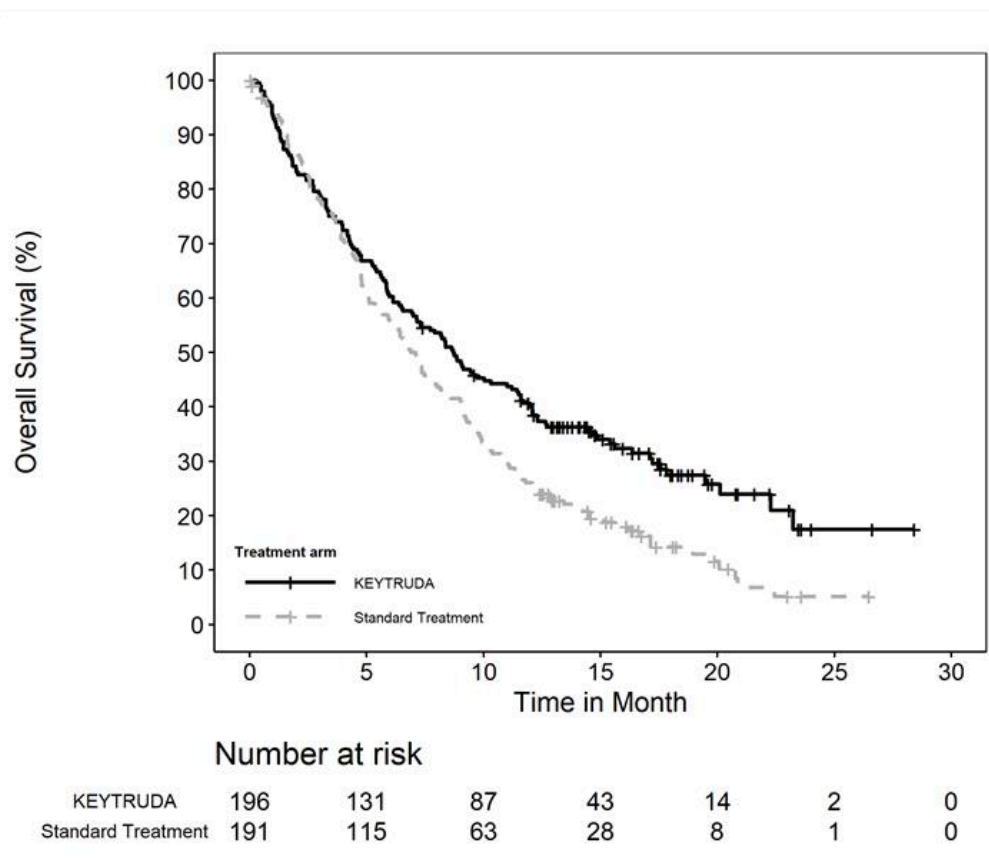
表77：試驗KEYNOTE-040中病人CPS ≥ 1 的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=196	標準治療* n=191
OS		
發生事件的病人人數(%)	138 (70%)	162 (85%)
風險比 [†] (95% CI)	0.74 (0.58, 0.93)	
p-值 [†]	0.005	
中位數(月) (95% CI)	8.7 (6.9, 11.4)	7.1 (5.7, 8.3)
12個月比率(%)	40.1 (33.2, 46.9)	26.1 (20.0, 32.5)
PFS[§]		
發生事件的病人人數(%)	170 (87%)	170 (89%)
風險比 [†] (95% CI)	0.86 (0.69, 1.06)	
p-值 [†]	0.077	
中位數(月) (95% CI)	2.2 (2.1, 3.0)	2.3 (2.1, 3.0)
6個月比率(%)	28.7 (22.5, 35.2)	20.5 (15.0, 26.7)
整體療效反應率^{§#}		
ORR (95% CI)	13%	8%
完全反應率	1%	0%
部份反應率	12%	8%
病情穩定	27%	27%
療效反應持續時間^{§,#}		
中位數(月) (範圍)	18.4 (2.7-18.4)	9.6 (1.4+-18.8)



持續時間≥6個月的病人人數(% ^p)	16 (72%)	5 (51%)
* Methotrexate, docetaxel, and cetuximab † 風險比(KEYTRUDA與標準治療相比) 依照分層Cox比例危險模式 ‡ 單邊分析的p-值依照對數等級檢定 § 由BICR依據RECIST 1.1進行評估 # 依據整體反應最佳並已確認完全或部分反應的病人 p 依據Kaplan-Meier估算法		

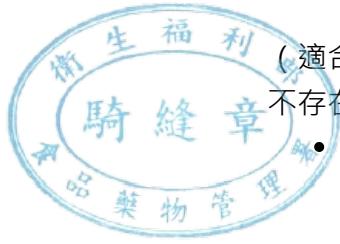
圖22：KEYNOTE-040整體存活期Kaplan-Meier曲線(CPS ≥1)



12.6 泌尿道上皮癌

與Enfortumab Vedotin合併治療泌尿道上皮癌病人

試驗KEYNOTE-A39曾評估KEYTRUDA與enfortumab vedotin併用的療效，這是一項開放性、多中心、隨機分組、活性對照試驗，收納了886位先前未接受過局部晚期或轉移性疾病全身性治療且適合使用含鉑類藥物的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。這項試驗排除了患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制治療之疾病、活動性中樞神經系統轉移、持續性感覺或運動神經病變≥2級，或未受控制的糖尿病（定義為血紅素A1C [HbA1c] ≥8%或HbA1c≥7%並伴隨相關糖尿病症狀）的病人。病人如果符合至少以下條件之一，則視為不適合接受cisplatin：腎絲球濾過率30-59毫升/分鐘，ECOG PS ≥2，≥第2級的聽力喪失，或NYHA第III級心臟衰竭。隨機分配至gemcitabine和含鉑化學治療組的病人，允許接受維持性免疫療法。隨機分配依照是否適合接受cisplatin



(適合或不適合)、PD-L1表現(高[CPS ≥10]或低[CPS <10])和肝臟轉移(存在或不存在)進行分層。病人經隨機分配(1:1)下列其中一個治療組；

- 於每21天週期的第1天以30分鐘的時間輸注200毫克KEYTRUDA，並且於第1天和第8天投予enfortumab vedotin 1.25毫克/公斤。KEYTRUDA在enfortumab vedotin之後約30分鐘投予。
- 於每21天週期的第1天和第8天投予gemcitabine 1000毫克/米²，以及在第1天接受研究人員選擇的cisplatin 70毫克/米²或carboplatin (AUC 4.5或5毫克/毫升/分鐘；依據當地指引)。

KEYTRUDA併用enfortumab vedotin的治療持續進行至出現符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應，或使用KEYTRUDA治療達35個週期(長達約2年)為止。在出現符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象之後，如果施行治療的研究人員認為病人仍可獲得臨床效益，且可耐受治療的作用，則允許繼續治療。每9週進行一次腫瘤狀態評估達18個月，其後則每12週進行一次。主要的療效評估指標為由BICR依據RECIST v1.1進行評估的無惡化存活期(PFS)與整體存活期(OS)。其他評估指標包括由BICR依據RECIST v1.1進行評估的整體療效反應率(ORR)。

研究對象的特性為：年齡中位數為69歲(範圍：22至91歲)；77%為男性；並有67%為白人、22%為亞洲人、1%為黑人或非裔美國人、10%為未知或其他；12%的病人是西班牙裔或拉丁裔。病人的基期ECOG體能狀態為0分(49%)、1分(47%)或2分(3%)，47%的病人記錄的基期HbA1c < 5.7%。95%患有轉移性疾病(M1)，包括72%的病人有內臟轉移，22%有肝臟轉移。5%患有局部晚期疾病(M0)。有73%患有下泌尿道原發性腫瘤，有27%患有上泌尿道原發性腫瘤。85%的病人具有移行型上皮細胞癌(TCC)組織學，12%具有TCC混合組織學，6%具有TCC鱗狀分化。58%有高PD-L1表現，有20%的病人腎功能正常，並有37%、41%和2%的病人分別出現輕度、中度或重度腎功能不全。在隨機分配時，54%的病人適合接受cisplatin。

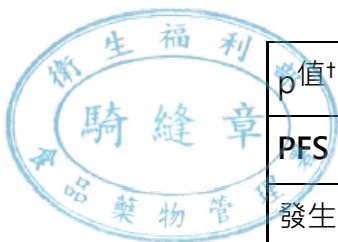
Gemcitabine和含鉑化學治療組中有32%的病人接受維持性免疫療法。

這項試驗顯示，和隨機分配至gemcitabine加含鉑化學治療組的病人相比較，隨機分配至KEYTRUDA合併enfortumab vedotin治療組的病人在OS、PFS及ORR方面達到具統計意義的改善效果。療效結果在所有分層病人次群組都一致。

442位使用KEYTRUDA加enfortumab vedotin治療之病人的追蹤時間中位數為17.3個月(範圍：0.3至37.2個月)。療效結果如表78以及圖23和24所示。

表78：KEYNOTE A39的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 併用enfortumab vedotin n=442	Gemcitabine + 含鉑化學治療合併或不 合併 維持性免疫療法 N=444
OS		
發生事件的病人數(%)	133 (30%)	226 (51%)
中位數(月)	31.5 (25.4, NR)	16.1 (13.9, 18.3)
風險比* (95% CI)	0.47 (0.38, 0.58)	



p值 [†]	<0.0001	
PFS		
發生事件的病人數(%)	223 (50%)	307 (69%)
中位數(月)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
風險比* (95% CI)	0.45 (0.38, 0.54)	
p值 [†]	<0.0001	
客觀療效反應率 [‡]		
ORR [§] % (95% CI)	68% (63.1, 72.1)	44% (39.7, 49.2)
p值 [¶]	<0.0001	
完全反應	29%	12%
部分反應	39%	32%

* 依據分層Cox比例風險迴歸模型

† 依據分層對數等級檢定的雙邊分析p值

‡ 僅包括基礎期時患有可測量疾病的病人

§ 依據最佳整體反應確定為完全反應或部分反應的病人

¶ 依據Cochran-Mantel-Haenszel檢定的雙邊分析p值，依照PD-L1表現、是否適合接受cisplatin和肝臟轉移進行分層

NR = 未達到

圖23：KEYNOTE-A39的整體存活期Kaplan-Meier曲線

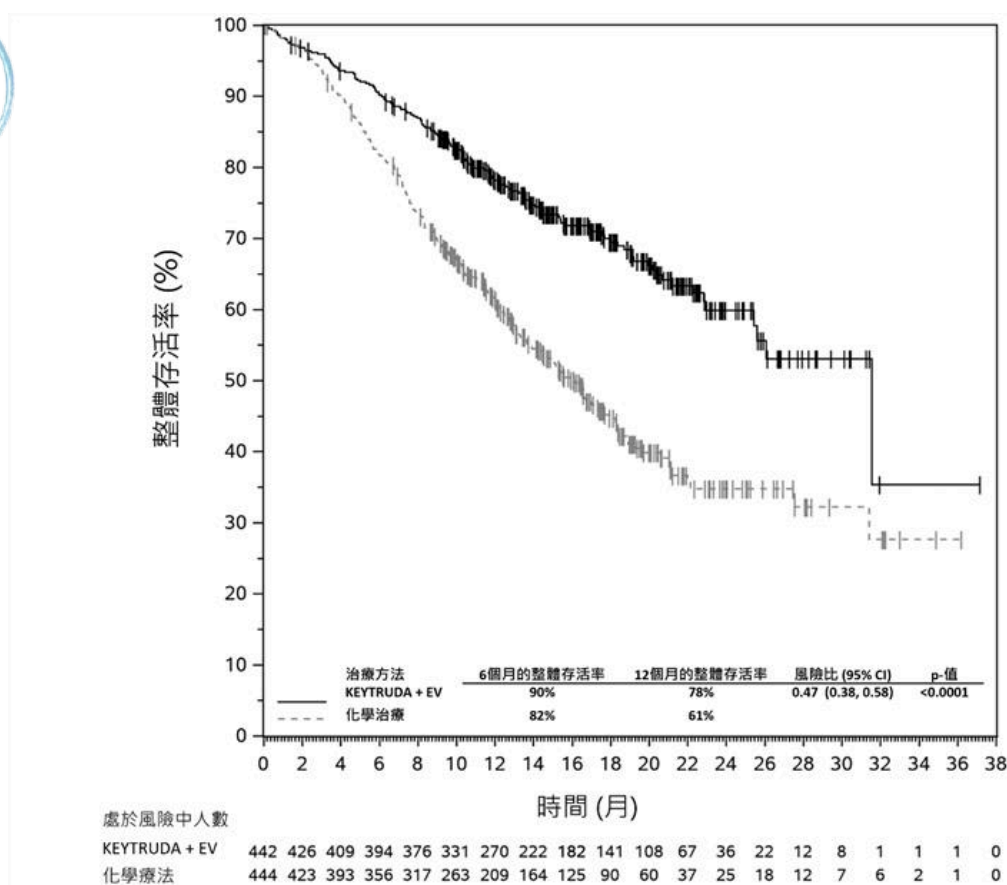
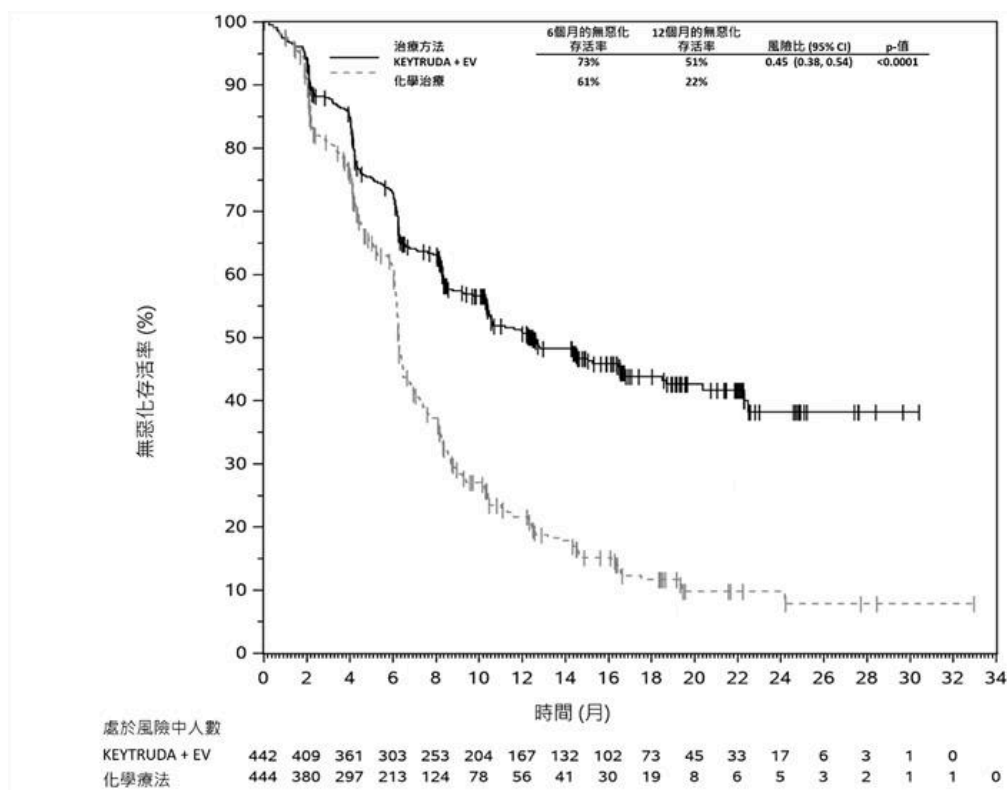
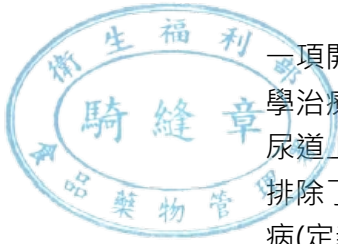


圖24：KEYNOTE-A39的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線



與Enfortumab Vedotin併用於不適合接受Cisplatin的泌尿道上皮癌病人



一項開放性、多群組、多中心試驗(KEYNOTE 869)曾針對不適合接受含cisplatin之化學治療，且先前未曾為局部晚期或轉移性疾病接受全身性療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人，評估KEYTRUDA與enfortumab vedotin併用治療的療效。這項試驗排除了患有活動性CNS轉移、≥第2級持續的感覺或運動神經病變、或未獲控制的糖尿病(定義為糖化血色素[HbA1c] ≥8%)或HbA1c ≥7%且伴隨相關糖尿病症狀的病人)。

劑量調升群組(n=5)、A群組(n=40)或K群組(n=76)的病人於21天週期的第1天和第8天接受enfortumab vedotin 1.25毫克/公斤靜脈輸注30分鐘的治療，並且在21天週期的第1天於enfortumab vedotin輸注完後約30分鐘接受KEYTRUDA 200 毫克靜脈輸注30分鐘的治療。病人接受治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。

共有121位病人接受KEYTRUDA併用enfortumab vedotin治療，病人的年齡中位數為71歲(範圍：51至91歲)；74%為男性；85%為白人；4%為亞洲人。45%病人的ECOG體能狀態為1分，15%病人的ECOG體能狀態為2分。47%病人記錄的基期HbA1c<5.7%。不適合接受cisplatin的原因包括：60%基礎期肌酐清除率30-59 mL/min，10%的ECOG體能狀態為2分，13%的聽力喪失為2級以上，以及16%具有超過一項不適合接受cisplatin的標準。

在基礎期，97.5%的病人患有轉移性泌尿道上皮癌，2.5%的病人患有局部晚期泌尿道上皮癌，37%的病人患有上泌尿道腫瘤。84%的病人在基期內有內臟轉移，包括22%有肝轉移。39%病人具有移行細胞癌(TCC)組織學型態；13%具有鱗狀細胞分化的TCC，48%具有其他組織學變異的TCC。

主要療效評估指標為由BICR依據RECIST v1.1進行評估的ORR與DoR。

劑量調升群組與A群組的追蹤時間中位數為44.7個月(範圍：0.7至52.4)，K群組則為14.8個月(範圍：0.6至26.2)。

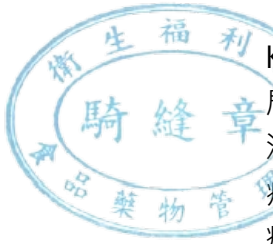
療效評估結果如表79所示。

表79：KEYNOTE-869的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 併用enfortumab vedotin n=121
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	68% (58.7, 76.0)
完全反應率	12%
部分反應率	55%

劑量遞增群組+群組A的反應持續時間中位數為22.1個月(範圍：1.0+至46.3+)，群組K則尚未達到(範圍：1.2至24.1+)。依據Kaplan-Meier估算法，在劑量遞增群組+群組A中，有74%療效反應持續時間為6個月或更長，在群組K則有84%。劑量遞增群組+群組A達到療效的反應時間中位數為1.9個月(範圍：1.1至13.2)，群組K則為2.1個月(範圍：1.1至6.6)。

先前曾使用含鉑化學療法治療之泌尿道上皮癌



KEYNOTE-045是一項針對於使用含鉑化學療法治療期間或治療後出現疾病惡化現象之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估KEYTRUDA療效的多中心、隨機分組(1:1)、活性藥物對照試驗。這項試驗排除了患有自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制治療之疾病的病人。

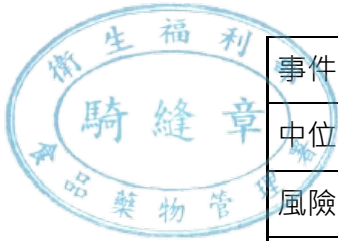
病人於隨機分組後接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療(n=270)，或是依研究人員的選擇接受下列任一化學療法(皆為每3週靜脈給藥一次)的治療(n=272)：paclitaxel 175毫克/米² (n=84)、docetaxel 75毫克/米² (n=84)、或vinflunine 320毫克/米² (n=87)。直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。出現影像學疾病惡化現象的病人在確認疾病惡化期間可接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、或日常體能狀態退步。無疾病惡化現象的病人則接受最長達24個月的治療。隨機分組後第9週進行腫瘤狀態評估，然後在第一年期間每6週評估一次，之後則每12週評估一次。主要的療效評估指標為由盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的整體存活期(OS)與無惡化存活期(PFS)。其他的療效評估指標包括由BICR依據RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的客觀療效反應率(ORR)，以及療效反應持續時間。

在542位接受隨機分組的病人中，受試族群的特性為：年齡中位數為66歲(範圍：26至88歲)，58%為65歲(含)以上；74%為男性；72%為白人，23%為亞洲人；分別有42%及56%病人的ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為0和1；96%患有M1疾病，4%患有M0疾病。有87%的病人有內臟轉移的現象，包括34%有肝臟轉移的現象。有86%患有下泌尿道原發性腫瘤，有14%患有上泌尿道原發性腫瘤。有15%的病人先前在接受含鉑前導性或輔助性化學療法後出現疾病惡化的現象。有21%先前曾使用2種(含)以上的全身性療法治療轉移疾病。有76%的病人先前曾使用cisplatin治療，有23%先前曾使用carboplatin治療，並有1%曾使用其他含鉑療法治療。

在一項預設的期中分析中，270位使用KEYTRUDA治療之病人的追蹤時間中位數為10.3個月。這項研究顯示，和化學療法相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在第二次期間分析OS與ORR方面有具統計意義的改善效果。在PFS方面，KEYTRUDA與化學療法之間並無任何具統計意義的差異。主要的療效評估結果如表80所示。

表80：KEYNOTE-045的療效結果

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=270	化學治療 n=272
OS		
死亡(%)	155 (57%)	179 (66%)
中位數(月) (95% CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
風險比* (95% CI)	0.73 (0.59, 0.91)	
p值(分層對數等級檢定)(1-sided)	0.002	
依BICR 評定之PFS		

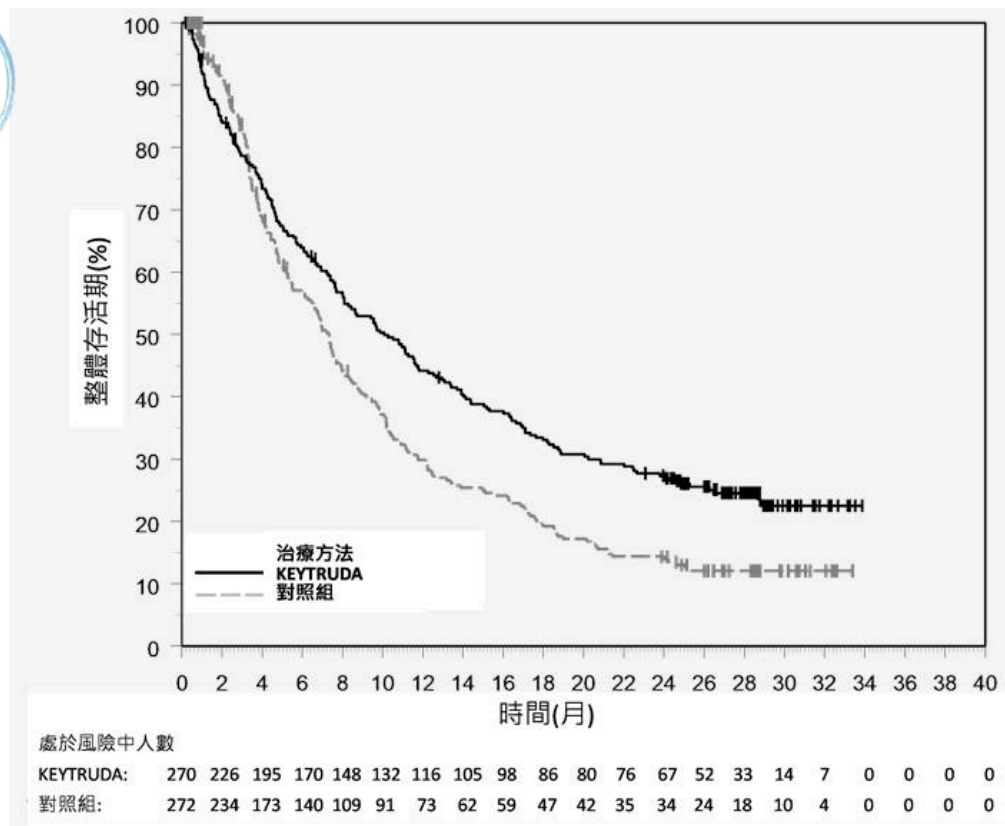


事件數(%)	218 (81%)	219 (81%)
中位數(月) (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
風險比* (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p值(分層對數等級檢定) (1-sided)	0.416	
客觀療效反應率		
ORR (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
完全反應率	7%	3%
部分反應率	14%	8%
p值 (Miettinen-Nurminen)(1-sided)	0.001	
療效反應持續時間中位數 (月) (範圍)	NR (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
持續時間≥6個月的病人比 例(%) [†]	78%	40%
* 風險比(KEYTRUDA與化學療法比較)係以分層Cox比例風險模型為依據 † 依據Kaplan-Meier估算法 NR = 未達到		

於期中分析後13.6個月針對419例病人死亡事件(KEYTRUDA組200例，化學治療組219例)進行最終OS分析。KEYTRUDA組的中位OS為10.1個月(95% CI：8.0，12.3)，化學治療組則為7.3個月(95% CI：6.1，8.1)。OS HR為0.70 (95% CI：0.57，0.85； $p < 0.001$)。參見圖25。於最終分析時，KEYTRUDA組與化學治療組之PFS並不具統計顯著的差異。

於最終分析中，在57位接受KEYTRUDA治療並產生療效反應的病人與30位接受化學治療並產生療效反應的病人中，接受KEYTRUDA治療的病人療效反應持續時間中位數尚未達到(範圍為1.6+至30.0+個月)，接受化學治療之病人的療效反應持續時間中位數則為4.4個月(範圍為1.4+至29.9+個月)。在接受KEYTRUDA治療具療效反應的病人中，有84%持續6個月(含)以上，並有68%持續達12個月(含)以上，在接受化學治療具療效反應的病人中則有47%持續6個月(含)以上，35%達12個月(含)以上(依據Kaplan-Meier估算法)。在接受KEYTRUDA治療的病人中，完全反應率與部份反應率分別為9%與12%，在接受化學治療的病人中則分別為3%與8%。

圖25：KEYNOTE-045整體存活期的Kaplan-Meier曲線



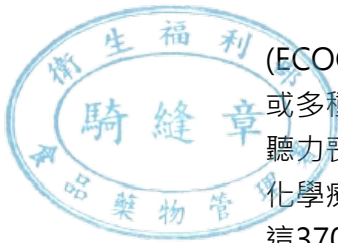
試驗KEYNOTE-045共收納了106位(19.6%)來自東亞地區的受試者，追蹤時間中位數於KEYTRUDA組為7.7個月，於化學治療組為10.6個月。比較KEYTRUDA組及化學治療組的結果，在CPS $\geq$ 10%之東亞次群體中(n=32)，KEYTRUDA組(n=17)和化學治療組(n=15)的整體存活期危險比為0.35(95% CI 0.11, 1.15)；惟整個東亞次群體(n=106)，KEYTRUDA組(n=58)和化學治療組(n=48)的整體存活期危險比為0.98(95% CI 0.61, 1.58)。針對東亞次群體(東亞所有受試者及東亞CPS $\geq$ 10%受試者)KEYTRUDA組與化學治療組整體存活期的比較，由於試驗人數不具足夠檢定力偵測較優性，故未能就這些次群體分析結果下定論。

不適合接受含鉑化學療法的泌尿道上皮癌病人

一項多中心、開放性、單臂、無對照組試驗(試驗KEYNOTE-052)曾針對370位曾患有一種或多種合併症的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估KEYTRUDA的療效，其中包括不適合接受任何含鉑化學療法的病人。這項試驗排除了患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制治療之疾病的病人。

病人接受KEYTRUDA每3週一次 200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應，或是出現疾病惡化現象為止。出現影像學疾病惡化現象的病人在確認疾病惡化期間可接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、或日常體能狀態退步。無疾病惡化現象的病人則接受最長達24個月的治療。於投予第一劑後的第9週進行腫瘤狀態評估，然後在第一年期間每6週評估一次，之後則每12週評估一次。主要的療效評估指標為由獨立影像學委員會依據RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的ORR，以及療效反應持續時間(DoR)。

這項試驗受試者的基礎特性為年齡中位數74歲(82%為65歲(含)以上)；77%男性；89%白人，7%亞洲人。88%患有M1疾病，12%患有M0疾病，81%患有下泌尿道原發性腫瘤，19%患有上泌尿道原發性腫瘤。有85%的病人有內臟轉移的現象，包括21%有肝臟轉移的現象。50%病人基礎肌酸酐廓清率<60毫升/分鐘、32%ECOG日常體能狀態



(ECOG PS)為2、9%ECOG PS為2且基礎肌酸酐廓清率<60毫升/分鐘、9%有以下一種或多種合併症：Class III心臟衰竭、第2級(含)以上的周邊神經病變或第2級(含)以上的聽力喪失。有90%的病人先前未曾接受治療，有10%先前曾接受輔助性或前導性含鉑化學療法治療。

這370位使用KEYTRUDA治療之病人的中位追蹤時間為11.4個月(範圍為0.1至63.8個月)。主要的療效評估結果如表81所示。

表81：試驗KEYNOTE-052的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克
	所有受試者 n=370
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	29% (24, 34)
完全反應率	10%
部分反應率	20%
療效反應持續時間	
中位數(月) (範圍)	33.4 (1.4+, 60.7+)
+ 表示療效反應仍持續中	

先前未曾接受治療且適合接受含鉑化學療法的泌尿道上皮癌病人

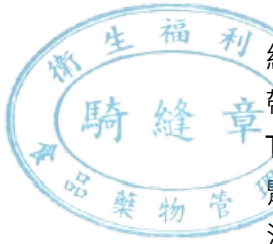
一項多中心、隨機分組、開放性、活性對照試驗(試驗KEYNOTE-361)曾針對1010位先前未曾接受治療且適合接受含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估KEYTRUDA作為第一線療法的療效。KEYTRUDA與含鉑化學療法併用治療先前未曾接受治療之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人的療效與安全性尚未確立。

這項試驗比較KEYTRUDA併用或不併用含鉑化學療法(cisplatin或carboplatin加上gemcitabine)和單獨使用含鉑化學療法。在接受KEYTRUDA併用含鉑化學療法治療的病人中，44%接受cisplatin而56%接受carboplatin。

試驗結果顯示KEYTRUDA併用含鉑化學療法相較於單獨使用含鉑化學療法治療，未能達到改善無惡化存活期和整體存活期的主要療效指標。包括KEYTRUDA單獨治療是否能改善整體存活期的其他療效指標，無法進行正式的統計檢定。

卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)

一項多中心、開放性、單臂試驗(KEYNOTE-057 (NCT02625961))曾針對96位患有原位癌、併有或未併有乳突腫瘤的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)，且不適合或選擇不進行切除手術的病人評估KEYTRUDA的療效。BCG無反應性、高危險、NMIBC的定義為施以適當BCG治療後仍呈現持續性疾病、施以適當BCG治療並達到初始無腫瘤狀態後又發生疾病復發、或是經過單次BCG誘導療程後的T1期疾病。適當BCG治療的定義為在6劑初始誘導療程至少投予5劑，並加上：3劑維持治療至少投予2劑，或6劑第二誘導療程至少投予2劑。在治療之前，所有病人都接受



經尿道膀胱腫瘤切除術(TURBT)，以切除所有可切除的病灶(Ta與T1期的部份)，但容許帶有無法完全切除的殘留CIS (Tis期的部份)。這項試驗排除了患有肌肉侵犯性(即T2、T3、T4期)局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌、併有膀胱外(即尿道、輸尿管或腎盂)非肌肉侵犯性移行泌尿上皮細胞癌、或患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人。

病人都接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療，直到出現無法接受的毒性反應、持續性(第12週腫瘤評估結果仍有CIS)或復發性高危險NMIBC或疾病惡化。前2年每12週進行一次腫瘤狀態評估，此後3年每24週評估一次，未出現疾病惡化現象的病人最多可治療24個月。主要的療效評估指標為完全療效反應(定義為膀胱鏡檢查[如果適合，並進行TURBT/切片檢查]、尿液細胞學檢查及電腦斷層泌尿道造影[CTU]的結果皆為陰性)與療效反應持續時間。

研究對象的特性為：年齡中位數為73歲(範圍：44至92歲)；40%的年齡≥75歲；84%男性；67%白人；分別有73%和27%的ECOG日常體能狀態為0或1。進入研究時13%為CIS合併T1期、25%為CIS合併高分級TA期、以及63%為CIS。基礎期的高危險NMIBC疾病狀態為27%持續性與73%復發性。先前進行BCG灌注治療的中位次數為12次。

中位追蹤時間為28.0個月(範圍：4.6至40.5個月)。主要的療效評估結果如表82所示。

表82：試驗KEYNOTE-057的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=96
完全療效反應率(95% CI)	41% (31, 51)
療效反應持續時間*	
中位數(月) (範圍)	16.2 (0.0+, 30.4+)
持續時間≥12個月的病人比例(%)	46% (18)
* 以達到完全療效反應的病人為基礎(n=39)；反映從達到完全療效反應時算起所經過的時間 † 表示療效反應仍持續中	

12.7 胃癌

與含鉑化學療法併用，第一線治療局部晚期無法切除或轉移性之HER2陰性胃腺癌或胃食道接合部腺癌成年病人

- 試驗KEYNOTE-859曾評估KEYTRUDA合併fluoropyrimidine與含鉑化學療法的療效，這是一項收納1579位先前未曾使用全身性療法治療轉移性疾病之HER2陰性晚期胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人(不論PD-L1表現狀態為何)的多中心、隨機分組、雙盲、安慰劑對照試驗。在2年內患有必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病或必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除。隨機分組依據PD-L1表現(CPS ≥1或<1)、化學療法 (5-FU加cisplatin [FP]或capecitabine加oxaliplatin [CAPOX])和地理區域(歐洲/以色列/北美/澳洲、亞洲或其他地區)



進行分層。病人隨機分配(1：1)進入下列其中一個治療組；KEYTRUDA或安慰劑都是在每個週期的第一天於化學治療之前投予：

- KEYTRUDA 200毫克；依試驗主持人的選擇合併化學治療cisplatin 80毫克/米²加5-FU 800毫克/米²/日連續5天(FP)，或oxaliplatin 130毫克/米²加capecitabine 1000毫克/米²一天兩次(bid)連續14天(CAPOX)。
- 安慰劑；依試驗主持人的選擇合併化學治療cisplatin 80毫克/米²加5-FU 800毫克/米²/日連續5天(FP)，或oxaliplatin 130毫克/米²加capecitabine 1000毫克/米²一天兩次(bid)連續14天 (CAPOX)。

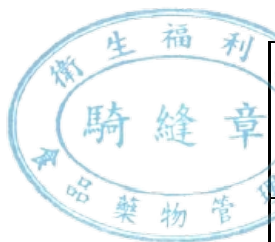
除了口服的capecitabine之外，所有的試驗藥物都是每3週一次靜脈輸注給藥。根據當地治療指引，可給予6或更多週期的鉑類藥品。KEYTRUDA的治療持續進行至出現經BICR判定符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續治療。每6週進行一次腫瘤狀態評估。主要療效評估指標為整體存活期(OS)。其他次要療效指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的無惡化存活期(PFS)、客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DOR)。

族群的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：21至86歲)，39%為65歲(含)以上；68%男性；55%白人，34%亞洲人；37%的ECOG PS為0，63%的ECOG PS為1。有97%的病人患有轉移性疾病(第IV期)，3%患有局部晚期且無法切除的疾病。78%病人的腫瘤帶有CPS ≥ 1的PD-L1表現，5%(n=74)病人的腫瘤為MSI-H腫瘤。86%的病人接受CAPOX治療。

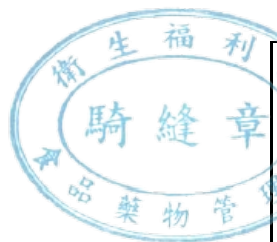
事前定義的OS期中分析結果顯示，和安慰劑併用化學治療相比較，隨機分配接受KEYTRUDA併用化學治療的病人在OS、PFS和ORR方面有具統計意義的改善效果。療效結果摘列於表83。

表83：試驗KEYNOTE-859的療效結果

	所有受試者		PD-L1 CPS ≥ 1		PD-L1 CPS ≥ 10	
評估指標	KEYTRUDA A 每3週一次 200毫克 和 FP或 CAPOX n=790	安慰劑 和 FP或 CAPOX n=789	KEYTRUDA A 每3週一次 200毫克 和 FP或 CAPOX n=618	安慰劑 和 FP或 CAPOX n=617	KEYTRUDA A 每3週一次 200毫克 和 FP或 CAPOX n=279	安慰劑 和 FP或 CAPOX n=272
OS						
發生事件的病人數 (%)	603 (76)	666 (84)	464 (75)	526 (85)	188(67)	226 (83)



中位數 (月)* (95% CI)	12.9 (11.9, 14.0)	11.5 (10.6, 12.1)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)	15.7 (13.8, 19.3)	11.8 (10.3,12.7)
風險比 † (95% CI)	0.78 (0.70, 0.87)		0.74 (0.65, 0.84)		0.65 (0.53, 0.79)	
p值(分層 對數等級 檢定)‡	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
PFS						
發生事件 的病人數 (%)	572 (72)	608 (77)	443 (72)	483 (78)	190 (68)	210(77)
中位數 (月)* (95% CI)	6.9 (6.3, 7.2)	5.6 (5.5, 5.7)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)	8.1 (6.8, 8.5)	5.6 (5.4,6.7)
風險比 † (95% CI)	0.76 (0.67, 0.85)		0.72 (0.63, 0.82)		0.62 (0.51, 0.76)	
p值(分層 對數等級 檢定)‡	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
客觀療效 反應率						
ORR [§] (95 % CI)	51% (48, 55)	42% (38, 45)	52% (48, 56)	43% (39, 47)	61% (55, 66)	43% (37, 49)
完全反應 率	9%	6%	10%	6%	13%	5%
部分反應 率	42%	36%	42%	37%	48%	38%
p值¶	<0.0001		0.0004		<0.0001	
療效反應 持續時間	n=405	n=331	n=332	n=263	n=169	n=117
中位數(月) (範圍)*	8.0 (1.2+, - 41.5+)	5.7 (1.3+, - 34.7+)	8.3 (1.2+, - 41.5+)	5.6 (1.3+, - 34.2+)	10.9 (1.2+, -41.5+)	5.8 (1.4+, -31.2+)



持續時間 ≥12個月 的病人比 例(%)*	39%	26%	41%	26%	47%	28%
持續時間 ≥24個月 的病人比 例(%)*	27%	13%	30%	11%	35%	10%
* 依據Kaplan-Meier估算法 † 依據分層Cox比例風險模型 ‡ 依據分層對數等級檢定的單邊分析p值 § 療效反應：已確認為完全反應或部分反應的最佳客觀療效反應 ¶ 依據Miettinen和Nurminen法分層檢定的單邊分析p值 + 表示持續中的療效反應						

圖26：KEYNOTE-859的整體存活期Kaplan-Meier曲線

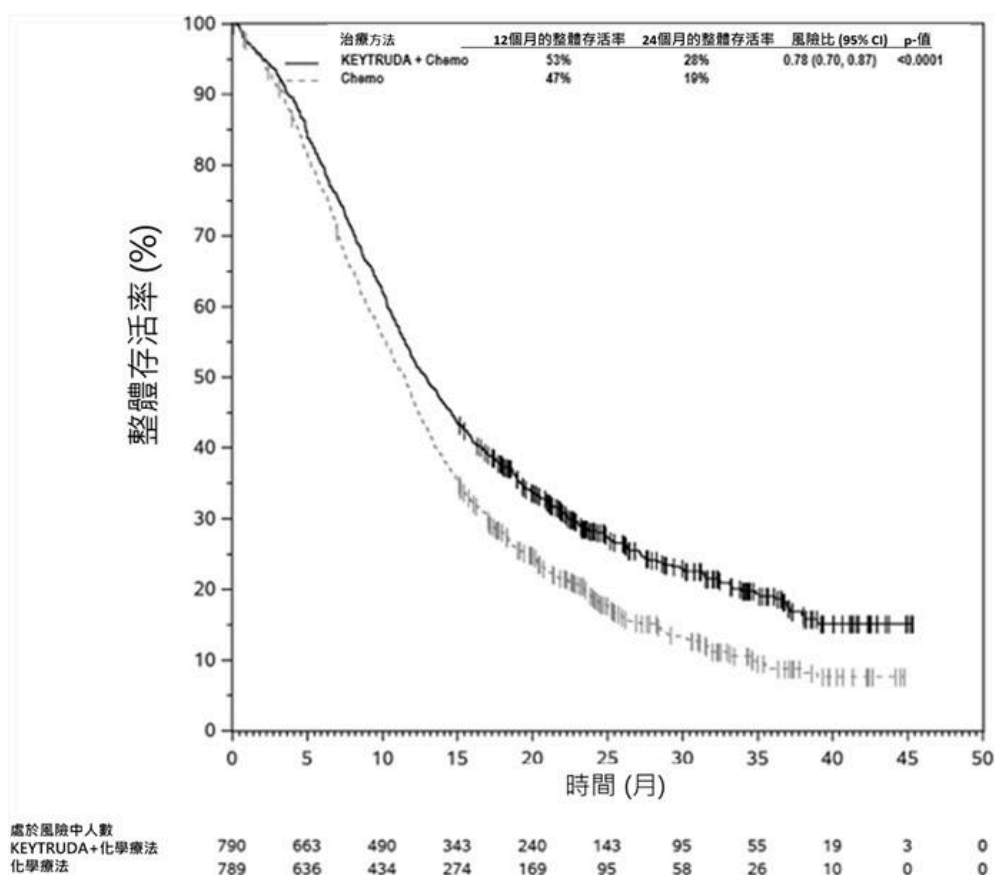
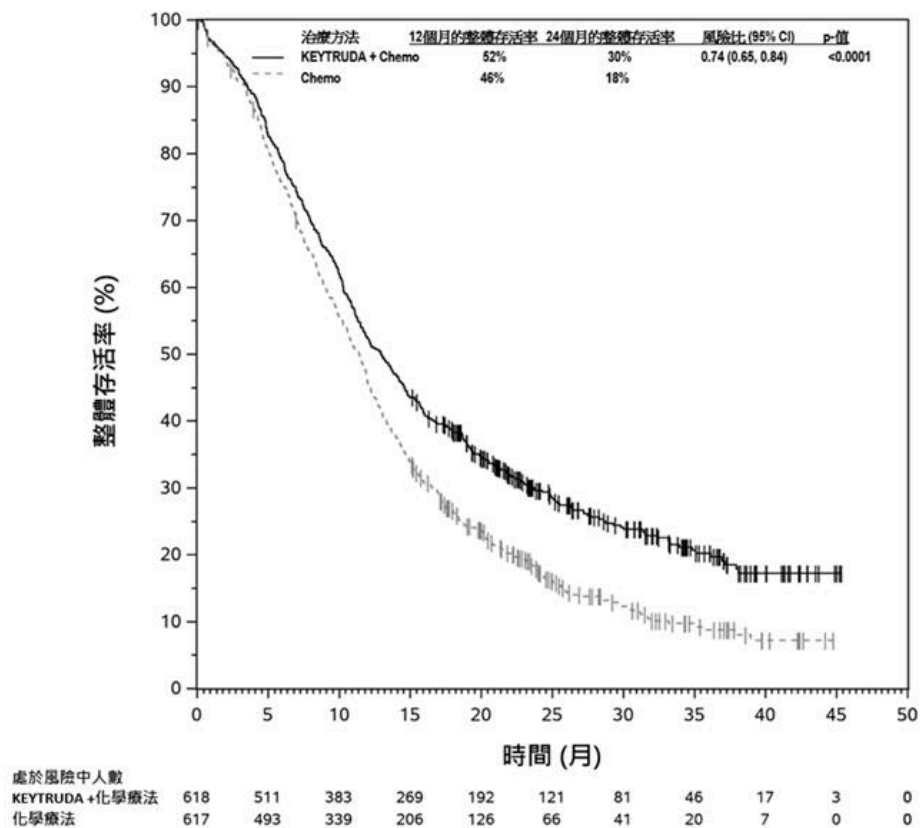


圖27：KEYNOTE-859 PD-L1 CPS ≥ 1族群的整體存活期Kaplan-Meier曲線

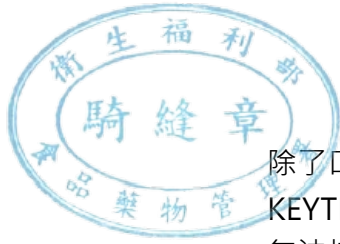


在事前定義的OS期中分析，針對PD-L1 CPS < 1族群(n = 344)的探索性分析結果顯示，KEYTRUDA組的整體存活期中位數為12.7 (95% CI: 11.4, 15.0)個月，安慰劑組則為12.2 (95% CI: 9.5, 14.0)個月，整體存活期風險比為0.92 (95% CI: 0.73, 1.17)。

與trastuzumab及含鉑化學療法併用，第一線治療局部晚期無法切除或轉移性之HER2-陽性胃腺癌或胃食道接合部腺癌病人

試驗KEYNOTE-811 (NCT03615326)曾評估KEYTRUDA合併trastuzumab加fluoropyrimidine與含鉑化學療法的療效，這是一項總共收納698位先前未曾使用全身性療法治療轉移性疾病之HER2陽性晚期胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據PD-L1表現(CPS ≥ 1或CPS < 1)、化學療法(5-FU加cisplatin [FP]或capecitabine加oxaliplatin [CAPOX])和地理區域(歐洲/以色列/北美/澳洲、亞洲或其他地區)進行分層。病人隨機分配(1:1)進入下列其中一個治療組：

- KEYTRUDA 200毫克；trastuzumab，第一次輸注投予8毫克/公斤，後續週期則投予6毫克/公斤；然後依研究人員的選擇進行合併式化學治療，cisplatin 80毫克/米²連續最多6個週期加5-FU 800毫克/米²/日連續5天(FP)，或oxaliplatin 130毫克/米²連續最多6-8個週期加capecitabine 1000毫克/米² bid連續14天(CAPOX)。在每個週期的第1天，KEYTRUDA都是於trastuzumab與化學治療之前投予。
- 安慰劑；trastuzumab，第一次輸注投予8毫克/公斤，後續週期則投予6毫克/公斤；然後依研究人員的選擇進行合併式化學治療，cisplatin 80毫克/米²連續最



多6個週期加5-FU 800毫克/米²/日連續5天(FP)，或oxaliplatin 130毫克/米²連續最多6-8個週期加capecitabine 1000毫克/米² bid連續14天(CAPOX)。

除了口服的capecitabine之外，所有的試驗藥物都是每3週一次靜脈輸注給藥。

KEYTRUDA的治療持續進行至出現經BICR判定符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果施行治療的研究人員認為病人的臨床表現穩定且仍可獲得臨床效益，則允許繼續治療。每6週進行一次腫瘤狀態評估。

在試驗KEYNOTE-811的698位接受隨機分組的病人中，有594位(85%)的腫瘤依據PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM檢驗套組的檢測結果為帶有CPS ≥ 1的PD-L1表現。在這594位病人中，族群的特性為：年齡中位數為63歲(範圍：19至85歲)，43%為65歲(含)以上；80%男性；63%白人，33%亞洲人，0.7%黑人；42%的ECOG PS為0，58%的ECOG PS為1。有98%的病人患有轉移性疾病(第IV期)，2%患有局部晚期且無法切除的疾病。有95%病人(n=562)的腫瘤為非MSI-H腫瘤，1%病人(n=8)的腫瘤為MSI-H腫瘤，4%病人(n=24)的腫瘤MSI狀態未知。有85%的病人接受CAPOX治療。

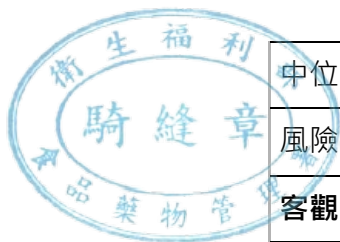
主要的療效評估指標為依據BICR RECIST v1.1進行評估的PFS以及OS。次要的療效評估指標包括依據BICR RECIST v1.1進行評估的ORR及療效反應持續時間(DoR)。

針對整體族群中隨機分配的首批264位病人進行預先設定期中分析(KEYTRUDA組133位病人和安慰劑組131位病人)，與以安慰劑合併trastuzumab與化療的病人相比，隨機分配接受KEYTRUDA 合併trastuzumab與化學療法治療的病人ORR有具統計顯著的改善(74.4% vs 51.9%，代表有22.7%的差異；95% CI (11.2, 33.7)；p-Value < 0.0001)。在整體族群中，與以安慰劑合併trastuzumab與化療的病人相比，隨機分配接受KEYTRUDA 合併trastuzumab與化學療法治療的病人在最終分析中OS (HR 0.80；95% CI 0.67, 0.94；p-Value=0.004) 及在預先指定的期中分析PFS (HR 0.72；95% CI 0.60, 0.87；p-Value= 0.0002) 皆有具統計顯著的改善。

針對腫瘤帶有CPS ≥ 1的PD-L1表現之預先指定的次族群病人，最終分析的療效結果摘列於表84、圖28及29。

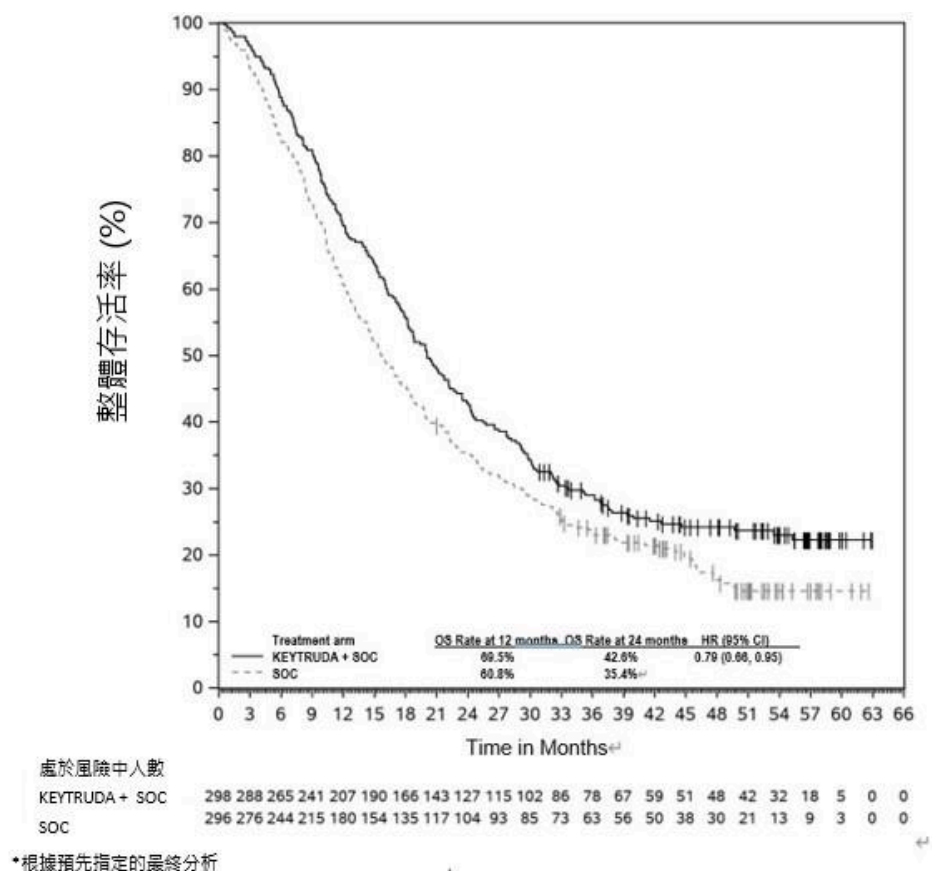
表84：試驗KEYNOTE-811(PD-L1 Expression CPS ≥ 1)的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Trastuzumab Fluoropyrimidine與 含鉑化學療法 n=298	安慰劑 Trastuzumab Fluoropyrimidine與 含鉑化學療法 n=296
OS		
發生事件的病人數(%)	226 (76%)	244 (82%)
中位數(月) (95% CI)	20.1 (17.9, 22.9)	15.7 (13.5, 18.5)
風險比* (95% CI)	0.79 (0.66, 0.95)	
PFS		
發生事件的病人數(%)	221 (74%)	226 (76%)



中位數(月) (95% CI)	10.9 (8.5, 12.5)	7.3 (6.8, 8.4)
風險比* (95% CI)	0.72 (0.60, 0.87)	
客觀療效反應率		
ORR [‡] (95% CI)	73% (67.7, 78.1)	58% (52.6, 64.1)
完全反應率	17%	10%
部分反應率	56%	48%
療效反應持續時間	n=218	n=173
中位數(月) (範圍)	11.3 (1.1+, 60.8+)	9.5 (1.4+, 60.5+)
持續時間≥6個月的病人比例(%) [¶]	75%	68%
持續時間≥12個月的病人比例(%) [¶]	49%	42%
* 依據未分層Cox比例風險模型		
‡ 療效反應：最佳客觀療效反應確定為完全反應或部份反應		
¶ 依據Kaplan-Meier估算法		

圖28：KEYNOTE-811 (CPS ≥1)中各治療組的整體存活期Kaplan-Meier曲線



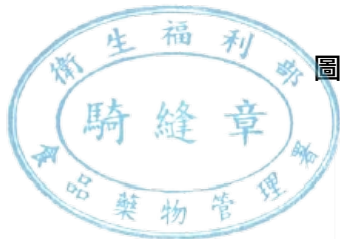
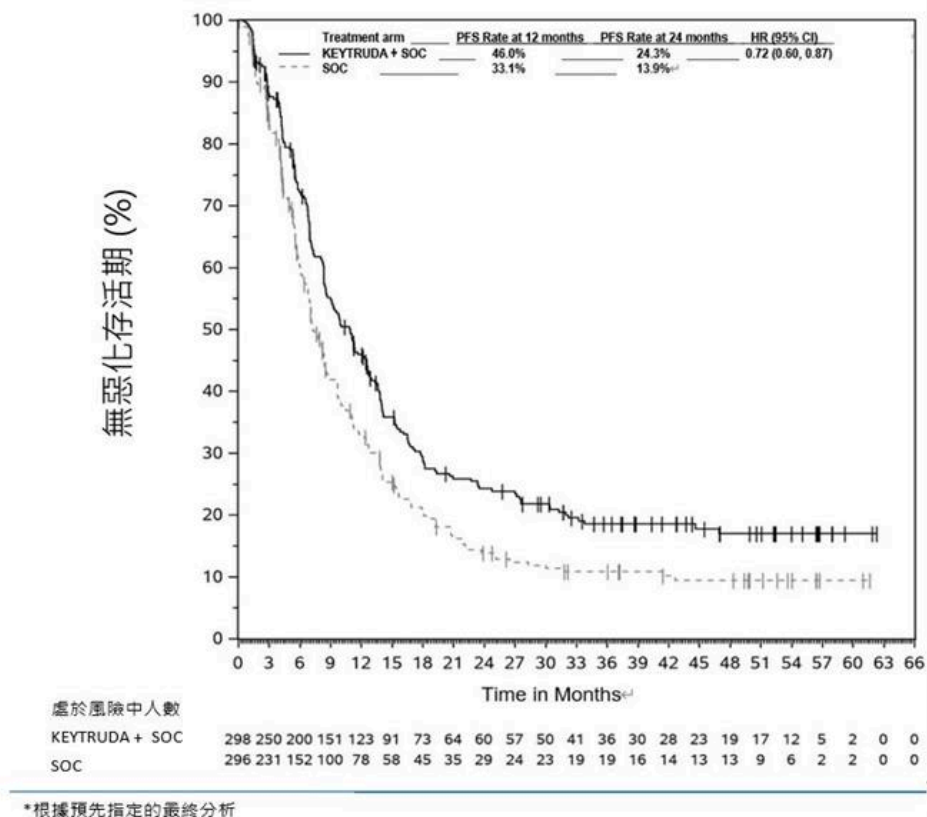


圖29：KEYNOTE-811 (CPS ≥1)中各治療組的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線



12.8 原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤

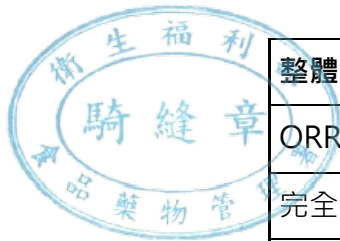
有一項多中心、開放性、單臂試驗(研究KEYNOTE-170；NCT02576990)曾針對53位復發性或頑固性PMBCL病人評估KEYTRUDA的療效。患有活動性非感染性肺炎、在過去5年內曾接受異體HSCT (或超過5年但有GVHD症狀)、患有活動性自體免疫疾病、必須使用免疫抑制藥物治療之疾病、或必須使用全身性療法治療之活動性感染症的病人都被排除於試驗之外。病人接受每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或經過確認的疾病惡化現象為止，未出現惡化現象的病人則持續治療24個月。每12週進行一次疾病評估，並且是由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據2007年修訂版IWG標準進行評估。

所收錄之53位病人的基礎期特性為：年齡中位數為33歲(範圍：20至61歲)，43%男性；92%白人；43%之病人的ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為0，57%的ECOG PS為1(51%)。已接受用以治療PMBCL之前線療法的中位數為3種(範圍：2至8種)。有36%患有原發性頑固性疾病，49%患有對前一線療法無反應的復發性疾病，並有15%患有未經治療的復發性疾病。有26%的病人先前曾接受自體HSCT，並有32%的病人先前曾接受放射療法。所有病人都曾使用rituximab做為前一線療法的一部份。

療效的依據為整體療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)。試驗KEYNOTE-170的療效結果摘要如表85。就24位療效反應者而言，初次達到客觀療效反應(完全或部份反應)的中位時間為2.8個月(範圍：2.1至8.5個月)。

表85：試驗KEYNOTE-170中PMBCL病人的療效結果

評估指標	試驗KEYNOTE-170*
	N=53



整體療效反應率	
ORR (95% CI)	45% (32, 60)
完全反應率	11%
部分反應率	34%
療效反應的持續時間	
中位時間(月) (範圍)	NR (1.1+, 19.2+) [†]
* 中位追蹤時間為9.7個月	
† 以有經過獨立審查之反應的病人為基礎(n=24)	
NR = 未達到	

12.9 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性癌症

患有MSI-H 或錯誤配對修復功能不足(dMMR)癌症且先前曾接受治療之病人曾以兩項多中心、無對照、開放性、多群組第II期試驗(KEYNOTE-164與KEYNOTE-158)中所收錄的155位患有MSI-H或dMMR癌症的病人評估KEYTRUDA的療效。試驗以聚合酶連鎖反應(PCR)或免疫組織化學染色(IHC)來檢測MSI或MMR腫瘤狀態。KEYNOTE-164收錄了61位使用fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療後出現惡化現象的晚期MSI-H或dMMR大腸直腸癌(CRC)病人，KEYNOTE-158則收錄了94位接受先前之治療後出現惡化現象的晚期MSI-H或dMMR非大腸直腸癌(非CRC)病人。這兩項試驗都排除了患有自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制治療之疾病的病人。

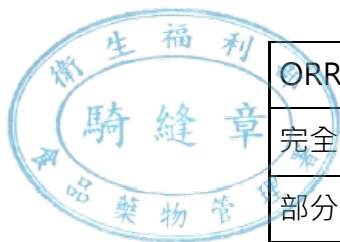
病人均接受KEYTRUDA每3週一次200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。出現初步疾病惡化跡象但臨床表現穩定的病人允許繼續接受治療，直到確定疾病惡化為止。無疾病惡化現象的病人則接受最長達24個月的治療。後續出現疾病惡化現象的病人可以再次使用pembrolizumab額外治療一年。在KEYNOTE-164中每9週進行一次腫瘤狀態評估，在KEYNOTE-158中則是於第一年期間每9週評估一次，然後改為每12週評估一次。主要的療效評估指標為依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的ORR，次要的療效評估指標為療效反應持續時間(DoR)。

這155位MSI-H癌症病人的基礎特性為：年齡中位數為60歲(40%為65歲(含)以上)；55%為男性；78%為白人，20%為亞洲人；ECOG PS為0 (49%)和1 (51%)。有93%的病人患有M1疾病，有6%患有M0疾病。有90%的CRC病人與51%的非CRC病人先前曾接受兩種(含)以上的療法治療。

這155位使用KEYTRUDA治療之病人的中位追蹤時間為9.7個月。療效結果如表86與表87所示。

表86：MSI-H癌症病人的療效結果

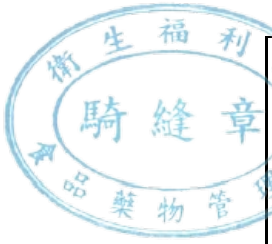
評估指標	n=155
客觀療效反應率*	



ORR %, (95% CI)	34% (26, 42)
完全反應率	3%
部分反應率	31%
病情穩定	22%
疾病控制率 [†]	55%
療效反應持續時間*	
中位數(月) (範圍)	未達到(2.1+, 12.5+)
持續時間≥6個月的病人比例(%)	98% [‡]
達到療效反應的時間	
中位數(月) (範圍)	2.1 (1.3, 10.4)
無惡化存活期(PFS)*	
中位數(月) (95% CI)	4.2 (2.5, 6.3)
6個月PFS率	46%
9個月PFS率	40%
整體存活期(OS)	
中位數(月) (95% CI)	未達到
6個月OS率	80%
9個月OS率	73%
* 由BICR依據RECIST 1.1進行評估 † 以病情穩定或更佳的最佳反應為基礎 ‡ 根據Kaplan-Meier估算法；包括32位療效反應持續6個月(含)以上的病人	

表87：CRC與非CRC的療效結果

評估指標	CRC n=61	非CRC* N=94
客觀療效反應率[†]		
ORR %, (95% CI)	28% (17, 41)	37% (27, 48)
療效反應持續時間[†]		
中位數(月) (範圍)	未達到(2.9+, 12.5+)	未達到(2.1+, 10.7+)



*包括下列腫瘤類型(n)：子宮內膜癌(24)、胃癌(13)、小腸癌(13)、胰臟癌(10)、膽管癌(9)、間皮瘤(3)、小細胞肺癌(3)、腎上腺皮質癌(3)、子宮頸癌(2)、神經內分泌癌(2)、甲狀腺癌(2)、泌尿道上皮癌(2)、腦癌(1)、卵巢癌(1)、前列腺癌(1)、腹膜後腫瘤(1)、唾液腺癌(1)、肉瘤(1)、睪丸癌(1)、扁桃腺癌(1)。

† 由BICR依據RECIST 1.1進行評估

12.10 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌

有一項多中心、隨機分組、開放性、活性藥物對照性試驗(KEYNOTE-177；

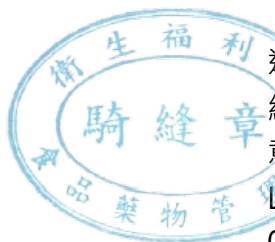
NCT02563002)曾針對307位先前未曾接受治療的無法切除或轉移性MSI-H或dMMR CRC病人評估KEYTRUDA的療效。在當地利用聚合酶連鎖反應(PCR)或免疫組織化學染色(IHC)來檢測MSI或MMR腫瘤狀態。患有自體免疫疾病或必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。

病人於隨機分組(1:1)後接受每3週一次靜脈投予KEYTRUDA 200毫克的治療，或是依研究人員的選擇接受每2週一次靜脈投予下列化學療法的治療：

- mFOLFOX6 (oxaliplatin、leucovorin及FU)或mFOLFOX6合併bevacizumab或cetuximab：於第1天推注oxaliplatin 85毫克/米²、leucovorin 400毫克/米² (或levoleucovorin 200毫克/米²)及FU 400毫克/米²，然後以46-48小時的時間輸注FU 2400毫克/米²。於第1天投予bevacizumab 5毫克/公斤，或於第一次輸注投予cetuximab 400毫克/米²，然後每週一次投予250毫克/米²。
- FOLFIRI (irinotecan、leucovorin及FU)或FOLFIRI合併bevacizumab或cetuximab：於第1天推注irinotecan 180毫克/米²、leucovorin 400毫克/米² (或levoleucovorin 200毫克/米²)及FU 400毫克/米²，然後以46-48小時的時間輸注FU 2400毫克/米²。於第1天投予bevacizumab 5毫克/公斤，或於第一次輸注投予cetuximab 400毫克/米²，然後每週一次投予250毫克/米²。

KEYTRUDA或化學療法的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象或無法接受的毒性反應為止。使用KEYTRUDA治療且未出現疾病惡化現象的病人可持續治療最長24個月。每9週進行一次腫瘤狀態評估。隨機分配至化學治療組的病人如果出現疾病惡化的現象，可選擇接受KEYTRUDA治療。主要的療效評估指標為無惡化存活期(PFS) (由BICR依據RECIST v1.1進行評估，修訂遵行標準為最多10個標靶病灶且每器官不超過5個標靶病灶)，以及整體存活期(OS)。其他療效評估指標為整體療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)。

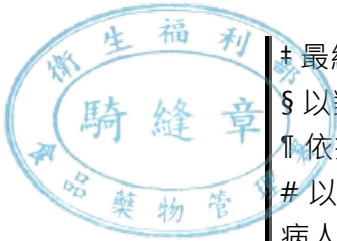
共有307位病人被收納進入這項試驗並隨機分配至KEYTRUDA組(n=153)或化學治療組(n=154)。這307位病人的基礎特性為：年齡中位數為63歲(範圍：24至93歲)，47%為65歲(含)以上；50%為男性；75%為白人，16%為亞洲人；有52%之病人的ECOG PS為0，48%的ECOG PS為1；並有27%先前曾接受輔助性或前導性化學治療。在154位隨機分配進入化學治療組的病人中，有143位依計劃書接受化學療法的治療。在這143位病人中，有56%接受mFOLFOX6治療，44%接受FOLFIRI治療，70%接受bevacizumab加mFOLFOX6或FOLFIRI治療，並有11%接受cetuximab加mFOLFOX6或FOLFIRI治療。



這項試驗顯示，和化學治療相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在PFS方面有具統計意義的改善效果。在最終OS分析方面，KEYTRUDA和化學治療之間並沒有具統計意義的差異。隨機分配進入化學治療組的病人中，有60%交叉轉換為接受抗PD-1/PD-L1後續治療，包括KEYTRUDA。進行最終分析時的中位追蹤時間為38.1個月(範圍：0.2至58.7個月)。表88與圖30摘列了試驗KEYNOTE-177的主要療效評估結果。

表88：試驗KEYNOTE-177中MSI-H或dMMR CRC病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=153	化學治療組 n=154
PFS		
發生事件的病人數(%)	82 (54%)	113 (73%)
中位數(月) (95% CI)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
風險比* (95% CI)	0.60 (0.45, 0.80)	
p值 [†]	0.0004	
OS [‡]		
發生事件的病人數(%)	62 (41%)	78 (51%)
中位數(月) (95% CI)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
風險比* (95% CI)	0.74 (0.53, 1.03)	
p值 [§]	0.0718	
客觀療效反應率 [¶]		
ORR (95% CI)	44% (35.8, 52.0)	33% (25.8, 41.1)
完全反應率	11%	4%
部分反應率	33%	29%
療效反應持續時間 ^{¶, #}		
中位數(月) (範圍)	NR (2.3+, 41.4+)	10.6 (2.8, 37.5+)
持續時間≥12個月的病人比例(%) ^p	75%	37%
持續時間≥24個月的病人比例(%) ^p	43%	18%
* 依據Cox迴歸模型		
† 以對數等級檢定為依據的雙邊分析p-值(和0.0234的顯著水準相比較)		



‡ 最終OS分析

§ 以對數等級檢定為依據的雙邊分析p-值(和0.0492的顯著水準相比較)

¶ 依據由BICR進行評估的確定療效反應

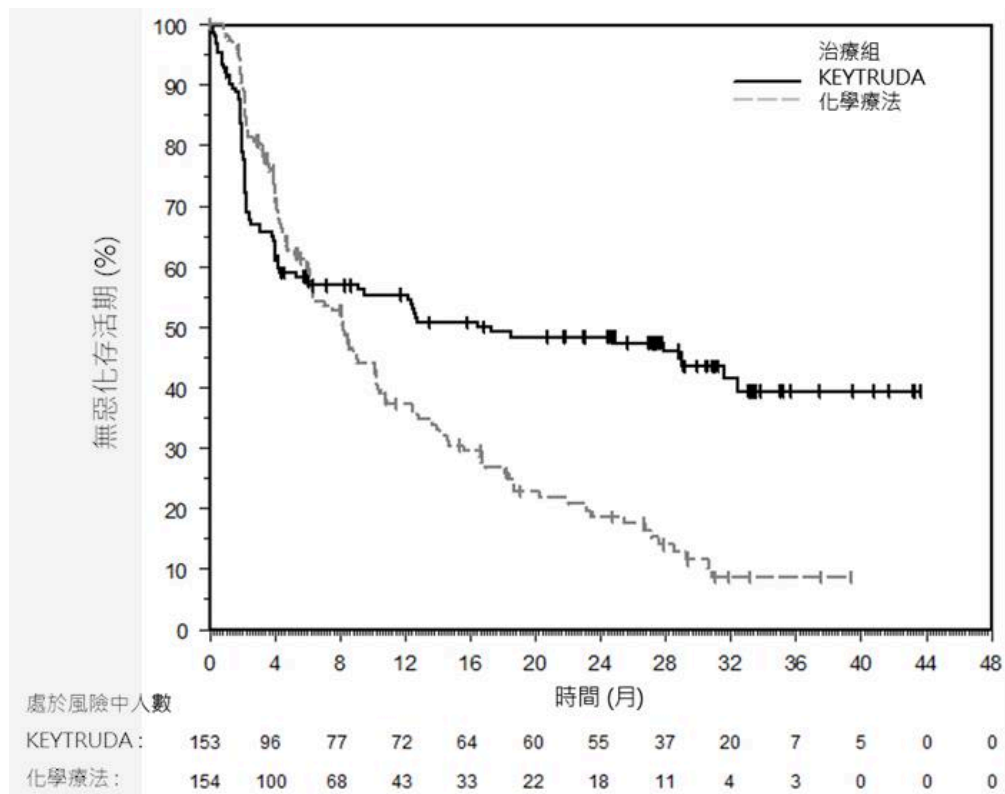
以KEYTRUDA組中產生療效反應的67位病人和化學治療組中產生療效反應的51位病人為依據

▷ 依據所觀察到的療效反應持續時間

+ 表示療效反應仍在持續中

NR = 未達到

圖30：試驗NOTE-177中的PFS Kaplan-Meier曲線



12.11 肝細胞癌

先前曾接受過 *sorafenib*或以 *oxaliplatin*為基礎的化療之 HCC病人的對照試驗

KEYTRUDA的療效在 KEYNOTE-394，一項對 453 名先前曾接受*sorafenib*或以 *oxaliplatin* 為基礎的化療之HCC病人進行的多中心、隨機分配、安慰劑對照、雙盲試驗中進行研究。罹患自體免疫疾病且在 2 年內必須接受全身性治療，或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人不符合資格。患有 B型肝炎的受試者，須先接受治療使疾病獲得控制 (HBV病毒量 <2000 IU/mL 或 <10⁴ copies/mL)。

隨機分配依據以下因子進行分層：先前治療(*sorafenib*或以 *oxaliplatin* 為基礎的化療)、大血管侵犯 (有或無)、病因學 (HBV或其他 [HCV、未感染])。病人經隨機分配 (2:1)接受每 3 週一次靜脈輸注 pembrolizumab 200 毫克或安慰劑。

病人接受 KEYTRUDA或安慰劑的治療持續至出現經 BICR判定符合 RECIST v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性、或最長達24個月為止。在出現符合 RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人判定仍可獲得臨床效益，

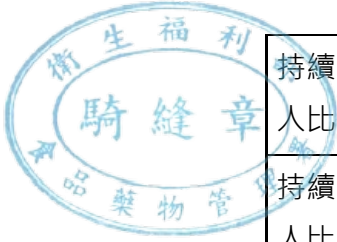


則可允許繼續使用 KEYTRUDA。每 6 週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為 OS，而額外的療效評估指標為由 BICR 使用 RECIST v1.1 進行評估的 PFS、ORR 和 DoR。

試驗族群特徵為：年齡中位數為 54 歲 (範圍：22 至 82 歲)，22% 為 65 歲以上；85% 男性；100% 亞洲人；41% ECOG PS 為 0、59% ECOG PS 為 1；100% 為 Child-Pugh 等級 A；80% 的病人為活動性 B 型肝炎陽性，1.3% 為活動性 C 型肝炎陽性，而 0.4% 為 HBV/HCV 合併感染；91% 先前曾接受 sorafenib，而 9% 先前曾接受以 oxaliplatin 為基礎的化療。其他的病人特徵包括肝外疾病 (78%)；大血管侵犯 (11%)，BCLC C 期 (93%) 和 B 期 (7%)，基礎期 AFP ≥ 200 ng/mL (55%)。療效結果摘列於表 89 和圖 31 與圖 32。

表 89：試驗 KEYNOTE-394 中之肝細胞癌病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 200毫克每3週一次 n=300	安慰劑 n=153
OS*		
發生事件的病人數(%)	222 (74)	128 (84)
中位數(月) (95% CI)	14.6 (12.6, 18)	13 (10.5, 15.1)
風險比 [†] (95% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
p-值 [‡]	0.0180	
PFS [§]		
發生事件的病人數(%)	237 (79)	134 (88)
中位數(月) (95% CI)	2.6 (1.5, 2.8)	2.3 (1.4, 2.8)
風險比 [†] (95% CI)	0.74 (0.60, 0.92)	
p-值 [‡]	0.0032	
客觀反應率 [§]		
ORR [¶] (95% CI)	13% (9, 17)	1.3% (0.2, 4.6)
完全反應率(%)	6 (2)	1 (0.7)
部分反應率(%)	32 (11)	1 (0.7)
p-值 [#]	0.00004	
療效反應持續時間	n=41	n=2
中位數(月) ^p (範圍)	23.9 (2.6+, 44.4+)	5.6 (3.0+, 5.6)



持續時間 ≥ 12 個月的病人比例(%) ^p	65%	0%
持續時間 ≥ 24 個月的病人比例(%) ^p	48	0

*預設最終OS分析的結果

†依據分層Cox比例風險模型

‡依據分層對數等級檢定的單邊分析p值

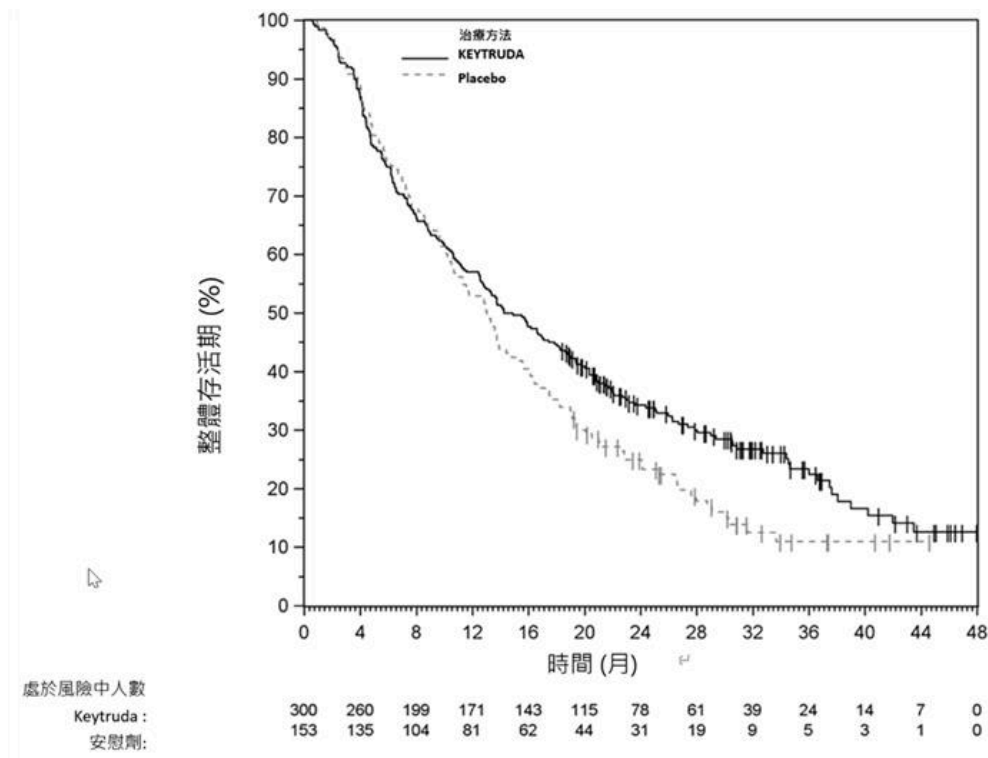
§預設期中OS分析(最終PFS分析)的結果

¶確認完全反應或部分反應

#依據分層Miettinen與Nurminen分析的單邊分析p值

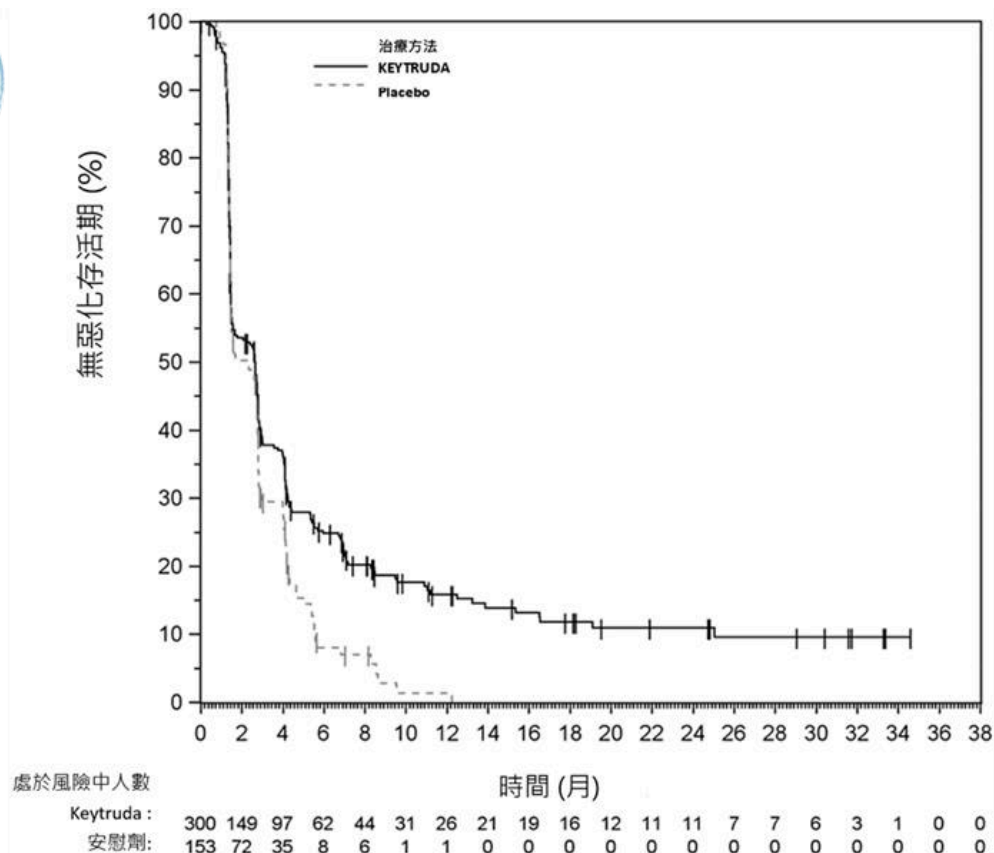
p依據Kaplan-Meier估計法

圖31：KEYNOTE-394的整體存活期Kaplan-Meier曲線*



* 依據預設最終OS分析

圖32：KEYNOTE-394的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線*



* 依據預設期中分析(最終PFS分析)的截止資料

先前曾接受過 sorafenib 之 HCC 病人的開放性試驗

KEYTRUDA 的療效已經由 KEYNOTE 224，一項針對患有可評估疾病及 Child-Pugh 等級 A 肝臟損傷之肝細胞癌且先前接受 sorafenib 治療後病情惡化或不耐受 sorafenib 的病人的單臂、多中心試驗評估。該試驗排除具有以下病況的人：罹患自體免疫疾病、感染一種以上型別的肝炎、需要使用免疫抑制劑的疾病或體檢出臨床顯著腹水。

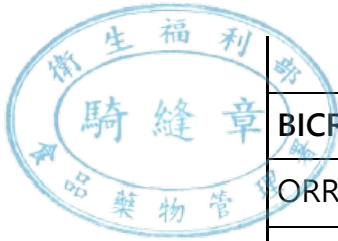
病人接受每 3 週一次靜脈注射 200 毫克 KEYTRUDA 的治療，直到出現無法接受的毒性反應，或經試驗計畫主持人評估確認疾病惡化(依據初次掃描影像顯示惡化後經至少 4 週重複影像確認)，或完成 24 個月的 KEYTRUDA 治療。每 9 週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為由 BICR 依據 RECIST 1.1 版(修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)進行評估的 ORR 及療效反應持續時間(DoR)。

這項試驗共收錄 104 位病人，基礎期特性為：年齡中位數為 68 歲(67% 為 65 歲[含]以上)，83% 男性；81% 白人；14% 亞洲人；病人的 ECOG 日常體能狀態(ECOG PS)為 0(61%)或 1(39%)；Child Pugh 等級及分數為 A5 佔 72%、A6 佔 22%、B7 佔 5% 及 B8 佔 1%。病人中有 21% 呈現 HBV 血清陽性反應和 25% 呈 HCV 血清陽性反應，有 9 位病人(9%)同時呈現 HBV 和 HCV 血清陽性反應。這 9 位病人中，所有的 HBV 感染和 3 例 HCV 感染為不活動型。64% 的病人具肝外疾病、17% 有血管侵犯、及 9% 兩者兼具。38% 病人的 α -胎兒蛋白(AFP) $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 。所有病人先前均接受過 sorafenib 治療；其中有 20% 無法耐受 sorafenib。沒有病人先前接受過超過一種的全身性治療(sorafenib)。

主要的療效評估結果如表 90 所示。

表 90：KEYNOTE-224 的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 200 毫克，每 3 週一次
------	----------------------------



	n=104
BICR評估的客觀療效反應率(RECIST v1.1)	
ORR (95% CI)*	17% (11, 26)
完全反應率	1%
部分反應率	16%
BICR評估的療效反應持續時間	
持續時間≥6個月的病人比例(%)	89%
持續時間≥12個月的病人比例(%)	56%
* 依據經獨立審查員確定反應的病人(=18)	

12.12 膽管癌

KEYNOTE-966：針對局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌病人使用併用療法的對照試驗

試驗KEYNOTE-966曾評估KEYTRUDA併用gemcitabine及cisplatin的療效，這是一項收納1069位未曾在晚期疾病情境下接受先前全身性治療之局部晚期無法切除或轉移性膽管癌(BTC)病人的多中心、隨機分組、雙盲、安慰劑對照試驗。在2年內罹患須使用全身性療法治療之自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據地區（亞洲vs.非亞洲）、局部晚期vs.轉移性，以及起源部位（膽囊、肝內或肝外膽管癌）進行分層。

病人隨機分配（1：1）進入兩個治療組之一：

- 每3週一次於第1天使用KEYTRUDA 200毫克，合併於第1天和第8天使用gemcitabine 1000毫克/米²與cisplatin 25毫克/米²。
- 每3週一次於第1天使用安慰劑，合併於第1天和第8天使用gemcitabine 1000毫克/米²與cisplatin 25毫克/米²。

所有試驗藥物均透過靜脈輸注給藥。治療持續進行至發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。針對pembrolizumab，治療持續最多35個週期，或大約24個月。對於cisplatin，可給予治療最多8個週期，而對於gemcitabine，治療可持續超過8個週期。

在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人認為仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA併用化療。於基礎期時進行一次腫瘤狀態評估，之後每6週進行一次至54週，接著為每12週進行一次。

研究對象的特性為年齡中位數為64歲（範圍：23至85歲），47%為65歲（含）以上；52%男性；49%白人，46%亞洲人；46%的ECOG PS為0，54%的ECOG PS為1；31%的病人有B型肝炎感染史，3%有C型肝炎感染史。

主要療效評估指標為OS，次要療效指標為由BICR依據RECIST v1.1進行評估的PFS、ORR與DOR。

試驗KEYNOTE-966的療效結果摘列於表91及圖33。

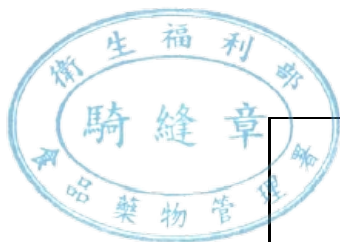


表91：試驗KEYNOTE-966中之BTC癌症病人的療效結果

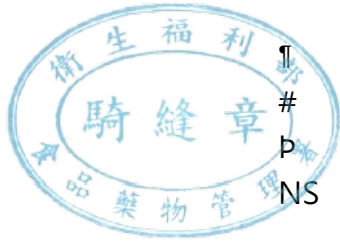
評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克+ gemcitabine/cisplatin n=533	安慰劑+ gemcitabine/cisplatin n=536
OS*		
事件數(%)	414 (78%)	443 (83%)
中位數(月)(95% CI)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
風險比† (95% CI)	0.83 (0.72, 0.95)	
p值‡	0.0034	
PFS§		
事件數(%)	361 (68%)	391 (73%)
中位數(月)(95% CI)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (5.1, 6.6)
風險比† (95% CI)	0.86 (0.75, 1.00)	
p值‡	NS	
客觀療效反應率§		
ORR¶ (95% CI)	28.7% (24.9, 32.8)	28.5% (24.8, 32.6)
完全反應(%)	11 (2.1%)	7 (1.3%)
部分反應(%)	142 (26.6%)	146 (27.2%)
p值#	NS	
療效反應持續時間*, p	n=156	n=152
中位數(月)(範圍)	8.3 (1.2+ - 33.0+)	6.8 (1.1+ - 30.0+)
持續時間≥6個月的病人比例(%)	65%	55%
持續時間≥12個月的病人比例(%)	38%	27%
持續時間≥24個月的病人比例(%)	18%	6%

* 預設的最終OS分析結果

† 依據分層Cox比例風險模型

‡ 依據分層對數等級檢定的單邊分析p值

§ 預設的期中分析結果



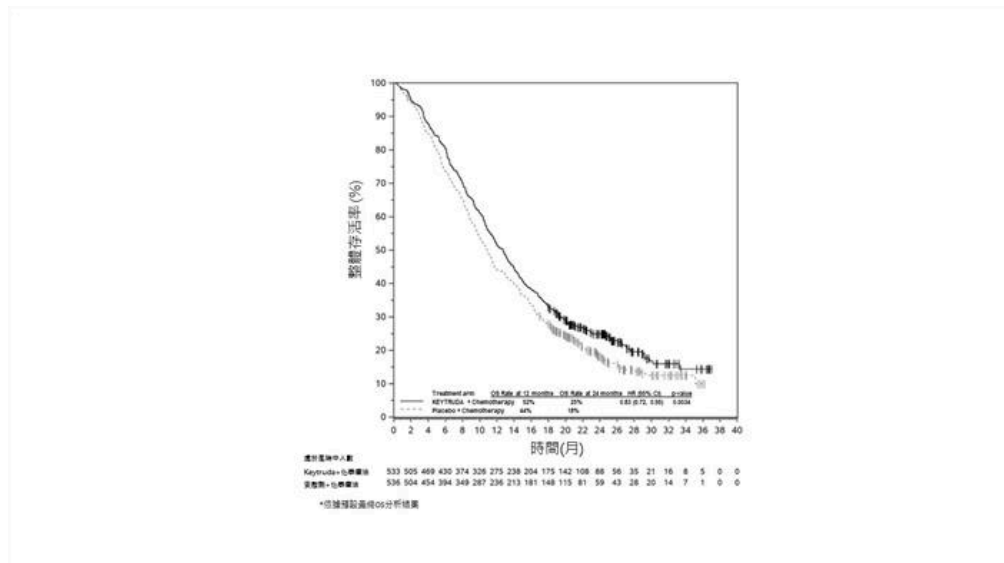
確認為完全反應或部分反應

依據分層Miettinen and Nurminen 分析法的單邊分析p值

根據Kaplan-Meier 估算法

未達統計顯著性

圖33：KEYNOTE-966的整體存活期Kaplan-Meier曲線*

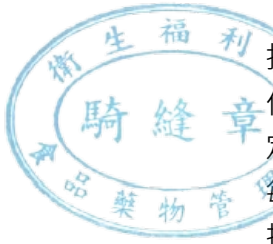


12.13 子宮頸癌

高復發風險之局部晚期子宮頸癌

一項收錄1060位未曾接受任何初始治療(包含手術、放射治療或全身性治療)之高復發風險、局部晚期子宮頸癌病人的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-A18)曾評估KEYTRUDA併用cisplatin及體外放射治療(EBRT)隨後進行近接治療(BT)的療效。符合資格的病人包括高復發風險FIGO 2014 第IB2-IIB 期(腫瘤病灶> 4公分或臨床可見病灶已擴散至子宮以外但並未擴展到骨盆壁或陰道下1/3處)且有淋巴結陽性，或第III-IVA期(腫瘤涉及到陰道下段並有或無擴展到骨盆側壁或腎積水/腎功能減退，或已擴散到相鄰骨盆器官)且有淋巴結陽性或淋巴結陰性。在2年內罹患自體免疫疾病且必須接受使用全身性治療或患有必須使用免疫抑制藥物劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組依據EBRT的計畫類型(強度調控放射治療[IMRT]或弧形調控放射治療[VMAT] vs. 非-IMRT 及非-VMAT)，篩檢時的子宮頸癌分期 (FIGO 2014 第 IB2-IIB期 vs. 第III-IVA期) 和 預期總放射治療劑量([EBRT + BT 劑量] <70 Gy vs. ≥70，根據等效劑量[EQD2])進行分層。病人於隨機分組(1:1)後進入兩個治療組中的一組：

- 每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克(5個週期)合併每週一次靜脈注射 cisplatin 40 mg/ m²(5個週期，可依臨床經驗選擇性施打第六次注射)及放射治療(體外放射治療[EBRT]後進行近接治療[BT])，隨後接受每6週一次靜脈注射 KEYTRUDA 400毫克(15個週期)
- 每3週一次靜脈注射安慰劑(5個週期)合併每週一次靜脈注射 cisplatin 40 mg/ m²(5個週期，可依臨床經驗選擇性施打第六次注射)及放射治療(體外放射治療[EBRT]後進行近接治療[BT])，隨後接受每6週一次靜脈注射安慰劑(15個週期)



持續治療直到經試驗研究人員判定依據RECIST 1.1確認無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人認為仍可獲得臨床效益，則允許繼續治療。腫瘤狀態評估於前兩年每12週評估一次，在第三年每24週評估一次，之後則每年評估一次。主要的療效評估指標為OS及與研究人員依據RECIST v1.1進行評估的PFS，或經組織病理學確認。

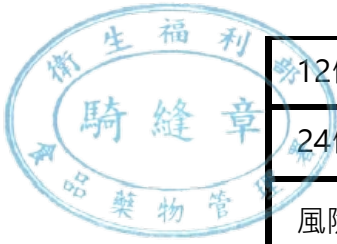
在試驗KEYNOTE-A18的1060位病人中，研究對象的特性為：年齡中位數為50歲(範圍：22至87歲)；有13%為65歲(含)以上，49%白人、2%黑人、29%亞洲人、32%西班牙裔或拉丁美洲裔；73%之病人的ECOG PS為0，27%之病人的ECOG PS為1；94%之病人CPS ≥ 1 ；44%之病人FIGO 2014分期介於第IB2至IIB期，56%之病人FIGO 2014分期介於第III至IVA期，83%具有骨盆和/或主動脈旁淋巴結轉移，17%既無骨盆也無主動脈旁淋巴結轉移，89%接受強度調控放射治療(IMRT) 或弧形調控放射治療(VMAT)體外放射治療，91%接受 ≥ 70 Gy (EQD2)。組織學中83%為鱗狀細胞癌，17%為非鱗狀細胞。

該試驗顯示，相較於使用安慰劑的CCRT組，隨機分配接受KEYTRUDA併用CCRT組的病人在PFS和OS方面

有具統計意義的改善結果。表92摘列了事前定義的PFS期中分析結果(追蹤時間中位數為17個月，範圍：0.9至31個月)及OS期中分析結果(追蹤時間中位數為28個月，範圍：0.9至43個月)。圖34及圖35顯示了更長時間的中位追蹤時間的OS和PFS的Kaplan Meier曲線。

表92：試驗KNA18的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 200 毫克每3週一次及400 毫克每6週一次 合併CCRT n=529	安慰劑 合併CCRT n=531
由研究人員評估之OS*		
發生事件的病人人數 (%)	75 (14%)	109 (21%)
中位數(月) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
24個月 OS 率 (95% CI)	87% (84, 90)	82% (78, 85)
36個月 PFS 率 (95% CI)	83% (78, 86)	75% (70, 79)
風險比 [†] (95% CI)	0.67 (0.50, 0.90)	
p-值 [‡]	0.0040	
由研究人員評估之PFS [§]		
發生事件的病人人數 (%)	115 (22%)	154 (29%)
中位數(月) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)



12個月 PFS 率 (95% CI)	78% (74, 82)	72% (68, 76)
24個月 PFS 率 (95% CI)	68% (62, 73)	57% (51, 63)
風險比 [†] (95% CI)	0.70 (0.55, 0.89)	
p-值 [‡]	0.0020	
*依據預先定義的OS期中分析 [†]依據分層Cox比例風險模型 [‡]依據分層對數等級檢定的單邊分析p值 [§]依據預先定義的PFS期中分析 CCRT=同步化學放射療法 NR=未達到		

圖34：試驗KEYNOTE-A18中之各個治療組的整體存活期Kaplan-Meier曲線

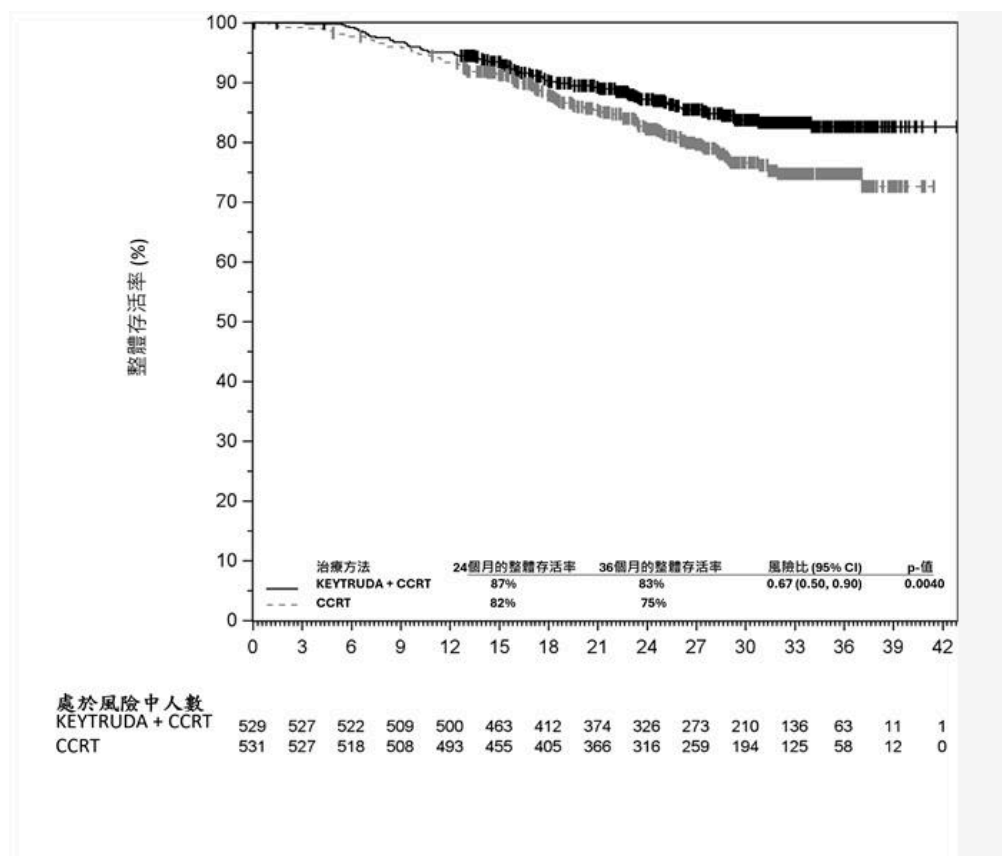
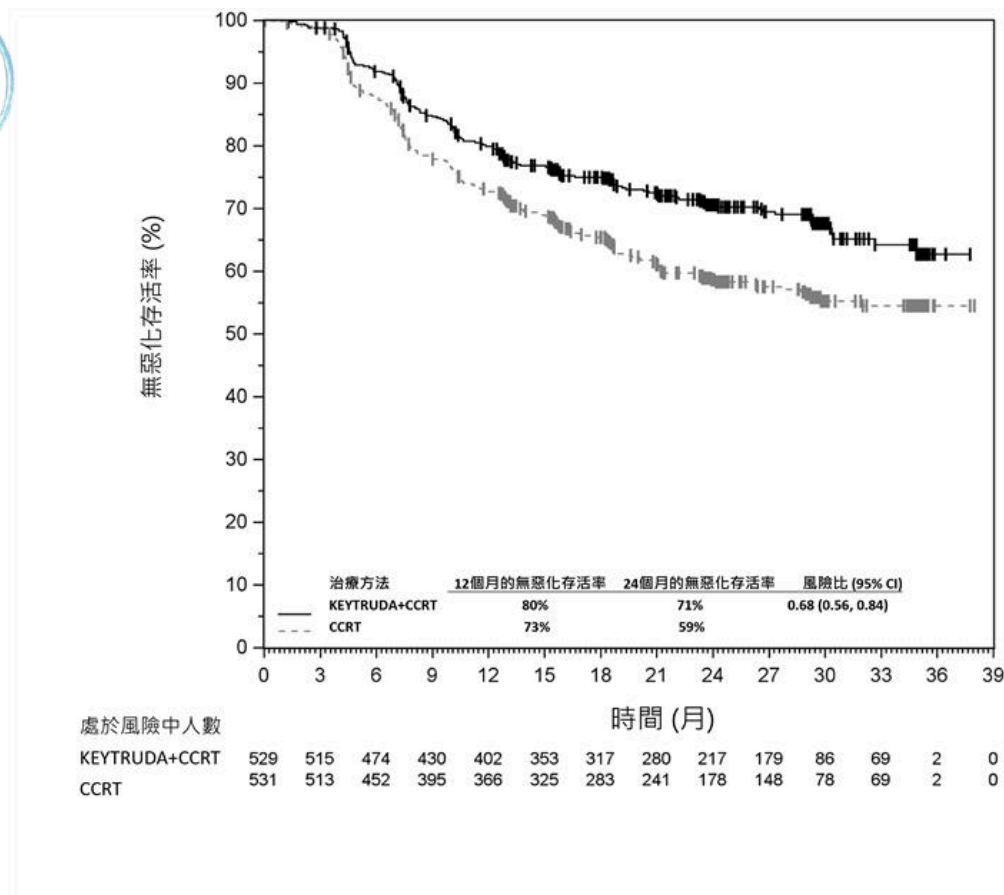


圖35：試驗KEYNOTE-A18中之各個治療組的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線*



*在預先定義的OS分析時間點

在預先定義的OS期中分析時間點中的一項探索性分析結果顯示，FIGO 2014 第IB2-IIB期病人的PFS HR估計值為0.85 (95% CI: 0.62, 1.16)；而FIGO 2014第III-IVA期病人的PFS HR估計值為0.57(95%CI: 0.43, 0.76)。FIGO 2014 第IB2-IIB期病人和FIGO 2014 第III-IVA期病人的OS HR估計值分別為0.89 (95%CI: 0.55, 1.44) 及 0.57 (95% CI: 0.39, 0.83)

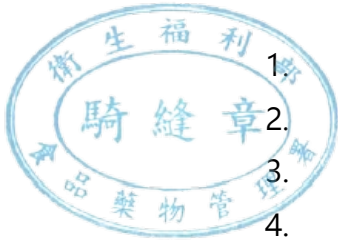
利用EORTC QLQ-C30評估病人通報結果(PROs)。受試者接受KEYTRUDA併用CCRT對比安慰劑併用CCRT在EORTC QLQ C30全球健康狀態/生活質量和身體功能的分析顯示沒有臨床意義上的差異。

持續性、復發或轉移性子宮頸癌

一項收錄617位先前未曾使用化學療法治療(除了同時使用做為放射增敏劑之外)之持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人(不論腫瘤的PD-L1表現狀態為何)的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-826)曾評估KEYTRUDA與paclitaxel加cisplatin或paclitaxel加carboplatin併用，並合併或不合併使用bevacizumab的療效。在2年內罹患必須接受使用全身性療法治療之自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制藥物劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時並依據初步診斷時的轉移狀態、研究人員決定是否使用bevacizumab、以及PD-L1狀態(CPS<1 vs. CPS 1至<10 vs. CPS≥10)進行分層。病人於隨機分組(1:1)後進入兩個治療組中的一組：

- 治療組1：KEYTRUDA 200毫克加化學療法，合併或不合併使用bevacizumab
- 治療組2：安慰劑加化學療法，合併或不合併使用bevacizumab

在隨機分組之前由研究人員選擇使用下列四種療法中的一種療法治療：



1. Paclitaxel 175毫克/米² + cisplatin 50毫克/米²
2. Paclitaxel 175毫克/米² + cisplatin 50毫克/米² + bevacizumab 15毫克/公斤
3. Paclitaxel 175毫克/米² + carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘
4. Paclitaxel 175毫克/米² + carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘 + bevacizumab 15毫克/公斤

所有的研究藥物都是以靜脈輸注的方式給藥。所有的研究治療都是於每個3週治療週期的第1天施行。Cisplatin可於每個3週治療週期的第2天給藥。KEYTRUDA的治療持續進行至出現符合RECIST v1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員認為仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA。第一年期間每9週評估一次腫瘤狀態，之後則每12週評估一次。主要療效評估指標為OS與由研究人員依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的PFS。其他療效評估指標為由研究人員依據RECIST v1.1進行評估的ORR與DoR。

617位被納入的病人中，548位(89%)表現PD-L1 CPS_{≥1}。這548位表現PD-L1 CPS_{≥1}病人中有273位病人被分配到KEYTRUDA合併化療(合併或不合併bevacizumab)，275位病人被分配到安慰劑合併化療(合併或不合併bevacizumab)。548位病人中有63%接受含bevacizumab的治療。這548位病人的特性為：年齡中位數為51歲(範圍：22至82歲)，16%為65歲(含)以上；59%白人，18%亞洲人，1%黑人；37%西班牙人或拉丁美洲人；有56%之病人的ECOG日常體能狀態為0和43%之病人的ECOG日常體能狀態為1；75%有鱗狀細胞癌，21%患有腺癌，5%的組織學檢查結果為腺鱗癌，32%病人患在診斷時已經有遠端轉移，進入試驗時21%病人僅有遠端轉移，79%為併有或未併有遠端轉移的持續性或復發性疾病病人；在併有或未併有遠端轉移的持續性或復發性疾病病人中，有39%先前僅曾接受化學放射治療，17%先前曾接受化學放射治療加手術治療。

表93與圖36摘列試驗KEYNOTE-826當中腫瘤表現PD-L1 CPS_{≥1} 病人的療效結果。

表93：試驗KEYNOTE-826的療效結果* (CPS_{≥1}病人)

療效評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 加化學療法†合併或未合併 bevacizumab n=273	安慰劑 加化學療法†合併或未合併 bevacizumab n=275
OS		
發生事件的病人人數(%)	118 (43.2)	154 (56.0)
中位數(月) (95% CI)	NR (19.8, NR)	16.3 (14.5, 19.4)
風險比 [‡] (95% CI)	0.64 (0.50, 0.81)	
p-值 [§]	0.0001	
PFS		
發生事件的病人人數(%)	157 (57.5)	198 (72.0)

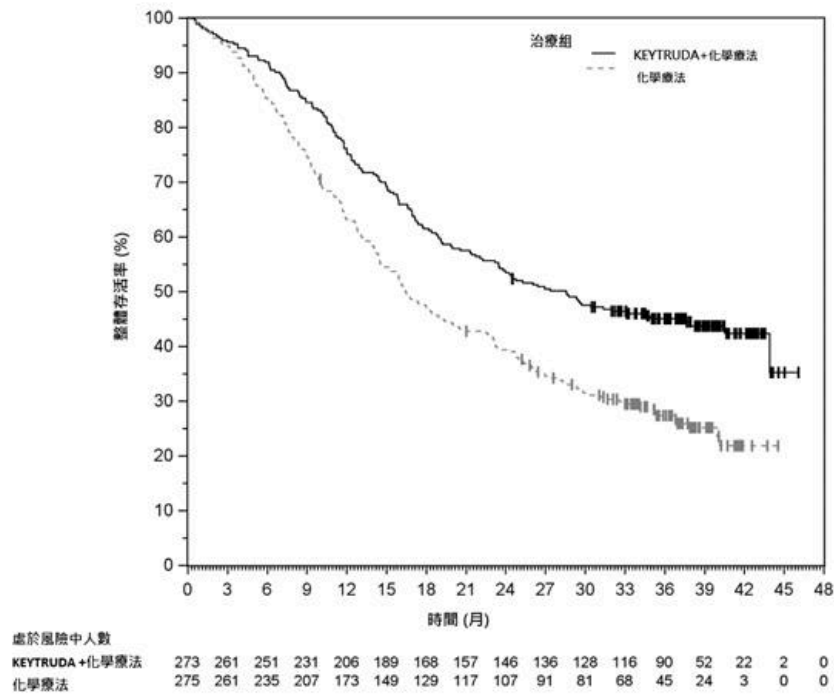


中位數(月).(95% CI).	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
風險比 [‡] .(95% CI).	0.62 (0.50, 0.77)	
p-值 [¶]	< 0.0001	
客觀療效反應率		
ORR [#] (95% CI)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
完全反應率	23%	13%
部份反應率	45%	37%
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)
*依據預設期中分析		
[†] 化學療法(paclitaxel加cisplatin或paclitaxel加carboplatin)		
[‡] 依據分層Cox比例風險模型		
[§] 本次期間分析(預計最終分析事件數的72%)，p值(單邊)與α邊界值0.0055相較。		
[¶] 本次期間分析(預計最終分析事件數的82%)，p值(單邊)與α邊界值0.0014相較。		
[#] 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應		
+表示療效反應仍在持續中		
NR=未達到		

在表現PD-L1 CPS $\geq$ 1的病人發生354件OS事件時進行OS最終整體存活期分析(其中KEYTRUDA組發生153件OS事件，安慰劑組發生201件OS事件，兩組均併用化療，並合併或不合併使用bevacizumab)，追蹤時間的中位數為21.3個月。KEYTRUDA組的整體存活期中位數為28.6個月(95% CI：22.1，38.0)，安慰劑組為16.5個月(95% CI：14.5，20.0)，整體存活期之風險比為0.60(95% CI：0.49，0.74；p<0.0001)。在表現PD-L1 CPS $\geq$ 1的病人發生391件無惡化存活期事件時進行無惡化存活期最終分析(其中KEYTRUDA組發生171件無惡化存活期事件，安慰劑組發生220件無惡化存活期事件)。KEYTRUDA組的無惡化存活期中位數為10.5個月(95% CI：9.7，12.3)，安慰劑組為8.2個月(95% CI：6.3，8.5)。無惡化存活期風險比為0.58(95% CI：0.47，0.71；p<0.0001)。

在表現PD-L1 CPS $\geq$ 1的病入之最終分析中，KEYTRUDA組之整體療效反應率為69%，安慰劑組為51%。療效反應持續時間中位數在KEYTRUDA組為19.2個月(範圍1.3+，40.9+)，安慰劑為10.4個月(1.5+，40.7+)。根據Kaplan-Meier估計，KEYTRUDA組病人在24個月療效持續反應率為48%，安慰劑組為30%。

圖36：試驗KEYNOTE-826，整體存活期Kaplan-Meier曲線(CPS $\geq$ 1族群)*[†]



*治療組包括KEYTRUDA加化學療法，合併或未合併bevacizumab，對比安慰劑加化學療法，合併或未合併bevacizumab

†根據計畫書預設的最終OS(整體存活期)分析

先前曾接受過化學治療的復發或轉移性子宮頸癌

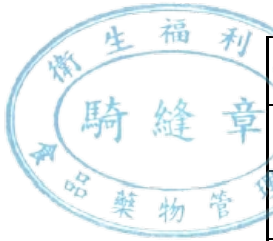
試驗KEYNOTE-158 (NCT02628067)是一項多中心、非隨機分組、開放性、多群組試驗，曾針對這項試驗的一個單一群組(群組E)中所收錄的98位復發性或轉移性子宮頸癌病人評估KEYTRUDA的療效。這項試驗排除了患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制治療之疾病的病人。

病人均接受KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或確定出現疾病惡化的現象為止。出現影像學疾病惡化現象的病人在確認疾病惡化期間可持續接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、或日常體能狀態退步。無疾病惡化現象的病人則接受最長達24個月的治療。於最初12個月期間每9週進行一次腫瘤狀態評估，之後則每12週評估一次。主要的療效評估指標為由盲性獨立中央審查委員會依據RECIST 1.1進行評估的ORR，以及療效反應持續時間。

在群組E的98位病人中，有77位(79%)病人的腫瘤有PD-L1表現(CPS $\geq$ 1)，且先前曾使用至少1種化學療法治療轉移性疾病。PD-L1狀態係利用IHC 22C3 pharmDx檢驗套組檢測而得。這77位病人的基礎特性為:年齡中位數為45歲(範圍:27至75歲);81%為白人、14%亞洲人、3%黑人;ECOG PS為0 (32%)或1 (68%);92%患有鱗狀細胞癌、6%患有腺癌、1%的組織學檢查結果為腺鱗癌;95%患有第M1期疾病，5%患有復發性疾病;35%先前曾使用1種療法，65%曾使用2種(含)以上的療法治療復發性或轉移性疾病。

在腫瘤無PD-L1表現(CPS<1)的病人中，並未觀察到任何療效反應。療效評估結果摘列於表94。

表94：試驗KEYNOTE-158中之復發性或轉移性子宮頸癌病人(CPS $\geq$ 1)的療效結果



評估指標	n=77*
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	14.3% (7.4, 24.1)
完全反應率	2.6%
部份反應率	11.7%
療效反應持續時間	
中位數(月) (範圍)	NR (4.1, 18.6+) [†]
持續時間≥6個月的病人比例(%)	91%

* 追蹤時間中位數為11.7個月 (範圍：0.6至22.7個月)

† 以達到經獨立審查委員會確認療效反應的病人(n=11)為基礎

+ 表示療效反應仍在持續中

NR = 未達到

12.14 腎細胞癌

與axitinib併用，第一線治療晚期腎細胞癌 (KEYNOTE-426)

一項隨機分配、多中心、開放性、活性藥物對照的試驗(KEYNOTE-426[NCT02853331])曾針對861位患有晚期腎細胞癌且未曾使用全身性療法治療其疾病的病人評估KEYTRUDA與axitinib併用治療的療效。病人的收錄不受PD-L1腫瘤表現狀態限制，這項試驗排除了過去兩年內患有需接受全身性免疫抑制治療的自體免疫病人。並依國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫(International Metastatic RCC Database Consortium; IMDC)的風險等級(低、中、高)及地理區域(北美、西歐、其他地區)分層。病人隨機分組(1:1)後接受下列其中一種治療：

- 每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克最長達24個月合併一天兩次口服axitinib 5毫克。可耐受一天兩次口服axitinib 5毫克連續治療兩週期(即6週)的病人(未發生axitinib引起的2級以上不良反應，且血壓控制在≤ 150/90 mmHg)，可提高axitinib劑量至7毫克一天兩次，遵循相同條件下，可再調高axitinib劑量至10毫克一天兩次。若發生毒性反應，可暫停axitinib或降低axitinib劑量至3毫克一天兩次，後續可再調降axitinib劑量至2毫克一天兩次。
- 口服sunitinib 50毫克一天一次，連續4週後，停藥兩週。

分配到實驗組的病人持續接受KEYTRUDA和axitinib合併治療，直到出現符合RECIST 1.1版定義的疾病惡化現象或無法接受的毒性反應為止，在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA和axitinib合併治療。腫瘤狀態評估於基礎期和隨機分組後第12週進行，然後每6週評估一次至第54週，之後每12週評估一次。

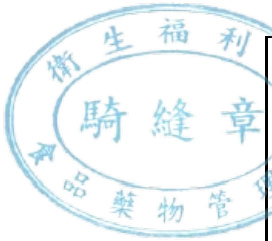
此試驗的族群特性為：年齡中位數為62歲(範圍：26歲至90歲)，38%為65歲[含]以上；73%男性；79%白人；16%亞洲人；20%和80%病人於基礎期的Karnofsky氏體能表現狀態(Karnofsky Performance Scale; KPS)分別為70至80和90至100；病人依IMDC風險等級分類為31%低風險、56%中度和13%高風險。



主要的療效評估指標為OS及由BICR依據RECIST 1.1版(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的PFS，其他的療效評估指標包括由BICR進行評估的ORR。試驗第一個預定的期中分析結果顯示，相較於sunitinib，隨機分配接受KEYTRUDA和axitinib治療的病人在OS具有統計上顯著的改善，試驗結果也顯示在PFS和ORR具有統計上顯著的改善。在觀察到預定執行最終分析的預計死亡人數 418 例死亡時，進行了更新的 OS 分析。試驗KEYNOTE-426的療效結果如表95與圖37所示。

表95：試驗KEYNOTE- 426的療效結果

評估指標	KEYTRUDA每3週一次200毫克與axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
發生事件的病人數(%)	59 (14%)	97 (23%)
中位數(月)(95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
風險比* (95% CI)	0.53 (0.38, 0.74)	
p值 [†]	<0.0001 [‡]	
更新的OS		
發生事件的病人數(%)	193 (45%)	225 (52%)
中位數(月)(95% CI)	45.7 (43.6, NR)	40.1 (34.3, 44.2)
風險比* (95% CI)	0.73 (0.60, 0.88)	
PFS		
發生事件的病人數(%)	183 (42%)	213 (50%)
中位數(月)(95% CI)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
風險比* (95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
p值 [†]	0.0001 [§]	
客觀療效反應率		
ORR [¶] (95% CI)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
完全反應率	6%	2%
部份反應率	53%	34%
p值 [#]	<0.0001	
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	NR (1.4+, 18.2+)	15.2 (1.1+, 15.4+)



* 依據分層Cox比例風險模型

† 依據分層對數等級檢定

‡ 將p值(1-sided)與所分配到的0.0001的alpha進行比較。(期間分析的事件數約為最終分析事件數的39%)

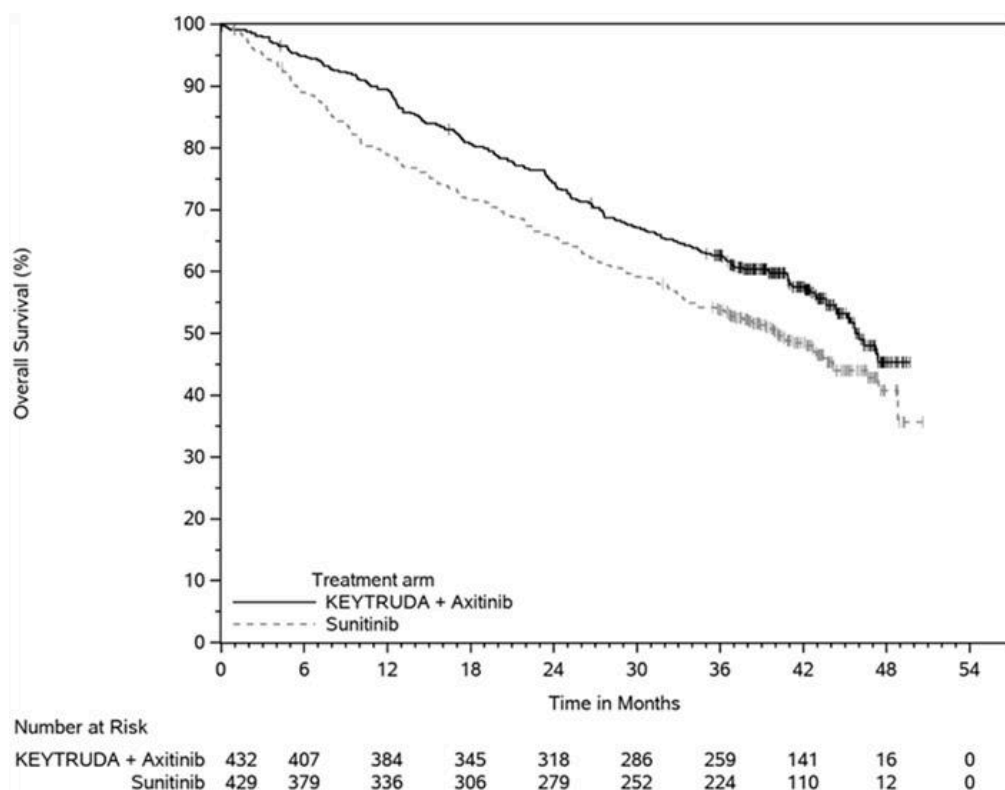
§ 將p值(1-sided)與所分配到的0.0013的alpha進行比較。(期間分析的事件數約為最終分析事件數的81%)

¶ 療效反應:確定為完全反應或部分反應的最佳客觀療效反應

依據依IMDC風險等級分類和地理區域進行分層的Miettinen-Nurminen法

NR = 未達到

圖37: KEYNOTE-426之更新整體存活期的Kaplan-Meier曲線

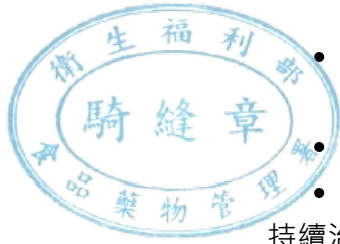


在一項探索性分析中，對IMDC低、中等、中等/高和高風險病人OS的更新分析顯示HR分別為1.17(95% CI: 0.76, 1.80)、0.67(95% CI: 0.52, 0.86)、0.64(95% CI: 0.52, 0.80)和0.51(95% CI: 0.32, 0.81)。

與lenvatinib併用，第一線治療晚期腎細胞癌(KEYNOTE-581)

試驗KEYNOTE-581 (NCT02811861)，一項多中心、開放性、隨機分組試驗，曾針對1069位具亮細胞部分(Clear cell component)的晚期腎細胞癌病人評估KEYTRUDA與lenvatinib併用做為第一線治療藥物的療效。病人的收錄不受PD-L1腫瘤表現狀態的限制。這項試驗排除了患有活動性自體免疫疾病或須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人。隨機分組依地理區域(北美、西歐、其他地區)與Sloan Kettering紀念癌症中心(MSKCC)預後分級(良好(favorable)、中等(intermediate)、不良風險(poor risk))進行分層。

病人隨機分配(1:1:1)進入下列其中一個治療組：



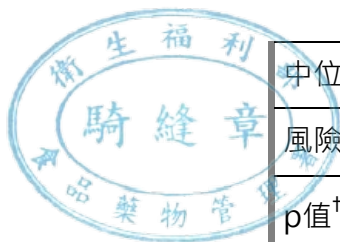
- 每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克，最長達24個月，合併每日一次口服lenvatinib 20毫克。
- 每日一次口服lenvatinib 18毫克，合併每日一次口服everolimus 5毫克。
- 每日一次口服sunitinib 50毫克，連續4週後，停藥2週。

持續治療，直到經試驗主持人判定並經BICR依據RECIST 1.1確認無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人認為仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA與lenvatinib治療。KEYTRUDA最多可繼續使用至滿24個月；不過，在滿24個月之後仍可繼續使用lenvatinib治療。於基礎期進行一次腫瘤狀態評估，之後每8週評估一次。在試驗KEYNOTE-581的1069位病人中(KEYTRUDA加lenvatinib組有355位病人，lenvatinib加everolimus組有357位病人，sunitinib組有357位病人)，研究對象的特性為年齡中位數為62歲(範圍：29至88歲)；42%為65歲(含)以上；75%男性；74%白人，21%亞洲人，1%黑人，2%其他種族；分別有18%和82%之病人的基礎期KPS為70至80與90至100；依IMDC風險等級分類的病人分佈情形為33%低風險(favorable)，56%中度(intermediate)，10%高風險(poor)，依MSKCC風險等級分類的病人分佈情形為27%低風險，64%中度，9%高風險。病人中常見的轉移部位為肺臟(68%)、淋巴結(45%)和骨骼(25%)。

主要的療效評估指標為獨立影像審查委員會(IRC)依RECIST 1.1評估之PFS。次要的療效評估指標包括OS與ORR。這項試驗於主要分析時的結果顯示，和sunitinib相較，隨機分配接受KEYTRUDA合併lenvatinib治療的病人在PFS、OS及ORR方面可達到具統計意義的改善效果(中位整體存活追蹤時間為26.6個月)。在觀察到預定執行最終分析的預計死亡人數304例死亡時，進行了更新的OS分析(中位整體存活追蹤時間為49.4個月)。試驗KEYNOTE-581的療效結果摘列於表96與圖38及39。

表96：試驗KEYNOTE-581的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克與 Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS		
發生事件的病人數(%)	160 (45%)	205 (57%)
疾病惡化	145 (41%)	196 (55%)
死亡	15 (4%)	9 (3%)
中位數(月) (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
風險比* (95% CI)	0.39 (0.32, 0.49)	
p值 [†]	<0.0001	
OS		
發生事件的病人數(%)	80 (23%)	101 (28%)



中位數(月) (95% CI)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
風險比* (95% CI)	0.66 (0.49, 0.88)	
p值 [†]	0.0049	
更新的OS		
發生事件的病人數(%)	149 (42%)	159 (45%)
中位數(月) (95% CI)	53.7 (48.7, NR)	54.3 (40.9, NR)
風險比* (95% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
客觀療效反應率		
ORR [‡] (95% CI)	71% (66, 76)	36% (31, 41)
完全反應率	16%	4%
部份反應率	55%	32%
p值 [§]	<0.0001	

* 依據分層Cox比例風險模型

† 以分層對數等級檢定為依據的雙邊分析p值

‡ 療效反應：最佳客觀療效反應確定為完全反應或部份反應

§ 名義p值。在較早期的預設最終ORR分析中(中位追蹤時間為17.3個月)，KEYTRUDA加lenvatinib和sunitinib相比較，在ORR方面可達到具統計意義的優越性(勝算比：3.84 (95% CI：2.81，5.26)，p值<0.0001)

NR = 未達到

圖38：試驗KEYNOTE-581中之各個治療組的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線

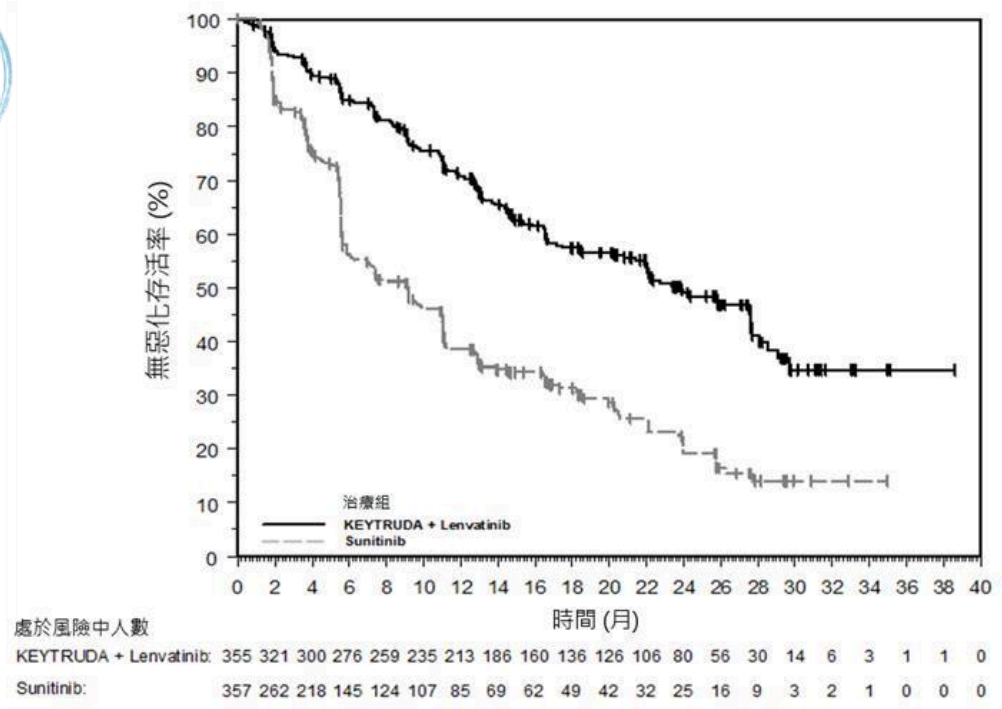
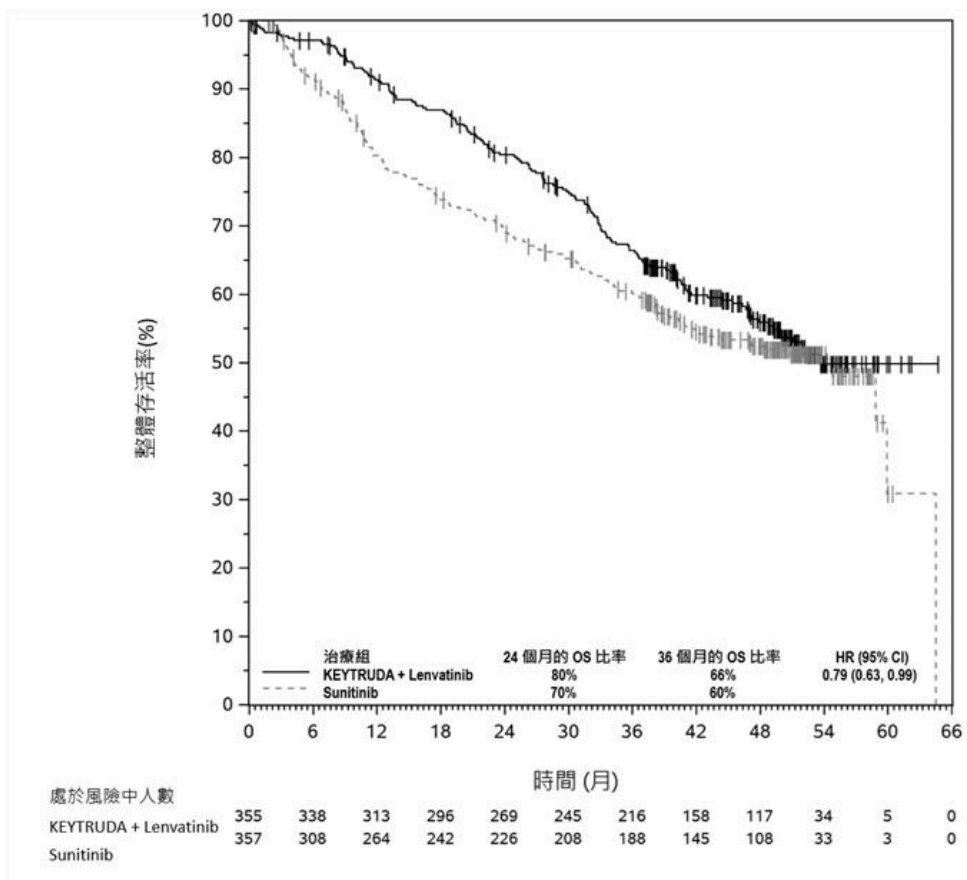


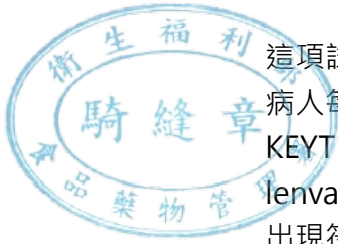
圖39：試驗KEYNOTE-581中之各個治療組更新的整體存活期Kaplan-Meier曲線*



*基於計劃書預設的最終分析

KEYNOTE-B61

KEYNOTE-B61 (NCT04704219) · 一項多中心、單臂試驗，曾收錄160位晚期 / 轉移性非亮細胞腎細胞癌病人評估以KEYTRUDA與lenvatinib併用作為第一線治療的療效。



這項試驗排除患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人。

病人每6週接受一次KEYTRUDA 400毫克，且合併每日一次口服lenvatinib 20毫克。

KEYTRUDA最多可持續使用至滿24個月；不過，在滿24個月之後仍可繼續使用

lenvatinib治療。持續治療，直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果試驗主持人認為病人仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA與lenvatinib治療。

在158位接受治療的病人中，基礎期特性為年齡中位數60歲(範圍：24至87歲)，71%男性；86%白人、8%亞洲人以及3%黑人；<1%西班牙裔或拉丁裔；分別有22%和78%之病人的基礎期KPS為70至80與90至100；組織學亞型包括59%乳頭狀、18%嫌色型、4%易位型、<1%髓質型、13%未分類和6%其他類型；以IMDC風險等級分類的病人分佈情形為35%低風險(favorable)、54%中度(intermediate)、10%高風險(poor)；病人中常見的轉移部位為淋巴結(65%)、肺臟(35%)、骨骼(30%)和肝臟(21%)。

主要的療效評估指標為BICR依RECIST 1.1評估之ORR。其他療效評估指標包括由BICR依RECIST 1.1評估之DOR。療效結果摘列於表97。

表97：試驗KEYNOTE-B61的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每6週一次400毫克與Lenvatinib n=158
客觀療效反應率	
ORR* (95%信賴區間)	51% (43, 59)
完全反應率	8%
部分反應率	42%
療效反應持續時間[†]	
中位數(月) (範圍)	19.5 (1.5+, 23.5+)

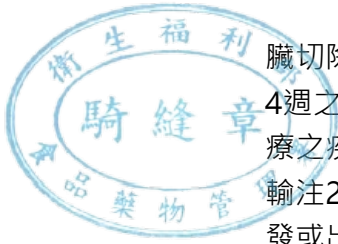
* 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應

† 依據Kaplan-Meier估算法

+ 表示療效反應仍在持續中

腎細胞癌的輔助治療(KEYNOTE-564)

試驗KEYNOTE-564 (NCT03142334)曾評估使用KEYTRUDA做為腎細胞癌之輔助治療藥物的療效，這是一項針對994位已接受腎切除後且具有中高或高復發風險或有M1轉移但已接受腎切除及轉移病灶切除後無疾病證據(NED)之RCC病人所進行的多中心、隨機分組(1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗。中高風險類別包括：pT2且分化等級為第4級或具類肉瘤特性；pT3、任何分化等級、無淋巴結侵犯(N0)且無遠端轉移(M0)。高風險類別包括：pT4、任何分化等級、N0、M0；任何pT、任何分化等級、有淋巴結侵犯(N+)但無遠端轉移M0。M1 NED類別包括：患有轉移性疾病且已進行過原發與轉移病灶完全切除術的病人。病人必須已進行過腎臟保護性部份腎臟切除術或根除性完全腎

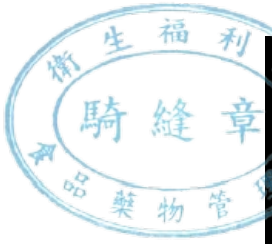


臟切除術(M1 NED病人並須完全切除實體、單獨性、軟組織轉移病灶)，且至少在篩檢4週之前，手術切除邊緣呈陰性。患有活動性自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於這項試驗之外。病人於隨機分組後分別接受每3週一次靜脈輸注200毫克的KEYTRUDA (n=488)或安慰劑(n=496)最長達一年的治療，直到疾病復發或出現無法接受的毒性反應為止。隨機分組時並依據轉移狀態(M0、M1 NED)進行分層，在M0組中並進一步依據ECOG PS (0、1)與地理區域(美國、非美國)進行分層。研究對象的特性為：年齡中位數為60歲(範圍：25至84歲)，有33%為65歲(含)以上；71%男性；75%白人，14%亞洲人，9%不明，1%為黑人，1%美國印第安人或阿拉斯加原住民，1%多種族；13%西班牙裔或拉丁裔，78%非西班牙裔或拉丁裔，8%不明；85%之病人的ECOG PS為0，15%之病人的ECOG PS為1。有94%的病人為N0；11%具類肉瘤特性；86%為中高風險族群；8%為高風險族群；6%為M1 NED；92%為接受根除性腎臟切除術後病人，8%為部分腎切除術後病人。

主要的療效評估指標為由觀測者評估的無疾病存活期(DFS)。DFS的定義為疾病復發、轉移或死亡的期間。另一個療效評估指標為OS。和安慰劑相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在DFS和OS方面皆顯示有具統計意義的改善效果。根據預先定義的分析時間點，在觀察到141例死亡後進行了OS分析。療效結果摘列於表98與圖40及41。

表98：試驗KEYNOTE-564的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=496	安慰劑 n=498
DFS*		
發生事件的病人數(%)	109 (22%)	151 (30%)
中位數(月) (95% CI)	NR	NR
風險比 [†] (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)	
p值 [§]	0.0010 [¶]	
24個月DFS率(95% CI)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
OS[†]		
發生事件的病人數(%)	55 (11%)	86 (17%)
中位數(月) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
風險比 [†] (95% CI)	0.62 (0.44, 0.87)	
p值 [§]	0.0024 [#]	
24個月OS率(95% CI)	96% (94, 98)	94% (91, 96)
48個月OS率(95% CI)	91% (88, 93)	86% (83, 89)



- ※ 中位追蹤時間為23.9 個月(範圍：2.5至41.5個月)
- † 中位追蹤時間為55.8個月(範圍：2.5至74.5個月)
- ‡ 依據分層Cox比例風險模型
- § 依據分層對數等級檢定
- ¶ 將p值(單邊分析)與邊界值0.0114進行比較。
- # 將p值(單邊分析)與邊界值0.0072進行比較。

NR=未達到

在預先定義的OS期中分析時 (中位追蹤時間為 55.8 個月 (範圍：2.5 至 74.5 個月))，更新的DFS風險比為 0.72 (95% CI：0.59，0.87)，KEYTRUDA 組的 48 個月 DFS 率為65% (95% CI: 60, 69)，安慰劑組為57% (95% CI: 52, 61)。

圖40：KEYNOTE-564之無疾病存活期的Kaplan-Meier曲線

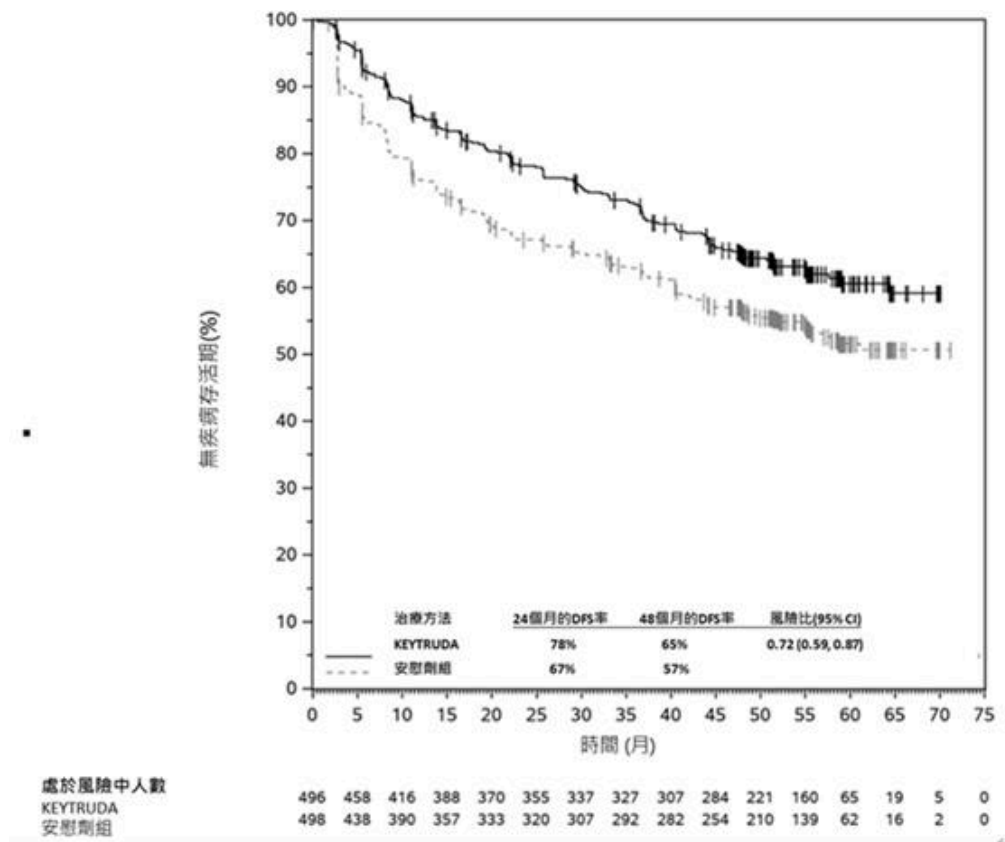
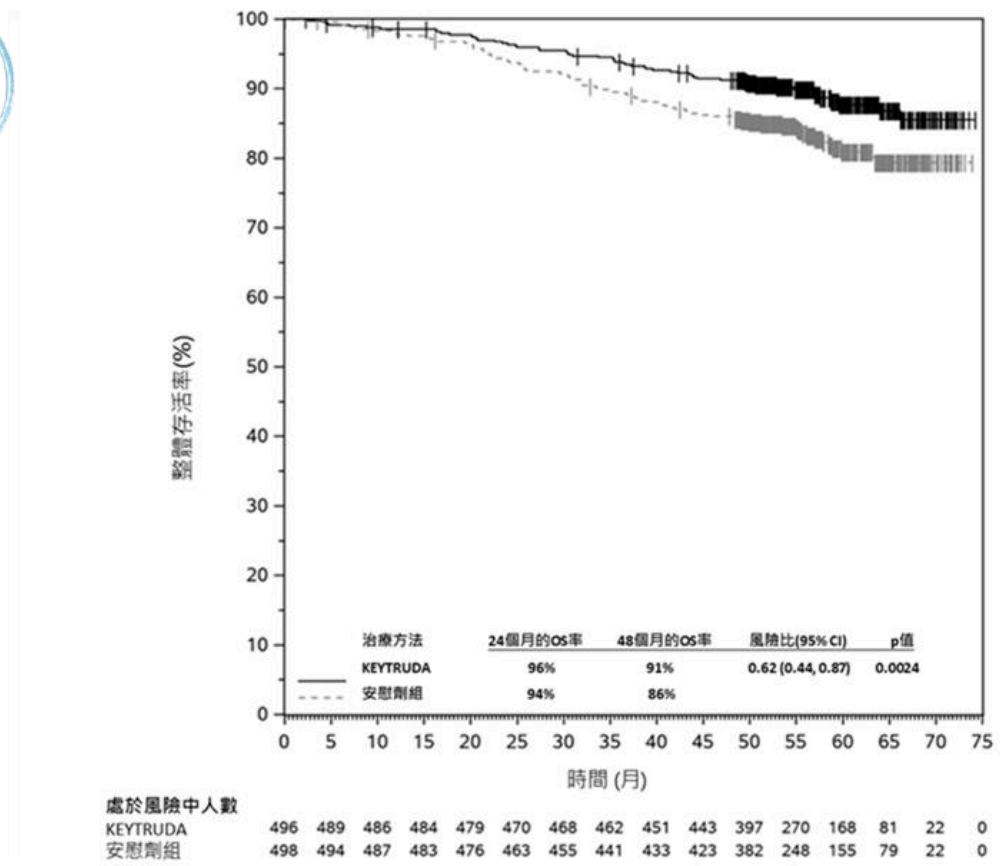


圖41：KEYNOTE-564之整體存活率的Kaplan-Meier曲線



12.15 子宮內膜癌

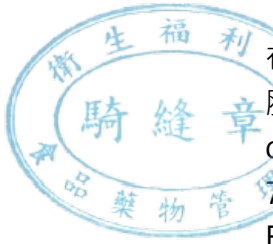
KEYNOTE-868/NRG-GY018：合併療法治療原發性晚期或復發性子宮內膜癌的對照試驗

KEYNOTE 868 是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，在810名晚期或復發性子宮內膜癌病人(包括 dMMR和pMMR腫瘤病人) 中研究KEYTRUDA併用paclitaxel及carboplatin的療效。該試驗入選了可測量的 III 期、可測量的 IVA 期、IVB 期或復發性子宮內膜癌 (有或沒有可測量的疾病)。病人之前未接受過全身性治療或之前已接受過輔助化療。過去曾接受過輔助化療的病人，如果其無化療間隔至少12個月，則符合資格。患有子宮內膜肉瘤(endometrial carcinoma)，包括癌肉瘤(carcinosarcoma)的病人或患有活動性自體免疫疾病或需要免疫抑制的疾病的病人則不符合資格。

根據MMR狀態、ECOG PS (0或1 vs. 2)和先前輔助化療對隨機分組進行分層。病人隨機(1:1)分配至以下治療組：

- 每3週使用KEYTRUDA 200 毫克，paclitaxel 175 毫克/米²和carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘，持續6個週期，隨後每6週使用KEYTRUDA 400 毫克，最多14個週期。
- 每3週使用安慰劑，paclitaxel 175 毫克/米² 和carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘，持續6個週期，隨後每6週使用安慰劑，最多14個週期。

所有研究藥物均在每個治療週期的第一天透過靜脈輸注給藥。治療持續直至疾病惡化、出現不可接受的毒性或最多20個週期 (最長約24個月)。具有可測量疾病且在第6個週期完成時具有 RECIST 定義的疾病穩定或部分緩解的病人被允許繼續接受paclitaxel和carboplatin合併KEYTRUDA或安慰劑治療，最多10個週期 (由研究者確定)。前9個月每9週評估腫瘤狀態，之後每12週評估一次。



在 810 名隨機病人中，222 名 (27%) 具有dMMR腫瘤狀態，588 名 (73%) 具有pMMR 腫瘤狀態。

dMMR族群特徵為：中位數年齡66歲 (範圍: 37至86歲)，55%年齡在65歲或以上；79%白人、9%黑人和3%亞洲人；5% 西班牙裔或拉丁裔；64% ECOG PS 為0、33% ECOG PS為 1、3% ECOG PS為2；61%患有復發性疾病，39%患有原發性或持續性疾病；5% 曾接受輔助化療，43%曾接受放射治療。組織學亞型為子宮內膜樣癌 (24% 1 級、43% 2 級、14% 3級)、腺癌NOS (11%)和其他 (8%包括去分化/未分化、漿液性和混合上皮)。

pMMR族群特徵為：中位數年齡66歲 (範圍: 29至94歲)，54%年齡在65歲或以上；72%白人、16%黑人和5% 亞洲人；6% 西班牙裔或拉丁裔；67% ECOG PS 為0、30% ECOG PS為 1、3% ECOG PS為2；56%患有復發性疾病，44%患有原發性或持續性疾病；26% 曾接受輔助化療，41%曾接受放射治療。組織學亞型為子宮內膜樣癌(17% 1 級、19% 2級、16% 3級)、漿液性癌 (26%)、腺癌NOS (10%)、亮細胞癌 (7%) 和其他 (5%包括混合上皮和去分化/未分化)。

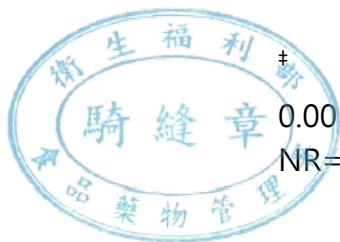
主要療效結果指標是研究者根據RECIST 1.1評估的PFS。次要療效結果指標包括OS、ORR和DoR。該試驗表明，在dMMR和pMMR族群中，與安慰劑合併化療相比，隨機接受KEYTRUDA合併化療的病人的PFS具有統計學顯著改善。dMMR和pMMR族群的中位追蹤時間分別為13.6個月 (範圍: 0.6至39.4個月)和8.7個月 (範圍: 0.1 至37.2個月)。OS療效指標未有多重控制中進行正式評估。在進行 PFS 分析時，OS 資料尚未成熟，dMMR群體的OS成熟度為 12.2%，pMMR族群的 OS成熟度為16.8%。在被隨機接受安慰劑合併化療並終止研究的病人中，dMMR族群中的55%和pMMR族群中的45%隨後接受了包含抗PD 1/PD L1療法的研究後治療。表99以及圖42和43依MMR狀態總結了KEYNOTE 868的療效結果。

表99: 試驗KEYNOTE-868的療效結果

評估指標	dMMR族群		pMMR族群	
	KEYTRUDA合併化療* n=110	Placebo合併化療* n=112	KEYTRUDA合併化療* n=294	Placebo合併化療* n=294
PFS				
發生事件的病人數(%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
中位數(月) (95% CI)	NR (30.7, NR)	8.3 (6.5, 12.3)	13.1 (10.6, 19.5)	8.7 (8.4, 11.0)
風險比 [†] (95% CI)	0.34 (0.22, 0.53)		0.57 (0.44, 0.74)	
p值 [†]	<0.0001		<0.0001	

* 化學療法(paclitaxel and carboplatin)

[†] 基於分層 Cox 比例風險模型



基於分層對數等級檢定 (與dMMR的alpha邊界0.00207和pMMR的alpha邊界0.00116相比)
NR=未達到

圖42：KEYNOTE-868之無疾病存活期的Kaplan-Meier曲線(dMMR族群)

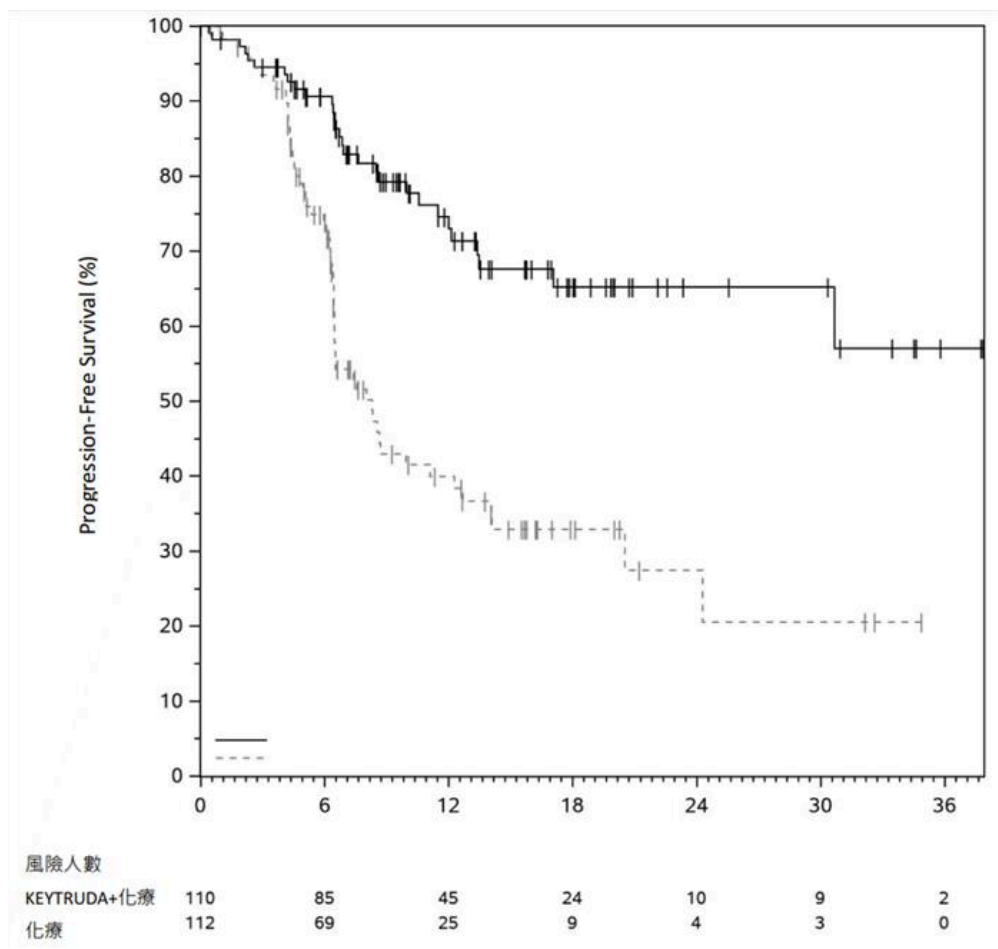
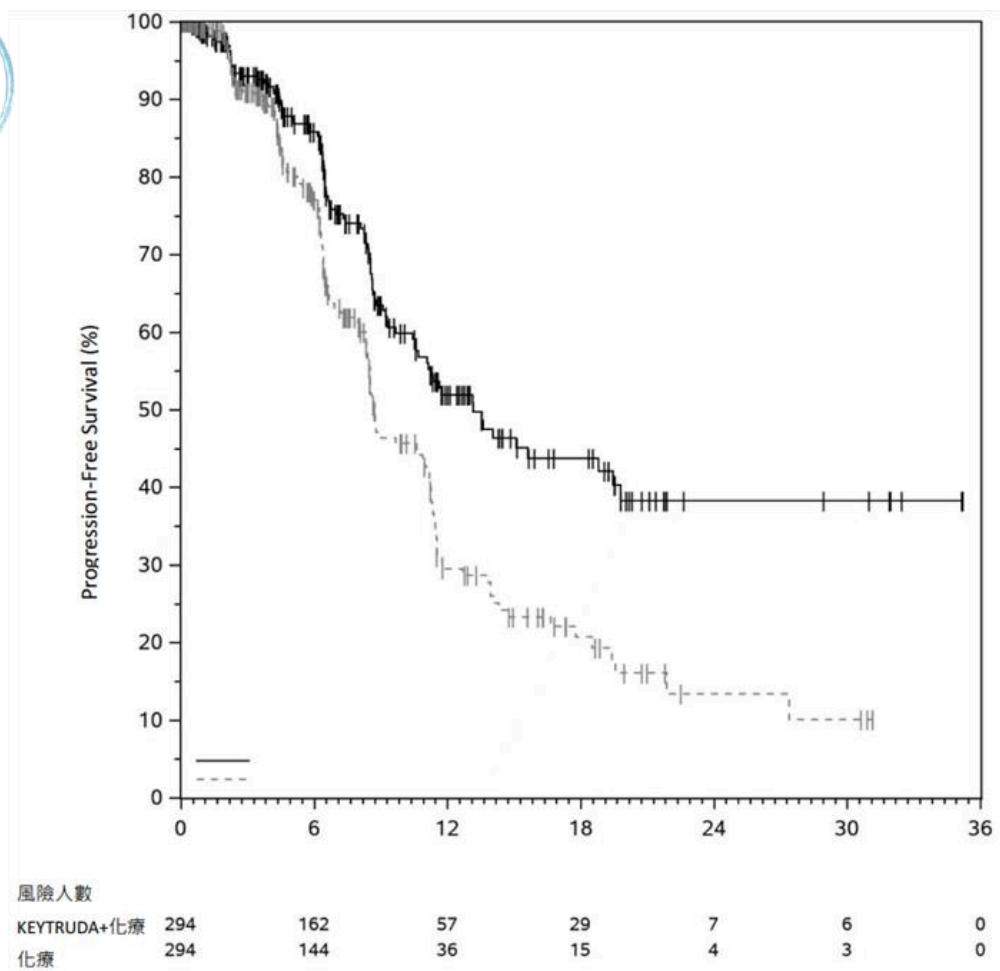


圖43：KEYNOTE-868之無疾病存活期的Kaplan-Meier曲線(pMMR族群)



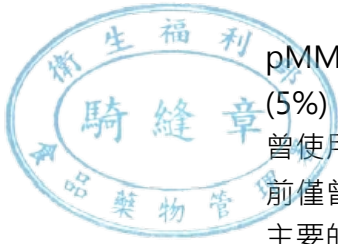
KEYNOTE-775：針對先前曾接受全身性療法治療之晚期子宮內膜癌病人所進行的合併治療對照試驗

一項多中心、隨機分組、活性藥物對照性開放試驗(試驗KEYNOTE-775)曾針對827位先前曾接受至少一種含鉑且以任何形式化學療法治療(包括前導性和輔助性治療)的晚期子宮內膜癌病人評估KEYTRUDA合併lenvatinib的療效。患有子宮內膜肉瘤(包括癌肉瘤)的病人，或患有活動性自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於這項試驗之外。隨機分組時並依MMR狀態(dMMR或pMMR [非dMMR])進行分層。pMMR分層再進一步依據ECOG日常體能狀態、地理區域及骨盆放射治療史進行分層。病人隨機分配(1:1)至下列其中一個治療組：

- 每3週一次靜脈投予KEYTRUDA 200毫克合併每天一次口服lenvatinib 20毫克。
- 依研究人員的選擇，doxorubicin 60毫克/米²每3週一次，或paclitaxel 80毫克/米²每週一次，給藥3週/停藥1週。

KEYTRUDA加lenvatinib的治療持續進行至出現經BICR確認符合RECIST1.1定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或使用KEYTRUDA治療達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果施行治療的研究人員認為病人仍可獲得臨床效益，且可耐受治療的作用，則允許繼續治療。每8週進行一次腫瘤狀態評估。

共有827位病人被納入研究，並於隨機分組後接受KEYTRUDA合併lenvatinib治療 (n=411)，或依研究人員的選擇接受doxorubicin (n=306)或paclitaxel (n=110)的治療。基礎特性為：年齡中位數為65歲(範圍：30至86歲)，50%為65歲(含)以上；61%白人，21%亞洲人，4%黑人；ECOG PS為0 (59%)或1 (41%)；84%的腫瘤狀態為

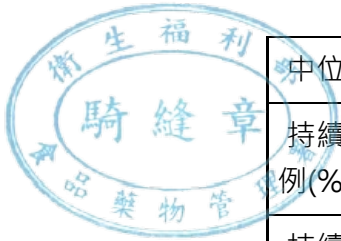


pMMR。組織學亞型包括子宮內膜癌(60%)、漿液性癌(26%)、亮細胞癌(6%)、混合癌(5%)、以及其他(3%)。這827位病人先前都曾使用全身性療法治療子宮內膜癌：69%曾使用1種、28%曾使用2種、3%曾使用3種(含)以上的全身性療法。有37%的病人先前僅曾接受前導性或輔助性治療。

主要的療效評估指標為由BICR依據RECIST 1.1進行評估的整體存活期(OS)與無惡化存活期(PFS)。次要的療效評估指標包括由BICR依據RECIST 1.1進行評估的客觀療效反應率(ORR)。此項試驗的中位追蹤時間為11.4個月(範圍：0.3至26.9個月)。預設的期中分析療效評估結果摘列於表100。在各個預設的子群中，包括組織學、先前的治療、MMR狀態及ECOG日常體能狀態，都一致顯示OS、PFS與ORR可獲得改善。

表100：試驗KEYNOTE-775之晚期子宮內膜癌病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 + lenvatinib n=411	Doxorubicin或paclitaxel n=416
OS		
發生事件的病人人數(%)	188 (46%)	245 (59%)
中位數(月) (95% CI)	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
風險比* (95% CI)	0.62 (0.51, 0.75)	
p值 [†]	<0.0001	
PFS		
發生事件的病人人數(%)	281 (68%)	286 (69%)
中位數(月) (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
風險比* (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
p值 [†]	<0.0001	
客觀療效反應率		
ORR [‡] (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
p值 [§]	<0.0001	
完全反應	7%	3%
部份反應	25%	12%
病情穩定	47%	40%
疾病控制率 [¶]	72%	47%
療效反應持續時間 [#]	n=131	n=61



中位數(月) (範圍)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)
持續時間≥6個月的病人比例(%)	72%	43%
持續時間≥12個月的病人比例(%)	51%	35%
* 根據分層迴歸模型 † 根據分層對數等級檢定 ‡ 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應 § 根據依MMR狀態、ECOG日常體能狀態、地理區域及骨盆放射治療史進行分層的Miettinen-Nurminen法 ¶ 以病情穩定或更佳的最佳反應為基礎 # 根據Kaplan-Meier估算法		

於期中分析後額外大約16個月追蹤期的計畫書預設的最終整體存活期分析中(整體追蹤時間中位數為14.7個月[範圍: 0.3至43.0個月])，KEYTRUDA合併lenvatinib治療組發生276件OS事件，而doxorubicin或paclitaxel組發生329件OS事件。KEYTRUDA合併lenvatinib組的整體存活期之中位數為18.7個月(95% CI: 15.6, 21.3)，doxorubicin或paclitaxel組為11.9個月(95% CI: 10.7, 13.3)，整體存活期之風險比為0.65 (95% CI: 0.55, 0.77; nominal p值<0.0001)。在計畫書預設的最終分析時，KEYTRUDA合併lenvatinib治療組發生320件無惡化存活期事件，而doxorubicin或paclitaxel組發生298件無惡化存活期事件。KEYTRUDA合併lenvatinib組的無惡化存活期中位數為7.3個月(95% CI: 5.7, 7.6)，doxorubicin或paclitaxel組為3.8個月(95% CI: 3.6, 4.2)，無惡化存活期之風險比為0.56 (95% CI: 0.48, 0.66)。參見圖 44和 45。

在計畫書預設的最終分析時，KEYTRUDA合併lenvatinib組的整體療效反應率為34%，doxorubicin或paclitaxel組為15%。KEYTRUDA合併lenvatinib組的療效反應持續時間中位數為12.9個月(範圍: 1.6+, 39.5+)，doxorubicin或paclitaxel組為5.7個月(範圍: 0.0+, 37.1+)。根據Kaplan-Meier估計，KEYTRUDA合併lenvatinib組的病人在12個月之療效持續反應率為52%，doxorubicin或paclitaxel組的病人則為29%。

圖44：KEYNOTE-775中各治療組的整體存活期Kaplan-Meier曲線(意圖治療族群)

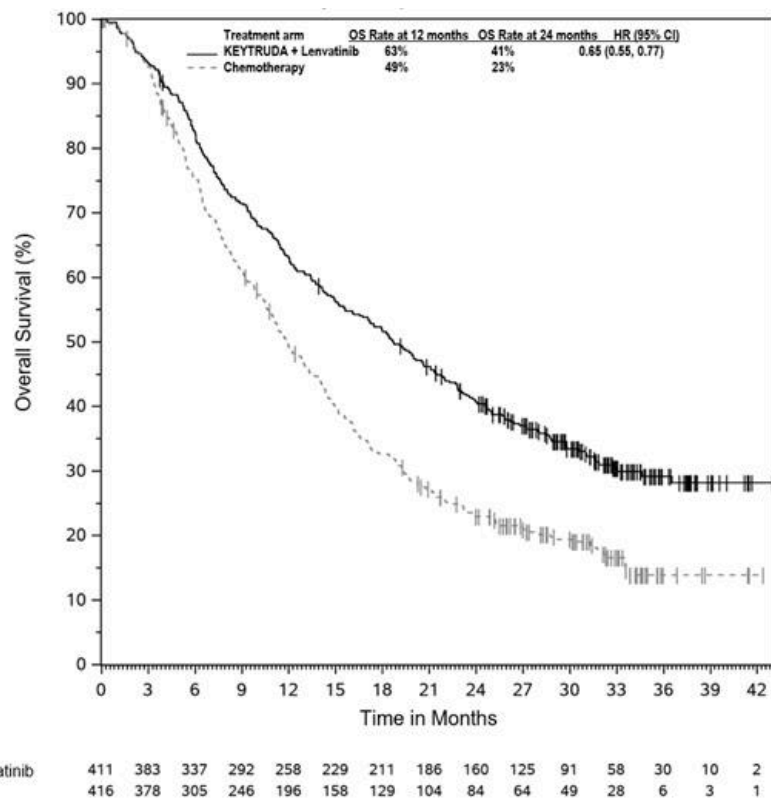
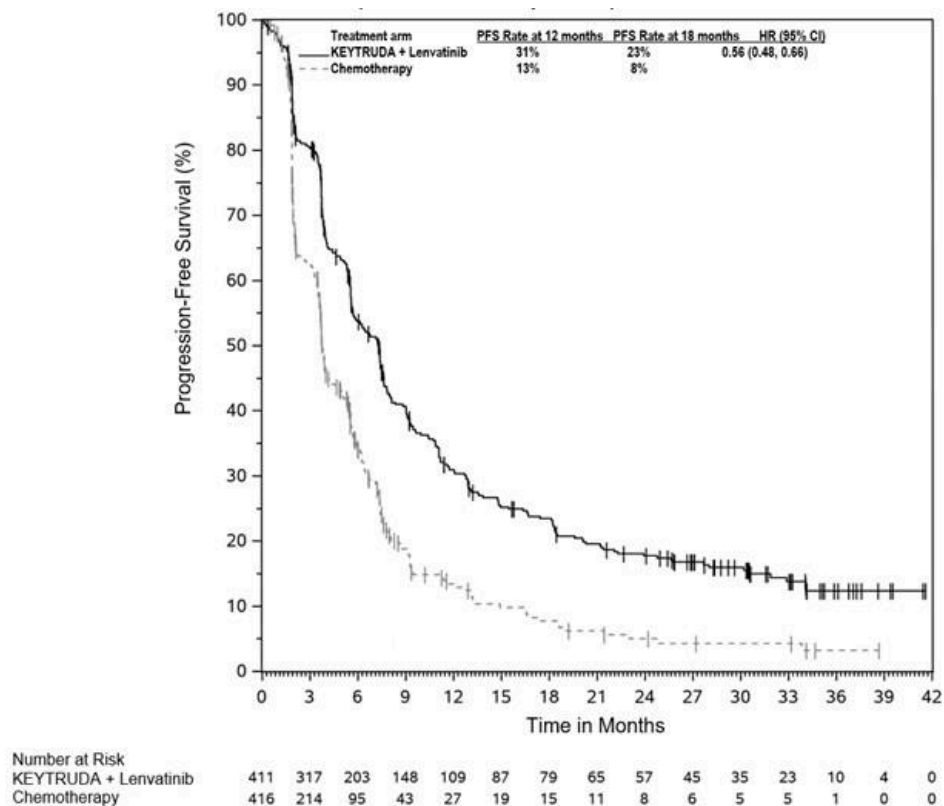
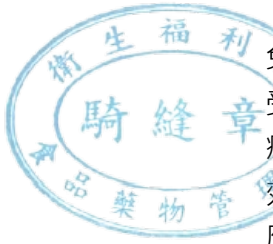


圖45：KEYNOTE-775中各治療組的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線(意圖治療族群)



試驗KEYNOTE-146 (NCT02501096)曾針對KEYTRUDA合併lenvatinib的療效進行評估，這項單臂、多中心、開放性、多群組試驗共收錄108位先前曾在任何醫療院所接受至少一種全身性療法治療後出現惡化現象的轉移性子宮內膜癌病人。患有活動性自體



免疫疾病或必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。病人均接受KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次200毫克合併每天一次口服lenvatinib 20毫克的治療，直到經研究人員判定出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。主要的療效評估指標為由盲性獨立中央審查委員會(BIRC)依據RECIST 1.1進行評估的客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DOR)。

在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員認為仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA與lenvatinib。KEYTRUDA最多可繼續使用至滿24個月；不過，在滿24個月之後仍可繼續使用lenvatinib治療。於基礎期進行一次腫瘤狀態評估，然後每6週評估一次，直到第24週，之後則每9週評估一次。

在這108位病人中，有87% (n=94)的腫瘤並非MSI-H亦非dMMR，10% (n=11)的腫瘤為MSI-H或dMMR，3% (n=3)的腫瘤狀態不明。利用聚合酶連鎖反應(PCR)試驗來檢測腫瘤MSI狀態。利用免疫組織化學染色(IHC)試驗來檢測腫瘤MMR狀態。94位腫瘤並非MSI-H亦非dMMR之病人的基礎特性為：年齡中位數為66歲(62%為65歲(含)以上)；86%為白人，6%為黑人，4%為亞洲人，3%為其他種族；ECOG PS為0 (52%)或1 (48%)。這94位病人先前全都曾使用全身性療法治療子宮內膜癌：有51%先前曾接受1種、38%曾接受2種、11%曾接受3種(含)以上的全身性療法治療。

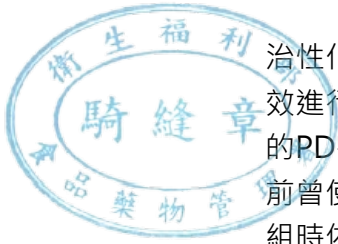
療效評估結果如表101所示。

表101：試驗KEYNOTE-146中的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 合併lenvatinib n=94*
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	38.3% (29, 49)
完全反應率	10.6%
部份反應率	27.7%
療效反應持續時間	
中位數(月) (範圍)	NR (1.2+, 33.1+) [†]
持續時間≥6個月的病人比例(%)	69%
* 追蹤時間中位數為18.7個月 † 以達到經獨立審查委員會確認療效反應的病人(n=36)為基礎 + 表示療效反應仍在持續中 NR = 未達到	

12.16 食道癌

KEYNOTE-590：局部晚期無法切除或轉移性食道癌/胃食道接合部癌的第一線治療
試驗KEYNOTE-590 (NCT03189719)，為一項收錄749位罹患轉移性或局部晚期食道癌或胃食道接合部癌症(胃接合部上方1-5公分的腫瘤)且不適合接受外科切除手術或根



治性化學放射治療病人的多中心、隨機分組、安慰劑對照試驗，針對KEYTRUDA的療效進行評估。利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組集中檢測所有病人之腫瘤樣本的PD-L1狀態。患有活動性自體免疫疾病、患有須使用免疫抑制劑治療之疾病、或先前曾使用全身性療法治療局部晚期或轉移性疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據腫瘤組織學(鱗狀細胞癌vs.腺瘤)、地理區域(亞洲vs.亞洲以外地區)及ECOG日常體能狀態(0 vs. 1)進行分層。

病人於隨機分組(1:1)後，分別接受下列其中一種治療：所有研究藥物皆為靜脈輸注給藥：

- 於每個3週週期的第1天靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克，於每個3週週期的第1天靜脈輸注cisplatin 80毫克/米² IV (最多6個週期)，並於每個3週週期的第1天至第5天靜脈輸注5-FU 800毫克/米² IV或依據當地的標準投予5-FU，持續治療最長24個月。
- 於每個3週週期的第1天靜脈輸注安慰劑，於每個3週週期的第1天靜脈輸注cisplatin 80毫克/米² IV (最多6個週期)，並於每個3週週期的第1天至第5天靜脈輸注5-FU 800毫克/米² IV或依據當地的標準投予5-FU，持續治療最長24個月。

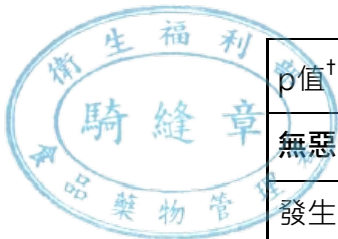
持續使用KEYTRUDA或化學療法治療，直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。在未出現疾病惡化現象的情況下，病人可使用KEYTRUDA治療最長達24個月。主要的療效評估指標為由研究人員依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶，且每器官不超過5個病灶)進行評估的OS與PFS。這項研究依據鱗狀細胞組織學、CPS ≥10、以及所有病人為基礎進行OS與PFS分析。其他療效評估指標為研究人員依據修正的RECIST v1.1進行整體療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)的評估。研究對象的特性為：年齡中位數為63歲(範圍：27至94歲)，43%的年齡為65歲(含)以上；83%男性；37%白人，53%亞洲人，1%為黑人；40%的ECOG PS為0，60%的ECOG PS為1。91%患有第M1期疾病，9%患有第M0期疾病。73%的病人其腫瘤組織學檢查結果為鱗狀細胞癌，27%為腺癌。

這項試驗顯示，和化學療法相比較，隨機分組至KEYTRUDA合併化學療法組的病人在OS與PFS方面呈現具統計意義的改善效果。

試驗KEYNOTE-590中局部晚期無法切除或轉移性食道癌與胃食道接合部癌病人的主要療效評估結果，如表102與圖46所示。

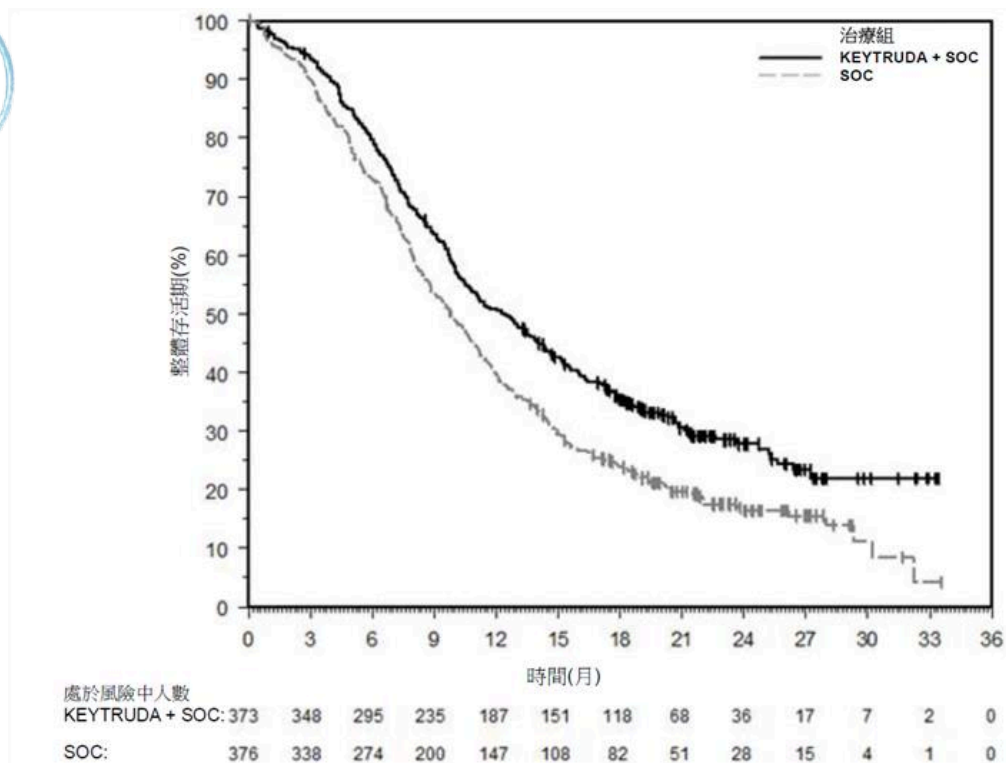
表102：試驗KEYNOTE-590中之局部晚期無法切除或轉移性食道癌病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Cisplatin FU n=373	安慰劑 Cisplatin FU n=376
整體存活期		
發生事件數(%)	262 (70%)	309 (82%)
中位數(月) (95% CI)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
風險比* (95% CI)	0.73 (0.62, 0.86)	



p值 [†]	<0.0001	
無惡化存活期		
發生事件數(%)	297 (80)	333 (89)
中位數(月) (95% CI)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
風險比* (95% CI)	0.65 (0.55, 0.76)	
p值 [†]	<0.0001	
客觀療效反應率		
ORR [‡] (95% CI)	45 (40, 50)	29 (25, 34)
達到完全反應數(%)	24 (6)	9 (2.4)
達到部份反應數(%)	144 (39)	101 (27)
P值§	<0.0001	
療效反應持續時間		
療效反應持續時間中位數 (月) (範圍)	8.3 (1.2+, 31.0+)	6.0 (1.5+, 25.0+)
* 依據Cox比例風險模型 † 依據分層對數等級檢定 ‡ 確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應 § 依據stratified Miettinen 與Nurminen 方法		

圖46：KEYNOTE 590之整體存活期的Kaplan-Meier曲線

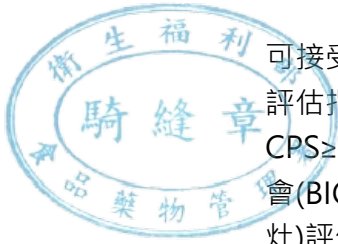


在預先設定PD-L1，CPS $\geq$ 10的病人(n = 383)整體存活期的試驗中，KEYTRUDA組的中位數為13.5個月(95%CI：11.1，15.6)，而安慰劑為9.4個月(95%CI：8.0，10.7)，HR為0.62 (95%CI：0.49，0.78；p值<0.0001)。在一項探索性分析中，PD-L1，CPS <10的病人 (n = 347)中，KEYTRUDA組的整體存活期中位數為10.5個月(95%CI：9.7，13.5)，而安慰劑組為10.6個月(95%CI：8.8，12.0)，HR為0.86 (95%CI：0.68，1.10)。

先前接受過治療的復發性局部晚期或轉移性食道癌

KEYNOTE-181：KEYTRUDA的療效曾於試驗KEYNOTE-181 (NCT02564263)進行評估，這是一項多中心、隨機分組、開放性、活性藥物對照之試驗，收納628位先前曾接受1種全身性療法治療晚期疾病且在治療時或治療後出現惡化現象的復發性局部晚期或轉移性食道癌病人，若食道癌的HER2/neu為陽性，則必須曾接受經過核准之HER2/neu標靶療法。所有病人都必須有腫瘤樣本送中央實驗室進行PD-L1檢驗；用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組以確認PD-L1狀態。這樣試驗排除了目前患有肺炎(pneumonitis)或曾有非感染性肺炎(pneumonitis)必須使用類固醇治療、有活動性自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人。

納入試驗的受試者於隨機分組(1:1)後接受KEYTRUDA 每3周一次200毫克的治療，或是依研究人員的選擇接受下列任一化學療法(皆為靜脈給藥)的治療：paclitaxel 80-100毫克/米² (4週為一個治療週期，治療週期的第1、8及15天給藥)、docetaxel每三週一次75毫克/米²、或irinotecan每兩週一次180毫克/米²。隨機分組時依據腫瘤組織學(食道鱗狀細胞癌[ESCC] vs. 食道腺癌[EAC]/Siewert第I型胃食道接合部腺癌[GEJ] EAC)和地理區域(亞洲vs. 亞洲以外地區)進行分層。KEYTRUDA或化學療法的治療皆持續進行到出現無法耐受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。隨機分配至KEYTRUDA組的病人在第一次出現符合RECIST v1.1 (此準則在本試驗中經過修正，可容許最多10個目標病灶及每器官最多5個目標病灶)定義的疾病惡化現象時，倘若臨床表現穩定，則允許繼續接受治療，直到至少間隔四週後的影像檢查確認疾病惡化。若無疾病惡化現象，病人



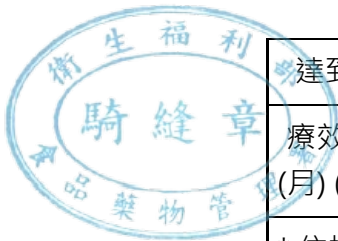
可接受KEYTRUDA最長達24個月的治療。每9週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為下列族群之整體存活期(OS)：食道鱗狀細胞癌病人、腫瘤有PD-L1表現且CPS $\geq$ 10的病人、所有接受隨機分組的病人。其他療效指標為由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據RECIST v1.1 (修改為可容許最多10個目標病灶及每器官最多5個目標病灶)評估的無惡化存活期(PFS)、客觀療效反應率(ORR)、以及療效反應持續時間(DoR)。

共有628位病人納入試驗並隨機分配至KEYTRUDA組(n=314)或研究人員選擇療法組(n=314)。在這628位病人中，有167位(27%)為鱗狀細胞癌且PD-L1表現為CPS $\geq$ 10。在這167位病人中，有85位病人被隨機分配至KEYTRUDA組，有82位被分配至研究人員選擇療法組[paclitaxel (n=50)、docetaxel (n=19)或irinotecan (n=13)]。這167位病人的基礎特性為：年齡中位數為65歲(範圍：33至80歲)，51%為65歲(含)以上；84%男性；32%為白人，68%為亞洲人；38%之病人的ECOG PS為0，62%的ECOG PS為1。90%有遠端轉移(M1)，10%無遠端轉移(M0)。在進入試驗之前，有99%的病人曾接受含鉑化學治療，並有84%也曾使用fluoropyrimidine治療。有33%的病人先前曾接受taxane治療。

在食道鱗狀細胞癌病人中，整體存活率之OS風險比為0.77 (95% CI：0.63，0.96)；在腫瘤具PD-L1表現且CPS $\geq$ 10的病人中，風險比為0.70 (95% CI：0.52，0.94)；在所有接受隨機分組的病人中，風險比為0.89 (95% CI：0.75，1.05)。在針對食道鱗狀細胞癌且有PD-L1表現(CPS $\geq$ 10)之病人所進行的進一步分析中發現，隨機分配至KEYTRUDA組之病人其OS相較於化學治療組有改善的現象。試驗KEYNOTE-181中食道鱗狀細胞癌且有PD-L1表現(CPS $\geq$ 10)的病人，主要療效結果如表103與圖47所示。

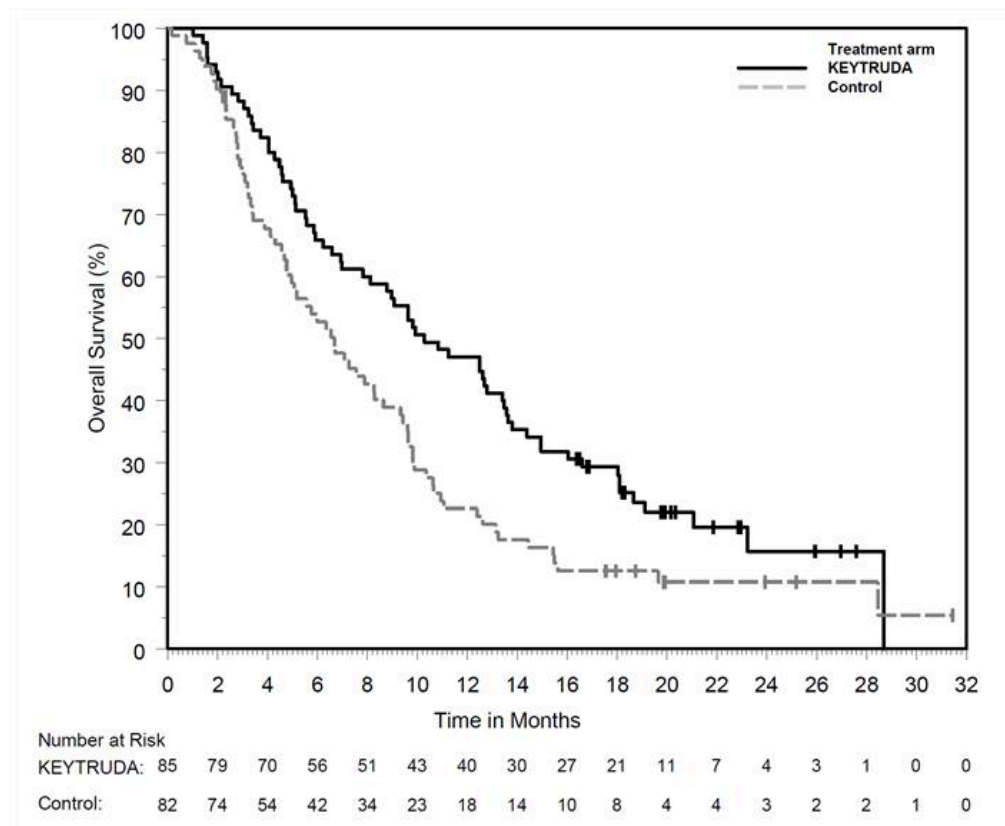
表103：試驗KEYNOTE-181中之復發性或轉移性ESCC (CPS $\geq$ 10)病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n= 85	化學治療 n=82
整體存活期		
發生事件的病人人數(%)	68 (80%)	72 (88%)
中位數(月) (95% CI)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
風險比* (95% CI)	0.64 (0.46, 0.90)	
無惡化存活期		
發生事件的病人人數(%)	76 (89%)	76 (93%)
中位數(月) (95% CI)	3.2 (2.1, 4.4)	2.3 (2.1, 3.4)
風險比* (95% CI)	0.66 (0.48, 0.92)	
客觀療效反應率		
ORR % (95% CI)	22% (14, 33)	7% (3, 15)
達到完全反應的人數(%)	4 (5)	1 (1)



達到部份反應的人數(%)	15 (18)	5 (6)
療效反應持續時間中位數(月) (範圍)	9.3 (2.1+, 18.8+)	7.7 (4.3, 16.8+)
* 依據以地理區域(亞洲vs.亞洲以外地區)進行分層的Cox回歸模型		

圖47：KEYNOTE-181中的整體存活期Kaplan-Meier曲線(ESCC CPS ≥ 10)



KEYNOTE-180：KEYTRUDA的療效曾於試驗KEYNOTE-180 (NCT02559678)進行評估，這是一項多中心、非隨機分組、開放性的試驗，收納121位先前曾接受至少2種全身性療法治療晚期疾病且在治療時或治療後出現疾病惡化現象之局部晚期或轉移性食道癌病人。除了先前全身性療法的數量要求，試驗KEYNOTE-180與試驗KEYNOTE-181的收納排除條件相似，KEYTRUDA劑量療法相同。

主要的療效評估指標為由盲性獨立中央審查委員會BICR依據RECIST v1.1 (修改為可容許最多總共10個標病灶及每個器官最多5個標病灶)評估的客觀反應率(objective response rate, ORR)和反應維持時間(duration of response, DoR)。

在納入試驗的121位病人中，有29% (n=35)患有具PD-L1表現且CPS ≥ 10 的食道鱗狀細胞癌(ESCC)。這35位病人的基礎特性為：年齡中位數為65歲(範圍：47至81歲)，51%為65歲(含)以上；71%男性；26%白人，69%亞洲人；40%之病人的ECOG PS為0，60%的ECOG PS為1。100%有遠端轉移疾病。

這35位具PD-L1表現的食道鱗狀細胞癌病人的客觀反應率為20% (95% CI：8，37)。在7位達到療效反應的病人中，DoR的範圍為4.2至25.1+個月，其中有5位病人(71%)的療效反應持續達6個月或更久，並有3位病人(57%)的療效反應持續達12個月或更久。

12.17 三陰性乳癌

高風險早期TNBC的前導性治療與輔助治療

試驗KEYNOTE-522，一項隨機分組、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗，曾評估KEYTRUDA合併carboplatin加paclitaxel，然後投予doxorubicin或epirubicin加cyclophosphamide做為前導性治療，再繼續單獨使用KEYTRUDA做為術後輔助治療用藥的療效。此項試驗主要納入標準為新診斷、先前未曾接受治療的高風險早期TNBC (腫瘤直徑>1公分但≤2公分，已侵犯淋巴結，或腫瘤直徑>2公分，無論是否侵犯淋巴結)病人，不論腫瘤PD-L1表現為何都可納入試驗。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病，或患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時並依淋巴結狀態(陽性vs.陰性)、腫瘤大小(T1/T2 vs. T3/T4)、以及所選擇的carboplatin (每3週vs.每週投藥一次)進行分層。

病人隨機分配(2:1)進入下列其中一個治療組；所有研究藥物皆為靜脈輸注給藥：

- 治療組1：

- 在手術前的最初四個週期中，每3週一次，於第1-4個治療週期的第1天投予KEYTRUDA 200毫克，合併：
 - Carboplatin
 - AUC 5毫克/毫升/分鐘，每3週一次，於第1-4個治療週期的第1天給藥
 - 或 AUC 1.5毫克/毫升/分鐘，每週一次，於第1-4個治療週期的第1、8和第15天給藥 及
 - Paclitaxel 80毫克/米²，每週一次，於第1-4個治療週期的第1、8和第15天給藥
- 然後在手術後的後續四個週期中，每3週一次，於第5-8個治療週期的第1天投予KEYTRUDA 200毫克，合併：
 - Doxorubicin 60毫克/米²或epirubicin 90毫克/米²，每3週一次，於第5-8個治療週期的第1天給藥 及
 - Cyclophosphamide 600毫克/米²，每3週一次，於第5-8個治療週期的第1天給藥
- 手術之後，連續九個週期，每3週一次，投予KEYTRUDA 200毫克。

- 治療組2：

- 在手術前的最初四個週期中，每3週一次，於第1-4個治療週期的第1天投予安慰劑，合併：
 - Carboplatin
 - AUC 5毫克/毫升/分鐘，每3週一次，於第1-4個治療週期的第1天給藥
 - 或 AUC 1.5毫克/毫升/分鐘，每週一次，於第1-4個治療週期的第1、8和第15天給藥 及
 - Paclitaxel 80毫克/米²，每週一次，於第1-4個治療週期的第1、8和第15天給藥
- 然後在手術後的後續四個追加週期中，每3週一次，於第5-8個治療週期的第1天投予安慰劑，合併：



- Doxorubicin 60毫克/米² 或 epirubicin 90毫克/米²，每3週一次，於第5-8個治療週期的第1天給藥 及
- Cyclophosphamide 600毫克/米²，每3週一次，於第5-8個治療週期的第1天給藥

○ 手術之後，連續九個週期，每3週一次，投予安慰劑。

以KEYTRUDA或安慰劑治療直到治療結束(17個治療週期)、疾病惡化以致無法進行根除手術、在輔助治療期間疾病復發，或發生無法接受的毒性反應。

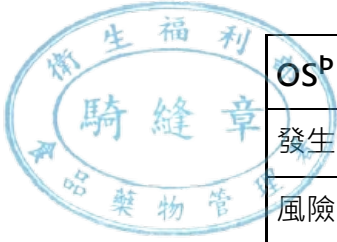
主要的療效評估指標為病理學完全療效反應(pCR)率與無事件存活期(EFS)。pCR的定義為乳房與淋巴結未出現侵犯性癌症(ypT0/Tis ypN0)，並且是由盲性的當地病理學家於施行根除手術時進行評估。EFS的定義為從隨機分組到首次發生任何下列事件所經過的時間：疾病惡化以致無法進行根除手術、局部或遠端復發、出現第二種原發性惡性腫瘤、或因任何導因而死亡。另一項療效評估指標為整體存活期(OS)。

共有1174位病人接受隨機分派：784位病人為KEYTRUDA組，390位病人為安慰劑組。研究對象的特性為：年齡中位數為49歲(範圍：22至80歲)，11%為65歲(含)以上；99.9%女性；64%為白人，20%為亞洲人，5%為黑人，2%為美國印地安人或阿拉斯加原住民；87%的ECOG PS為0，13%的ECOG PS為1；56%為停經前狀態，44%為停經後狀態；有7%為原發性腫瘤1 (T1)，68%為T2，19%為T3，7%為T4；有49%為淋巴結侵犯0 (N0)期，40%為N1期，11%為N2期，0.2%為N3期；有75%的病人為整體第II期，25%為第III期。

在計畫書預設的期中分析，隨機分配接受KEYTRUDA合併化學治療，隨後接受KEYTRUDA單獨治療的病人，在病理學完全療效反應(pCR)、無事件存活期(EFS)及整體存活期(OS)方面相較於隨機分配接受安慰劑合併化學治療，隨後僅接受安慰劑的病人顯示達統計學顯著改善。表104及圖48和49摘列了KEYNOTE 522試驗的療效結果。

表104：KEYNOTE-522的療效結果

評估指標	KEYTRUDA每3週一次200毫克 合併化學治療/KEYTRUDA n=784	安慰劑 合併化學治療/安慰劑 N=390
pCR (ypT0/Tis ypN0)*		
達到pCR的病人數	494	217
pCR反應率 (%), (95% CI)	63.0 (59.5, 66.4)	55.6 (50.6, 60.6)
治療差異 (%)估計值 (95% CI) ^{†,‡}	7.5 (1.6, 13.4)	
EFS		
發生事件的病人數 (%)	123 (16%)	93 (24%)
風險比 (95% CI) [§]	0.63 (0.48, 0.82)	
p-Value ^{¶, #}	0.00031	



OS ^p	n=784	n=390
發生事件的病人數(%)	115 (15%)	85 (22%)
風險比 (95% CI) [§]	0.66 (0.50, 0.87)	
p-Value [#]	0.00150	

* 依據整體intention-to-treat族群 (n=1174位病人)

† 依據n=602位病人的預設pCR期中分析，pCR反應率差異達統計顯著 (p=0.00055和0.003的顯著水準相比較)

‡ 依據以淋巴結狀態、腫瘤大小以及所選擇的carboplatin進行分層的Miettinen-Nurminen法

§ 依據分層Cox回歸模型

¶ 依據預設EFS期中分析(和0.0052的顯著水準相比較)，追蹤時間中位數為37.8個月 (範圍：2.7至48個月)

依據以淋巴結狀態、腫瘤大小以及所選擇的carboplatin進行分層的log-rank法

p 依據預設OS期中分析(和0.0050的顯著水準相比較)，追蹤時間中位數為73.1個月 (範圍：2.7至83.9個月)

在預設的期中分析中 (追蹤時間中位數為73.1個月 (範圍：2.7至83.9個月)，EFS的風險比為0.65 (95% CI: 0.51, 0.83)。在 KEYTRUDA 組中36 個月的 EFS 率為 85% (95% CI: 82, 87)，在安慰劑組中是76% (95% CI:72, 80)。在 KEYTRUDA 組中60 個月的 EFS 率為 81% (95% CI: 78, 84)，在安慰劑組中是72% (95% CI: 67, 76)。

圖48: KEYNOTE-522 (意圖治療族群)不同治療組之無事件存活期(Event Free Survival)的Kaplan Meier曲線

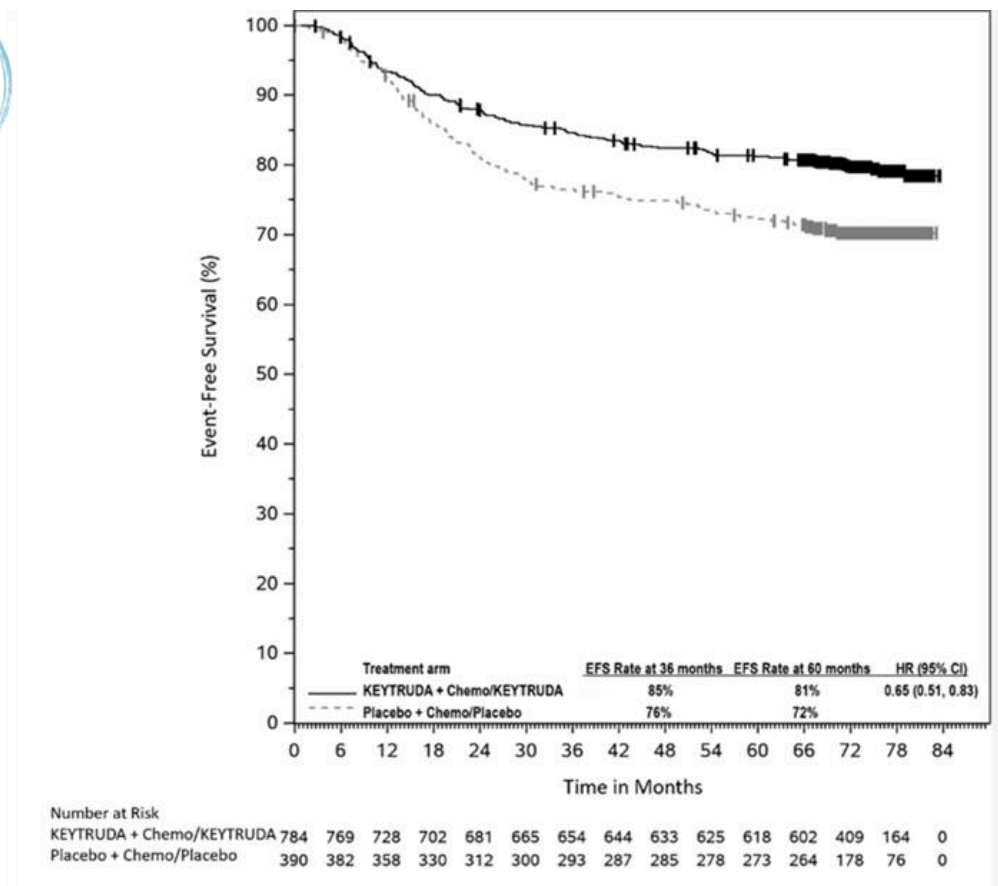
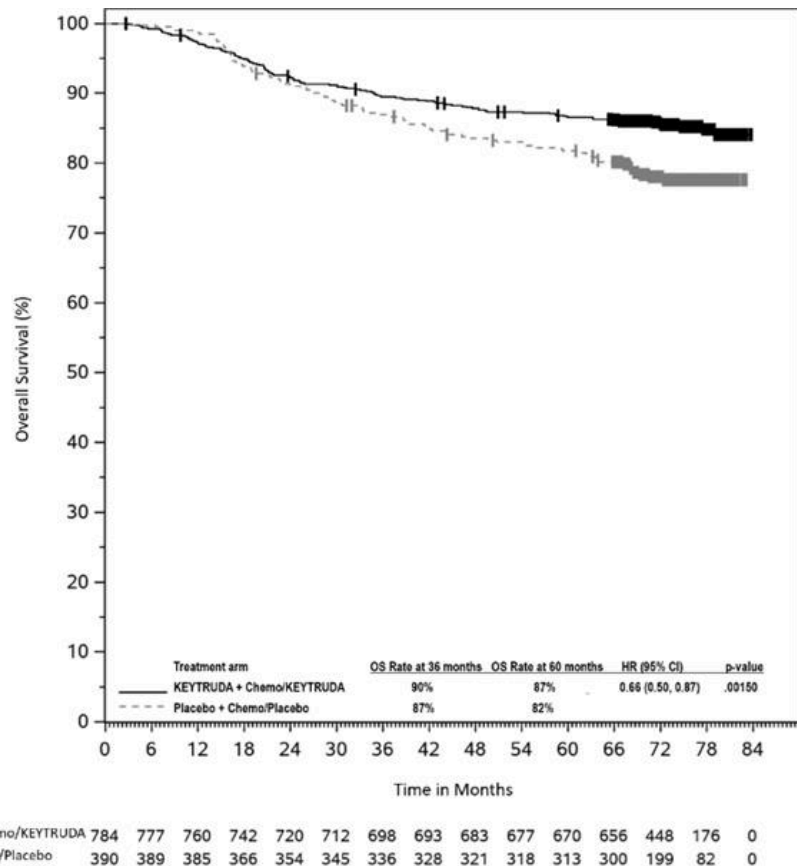
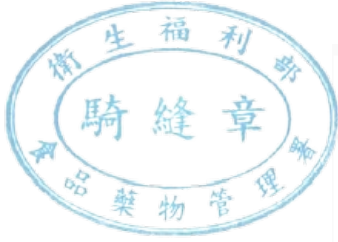


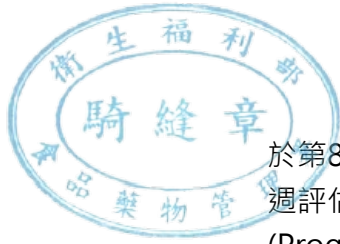
圖49: KEYNOTE-522 (意圖治療族群)不同治療組之整體存活期(Overall Survival)的Kaplan Meier 曲線



局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌

一項針對847位先前未曾使用化學療法治療轉移性疾病的局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC)病人(不論腫瘤的PD-L1表現為何)所進行的多中心、雙盲、隨機分組(2:1)、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-355 ; NCT02819518)曾評估KEYTRUDA與paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine加carboplatin併用的療效。在2年內罹患須使用全身性療法治療之活動性自體免疫疾病、患有須使用免疫抑制劑治療之疾病、有活動性間質性肺病或間質性肺病之病史、已知人類免疫缺陷病毒(HIV)病史、已知活動性B型或C型肝炎感染症、曾使用過anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2或針對其他共抑制性 T 細胞受體之藥物的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據所採用的化學療法(paclitaxel或蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine加carboplatin)、利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組檢測而得的腫瘤PD-L1表現(CPS $\geq$ 1或CPS<1)、以及先前使用同類化學療法進行前導性治療的情形(是或否)進行分層。病人於隨機分組(2:1)後進入下列其中一個治療組；所有研究藥物都透過靜脈輸注給藥。

- 每3週一次於第1天投予KEYTRUDA 200毫克，合併每28天一次於第1、8和15天投予蛋白質結合型paclitaxel 100毫克/米²、每28天一次於第1、8和15天投予paclitaxel 90毫克/米²，或每21天一次於第1和8天投予gemcitabine 1000毫克/米²加carboplatin AUC 2毫克/毫升/分鐘。
- 每3週一次於第1天投予安慰劑，合併每28天一次於第1、8和15天投予蛋白質結合型paclitaxel 100毫克/米²、每28天一次於第1、8和15天投予paclitaxel 90毫



克/米²，或每21天一次於第1和8天投予gemcitabine 1000毫克/米²加 carboplatin AUC 2毫克/毫升/分鐘。

於第8、16和24週進行腫瘤狀態評估，然後於第一年期間每9週評估一次，之後則每12週評估一次。主要療效評估指標為整體存活期(overall survival; OS)與無惡化存活期(Progression-free survival; PFS)，由BICR針對CPS≥10的病人子群依據RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估。其他療效評估指標為由BICR進行評估的客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)。

受試病人族群的特性為：年齡中位數為53歲(範圍：22至85歲)，21%為65歲(含)以上；100%女性；68%白人，21%亞洲人，4%黑人；60%的ECOG PS為0，40%的ECOG PS為1；並有68%處於停經後狀態。有75%之病人的腫瘤帶有CPS≥1的PD-L1表現，38%帶有CPS≥10的PD-L1表現。

表105與圖50及圖51摘列了試驗KEYNOTE-355的療效結果。

表105：試驗KEYNOTE-355中的療效結果(CPS≥10)

評估指標	KEYTRUDA 200毫克每3週一次 合併化學療法 n=220	安慰劑 每3週一次 合併化學療法 n=103
OS*		
發生事件的病人數(%)	155 (70%)	84 (82%)
中位數(月)(95% CI)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
風險比 [†] (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	
p-值 [‡]	0.0093	
24個月OS率(%) (95% CI)	48.2 (41.4, 54.6)	34.0 (25.0, 43.1)
PFS [§]		
發生事件的病人數(%)	136 (62%)	79 (77%)
中位數(月)(95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
風險比 [†] (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-值 [‡]	0.0012	
ORR [§]		
客觀確認療效反應率(95% CI)	53% (46, 60)	40% (30, 50)
完全反應率	17%	13%
部份反應率	36%	27%

DoR[§]

中位數(月)(95% CI)

19.3 (9.9, 29.8)

7.3 (5.3, 15.8)

* 依據預設最終分析結果

† 依據分層Cox比例風險模型

‡ 依據分層對數等級檢定的單邊分析p值

§ 依據預設期間分析結果

在最終分析中，KEYTRUDA合併化學療法組的ORR為53%，安慰劑合併化學療法組之ORR為41%。KEYTRUDA合併化學療法組的完全和部分反應率分別為17%和35%，安慰劑合併化學療法組為14%和27%。KEYTRUDA合併化學療法組的療效反應持續時間中位數為12.8個月（95% CI：9.9，25.9），安慰劑合併化學療法組為7.3個月（95% CI：5.5，15.4）。根據Kaplan-Meier估計，KEYTRUDA合併化學療法組的病人在6個月和12個月之療效持續反應率分別為82%和56%，安慰劑合併化學療法組的病人在6個月和12個月之療效持續反應率分別為60%和38%。

圖50：KEYNOTE-355的整體存活期Kaplan-Meier曲線(CPS≥10)*

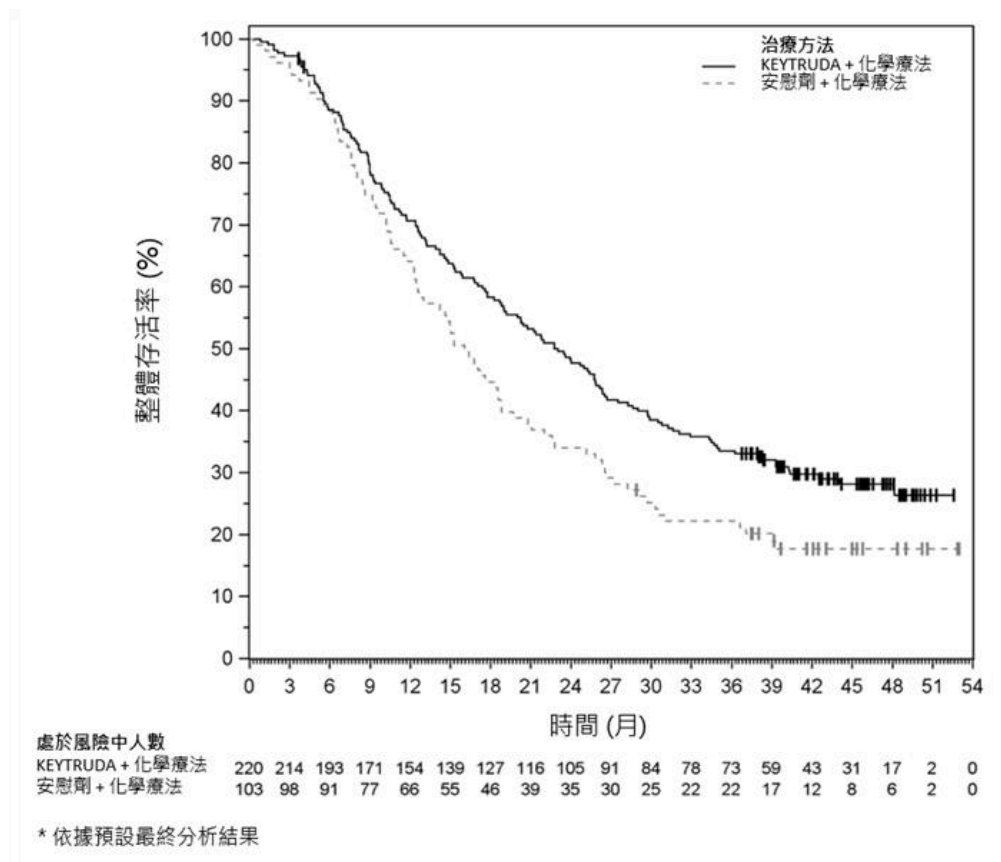
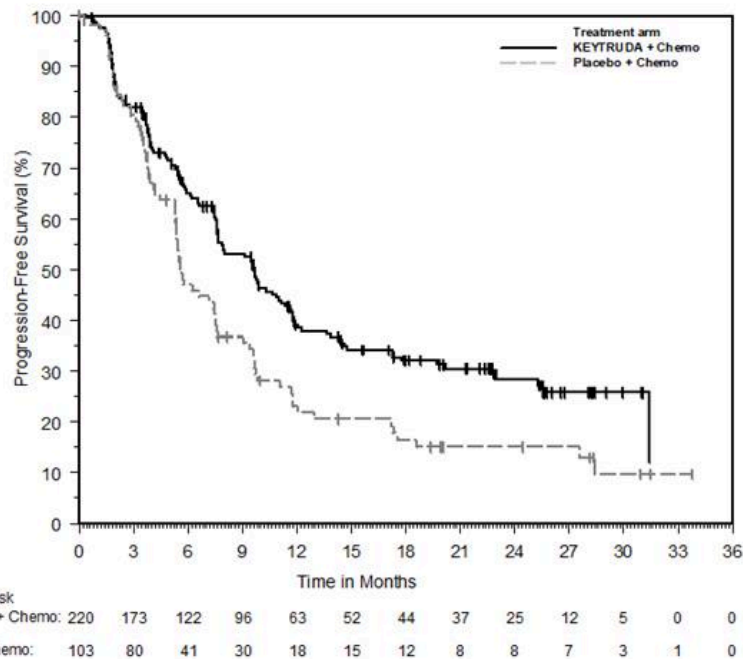


圖51：KEYNOTE-355的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線(CPS≥10)*



* 依據預設期間分析結果

利用EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23及EuroQol EQ-5D評估在化學療法中加入KEYTRUDA對病人通報結果的影響。各項評估的結果顯示，在化學療法中加入KEYTRUDA並不會導致15週追蹤期間的健康相關生活品質降低。

12.18 高腫瘤突變負荷量癌症

一項前瞻計劃性追溯分析曾針對10組(A至J)收錄於一項多中心、非隨機分組、開放性試驗(KEYNOTE-158) (NCT02628067)且先前曾接受各種不同治療的無法切除或轉移性高腫瘤突變負荷量(TMB-H)實體腫瘤病人評估KEYTRUDA的療效。這項試驗排除了先前曾接受抗PD-1藥物或其他免疫調節性單株抗體治療、患有自體免疫疾病、或患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人。病人接受每3週靜脈輸注一次KEYTRUDA 200毫克的治療，直到發生無法接受的毒性反應或疾病惡化為止。在最初12個月期間每9週進行一次腫瘤狀態評估，之後則每12週評估一次。

統計分析計劃預設以 ≥ 10 及 ≥ 13 mutations/megabase (採用FoundationOne CDx分析)做為評估TMB的切點。TMB的檢驗結果採盲性模式。主要的療效評估指標為接受至少一劑KEYTRUDA治療之病人的客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)，並且是由BICR依據RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估。

在試驗KEYNOTE-158中，有1050位病人被納入療效分析族群。依據計劃書預設的檢驗條件，針對790位有足夠組織進行檢驗的病人進行TMB分析。在這790位病人中，有102位(13%)的腫瘤被確認為TMB-H，其定義為TMB ≥ 10 mutations/megabase。在這102位TMB-H晚期實體腫瘤病人中，研究對象的特性為：年齡中位數為61歲(範圍：27至80歲)，34%為65歲(含)以上；34%為男性；81%為白人；有41%之病人的ECOG PS為0，有58%之病人的ECOG PS為1。有56%的病人先前曾接受至少2種治療。療效結果摘列於表106及107。

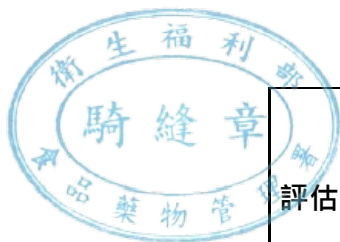
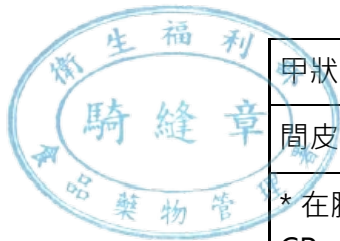


表106：試驗KEYNOTE-158中之TMB-H癌症病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
	TMB ≥ 10 mut/Mb n=102*	TMB ≥ 13 mut/Mb n=70
客觀療效反應率		
ORR (95% CI)	29% (21, 39)	37% (26, 50)
完全反應率	4%	3%
部份反應率	25%	34%
療效持續反應時間	n=30	n=26
中位數(月) (範圍) [†]	NR (2.2+, 34.8+)	NR (2.2+, 34.8+)
持續時間 ≥ 12 個月的病人比例(%)	57%	58%
持續時間 ≥ 24 個月的病人比例(%)	50%	50%
* 追蹤時間中位數為11.1個月 † 源自針對設限資料的乘積極限(Kaplan-Meier)法 + 表示療效反應仍在持續中 NR = 未達到		

表107：依腫瘤類型分列的療效反應(TMB ≥ 10 mut/Mb)

	N	客觀療效反應率		療效反應持續時間範圍
		n (%)	95% CI	(月)
整體*	102	30 (29%)	(21%, 39%)	(2.2+, 34.8+)
小細胞肺癌	34	10 (29%)	(15%, 47%)	(4.1, 32.5+)
子宮頸癌	16	5 (31%)	(11%, 59%)	(3.7+, 34.8+)
子宮內膜癌	15	7 (47%)	(21%, 73%)	(8.4+, 33.9+)
肛門癌	14	1 (7%)	(0.2%, 34%)	18.8+
外陰癌	12	2 (17%)	(2%, 48%)	(8.8, 11.0)
神經內分泌癌	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(2.2+, 32.6+)
唾液腺癌	3	PR, SD, PD		31.3+



甲狀腺癌	2	CR, CR		(8.2, 33.2+)
間皮瘤	1	PD		
* 在膽管癌族群中並未發現任何TMB-H病人 CR = 完全反應 PR = 部份反應 SD = 病情穩定 PD = 疾病惡化				

12.19 每6週一次400毫克的給藥方案

對於大部分已核准的成人適應症，KEYTRUDA使用每6週一次400毫克劑量的療效與安全性主要基於曝藥量、安全性及療效之間關係的模型以及於黑色素瘤病人所觀察到的藥物動力學數據[參見藥理特性(10.2)]。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

KEYTRUDA注射劑：盒裝，每盒裝有一支100毫克/4毫升(25毫克/毫升)單次使用型小瓶。

13.2 效期

效期請見外包裝。

13.3 儲存條件

請將小瓶以原外盒包裝，於2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏環境避光儲存。勿冷凍或振搖。

13.4 儲存注意事項

稀釋後之溶液的存放

稀釋後的KEYTRUDA溶液可存放於：

- 室溫環境不可超過6小時。這包括於室溫下，稀釋後溶液的存放時間、以及輸注所需要的時間。
- 2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏環境不可超過96小時。如果是冷藏存放，投藥前應先讓稀釋後的溶液回復至室溫。請勿震搖。

室溫下超過 6 小時或存放冰箱超過96小時則予以丟棄。

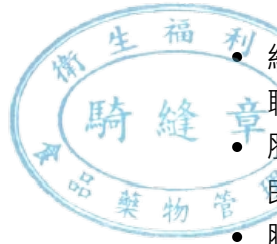
切勿冷凍。

14 病人使用須知

請囑咐病人詳細閱讀核准的病人仿單與用藥指南。

免疫不良反應

- 請告知病人可能發生嚴重或致死性免疫媒介性不良反應之風險、此不良反應亦可能發生在停止治療之後，及須使用皮質類固醇治療並中斷使用或永久停用KEYTRUDA，這些反應包括：
- 肺炎：應囑咐病人，如果出現新的咳嗽症狀或原有咳嗽症狀惡化、胸痛或呼吸短促症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.2)]。



- 結腸炎：應囑咐病人，如果出現腹瀉或嚴重腹痛的現象，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.3)]。
- 肝炎：應囑咐病人，如果出現黃疸、嚴重噁心或嘔吐、或容易瘀傷或出血的現象，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.4)]。
- 腦下垂體炎：應囑咐病人，如果出現持續不退或異常的頭痛、極度虛弱、頭暈或昏厥、或視覺改變的現象，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.5)]。
- 甲狀腺機能亢進與甲狀腺機能低下：應囑咐病人，如果出現甲狀腺機能亢進或甲狀腺機能低下的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.5)]。
- 第一型糖尿病：應囑咐病人，如果出現第一型糖尿病的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.5)]。
- 腎炎：應囑咐病人，如果出現腎炎的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.6)]。
- 嚴重皮膚反應：應囑咐病人，如果出現任何嚴重皮膚反應的徵兆或症狀，SJS或TEN，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.7)]。
- 其他免疫媒介性不良反應：
- 告知病人可能發生免疫媒介性不良反應，影響可涵蓋任何器官系統，如果出現任何新的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.8)]。
- 告知病人有關實質器官移植排斥的風險，應囑咐病人，如果出現器官移植排斥的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.8)]。

輸注相關反應

- 告知病人有關發生輸注相關反應的風險，應囑咐病人，如果出現輸注相關反應的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.1.9)]。

接受異體造血幹細胞移植之併發症

- 應囑咐病人發生異體造血幹細胞移植後併發症的風險[參見警語及注意事項(5.1.10)]。

胚胎胎兒毒性

- 應告知有生育能力的婦女有關胎兒的風險，並在確認懷孕或有懷孕疑慮時立即告知醫師[參見警語及注意事項(5.1.12)及特殊族群之使用(6.1、6.3)]
- 應囑咐有生育能力的婦女在使用KEYTRUDA治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑藥物之後亦應繼續避孕4個月[參見警語及注意事項(5.1.12)及特殊族群之使用(6.1、6.3)]。

哺乳

- 應囑咐哺乳母親在使用KEYTRUDA治療期間與使用最後一劑藥物之後4個月內不要餵哺母乳[參見特殊族群之使用(6.2)]。

實驗室檢驗

- 應告知病人按時回診接受血液檢查及其他實驗室檢驗的重要性[參見警語及注意事項(5.1.4、5.1.5、5.1.6)]。

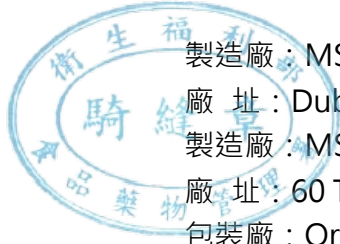
15 其他

版本

MSD-000027689-TW-

uspi-mk3475-iv-2506r089

CCDS-MK3475-IV-052025



製造廠：MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)

廠址：Dublin Rd., Carlow, County Carlow, Ireland

製造廠：MSD International GmbH (Singapore Branch)

廠址：60 Tuas West Drive, Singapore 638413, Singapore

包裝廠：Organon Heist bv

廠址：Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

包裝廠：MSD International GmbH (Singapore Branch)

廠址：70 Tuas West Drive, Singapore 638414, Singapore

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區信義路五段106號12樓

製造廠

主製造廠：MSD International
GmbH (Singapore Branch)

60 Tuas West Drive, Singapore 638413, Singapore

原料藥製造廠：ASTRAZENECA
PHARMACEUTICALS LP

633 RESEARCH COURT, FREDERICK, MARYLAND 21703,
USA

原料藥製造廠：BOEHRINGER
INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG

BIRKENDORFER STRASSE 65, 88397 BIBERACH AN DER
RISS, GERMANY

主製造廠：MSD International
GmbH T/A MSD Ireland
(Carlow)

DUBLIN RD., CARLOW, COUNTY CARLOW, IRELAND

原料藥製造廠：MSD
International GmbH

Drynam Road, Swords, Dublin, K67 P263, Ireland

二級包裝廠：MSD International
GmbH (Singapore Branch)

70 Tuas West Drive, Singapore 638414, Singapore

包裝廠：Organon Heist bv

INDUSTRIEPARK 30, 2220 HEIST-OP-DEN-BERG, BELGIUM

藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓