

Tp. HCM, ngày tháng năm 202

THÔNG TIN THUỐC

KEYTRUDA (Pembrolizumab)

Kính gửi: Giám đốc

Trưởng Phòng KHTH

Ban phụ trách các khoa/phòng điều trị

Khoa Dược kính gửi thông tin thuốc **KEYTRUDA (pembrolizumab)** để các Bác sĩ và Điều dưỡng xem xét và sử dụng trong điều trị.

Thuốc được sản xuất bởi công ty MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), Ireland.



Hoạt chất: Pembrolizumab

Dạng bào chế và hàm lượng:

- Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền: 100 mg/4mL

Thuốc **KHÔNG** được hưởng BHYT.

1. CHỈ ĐỊNH

Chỉ định trong huyết học

U lympho Hodgkin kinh điển (cHL)

- Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị cHL tái phát hoặc kháng trị.
- Điều trị cho bệnh nhân trẻ em bị cHL kháng trị hoặc tái phát sau ≥ 2 bước điều trị trước đó.

U lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát (PMBCL)

Đơn trị cho bệnh nhân người lớn và trẻ em bị PMBCL kháng trị hoặc tái phát sau ≥ 2 bước điều trị trước đó.

Không khuyến cáo cho bệnh nhân cần liệu pháp giảm tế bào u khẩn cấp.

Chỉ định ngoài huyết học:

U hắc bào ác tính (Melanoma): Điều trị đơn trị liệu cho bệnh nhân tiến triển (không thể cắt bỏ hoặc di căn) hoặc điều trị hỗ trợ sau cắt bỏ hạch.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ: Kết hợp hóa trị hoặc đơn trị liệu.

Ung thư biểu mô đường tiết niệu: Đơn trị ở bệnh nhân tiến triển sau hóa trị platin hoặc không đủ điều kiện dùng cisplatin.

Ung thư đầu và cổ: Kết hợp hóa trị hoặc đơn trị ở bệnh nhân tái phát hoặc di căn.

Ung thư dạ dày, đại - trực tràng, thực quản: Kết hợp hoặc đơn trị.

Ung thư cổ tử cung: Kết hợp hóa trị hoặc đơn trị ở bệnh nhân tái phát hoặc di căn với khối u có biểu hiện PD-L1.

Ung thư biểu mô tế bào gan : Đơn trị ở bệnh nhân đã được điều trị trước đó với sorafenib.

Ung thư vú bộ ba âm tính: Kết hợp hóa trị sau đó tiếp tục đơn trị ở giai đoạn sớm có nguy cơ cao hoặc kết hợp hóa trị ở giai đoạn tái phát/di căn với khối u có biểu hiện PD-L1.

Ung thư biểu mô tế bào thận: Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật hoặc kết hợp với lenvatinib trong giai đoạn tiến triển [1].

2. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

2.1 Liều dùng

U lympho Hodgkin kinh điển (cHL), u lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát

(PMBCL): Đơn trị cho đến khi tiến triển bệnh, độc tính không thể chấp nhận được hoặc lên đến 24 tháng:

- Người lớn: 200 mg mỗi 3 tuần hoặc 400 mg mỗi 6 tuần.
- Trẻ em: 2 mg/kg (tối đa 200 mg) mỗi 3 tuần [1].

Chỉnh liều

Suy thận: Pembrolizumab được dung nạp tốt ở bệnh nhân suy thận, bao gồm cả những bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73 m² cần điều trị thay thế thận, với tỷ lệ thấp các độc tính cấp độ ≥ 3 hoặc độc tính giới hạn điều trị [5]. Các biến cố bất lợi trên thận **liên quan đến miễn dịch** đã được ghi nhận khi điều trị bằng pembrolizumab (Xem phần 6. *Phản ứng bất lợi và thận trọng*).

GFR (mL/phút/1,73 m²)	Liều Pembrolizumab
≥ 60	Liều đầy đủ
45 - 59	Liều đầy đủ
30 - 44	Liều đầy đủ
15 - 29	Liều đầy đủ
< 15 (không có thay thế thận)	Liều đầy đủ
Liệu pháp thay thế thận	Tham khảo ý kiến của đội ngũ đa chuyên khoa gồm ung thư/huyết học cùng với chuyên khoa thận và/hoặc dược lâm sàng để quản lý liều dùng.
Khuyến cáo đo chức năng thận nền, điện giải và xét nghiệm nước tiểu trước khi bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình sử dụng pembrolizumab để theo dõi các biến cố bất lợi trên thận liên quan đến miễn dịch . Đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (ví dụ: sử dụng đồng thời thuốc gây độc thận, liệu pháp kết hợp chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, mất nước, tăng huyết áp từ trước).	

Suy gan trước điều trị: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ/trung bình và suy gan nhẹ. Thuốc chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan trung bình/nặng [1].

Chỉnh liều khi phản ứng bất lợi: Không có khuyến cáo giảm liều, ngưng dùng tạm thời hoặc vĩnh viễn (Xem phần 6. *Phản ứng bất lợi và thận trọng*).

2.2 Cách dùng

Chuẩn bị thuốc

Trước khi pha loãng, có thể để lọ dung dịch thuốc ra khỏi tủ lạnh (nhiệt độ bằng hoặc dưới 25°C) cho đến 24 giờ.

Kiểm tra cảm quan: dung dịch trong suốt đến hơi trắng đục, không màu đến vàng nhạt.

Rút lượng dung dịch tiêm truyền cần dùng đến 4 ml (100 mg) và chuyển vào chai dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose (dextrose) 5% để được nồng độ trong khoảng 1 đến 10 mg/mL, đảo nhẹ nhàng túi dịch truyền [1].

Thực hiện thuốc

Phải sử dụng bộ lọc có độ liên kết protein thấp (0,2 - 5 micron).

Gắn thêm một đường truyền tĩnh mạch thứ hai bằng đầu nối Luer lock càng gần vị trí tiêm càng tốt, có thể cần thiết trong trường hợp xảy ra phản ứng quá mẫn.

Truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Theo dõi các phản ứng liên quan đến truyền dịch.

Rửa đường truyền bằng 50 mL natri clorid 0,9%.

Không dùng chung đường truyền với các thuốc khác [1, 2].

2.3 Thông tin lâm sàng

Mức độ gây nôn	Nguy cơ gây nôn tối thiểu. Không cần dùng thuốc chống nôn dự phòng trừ khi bệnh nhân có tiền sử buồn nôn/nôn. Nếu có triệu chứng, cân nhắc sử dụng phác đồ chống nôn mức thấp.
Biến chứng sau ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT)	Sau khi ngừng pembrolizumab, bệnh nhân dị ghép tế bào gốc có thể gặp biến chứng miễn dịch nghiêm trọng (một số trường hợp tử vong), bao gồm bệnh ghép chống chủ (GVHD) và hội chứng tắc nghẽn tĩnh mạch gan (SOS).
Khảo sát mức nền (baseline)	Cần nhắc thực hiện điện tâm đồ (ECG) và troponin trước điều trị, đặc biệt nếu có yếu tố nguy cơ. Cần nhắc xét nghiệm nước tiểu ở bệnh nhân có nguy cơ tổn thương thận miễn dịch.
Xét nghiệm máu	- Trước điều trị: FBC, EUC, eGFR, LFTs, serum cortisol, TFTs and BSL. - Trong điều trị: FBC, EUC, eGFR, LFTs và BSL trước mỗi chu kỳ. Kiểm tra TFTs và cortisol mỗi 4-6 tuần trong điều trị, mỗi 12 tuần sau khi ngừng điều trị. Đo amylase/lipase nếu có triệu chứng viêm tụy.
Viêm gan và HIV	Nên xét nghiệm viêm gan B, C và HIV trước khi điều trị. Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có thể gây viêm gan tự miễn và cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử nhiễm virus mạn tính.
Tiêm chủng	Không khuyến cáo sử dụng vắc xin sống trong quá trình điều trị. Cần thận trọng với vắc xin bất hoạt, đặc biệt là vắc xin cúm.

3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

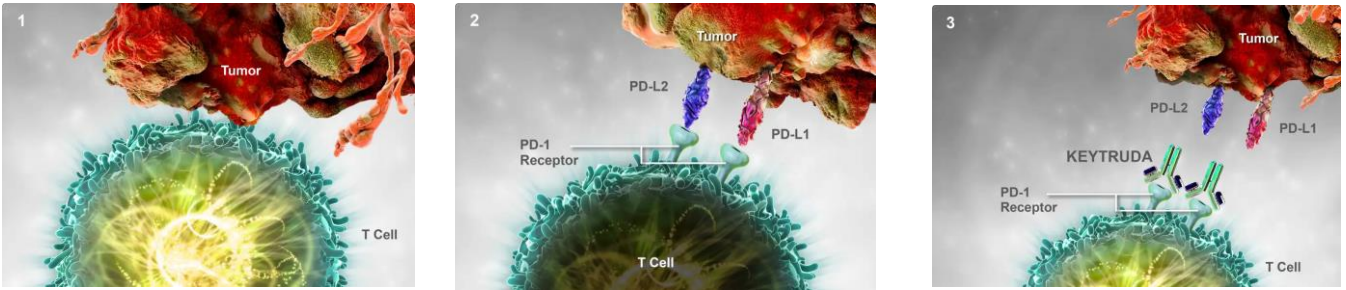
Chống chỉ định sử dụng KEYTRUDA ở bệnh nhân quá mẫn với pembrolizumab hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc [1].

4. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LỰC

Nhóm dược lý: Kháng thể đơn dòng kháng PD-1; chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng IgG4 kháng PD-1 được nhân hóa (humanized), bao gồm một **vùng biến đổi** (Variable Region - Fab) từ kháng thể kháng PD-1 của *chuột* được ghép vào **vùng hằng định** (Constant Region – Fc) của phân tử IgG4 của *người*. Do có ái lực thấp với C1q và FcγR, IgG4 chỉ kích hoạt yếu các cơ chế độc tế bào qua trung gian bổ thể (CDC) và độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) [1, 3].

Pembrolizumab gắn vào thụ thể PD-1, cản trở sự gắn kết PD-1 của tế bào lympho T với PD-L1 và PD-L2 của tế bào ung thư, giúp khôi phục phản ứng miễn dịch [1].



Phản ứng miễn dịch bình thường

Khi hoạt động đúng cách, tế bào T được kích hoạt và có thể tấn công tế bào khối u.

Khối u bất hoạt tế bào T

Một số khối u có thể né tránh hệ miễn dịch. Các ligand PD-L1 và PD-L2 trên khối u có thể gắn với thụ thể PD-1 trên tế bào T, làm bất hoạt tế bào T.

KEYTRUDA tái kích hoạt tế bào T

KEYTRUDA gắn vào thụ thể PD-1 và ngăn chặn sự tương tác của nó với PD-L1 và PD-L2.

Nguồn: <https://www.keytrudahcp.com/resources/mechanism-of-action/>

5. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG

Phân bố: Thể tích phân bố (V) = 6 L, ít phân bố vào các mô.

Thải trừ: Pembrolizumab có khối lượng phân tử lớn (~ 149 kDa), do đó, không có khả năng trải qua quá trình lọc cầu thận hoặc bài tiết qua nước tiểu. Quá trình dị hóa protein qua hệ thống võng nội mô hoặc cơ chế phân bố qua đích là các cơ chế chính để loại bỏ pembrolizumab. Thời gian bán thải: 22 ngày. Độ thanh thải (Clearance):

- Liều đầu tiên: 252 mL/ngày.
- Trạng thái ổn định: 195 mL/ngày [1, 4, 5].

6. PHẢN ỨNG BẤT LỢI VÀ THẬN TRỌNG

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (được báo cáo ở $\geq 20\%$ bệnh nhân) ở KEYTRUDA đơn trị liệu: Mệt mỏi, đau cơ xương, phát ban, tiêu chảy, sốt, ho, chán ăn, ngứa, khó thở, táo bón, đau, đau bụng, buồn nôn, suy giáp [1].

Trong vài tháng đầu sau khi bắt đầu liệu pháp miễn dịch, một số bệnh nhân có thể gặp tình trạng bùng phát khối u thoáng qua (được gọi là "giả tiến triển", một phản ứng miễn dịch). Giả tiến triển là hiện tượng tăng kích thước thoáng qua của khối u hoặc xuất hiện tổn thương mới do đáp ứng miễn dịch, trước khi có sự thu nhỏ sau đó. Tình trạng này hiếm gặp (~5%) nhưng có thể bị nhầm lẫn với tiến triển bệnh. Do đó, không nên ngừng điều trị ngay lập tức, mà cần thực hiện chẩn đoán hình ảnh lại sau 4-6 tuần để xác định chính xác, đặc biệt khi bệnh nhân vẫn có đáp ứng lâm sàng tích cực.

Hiện tượng "radiation recall" (phản ứng viêm có thể xảy ra khi dùng một số loại thuốc chống ung thư sau khi xạ trị) đã được quan sát thấy khi sử dụng các chất ức chế PD-1. Do đó, cần cân nhắc thời điểm bắt đầu điều trị sau một liệu trình xạ trị kéo dài [2].

Điều chỉnh liều khuyến cáo đối với các phản ứng bất lợi [1, 2]

Phản ứng bất lợi	Mức độ nặng*	Điều chỉnh liều
Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch [xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]		
Viêm phổi	Độ 2	Ngưng dùng tạm thời†
	Độ 3 hoặc 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Viêm đại tràng	Độ 2 hoặc 3	Ngưng dùng tạm thời†
	Độ 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Viêm gan không có sự liên quan của khối u ở gan‡	AST hoặc ALT tăng hơn 3 - 8 lần ULN hoặc Bilirubin toàn phần tăng hơn 1,5 - 3 lần ULN	Ngưng dùng tạm thời†
	AST hoặc ALT tăng hơn 8 lần ULN hoặc Bilirubin toàn phần tăng hơn 3 lần ULN	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Viêm gan có sự liên quan của khối u ở gan‡	AST hoặc ALT ban đầu lớn hơn 1 - 3 lần ULN và tăng 5 - 10 lần ULN hoặc AST hoặc ALT ban đầu lớn hơn 3 - 5 lần ULN và tăng 8 - 10 lần ULN	Ngưng dùng tạm thời†
	ALT hoặc AST tăng hơn 10 lần ULN hoặc Bilirubin toàn phần tăng hơn 3 lần ULN	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Bệnh nội tiết	Độ 3 hoặc 4	Ngưng dùng tạm thời cho đến khi ổn định trên lâm sàng hoặc ngưng điều trị vĩnh viễn tùy thuộc vào mức độ nặng
Viêm thận có rối loạn chức năng thận	Creatinin máu tăng độ 2 hoặc 3	Ngưng dùng tạm thời†
	Creatinin máu tăng độ 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Tình trạng da tróc vảy	Nghi ngờ hội chứng Stevens Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) hoặc phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS)	Ngưng dùng tạm thời†
	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc hoặc phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân đã xác định	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Viêm cơ tim	Độ 2, 3 hoặc 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Độc tính thần kinh	Độ 2	Ngưng dùng tạm thời†
	Độ 3 hoặc 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn

Phản ứng bất lợi	Mức độ nặng*	Điều chỉnh liều
Độc tính về huyết học ở bệnh nhân bị u lympho Hodgkin kinh điển hoặc u lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát	Độ 4	Ngưng dùng tạm thời cho đến khi phục hồi về độ 0 hoặc 1
Các phản ứng bất lợi khác		
Phản ứng liên quan đến tiêm truyền	Độ 1 hoặc 2	Tạm ngưng hoặc làm chậm tốc độ tiêm truyền. Cân nhắc premedication bằng paracetamol và thuốc kháng histamin cho các liều tiếp theo.
	Độ 3 hoặc 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn
Độc tính thần kinh	Độ 2	Ngưng dùng tạm thời†
	Độ 3 hoặc 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn
<small>* Dựa trên Tiêu chuẩn Thuật ngữ chung về biến cố bất lợi (CTCAE), phiên bản 4.0 † Tiếp tục điều trị nếu bệnh nhân hồi phục hoàn toàn hoặc một phần (Độ 0-1) sau khi giảm liều corticosteroid. Ngưng vĩnh viễn nếu không hồi phục trong 12 tuần hoặc không thể giảm prednisone xuống ≤10 mg/ngày trong 12 tuần. ‡ Nếu AST và ALT thấp hơn hoặc bằng ULN lúc ban đầu, ngưng dùng tạm thời hoặc ngưng điều trị bằng KEYTRUDA vĩnh viễn dựa trên các khuyến cáo đối với viêm gan không có sự liên quan của gan</small>		

7. TƯƠNG TÁC THUỐC

Corticosteroid (Toàn thân): Có thể làm giảm hiệu quả điều trị của các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (liệu pháp kháng PD-1, PD-L1 và CTLA-4).

◇ Xử trí:

- Cân nhắc kỹ việc sử dụng corticosteroid ≥ 10 mg prednisone/ngày trong giai đoạn bắt đầu điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.
- Sử dụng corticosteroid để điều trị các phản ứng bất lợi liên quan đến miễn dịch.

◇ Mức độ rủi ro: D (Cân nhắc điều chỉnh liệu pháp điều trị) [4].

8. BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Tránh ánh sáng. Không để đông lạnh. Không lắc lọ thuốc.

Trước khi pha loãng, có thể để lọ thuốc bên ngoài tủ lạnh (nhiệt độ $\leq 25^{\circ}\text{C}$) trong vòng 24 giờ.

Nên sử dụng dung dịch pha loãng ngay sau khi pha. Nếu không sử dụng ngay, bảo quản dung dịch pha loãng trong 24 giờ ở 2°C đến 8°C. Thời gian lưu giữ 24 giờ này có thể bao gồm lên đến 6 giờ ở nhiệt độ phòng (bằng hoặc dưới 25°C). Phải để thuốc ra ngoài trở về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng cho bệnh nhân [1].

9. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc KEYTRUDA.
- [2] Clinical resource: Lymphoma Pembrolizumab (flat dosing), eviQ Cancer Treatments Online, Cancer Institute NSW, viewed 21 March 2025, <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/lymphoma/other-b-cell-lymphoma/3671-lymphoma-pembrolizumab-flat-dosing>.
- [3] Chen Y, Pei Y, Luo J, Huang Z, Yu J, Meng X. Looking for the Optimal PD-1/PD-L1 Inhibitor in Cancer Treatment: A Comparison in Basic Structure, Function, and Clinical Practice. *Front Immunol.* 2020 May 29;11:1088
- [4] Pembrolizumab: Drug information – UpToDate. Ngày truy cập: 19/02/2025
- [5] Sandhu, G., Adattini, J., Armstrong Gordon, E., & O’Neill, N. (2022). International consensus guideline on anticancer drug dosing in kidney dysfunction (ADDIKD) (pp. 183–185). eviQ, Cancer Institute NSW. St Leonards, Australia. (pp. 183–185).

GIÁM ĐỐC DUYỆT

TRƯỞNG KHOA DƯỢC

NGƯỜI BIÊN SOẠN

TS.BS.CKII. PHÙ CHÍ DŨNG

DS.CKII. TRƯƠNG ANH THU

DS. LÊ THỊ HỒNG CHÂU

Nơi nhận:

- Ban Giám Đốc
- Khoa LS
- P.KHTH
- Lưu KD