

SOFOSBUVIR PHỐI HỢP RIBAVIRIN CÓ HOẶC KHÔNG CÓ PEGYLATED - INTERFERON TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C: NGHIÊN CỨU NGẪU NHIÊN ĐA TRUNG TÂM PHA 3B TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Văn Kính¹, Tạ Thị Diệu Ngân¹, Phạm Hoàng Phiệt², Lâm Minh Yển³, Lê Tuyết Phượng⁴, Benedetta Massetto⁵, Jenny C. Yang⁵, Steven J. Knox⁵, Hongmei Mo⁵, Deyuan Jiang⁵, Erik Mogalian⁵, Kathryn Kersey⁵, Diana M. Brainard⁵, Phạm Thị Thu Thủy⁶, Đào Văn Long⁷.

Sofosbuvir là chất ức chế dạng nucleotide của enzyme RNA polymerase NS5B của vi rút viêm gan C với hiệu lực trên toàn bộ các genotype. Đây là nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở pha 3b đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sofosbuvir + ribavirin ± pegylated - interferon (peginterferon) ở bệnh nhân Việt nam nhiễm vi rút viêm gan C genotype 1 hoặc 6. Các bệnh nhân chưa điều trị (có hoặc không có xơ gan) nhiễm vi rút viêm gan C genotype 1 hoặc 6 được chia thành 2 nhóm theo tỷ lệ 1:1 điều trị sofosbuvir + peginterferon/ribavirin trong 12 tuần hoặc sofosbuvir + ribavirin trong 24 tuần. *Mục tiêu:* đáp ứng vi rút bền vững sau khi kết thúc điều trị 12 tuần (SVR12). *Kết quả và kết luận:* trong 50 bệnh nhân nghiên cứu, 60% là genotype 6, 58% là nam và 80% có alen IL28B CC. 3 bệnh nhân (6%) có xơ gan. Tỷ lệ đạt SVR12 ở các bệnh nhân điều trị bằng sofosbuvir + peginterferon/ribavirin trong 12 tuần là 100% cho cả genotype 1 (95% CI, 69 - 100%) và genotype 6 (95% CI, 78 - 100%). Tỷ lệ đạt SVR12 trong nhóm điều trị bằng sofosbuvir + ribavirin trong 24 tuần lần lượt là 80% (95% CI, 44 - 97%) và 100% (95% CI 78 - 100%) đối với genotype 1 và genotype 6. Các bệnh nhân không đạt SVR12 thuộc genotype 1 và có tái phát vi rút. Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được đều ở mức nhẹ hoặc trung bình. Không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị do tác dụng không mong muốn. Phác đồ sofosbuvir có hiệu quả cao và an toàn ở các bệnh nhân Việt Nam nhiễm vi rút viêm gan C genotypes 1 hoặc 6.

Từ khóa: Genotype 1; genotype 6; hepatitis C virus; sofosbuvir; Vietnam.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan C (HCV) trên toàn thế giới ước tính là 1%, tức là 71 triệu người với 85% số ca là ở các nước thu nhập thấp và trung bình^(1,2). Tại Việt Nam, mặc dù các số liệu còn hạn chế, tỷ lệ nhiễm HCV trong quần thể

người Việt Nam nói chung ước tính vào khoảng 1 - 4%, trong đó nhóm bệnh nhân lọc máu có tỷ lệ cao nhất 26%⁽²⁾. Kiểu gen chủ yếu của HCV là genotype 6 và genotype 1, lần lượt chiếm tỷ lệ xấp xỉ là 54% và 30% trong tổng số ca nhiễm⁽³⁾. Mặc dù các thuốc tác động trực tiếp (DAAs) đã được đưa vào hướng dẫn điều trị HCV mới nhất tại Việt Nam nhưng điều trị nhiễm HCV tại Việt Nam được bảo hiểm thanh toán vẫn là peginterferon phối hợp với ribavirin trong 24 hoặc 48 tuần^(2,4). Tuy nhiên, phác đồ này có hiệu quả và tính an toàn không cao. Điều trị phối hợp peg - interferon và ribavirin trong 24 hoặc 48 tuần có tỷ lệ đạt SVR lần lượt là 53% và 60 - 71% đối với genotypes 1 hoặc 6^(5,6). Ngoài ra, các chống chỉ định và tác dụng phụ của điều trị chứa interferon cũng làm hạn chế việc sử dụng chúng. Đặc biệt, ở người già hoặc bệnh nhân có bệnh tiến triển. Vì vậy, cần có các phác đồ hiệu

⁽¹⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Trường Đại học Y Hà Nội,

⁽²⁾Phòng khám Gan Sài Gòn, Thành phố Hồ Chí Minh, ⁽³⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Thành phố Hồ Chí Minh, ⁽⁴⁾Bệnh viện nhân dân 115, Thành phố Hồ Chí Minh, ⁽⁵⁾Công ty Gilead Sciences, Thành phố Foster, California, Hoa Kỳ, ⁽⁶⁾Trung tâm y khoa Medic, công ty Hòa Hào, Thành phố Hồ Chí Minh, ⁽⁷⁾Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Ngày nhận bài: 07/5/2020.

Ngày phản biện xong: 15/6/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Văn Kính, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Điện thoại: 0913315243. E-mail: kinhnv@nhtd.vn

quả hơn có hoặc hạn chế sử dụng interferon.

Sofosbuvir là chất dạng nucleotide đường uống có hoạt tính ức chế polymerase NS5B của HCV và có tác dụng trên toàn bộ các genotype. Sofosbuvir phối hợp ribavirin có hoặc không có peg - interferon được chứng minh có hiệu quả cao đối với bệnh nhân HCV genotype 1 hoặc 6 (SOVALDI US, PI April 2017). Nghiên cứu pha 3b này được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phối hợp sofosbuvir + peg - interferon/ribavirin trong 12 tuần hoặc sofosbuvir + ribavirin trong 24 tuần ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm HCV mạn tính genotype 1 hoặc 6 chưa điều trị. Mục tiêu chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt SVR12 và tính an toàn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, từ 18 tuổi trở lên, nhiễm HCV mạn tính genotype 1 hoặc 6, và tải lượng vi rút huyết thanh HCV - RNA > 10⁴IU/mL, chưa từng điều trị HCV trước đó và đủ tiêu chuẩn điều trị interferon. Các bệnh nhân xơ gan còn bù được xác định khi sinh thiết gan cho thấy điểm xơ hóa Metavir là 4 hoặc điểm Ishak ≥ 5, hoặc Fibroscan (FibroScan; Echosens, Paris, France) > 12,5kPa, đủ tiêu chuẩn tham gia. Các bệnh nhân chỉ điều trị sofosbuvir và ribavirin có số lượng tiểu cầu tối thiểu là 50,000/ μ L. Các bệnh nhân được điều trị thêm peg - interferon có số lượng tiểu cầu \geq 90,000/ μ L, số lượng bạch cầu \geq 2500/ μ L và số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối \geq 1500/ μ L. Các bệnh nhân có chống chỉ định với ribavirin, xơ gan mất bù hoặc đồng nhiễm vi rút viêm gan B hoặc HIV được loại khỏi nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu và điều trị

Đây là nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, pha 3b (ClinicalTrials.gov NCT02021643). Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 làm 2 nhóm điều trị sofosbuvir + peg - interferon/ribavirin trong 12 tuần hoặc sofosbuvir + ribavirin trong 24 tuần. Việc điều trị được phân tầng dựa vào tình trạng xơ gan tại thời điểm sàng lọc (có hoặc không) và genotype HCV (1 hoặc 6). Hệ thống đáp ứng bằng giọng nói tương tác trên web được sử dụng để kiểm soát việc phân nhóm điều trị cũng như phân nhóm bệnh nhân (Bracket, San Francisco, CA). Liều uống Sofosbuvir 400mg/lần/ngày, sáng, Ribavirin uống 2 lần mỗi ngày (sáng và tối), với liều dựa trên trọng lượng cơ thể theo các hướng dẫn điều trị. Peg - interferon được chỉ định tiêm dưới da với liều 180 μ g hàng tuần.

Nghiên cứu được thông qua các hội đồng đạo đức độc lập ở từng địa điểm nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đều có bản chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm trong nghiên cứu

HCV - RNA (được đo bằng máy COBAS TaqMan HCV Testv 2.0 với độ tinh khiết cao; Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, Hoa Kỳ; ngưỡng phát hiện là 25IU/mL) được làm tại các thời điểm sàng lọc, bắt đầu nghiên cứu và sau 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 tuần điều trị và tại tuần 4, 12 và 24 sau khi kết thúc điều trị. Các bệnh nhân được điều trị 24 tuần, xét nghiệm cũng được tiến hành tại thời điểm 16, 20 và 24 tuần điều trị.

Định genotype và dưới týp HCV sử dụng máy Siemens Versant HCV Genotype 2.0 (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Đức). Các bệnh nhân không thể định được dưới týp bằng máy này sẽ được định dưới týp bằng TrueGT test (Janssen Diagnostics, LLC, Raritan, NJ, Hoa Kỳ). Định genotype IL28B bằng khuếch đại chuỗi polymerase và giải trình tự sử dụng nucleotide đơn đa hình rs12979860.

Một mẫu máu để đánh giá dược động học được thu thập ở tất cả các bệnh nhân tại mỗi lần tái khám trong quá trình điều trị để xác định nồng độ sofosbuvir và GS - 331007 sử dụng kỹ thuật phân tích sinh học bằng sắc ký lỏng khối phổ.

Phân tích thống kê

Tất cả các phân tích và tổng hợp bằng thống kê được thực hiện bằng phần mềm SAS phiên bản 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Cỡ mẫu nghiên cứu tại Việt Nam là 50 là các bệnh nhân nhiễm genotype 1, 2, 3 và 6. Phân tích hiệu quả chủ yếu (SVR12) được đánh giá bằng phương pháp Clopper - Pearson, nhằm xác định ước lượng điểm và khoảng tin cậy chính xác 95% 2 phía. Tất cả bệnh nhân được thu tuyển và được điều trị ít nhất 1 liều thuốc được đưa vào quần thể đánh giá tính an toàn. Các tác dụng không mong muốn được mã hóa theo Từ điển Y học về các hoạt động chức năng, phiên bản 19.1. Số liệu về tính an toàn sử dụng phân tích mô tả.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Từ 25/8/2015 tới 24/10/2016, có 62 bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 và 6 được sàng lọc nghiên cứu tại 6 trung tâm ở Việt Nam. Trong đó có 10 bệnh nhân không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và 1 bệnh nhân không đồng ý tham gia. 51 bệnh nhân còn lại được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm điều trị sofosbuvir (SOF) và ribavirin/peg - interferon (RBV/PEG) trong 12 tuần (n = 26) hoặc SOF và RBV trong 24 tuần (n = 25). Tuy nhiên, 1 bệnh nhân được phân vào nhóm điều trị SOF và RBV/PEG trong 12 tuần không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đã không được điều trị và được loại ra khi phân tích. Tất cả 50 bệnh nhân đều hoàn thành phác đồ điều trị trong nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Genotype 1		Genotype 6	
	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 10)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 10)	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 15)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 15)
Tuổi trung bình, năm (khoảng)	48 (36–63)	44 (26–65)	44 (31–55)	48 (25–67)
Giới nam, n (%)	5 (50)	2 (20)	13 (86)	9 (60)
BMI trung bình, kg/m² (range)	22,2(19,8–25,5)	22,9 (20,4–25,6)	22,9 (18,5–29,1)	25,5 (18,8–33,7)
Xơ gan, n (%)	1 (10)	1 (10)	0	1 (7)
IL28B, n (%)				
CC	9 (90)	8 (80)	12 (80)	11 (73)
CT	1 (10)	6 (24)	3 (20)	4 (27)
TT	0	0	0	0
HCV RNA				
Trung bình, log ₁₀ IU/ml	6,5 (4,1–7,6)	6,4 (5,8–7)	6,6 (4,5–7,4)	6,4 (4,8–7,6)
≥ 800,000 IU/ml, n (%)	9 (90)	8 (80)	12 (80)	10 (66,7)
Dưới týp HCV, n (%)				
1a	4 (40)	3 (30)	–	–
1b	6 (60)	7 (70)	–	–
6a	–	–	0	1 (7)
6a/6b	–	–	10 (67)	9 (60)
6c - 1	–	–	4 (27)	5 (33)
6e	–	–	1 (7)	0

(ALT, alanine aminotransferase; BMI, chỉ số khối cơ thể; HCV, hepatitis C virus; IL28B, interleukin 28B; SD, độ lệch chuẩn; ULN, giới hạn trên).

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 46 tuổi, 58% là nam giới. Phần lớn bệnh nhân có alen IL28B CC (80%), 3 bệnh nhân (6%) có xơ gan tại thời điểm ban đầu. 60%

bệnh nhân nhiễm HCV genotype 6; đa số là dưới týp 6a hoặc 6b (63%). Trong tổng số 40% bệnh nhân genotype 1 thì 13 bệnh nhân 1b, và 7 bệnh nhân là 1a.

Hiệu quả điều trị

Bảng 2. Đáp ứng về vi rút khi điều trị

Đáp ứng*	Genotype 1		Genotype 6	
	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 10)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 10)	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 15)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 15)
HCV RNA dưới ngưỡng				
SVR4	10 (100)	8 (80)	15 (100)	15 (100)
SVR12	10 (100)	8 (80)	15 (100)	15 (100)
95% CI đối với SVR12	69 – 100	44 – 97	78 – 100	78 – 100
Thất bại về vi rút				
Bùng phát trong khi điều trị	0	0	0	0
Tái phát	0	2 (20)	0	0

*Tất cả các giá trị biểu diễn dưới dạng n (%).

CI, khoảng tin cậy; HCV, vi rút viêm gan C; LLOQ, ngưỡng phát hiện; SVRn, đáp ứng vi rút bền vững n tuần sau khi kết thúc điều trị. Tỷ lệ đạt SVR12 khi điều trị 24 tuần sofosbuvir và ribavirin lần lượt là 80% và 100% ở nhóm HCV genotypes 1 và 6. Trong nhóm HCV genotype 1, tỷ lệ đạt SVR12 lần lượt là 100% và 71% với genotype

1a và 1b. Tỷ lệ đạt SVR12 ở nhóm điều trị sofosbuvir + ribavirin/peg-interferon trong 12 tuần là 100% ở cả genotype 1 và 6 (Bảng 2). Có 2 bệnh nhân genotype 1b chưa điều trị ở nhóm điều trị sofosbuvir và ribavirin trong 24 tuần, 1 có xơ gan và 1 không xơ gan, xuất hiện tái phát vi rút trong vòng 12 tuần sau khi kết thúc điều trị (Bảng 3).

Bảng 3. Phân tích dưới nhóm SVR12 theo đặc điểm đối tượng nghiên cứu ban đầu

Đặc điểm ban đầu*	Genotype 1		Genotype 6	
	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 10)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 10)	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 15)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 15)
Tuổi				
< 65	10/10 (100)	8/9 (90)	15/15 (100)	14/14 (100)
≥ 65	0/0	0/1	0/0	1/1 (100)
Giới				
Nam	5/5 (100)	2/2 (100)	13/13 (100)	9/9 (100)
Nữ	5/5 (100)	6/8 (75)	2/2 (100)	6/6 (100)
BMI				
< 25 kg/m ²	9/9 (100)	8/9 (90)	12/12 (100)	8/8 (100)
≥ 25 kg/m ²	1/1 (100)	0/1	3/3 (100)	7/7 (100)
Xơ gan				
Có	9/9 (100)	8/9 (90)	15/15 (100)	14/14(100)
Không	1/1 (100)	0/1	0/0	1/1 (100)
Dưới týp				
1a	4/4 (100)	3/3 (100)	-	-
1b	6/6 (100)	5/7 (71)	-	-
6a	-	-	0/0	1/1 (100)
6a/6b	-	-	10/10 (100)	9/9 (100)
6c - 1	-	-	4/4 (100)	5/5 (100)
6e	-	-	1/1 (100)	0/0
IL28B				
CC	9/9 (100)	6/8 (75)	12/12 (100)	11/11 (100)
Non - CC	1/1 (100)	2/2 (100)	3/3 (100)	4/4 (100)
HCV RNA				
< 5log ₁₀ IU/ml	1/1 (100)	0/0	2/2 (100)	1/1 (100)
≥ 5log ₁₀ IU/ml	9/9 (100)	8/10 (80)	13/13 (100)	14/14 (100)

*Số lượng/Tổng số (%). CI, khoảng tin cậy; BMI, chỉ số khối cơ thể; HCV, vi rút viêm gan C ; IL28B, interleukin 28B; SVR12 đáp ứng vi rút bền vững sau 12 tuần kết thúc điều trị.

Đề kháng của vi rút

Giải trình tự NS5B ban đầu được thu nhận trong 48 bệnh nhân. Trong các bệnh nhân được điều trị, tại thời điểm ban đầu, có 6 bệnh nhân genotype 6 có giải trình tự NS5B HCV là đột biến đề kháng ức chế nucleoside NS5B M289L sử dụng ngưỡng điểm cắt là 15%. Cả 6 bệnh nhân này đều đạt SVR12. Hai bệnh nhân genotype 1b xuất hiện tái phát nhưng không phát hiện các đột biến đề kháng NS5B tại thời điểm ban đầu hay khi thất bại điều trị. Không phát hiện thấy đột biến S282T tại thời điểm ban đầu hay khi thất bại điều trị ở tất cả các bệnh nhân.

Tính an toàn

Dược động học

Giá trị C_{max} trung bình (%CV) của sofosbuvir và GS - 331007 lần lượt là 488 (32,8) và 472 (41,6)ng/mL. Giá trị AUC_{tau} trung bình (%CV) lần lượt là 829 (20,5) và 6300 (32,4)ng•h/mL. Sự phơi nhiễm sofosbuvir và GS - 331007 là tương tự theo các số liệu được báo cáo ở quần thể nghiên cứu pha 2 và 3 với SOF US: khoảng tin cậy 90% của GMRs với C_{max} sofosbuvir, AUC_{tau} và C_{max} của GS - 331007 với tương đương về dược động học là 70% - 143%.

Bảng 4. Các tác dụng không mong muốn khi điều trị

Tần suất, n (%)	SOF + RBV/PEG 12 tuần (n = 25)	SOF + RBV/PEG 24 tuần (n = 25)
Bất kỳ	23 (92)	17 (68)
Tác dụng liên quan tới điều trị	18 (72)	10 (40)
Tác dụng nghiêm trọng	0	0
Ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn	0	0
Tử vong	0	0
Tác dụng hay gặp*	23 (92)	17 (68)
Sốt	8 (32)	1 (4)
Mệt mỏi	6 (24)	5 (20)
Đau	6 (24)	2 (8)
Đau đầu	5 (20)	2 (8)
Thiếu máu	4 (16)	4 (16)
Ho	4 (16)	2 (8)
Giảm hemoglobin	4 (16)	1 (4)
Giảm bạch cầu trung tính	4 (16)	0
Mất ngủ	3 (12)	1 (4)
Đau họng	3 (12)	1 (4)
Giảm tiểu cầu	3 (12)	0
Viêm dạ dày	2 (8)	2 (8)
Biểu hiện giống cúm	2 (8)	0
Phát ban	2 (8)	0
Đau bụng	0	4 (16)
Viêm amydan	0	3 (12)
Bất thường trên xét nghiệm độ 3 - 4	12 (48)	1 (4)
Độ 3	11 (44)	1 (4)
Bạch cầu lympho (350 to < 500/mm ³)	3 (12)	0
Bạch cầu trung tính (500 to < 750/mm ³)	3 (12)	0
Lipase (> 3,0 to 5,0 giới hạn trên)	0	1 (4)
Grade 4	1 (4)	0
Tăng kali máu (> 7,0mmol/L)	1 (4)	0
Nồng độ Hemoglobin		
< 10g/dL	6 (24)	2 (8)
< 8,5g/dL	0	0

*Số liệu cho thấy khi tác dụng không mong muốn xuất hiện ở ít nhất 5% số bệnh nhân ở bất kỳ các nhóm. AE, tác dụng không mong muốn; ULN, giới hạn trên.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở cả 2 nhóm điều trị là mệt mỏi (11/50, 22%), sốt (9/50, 18%), đau (8/50, 16%), thiếu máu (8/50, 16%) và được báo cáo nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng SOF + PEG/RBV (92%) hơn nhóm điều trị bằng SOF + RBV (68%) (Bảng 4). Tất cả tác dụng không mong muốn ở mức nhẹ đến trung bình. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn hoặc tác dụng nghiêm trọng. Các bất thường về xét nghiệm huyết học mức độ 3 hoặc 4 chỉ được ghi nhận ở nhóm điều trị có PEG. Một bệnh nhân điều trị SOF + RBV có tình trạng tăng lipase không triệu chứng mức độ 3, nhưng không kèm theo biểu hiện lâm sàng của viêm tụy cấp.

BÀN LUẬN

Các số liệu về tỷ lệ nhiễm HCV tại Việt nam hiện còn hạn chế nhưng tỷ lệ này được cho rằng cao hơn tỷ lệ ước tính là 1 - 4%⁽²⁾. Mặc dù các DAAs đã được đưa vào hướng dẫn điều trị HCV của Việt nam nhưng giá thành và khả năng chi trả vẫn còn là vấn đề lớn do không được bảo hiểm y tế chi trả^(3,4). Thêm vào đó, hiệu quả của DAAs đối với các genotype ít gặp như genotype 6, đây là genotype phổ biến nhất tại Việt nam, chưa được đề cập trong tất cả các phác đồ DAAs⁽²⁾.

Nghiên cứu này là thử nghiệm lớn nhất xác định hiệu quả và tính an toàn của điều trị có sofosbuvir ở các bệnh nhân Việt Nam nhiễm HCV genotype 1 hoặc 6. Nhìn chung, tỷ lệ đạt SVR12 khi điều trị bằng SOF + RBV trong 24 tuần lần lượt là 80% và 100% đối với genotype 1 và genotype 6. Tất cả các bệnh nhân HCV genotype 1 hoặc genotype 6 điều trị bằng SOF + PEG/RBV trong 12 tuần đều đạt SVR12. Chỉ có 2 bệnh nhân genotype 1b (8%) tái phát sau khi kết thúc điều trị bằng SOF kèm RBV. Tuy nhiên, các bệnh nhân này đều không có đột biến đề kháng NS5B tại thời điểm ban đầu hay khi thất bại điều trị.

Tỷ lệ đạt SVR12 trong nghiên cứu hiện nay trên bệnh nhân genotype 1 và 1b điều trị bằng 12 tuần SOF kết hợp RBV/PEG đều là 100%, tương tự như báo cáo gần đây tại Trung quốc (tỷ lệ này đều là 94%) và cao hơn trong thử nghiệm NEUTRINO pha 3 (tỷ lệ đạt SVR lần lượt là 89% và 82%)⁽⁷⁾. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn với phác đồ chứa interferon trong quần thể châu Á so với các bệnh nhân da trắng không được cho là có liên quan đến tỷ lệ cao người châu Á có allele IL28B CC⁽⁸⁾. Cùng với đó, 80% bệnh nhân trong nghiên cứu có genotype IL28B CC so với 29% bệnh nhân trong NEUTRINO⁽⁷⁾. Điều này gợi ý rằng ở cùng các quần thể bệnh nhân, thời gian điều trị ngắn bằng SOF +

PEG/RBV trong 12 tuần có thể là lựa chọn phù hợp.

Tỷ lệ đạt SVR12 là 100% trong nghiên cứu ở các bệnh nhân HCV genotype 6 điều trị bằng SOF và RBV trong 24 tuần cũng tương tự như số liệu được báo cáo tại Trung Quốc (100%) và Hồng Kông (100%), gợi ý rằng đây là phác đồ có hiệu quả cho quần thể bệnh nhân này^(7,9). Ngoài ra, tỷ lệ điều trị khỏi cao được ghi nhận ở các bệnh nhân HCV genotype 6 chiếm trên một nửa tổng số ca nhiễm tại Việt Nam là điểm đáng ghi nhận về lâm sàng khi có mối liên hệ giữa nhiễm HCV genotype 6 và sự gia tăng nguy cơ mắc ung thư tế bào gan nguyên phát ở các bệnh nhân châu Á có xơ gan⁽¹⁰⁾.

SOF phối hợp RBV có hoặc không có PEG được dung nạp tốt trong quần thể người châu Á. Tất cả các tác dụng không mong muốn được ghi nhận đều ở mức nhẹ hoặc trung bình, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị và không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. Do các độc tính liên quan đến PEG mà tỷ lệ các tác dụng không mong muốn và bất thường về xét nghiệm độ 3 - 4 ở nhóm điều trị SOF kèm PEG và RBV (lần lượt là 92% và 48%) cao hơn nhóm điều trị SOF và RBV (lần lượt là 68% và 4%). Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn ở nhóm điều trị có PEG (92%) tương tự như trong báo cáo của thử nghiệm NEUTRINO (95%)⁽⁷⁾.

Các kết quả dược động học của nghiên cứu mặc dù trên cỡ mẫu nhỏ (n = 7 đối với SOF; n = 50 đối với GS - 331007) nhưng đều tương đồng với kết quả ghi nhận trên các bệnh nhân da trắng trong quần thể nghiên cứu pha 2 và 3 của NDA.²¹AUC_{tau} của SOF (16%) được ghi nhận thấp hơn một chút nhưng không có sự khác biệt đáng kể khi xem xét mối quan hệ giữa hiệu quả điều trị và nồng độ thuốc sử dụng.

Các đột biến đề kháng NS5B được phát hiện ở 6 bệnh nhân, tất cả các bệnh nhân này đều đạt SVR12. Hai bệnh nhân nhiễm genotype 1b tái phát nhưng không ghi nhận đột biến ức chế NS5B tại thời điểm ban đầu và thất bại điều trị. Một điểm quan trọng là đột biến S282T liên quan đến đề kháng SOF in vitro không phát hiện được ở bất kỳ bệnh nhân thất bại điều trị và có giải trình tự sau điều trị.

Hạn chế chính của nghiên cứu là thiếu 1 nhóm chứng không cho phép so sánh trực tiếp với phác đồ PEG/RBV, đây là phác đồ chuẩn tại thời điểm nghiên cứu được thiết kế. Ngoài ra, chỉ có 3 bệnh nhân xơ gan được thu tuyển.

Tóm lại, nghiên cứu này đã cho thấy phác đồ có sofosbuvir có hiệu quả cao trong điều trị các bệnh nhân

nhiễm HCV genotype 1 hoặc 6 mới điều trị tại Việt Nam. Cả 2 phác đồ đường uống, phác đồ SOF không có interferon và điều trị SOF + PEG/RBV trong 12 tuần là các phác đồ lựa chọn trong điều trị bệnh nhân HCV tại Việt Nam.

KẾT LUẬN

Trong 50 bệnh nhân nghiên cứu, 60% là genotype 6, 58% là nam và 80% có alen IL28B CC. 3 bệnh nhân (6%) có xơ gan.

Tỷ lệ đạt SVR12 ở các bệnh nhân điều trị bằng sofosbuvir + peginterferon/ribavirin trong 12 tuần là 100% cho cả genotype 1 (95% CI, 69 - 100%) và genotype 6 (95% CI, 78 - 100%).

Tỷ lệ đạt SVR12 trong nhóm điều trị bằng sofosbuvir + ribavirin trong 24 tuần lần lượt là 80% (95% CI 44 - 97%) và 100% (95% CI 78 - 100%) đối với genotype 1 và genotype 6.

Các bệnh nhân không đạt SVR12 thuộc genotype 1 và có tái phát vi rút.

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được đều ở mức nhẹ hoặc trung bình. Không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị do tác dụng không mong muốn.

Phác đồ có sofosbuvir có hiệu quả cao và an toàn trên các bệnh nhân Việt Nam nhiễm vi rút viêm gan C genotypes 1 hoặc 6.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176.

2. Berto A, Day J, Van Vinh Chau N, et al. Current challenges and possible solutions to improve access to care and treatment for hepatitis C infection in Vietnam: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2017;17:260.

3. Lim SG, Aghemo A, Chen PJ, et al. Management of hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region: an update. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:52-62.

4. The Ministry of Health of the Socialist Republic of Vietnam. Về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút C [Instructions for the diagnosis and treatment of hepatitis C virus]. 2016. No. 5012 [in Vietnamese]

5. Thuy PT, Dat HT. Comparison between the two peginterferons alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):387A-388A. [Abstract 332].

6. Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, Rajender Reddy K. A randomized trial of 48 versus 24 weeks

of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012;56:1012-1018.

7. Wei L, Xie Q, Hou J, et al. Sofosbuvir + Ribavirin – Pegylated-interferon in Genotype 1, 2, 3 or 6 HCV-infected Patients: Results from a Phase 3 Study in China. *Hepatol Int* 2017;11(Suppl 1):S157-S158. [Abstract OP242].

8. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.

9. Lai CL, Wong VW, Yuen MF, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of patients with chronic genotype 1 or 6 hepatitis C virus infection in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:96-101.

10. Lee MH, Hsiao TI, Subramaniam SR, et al. HCV genotype 6 increased the risk for hepatocellular carcinoma among Asian patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1111-1119.

11. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:677-690.

**SOFOSBUVIR PLUS RIBAVIRIN WITH OR WITHOUT PEGYLATED - INTERFERON
FOR HCV: A MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3B STUDY IN VIETNAM SOFOSBUVIR PLUS
RIBAVIRIN WITH OR WITHOUT PEGYLATED - INTERFERON FOR HCV:
A MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3B STUDY IN VIETNAM**

Summary

Sofosbuvir is a nucleotide analog inhibitor of the HCV NS5B RNA polymerase with pangenotypic potency. This Phase 3b, multicenter, open - label study evaluated for the first time the safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin ± pegylated - interferon (peginterferon) in Vietnamese patients infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 or 6. Treatment - naïve patients (± cirrhosis) infected with HCV genotypes 1 or 6 were assigned in a 1:1 ratio to receive sofosbuvir + peginterferon/ribavirin for 12 weeks or sofosbuvir + ribavirin for 24 weeks. The primary endpoint was sustained virologic response at 12 weeks post - treatment (SVR12). Of the 50 patients enrolled and treated, 60% were genotype 6, 58% were male and 80% had the IL28B CC allele. Three patients

(6%) had cirrhosis. SVR12 rates for patients treated with sofosbuvir + peginterferon/ribavirin for 12 weeks were 100% for both genotype 1 (95% CI, 69 - 100%) and genotype 6 (95% CI, 78 - 100%) infected patients. Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 24 weeks resulted in SVR12 rates of 80% (95% CI, 44 - 97%) and 100% (95% CI 78 - 100%) in genotype 1 and genotype 6 patients, respectively. Both patients who did not achieve SVR12 had genotype 1 and experienced virologic relapse. All reported adverse events were mild or moderate in severity. No patients discontinued treatment due to adverse events. In conclusion, sofosbuvir - based regimens were highly effective and safe in Vietnamese patients infected with HCV genotypes 1 or 6.

Key words: Genotype 1; genotype 6; hepatitis C virus; sofosbuvir; Vietnam