



Original Article

Analysis of PD-1/PD-L1 Inhibitors Utilization in the Treatment of Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer

Nguyen Thi Hong Hanh^{1,*}, Nguyen Thi Thanh Minh²,
Le Thi Dieu Huyen¹, Tran Thi Thu Trang¹, Nguyen Quynh Chi¹,
Nguyen Thi Thuy Hong¹, Nguyen Thanh Hai¹

¹*Hanoi University of Pharmacy, Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vietnam*

²*K Hospital, Cau Buou, Thanh Liet, Hanoi, Vietnam*

Received 5th November 2025

Revised 1st December 2025; Accepted 02nd February 2026

Abstract: Objective: to analyze the utilization patterns of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) at the K Hospital and to assess the compliance with clinical practice guidelines. Subjects and methods: a retrospective descriptive study was conducted on medical records of patients aged ≥ 18 years diagnosed with advanced-stage NSCLC who received PD-1/PD-L1 inhibitors at the K Hospital between January 2024 and July 2025. Treatment appropriateness was assessed based on the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines v8.2025, the European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines v1.2.2025, the Vietnamese Ministry of Health (MOH) 2018, and the approved product information at the hospital. Results: A total of 44 patients receiving Atezolizumab and 74 patients receiving Pembrolizumab were analyzed. Atezolizumab was indicated in accordance with ESMO recommendations with the same rate of 89.7% for monotherapy and 100% for combination therapy. Meanwhile, the concordance rates for Pembrolizumab with these guidelines were 64.3% and 71.4% for monotherapy, and 75% and 78.3% for combination therapy, respectively. Dosing appropriateness was 100% for Atezolizumab and 98.7% for Pembrolizumab. However, improper reconstitution concentrations were identified in 45.6% of Pembrolizumab cycles and 4.8% of Atezolizumab cycles. Conclusion: the use of PD-1/PD-L1 inhibitors at the K Hospital showed generally good adherence to international and national guidelines. Nevertheless, it is necessary to strengthen clinical pharmacy activities to ensure the effective and safe use of PD-1/PD-L1 inhibitors. **Keywords:** Non-small cell lung cancer, PD-1/PD-L1 inhibitors, advanced stage, metastatic stage.

* Corresponding author.

E-mail address: hanhnhth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4858>

Phân tích thực trạng sử dụng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

Nguyễn Thị Hồng Hạnh^{1,*}, Nguyễn Thị Thanh Minh²,
Lê Thị Diệu Huyền¹, Trần Thị Thu Trang¹, Nguyễn Quỳnh Chi¹,
Nguyễn Thị Thúy Hồng¹, Nguyễn Thành Hải¹

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện K, Cầu Bươu, Thanh Liệt, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 5 tháng 11 năm 2025

Chỉnh sửa ngày 01 tháng 12 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 02 tháng 02 năm 2026

Tóm tắt: Mục tiêu: phân tích đặc điểm sử dụng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tại Bệnh viện K và thực trạng tuân thủ các hướng dẫn về sử dụng thuốc. Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả hồi cứu trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa, điều trị bằng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 tại Bệnh viện K từ 01/2024 đến 07/2025. Tính phù hợp được đánh giá theo hướng dẫn của Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) v8.2025, Hiệp hội Ung thư châu Âu (ESMO) v1.2.2025, Bộ Y tế (BYT) 2018; và tờ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm tại bệnh viện. Kết quả: Có 44 bệnh nhân sử dụng Atezolizumab và 74 bệnh nhân dùng Pembrolizumab được đưa vào nghiên cứu. Atezolizumab được chỉ định phù hợp với các khuyến cáo của ESMO và NCCN với cùng tỉ lệ 89,7% ở nhóm đơn trị liệu và 100% ở nhóm điều trị phối hợp với hóa chất. Trong khi đó tỉ lệ chỉ định phù hợp với các khuyến cáo này của Pembrolizumab lần lượt là 64,3% và 71,4% khi dùng đơn trị và 75% và 78,3% khi dùng phối hợp. 98,7% số chu kỳ của Pembrolizumab và 100% của Atezolizumab có liều dùng phù hợp. Ở 45,6% số chu kỳ Pembrolizumab và 4,8% số chu kỳ Atezolizumab thuốc chưa được pha ở nồng độ thích hợp. Kết luận: việc sử dụng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 đã tuân thủ tương đối tốt các khuyến cáo. Tuy nhiên, cần đẩy mạnh hoạt động được lâm sàng để đảm bảo hiệu quả - an toàn trong sử dụng thuốc cho người bệnh.

Từ khóa: UTPKTBN, thuốc ức chế PD-1/PD-L1, giai đoạn tiến xa.

1. Mở đầu

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% tổng số ca ung thư phổi (UTP) [1, 2], trong đó đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn di căn, khi khả năng can thiệp điều trị khởi rất hạn chế. Liệu pháp miễn dịch, đặc biệt các thuốc ức chế PD-1/PD-L1 như pembrolizumab, atezolizumab và durvalumab, đã cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng

sống bằng cách tái kích hoạt hệ miễn dịch [3-5]. PD-1 là receptor trên tế bào T, PD-L1 và PD-L2 là ligand trên tế bào ung thư hoặc tế bào trình diện kháng nguyên; thuốc ức chế PD-1/PD-L1 ngăn tương tác trực tiếp PD-1 với PD-L1 hoặc với PD-L2, giúp tế bào T được kích hoạt và tấn công tế bào ung thư [6].

Tại Việt Nam, các thuốc ức chế PD-1/PD-L1 đã được đưa vào thực hành lâm sàng từ năm

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hanhnhth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4858>

2017, nhưng Bệnh viện K chưa có báo cáo về thực hành lâm sàng sử dụng nhóm thuốc này bao gồm loại thuốc, phác đồ, thời gian điều trị và mức độ tuân thủ các hướng dẫn sử dụng thuốc. Trong bối cảnh chi phí điều trị ung thư nói chung cũng như UTP giai đoạn tiến xa nói riêng, còn rất cao và khả năng tiếp cận dịch vụ y tế giữa các bệnh nhân khác nhau, việc phân tích thực tiễn sử dụng thuốc là cần thiết nhằm tối ưu hóa điều trị và quản lý nguồn lực y tế. Hơn nữa, đến nay chưa có nghiên cứu nào trong nước phân tích đặc điểm thực trạng sử dụng (chỉ định, liều dùng và cách dùng) thuốc ức chế PD-1/PD-L1 theo các khuyến cáo điều trị. Xuất phát từ nhu cầu đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm khảo sát thực trạng sử dụng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 và mức độ tuân thủ hướng dẫn điều trị trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện K.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa được điều trị bằng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 tại các khoa Nội 1, Nội 2, Điều trị A của Bệnh viện K từ tháng 4 năm 2024 đến tháng 7 năm 2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán UTPKTBN.
- Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 tối thiểu 3 chu kỳ
- Bệnh nhân được khởi trị thuốc ức chế PD-1/PD-L1 trong chu kỳ đầu tiên đều ở giai đoạn tiến xa.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc đồng thời từ 2 loại ung thư trở lên đang điều trị.
- Bệnh nhân không có thông tin từ chu kỳ đầu tiên hoặc không tham gia điều trị đầy đủ.

2.2. Quy trình nghiên cứu

Từ phần mềm quản lý bệnh nhân của bệnh viện, sàng lọc và xuất danh sách bệnh nhân có chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa được điều trị bằng thuốc ức chế PD-1/PD-L1, sau đó

tiến hành thu thập thông tin sử dụng thuốc được ghi nhận tại bệnh án ở các khoa điều trị. Quá trình lấy thông tin của những đối tượng này chỉ kết thúc khi hết thời gian nghiên cứu hoặc khi chuyển sang phác đồ khác mà không phải thuốc ức chế PD-1/PD-L1.

2.3. Quy ước đánh giá tính phù hợp lựa chọn, liều dùng và cách dùng thuốc chế PD-1/PD-L1

Tính phù hợp về lựa chọn thuốc được đánh giá theo 3 hướng dẫn bao gồm: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh UTPKTBN của NCCN v8.2025, ESMO v1.2.2025 và Bộ Y tế 2018 [1, 2, 7].

Tính phù hợp về liều dùng, cách dùng được đánh giá theo tờ thông tin sản phẩm (TTSP) biệt được gốc của thuốc tại bệnh viện [8, 9].

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hóa, nhập liệu và làm sạch bằng phần mềm Microsoft Excel 2007 và xử lý theo chương trình SPSS 31.0.

Nghiên cứu sử dụng phép thống kê mô tả trong đó các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình $\pm$ SD (độ lệch chuẩn). Biến định tính được tả theo số lượng và tỷ lệ %.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Trong tổng số 118 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, đa số là nam (88,1%) và trên 65 tuổi (57,6%), với tuổi trung bình $62,3 \pm 9,5$ (dao động 33-80 tuổi). Gần một nửa bệnh nhân có tiền sử hút thuốc (49,2%). Mô bệnh học chủ yếu là UTPKTBN thể không vảy (86,4%).

Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 $\geq 50\%$ chiếm 24,6%, trong khi 39,8% trường hợp không xác định được mức PD-L1. Trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế PD-1/PD-L1, 65,3% bệnh nhân đã từng trải qua ít nhất 1 phương pháp điều trị khác như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị hoặc điều trị đích. Chi tiết các đặc điểm được trình bày tại Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm (N=118)		Kết quả, n (%)
Giới tính	Nam	104 (88,1)
	Nữ	14 (11,9)
Tuổi	≥ 65	68 (57,6)
	<65	50 (42,4)
	TB ± SD (min-max)	62,3 ± 9,5 (33-80)
Biểu hiện PD-L1	<1%	18 (15,3)
	1-49%	24 (20,3)
	≥ 50%	29 (24,6)
	Không xác định	47 (39,8)
	Có phối hợp hoá chất	34 (28,8)
Tiền sử hút thuốc	Có	58 (49,2)
	Không	60 (50,8)
Mô bệnh học	Không vảy	102 (86,4)
	Vảy	11 (9,3)
	Khác	5 (4,2)
Liệu pháp điều trị trước đó	Chưa điều trị	41 (34,7)
	Phẫu thuật	15 (12,7)
	Xạ trị	44 (37,3)
	Hoá trị	44 (37,3)
	Điều trị đích	15 (12,7)

3.2. Đặc điểm chỉ định điều trị thuốc ức chế PD-1/PD-L1

Có 2 loại thuốc ức chế miễn dịch được chỉ định cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa là Atezolizumab (n=44) và Pembrolizumab (n=74), sử dụng theo 2 phác đồ chính gồm đơn trị liệu và phối hợp hóa chất. Đặc điểm chỉ định của từng phác đồ theo tình trạng đột biến gen (DBG) được trình bày lần lượt trong Bảng 2, 3.

Ở nhóm bệnh nhân không có DBG EGFR/ALK, Atezolizumab đơn trị chủ yếu được chỉ định ở bước sau (60,7%), trong khi Pembrolizumab thường dùng ở bước 1 (72,7%), chủ yếu cho bệnh nhân có PD-L1 ≥50%. Duy nhất 1 trường hợp PD-L1 1-49% được kê Pembrolizumab đơn trị. Có 1 bệnh nhân mang DBG EGFR đã điều trị đích trước đó. Ngoài ra, 3 bệnh nhân dùng Pembrolizumab chưa xác định tình trạng DBG (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm chỉ định đơn trị thuốc ức chế PD-1/PD-L1

Đặc điểm	Pembrolizumab (N=14) n (%)	Atezolizumab (N=29) n (%)
Không đột biến gen EGFR/ALK	N=11	N= 28
Bước 1	8 (72,7)	11 (39,3)
- PD-L1 ≥ 50%	7 (63,6)	8 (28,6)
- PD-L1 1-49%	1 (9,1)	0 (0,0)
Bước sau	3 (30,0)	17 (60,7)
- PD-L1 ≥ 1%	2 (20,0)	16 (57,1)
Có đột biến gen EGFR/ALK	N=0	N=1
EGFR nhạy cảm TKIs đã điều trị đích	-	1 (100,0)
Không xác định đột biến gen	N=3	N=0
- PD-L1 ≥ 50%	3 (100,0)	-

Ở nhóm bệnh nhân không có ĐBG EGFR/ALK, Atezolizumab và Pembrolizumab phối hợp hóa chất được chỉ định hoàn toàn ở bước 1 (100,0%), trong đó Pembrolizumab với 12,2% trường hợp có PD-L1 $\geq$ 50,0%. Ở nhóm mang ĐBG EGFR/ALK, 100% bệnh nhân dùng

Atezolizumab phối hợp hóa chất đều từng điều trị đích. Ngược lại, Pembrolizumab phối hợp hóa chất được dùng cho cả bệnh nhân đã và chưa điều trị đích, chiếm lần lượt 42,9% và 57,1%. Ngoài ra, có 4 bệnh nhân dùng Pembrolizumab chưa xác định tình trạng ĐBG (Bảng 3).

Bảng 3. Đặc điểm chỉ định thuốc ức chế PD-1/PD-L1 kết hợp với hoá chất

Đặc điểm	Pembrolizumab (N=60) n (%)	Atezolizumab (N=15) n (%)
Không đột biến gen EGFR/ALK	N=49	N=4
Bước 1	49 (100,0)	4 (100,0)
• PD-L1 $\geq$ 50%	6 (12,2)	0 (0,0)
Bước sau	0 (0,0)	0 (0,0)
Có đột biến gen EGFR/ALK	N=7	N=11
Đột biến gen đã điều trị đích	3 (42,9)	11 (100,0)
• EGFR nhạy cảm với TKIs	3 (42,9)	11 (100,0)
• ALK	0 (0,0)	1 (9,1)
Đột biến gen chưa điều trị đích	4 (57,1)	0 (0,0)
• EGFR exon 20 insertion	3 (42,9)	-
• EGFR G796S	1 (14,3)	-
Không xác định đột biến gen	N=4	N=0

Trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng Pembrolizumab, phác đồ phối hợp pemetrexed với carboplatin/cisplatin được dùng chủ yếu cho thể không vảy (94,4%). Ngược lại, phác đồ phối hợp paclitaxel và carboplatin được sử dụng cho

cả 2 thể mô bệnh học, với tỷ lệ thể vảy và không vảy tương đương nhau (50,0%). Toàn bộ bệnh nhân dùng Atezolizumab phối hợp carboplatin, paclitaxel và bevacizumab đều thuộc thể không vảy (100,0%) (Bảng 4).

Bảng 4. Đặc điểm hoá chất kết hợp

Thuốc	Đặc điểm	Kết quả, n (%)
Pembrolizumab (N=60)	Pembrolizumab+pemetrexed+(carboplatin/cisplatin) (N=54)	
	Thể vảy	0 (0,0)
	Thể không vảy	51 (94,4)
	Không xác định thể bệnh	3 (5,6)
	Pembrolizumab+paclitaxel+carboplatin (N=4)	
	Thể vảy	2 (50,0)
	Thể không vảy	2 (50,0)
Atezolizumab (N=15)	Khác (N=2)	
	Atezolizumab + carboplatin + paclitaxel + bevacizumab (N=15)	
	Thể không vảy	15 (100,0)

Bảng 5. Tính phù hợp trong chỉ định theo các khuyến cáo điều trị

Tính phù hợp về chỉ định	Đơn trị liệu		Phối hợp hoá chất	
	Pembrolizumab n (%)	Atezolizumab n (%)	Pembrolizumab n (%)	Atezolizumab n (%)
	N=14	N=29	N=60	N=15
Phù hợp theo NCCN	10 (71,4)	26 (89,7)	47 (78,3)	15 (100,0)
Phù hợp theo ESMO	9 (64,3)	26 (89,7)	45 (75,0)	15 (100,0)
Phù hợp theo BYT	10 (71,4)	18 (62,1)	33 (55,0%)	Không có khuyến cáo

Đánh giá tính phù hợp về chỉ định của thuốc ức chế PD-1/PD-L1 theo các khuyến cáo điều trị

được trình bày tại Bảng 5. Ở nhóm đơn trị liệu, Pembrolizumab đạt tỷ lệ phù hợp theo NCCN,

ESMO và BYT lần lượt là 71,4%, 64,3% và 71,4%. Atezolizumab ghi nhận mức độ phù hợp cao hơn, đạt 89,7% theo NCCN và ESMO và 62,1% theo BYT. Với phác đồ phối hợp hóa chất, Pembrolizumab duy trì tỷ lệ phù hợp cao ($\geq 75\%$ theo NCCN và ESMO), trong khi Atezolizumab đạt 100% theo cả 2 hướng dẫn này. Theo Bộ Y tế, chỉ Pembrolizumab phối hợp hóa chất có khuyến cáo sử dụng, với tỷ lệ phù hợp 55,0%.

3.3. Đặc điểm liều dùng và cách dùng thuốc ức chế PD-1/PD-L1

Tỷ lệ tuân thủ liều điều trị của cả 2 thuốc đều ở mức rất cao, với Pembrolizumab đạt 98,7% và Atezolizumab 100% khi so sánh với giới hạn liều

chuẩn (90-110% liều lý thuyết). Dung môi sử dụng (NaCl 0,9%) hoàn toàn phù hợp ở cả 2 nhóm. Về nồng độ pha loãng, chỉ 54,4% số chu kỳ của Pembrolizumab đạt trong khoảng khuyến cáo (1-10 mg/mL), phần còn lại chủ yếu do pha loãng dưới 1 mg/mL, trong khi Atezolizumab có 95,1% chu kỳ đạt chuẩn (3,2-16,8 mg/mL). Đa số bệnh nhân duy trì chu kỳ truyền 21 ± 3 ngày với tỷ lệ tuân thủ 73,7% ở Pembrolizumab và 78,9% ở Atezolizumab; các trường hợp còn lại chủ yếu kéo dài 4 ngày đến dưới 2 tuần. Thời gian điều trị trung bình lần lượt là $24,2 \pm 7,0$ tháng và $23,2 \pm 5,2$ tháng, trong khi thời gian trì hoãn trung bình tương ứng là $10,8 \pm 10,2$ và $9,3 \pm 7,7$ tháng (Bảng 6).

Bảng 6. Đặc điểm về liều dùng, cách dùng và tính phù hợp theo TTSP

Tính phù hợp theo số chu kỳ		Pembrolizumab (N= 1376), n (%)	Atezolizumab (N= 385), n (%)
Liều dùng	Phù hợp (liều từ 90-110% lý thuyết)	1358 (98,7)	385 (100,0)
	Không phù hợp	18 (1,3)	-
	Thiếu liều (<90% lý thuyết)	13 (0,9)	-
	Thừa liều (>110% lý thuyết)	5 (0,4)	-
Dung môi	Phù hợp dung môi (NaCl 0,9%)	1376 (100,0)	385 (100,0)
Nồng độ pha loãng	Phù hợp 1-10 mg/mL (Pembrolizumab) 3,2-16,8 mg/mL (Atezolizumab)	748 (54,4)	(95,1)
	Không phù hợp <1 mg/mL (Pembrolizumab) <3,2 mg/mL (Atezolizumab)	628 (45,6)	19 (4,79)
Khoảng thời gian điều trị giữa các chu kỳ	Phù hợp ($21 \text{ ngày} \pm 3 \text{ ngày}$)	1014 (73,7)	8,9)
	Dài hơn chu kỳ chuẩn		
	4 ngày - <1 tuần	139 (10,1)	37 (9,6)
	1 tuần - < 2 tuần	150 (10,9)	33 (8,6)
	2 tuần - < 3 tuần	32 (2,3)	6 (1,6)
	3 tuần - < 4 tuần	21 (1,5)	1 (0,3)
	≥ 4 tuần	20 (1,5)	4 (1)
	Độ dài chu kỳ trung bình (tháng) TB $\pm$ SD (min-max)	$24,2 \pm 7,01$ (18-107)	$23,2 \pm 5,2$ (11-70)
	TB $\pm$ SD thời gian trì hoãn điều trị (tháng)	$10,8 \pm 10,2$	$9,3 \pm 7,7$

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy đặc điểm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa điều trị bằng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 tại cơ sở nghiên cứu có nhiều điểm tương đồng với các quần thể trong các thử nghiệm lâm sàng lớn và dữ liệu thực tế. Tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế (88,1%) và độ tuổi

trung bình trên 60 phản ánh đặc trưng dịch tễ thường gặp của UTP. Mô bệnh học chủ yếu là thể không vảy (86,4%), phù hợp với xu hướng bệnh lý phổ biến trong các nghiên cứu về liệu pháp miễn dịch. Gần một nửa bệnh nhân có tiền sử hút thuốc (49,2%) thấp hơn so với nghiên cứu IMpower150 (79,5%), KEYNOTE-024 (96,8%), KEYNOTE-042 (78%) [3-5].

Có 47 bệnh nhân (39,8%) không xác định PD-L1, trong đó 34 bệnh nhân sử dụng phác đồ phối hợp hoá chất và 13 bệnh nhân sử dụng phác đồ đơn trị. Trong nghiên cứu này, một số bệnh nhân không đủ mẫu mô bệnh phẩm để làm xét nghiệm hoặc nhiều bệnh nhân giai đoạn tiến xa (không có DB nhạy cảm với TKIs hoặc có DB kháng trị TKIs) điều trị bước sau được chỉ định Atezolizumab đơn trị mà không cần PD-L1; hoặc bệnh nhân ở tình trạng nặng cần khởi trị sớm.

i) Đặc điểm về chỉ định sử dụng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa theo các khuyến cáo hiện hành

Hai thuốc được sử dụng chủ yếu trong nghiên cứu là Pembrolizumab và Atezolizumab, theo 2 hướng: đơn trị liệu và phối hợp hóa chất.

Ở nhóm đơn trị liệu, Pembrolizumab chỉ định chủ yếu ở bước điều trị đầu (72,7%) cho bệnh nhân biểu hiện PD-L1 cao $\geq 50\%$ (63,6%), phù hợp với khuyến cáo của NCCN, ESMO và BYT về lựa chọn đơn trị liệu bước 1 cho bệnh nhân không mang DBG nhạy cảm với thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) có PD-L1 $\geq 50\%$ [1], [2], [7]. Ngược lại, Atezolizumab đơn trị sử dụng nhiều hơn ở bước sau (60,7%), và 39,3% còn lại chỉ định bước 1 trên bệnh nhân không mang DBG nhạy cảm với TKIs trong đó 28,6% có biểu hiện PD-L1 cao ($\geq 50\%$), điều này cũng tương đồng với cả 3 hướng dẫn điều trị trên. Một bệnh nhân có DBG EGFR nhạy cảm TKIs được chỉ định đơn trị Atezolizumab sau khi tiến triển điều trị đích và hoá trị là hợp lý trong thực hành theo khuyến cáo của NCCN/ESMO. Trong khi đó, BYT chưa có chỉ định cho trường hợp này.

Đối với phác đồ phối hợp hóa chất, cả Pembrolizumab và Atezolizumab điều trị bước 1 cho bệnh nhân không mang DB EGFR/ALK đạt tỷ lệ 100%. Có 6 trường hợp Pembrolizumab phối hợp hoá chất dù có mức PD-L1 $\geq 50\%$. Bên cạnh chỉ định bước sau cho những bệnh nhân đã thất bại với điều trị đích, Pembrolizumab còn được chỉ định với 4 trường hợp chưa điều trị đích có mang DBG bao gồm các DB chèn exon 20 của gen EGFR (42,9%) và DB điểm G796S trên gen EGFR (14,3%). Cả 2 loại DBG này đều kháng TKIs nên chỉ định hoàn toàn phù hợp với hướng dẫn của NCCN, ESMO. Trên thực tế, chỉ định này cũng được ủng hộ bởi nhiều nghiên cứu trên thế giới [10], mặc dù vẫn có một số nghiên cứu cho rằng hiệu quả của liệu pháp miễn dịch ở

nhóm DBG này chưa thật sự nổi bật so với các phương pháp điều trị khác [11].

Cả 2 thuốc đều được phối hợp với hóa chất đặc trưng theo thể mô bệnh học: Pembrolizumab phối hợp Pemetrexed và Platinum cho thể không vảy phù hợp theo cả 3 khuyến cáo NCCN, ESMO và Bộ Y tế [1, 2, 6]. Tuy nhiên, có 2 trường hợp sử dụng phác đồ với Paclitaxel-Carboplatin cho thể không vảy là chưa phù hợp theo các khuyến cáo này. Trong khi đó, lựa chọn Atezolizumab phối hợp Bevacizumab - Paclitaxel - Carboplatin chỉ định cho 100% bệnh nhân thể không vảy là phù hợp với khuyến cáo trong NCCN/ESMO.

Khi so sánh với các hướng dẫn điều trị, mức độ phù hợp chỉ định của Atezolizumab và Pembrolizumab ở nhóm đơn trị đều cao theo NCCN và ESMO ($\geq 64\%$), đặc biệt Atezolizumab đạt tới 89,7%. Ở nhóm phối hợp, Atezolizumab đạt tính phù hợp tuyệt đối (100%) theo 2 hướng dẫn này, còn Pembrolizumab dao động 75-78%. Nhìn chung, tỷ lệ phù hợp chỉ định giữa 2 khuyến cáo NCCN và ESMO tương đối tương đồng. Tuy nhiên, có 3 trường hợp ngoại lệ: 1 bệnh nhân chỉ định Pembrolizumab đơn trị ở mức biểu hiện PD-L1 từ 1-49%, và 2 bệnh nhân chỉ định Pembrolizumab phối hợp hóa trị sau khi bệnh tiến triển với TKIs - các chỉ định này phù hợp với NCCN nhưng không nằm trong phạm vi khuyến cáo của ESMO dựa trên kết quả của KEYNOTE-042 và IMPower150 [7].

Tỷ lệ chỉ định phù hợp giữa NCCN/ESMO và Bộ Y tế có sự khác biệt đáng kể, điển hình là phác đồ phối hợp. Theo Bộ Y tế, tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định phối hợp Pembrolizumab phù hợp chiếm 55,0% trong khi 100% trường hợp Atezolizumab phối hợp được đánh giá là chưa phù hợp vì hướng dẫn của Bộ Y tế chưa cập nhật. Điều này phản ánh sự khác biệt giữa tiến độ cập nhật khuyến cáo quốc tế và quy định trong nước, đồng thời cho thấy việc sử dụng thuốc miễn dịch trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam phần lớn vẫn dựa vào các hướng dẫn quốc tế.

ii) Đặc điểm về liều dùng và cách dùng thuốc ức chế PD-1/PD-L1 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa theo tờ TTSP

Tỷ lệ tuân thủ liều dùng rất cao ở cả 2 thuốc, với Pembrolizumab đạt 98,7% và Atezolizumab đạt 100%, cho thấy quy trình chuẩn bị và sử dụng

thuốc tại cơ sở nghiên cứu được thực hiện tương đối chuẩn hóa. Dung môi sử dụng (NaCl 0,9%) hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo trong tờ TTSP [8, 9].

Tuy nhiên, ở y lệnh pha truyền Pembrolizumab, chỉ 54,4% chu kỳ có nồng độ pha loãng nằm trong giới hạn khuyến cáo (1-10 mg/mL), còn lại 45,6% bị pha ở nồng độ thấp hơn mức chuẩn (<1 mg/mL), trong khi Atezolizumab đạt mức phù hợp tới 95,1%. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc tính thể tích truyền và liều cố định của từng thuốc. Ngoài ra, trên thực tế các bác sĩ lâm sàng thường kê đơn theo thói quen thực hành trong khi chưa chú trọng đến việc đảm bảo nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng khuyến nghị. Nồng độ quá thấp có thể ảnh hưởng đến độ ổn định vật lý và hóa học của thuốc. Từ đó có thể giảm hiệu quả điều trị của thuốc. Việc chuẩn hóa hướng dẫn pha chế và giám sát thực hành là cần thiết để đảm bảo độ ổn định dược lực và an toàn của thuốc.

Về khoảng cách giữa các chu kỳ, phần lớn bệnh nhân duy trì được lịch truyền chuẩn 21 ± 3 ngày, với tỷ lệ tuân thủ 73,7% cho Pembrolizumab và 78,9% cho Atezolizumab. Các trường hợp không phù hợp chủ yếu do trì hoãn ngắn hạn dưới 2 tuần. Thời gian điều trị trung bình trên 23 tháng ở cả 2 nhóm phản ánh hiệu quả dung nạp tốt và khả năng duy trì điều trị kéo dài của các thuốc ức chế PD-1/PD-L1.

5. Kết luận

Việc sử dụng các thuốc ức chế PD-1/PD-L1 trong điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến xa tại bệnh viện đã đạt được sự tuân thủ đáng kể so với các khuyến cáo điều trị hiện hành, thể hiện qua tỷ lệ chỉ định phù hợp theo hướng dẫn quốc tế, Bộ Y tế, và hướng dẫn sử dụng trong tờ thông tin sản phẩm. Nghiên cứu này là tiền đề quan trọng để đẩy mạnh các hoạt động của dược sĩ lâm sàng bao gồm: thẩm định y lệnh, thẩm định y lệnh pha, rà soát việc sử dụng thuốc tối ưu để nâng cao hơn nữa tỉ lệ phù hợp trong chỉ định và sử dụng thuốc nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị - an toàn cho người bệnh.

Tài liệu tham khảo

- [1] Ministry of Health, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Issued Together with Decision No. 4825/QĐ-BYT Dated August 6th, 2018 by the Ministry of Health 2018.
- [2] National Comprehensive Cancer network, Non-Small Cell Lung Cancer, Oncology NCCN Clinical Practice Guidelines in, Editor, Version 8, 2025.
- [3] S. K. M. Tony, W. Y. Long 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, *The Lancet*, Vol. 393, No. 10183, 2019, pp. 1819-1830.
- [4] R. Martin, R. A. Delvys et al., Pembrolizumab Versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, *New England Journal of Medicine*, Vol. 375, No. 19, 2016, pp. 1823-1833.
- [5] A. S. Mark, M. J. Robert et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC, *New England Journal of Medicine*, Vol. 378, No. 24, 2018, pp. 2288-2301.
- [6] H. T. Lee, S. H. Lee et al., Molecular Interactions of Antibody Drugs Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in Immuno-Oncology, *Molecules*, Vol. 24, No. 6, 2019.
- [7] L. E. Hendriks, F. Cortiula F et al., ESMO Non-Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Living Guideline v1.2, 2025.
- [8] Merck & Co. Inc., Keytruda (pembrolizumab) [Prescribing Information], U.S. Food and Drug Administration, Retrieved, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf (accessed on: October 1st, 2025).
- [9] Genentech Inc, Tecentriq (Atezolizumab) [Prescribing Information], U.S. Food and Drug Administration, Retrieved, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf (accessed on: October 1st, 2025).
- [10] S. Matin, S. Yashodeep et al., Emerging Approaches to Overcome Acquired Drug Resistance Obstacles to Osimertinib in Non-small-cell lung Cancer, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 65, No. 2, 2021, pp. 1008-1046.
- [11] J. C. Noura, J. S. Adam et al., Response to Standard Therapies and Comprehensive Genomic Analysis for Patients with Lung Adenocarcinoma with EGFR Exon 20 Insertions, *Clinical Cancer Research*, Vol. 27, No. 10, 2021, pp. 2920-2927.