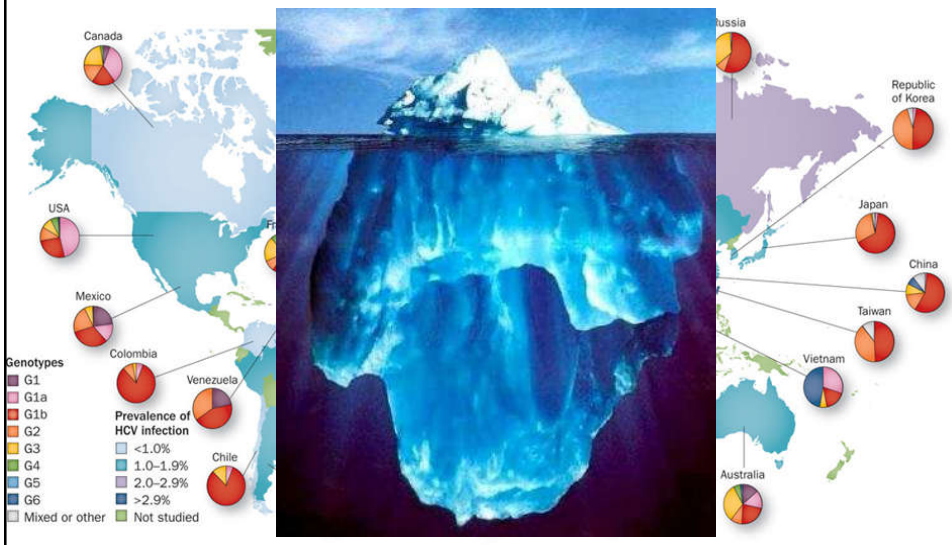
MEDIC

TỐI ƯU HÓA ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C MẠN TÍNH VỚI CÁC THUỐC DAAs

TS. BS. Phạm Thị Thu Thủy
Trung tâm Y Khoa MEDIC

TỈ LỆ NHIỄM HCV & PHÂN BỐ KIỂU GEN HCV TRÊN THẾ GIỚI

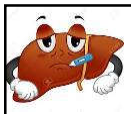
WHO (2014): Hơn 185 triệu người nhiễm HCV



Hajarizadeh, B. *et al.* (2013) Epidemiology and natural history of HCV infection
Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. doi:10.1038/nrgastro.2013.107

Làm sao để người dân quan tâm đến HCV và đi tầm soát bệnh

Đã tiêm ngừa HBV



KHI NÀO CẦN ĐIỀU TRỊ HCV

AASLD
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

IDSA
Infectious Diseases Society of America

Recommendations for When and in Whom to Initiate Treatment

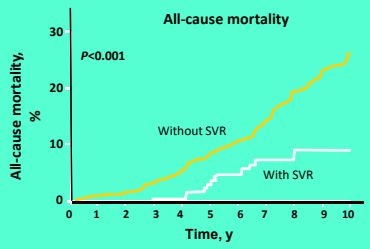
- Treatment is recommended for all patients with chronic HCV infection, except those with short life expectancies that cannot be remediated by treating HCV, by transplantation, or by other directed therapy. Patients with short life expectancies owing to liver disease should be managed in consultation with an expert.
  Rating: Class I, Level A

Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. February 24, 2016

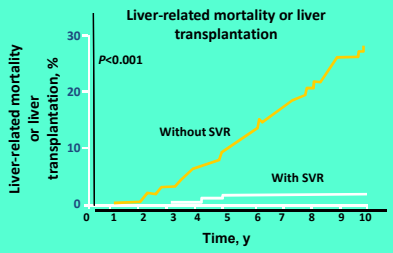
LỢI ÍCH KHI ĐIỀU TRỊ HCV

SVR is Associated with Reduced Mortality Among HCV-infected Persons

- 530 adults in Europe prospectively followed for median 8.4 years after HCV treatment
- 192 (36%) achieved SVR



No. at risk											
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	156	144	125	88	56	40	28

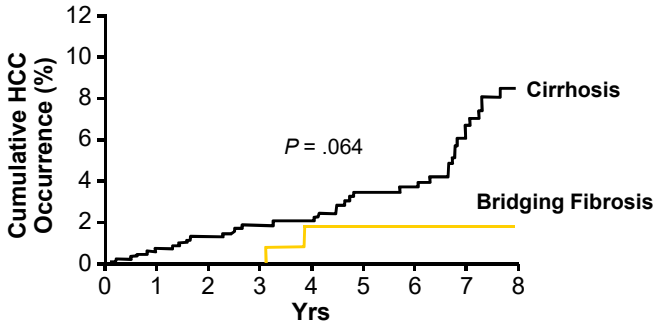


No. at risk											
Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
With SVR	192	181	168	162	156	144	125	88	56	40	28

LỢI ÍCH KHI ĐIỀU TRỊ HCV SỚM

Meta-analysis: Risk of HCC in HCV Pts With Advanced Fibrosis Following SVR

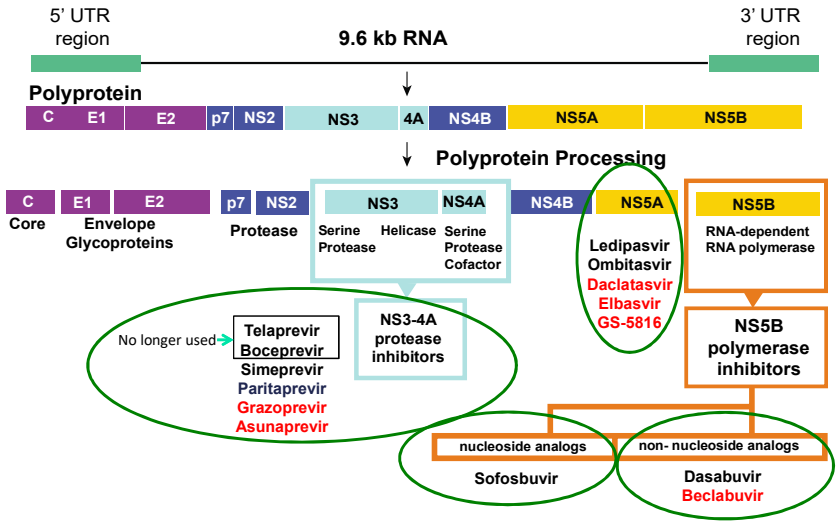
- 1000 patients with bridging fibrosis or cirrhosis who achieved SVR following IFN-based HCV therapy followed for median of 5.7 yrs
- Cirrhotics at greatest risk of HCC following SVR



	8-Yr HCC Rate, % (95% CI)
Cirrhosis	8.5 (5.8-11.2)
Bridging Fibrosis	1.8 (0-4.3)

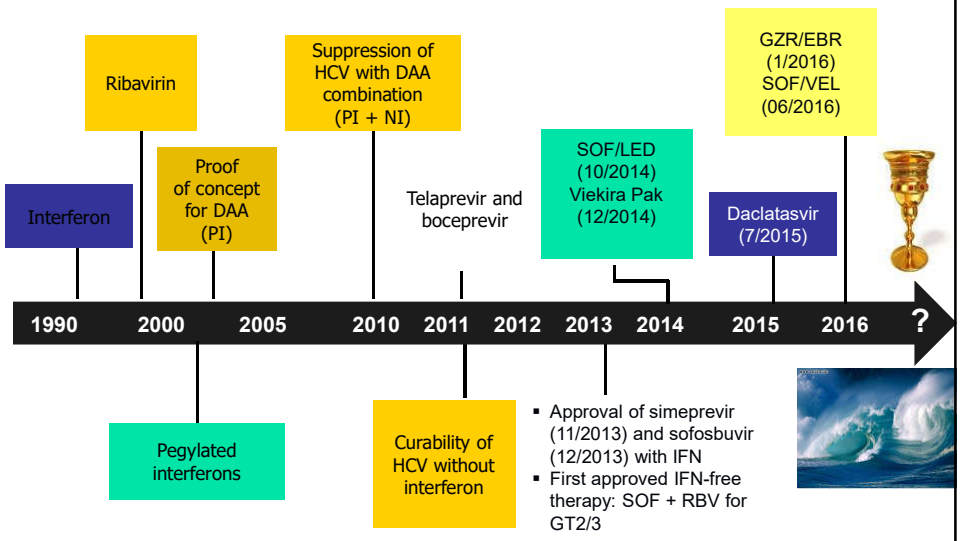
Van der Meer AJ, et al. AASLD 2013. Abstract 143.

Multi-targeted Approach for Treatment: Approved Protease, Polymerase and NS5A Inhibitors



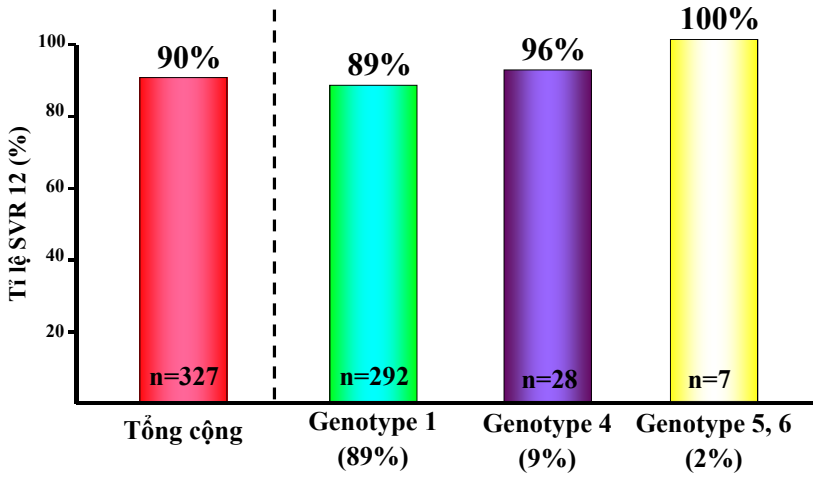
McGovern B, Abu Dayyeh B, and Chung RT. *Hepatology*. 2008; 48:1700-12

Điều trị HCV: Quá khứ, hiện tại & tương lai



P + R + Sofosbuvir - NEUTRINO

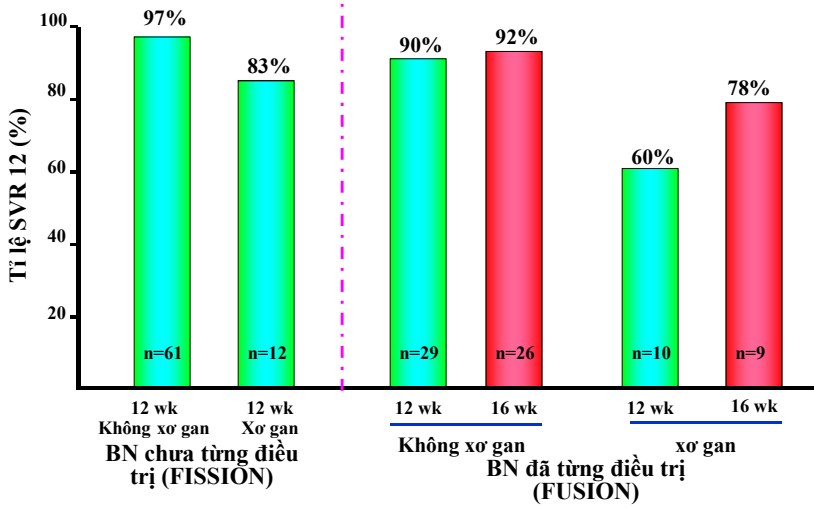
Phase III, 12 tuần, BN chưa từng điều trị



Lewitz et al., N Engl J Med 2013;368: 1878 - 87

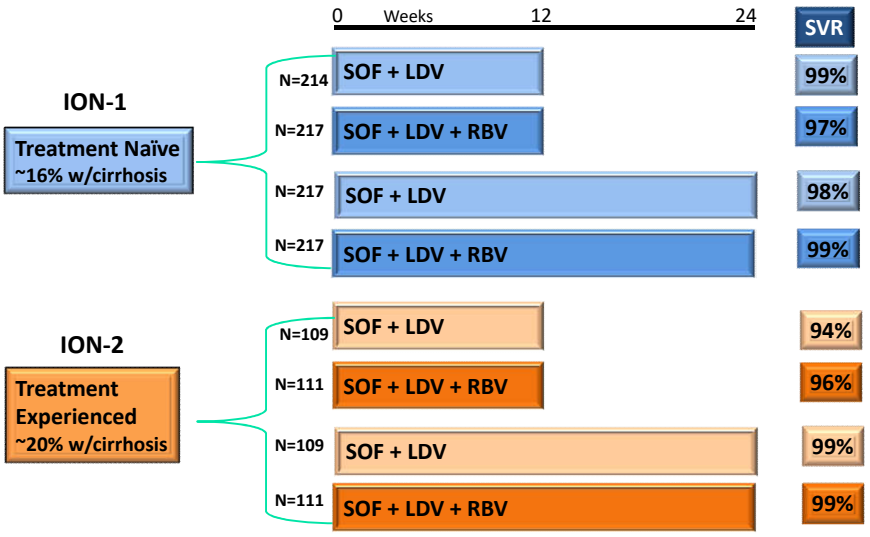
Sofosbuvir + RBV trong genotype 2

Phage III, 12/16 tuần, có xơ gan so với không có xơ gan



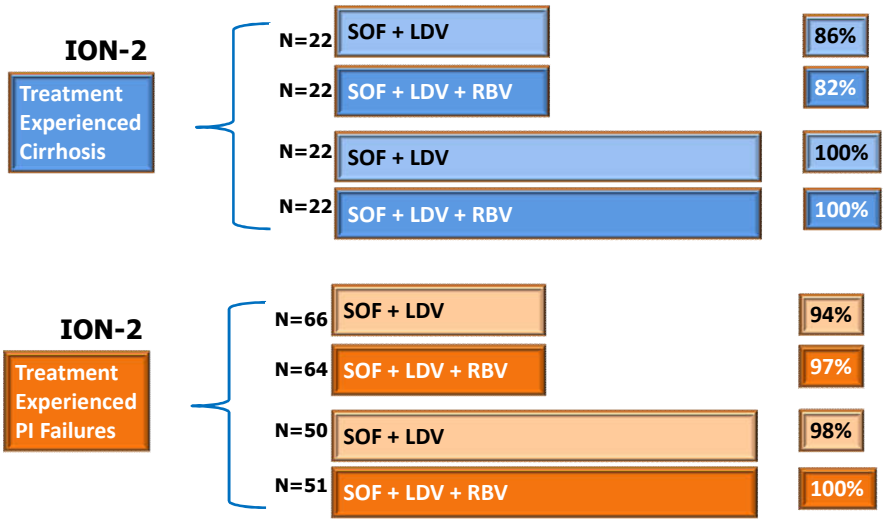
Lewitz et al., N Engl J Med 2013; 368: 1878 – 87; Jacobson et al., N Engl J Med 2013; 368: 1867 - 77

Sofosbuvir (NUC) + Ledipasvir (NS5A) in G1 Insights on Treatment Duration and Role of Ribavirin

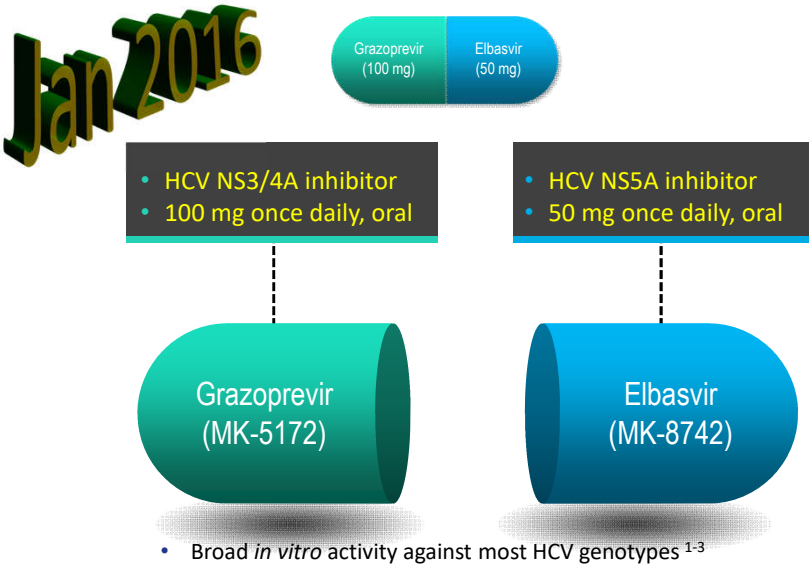


Afdhal N et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-1493; Afdhal N et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898.

Sofosbuvir (NUC) + Ledipasvir (NS5A) in Genotype 1: ION-2 Special Subgroups



Afdhal N et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-1493.



- Broad *in vitro* activity against most HCV genotypes [1-3]
- Retains *in vitro* activity against many clinically relevant RAVs[1-3]
- All-oral, once-daily regimen

1. Summa V, et al. *Antimicrobial Agent Chemother.* 2012:56; 4161-67.
2. Coburn CA, et al. *ChemMedChem.* 2013:8; 1930–40.
3. Harper S, et al. *ACS Med Chem Lett.* 2012:Mar 2; 3(4):332-6.

C·EDGE TN

GRAZOPREVIR/ELBASVIR

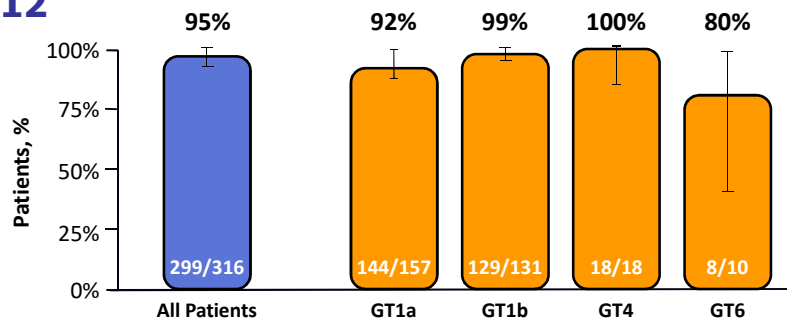
- **Hiệu quả : GT1a, GT1b, GT4**
  - Bệnh nhân chưa từng điều trị
  - Bệnh nhân đã thất bại điều trị với PR
  - Bệnh nhân xơ gan
  - So sánh hiệu quả/ tính an toàn với PR/SOF trong điều trị HCV
  - Hiệu quả phác đồ điều trị HCV với 8 tuần
- **Hiệu quả trên những nhóm bệnh nhân đặc biệt**
  - Bệnh nhân suy thận
  - Bệnh nhân đồng nhiễm HIV

*** Tính an toàn của thuốc**

NGHIÊN CỨU C-EDGE : PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ 12 TUẦN CỦA GRAZOPREVIR (MK-5172) / ELBASVIR (MK-8742) CHO BỆNH NHÂN VIÊM GAN C MẠN KiỂU GEN 1, 4, 6.

Grazoprevir (100 mg) | Elbasvir (50 mg)

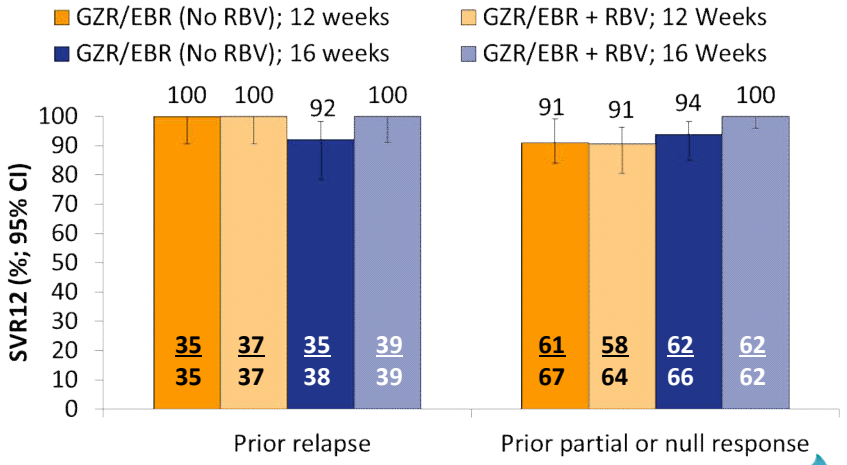
SVR12



	All Patients	GT1a	GT1b	GT4	GT6
Non-virologic failure	4	3	1	0	0
Breakthrough	1	1	0	0	0
Relapse	12	9	1	0	2

C·EDGE TN

NGHIÊN CỨU C-EDGE: HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ GRAZOPREVIR / ELBASVIR +/- RBV 12 HAY 16 TUẦN CHO BỆNH NHÂN HCV G1, G4 HAY G6 ĐÃ THẤT BẠI VỚI PEGINTERFERON / RBV



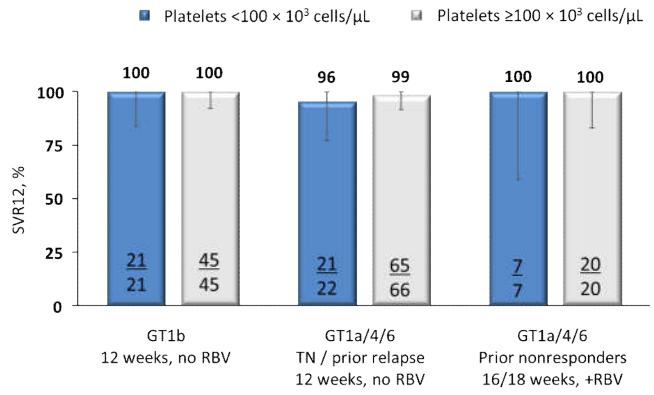
* Per-protocol population excluded 12 patients [Lost to follow up (2 patients), Withdrew consent (2 patients), No documentation for prior treatment failure classification (2 patients), Prohibited prior medical condition - ascites (1 patient), Non-medication-related non-compliance with study drug (1 patient), Illegal drug user (1 patient), Prohibited medication (1 patient), Non-compliance due to adverse event (1 patient), Death (1 patient]

95% Confidence Intervals by the Clopper-Pearson (exact) method

C·EDGE TE

SVR12 trên Bn HCV GT1/4/6 chưa từng điều trị và thất bại với PR trước đây

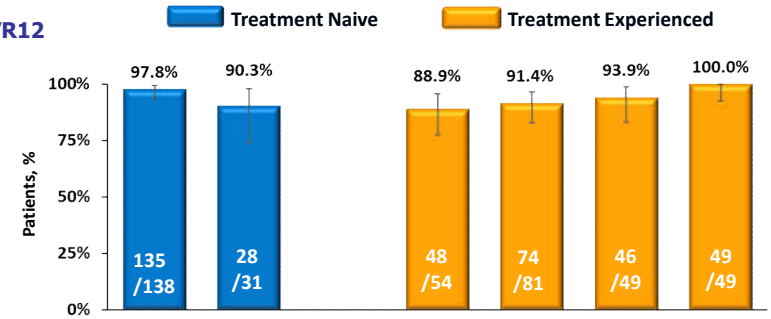
Modified Full Analysis Set Population†



*mFAS (modified full analysis set) excludes patients who discontinued treatment for reasons unrelated to study medication

PHÂN TÍCH TỔNG CỦA 402 BỆNH NHÂN XƠ GAN CÒN BÙ (BN CHƯA VÀ ĐÃ ĐiỀU TRỊ) VỚI EBR/GZR

SVR12



	Treatment Naive		Treatment Experienced			
	12 weeks		12 weeks		16/18 weeks	
	No RBV	+RBV	No RBV	+RBV	No RBV	+RBV
LTFU/Early Discon.	1*	0	2†	1‡	0	0
SVR12 (mFAS)	98.5% (135/137)	90.3% (28/31)	92.3% (48/52)	92.5% (74/80)	93.9% (46/49)	100.0% (49/49)
Breakthrough	1	1	0	0	0	0
Rebound	0	0	0	0	2	0
Relapse	1	2	4	6	1	0

*Death (coronary artery disease)
†Death (lymphoma) n=1;discontinued due to noncompliance, n=1
‡Death (motor vehicle accident)

HCV kiểu gen 1A: HIỆU QUẢ THEO ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ TRƯỚC ĐÂY VÀ TÌNH TRẠNG TRẠNG XƠ GAN

Grazoprevir (100 mg) Elbasvir (50 mg)

		SVR12* [n/m, (%)]				
Prior treatment response	Cirrhosis status	Overall	GZR/EBR (No RBV) for 12 Weeks	GZR/EBR + RBV for 12 Weeks	GZR/EBR (No RBV) for 16 Weeks	GZR/EBR + RBV for 16 Weeks
Prior relapse	Cirrhosis	22/22 (100)	5/5 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)	7/7 (100)
	No cirrhosis	49/50 (98.0)	13/13 (100)	15/15 (100)	8/9 (88.9)	13/13 (100)
Prior partial response	Cirrhosis	17/17 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	6/6 (100)	5/5 (100)
	No cirrhosis	33/36 (91.7)	8/9 (88.9)	10/11 (90.9)	7/8 (87.5)	8/8 (100)
Prior null response	Cirrhosis	32/36 (88.9)	11/12 (91.7)	4/6 (66.7)	7/8 (87.5)	10/10 (100)
	No cirrhosis	54/57 (94.7)	15/17 (88.2)	16/17 (94.1)	13/13 (100)	10/10 (100)

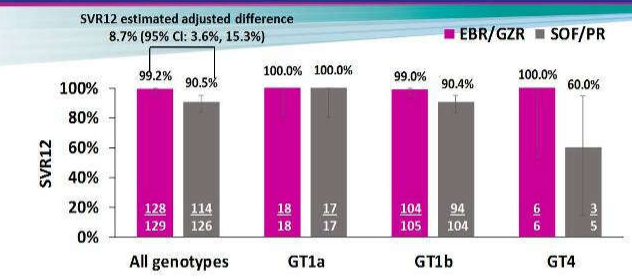
* Per-protocol population excluded nine G1a patients

C·EDGE TE

NGHIÊN CỨU ĐỐI ĐẦU C- EDGE : HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA ELBASVIR/GRAZOPREVIR ĐỐI VỚI SOFOSBUVIR/PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN (PR) TRÊN BN HCV G1 VÀ 4 CHƯA VÀ ĐÃ THẤT BẠI VỚI PR

SVR12 IN THE FULL ANALYSIS SET

ILC 2016
Barcelona, Spain

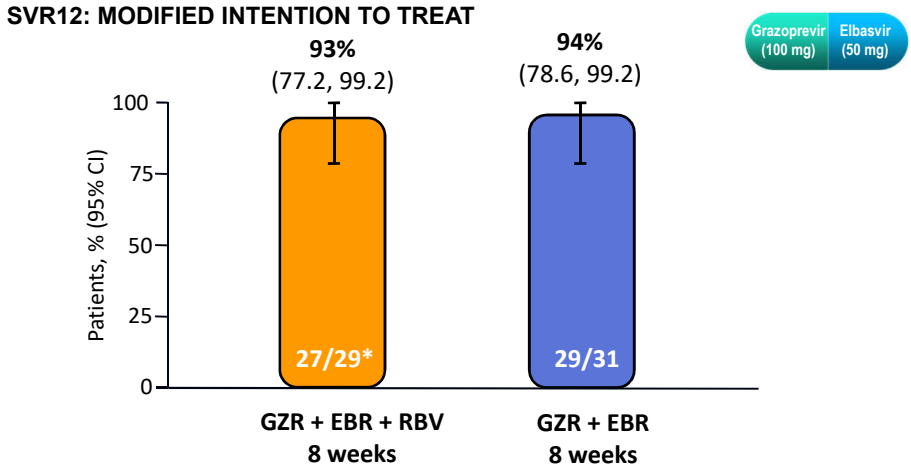


Virologic failure	0	11	0	0	0	9	0	2
LTFU/discontinued	1	1	0	0	1	1	0	0

- **Non-inferiority** was demonstrated
  - The lower bound of this confidence interval, 3.6%, was greater than -10%,
- **Superiority** of EBR/GZR over SOF/PR was also demonstrated
  - The lower bound of the confidence interval, 3.6%, was greater than 0.

C·EDGE H2H

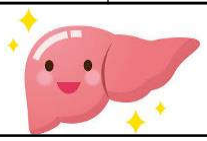
HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ 8 TUẦN CỦA GRAZOPREVIR VÀ ELBASVIR ± RIBAVIRIN CHO BN G 1B CHƯA ĐIỀU TRỊ VÀ KHÔNG XƠ GAN



*Excludes one patient who discontinued early unrelated to AE or virologic failure.
Values are % (95% CI)
EBR = elbasvir; FW = follow-up week; GZR = grazoprevir; RBV = ribavirin

ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN XƠ GAN ĐÃ THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ THEO AASLD

Genotype	Elbasvir/Grazoprevir	Ledipasvir/ Sofosbuvir	OBV/PTV/ RTV + DSV	SMV + SOF	SOF + DCV
1a xơ gan	▪ 12 tuần ▪ + RBV 16 tuần nếu có RAV	▪ 24 tuần ▪ + RBV: 12 tuần	▪ 24 tuần + RBV	▪ ± RBV 24 tuần	▪ ± RBV 24 tuần
1b xơ gan	▪ 12 tuần	▪ 24 tuần ▪ + RBV : 12 tuần	▪ 12 tuần	▪ ± RBV 24 tuần	▪ ± RBV 24 tuần



NGHIÊN CỨU C-SURFER: GRAZOPREVIR VÀ ELBASVIR CHO BN HCV G 1 CHƯA HAY ĐÃ THẤT BẠI ĐiỀU TRỊ CÓ BỆNH THẬN MẠN

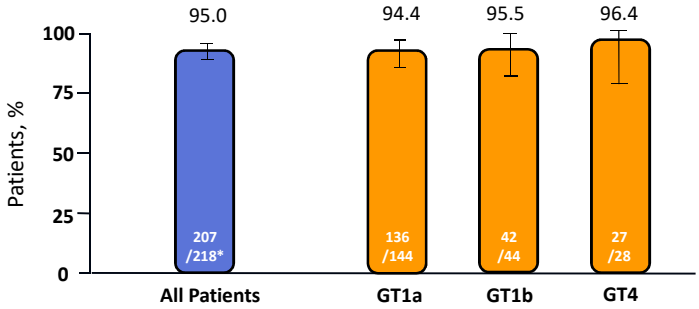
- Bệnh thận mạn gđ 4/5 (± thận nhân tạo)
  - gđ 4: eGFR 15-29 mL/min/1.73m^2
  - gđ 5: eGFR <15 mL/min/1.73m^2 hay đang chạy thận.
  - 20% BN không chạy thận
- Xơ gan còn bù cho phép
  - Sinh thiết gan trong vòng 24 tháng khi vào NC; Fibroscan trong vòng 12 tháng khi vào NC; hay phối hợp Fibrotest>0.75 và tỉ lệ AST/ tiểu cầu >2
  - Bệnh nhân có tiền căn ascites, xuất huyết do vỡ TM thực quản, bệnh não gan hay các dấu hiệu của bệnh gan tiến triển đều loại khỏi nghiên cứu
- Không nhiễm HBV và HIV
- GZR/EBR 1 viên /ngày trong 12 tuần --→ hiệu quả cao cho HCV GT1 có bệnh thận mạn gđ 4/5
- Hiệu quả cho các trường hợp:
  - GT1a và 1b
  - Tiểu đường
  - Chạy thận nhân tạo

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate

C-SURFER

NGHIÊN CỨU C-EDGE CO-INFECTED: GRAZOPREVIR / ELBASVIR CHO BỆNH NHÂN HCV/HIV

SVR12

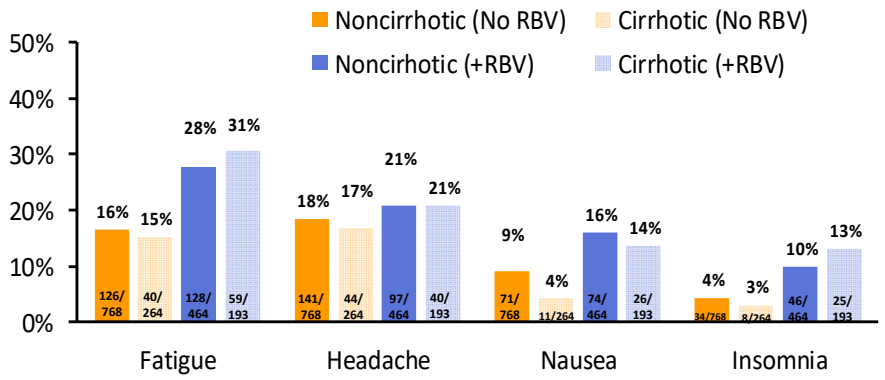


	All Patients	GT1a	GT1b	GT4
LTFU or discontinued unrelated to VF	4	3	1	0
Breakthrough	0	0	0	0
Relapse	6	4	1	1
Reinfection	1	1	0	0

*1 patient with GT6 infection and 1 patient with GT1 not-otherwise subtyped were also included; both patients achieved SVR12.
GT = genotype; LTFU = long-term follow-up

C-EDGE CO-INFECTION

TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC: Ở NHÓM BỆNH NHÂN XƠ GAN CÒN BÙ ± RIBAVIRIN



Kết luận

- Do điều kiện kinh tế, xã hội, tập quán thói quen: Việt Nam vẫn được xem là vùng dịch tễ của HCV và tỉ lệ biến chứng xơ gan, ung thư gan cao

  Các biến chứng thường phát hiện trễ nên hiệu quả điều trị thấp, tốn kém về kinh tế cho gia đình và xã hội
- Cho đến thời điểm hiện tại: Viêm gan C là bệnh có thể chữa khỏi hoàn toàn với tỉ lệ thành công cao (> 90%), kể cả trong các trường hợp đã thất bại điều trị trước đó, xơ gan, bệnh thận mạn, nhiễm HIV đi kèm … Với các thế hệ thuốc DAA mới dễ xử dụng, đơn giản, dung nạp tốt, thời gian điều trị ngắn
- Kinh phí trong điều trị bệnh: Là rào cản chủ yếu ngăn cản bệnh nhân phát hiện bệnh sớm và điều trị hiệu quả

  Làm sao cho tất cả người bệnh đều được tiếp cận điều trị ?

THANKYOU
JIM WARREN