

ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C Ở CÁC NƯỚC THU NHẬP THẤP

Chỉ hai thập kỷ sau khi nhận diện được virút viêm gan C (HCV), sự hiểu biết nhiều hơn về vòng đời của virút đã dẫn đến sự ra đời một số nhóm thuốc điều trị nhiều hứa hẹn. Ngay từ năm 2015, tỉ lệ đáp ứng virút-học bền vững sẽ ở tầm 90% đối với phần lớn các kiểu gen HCV, và tỉ lệ “khỏi bệnh” hữu hiệu này sẽ đạt được thông qua những những phác đồ ngắn, dùng một loại viên duy nhất, liều cố định, tiện dụng, không chứa interferon, với diện mạo tác dụng phụ tốt hơn rõ rệt so với những điều trị trước kia. Việc sử dụng những thuốc này hy vọng làm giảm cường độ theo dõi, tỉ lệ nằm viện vì tác dụng phụ, sự lệ thuộc vào chăm sóc đặc biệt, và nhu cầu nguồn lực liên quan đến tiến triển bệnh, bao gồm ghép gan và điều trị bệnh gan giai đoạn cuối và ung thư gan. Tuy nhiên, với chi phí thuốc có thể vượt quá 90.000 USD mỗi liệu trình, vẫn còn phải xem những tiến bộ to lớn này sẽ mở rộng ra sao đến 150 triệu người nhiễm HCV sống ngoài thị trường đích của những thuốc này là các nước có thu nhập cao.

HCV gây ra 28% số trường hợp xơ gan và 26% số trường hợp ung thư gan trên toàn cầu, chiếm gần 500.000 trường hợp tử vong mỗi năm (Lozano R và cs, 2012). Các nước thu nhập trung bình và thu nhập thấp chiếm hơn 80% gánh nặng HCV toàn cầu, với tỉ lệ nhiễm nhiều nhất ở Nam Á, Đông Á, Bắc Phi, Trung Đông, và Đông Nam Á (Mohd Hanafiah K và cs, 2013). Các kiểu gen HCV 4, 5, và 6 đặc biệt hay gặp ở những vùng này, nhưng các phác đồ điều trị mới có thể đạt được đáp ứng trên bệnh nhân bị nhiễm các kiểu gen này tương tự như tỉ lệ đạt được trên bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1 vốn chiếm ưu thế ở Hoa Kỳ và Châu Âu. Phần lớn bệnh nhân nhiễm HCV ở các nước thu nhập thấp và trung bình vẫn không được điều trị. Điều trị HCV trước đây đòi hỏi phải tiêm interferon hàng tuần, dùng phối hợp với ribavirin. Điều trị này có nhiều thách thức trong bối cảnh nguồn lực hạn hẹp, bao gồm chi phí interferon, các liệu trình kéo dài 6 đến 12 tháng, và các tác dụng phụ bao gồm hội chứng giống cúm, giảm các dòng huyết cầu, nhiễm khuẩn, trầm cảm, và mất bù gan. Năm 2011, thuốc kháng virút tác động trực tiếp (DAA) thế hệ

thứ nhất— telaprevir và boceprevir — được phê chuẩn, và tỉ lệ đáp ứng virút-học bền vững, vốn từ 40 đến 50% với các phác đồ trước kia, tăng lên 65 đến 75%. Tuy vậy, hai thuốc này chưa được chấp nhận rộng rãi ở các nước thu nhập thấp và trung bình, vì chúng vẫn phụ thuộc vào một điều trị “xương sống” gồm interferon và ribavirin kéo dài và chỉ được chấp thuận để sử dụng chống HCV kiểu gen 1. Chúng cũng có những tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng, một rào cản di truyền thấp đối với sự phát triển tính đề kháng của virút, các yêu cầu dùng thuốc đặc hữu, và nhiều tương tác thuốc—đặc biệt là khi dùng với các thuốc kháng retrovirus cần thiết trên bệnh nhân bị đồng nhiễm HIV.

Các DAA thế hệ thứ hai đã hoàn tất các nghiên cứu giai đoạn 2 hoặc xa hơn gồm có các thuốc ức chế protease NS3, thuốc ức chế NS5A, thuốc ức chế nucleoside NS5B polymerase, thuốc ức chế nonnucleoside NS5B polymerase, và các phối hợp của những thuốc này. Bên cạnh tỉ lệ đáp ứng virút-học bền vững được cải thiện đáng kể (thường >90%), những tác dụng phụ và tương tác thuốc tối thiểu, liệu trình ngắn từ 2 đến 3 tháng, và khả năng có các phối hợp liều cố định trong một viên duy nhất, thì bước tiến đáng lưu ý nhất là tỉ lệ khỏi bệnh cao mà không cần dùng interferon. Hơn nữa, nhiều tác nhân thuộc nhóm này có hiệu quả in vitro rất tốt chống lại nhiều, nếu không nói là tất cả, kiểu gen HCV. Những phát triển này có ý nghĩa cao đối với bệnh nhân chưa được điều trị ở các nước thu nhập thấp và trung bình.

Sự hứa hẹn của làn sóng DAA dạng uống hoàn toàn này đến cùng với một gánh nặng tài chính lớn lao. Bảo hiểm y tế được yêu cầu chi trả cho bệnh nhân ở những nước thu nhập cao, và được cho là có hiệu quả kinh tế ở mức giá dự kiến khoảng 90.000 USD mỗi liệu trình (Hagan LM và cs, 2013). Trái lại, ở các nước thu nhập thấp, nơi mà hơn hai phần ba chi phí thuốc thường do bệnh nhân bỏ tiền túi ra mua, thì chi phí thuốc rất có thể là rào cản lớn nhất đối với điều trị. Tuy vậy, chi phí sản xuất các loại thuốc chứa DAA, dùng hoàn toàn bằng đường uống trong liệu trình 3 tháng được ước tính dè dặt là trong khoảng từ

100 đến 270,4 USD. Sự giới thiệu sản phẩm mới toàn cầu về liệu pháp kháng retrovirus (ART) chống HIV đã dạy chúng ta rằng có thể làm cho những tác nhân trở nên khả dụng và được tiếp cận rộng rãi (xem bảng).

Các ví dụ về chiến lược then chốt tiếp cận ART có thể áp dụng cho sự tiếp cận DAA thế hệ thứ hai ở các nước thu nhập thấp và trung bình.*

Khả năng cung ứng
Công nhận là thuốc thiết yếu
Tạo ra các luồng tài trợ quốc tế mới (ví dụ Quỹ Chống AIDS, Lao và Sốt rét Toàn cầu), và Kế hoạch khẩn cấp giảm nhẹ AIDS của Tổng thống Hoa Kỳ); ưu tiên trong ngân sách quốc gia
Tạo hành lang pháp lý cho phép sản xuất thuốc generic, bao gồm các phối hợp liều cố định, dùng mỗi ngày một lần; chương trình đánh giá công nhận sơ bộ của Tổ chức Y tế Thế giới về kiểm tra chất lượng,
Định giá phân biệt đối với thuốc gốc mang tên thương mại
Chuyển giao nhiệm vụ xét nghiệm và điều trị của bác sĩ cho người khác
Giới thiệu các hướng dẫn 4m xét nghiệm và điều trị giản lược và các phác đồ dùng thuốc; mở rộng việc sử dụng công nghệ cận lâm sàng rẻ tiền tại điểm chăm sóc
Tính khả dụng
Cho phép sản xuất và xuất khẩu thuốc generic
Thực hiện các nỗ lực toàn cầu, nhiều bên tham gia, để mở rộng sự tiếp cận (ví dụ Sáng kiến “3 by 5” [điều trị 3 triệu người vào năm 2005] và Sáng kiến điều trị 2015)
Phân cấp xét nghiệm và điều trị; lồng ghép chăm sóc vào các dịch vụ cộng đồng và chăm sóc ban đầu, như các chương trình chăm sóc tiền sản
Chuyển giao nhiệm vụ xét nghiệm và điều trị của bác sĩ cho người khác
Thiết lập các chính sách chống phân biệt đối xử và chống lãng mại

* ART = liệu pháp kháng retrovirus; DAA = thuốc kháng virút tác động trực tiếp

Chi phí hàng năm cho ART hàng thứ nhất đã giảm từ hơn 20.000 USD giữa thập niên 1990 xuống dưới 100 USD mỗi bệnh nhân. Nhiệm vụ cấp phát ART đã chuyển từ các bác sĩ chuyên khoa sang các bác sĩ tuyến cơ sở, nhân viên trợ y, điều dưỡng, và viên chức y tế công cộng, và gần 10 triệu người ở các nước thu nhập thấp và trung bình đang được nhận điều trị. Đạt được sự mở rộng tiếp cận là nhờ sự phối hợp của phong trào hoạt động tích cực, việc hoạch định chính sách quốc gia và quốc tế ở cấp cao, và sự tham gia của ngành công nghiệp dược. Các giải pháp then chốt gồm có sự lồng ghép các phác đồ ART vào danh mục thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới,

cấp giấy phép sản xuất thuốc generic và các phối hợp liều cố định, định giá phân biệt đối với thuốc gốc mang tên thương mại, và tháo gỡ các rào cản đối với việc sản xuất thuốc generic (Farmer PE, 2013). Các điều trị đối với những bệnh trạng khác cũng có những thành công tương tự. Tại Ấn Độ, vì pháp luật cho phép sản xuất thuốc generic, nên chi phí của những thuốc như imatinib dùng cho bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính và sorafenib cho ung thư gan đã giảm từ 2.000 – 5.000 USD mỗi tháng xuống dưới 200 USD mỗi tháng.

Theo ý kiến của các tác giả bài này, giá trị lớn nhất của DAA thế hệ mới đối với HCV là khả năng áp dụng thực tế chưa từng có tiền lệ của chúng trong bối cảnh hạn chế nguồn lực. Thật vậy, những tác nhân này gặp ít rào cản hơn so với khi giới thiệu sản phẩm mới ART. Thứ nhất, bệnh nhân nhiều khả năng sẽ tuân thủ các phác đồ DAA, vì họ thường chuộng các phối hợp dùng mỗi ngày một lần, có hoặc không có ribavirin. Thứ hai, DAA có ít tác dụng phụ trong các nghiên cứu, cho đến nay và có tương tác thuốc ở mức tối thiểu— ngay cả trên bệnh nhân đồng nhiễm HCV–HIV cần dùng ART, vốn là một vấn đề với các điều trị HCV trước kia. Thứ ba, để đạt được kết điểm khỏi bệnh, liệu trình được yêu cầu có lẽ sẽ không quá 3 tháng, hạn chế được nhu cầu theo dõi kéo dài, xét nghiệm và xử trí tác dụng phụ. Thứ tư, DAA được kỳ vọng có hiệu quả tương tự nhau chống tất cả các kiểu gen HCV, hạn chế được nhu cầu xét nghiệm kiểu gen rất tốn kém và các phác đồ phức tạp được điều chỉnh phù hợp cho từng kiểu gen. Sau cùng, như các kiểu kê toa ART trong điều kiện hạn chế nguồn lực, tính đơn giản của những phác đồ DAA phối hợp liều cố định, uống mỗi ngày một lần, được dung nạp tốt, nhiều khả năng sẽ giảm thiểu sự phụ thuộc vào bác sĩ chuyên khoa. Thật vậy, để giảm thiểu sự rườm rà, DAA là những ứng viên rất tốt để lồng ghép vào việc chăm sóc ban đầu đối với HIV và cơ sở hạ tầng giám sát.

Tỉ lệ lưu hành HCV cao gấp 5 lần so với HIV, và một tỉ lệ lớn những người bị nhiễm vẫn không biết về bệnh trạng của mình — một trong nhiều thách thức đối với sự mở rộng tiếp cận với liệu pháp DAA. Có thể ban đầu cần phải nhắm đến các nước có tỉ lệ bệnh cao và ưu tiên cho các nhóm nguy cơ cao, như bệnh nhân có xơ hóa gan tiến xa, xơ gan, và đồng nhiễm HIV hoặc virút

viêm gan B. Tuy nhiên, thách thức lớn nhất có thể bắt nguồn từ sự kém ủng hộ trên toàn cầu, một phần có lẽ vì cảm nhận sai lầm của diễn biến không đau của HCV. Gánh nặng tử vong toàn cầu của viêm gan virút (A, B, C, và E) tương tự như gánh nặng tử vong của HIV và cao hơn gánh nặng tử vong của bệnh lao hoặc sốt rét, nhưng những khác biệt về môi trường chính trị và xã hội chung quanh những bệnh nhiễm khuẩn này không thể khắc nghiệt hơn. Ví dụ, Quỹ Chống AIDS, Lao và Sốt rét Toàn cầu đã nhận được khoảng 30 tỉ USD ứng trước trong thời gian từ năm 2002 đến 2015, trong khi đó chưa có một cơ quan quốc tế nào hay một chiến dịch rộng lớn được tài trợ đầy đủ nào để thanh toán viêm gan virút. Trái với làn sóng hành động tích cực cho HIV, vị trí của HIV trong Tuyên ngôn thiên niên kỷ của Liên

Hiệp Quốc năm 2000, và “chủ nghĩa ngoại lệ” y tế sau đó— vốn dẫn đến những thành tựu ấn tượng—có ít sự kêu gọi để đưa DAA vào danh mục thuốc thiết yếu, tạo ra các cơ chế quyên góp tiền linh hoạt hơn, hoặc thu hút các nước thu nhập thấp và trung bình hưởng lợi từ những sự phát triển này.

Nhiệm vụ thật nặng nề. Nhưng trong lịch sử y khoa ít có những liệu pháp đáng tin cậy và chữa lành bệnh nào như vậy được phát triển cho một bệnh khá phổ biến và gây nhiều hậu quả cho sức khỏe con người. Chúng tôi tin rằng những nỗ lực mạnh mẽ hướng đến một sự tiếp cận công bằng đối với những tiến bộ này là một mệnh lệnh cấp bách.

BS Nguyễn Triển dịch theo Channa R. Jayasekera và cs, NEJM, 2014; 370(20):1869-71