

核准日期： 2006 年 11 月 14 日
修改日期： 2008 年 09 月 12 日
2008 年 12 月 09 日
2010 年 01 月 27 日
2010 年 06 月 24 日
2010 年 07 月 05 日
2010 年 08 月 31 日
2011 年 05 月 05 日
2013 年 09 月 22 日
2014 年 05 月 04 日
2014 年 10 月 18 日
2014 年 11 月 26 日
2014 年 12 月 03 日
2015 年 08 月 13 日
2016 年 04 月 12 日
2017 年 05 月 27 日
2020 年 03 月 05 日
2021 年 06 月 08 日

注射用培美曲塞二钠说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用培美曲塞二钠

商品名称：力比泰® ALIMTA®

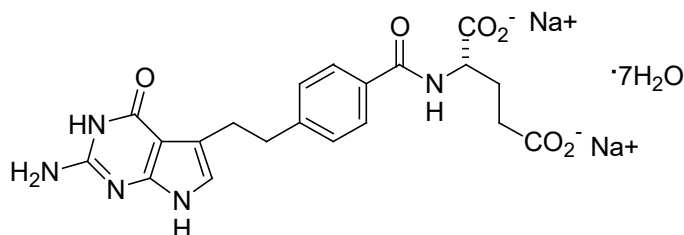
英文名称：Pemetrexed Disodium for Injection

汉语拼音：Zhushheyong Peimeiqusai Erna

【成份】 培美曲塞二钠

化学名称： L-谷氨酸， N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-烷基)乙基]苯甲酰基]-，二钠盐，七水合物

化学结构式：



分子式: $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$

分子量: 597.49

辅料包括: 甘露醇、盐酸、氢氧化钠

【性状】

本品为白色至淡黄色或微黄绿色的冷冻干燥固体。

【适应症】

非小细胞肺癌

本品联合信迪利单抗和铂类用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。

本品联合帕博利珠单抗和铂类用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗。

本品与顺铂联合，适用于局部晚期或者转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的一线化疗。

本品单药适用于经 4 个周期以铂类为基础的一线化疗后未出现进展的局部晚期或转移性的非鳞状非小细胞肺癌患者的维持治疗。

本品单药适用于既往接受一线化疗后出现进展的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的治疗。

不推荐本品在以组织学为鳞状细胞癌为主的患者中使用。

恶性胸膜间皮瘤

本品联合顺铂用于治疗无法手术的恶性胸膜间皮瘤。

【规格】

100mg（以培美曲塞计），500mg（以培美曲塞计）

【用法用量】

本品必须在有抗肿瘤化疗应用经验的合格医师的指导下使用。本品只能用于静脉输注。

其溶液的配制必须按照“静脉输注溶液的配制”的说明进行。

本品与信迪利单抗和铂类联用：

非鳞状非小细胞肺癌

本品的推荐剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积（BSA），静脉输注 10 分钟以上。每 21 天为一周期，在每周期的第 1 天给药。信迪利单抗给药后、卡铂或顺铂化疗前给予培美曲塞，共四个周期。完成含铂治疗后，给予培美曲塞联合或不联合信迪利单抗治疗，直至疾病进展或毒性不可耐受。请参阅信迪利单抗和卡铂或顺铂的完整说明书信息。

本品与帕博利珠单抗和铂类联用：

非鳞状非小细胞肺癌

本品的推荐剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积（BSA），静脉输注 10 分钟以上。每 21 天为一周期，在每周期的第 1 天给药。帕博利珠单抗给药后、卡铂或顺铂化疗前给予培美曲塞，共四个周期。完成含铂治疗后，给予培美曲塞联合或不联合帕博利珠单抗治疗，直至疾病进展或毒性不可耐受。请参阅帕博利珠单抗和卡铂或顺铂的完整说明书信息。

本品与顺铂联用：

非鳞状非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤

本品的推荐剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积（BSA），静脉输注 10 分钟以上。每 21 天为一周期，在每周期的第 1 天给药。顺铂的推荐剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ BSA，静脉输注时间应超过 2 小时，应在 21 天周期的第 1 天培美曲塞给药结束约 30 分钟后再给予顺铂。接受顺铂治疗之前和/或之后必须接受充分的止吐和适宜的水化治疗（具体给药建议可参见顺铂说明书）。

本品单独用药：

非鳞状非小细胞肺癌

对于既往接受过化疗的非小细胞肺癌患者，本品的推荐剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ BSA，静脉输注 10 分钟以上。每 21 天为一周期，在每周期的第 1 天给药。

预防毒性用药

补充维生素

为了减轻毒性，必须指导接受培美曲塞治疗的患者每日口服叶酸制剂或含叶酸的复合维生素（ $350\sim 1000\ \mu\text{g}$ ）。在首次培美曲塞给药前 7 天中，至少有 5 天每日必须口服一次叶酸而且在整个治疗过程中直至培美曲塞末次给药后 21 天应继续口服叶酸。在培美曲塞首次给药前一周中，患者还必须接受一次维生素 B_{12} （ $1000\ \mu\text{g}$ ）肌肉注射，此后每 3 个周期注射一次。在以后的维生素 B_{12} 注射时，可以与培美曲塞安排在同一天。

补充皮质类固醇

地塞米松（或同类药物）预服给药可以降低皮肤反应的发生率和严重程度。在培美曲塞给药前一天、给药当天和给药后一天进行地塞米松 4mg 每日两次口服给药（见【注意事项】）。

实验室监测和剂量调整的建议

监测

所有接受培美曲塞的患者均应进行全血细胞计数检查，包括白细胞分类计数（WCC）和血小板计数。每次化疗给药前应进行定期的生化检查，以评估肾功能和肝功能。只有当绝对嗜中性粒细胞计数（ANC） ≥ 1500 个细胞/ mm^3 、血小板计数 $\geq 100,000$ 个细胞/ mm^3 ，肌酐清除率 $\geq 45\text{mL}/\text{min}$ ，总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限，碱性磷酸酶（AP）、天冬氨酸氨基转移酶（AST 或 SGOT）和丙氨酸氨基转移酶（ALT 或 SGPT） ≤ 3 倍正常值上限时，患者才能开始下一个周期的治疗。如果肿瘤累及肝脏，碱性磷酸酶、AST 和 ALT ≤ 5 倍正常值上限是可接受的（见【注意事项】）。

剂量调整

在下一个治疗周期开始时，需根据既往治疗周期血细胞最低计数和最严重的非血液学毒性进行剂量调整。为了获得充分的恢复时间，可以延迟治疗。待恢复后，应根据表 1-3 中的指南对患者再次治疗，表 1-3 中的指南适用于培美曲塞单药治疗或与顺铂联合时的剂量调整。顺铂、卡铂、帕博利珠单抗或信迪利单抗剂量调整请参见各药品的说明书信息。

表 1：血液学毒性所致培美曲塞（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整

绝对中性粒细胞最低值 $<500/\text{mm}^3$ 和血小板最低值 $<50,000/\text{mm}^3$	前次剂量的 75%（培美曲塞和顺铂）
血小板最低值 $<50,000/\text{mm}^3$ ，无论绝对中性粒细胞最低值如何	前次剂量的 75%（培美曲塞和顺铂）
血小板最低值 $<50,000/\text{mm}^3$ 伴出血 ^a ，无论绝对中性粒细胞最低值如何	前次剂量的 50%（培美曲塞和顺铂）

^a NCI 的 CTCAE 标准（CTCAE v2.0；NCI，1998）³ CTCAE 2 级出血的定义。CTCAE=不良事件通用术语标准。

如果患者发生 ≥ 3 级的非血液学毒性（不包括神经毒性），应暂停培美曲塞治疗，直至恢复到治疗前水平或低于治疗前水平。应按照表 2 的要求恢复治疗。

表 2：非血液学毒性所致培美曲塞（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整^{a, b}

	培美曲塞剂量 (mg/m^2)	顺铂剂量 (mg/m^2)
除粘膜炎之外的任何 3 级或 4 级毒性	前次剂量的 75%	前次剂量的 75%
需要住院的腹泻（不分级别）或 3 级、4 级腹泻	前次剂量的 75%	前次剂量的 75%
3 级或 4 级粘膜炎	前次剂量的 50%	前次剂量的 100%

^a NCI 的 CTCAE 标准（CTCAE v2.0；NCI，1998）

^b 不包括神经毒性

出现神经毒性，本品和顺铂的剂量调整见表 3。如果出现 3 级或 4 级神经毒性，应停止治疗。

表 3：神经毒性所致培美曲塞（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整

CTCAE 分级	培美曲塞剂量 (mg/m^2)	顺铂剂量 (mg/m^2)
0-1	前次剂量的 100%	前次剂量的 100%
≥ 2	前次剂量的 100%	前次剂量的 50%

^a NCI 的 CTCAE 标准（CTCAE v2.0；NCI，1998）

停药建议

如果患者经历 2 次减量后，再次发生了任何血液学或非血液学 3 或 4 级毒性，应终止培美曲塞治疗，如果发生了 3 或 4 级神经毒性，应立即停止治疗。

肾损害的患者

培美曲塞主要是以原药形式通过肾脏排泄消除。在临床试验中，除对所有患者给予的剂量调整建议外，肌酐清除率 $\geq 45\text{mL/min}$ 的患者不需要额外剂量调整。肌酐清除率低于 45mL/min 的患者使用培美曲塞治疗的数据不足，因此不推荐这类患者使用培美曲塞（见【药代动力学】）。根据标准 Cockcroft 和 Gault 公式（见下面）计算肌酐清除率，如果患者的肌酐清除率 $<45\text{mL/min}$ ，不推荐培美曲塞给药。

$$\text{男: } \frac{[140 - \text{年龄}] \times \text{实际体重(kg)}}{72 \times \text{血清肌酐 (mg/dL)}} = \text{mL/min}$$

$$\text{女: } \text{男性肌酐清除率估计值} \times 0.85$$

肝损害的患者

没有发现 AST（SGOT）、ALT（SGPT）或总胆红素与培美曲塞药代动力学之间的关系。对肝损害的患者，例如胆红素 >1.5 倍正常值上限和/或转氨酶 >3.0 倍正常值上限（不存在肝脏转移）或 >5.0 倍正常值上限（存在肝脏转移）的患者，未进行特别的研究。

配药及给药注意事项

如同其它有潜在毒性的抗癌药物，应谨慎处理和配制培美曲塞溶液。建议带手套。如果培美曲塞溶液与皮肤接触，立即使用肥皂和水彻底清洗皮肤。如果粘膜接触了培美曲塞，用清水彻底冲洗。

培美曲塞不是起疱剂。对培美曲塞外渗无特别解毒剂。到目前为止鲜有培美曲塞严重外渗的报告。培美曲塞外渗处理可按照当地对非起疱剂外渗处理的常规方法进行。

静脉输注溶液的配制

1. 应无菌操作进行重新溶解和进一步稀释培美曲塞配制静脉输注溶液。
2. 计算培美曲塞用药剂量及用药瓶数。每瓶含一定量的过量培美曲塞以保证抽取量达到标示量。
3. 每瓶 100mg 培美曲塞用 4.2mL 不含防腐剂的 9mg/mL（0.9%）氯化钠注射液溶解成浓度为 25mg/mL 的培美曲塞溶液。每瓶 500mg 培美曲塞用 20mL 不含防腐剂的 9mg/mL（0.9%）氯化钠注射液溶解成浓度为 25mg/mL 的培美曲塞溶液。轻轻旋转药瓶直至粉末完全溶解。所得的溶液澄清，颜色为无色至黄色或黄绿色都是正常的。重新溶解溶液的 pH 值为 6.6-7.8。且溶液需要进一步稀释。

4. 重新溶解的培美曲塞溶液必须用不含防腐剂的 9mg/mL (0.9%) 氯化钠注射液进一步稀释至 100mL，静脉输注 10 分钟以上。
5. 按上述要求配制的培美曲塞溶液适用于聚氯乙烯 (PVC) 和聚烯烃内里的给药装置和输液袋。
6. 静脉输注前必须观察药液有无颗粒物及颜色变化；如果观察到颗粒物，不能输注。
7. 培美曲塞溶液仅供一次使用。未使用的药品或废弃材料必须按照当地要求进行处理。

不相容性

在静脉输注前，仅推荐使用 0.9% 的氯化钠注射液（无防腐剂）用于重新溶解及静脉输注前的进一步稀释。培美曲塞与含钙稀释剂物理性质不相容，包括乳酸林格氏注射液和林格氏注射液，因此不应使用这些溶液。因缺少与其它药物的相容性研究，培美曲塞不可与其它药物混合使用。

【不良反应】

由于各临床试验条件差异很大，不良反应率不能直接用于与其他临床试验的不良反应率相比，也不可能反映出临床实践中观察到的不良反应率。

在临床试验中，采用培美曲塞单药治疗时的最常见不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）有乏力、恶心和食欲减退。当培美曲塞与顺铂联用时的常见不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）包括呕吐、嗜中性粒细胞减少症、贫血、口腔炎/咽炎、血小板减少症和便秘。

国外不良反应信息：

非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)

联合帕博利珠单抗和铂类用于一线治疗

在 KEYNOTE-189 研究中，培美曲塞联合帕博利珠单抗和铂类未额外增加培美曲塞的不良反应，具体请参阅帕博利珠单抗说明书中【不良反应】项下帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类相关的不良反应信息。

与顺铂联合用于一线治疗

JMDB 研究是一项在未曾接受过化疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展的随机（1:1）、开放式的多中心试验，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者在每 21 天周期的第 1 日接受了培美曲塞 500mg/m² 静脉给药和顺铂 75mg/m² 静脉给药（n=839），或者在每 21 天周期的第 1 日和第 8 日接受了吉西他滨 1250mg/m² 静脉给药以及在第 1 日接受了顺铂 75mg/m² 静脉给药（n=830）。所有患者均充分补充了叶酸和维生素 B₁₂。

JMDB 研究排除了东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）2 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液滞留、存在不充足的骨髓储备或器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B₁₂ 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 JMDB 研究中 839 名患者的培美曲塞联合顺铂的暴露情况。中位年龄为 61 岁（范围 26–83 岁）；70% 的患者为男性；78% 为白人，16% 为亚洲人，2.9% 为西班牙裔或拉丁裔，2.1% 为黑人或非裔美国人，<1% 为其他种族；36% 的 ECOG PS 为 0。患者接受的培美曲塞治疗周期中位数为 5。

表 4 提供了 JMDB 研究中 839 名接受培美曲塞联合顺铂治疗的受试者中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。JMDB 研究未设计用于证实表 4 中列出的培美曲塞组与对照组相比发生具有统计学意义的不良反应率的降低。

表 4: JMDB 研究中接受培美曲塞联合顺铂化疗且充分接受维生素补充治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应

不良反应 ^a	培美曲塞+顺铂 (N=839)		吉西他滨+顺铂 (N=830)	
	所有级别 (%)	3–4 级 (%)	所有级别 (%)	3–4 级 (%)
所有不良反应	90	37	91	53
实验室				
血液学				
贫血	33	6	46	10
嗜中性粒细胞减少症	29	15	38	27
白细胞减少症	18	5	21	8
血小板减少症	10	4	27	13
肾脏				
肌酐升高	10	1	7	1
临床				
全身性症状				

疲劳	43	7	45	5
胃肠道				
恶心	56	7	53	4
呕吐	40	6	36	6
厌食	27	2	24	1
便秘	21	1	20	0
口腔炎/咽炎	14	1	12	0
腹泻	12	1	13	2
消化不良/胃灼热	5	0	6	0
神经				
感觉神经病变	9	0	12	1
味觉障碍	8	0	9	0
皮肤病学/皮肤				
脱发	12	0	21	1
皮疹/脱屑	7	0	8	1

^a NCI CTCAE 第 2.0 版。

观察到培美曲塞以下其他不良反应。

发生率 1% ~ 5%

全身性 — 发热性嗜中性粒细胞减少症、感染、发热

一般性紊乱 — 脱水

代谢和营养 — AST 升高、ALT 升高

肾脏 — 肾功能衰竭

眼部疾病 — 结膜炎

发生率 <1%

心血管 — 心律失常

一般性紊乱 — 胸部疼痛

代谢和营养 — 谷氨酰转氨酶（GGT）升高

神经系统 — 运动神经病变

以铂类为基础不含培美曲塞的一线化疗后的维持治疗

JMEN 研究是一项在经一线、以铂类为基础的 4 个周期化疗后未出现进展的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展的随机（2:1）、安慰剂对照的多中心试验，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者每 21 天接受培美曲塞 500mg/m² 或匹配的安慰剂静脉给药，

直至疾病进展或毒性不可耐受。两个研究组中的患者均充分接受了叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗。

JMEN 研究排除了 ECOG PS 为 2 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液滞留、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B₁₂ 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 JMEN 研究中 438 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 61 岁（范围 26-83 岁）；73% 的患者为男性；65% 为白人，31% 为亚洲人，2.9% 为西班牙裔或拉丁裔，<2% 为其他种族；39% 的 ECOG PS 为 0。患者的培美曲塞治疗周期中位数为 5，培美曲塞的相对剂量强度为 96%。大约一半的患者（48%）完成了至少 6 个周期（21 天为一周期）的培美曲塞治疗，23% 患者完成了 10 个或以上周期（21 天为一周期）的培美曲塞治疗。

表 5 提供了 JMEN 研究中 438 名接受培美曲塞治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。

表 5：JMEN 研究中接受培美曲塞治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应

不良反应 ^a	培美曲塞 (N=438)		安慰剂 (N=218)	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
所有不良反应	66	16	37	4
实验室				
血液学				
贫血	15	3	6	1
嗜中性粒细胞减少症	6	3	0	0
肝脏				
ALT 升高	10	0	4	0
AST 升高	8	0	4	0
临床				
全身性症状				
疲劳	25	5	11	1
胃肠道				
恶心	19	1	6	1
厌食	19	2	5	0
呕吐	9	0	1	0
粘膜炎/口腔炎	7	1	2	0
腹泻	5	1	3	0

感染	5	2	2	0
神经				
感觉神经病变	9	1	4	0
皮肤				
皮疹/脱屑	10	0	3	0

^a NCI CTCAE 第 3.0 版。

培美曲塞组中对输血（9.5% vs. 3.2%；主要为红细胞输注）和红细胞刺激因子（5.9% vs. 1.8%）的需求高于安慰剂组。

在接受培美曲塞治疗的患者中观察到了以下其他不良反应。

发生率 1%~5%

皮肤病学/皮肤 — 脱发、皮肤瘙痒/痒疹

胃肠道 — 便秘

一般性紊乱 — 水肿、发热

血液学 — 血小板减少症

眼部疾病 — 眼表疾病（包括结膜炎）、泪液增多

发生率<1%

心血管 — 室上性心律失常

皮肤病学/皮肤 — 多形性红斑

一般性紊乱 — 发热性嗜中性粒细胞减少症、过敏反应/超敏反应

神经 — 运动神经病变

肾脏 — 肾功能衰竭

培美曲塞联合铂类药物一线化疗后的维持治疗

PARAMOUNT 研究是一项在经一线培美曲塞联合顺铂化疗 4 个周期后未出现进展的（病情稳定或缓解）局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展的随机（2:1）、安慰剂对照研究，对培美曲塞的安全性进行了评价。在每 21 天周期的第 1 日，患者被随机静脉给予培美曲塞 500mg/m² 或匹配的安慰剂，直至疾病进展或毒性不可耐受。两个研究组中的患者均接受了叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗。

PARAMOUNT 研究排除了 ECOG PS 为 2 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液滞留、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不

能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B₁₂ 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 PARAMOUNT 研究中 333 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 61 岁（范围 32 至 83 岁）；58% 的患者为男性；94% 为白人，4.8% 为亚洲人，<1% 为黑人或非裔美国人；36% 的 ECOG PS 为 0。培美曲塞组和安慰剂组的维持治疗周期中位数为 4。培美曲塞组中 3.3% 的患者和安慰剂组中 0.6% 的患者因不良反应而降低剂量。培美曲塞组中 22% 的患者和安慰剂组中 16% 的患者因不良反应而推迟给药。

表 6 提供了 PARAMOUNT 研究中 333 名接受培美曲塞治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。

表 6：PARAMOUNT 研究中接受培美曲塞治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应

不良反应 ^a	培美曲塞 (N=333)		安慰剂 (N=167)	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
所有不良反应	53	17	34	4.8
实验室				
血液学				
贫血	15	4.8	4.8	0.6
嗜中性粒细胞减少症	9	3.9	0.6	0
临床				
全身症状				
疲劳	18	4.5	11	0.6
胃肠道				
恶心	12	0.3	2.4	0
呕吐	6	0	1.8	0
粘膜炎/口腔炎	5	0.3	2.4	0
一般性紊乱				
水肿	5	0	3.6	0

^a NCI CTCAE 第 3.0 版。

培美曲塞组中对红细胞（13% vs. 4.8%）和血小板（1.5% vs. 0.6%）输注以及红细胞刺激因子（12% vs. 7%）和粒细胞集落刺激因子（6% vs. 0%）的需求高于安慰剂组。

观察到以下其他 3 级或 4 级不良反应在培美曲塞组中发生的更频繁。

发生率 1% 至 <5%

血液/骨髓 — 血小板减少症

一般性紊乱 — 发热性嗜中性粒细胞减少症

发生率<1%

心血管 — 室性心动过速、晕厥

一般性紊乱 — 疼痛

胃肠道 — 胃肠道梗阻

神经系统 — 抑郁症

肾脏 — 肾功能衰竭

血管 — 肺栓塞

既往化疗后复发性的二线治疗

JMEI 研究是一项在以铂类为基础的化疗后发生疾病进展的患者中开展的随机 (1:1)、开放式的活性对照试验，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者在每 21 天周期的第 1 日接受了培美曲塞 500mg/m² 静脉给药或多西他赛 75mg/m² 静脉给药。培美曲塞组中所有患者均接受了叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗。

JMEI 研究排除了 ECOG PS 为 3 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液潴留、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B₁₂ 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 JMEI 研究中 265 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 58 岁（范围 22 至 87 岁）；73% 的患者为男性；70% 为白人，24% 为亚洲人，2.6% 为黑人或非裔美国人，1.8% 为西班牙裔或拉丁裔，<2% 为其他种族；19% 的 ECOG PS 为 0。

表 7 提供了 JMEI 研究中 265 名接受培美曲塞治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。JMEI 研究未设计用于证实表 7 中列出的培美曲塞组与对照组相比发生具有统计学意义的不良反应率的降低。

表 7：JMEI 研究中接受培美曲塞并充分接受补充治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应

不良反应 ^a	培美曲塞 (N=265)		多西他赛 (N=276)	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
实验室				
血液学				
贫血	19	4	22	4
白细胞减少症	12	4	34	27

嗜中性粒细胞减少症	11	5	45	40
血小板减少症	8	2	1	0
肝脏				
ALT 升高	8	2	1	0
AST 升高	7	1	1	0
临床				
胃肠道				
恶心	31	3	17	2
厌食	22	2	24	3
呕吐	16	2	12	1
口腔炎/咽炎	15	1	17	1
腹泻	13	0	24	3
便秘	6	0	4	0
全身性症状				
疲劳	34	5	36	5
发热	8	0	8	0
皮肤病学/皮肤				
皮疹/脱屑	14	0	6	0
皮肤瘙痒	7	0	2	0
脱发	6	1	38	2

^a NCI CTCAE 第 2.0 版。

在随机接受培美曲塞治疗的患者中观察到了以下其他不良反应。

发生率 1%~5%

全身性 — 腹痛、过敏反应/超敏反应、发热性嗜中性粒细胞减少症、感染

皮肤病学/皮肤 — 多形性红斑

神经 — 运动神经病变、感觉神经病变

发生率 <1%

心血管 — 室上性心律失常

肾脏 — 肾功能衰竭

间皮瘤

JMCH 研究是一项在既往未接受过化疗的恶性胸膜间皮瘤患者中开展的随机 (1:1)、单盲研究，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者在每 21 天周期的第 1 日接受了培美曲塞 500mg/m² 联合顺铂 75mg/m² 静脉给药，或者在每 21 天周期的第 1 日接受了顺铂 75mg/m² 静脉给药，直至疾病进展或毒性不可耐受。在 226 名接受了至少 1 剂培美曲塞

联合顺铂治疗的患者和 222 名接受了至少 1 剂顺铂单药治疗的患者中对安全性进行了评估。在 226 名接受了培美曲塞联合顺铂治疗的患者中，74% (n=168) 在研究治疗期间充分接受了叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗，14% (n=32) 从未接受补充治疗，12% (n=26) 部分接受了补充治疗。

JMCH 研究排除了卡氏评分 (KPS) 低于 70、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了充分接受叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗的 168 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 60 岁（范围 19 至 85 岁）；82% 为男性；92% 为白人，5% 为西班牙裔或拉丁裔，3.0% 为亚洲人，<1% 为其他种族；54% 的 KPS 为 90-100。培美曲塞/顺铂充分维生素补充组的治疗周期中位数为 6，培美曲塞/顺铂从未使用维生素补充组治疗周期中位数为 2。充分补充组中接受培美曲塞治疗的患者的相对剂量强度为研究方案规定的剂量强度的 93%。导致推迟给药的最常见不良反应为嗜中性粒细胞减少症。

表 8 提供了 JMCH 研究中充分补充维生素的培美曲塞治疗患者亚组中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。JMCH 研究未设计用于证实表 8 中列出的培美曲塞组与对照组相比发生具有统计学意义的不良反应率的降低。

表 8：JMCH 研究中接受培美曲塞/顺铂治疗的患者中充分补充亚组中发生率 ≥5% 的不良

反应^a

不良反应 ^b	培美曲塞+顺铂 (N=168)		顺铂 (N=163)	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
实验室				
血液学				
嗜中性粒细胞减少症	56	23	13	3
白细胞减少症	53	15	17	1
贫血	26	4	10	0
血小板减少症	23	5	9	0
肾脏				
肌酐升高	11	1	10	1
肌酐清除率降低	16	1	18	2
临床				
眼部异常				
结膜炎	5	0	1	0
胃肠道				

恶心	82	12	77	6
呕吐	57	11	50	4
口腔炎/咽炎	23	3	6	0
厌食	20	1	14	1
腹泻	17	4	8	0
便秘	12	1	7	1
消化不良	5	1	1	0
全身性症状				
乏力	48	10	42	9
代谢和营养病症				
脱水	7	4	1	1
神经				
感觉神经病变	10	0	10	1
味觉障碍	8	0	6	0
皮肤病学/皮肤				
皮疹	16	1	5	0
脱发	11	0	6	0

^a 在 JMCH 研究中，226 名患者接受了至少 1 剂培美曲塞联合顺铂治疗，222 名患者接受了至少 1 剂顺铂治疗。表 8 提供了在研究治疗期间充分接受叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗并接受培美曲塞联合顺铂治疗（168 名患者）或单独使用顺铂治疗（163 名患者）的患者亚组的 ADR。

^b NCI CTCAE 第 2.0 版。

在接受培美曲塞联合顺铂治疗的患者中观察到了以下其他不良反应：

发生率 1%~5%

全身性 — 发热性嗜中性粒细胞减少症、感染、发热

皮肤病学/皮肤 — 荨麻疹

一般性紊乱 — 胸部疼痛

代谢和营养 — AST 升高、ALT 升高、GGT 升高

肾脏 — 肾功能衰竭

发生率<1%

心血管 — 心律失常

神经 — 运动神经病变

基于维生素补充治疗的探索性亚组分析

表 9 提供了 JMCH 研究中未补充维生素（从未补充）的培美曲塞治疗患者的 NCI CTCAE 3 级或 4 级不良反应的频率和严重程度高于从入组开始每日补充叶酸和维生素 B₁₂ 的培美曲塞治疗患者（充分补充）的探索性分析的结果。

表 9: JMCH 研究中接受培美曲塞加顺铂联合或不联合充分补充维生素的患者中发生的特定 3/4 级不良反应的探索性亚组分析^a

3-4 级不良反应	充分补充治疗的患者 N=168 (%)	未接受补充治疗的患者 N=32 (%)
嗜中性粒细胞减少症/粒细胞减少症	23	38
血小板减少症	5	9
呕吐	11	31
嗜中性粒细胞减少性发热	1	9
感染伴 3/4 级嗜中性粒细胞减少症	0	6
腹泻	4	9

^a NCI CTCAE 第 2.0 版。

以下不良反应在充分补充维生素患者中比从未补充维生素患者中发生的更频繁：

- 高血压（11% vs. 3%），
- 胸部疼痛（8% vs. 6%），
- 血栓形成/栓塞（6% vs. 3%）。

其它临床试验不良反应信息

败血症，伴或不伴中性粒细胞减少症，包括致死性病例：1%

重度食管炎，导致住院：<1%

国外上市后不良反应信息

在培美曲塞上市使用中发现了下列不良反应。因为这些不良反应是在样本量不确定的人群中自愿报告的，无法可靠估计发生率，也无法明确与药物暴露之间的因果关系。

血液和淋巴系统 — 免疫介导性溶血性贫血

胃肠道 — 结肠炎、胰腺炎

一般性紊乱和给药部位异常 — 水肿

创伤、中毒和手术并发症 — 放疗回忆反应

呼吸系统 — 间质性肺炎

皮肤 — 严重和致死性大疱性皮肤疾病、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症

中国患者不良反应总结：

培美曲塞与信迪利单抗和铂类联合用于非鳞状非小细胞肺癌患者一线治疗（ORIENT-11 研究）时，最常见的不良反应（发生率≥20%）为贫血、中性粒细胞计数

降低、白细胞计数降低、血小板计数降低、恶心、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、食欲下降、乏力、呕吐。

表 10 报告了中国晚期非小细胞肺癌患者二线治疗（JMID）研究入组的 106 例培美曲塞组患者和 102 例多西他赛组患者中，发生率 $\geq 2\%$ 的可能与试验药物相关的患者最高 CTCAE 3 级或 4 级毒性。

表 10：JMID 研究发生率 $\geq 2\%$ 的可能与试验药物相关的患者最高 CTCAE 3 级或 4 级毒性

总结

不良事件	培美曲塞 (N=106) n (%)	多西他赛 (N=102) n (%)	P 值 ^a
所有不良事件	22 (20.8)	41 (40.2)	0.003
实验室			
贫血	7 (6.6%)	3 (2.9%)	0.333
白细胞减少症	4 (3.8%)	21 (20.6%)	<0.001
嗜中性粒细胞/粒细胞减少症	5 (4.7%)	29 (28.4%)	<0.001
血小板减少症	7 (6.6%)	0 (0.0%)	0.014
非实验室			
腹泻	0 (0.0%)	5 (4.9%)	0.027
乏力（虚弱、嗜睡、不适）	3 (2.8%)	5 (4.9%)	0.492
嗜中性粒细胞减少性发热	2 (1.9%)	4 (3.9%)	0.439

缩写：N=总人数；n=不良事件发生人数；CTCAE=不良事件通用术语标准

^a P 值为采用 Fisher 精确检验对两个治疗组的 3 级或 4 级毒性进行比较后得到。

在中国开展的既往未接受化疗的非鳞状非小细胞肺癌患者一线治疗研究（JMIL）中，共有 252 例接受至少一剂试验药物治疗。培美曲塞联合顺铂（AC）组 125 例，吉西他滨联合顺铂（GC）组 127 例。总体上，AC 耐受性较好。两治疗组的患者接受的治疗周期数相似（两组的中位数为 6 个周期），而 AC 组所需要的剂量调整较少。AC 组发生至少一起 3 或 4 级不良事件的患者数显著性少于 GC 组（63 [50.4%] vs. 84 [66.1%]； $p=0.015$ ）。而且，AC 组（43.2%）中 ≥ 1 起可能与药物相关的 3 或 4 级不良事件的患者比例显著性低于 GC 组（55.9%）（ $p=0.045$ ）。尤其是，AC 组中患者贫血（50 [40.0%] vs. 76 [59.8%]； $p=0.002$ ）、血小板减少症（50 [40.0%] vs. 76 [59.8%]； $p=0.002$ ）和皮疹（4 [3.2%] vs. 15 [11.8%]； $p=0.015$ ）的发生率显著低于 GC 组中患者。

表 11 列出了非小细胞肺癌维持治疗全球注册临床研究（JMEN）中，中国患者中发生率大于 5%的、可能与试验药物相关的、按 CTCAE 分级的不良事件的发生频率及严重度。

表 11: JMEN 研究中所有中国随机患者培美曲塞组中大于 5%的患者发生的药物相关不良事件的发生频率

频率 ^a	事件 ^b	培美曲塞 (N=62)		安慰剂 (N=37)	
		所有级别 (%)	3和4级 (%)	所有级别 (%)	3和4级 (%)
非常常见	疲劳	32.3	1.6	16.2	2.7
	厌食	30.6	1.6	13.5	0.0
	ALT (SGPT) 升高	22.6	1.6	16.2	0.0
	皮疹/脱屑	17.7	0.0	5.4	0.0
	AST (SGOT) 升高	16.1	0.0	16.2	0.0
	恶心	16.1	0.0	2.7	0.0
	白细胞减少症	14.5	0.0	2.7	0.0
	嗜中性粒细胞/粒细胞减少症	11.3	1.6	0.0	0.0
	神经病变-感觉	11.3	0.0	0.0	0.0
常见	色素沉着过多	9.7	0.0	0.0	0.0
	发热(无嗜中性粒细胞减少症)	8.1	0.0	0.0	0.0
	水肿-头部和颈部	6.5	0.0	0.0	0.0
	溢泪	6.5	0.0	0.0	0.0

缩写: ALT=谷氨酸转氨酶; AGC=粒细胞绝对计数; ANC=中性白细胞绝对计数; AST=天冬氨酸转氨酶; CTCAE=不良事件通用术语标准 (CTCAE) 分级 (3.0 版本, NCI2003); G=分级; N=随机患者人数; SGOT=血清谷草转氨酶; SGPT=血清谷丙转氨酶; WBC=白细胞。

^a 发生频率的定义: 非常常见= $\geq 10\%$; 常见= $\geq 5\%$ 但 $<10\%$ 。对于报告者认为与培美曲塞可能相关的事件, 此表采用临界值 5%作为事件纳入的标准。

^b 毒性各个分级可参照 CTCAE 标准 (3.0 版本, NCI2003)。

【禁忌】

对培美曲塞或该制剂中的任何其它成份过敏的患者, 禁忌使用培美曲塞。

禁忌母乳喂养 (参见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

禁忌同时接种黄热病疫苗 (参见【药物相互作用】)。

【注意事项】

需要补充叶酸和维生素 B₁₂

为减少与治疗相关的毒性, 必须指导接受培美曲塞治疗的患者补充叶酸和维生素 B₁₂ 作为预防措施 (见【用法用量】)。预先给予叶酸和维生素 B₁₂ 后的患者, 报告的毒性

较低，3/4 级血液学毒性和非血液学毒性降低如嗜中性粒细胞减少症、发热性嗜中性粒细胞减少症和伴 3/4 级嗜中性粒细胞减少性感染。

补充皮质类固醇

未接受皮质类固醇前驱治疗的患者中曾经报告皮肤反应。地塞米松（或同等药物）预服给药可以降低皮肤反应发生率和严重程度（见【用法用量】）。

骨髓抑制

培美曲塞可以抑制骨髓，表现为嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血（或全血细胞减少症）（见【不良反应】）；骨髓抑制通常为剂量限制性毒性。治疗期间应当监测患者是否发生骨髓抑制，在绝对嗜中性粒细胞计数（ANC）恢复到 ≥ 1500 个细胞/ mm^3 和血小板恢复到 $\geq 100,000$ 个细胞/ mm^3 之前，不应当给予患者培美曲塞治疗。应根据前一个周期中的最低绝对中性粒细胞（ANC）、血小板计数和最严重的非血液学毒性来确定后续周期的剂量调整（见【用法用量】）。

肾功能下降

因试验中肌酐清除率 $<45\text{mL/min}$ 的患者数量有限，无法得出剂量建议。因此，肌酐清除率 $<45\text{mL/min}$ 的患者不推荐接受培美曲塞（见【用法用量】）。

使用培美曲塞单药或与其它化疗药物联合治疗，曾经报告过严重肾脏事件，包括急性肾衰。许多发生这些事件的患者有出现肾脏事件的潜在风险因素，包括脱水或原有的高血压或糖尿病。在上市后使用培美曲塞单药或与其他化疗药物联用的患者中，同样有报告肾源性尿崩症和肾小管坏死。大部分在停止培美曲塞给药后得到控制。应定期监测患者是否出现急性肾小管坏死、肾功能减退和肾源性尿崩症的体征和症状（如高钠血症）。

在轻-中度肾功能不全患者中与非甾体类抗炎药合用

对于轻-中度肾功能不全患者（肌酐清除率 $45\sim 79\text{mL/min}$ ），在培美曲塞给药前 2 天内、给药当天和给药后 2 天，应当避免服用非甾体抗炎药（NSAIDs）如布洛芬和阿司匹林（ $>1.3\text{g/天}$ ）。轻至中度肾功能不全患者在培美曲塞给药前至少 5 天内、给药当天和给药后至少 2 天应当避免服用消除半衰期长的 NSAIDs（见【药物相互作用】）。

生育

有生育可能性的女性患者在培美曲塞治疗期间必须采取有效的避孕措施。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

培美曲塞有遗传毒性。建议性成熟的男性在治疗期间以及此后 6 个月内不要生育。建议采用避孕措施或禁欲。由于培美曲塞治疗可能导致不可逆性不育，建议男性在开始治疗前咨询精子保存事宜。

其它

第三间隙积液，例如胸水或腹水，对培美曲塞的影响还不完全清楚。采用培美曲塞治疗伴有稳定第三间隙积液的 31 位实体瘤患者的一项 2 期研究显示，与无第三间隙积液收集的患者相比，培美曲塞剂量标准化的血浆浓度或清除率没有差异。因此培美曲塞治疗前应当考虑引流第三间隙积液，但也可能并不需要。

由于培美曲塞与顺铂联合给药的胃肠道毒性，曾经观察到重度脱水。因此，患者在接受治疗前和/或治疗后应当接受充分的止吐以及适宜的水化治疗。

培美曲塞临床试验期间很少报告严重的心血管事件，包括心肌梗死和脑血管事件，通常是在与另一种细胞毒药物联合给药时出现。报告这些事件的大多数患者存在已有的心血管风险因素。

癌症患者中免疫抑制状态很常见。因此，不建议同时接种减毒活疫苗（见【禁忌】和【药物相互作用】）。

在培美曲塞治疗前、治疗期间或治疗后接受放射治疗的患者中，曾经报告过放射性肺炎的病例。应特别注意这些患者，使用其他放疗增敏药物时应当谨慎。在几周或几年前接受放射治疗的患者中曾经报告过放射治疗回忆反应的病例。

本品 100mg 每瓶含不少于 1mmol（23mg，以游离钠计算）的钠，本品 500mg 每瓶含约 54mg 钠，限钠饮食患者应该注意这点。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

没有关于妊娠女性使用培美曲塞的数据，但怀疑培美曲塞与其它抗代谢药物一样，在妊娠期间给药能导致严重的新生儿缺陷。动物试验证明有生殖毒性（见【药理毒理】）。培美曲塞不应当在妊娠期间使用，除非在慎重考虑母亲的需要和对胎儿的风险后明确需要（见【注意事项】）。

哺乳期妇女

尚不清楚培美曲塞是否能从乳汁中分泌，不排除可能会对哺乳婴儿产生不良反应。在培美曲塞治疗期间和末次给药后一周内必须停止哺乳。（见【禁忌】）

【儿童用药】

尚未确定培美曲塞在恶性胸膜间皮瘤和非小细胞肺癌儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在临床试验中，与年龄小于 65 岁的患者相比，没有迹象表明 65 岁或 65 岁以上的患者发生不良事件的风险增加。除对所有患者给予的减量建议外，不需要在 65 岁或以上患者中减少剂量（见【用法用量】）。

【药物相互作用】

非甾体类抗炎药（NSAIDs）

在肾功能正常的患者中（肌酐清除率 $\geq 80\text{mL/min}$ ），高剂量的非甾体抗炎药（NSAIDs，例如布洛芬 $> 1600\text{mg/天}$ ）和较高剂量的阿司匹林（ $\geq 1.3\text{g/天}$ ）可能降低培美曲塞的清除，增加培美曲塞不良事件的发生率。因而，在肾功能正常的患者中（肌酐清除率 $\geq 80\text{mL/min}$ ），较高剂量的 NSAIDs 或阿司匹林与培美曲塞同时给药应当谨慎。

轻中度肾功能不全患者（肌酐清除率 $\geq 45\text{--}79\text{mL/min}$ ），在接受培美曲塞给药前 2 天、给药当天和给药后 2 天中，应当避免培美曲塞与较高剂量的 NSAIDs（例如布洛芬）或阿司匹林同时给药。

因为没有培美曲塞与半衰期较长的 NSAIDs（如吡罗昔康或罗非昔布）潜在相互作用的数据，正在使用此类 NSAIDs 的轻中度肾功能不全患者应在培美曲塞给药前至少 5 天、给药当天和给药后 2 天中断 NSAIDs 给药。如果必须进行 NSAIDs 伴随给药，应对患者进行密切的毒性监测，尤其是骨髓抑制和胃肠道毒性。

肾毒性药物

培美曲塞主要以原形药物经肾脏清除，主要通过肾小管分泌清除，较小程度上通过肾小球过滤。伴随使用肾毒性药物（如氨基糖苷、髓袢利尿剂、铂类化合物、环孢菌素）可能会导致培美曲塞清除延迟。同时给予由肾小管排泄的其它药物（例如丙磺舒、青霉

素)也可能导致培美曲塞的清除延迟。当这些药物与培美曲塞联合给药时应当谨慎。如有必要,应当密切监测肌酐清除率。

经细胞色素 P450 酶代谢的药物

培美曲塞的肝脏代谢有限。来自体外人肝脏微粒体试验的结果表明,培美曲塞对通过 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP1A2 代谢药物的代谢清除不会产生有临床意义的抑制。

所有细胞毒药物的常见相互作用

由于癌症患者中血栓形成的风险增加,所以经常会使用抗凝治疗。决定使用口服抗凝药物治疗的患者,由于疾病期间个体的抗凝状态可变性很高,并且口服抗凝药和抗癌化疗之间可能存在相互作用,所以需要增加 INR (国际标准化比值)的监测频率。

减毒活疫苗

癌症患者中免疫抑制状态较常见,因此,除了禁忌使用的黄热病疫苗外,不建议同时接种减毒活疫苗,可能有致命的全身性疾病风险。在潜在疾病已引起免疫抑制的患者中,风险会增加。如有灭活疫苗应使用灭活疫苗(如脊髓灰质炎)。

【药物过量】

培美曲塞过量报告的症状包括嗜中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、粘膜炎、多发性感觉神经病变和皮疹。药物过量的预期并发症包括骨髓抑制,可表现为嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血。此外,也可见到伴或不伴发热的感染、腹泻和/或粘膜炎。发生疑似药物过量时,患者应进行血细胞计数监测,必要时应接受支持治疗。在处理培美曲塞用药过量时应考虑使用亚叶酸钙/叶酸。

【临床试验】

非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)

联合信迪利单抗和铂类用于一线治疗

ORIENT-11 (NCT03607539) 研究为一项评估信迪利单抗或安慰剂联合培美曲塞和铂类用于晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌一线治疗有效性和安全性的随机、双盲、III 期临床试验。入组不考虑程序性细胞死亡-配体 1 (PD-L1) 肿瘤表达状态的,未经系统性抗肿瘤治疗的不能手术且不能接受根治性同步放化疗的局部晚期 (IIIB / IIIC 期)、

转移性或复发性（IV 期）非鳞状非小细胞肺癌患者，根据 RECIST v1.1 标准证实至少有一个可测量病灶。本研究排除了 EGFR 基因敏感突变、ALK 基因重排、ECOG PS 评分 ≥ 2 分、有症状的中枢神经系统转移、间质性肺疾病、自身免疫性疾病的患者。按性别（男性与女性）、铂类选择（顺铂与卡铂）和肿瘤 PD-L1 状态（肿瘤比例评分（TPS） $<1\%$ 与 TPS $\geq 1\%$ ）对随机分组进行分层。患者随机（2:1）接受以下治疗方案之一：

- 在每 21 天周期的第 1 天静脉注射培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 联合信迪利单抗 200mg 和顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 或卡铂 AUC $5\text{ mg}/\text{mL}/\text{min}$ ，持续治疗 4 个周期，然后使用信迪利单抗 200mg 和培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 每 3 周静脉注射 1 次。在第 1 天信迪利单抗给药后和铂类前给予培美曲塞。
- 在每个 21 天周期的第 1 天静脉注射安慰剂联合培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 和顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 或卡铂 AUC $5\text{mg}/\text{mL}/\text{min}$ ，持续治疗 4 个周期，然后使用安慰剂和培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 每 3 周静脉注射一次。

培美曲塞持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性。安慰剂联合培美曲塞和铂类组受试者证实影像学疾病进展后根据研究者判断和受试者意愿，有条件交叉接受信迪利单抗单药治疗。

在第 6 周和第 12 周进行肿瘤评估，随后每 9 周进行一次评估，48 周以后每 12 周进行一次评估。

ORIENT-11 研究共入组 397 例患者。被随机分至培美曲塞、信迪利单抗和铂类组 266 例，安慰剂、培美曲塞和铂类组 131 例。基线特征为：中位年龄 61 岁（53.1% 的患者年龄 >60 岁）；76.3% 为男性，ECOG PS 评分为 0 或 1 分的患者比例分别为 27.7% 和 72.3%；90.9% 肿瘤分期 IV 期；PD-L1 TPS $<1\%$ 的患者占 32.5%；14.6% 患者存在脑转移；73.8% 患者接受卡铂治疗，26.2% 患者接受顺铂治疗。35 例患者接受疾病进展后交叉治疗。

主要研究终点是由独立影像学评审委员会（IRRC）根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）。疗效结果见表 12、图 1 和图 2。

表 12. ORIENT-11 研究有效性结果（意向治疗人群）

	培美曲塞+信迪利单抗+铂类 (N=266)	安慰剂+培美曲塞+铂类 (N=131)
无进展生存期 (PFS^a)		
事件数 (%)	112 (42.1%)	86 (65.6%)

	培美曲塞+信迪利单抗+铂类 (N=266)	安慰剂+培美曲塞+铂类 (N=131)
风险比 (95% CI)	0.482 (0.362, 0.643)	
p 值 ^{b f}	<0.00001	
中位数, 月 (95% CI) ^c	8.9 (7.1, 11.3)	5.0 (4.8, 6.2)
总生存期 (OS)		
事件数 (%)	87 (32.7%)	62 (47.3%)
风险比 (95% CI)	0.606 (0.437, 0.841)	
中位数 (月, 95% CI)	NR (NR, NR)	16.0 (11.4, NR)
p 值 ^{b f}	0.00250	
客观缓解率 (ORR) ^a		
ORR (% , 95% CI) ^d	51.9% (45.7, 58.0)	29.8% (22.1, 38.4)
完全缓解率 (%)	1.13%	0
部分缓解 (%)	50.8%	29.8%
p 值 ^{e f}	0.00003	
疾病控制率 (DCR) ^a		
DCR (% , 95% CI) ^d	86.8% (82.2, 90.7)	75.6% (67.3, 82.7)
p 值 ^{e f}	0.00551	
缓解持续时间 (DOR) ^a		
中位数 (% , 95% CI) [¶]	NR (7.98, NR)	5.52 (4.14, 10.94)

OS 数据基于更新分析结果（数据截止日期：2020 年 5 月 15 日），其他有效性数据基于期中分析结果（数据截止日期：2019 年 11 月 15 日）。截止更新分析，安慰剂联合化疗组共 53 例（40.5%）患者接受信迪利单抗单药交叉治疗。

^a 由 IRRC 根据 RECIST v1.1 评估

^b 采用分层对数秩检验方法计算 p 值，分层因素同随机化分层。

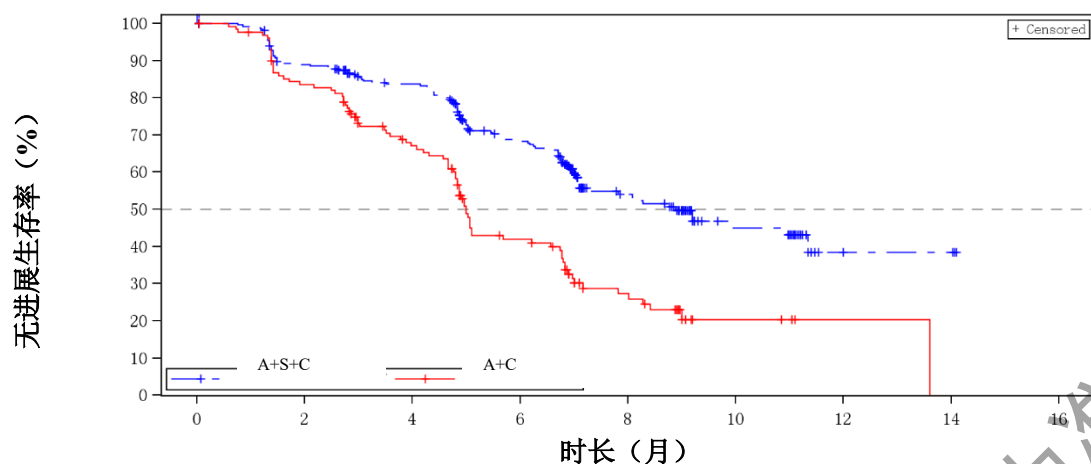
^c 采用忽略随机分层因素的 Kaplan-Meier 估计。

^d 采用二项分布计算每组的 ORR 值；采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。

^e 采用分层 Miettinen-Nurminen 方法计算 p 值。

^f 统计学名义检验结果，次要疗效指标的统计学检验未进行整体 I 类错误控制。

¶ 删失值用+表示。如果最小值或最大值来自于删失值，显示成 xx+。



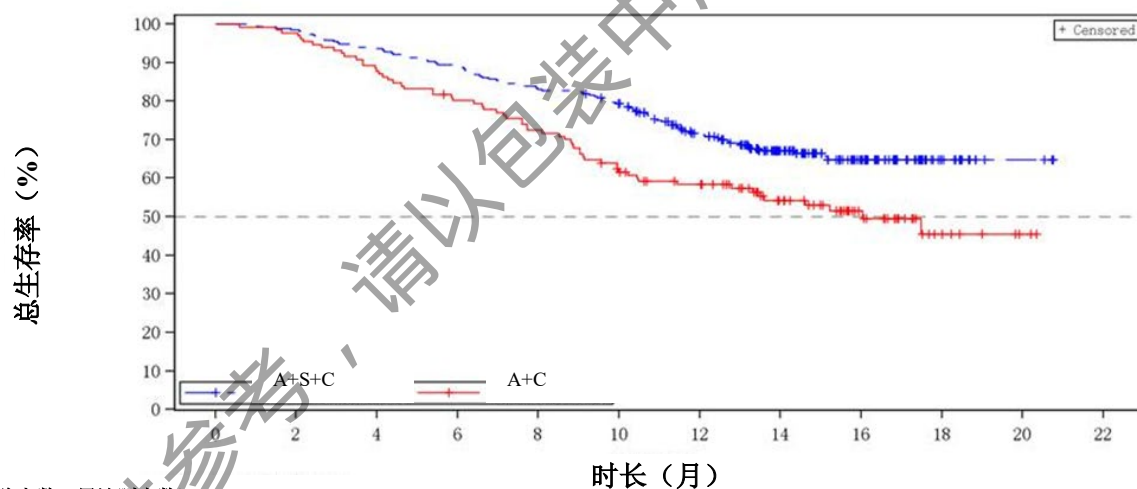
风险人数 (累计删失数)

A+S+C:	266 (0)	231 (6)	202 (22)	143 (46)	63 (101)	25 (131)	3 (151)	3 (151)	0 (154)
A+C:	131 (0)	106 (4)	77 (13)	42 (21)	19 (31)	4 (42)	1 (45)	0 (45)	

A+S+C=培美曲塞+信迪利单抗+铂类

A+C=培美曲塞+铂类+安慰剂

图 1. ORIENT-11 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线 (IRRC 评估, 意向治疗人群, 期中分析)



风险人数 (累计删失数)

A+S+C	266 (0)	262 (0)	249 (0)	237 (0)	221 (0)	208 (3)	167 (24)	109 (73)	60 (119)	15 (164)	3 (176)	0 (179)
A+C	131 (0)	128 (0)	115 (0)	104 (1)	94 (1)	78 (3)	69 (8)	47 (26)	26 (45)	8 (61)	2 (67)	0 (69)

A+S+C=培美曲塞+信迪利单抗+铂类

A+C=培美曲塞+铂类+安慰剂

图 2. ORIENT-11 研究中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线 (意向治疗人群, 更新分析)

联合帕博利珠单抗和铂类用于一线治疗

在一项多中心、随机、活性对照、双盲试验（KEYNOTE-189）中探讨了培美曲塞联合帕博利珠单抗和铂类的疗效，关键的入组标准是不考虑 PD-L1 肿瘤表达状态，转移性非鳞状非小细胞肺癌，既往未经全身性抗肿瘤治疗，并且 EGFR 突变阴性且 ALK 阴性的患者中进行。排除了两年内需要全身性治疗的自身免疫性疾病的患者或需接受免疫抑制治疗的患者；或者在过去 26 周内接受了超过 30 Gy 的胸部放疗的患者。按吸烟状态（从未与既往/当前）、铂类选择（顺铂与卡铂）和肿瘤 PD-L1 状态（TPS<1%[阴性]与 TPS≥1%）对随机分组进行分层。患者按照 2: 1 的比例被随机分配接受以下治疗方案之一：

- 在每个 21 天周期的第 1 天静脉注射培美曲塞 500mg/m² 联合帕博利珠单抗 200mg 和研究者选择的顺铂 75mg/m² 或卡铂 AUC 5mg/mL/min，持续治疗 4 个周期，然后使用帕博利珠单抗 200mg 和培美曲塞 500mg/m² 每 3 周静脉注射一次。在第 1 天帕博利珠单抗给药后和铂类前给予培美曲塞。
- 在每个 21 天周期的第 1 天静脉注射安慰剂联合培美曲塞 500mg/m² 和研究者选择的顺铂 75mg/m² 或卡铂 AUC 5mg/mL/min，持续治疗 4 个周期，然后使用安慰剂和培美曲塞 500 mg/m² 每 3 周静脉注射一次。

培美曲塞持续治疗至研究者根据 RECIST v1.1 定义确定疾病进展或发生不可接受的毒性。对于接受安慰剂加培美曲塞和铂类的患者，如果发生疾病进展，则可以接受帕博利珠单抗单药治疗。

在第 6 周和第 12 周进行肿瘤评估，随后每 9 周进行一次评估。主要疗效结局指标为根据 BICR RECIST v1.1 评估的 OS 和 PFS。其他疗效结局指标为由 BICR 根据 RECIST v1.1 评估的 ORR 和缓解持续时间。

共入组了 616 例患者，被随机分至培美曲塞、帕博利珠单抗和铂类组 410 例，安慰剂、培美曲塞和铂类组 206 例。研究人群的特征为：中位年龄为 64 岁（范围：34 至 84 岁）；49% 为 65 岁或以上；59% 为男性；94% 为白人，3% 为亚洲人；56% 的 ECOG 体能状态为 1；18% 有脑转移史。31% 的患者肿瘤 PD-L1 表达 TPS<1%。72% 的患者接受卡铂治疗，12% 的患者无吸烟史。安慰剂、培美曲塞和化疗组共有 85 例患者疾病进展后接受了抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体治疗。

该试验显示，与安慰剂、培美曲塞和铂类相比，随机分配接受培美曲塞联合帕博利珠单抗和铂类的患者的 OS 和 PFS 有统计学显著改善（见表 13 和图 3）。

表 13: KEYNOTE-189 的疗效结果

研究终点	培美曲塞+帕博利珠单抗+铂类 (N=410)	安慰剂+培美曲塞+铂类 (N=206)
总生存期（OS）		
发生该事件的患者数（%）	127（31%）	108（52%）
中位值（月）（95% CI）	未达到 （NA， NA）	11.3 （8.7， 15.1）
风险比 ^a （95% CI）	0.49（0.38， 0.64）	
p 值 ^b	<0.0001	
无进展生存期（PFS）		
发生该事件的患者数（%）	244（60%）	166（81%）
中位值（月）（95% CI）	8.8（7.6， 9.2）	4.9（4.7， 5.5）
风险比 ^a （95% CI）	0.52（0.43， 0.64）	
p 值 ^b	<0.0001	
客观缓解率（ORR）		
ORR ^c （95% CI）	48%（43， 53）	19%（14， 25）
完全缓解	0.5%	0.5%
部分缓解	47%	18%
p 值 ^d	<0.0001	
缓解持续时间		
中位值（月）（范围）	11.2（1.1， 18.0 +）	7.8（2.1 +， 16.4 +）

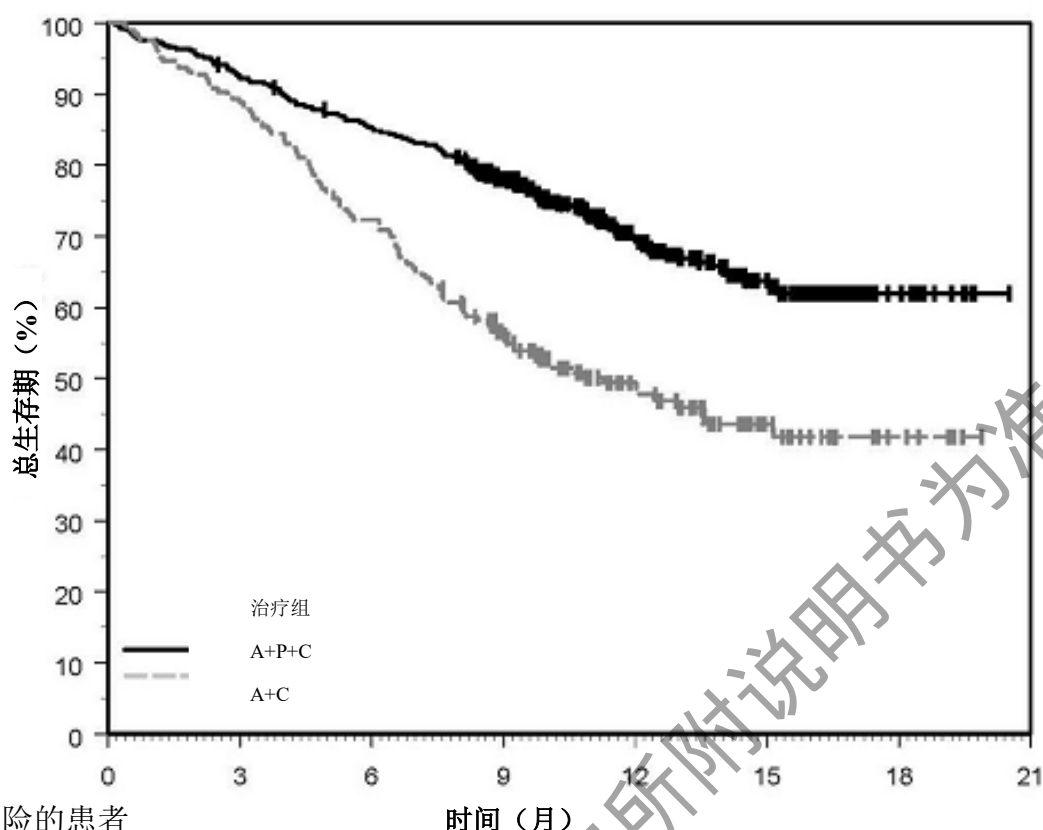
^a 基于分层的 Cox 比例风险模型。

^b 基于分层对数秩检验。

^c 基于最佳总体缓解率为确认的完全或部分缓解的患者。

^d 基于 Miettinen 和 Nurminen 方法对 PD-L1 状态、铂类和吸烟状态进行分层。

NA=不适用



存在风险的患者

	0	3	6	9	12	15	18	21
A+P+C:	410	377	347	278	163	71	18	0
A+C:	206	183	149	104	59	25	8	0

A+P+C=培美曲塞+帕博利珠单抗+铂类

A+C=培美曲塞+铂类+安慰剂

图 3: KEYNOTE-189 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

与顺铂联合用于一线治疗

国外临床研究 JMDB

在未接受过化疗的 1725 例 IIIb/IV 期非小细胞肺癌患者中，开展了一项多中心、随机、开放式研究 JMDB (NCT00087711)，对培美曲塞的有效性进行评价。患者被随机分至接受培美曲塞联合顺铂治疗或吉西他滨联合顺铂治疗。随机分组按东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG PS 0 vs. 1)、性别、疾病分期、病理学诊断 (组织病理学/细胞病理学)、脑转移史和研究中心分层。在每 21 天周期的第 1 日，在 10 分钟内通过静脉输液给予 500mg/m² 剂量的培美曲塞。在每个周期第 1 日培美曲塞给药大约 30 分钟后，通过静脉输液给予 75mg/m² 剂量的顺铂；在每 21 天周期的第 1 日和第 8 日给予 1250mg/m² 剂量的吉西他滨，在第 1 日吉西他滨给药大约 30 分钟后通过静脉输液给予 75mg/m² 剂量

的顺铂。治疗总计进行 6 个周期，两个治疗组的患者均接受了叶酸、维生素 B₁₂ 和地塞米松治疗（见【用法用量】）。主要疗效结局指标为总生存期。

共入组了 1725 名患者，其中 862 名患者被随机分至培美曲塞联合顺铂组，863 名患者被随机分至吉西他滨联合顺铂组。中位年龄为 61 岁（范围 26-83 岁），70%为男性，78%为白人，17%为亚洲人，2.9%为西班牙裔或拉丁裔，2.1%为黑人或非裔美国人，<1%为其他种族。在采集了 ECOG PS (n=1722) 和吸烟史 (n=1516) 的患者中，65%的 ECOG PS 为 1，36%的 ECOG PS 为 0，84%为吸烟者。对于肿瘤特征，73%患有非鳞状 NSCLC，27%患有鳞状 NSCLC；76%患有 IV 期疾病。在 1252 名非鳞状 NSCLC 组织学的患者中，68%诊断为腺癌，12%为大细胞组织学，20%为其他组织学亚型。

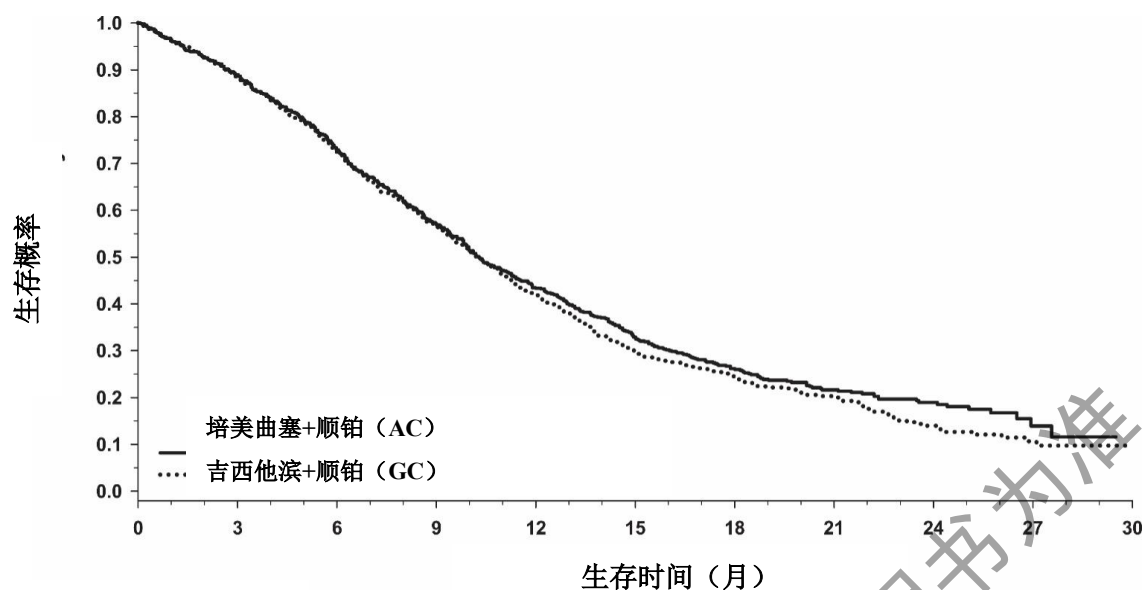
JMDB 研究的疗效结果展示于表 14 和图 4 中。

表 14：一线治疗：NSCLC 患者的有效性-ITT 人群 (JMDB 研究)

疗效参数	培美曲塞+顺铂 (N=862)	吉西他滨+顺铂 (N=863)
总生存期		
中位数（月） (95% CI)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
风险比（HR） ^{a, b} (95% CI)	0.94 (0.84-1.05)	
无进展生存期		
中位数（月） (95% CI)	4.8 (4.6-5.3)	5.1 (4.6-5.5)
风险比（HR） ^{a, b} (95% CI)	1.04 (0.94-1.15)	
总缓解率 (95% CI)	27.1% (24.2-30.1)	24.7% (21.8-27.6)

^a 未按多重比较进行校正。

^b 按性别、分期、诊断基础和体能状态校正。



存在风险的患者

AC	862	737	598	458	341	235	146	88	45	10	0
GC	863	731	590	456	327	209	139	78	34	14	0

图 4: JMDB 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

在评价 NSCLC 组织学对总生存的影响的预设分析中，观察到不同的组织学类型间总生存期具有临床意义的差异，结果显示见表 15 以及图 5 和图 6。不同组织学类型间培美曲塞的疗效差异表明培美曲塞对鳞状细胞癌缺乏疗效，在 JMEN 和 JMEI 研究中也观察到了这一情况。

表 15: JMDB 研究中各 NSCLC 组织学亚组的总生存期

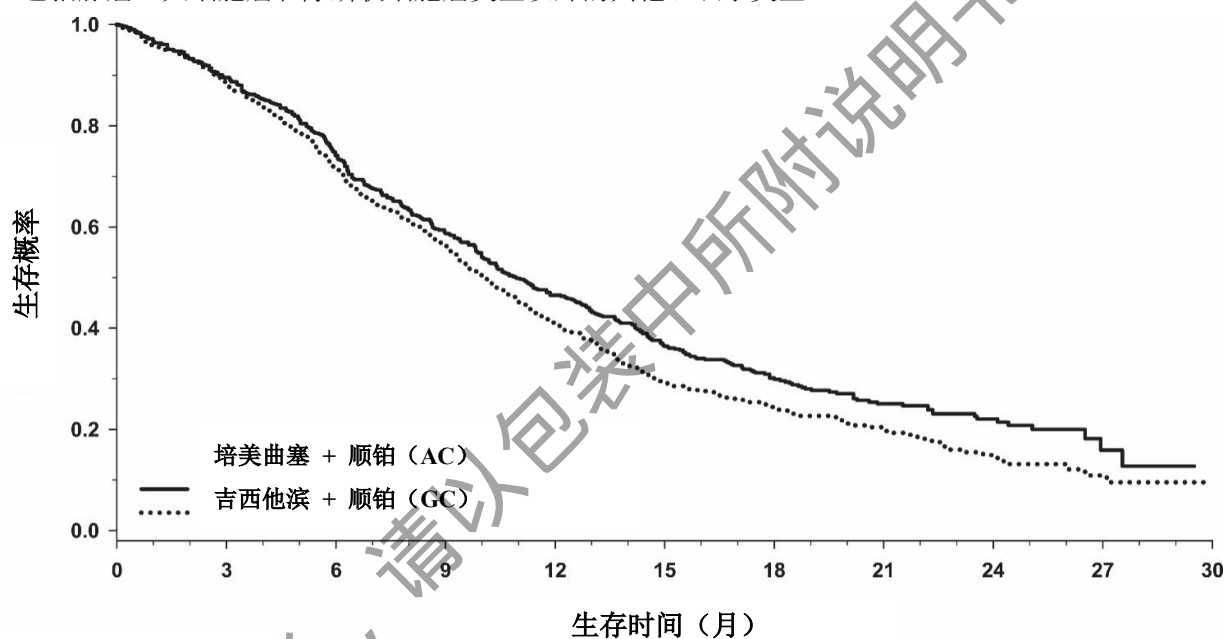
组织学亚组	培美曲塞+顺铂 (N=862)	吉西他滨+顺铂 (N=863)
非鳞状 NSCLC° (N=1252)		
中位数（月） (95% CI)	11.0 (10.1-12.5)	10.1 (9.3-10.9)
HR ^{a, b} (95% CI)	0.84 (0.74-0.96)	
腺癌 (N=847)		
中位数（月） (95% CI)	12.6 (10.7-13.6)	10.9 (10.2-11.9)
HR ^{a, b} (95% CI)	0.84 (0.71-0.99)	
大细胞癌 (N=153)		
中位数（月） (95% CI)	10.4 (8.6-14.1)	6.7 (5.5-9.0)
HR ^{a, b} (95% CI)	0.67 (0.48-0.96)	

其他 (N=252)		
中位数（月） (95% CI)	8.6 (6.8-10.2)	9.2 (8.1-10.6)
HR ^{a, b} (95% CI)	1.08 (0.81-1.45)	
鳞状细胞癌 (N=473)		
中位数（月） (95% CI)	9.4 (8.4-10.2)	10.8 (9.5-12.1)
HR ^{a, b} (95% CI)	1.23 (1.00-1.51)	

^a 未按多重比较进行校正。

^b 按 ECOG PS、性别、疾病分期、病理诊断基础（组织病理学/细胞病理学）校正。

^c 包括腺癌、大细胞癌和除鳞状细胞癌类型以外的其他组织学类型。



存在风险的患者

AC	618	533	437	341	264	188	118	72	37	8	0
GC	634	542	435	339	240	151	101	55	26	10	0

图 5. JMDB 研究中非鳞状 NSCLC 患者的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

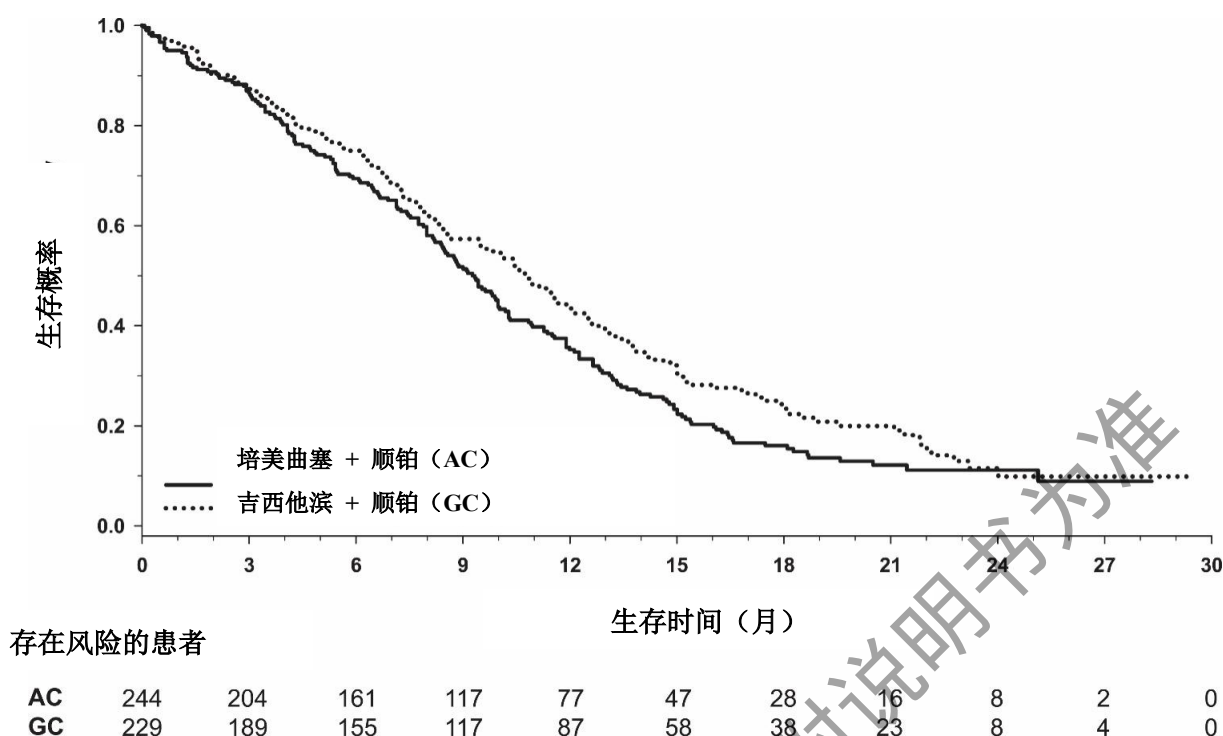


图 6: JMDB 研究中鳞状 NSCLC 患者的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

中国临床研究 JMIL

JMIL (NCT01005680) 是一项多中心、随机、开放式的 3 期研究，在中国 12 家研究中心进行。共有 256 例未接受过化疗的非鳞状 NSCLC 中国患者进入随机分组，接受培美曲塞+顺铂 (AC 组, n=126) 或吉西他滨+顺铂 (GC 组, n=130) 治疗。该研究的方案设计及两组用药方法及用量均与上述 JMDB 研究一致。两治疗组间基线人口统计学特征大致平衡，AC 组中 ≥ 65 岁的患者稍多于 GC 组 (分别为 27.8% vs. 16.9%)。

本研究纳入的中国患者和 JMDB 研究中纳入的 1252 例非鳞状细胞癌患者的合并数据集中，主要观察终点总生存期 (OS) 具有显著性差异，校正 HR=0.87 (95% CI: 0.77-0.98, $p=0.023$)。AC 组的中位 OS 长于 GC 组，11.76 (95% CI: 10.68-13.01) 个月 vs. 10.94 (95% CI: 10.15-11.79) 个月。

在仅包含 JMIL 研究的 256 例中国患者人群中，治疗组间 OS 和无进展生存期 (PFS) 无显著性差异。AC 组与 GC 组的中位 OS 值分别为 17.54 (95% CI: 13.34-22.67) 个月 vs. 15.51 (95% CI: 13.70-19.29) 个月，校正 HR=1.03 (95% CI: 0.77-1.39, $p=0.822$)。AC 组与 GC 组的中位 PFS 值分别为 5.88 (95% CI: 4.99-6.47) 个月 vs. 5.85 (95% CI: 5.59-6.41) 个月，校正 HR=1.06 (95% CI: 0.82-1.37, $p=0.640$)。两个治疗组在其他次要疗效终点包括肿瘤缓解率 (RR)、疾病控制率 (DCR) 上也没有显著差异。

药物相关 3/4 级毒性在 AC 组发生率显著更低(AC 组 43.2% vs GC 组 55.9%, $p=0.002$)。无 3/4 级药物相关毒性生存时间(从随机分组至出现 CTCAE 3/4 级毒性或死亡的时间)在 AC 组显著更长, AC 组为 5.85 (95% CI: 4.21–8.38) 个月, GC 组为 2.56 (95% CI: 1.68, 3.78) 个月, 校正 HR=0.78 (95% CI: 0.59 – 1.04, $p=0.097$)。

以铂类为基础不含培美曲塞的一线化疗后的维持治疗

全球临床研究 JMEN

在 4 个周期的含铂化疗方案治疗后没有进展的 663 例 IIIb/IV 期 NSCLC 患者中开展了一项多中心、随机 (2:1)、双盲、安慰剂对照研究 JMEN (NCT00102804), 对培美曲塞在以铂类为基础的一线化疗后作为维持治疗的有效性进行了评价。患者被随机分至每 21 天接受培美曲塞 500mg/m² 静脉给药或安慰剂静脉给药, 直至疾病进展或毒性不可耐受。两组患者均接受了叶酸、维生素 B₁₂ 和地塞米松治疗(见【用法用量】)。使用包括以下因素的最小化方法 [Pocock and Simon (1975)] 进行随机分组: 性别、ECOG PS (0 vs. 1)、一线化疗反应(完全或部分缓解 vs. 疾病稳定)、脑转移史(是 vs. 否)、一线化疗中的非铂类药物(多西他赛 vs. 吉西他滨 vs. 紫杉醇)和疾病分期(IIIb 期 vs. IV 期)。主要疗效指标为基于独立审核评估的无进展生存期和总生存期, 这两个指标均从 JMEN 研究的随机分组日期开始计算。

共入组 663 名患者, 其中 441 名被随机分至培美曲塞组, 222 名被随机分至安慰剂组。中位年龄为 61 岁(范围 26–83 岁); 73% 为男性; 65% 为白人, 32% 为亚洲人, 2.9% 为西班牙裔或拉丁裔, <2% 为其他种族; 60% 的 ECOG PS 为 1; 73% 目前吸烟或曾经吸烟。从开始以铂类为基础的化疗至随机分组的中位时间为 3.3 个月(范围 1.6 至 5.1 个月), 49% 的人群在接受一线以铂类为基础的化疗后达到部分或完全缓解。对于肿瘤特征, 81% 为 IV 期疾病, 73% 为非鳞状 NSCLC, 27% 为鳞状 NSCLC。在 481 名患有非鳞状 NSCLC 的患者中, 68% 为腺癌, 4% 为大细胞亚型, 28% 为其他组织学类型。

疗效结果可参见表 16 和图 7。

表 16: JMEN 研究的疗效结果

疗效参数	培美曲塞	安慰剂
总生存期	N=441	N=222
中位数 (月) (95% CI)	13.4 (11.9–15.9)	10.6 (8.7–12.0)
风险比 ^a (95% CI)	0.79 (0.65–0.95)	
P 值	p=0.012	
基于独立审核的无进展生存期	N=387	N=194
中位数 (月) (95% CI)	4.0 (3.1–4.4)	2.0 (1.5–2.8)
风险比 ^a (95% CI)	0.60 (0.49–0.73)	
P 值	p<0.00001	

^a 风险比按多重性进行校正，但未按分层变量进行校正。

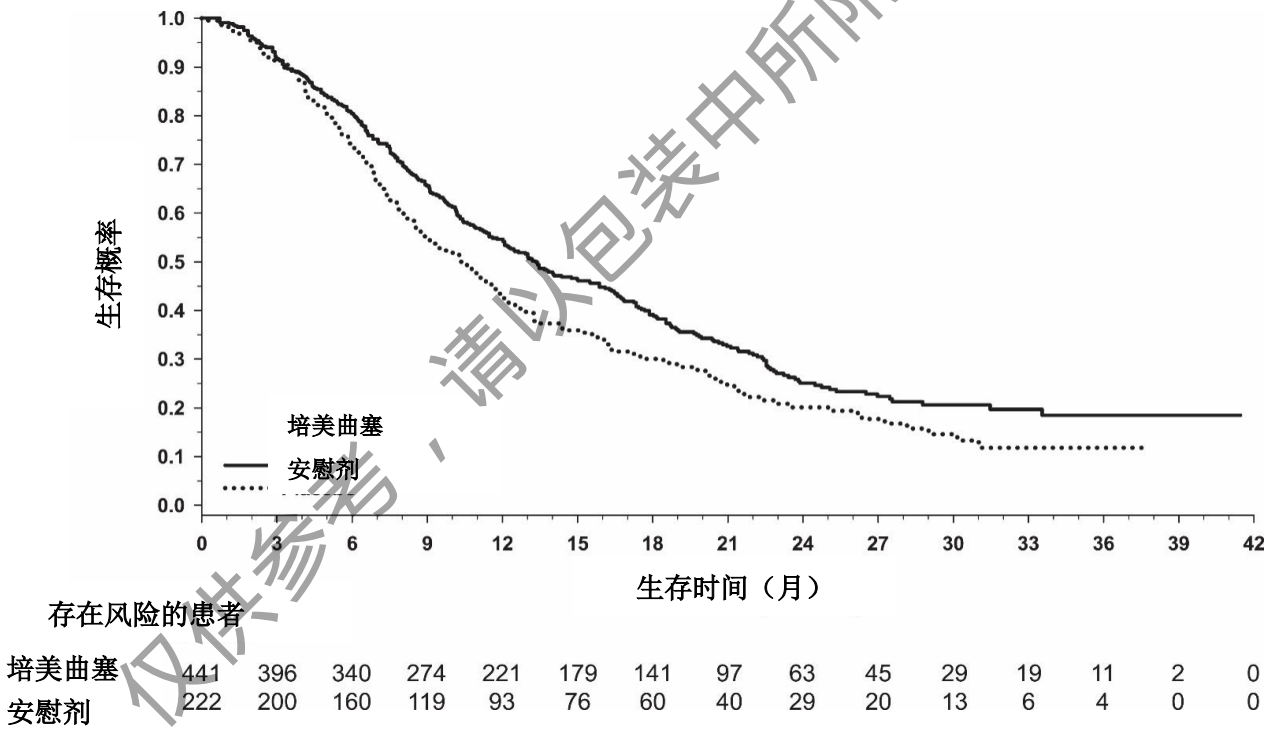


图 7: JMEN 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

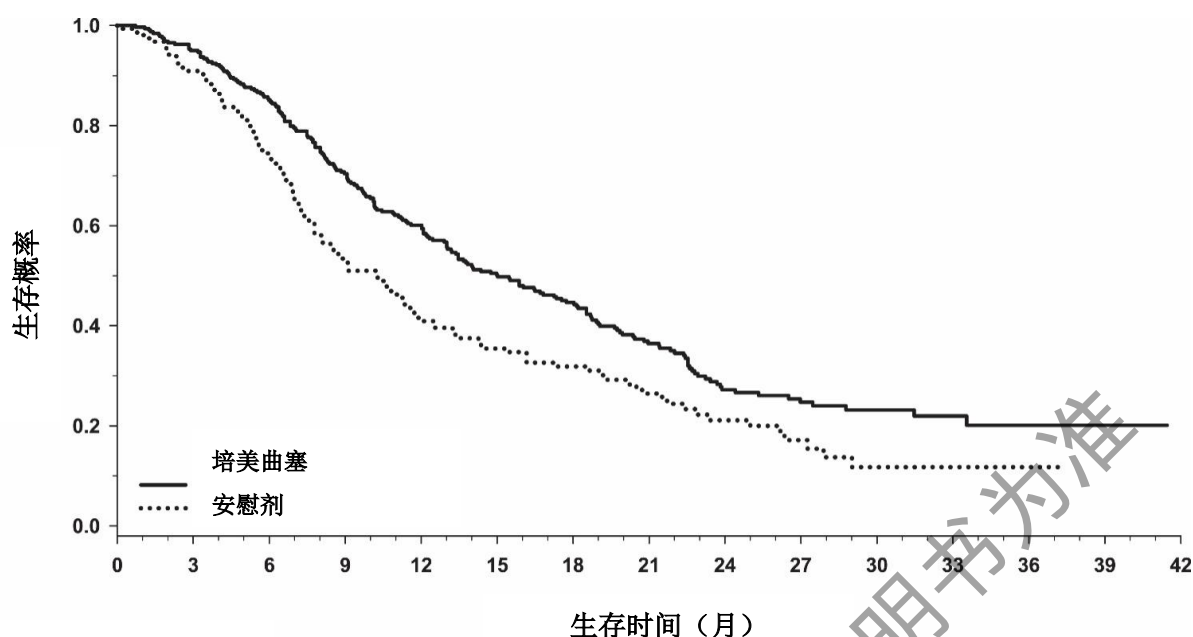
按 NSCLC 组织学类型进行的预设亚组分析的结果可参见表 17 以及图 8 和图 9。

表 17: JMEN 研究中各组织学类型亚组中的治疗效果

疗效参数	总生存期		基于独立审核的无进展生存期	
	培美曲塞 (N=441)	安慰剂 (N=222)	培美曲塞 (N=387)	安慰剂 (N=194)
非鳞状 NSCLC (n=481)				
中位数（月）	15.5	10.3	4.4	1.8
HR ^a (95% CI)	0.70 (0.56–0.88)		0.47 (0.37–0.60)	
腺癌 (n=328)				
中位数（月）	16.8	11.5	4.6	2.7
HR ^a (95% CI)	0.73 (0.56–0.96)		0.51 (0.38–0.68)	
大细胞癌 (n=20)				
中位数（月）	8.4	7.9	4.5	1.5
HR ^a (95% CI)	0.98 (0.36–2.65)		0.40 (0.12–1.29)	
其他 ^b (n=133)				
中位数（月）	11.3	7.7	4.1	1.6
HR ^a (95% CI)	0.61 (0.40–0.94)		0.44 (0.28–0.68)	
鳞状细胞 NSCLC (n=182)				
中位数（月）	9.9	10.8	2.4	2.5
HR ^a (95% CI)	1.07 (0.77–1.50)		1.03 (0.71–1.49)	

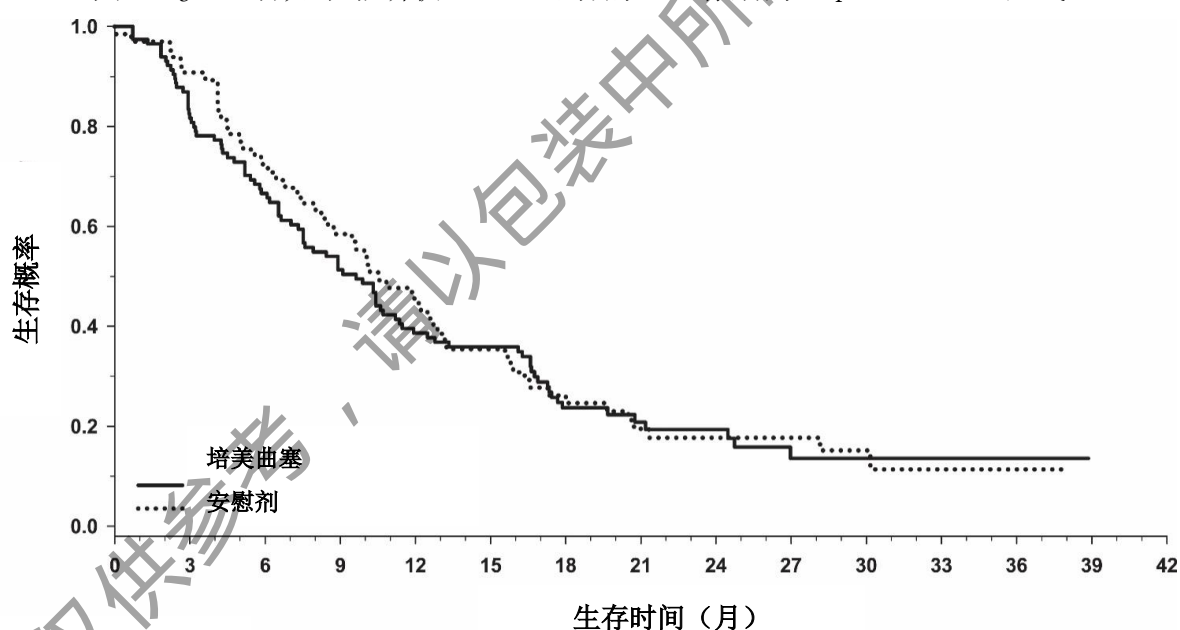
^a 风险比未按多重性进行校正。

^b 未明确指明为腺癌、大细胞癌或鳞状细胞癌的 NSCLC 初步诊断。



存在风险的患者															
培美曲塞	325	302	265	216	178	141	117	82	51	38	25	15	9	2	0
安慰剂	156	140	112	80	63	52	42	28	20	11	7	4	3	0	0

图 8: JMEN 研究中非鳞状 NSCLC 患者的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



存在风险的患者															
培美曲塞	116	94	75	58	43	38	24	15	12	7	4	4	2	0	0
安慰剂	66	60	48	39	30	24	18	12	9	9	6	2	1	0	0

图 9: JMEN 研究中鳞状 NSCLC 患者的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

JMEN 研究中国患者数据

在上述国际多中心临床研究 (JMEN) 中, 中国共有 8 个研究中心随机入组了 99 名患者, 其中 62 名患者接受了培美曲塞加最佳支持疗法, 37 名患者接受了安慰剂加最佳支持

疗法。对中国患者的亚组分析显示，中国患者在两个研究组间的基线疾病特征达到了较好的平衡。60.6%的患者ECOG PS评分为1，73.7%的患者处于疾病IV期，76.8%的患者接受过包括吉西他滨在内的含铂的诱导化疗。两组中主要组织学亚型均为腺癌（74.7%），其次是鳞状细胞癌（16.2%）。

一线化疗后接受培美曲塞维持治疗的患者的无进展生存期为3.0个月，与接受安慰剂维持治疗的患者（2.8个月）相比有改善（HR=0.68；95% CI：0.42-1.08，p=0.096）。组织学以非鳞状细胞癌为主的患者中，培美曲塞组与安慰剂组相比无进展生存期有显著的改善，分别为4.2个月和1.8个月（HR=0.59；95% CI：0.35-0.99，p=0.041）。组织学以非鳞状细胞癌为主的亚组中，中国患者的风险比（HR=0.59）与所有随机患者的风险比（HR=0.58）非常相似。以鳞状细胞癌为主的患者接受培美曲塞治疗后无进展生存期在数值上劣于安慰剂组，但没有显著的统计学差异，培美曲塞组1.5个月，安慰剂组3.0个月（HR=1.67；95%CI：0.53-5.24，p=0.368）。

一线化疗后，中位总生存期培美曲塞组为19.8个月，安慰剂组为16.0个月（HR=1.01；95% CI：0.62-1.65，p=0.976）。组织学以非鳞状细胞癌为主的患者中，中位总生存期培美曲塞组为22.5个月，安慰剂组为16.2个月（HR=0.79，95% CI：0.46-1.37，p=0.404）。组织学以鳞状细胞癌为主的患者中，培美曲塞组与安慰剂组的中位总生存期分别为6.2个月和13.2个月（HR=2.38；95% CI：0.63-9.06，p=0.190）。

两组都没有报告与研究药物相关的死亡，没有发生可能与研究药物相关的严重不良事件。有3名接受培美曲塞治疗的患者和1名接受安慰剂的患者报告过至少1例与药物相关的3/4级实验室毒性。没有患者因药物相关的不良事件而住院。有3名接受培美曲塞的患者和2名接受安慰剂的患者因非药物相关的不良事件而住院。两组中均没有患者接受输血。

培美曲塞联合铂类药物一线化疗后的维持治疗

国外临床研究 PARAMOUNT

在一项多中心、随机（2:1）、双盲、安慰剂对照的研究PARAMOUNT（NCT00789373）中，接受4个周期培美曲塞联合顺铂的一线治疗后达到完全缓解（CR）或部分缓解（PR）或病情稳定（SD）的局部晚期（IIIB期）或转移性（IV期）非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）

患者中，对一线化疗后培美曲塞作为维持治疗的有效性进行评价。患者需要 ECOG PS 为 0 或 1。患者被随机分至每 21 天接受培美曲塞 500mg/m² 静脉给药或安慰剂静脉给药，直至疾病出现进展。随机分组按培美曲塞联合顺铂诱导治疗的反应（CR 或 PR vs. SD）、疾病分期（IIIb 期 vs. IV 期）和 ECOG PS（0 vs. 1）分层。两个治疗组中的患者均接受了叶酸、维生素 B₁₂ 和地塞米松治疗。主要疗效指标为研究者评估的无进展生存期（PFS），另一个疗效指标为总生存期（OS）；PFS 和 OS 均从随机分组时开始计算。

共入组 539 名患者，其中 359 名患者被随机分至培美曲塞组，180 名患者被随机分至安慰剂组。中位年龄为 61 岁（范围 32 至 83 岁）；58% 为男性；95% 为白人，4.5% 为亚洲人，<1% 为黑人或非裔美国人；67% ECOG PS 为 1；78% 目前吸烟或曾经吸烟；43% 的人群在接受一线以铂类为基础的化疗后达到了部分或完全缓解。关于肿瘤特征，91% 患有 IV 期疾病，87% 为腺癌，7% 为大细胞亚型，6% 为其他组织学类型。

PARAMOUNT 研究的疗效结果可参见表 18 和图 10。

表 18：PARAMOUNT 研究的疗效结果

疗效参数	培美曲塞 (N=359)	安慰剂 (N=180)
总生存期		
中位数（月） (95% CI)	13.9 (12.8-16.0)	11.0 (10.0-12.5)
风险比（HR） ^a (95% CI)	0.78 (0.64-0.96)	
P 值	p=0.02	
无进展生存期 ^b		
中位数（月） (95% CI)	4.1 (3.2-4.6)	2.8 (2.6-3.1)
风险比（HR） ^a (95% CI)	0.62 (0.49-0.79)	
P 值	p<0.0001	

^a 风险比按多重性进行校正，但未按分层变量进行校正。

^b 基于研究者的评估。

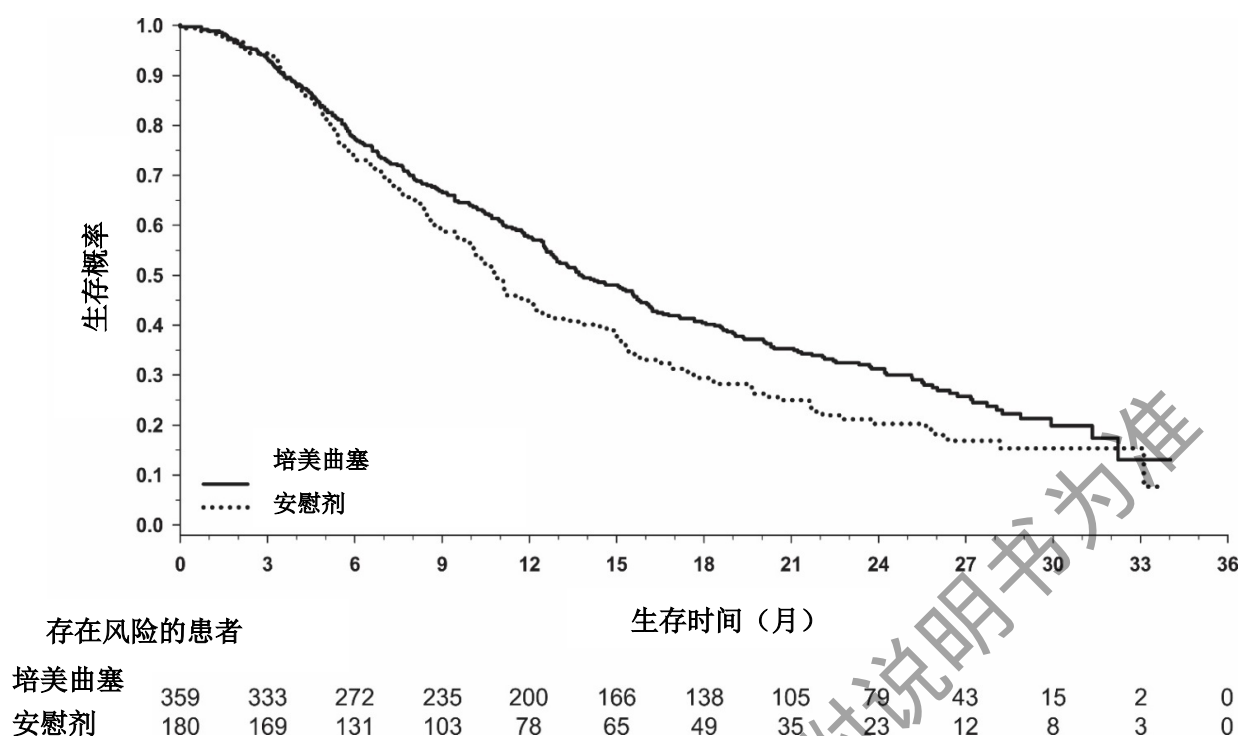


图 10: PARAMOUNT 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

既往化疗失败之后的二线治疗

国外临床研究 JMEI

JMEI 研究 (NCT00004881) 是一项在已接受既往一线化疗治疗晚期疾病后复发或进展的 III 期或 IV 期 NSCLC 患者中开展的多中心、随机 (1:1)、开放式的研究, 对培美曲塞的有效性进行了评价。培美曲塞剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉给药 10 分钟以上, 多西他赛剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$, 1 小时静脉输注。两种药物均是在每 21 天周期的第 1 天给药。接受培美曲塞治疗的所有患者还接受了叶酸和维生素 B_{12} 补充治疗。该研究设计的主要目的旨在证实培美曲塞治疗后的总生存期不劣于多西他赛, 次要目的为证明培美曲塞治疗后的总生存期优于多西他赛。

共入组 571 名患者, 其中 283 名患者被随机分至培美曲塞组, 288 名患者被随机分至多西他赛组。中位年龄为 58 岁 (范围 22 至 87 岁); 72% 为男性; 71% 为白人, 24% 为亚洲人, 2.8% 为黑人或非裔美国人, 1.8% 为西班牙裔或拉丁裔, <2% 为其他种族; 88% 的 ECOG PS 为 0 或 1。关于肿瘤特征, 75% 为 IV 期疾病; 53% 为腺癌, 30% 为鳞状细胞组织学, 8% 为大细胞组织学, 9% 为 NSCLC 的其他组织学亚型。

总体人群以及基于组织学亚型的亚组分析的疗效结果分别列于表 19 和表 20。JMEI 研究未发现意向治疗人群中的总生存期延长。在亚组分析中，没有证据表明对鳞状 NSCLC 患者的生存期有治疗效果；在 JMDB 和 JMEN 研究中也观察到对鳞状细胞组织学 NSCLC 患者缺乏治疗效果（见【临床试验】）。

表 119：JMEI 研究的疗效结果

疗效参数	培美曲塞 (N=283)	多西他赛 (N=288)
总生存期		
中位数（月） (95% CI)	8.3 (7.0–9.4)	7.9 (6.3–9.2)
风险比 ^a (95% CI)	0.99 (0.82–1.20)	
无进展生存期		
中位数（月） (95% CI)	2.9 (2.4–3.1)	2.9 (2.7–3.4)
风险比 ^a (95% CI)	0.97 (0.82–1.16)	
总缓解率 (95% CI)	8.5% (5.2–11.7)	8.3% (5.1–11.5)

^a 风险比未按多重性或分层变量进行校正。

表 20：JMEI 研究按组织学亚组进行的探索性疗效分析

组织学亚组	培美曲塞 (N=283)	多西他赛 (N=288)
非鳞状 NSCLC (N=399)		
中位数 (月) (95% CI)	9.3 (7.8–9.7)	8.0 (6.3–9.3)
HR ^a (95% CI)	0.89 (0.71–1.13)	
腺癌 (N=301)		
中位数 (月) (95% CI)	9.0 (7.6–9.6)	9.2 (7.5–11.3)
HR ^a (95% CI)	1.09 (0.83–1.44)	
大细胞 (N=47)		
中位数 (月) (95% CI)	12.8 (5.8–14.0)	4.5 (2.3–9.1)
HR ^a (95% CI)	0.38 (0.18–0.78)	
其他 ^b (N=51)		

中位数（月） (95% CI)	9.4 (6.0–10.1)	7.9 (4.0–8.9)
HR ^a (95% CI)	0.62 (0.32–1.23)	
鳞状 NSCLC (N=172)		
中位数（月） (95% CI)	6.2 (4.9–8.0)	7.4 (5.6–9.5)
HR ^a (95% CI)	1.32 (0.93–1.86)	

^a 风险比未按多重比较进行校正。

^b 未明确指明为腺癌、大细胞癌或鳞状细胞癌的 NSCLC 初步诊断。

中国临床研究 JMID

在既往接受过化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌中国患者中开展了一项III期临床研究 JMID (NCT00391274)，以比较培美曲塞和多西他赛的疗效和安全性。总计 211 名既往接受过化疗的患者随机入组接受培美曲塞（500mg/m²）或多西他赛（75mg/m²）治疗。治疗组之间的基线患者和疾病特征没有统计学显著性差异。结果见表 21：

表 21：JMID 研究中培美曲塞与多西他赛对局部晚期或转移性非小细胞肺癌 ITT 人群的

疗效

	JMID (N=211) (ITT)	
	培美曲塞 (n=107)	多西他赛 (n=104)
总生存期（月）		
中位值 (CI)	11.4 (8.6 – 13.4)	11.5 (8.9 – 15.2)
删失率 (%)	30/107 (28.0)	32/104 (30.8)
log rank p 值	0.9172	
无进展生存期（月）		
中位值 (CI)	2.8 (1.8 – 3.1)	3.1 (2.8 – 3.7)
删失率 (%)	25/107 (23.4)	39/104 (37.5)
log rank p 值	0.770	

全球临床研究 (JMEI) 和中国临床研究 (JMID) 的数据综合分析表明培美曲塞治疗组对比多西他赛治疗组的总生存期非劣效性没有达到。培美曲塞组的中位总生存期为 9.0 (95%CI: 7.8–9.6) 个月，多西他赛组的中位总生存期为 8.9 (95%CI: 7.8–9.7) 个月 (HR=1.01, 95%CI: 0.85–1.20, p= 0.887)。

JMID 研究中，对培美曲塞组总生存时间进行的组织学类型亚组分析显示，非鳞状细胞癌患者的中位总生存期 (11.7 个月) 比鳞状细胞癌患者的中位总生存期 (9.7 个月)

长 (HR=0.74, 95% CI: 0.45-1.21)。在中国患者分析中发现的这一趋势与全球临床试验 (具有统计学意义) 中结果一致。

在药物暴露和安全性上, 培美曲塞组与多西他赛组相比需要剂量调整的患者人数较少, 与药物相关的CTCAE 3级或4级不良事件的发生率培美曲塞组显著低于多西他赛组 ($p=0.003$)。培美曲塞组 (5例) 较西他赛组 (8例) 发生至少1例与研究药物相关的严重不良反应的人数要少。因严重不良反应而中止研究的患者培美曲塞组1例, 多西他赛组2例。8例因不良事件而停药的患者中, 培美曲塞组2例, 多西他赛组6例。生活质量采用肺癌症状评分量表 (LCSS) 进行评价, 显示培美曲塞组与多西他赛组相比有更多的患者感觉其症状稳定或改善。

间皮瘤

JMCH 研究

JMCH 研究 (NCT00005636) 是一项在既往未曾接受化疗的恶性胸膜间皮瘤 (MPM) 患者中开展的多中心、随机 (1:1)、单盲研究, 对培美曲塞的有效性进行了评价。患者 ($n=456$) 被随机分至在每 21 天周期的第 1 日接受培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 10 分钟静脉给药, 然后 30 分钟后顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 2 小时静脉给药, 或者在每 21 天周期的第 1 日接受顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 2 小时静脉给药; 治疗持续至疾病进展或毒性不可耐受。在随机分组和治疗 117 名患者后对研究进行了调整, 要求所有患者从首次培美曲塞给药前 1 至 3 周开始接受每日叶酸 $350\text{ }\mu\text{g}$ 至 $1000\text{ }\mu\text{g}$ 给药, 持续直至末次给药 1 至 3 周后, 从首次培美曲塞给药 1 至 3 周前接受维生素 B_{12} $1000\text{ }\mu\text{g}$ 肌肉注射, 之后每 9 周 1 次, 以及从每日培美曲塞给药前 1 日开始连续 3 天每日 2 次地塞米松 4mg 口服给药。随机分组按多个基线变量分层, 包括 KPS、组织学亚型 (上皮型、混合型、肉瘤样、其他) 和性别。主要疗效指标为总生存期, 其他疗效指标包括至疾病进展时间、总缓解率和缓解持续时间。

共有 448 名患者接受了至少 1 剂研究方案规定的治疗; 226 名患者被随机分组并接受了至少 1 剂培美曲塞联合顺铂治疗, 222 名患者被随机分组并接受了顺铂治疗。在接受了顺铂联合培美曲塞治疗的 226 名患者中, 74% 在研究治疗期间充分接受了叶酸和维生素 B_{12} 补充治疗, 14% 从未接受补充治疗, 12% 部分接受了补充治疗。在研究人群中, 中位年龄为 61 岁 (范围: 20 至 86 岁); 81% 为男性; 92% 为白人, 5% 为西班牙裔或拉

丁裔，3.1%为亚洲人，<1%为其他种族；54%的基线 KPS 评分为 90–100%，46%的基线 KPS 评分为 70–80%。关于肿瘤特征，46%为 IV 期疾病，31%为 III 期，15%为 II 期，7%为 I 期；68%的患者的间皮瘤组织学亚型为上皮型，16%为混合型，10%为肉瘤样，6%为其他组织学亚型。充分接受补充治疗的患者的基线人口学特征和肿瘤特征与总体研究人群相似。

JMCH 研究的疗效结果总结于表 22 和图 11。

表 22: JMCH 研究的疗效结果

疗效参数	所有接受随机分组和治疗的患者 (N=448)		充分接受补充治疗的患者 (N=331)	
	培美曲塞+顺铂 (N=226)	顺铂 (N=222)	培美曲塞+顺铂 (N=168)	顺铂 (N=163)
中位总生存期 (月)	12.1	9.3	13.3	10.0
(95% CI)	(10.0–14.4)	(7.8–10.7)	(11.4–14.9)	(8.4–11.9)
风险比 ^a	0.77		0.75	
对数秩 P 值	0.020		NA ^b	

^a 风险比未按分层变量进行校正。

^b 不是预设的分析。

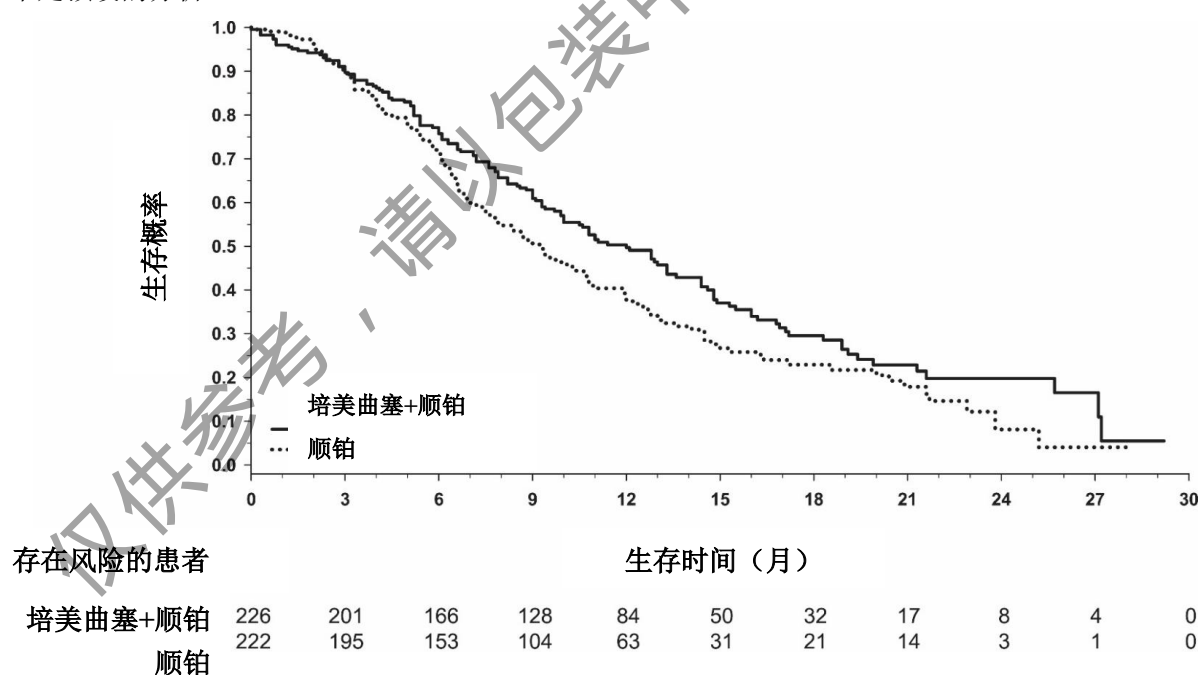


图 11: JMCH 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

根据前瞻性定义的标准（改良的西南肿瘤学组方法），培美曲塞加顺铂组的客观肿瘤缓解率高于单用顺铂组的客观肿瘤缓解率。培美曲塞加顺铂组与对照组相比，肺功能（用力肺活量）也有改善。

【药理毒理】

药理作用

培美曲塞是一种多靶点抗癌叶酸拮抗剂，通过破坏细胞复制所必须的关键的叶酸依赖性代谢过程，从而抑制细胞复制。体外研究显示，培美曲塞是通过抑制胸苷酸合成酶（TS）、二氢叶酸还原酶（DHFR）和甘氨酸胺核苷酸甲酰转移酶（GARFT）的活性发挥作用，这些酶都是胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸生物再合成的关键性叶酸依赖性酶。培美曲塞通过还原型叶酸载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白转运系统进入细胞。培美曲塞进入细胞后，在叶酰聚谷氨酸合成酶的作用下转化为聚谷氨酸形式。聚谷氨酸形式存留于细胞内成为 TS 和 GARFT 的更有效的抑制剂。聚谷氨酸化在肿瘤细胞内呈现时间和浓度依赖性过程，而在正常组织内程度相对较低。聚谷氨酸化代谢物在肿瘤细胞内的半衰期延长，从而延长药物在肿瘤细胞内的作用时间。

毒理研究

遗传毒性：培美曲塞小鼠体内微核试验结果为阳性，Ames 试验和中国仓鼠卵细胞体外染色体畸变试验的结果为阴性。

生殖毒性：

雄性小鼠腹腔注射培美曲塞 $\geq 0.1\text{mg/kg/天}$ （按体表面积计算，约为临床推荐剂量的 0.006 倍）可导致生育力下降、精子减少和睾丸萎缩。比格犬进静脉推注培美曲塞 9 个月后，可观察到睾丸变化（生精上皮变性/坏死），提示培美曲塞可能损害雄性生育能力。尚未研究对雌性生育能力的影响。

培美曲塞对小鼠具有致畸性。妊娠小鼠于器官形成期每日静脉注射培美曲塞（按体表面积计算，约为人用剂量 500mg/m^2 的 0.03 倍）可增加胎仔畸形的发生率（腭裂、吐舌、肾脏增大或畸形、腰椎融合）。按体表面积计算，相当于或高于人用剂量（ 500mg/m^2 ）的 0.0012 倍剂量的培美曲塞可导致剂量依赖性的发育延迟增加（踝骨和头盖骨不完全骨化及胎仔重量降低）。

致癌性：尚未进行培美曲塞致癌性研究。

【药代动力学】

培美曲塞药代动力学评价在 426 例多种实体瘤的患者中进行，采用单药治疗，剂量为 $0.2\text{--}838\text{mg/m}^2$ ，静脉滴注 10 分钟以上。培美曲塞的稳态分布容积为 9L/m^2 。体外研究

显示，培美曲塞的血浆蛋白结合率约为 81%。不同程度的肾功能损害对结合率没有明显影响。培美曲塞的肝脏代谢有限。培美曲塞主要通过尿路排泄，在给药后的 24 小时内，70%-90%的培美曲塞以原药形式从尿中排出。体外研究表明，培美曲塞由 OAT3（有机阴离子转运蛋白 3）主动分泌。对于肾功能正常的患者（肌酐清除率为 90mL/min），培美曲塞总系统清除率为 91.8mL/min，血浆中的消除半衰期为 3.5 小时。患者间的清除率变异性不大，为 19.3%。随着剂量的增加，培美曲塞总全身暴露水平（AUC）和最大血浆浓度会成比例增加。在多个治疗周期中，培美曲塞的药代动力学保持一致。

根据群体药代动力学分析，年龄（26 至 80 岁）和性别对培美曲塞的全身暴露量无具有临床意义的影响。

培美曲塞的药代动力学性质不受顺铂同时给药的影响。口服叶酸和肌肉注射维生素 B₁₂ 补充治疗不影响培美曲塞的药代动力学。

在 22 名年龄 4 至 18 岁（平均年龄 12 岁）的患者中（13 名男性和 9 名女性）对剂量范围 400 至 2480mg/m² 的培美曲塞的单次给药药代动力学进行了评价。培美曲塞暴露量（AUC 和 C_{max}）似乎随着剂量的升高而成比例升高。儿科患者中平均清除率（2.30L/h/m²）和半衰期（2.3 小时）与成年患者相似。

【贮藏】

30℃以下室温保存。

重新溶解和输注溶液

按照规定方法配制的培美曲塞重新溶解和输注溶液不含抗菌防腐剂。在冷藏温度下，培美曲塞重新溶解和输注溶液的物理和化学性质可在 24 小时内保持稳定。从微生物生长角度考虑应立即使用。如果没有立即使用，使用者应对使用前的储存时间和条件负责：2℃-8℃的条件下不超过 24 小时。

【包装规格】

带有胶塞的 I 型玻璃瓶，1 瓶/盒

【有效期】 36 个月

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20210058

【进口药品注册证号】

H20140662, H20150445

【上市许可持有人】

Eli Lilly Nederland B.V.

地址: Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands

【生产企业】

生产厂: Vianex S.A. - Plant C

地址: 16th km Marathonos Avenue, Pallini Attiki, 15351 Greece

包装厂: Lilly France S.A.S.

地址: 2 rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France

【境内联系机构】

公司名称: 礼来(上海)管理有限公司

联系地址: 中国(上海)自由贸易试验区新灵路118号国际商贸大厦19层1903A室

电话号码: 4008282059