

KEYTRUDA®

吉舒達

Pembrolizumab

100 mg/4 mL/vial

專業人員版 | 傅彥崑藥師撰 方麗華藥師審

## 常見適應症

(藥物於 2014 年 12 月 FDA 允許上市)

- 固態腫瘤。Pembrolizumab 為第一個上市 PD-1 類的免疫治療藥物，證實能用於傳統化療成效不佳的黑色素瘤，後續試驗於多種對化療效果不佳，但對免疫治療有效的腫瘤、與無法切除或已產生轉移之固態腫瘤皆有不錯之成效，包含肺癌、頭頸癌及泌尿上皮癌之第一線治療。在胃癌、食道癌及子宮內膜癌則為多線化療失敗後的選擇之一。而在默克細胞癌或腎細胞癌則需合併口服標靶藥物治療。
- 高度微衛星不穩定性之固態腫瘤(MSI-H or dMMR solid tumors)。  
Pembrolizumab 與 nivolumab 相同，是第一個可不需腫瘤部位或組織學資訊，治療有 MSI 高度表現之多種固體腫瘤。2016 FDA 統合分析了 5 項 Pembrolizumab 用於 MSI-H 非大腸直腸癌病人的研究，證實了這類病人無論腫瘤種類，使用 Pembrolizumab 皆有改善預後之可能。常見 MSI-H/dMMR 的腫瘤為子宮內膜癌(30%)、大腸直腸癌(20%)及胃癌(20%)，其他固態腫瘤只有約 5%為 MSI-H/dMMR。
- 血液腫瘤方面，因此類病人可能須進行血癌 cytoreductive chemotherapy，或需使用高劑量類固醇，會影響到淋巴球功能，進而降低免疫療法之療效，故 pembrolizumab 的於血液腫瘤的用途較為侷限。多發性骨髓瘤病人並用原有療法甚至會增加風險 (KEYNOTE-183)。
- 劑量與藥物動力學。Population pharmacokinetic 研究顯示 2 mg/kg IV Q3W 與 10 mg/kg IV Q3W 並無療效及副作用上的差異。因此常用劑量在不同的成人適應症皆為 200 mg IV Q3W，小兒劑量則是 2 mg/kg IV Q3W。藥

物動力學上，在給予約 16 週後會達到 steady state，抗體濃度為第一劑之 2.1 倍。

US FDA 適應症	試驗設計/ 適用病人	試驗結果	用法劑量
Unresectable or metastatic melanoma	KEYNOTE 006, phase III RCT. 834 pts. (1:1:1, Pembrolizumab Q2W; Pembrolizumab Q3W; Ipilimumab) Ref: N Engl J Med 2015;372:2521-32	Median f/u: 9.6 months 6-months PFS: 47.3% vs. 46.4% vs. 26.5%. * 12-months survival rate: 74.1% vs. 68.4% vs. 58.2%. * RR: 33.7% vs. 32.9% vs. 11.9%. * Grade 3-5 AEs: 13.3% vs. 10.1% vs. 19.9%.	Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W. Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q3W. Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W

<p>Adjuvant therapy for melanoma involved lymph nodes.</p>	<p>KEYNOTE 054, phase III RCT. 505 pts with involved lymph node completely resected. (Pembrolizumab vs. placebo) Ref: N Engl J Med 2018;378:1789-801</p>	<p>Median f/u: 15 months. 1-year RFS: 75.4% vs. 61.0%. * Grade 3-5 AEs: 14.7% vs. 3.4% Subgroup, 1-year RFS in PD-L1 (+): 77.1% vs. 62.6%.</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg IV Q3W. Placebo.</p>
<p>PD-L1 expressing progressed metastatic NSCLC</p>	<p>KEYNOTE 010, phase II/III study. 1034 pts (1:1:1, pembrolizumab 2 mg/kg vs. 10 mg/kg vs. docetaxel) Ref: Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.</p>	<p>mOS: 3.9 vs. 4.0 vs. 4.0 months. mOS in subgroup of PD-L1 expression &gt; 50% tumor cells: 14.9 vs. 17.3 vs. 8.9 month. * PFS: 5.0 vs. 5.2 vs. 4.1 months.</p>	<p>Pembrolizumab 2 mg/kg IV Q3W Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q3W Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Q3M</p>

<p>PD-LI expressing stage III or metastatic NSCLC</p>	<p>KEYNOTE 042, phase III RCT. 1274 pts without EGFR or ALK mutation, PD-LI TPS &gt; 1%, ECOG 0-1. (1:1, pembrolizumab vs. C/T) Ref: Lancet. 2019 May 4;393(10183):1819-1830.</p>	<p>Median f/u: 12.8 months. mOS: 20.0 vs. 12.2 months. * Grade 3-5 TRAEs: 18% vs. 41%.</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for up to 35 cycles. Platinum-based C/T for 4-6 cycles.</p>
<p>Metastatic non-squamous NSCLC, in combination with premetrexed and platinum C/T</p>	<p>KEYNOTE 189, phase III RCT. 616 pts without EGFR or ALK mutation. (2:1, premetrexed + platinum C/T + pembrolizumab or placebo) Ref: N Engl J Med 2018;378:2078-92.</p>	<p>Median f/u: 10.5 months. Estimated OS at 12 months: 69.2% vs. 49.4%. * mPFS: 8.8 vs. 4.9 months. * Grade 3-4 AEs: 67.2 % vs. 65.8%</p>	<p>Premetrexed + Platinum-based C/T + Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for 4 cycles. Placebo.</p>

Metastatic squamous NSCLC in combination with C/T	KEYNOTE 407, phase III RCT. 559 pts. (1:1, pembrolizumab vs. saline) Ref: N Engl J Med 2018;379:2040-51.	Median f/u: 7.8 months mOS: 15.9 vs. 11.3 months. * mPFS: 6.4 vs. 4.8 months. * Grade 3-5 AEs: 69.8% vs. 68.2%. Discontinuation rate due to AEs: 13.3% vs. 6.4%.	Carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel + Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for up to 35 cycles. Saline.
Progressed metastatic SCLC <sup>a</sup>	KEYNOTE 028, multi-cohort. 98 pts with ECOG: 0-1. (87% PD-L1(+)) Ref: J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10	ORR: 12.2% % of DOR > 6 months: 94%. % of DOR > 12 months: 63%. All grade TRAE: 63%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W until disease progression.

Metastatic or with unresectable, recurrent HNSCC, in combination with platinum based C/T	KEYNOTE 048, phase III RCT. 882 pts. (1:1:1, Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + C/T vs. cetuximab + C/T) Ref: Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928	mOS: 11.6 vs. 13.0 vs. 10.7 months. * Grade 3-4 all-causes AE: 55% vs. 85% vs. 83%. AE related death: 8% vs. 12% vs. 10%. Subgroup- CPS >=20: 14.9 vs. 14.7 vs. 10.7 months.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + C/T Cetuximab LD 400 mg/m2, MD 250 mg/m2/week + C/T
PD-L1 expressed metastatic or with unresectable, recurrent HNSCC	KEYNOTE 012, phase Ib trial. 39 pts with ECOG 0-1. Ref: Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):717-726.	Median f/u: 10.8 months. OR: 22% (all partial response) Grade 3-4 AEs: 13%	Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W
Locally advanced, metastatic urothelial carcinoma, not eligible for C/T	KEYNOTE 361, phase III RCT. 374 pts. (1:1:1, pembrolizumab + C/T;	Median f/u: 31.7 months. (Combination vs. C/T) mPFS: 8.3 vs. 7.1 months. *	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + C/T Pembrolizumab 200 mg IV Q3W C/T

or PD-L1 expressed	pembrolizumab, C/T) Ref: Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492.	mOS: 17 vs. 14.3 months. * Grade 3-4 AEs: 73% vs. 15% vs. 68%. AE leading to DC: 13% vs. 7% vs. 7%.	#C/T: gemcitabine 100 mg/m <sup>2</sup> D1&8 + cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> or carboplatin AUC5
Locally advanced, metastatic urothelial carcinoma	KEYNOTE 057, phase II study. 101 pts with ECOG: 0-2, histologically confirmed BCG-unresponsive carcinoma. Ref: Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):919-930.	Median f/u: 36.4 months. CR: 39%. Grade 3-4 AEs: 13%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 24 months or until disease progression.
Locally advanced or metastatic, PD-L1 expressed gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	KEYNOTE 059, phase II study. 259 pts progressed after 2 or more prior C/Ts that included a fluoropyrimidine and a platinum doublet,	Median f/u: 5.8 months. ORR: 11.6% Medium response duration: 8.4 months. Grade 3-5 AEs: 17.8%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up until disease progression.

	ECOF: 0-1. Ref: JAMA Oncol. 2018 May 10;4(5):e180013.	DC due to AEs: 0.8%.	
Locally advanced or metastatic, PD-L1 expressed squamous cell carcinoma of esophagus.	KEYNOTE 181, phase III RCT. 628 pts. (1:1, pembrolizumab vs. C/T, paclitaxel or docetaxel or irinotecan) Ref: J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148.	Median f/u: 16 months. 12-months OS in PD-L1 CPS $\geq 10$ : 43% vs. 20%. * mOS: 8.2 vs. 7.1 months. * Grade 3-5 TRAEs: 18.2% vs. 40.9%. Subgroup: HR in Asia pts: 0.64 (0.46-0.90)	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years. C/T.
Recurrent or metastatic, PD-L1 expressed cervical cancer <sup>a</sup>	Cohort E of KEYNOTE 158, phase II trial. 98 pts with cervical cancer. Ref: J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.	Median f/u: 11.7 months. In pts with PD-L1 CPS $\geq 1$ : ORR: 14.3% DoR up to 6 months: 91%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years or until disease progression.



		DC due to AEs: 8%.	
Sorafenib-treated hepatocellular carcinoma. <sup>a</sup>	KEYNOTE 413, phase III trial. 169 pts. (2:1 pembrolizumab + BSC vs. placebo + BSC) ECOG: 0-1. Child-Pugh: A. Ref: J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):193-202.	Median f/u: 13.8 months. mOS: 13.9 vs. 10.6 months. * mPFS: 3.0 vs. 2.8 months. * Grade 3-5 AEs: 52.7% vs. 46.3%. Subgroup: HR in Asian without Japan: 0.59 (0.37-0.95)	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years or until disease progression Placebo.
Recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma.	KEYNOTE 017, phase II trial. 50 pts. Ref: N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2542-52.	Median f/u: 31.8 months. ORR: 58%. mPFS: 16.8 months 3-year OS: 59.4%.	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W for up to 2 years.
Advanced renal cell carcinoma, in combination with axitinib	KEYNOTE 426, phase III RCT. 861 pts. (1:1, pembrolizumab +	Median f/u: 12.8 months. OS: 89.9% vs. 78.2%. *	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + axitinib 5 mg PO BID. Sunitinib 50 mg

	axitinib vs. sunitinib) Ref: N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.	mPFS: 15.1 vs. 11.1 months. * ORR: 59.3% vs. 35.7%. * Grade 3-5 AEs: 75.8% vs. 70.6%.	QD for first 4 weeks of each 6-week cycle.
Progressed endometrial carcinoma, in combination with lenvatinib (accelerated approval) <sup>a</sup>	KEYNOTE 146, phase II trial. 54 pts with ECOG: 0-1. (pembrolizumab + lenvatinib) Ref: Lancet Oncol. 2019 May;20(5):711-718.	Median f/u: 13.3 months. ORR: 39.6%. Grade 3-5 TRAEs: 30%. (hypertension, fatigue, diarrhea) DC due to TRAEs: 9%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + lenvatinib 20 mg PO QD.
Microsatellite instability-high (MSI-H) cancer which have progressed following prior treatment or Advanced colon rectal cancer.	KEYNOTE-177, phase 3 307 pts with metastatic MSI-H-dMMR colorectal cancer (1:1, pembrolizumab vs. C/T)	Median f/u: 32.4 months mPFS: 16.5 vs. 8.2 months; Restricted mean survival after 24 months of f/u: 13.7 months vs. 10.8 months.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W C/T (5FU-based therapy with or without bevacizumab or cetuximab) Q2W.

	Ref: N Engl J Med 2020; 383:2207-2218	An overall response (CR or PR response), 43.8% vs. 33.1%. Grade 3-5 TRAEs: 22% vs. 66%	
Refractory Classical Hodgkin lymphoma	KEYNOTE 087, phase III RCT. 210 pts with ECOG 0-1. Ref: Blood. 2019 Oct 3;134(14):1144-1153..	Median f/u: 27.6 month. ORR: 71.9% CRR: 27.6% PR: 44.3% Median DoR: 16.5 months. All grade AEs: 72.9%. Grade 3-4 AEs: 12.0%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years or until progression.
Refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma <sup>a</sup>	KEYNOTE 170, phase II trial. 53 pts with ECOG: 0-1. Ref: J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299.	Median f/u: 5 months. Overall Response: 85%. AEs: 24%. 9p24 gene abnormality was	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W.

		associated with PD-L1 expression.	
--	--	-----------------------------------	--

AEs: adverse events; BSC: best supportive care; C/T: chemotherapy; CR: complete response; DC: Disease control; DOR duration of response; ECOG: Eastern cooperative oncology group performance status; f/u: following-up period; HNSCC: head and neck squamous cell cancer; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HR: hazard ratio; MDR: The median duration of response; mOS: median Survival; mPFS: medium progression free survival; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: Objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed death-ligand 1; RFS: recurrence-free survival; RCT: randomized controlled trial; SCLC: small cell lung cancer; TRAEs: treatment-related adverse events. “\*” symbolizes statistically significant.

## 作用機轉

癌症免疫療法藥物。作用於免疫檢查點，阻斷腫瘤細胞對 T 淋巴細胞的抑制作用，引發 T 細胞的活化與增生，藉由強烈的免疫反應，進而抑制或殺死腫瘤。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：微致吐風險（低於 10% 的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：貧血(14-55%，較嚴重者：2-8%)、白血球減少(40%)

## 注意事項及常見副作用

- 藥物輸注相關反應：以發燒、冷顫較常見，還包括了疼痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、無力，罕見地可能會發生過敏反應、支氣管痙攣、血管水腫。在給藥前，醫師會給予止痛退燒藥物與抗過敏藥物預防。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。通常只要放慢輸注速度，或加上抗過敏藥物，就可緩解以上的副作用。
- 最常見副作用(>20%)為：疲累、肌肉骨骼疼痛、食慾下降、腹瀉、搔癢、紅

疹、噁心、咳嗽、呼吸困難及禿頭。

➤ 其他各系統副作用如下：

1. 心臟血管副作用: 周邊水腫 (10-17%)
2. 中樞神經副作用: 頭痛 (16%), 失眠 (14%), 暈眩(11%), 局部癲癇 (<1%)
3. 皮膚系統副作用: 搔癢 (12-28%), 紅疹 (18-24%), 白斑 (11%), 蜂窩性組織炎 ( $\geq 2\%$ ), 紅皮病(<1%)
4. 代謝及內分泌副作用: 高血糖 (40-48%), 低血鈉 (35-38%), 低白蛋白 (32-37%), 高三酸甘油酯血症 (23-33%), 低血鈣 (21-24%); 甲狀腺機能低下 (6.9-8%), 甲狀腺機能亢進 (1.8-3.3%), 腎上腺機能不全 (<1%), 腦下垂體炎 (0.2-0.8%)
5. 腸胃道副作用: 噁心 (18-22%), 食慾減低 (20-25%), 便秘 (15-21%), 腹瀉 (15-20%), 嘔吐 (12-16%), 腹痛 (12%), 結腸炎 (<2%),
6. 血液副作用: 溶血性貧血 (<1%)
7. 肝臟副作用: 肝指數上升 (20-24%)
8. 骨骼肌肉: 關節痛 (15-20%), 肌肉痛 (14-18%), 背痛 (10-12%), 關節炎 (<1%), 重症肌無力 (<1%), 肌炎 (<1%), 橫紋肌溶解症 (<1%)
9. 呼吸系統: 咳嗽 (18-29%), 呼吸困難 (18%-23%), 上呼吸道感染 (11%), 肺炎 (2-3.5%)
10. 眼: 視神經炎 (<1%), 葡萄膜炎 (<1%)
11. 腎臟: 腎衰竭 ( $\geq 2\%$ ), 腎炎 (<1%)
12. 其他: 疲倦 (44-47%), 發燒 (11%), 發寒 (14%), 敗血症 ( $\leq 10\%$ ), 胰臟炎 (<1%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

➤ 腎功能調整：不需依腎功能調整劑量。

- 肝功能不全：不需依腎功能調整劑量。
- 依據副作用調整：按照不良反應的嚴重程度進行調整。(見下表-不良反應有關的處理)

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 副作用發生率：Pembrolizumab 的不良反應型態與 nivolumab 相似，且無論是哪一類免疫相關不良反應，其發生率、起始時間及持續時間皆十分相近。單獨使用 pembrolizumab 發生治療相關不良反應的比率為 62-73%，grade 3 以上不良反應的比率為 10-18%，而因不良反應需停藥的病人約佔 8-20%。
- 副作用起始時間(time to onset)：於開始用藥數週至數月後，但依然有停藥後一年依然產生副作用之案例。因此停藥後仍需追蹤副作用。
- 免疫相關的肺炎: 使用 pembrolizumab 的病人曾發生嚴重的肺炎，甚至有死亡案例。肺炎的發生率為 3.4%，3-5 級肺炎之發生率為 1.3%，而先前經胸腔放射線治療之病人，更容易發生此類肺炎。起始時間的中位數為 3.3 個月，持續時間的中位數為 1.5 個月，少數有第一天就發生之案例。1.3%的病人需因免疫相關的肺炎而永久停藥，51-59%病人能順利緩解肺炎並停用類固醇。3.7%的病人停藥後再次使用 pembrolizumab 會復發肺炎。

副作用	處理
中度，2 級肺炎。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於 4-6 週緩慢減量，至停用類固醇後才可重新給 pembrolizumab。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 重度，3-4 級肺炎：症狀嚴重無法自我照護，且須使用氧氣治療。</li> <li>■ 反覆性 2 級肺炎。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永遠停用 pembrolizumab。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少大於 6 週後緩慢減量，觀察肺炎是否復發。</li> <li>■ 若使用高劑量類固醇 2 天後，症狀與影像依然沒有改善，需考慮給予其他免疫抑制劑，如 infliximab、MMF 或 cyclophosphamide 等。</li> </ul>

\* MMF: mycophenolate mofetil.

- 腸胃道副作用: 發生率較 CTLA-4 單株抗體來的低, 僅 1.7%, 而 grade 3-4 的結腸炎僅 1.2%。平均需用藥 3.5 個月後出現症狀, 並持續約 1.3 個月。常見的腸胃症狀包括腹瀉、噁心嘔吐與腹痛。0.5%的病人因結腸炎而永久停藥, 1%的病人需暫時停用。69%病人需接受高劑量類固醇治療, 其中 85%於治療後痊癒, 平均需花 7 天的時間。

副作用與表現	處理
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 中重度, 2-3 級腹瀉或結腸炎。</li> <li>■ 表現: 腹痛、腹瀉、便血或糞便黏稠。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 需暫停使用 pembrolizumab, 直到不良反應降至 0-1 級。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇, 並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化, 需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。</li> </ul>
致命性, 4 級腹瀉或結腸炎。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久停用 pembrolizumab。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇, 並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化, 需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。</li> </ul>

- 免疫相關肝炎或肝毒性:  
發生率為 0.7%, 3-4 級以上發生率則為 0.5%。約 1.3 個月出現症狀, 並維持 1.8 個月。68%病人需接受類固醇治療, 平均需治療 5 天, 其中 79%病人經治療而痊癒。若病人有並用 axitinib, 則 3-4 級肝炎發生率會上升至 13-20%。2 級以上肝炎經類固醇治療後 94%能達到緩解。

癌症	副作用與表現	處理
HCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ AST or ALT 為正常上限值的 5 倍以上。</li> <li>■ 或原先 T-bil 正常, 用藥後上升超過 2.0 mg/dL, 或 T-bil 大於 3.0 mg/dL。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥, 直到不良反應恢復至 0-1 級。</li> <li>■ 給予相當於 0.5-1 mg/kg/day prednisone 的類固醇。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ AST or ALT 為正常上限值的 10 倍以上。</li> <li>■ 或 Child-Pugh score 大於等於 9。</li> <li>■ 因肝門靜脈高壓而導致之腸胃道出血或有新出現之腹水症狀。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 考慮暫停或永久停用 pembrolizumab。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。</li> </ul>
非 HCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ AST or ALT 為正常上限值的 3-5 倍。</li> <li>■ 或原先 T-bil 為正常上限值的 1.5-3 倍。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥，直到不良反應恢復至 0-1 級。</li> <li>■ 給予相當於 0.5-1 mg/kg/day prednisone 的類固醇。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ AST or ALT 為正常上限值的的 5 倍以上。</li> <li>■ 或原先 T-bil 為正常上限值的 3 倍以上。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 考慮暫停或永久停用 pembrolizumab。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。</li> </ul>

\* AST: aspartate aminotransferase ; ALT: alanine aminotransferase ;  
HCC: hepatocellular carcinoma; T-bil: total bilirubin; ULN: upper normal limit.

➤ 內分泌系統異常：

- 腎上腺機能異常：發生率為 0.8%，約用藥開始後平均 5.3 個月發生，少於 0.1% 的病人會因為此副作用而永久停藥。
- 腦下垂腺炎：發生率為 0.6%，中位發生時間為 3.7 個月，約持續 4.7 個月，0.1% 的病人需要永久停藥。
- 甲狀腺功能低下或甲狀腺炎: 發生率 8.5%，中位發生時間為 3.5 個月。頭頸癌病人發生率較高，為 16%。  
而 3.7% 病人會有甲狀腺功能亢進之副作用，中位發生時間為 1.4 個月。
- 第一型糖尿病：發生率 0.2%。



副作用與表現	處理
2、3 級腦垂腺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。</li> <li>■ 給予適量之類固醇，並緩慢減量。考慮並用荷爾蒙替代療法。</li> </ul>
4 級腦垂腺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 考慮暫停用藥或永久停用 pembrolizumab。</li> <li>■ 給予適量之類固醇，並緩慢減量。考慮並用荷爾蒙替代療法。</li> </ul>
2、3 級腎上腺機能不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。</li> </ul>
4 級腎上腺機能不全：需做緊急處置否則可能致命。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久停用 pembrolizumab。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。</li> </ul>
甲狀腺機能亢進	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 可考慮使用抗甲狀腺藥物。</li> </ul>
甲狀腺機能低下	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 使用 levothyroxine，若較嚴重可考慮使用類固醇。</li> </ul>
第一型糖尿病 嚴重高血糖，需住院 使用胰島素控制	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。</li> <li>■ 使用胰島素控制血糖。</li> </ul>
第一型糖尿病 高血糖急症， 需做緊急處置	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久停藥。</li> <li>■ 若發生糖尿病酮酸血症，給予輸液並校正離子異常，需維持鉀離子於 4-5 mEq/L，並密集監測。</li> <li>■ 胰島素給予 loading 0.1 U/kg，並接續 0.1 U/kg/hr 持續輸注。(Ref: Diabetes Care 2009 Jul ; 32(7): 1335-1343.)</li> </ul>

- 免疫相關的腎炎與腎功能失常: 發生率較 nivolumab 低，為 0.3%，平均約開始用藥後 5.1 個月產生。0.1% 病人發生後永久停藥。使用類固醇後約 56% 的病人能完全緩解。

副作用與表現	處理
2、3 級腎上腺機能不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 需暫停使用 pembrolizumab，直到不良反應降至 0-1 級。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。</li> </ul>
4 級腎上腺機能不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久停藥。</li> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。</li> </ul>

- 免疫相關皮膚毒性：相關皮膚毒性包括紅疹、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、及 toxic epidermal necrolysis (TEN)、exfoliative dermatitis。  
預防方式包括：作足防曬措施、避免接觸皮膚刺激性物質、可使用適當之保濕乳液保養表皮。

副作用與表現	處理
3 級紅疹(體表面積 >30%) 懷疑 SJS 或 TENS	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。</li> <li>■ 暫停用藥，直到不良反應恢復到 0-1 級。</li> </ul>
4 級紅疹(有危及生命的併發症如嚴重皮膚感染) 確診任一等級 SJS or TENS	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。</li> <li>■ 永久停藥。</li> </ul>

- 免疫相關之其他不良反應：其他的免疫相關不良反應發生率小於 1%，如葡萄膜炎、關節炎、肌炎、靜脈炎、胰臟炎或溶血性貧血等。

副作用與表現	處理
2-3 級免疫相關不良反應	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。</li> <li>■ 給予適量之類固醇，並於症狀緩解後緩慢減量。</li> </ul>

3-4 級免疫相關不良反應	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久停藥。</li> <li>■ 給予適量之類固醇，並於症狀緩解後緩慢減量。</li> </ul>
---------------	--

註：Encephalitis 於 CTCAE 5.0 中並沒有明確定義分級

- 輸注反應：三級以上輸注反應發生率為 0.6%。

副作用與表現	處理
1-2 級輸注反應。 2 級需調整輸注速率，並需症狀治療藥物來達到緩解。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 降低輸注速率。</li> <li>■ 給予全身性藥物如 antihistamine 或 NSAIDs、麻醉藥品、輸液。</li> </ul>
3-4 級輸注反應： 給予症狀治療或停止輸注後仍無法緩解，或在緩解後反覆發。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久停藥。</li> <li>■ 持續給予症狀治療藥物。</li> </ul>

- 胚胎毒性：在動物實驗中，給予胚胎器官發預期中的動物 pembrolizumab，會導致流產以及嬰兒提早死亡。  
建議接受 pembrolizumab 治療的女性，若有受孕可能，需嚴格執行避孕直到停藥後 4 個月。
- 多發性骨髓瘤(multiple myeloma)：一篇隨機性分派試驗顯示，pembrolizumab 若並用 thalidomide analogue 及 dexamethasone 會增加死亡率。不建議使用 pembrolizumab 並用以上兩藥物於多發性骨髓瘤病人。
- 異體幹細胞移植後病人：移植物對抗宿主疾病(graft versus host disease, GvHD)在 cHL 的病人中發生率為 26%，9%病人發生急性 GvHD，以及使用高劑量類固醇的虛弱反應及副作用。

## 藥物交互作用

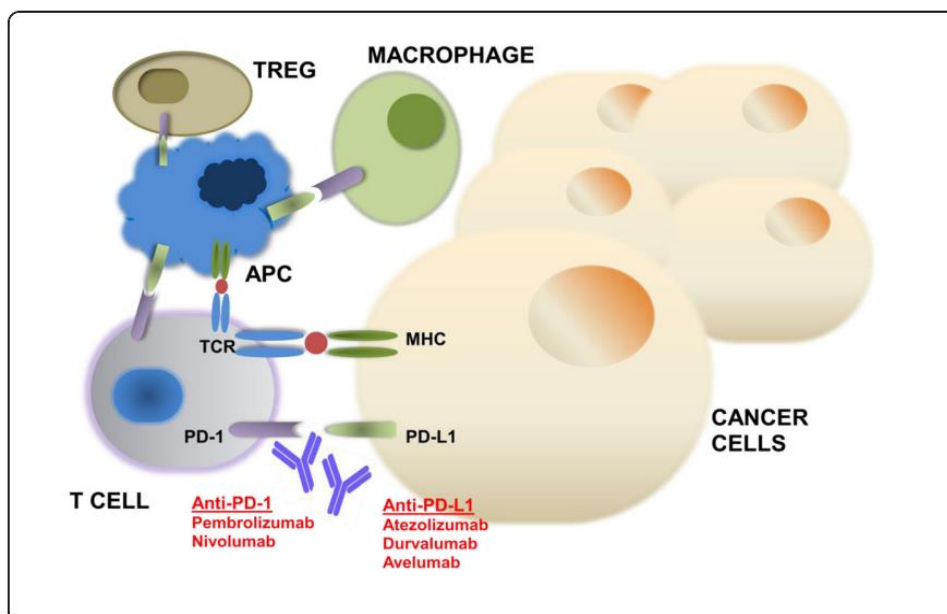
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

- Axitinib：並用會增加免疫相關肝炎之發生率。(Risk: C，監測肝功能)
- Corticosteroids：並用會抑制 T 淋巴球的活化，進而降低免疫療法 pembrolizumab 之藥效。若並用大於 10 mg prednisolone 之等效劑量，將會增加使用免疫療法之死亡率。(Risk: D，需調整劑量)
- Desmopressin：並用可能增加低血鈉的風險。(Risk: C，監測血鈉)
- Thalidomide analogues：並用會增加 thalidomide 之毒性。(Risk: X，避免並用)

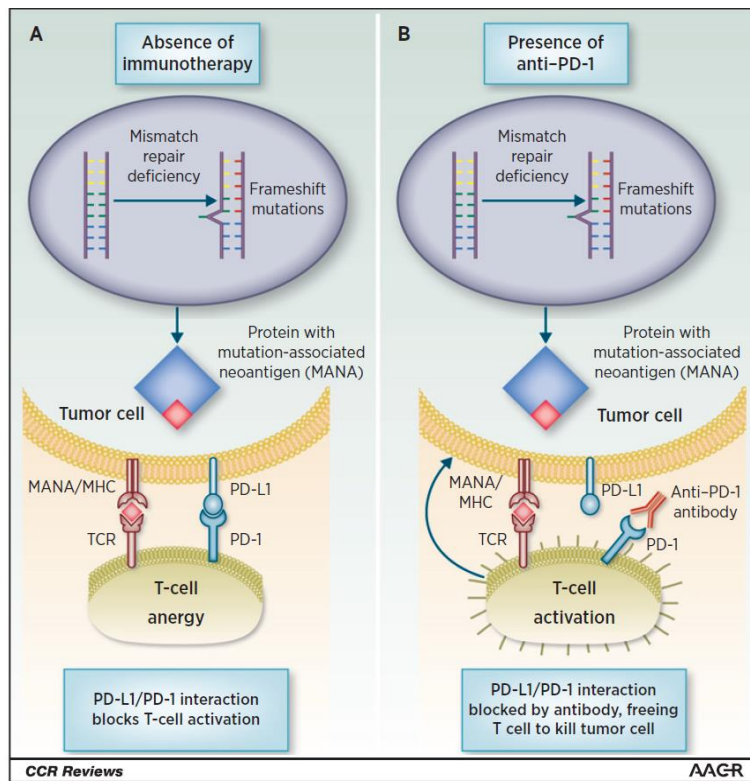
### 臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 監測免疫相關毒性之表現，如皮膚紅疹搔癢、腸胃道異常腹瀉或結腸炎等。
- 以下檢驗皆需於用藥前測量基準值(baseline level)。肝功能(AST、ALT、Total bilirubin)、腎功能(serum creatinine)、甲狀腺功能(free T4)、血糖(random glucose)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉



- B 細胞、T 細胞及巨噬細胞等免疫細胞上皆有 programmed cell death 1 (PD-1)的表現，若接上 programmed death ligand 1 或 B7 family of ligands 會抑制 T 細胞的活化與分化訊息。特定的腫瘤細胞會透過這種蛋白來躲避免疫偵查，並持續增長。
- 抗 PD-1 的單株抗體則能阻斷這項抑制訊號，使 T 細胞抗腫瘤細胞的功能恢復正常，而達到抗癌的效果。



- Mismatch repair deficiency (MSI-H) or mismatch repair deficiency (dMMR): dMMR 代表負責 DNA 不對稱修復功能之基因，若這段基因有缺陷會造成 DNA 上的微小衛星體更不穩定(MSI-H)，將導致 DNA 複製或轉錄上的異常，使非正常之蛋白質大量表現。在這類性質之腫瘤細胞上就會表現更多抗原，使癌細胞的對免疫療法更敏感。

Ref: J Immunother Cancer. 2018 Jan 23; 6(1):8. & Clin Cancer Res. 2016 Feb 15;22(4):813-20.

Reference:

1. Product Information: KEYTRUDA intravenous injection, pembrolizumab intravenous injection. (Available online at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125514s066lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s066lbl.pdf) accessed on December 21, 2021).
2. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, Ciccolini J, van Hasselt JGC. Clinical

- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):835-857. doi:10.1007/s40262-019-00748-2.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093.
  4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357.
  5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005.
  6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865.
  7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
  8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
  9. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-726. doi:10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
  10. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory

- Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134(14):1144-1153. doi:10.1182/blood.2019000324.
11. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291-3299. doi:10.1200/JCO.19.01389.
  12. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-1492. doi:10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
  13. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):e347]. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930. doi:10.1016/S1470-2045(21)00147-9.
  14. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):579]. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013.
  15. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138-4148. doi:10.1200/JCO.20.01888.
  16. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105.
  17. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy



- in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202. doi:10.1200/JCO.19.01307.
18. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa1816714.
  19. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):711-718. doi:10.1016/S1470-2045(19)30020-8.
  20. Fucà, G.; Galli, G.; et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2019, 4, e000457.
  21. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):8. Published 2018 Jan 23. doi:10.1186/s40425-018-0316-z.
  22. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813-820. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1678.

## 藥師小叮嚀

1. PD-1 / PD-L1 阻斷劑 ( 包括 Pembrolizumab ) 解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，導致不良反應。嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保 Pembrolizumab 安全使用是必要的。在接受 Pembrolizumab 之前有以下狀況，請先告知您的醫療人員。
  - 有自體免疫疾病(一種自己的免疫系統會攻擊自己的細胞之疾病)
  - 曾發生過癌症且有腦轉移,曾有過肺部發炎,有慢性肝炎,如：A 型肝炎或 B 型肝炎
  - 有免疫不全症候群 (AIDS)
  - 曾接受過免疫療法但有嚴重不良反應。
  - 正在使用刺激或抑制免疫系統的藥品。有以上情形請務必告知醫師。
  - 請填寫 Immune check point inhibitor (免疫檢查點抑制劑) 病人自我評估勾選。填完後請交給您的醫師或醫護人員。(附在網站內癌症藥物民眾版內的癌症用藥自我照顧下免疫檢查點抑制劑自我評估)
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
3. 免疫性不良反應可能發生在用藥期間的任何時候，甚至是停藥後。若發生以下症狀，請立即連絡醫師或醫療照護提供者。
  - 新出現的咳嗽、呼吸急促、胸痛。
  - 腹瀉、嚴重腹痛、黃疸、嚴重噁心、嘔吐、右側腹部疼痛。
  - 尿量減少、血尿、腳踝腫脹。
  - 皮疹。
4. 若有免疫引起的搔癢、紅疹，若影響皮膚大於 10%體表面積，需使用外用類固醇乳膏或保濕液協助緩解症狀。平時需避免日曬，若需外出須做足防曬並避免塗敷刺激性物質(如酒精)於皮膚。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 4 個月期間應採取有效避孕措施並避免哺乳。
6. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
7. 臨床監測: 肝功能、腎功能、甲狀腺功能、血糖。