新型HIV長效針劑: Cabotegravir (Vocabria®)、Rilpivirine (Rekambys®)介紹

單承偉 廖淑眉

一、引言

隨著現代醫藥科學的進步，愛滋病已從過去人們印象中的20世紀黑死病，變成可控制的慢性疾病。這首要歸功於高效能抗反轉錄病毒治療（highly active antiretroviral therapy；HAART），俗稱「雞尾酒療法」的發明。雞尾酒療法可大幅增加愛滋病患存活率，但需要病人每天規律服用多種藥品才可達到治療效果。因此為提高服藥順從性，藥廠開始研發二合一或三合一的藥品，並將每日服藥次數從一日3到4次改善為每日一次。本文介紹的cabotegravir (Vocabria®) 和 rilpivirine (Rekambys®)則更進一步，設計為每兩個月施打一次的長效注射劑型，為病患提供除了每日服藥外的另一選擇。

二、疾病簡介[1]

愛滋病全名為人類後天免疫缺乏症候群(Acquired Immunodeficiency Syndrome，AIDS)，是患者受到人類免疫缺乏病毒（Human Immunodeficiency Virus，簡稱HIV）感染後，病毒破壞人體免疫系統所造成。HIV主要分為HIV-1及HIV-2兩種類型，其中HIV-1傳播性和致死性更高，是主要於全球流行的病毒株，HIV-2則以非洲為主。愛滋病患主要致死原因是免疫力低下所導致的伺機性感染。致病機轉為HIV進入人體後，會藉由自身的gp120/41抗原與免疫細胞CD4受體結合，並進入細胞內釋放病毒RNA，接著透過特有的反轉錄酶合成出病毒DNA並嵌入宿主細胞DNA中，藉此複製出新的病毒RNA及製造所需蛋白，完成組裝後再釋出細胞外。在過程中受到感染的CD4+免疫細胞會被正常免疫細胞殺死，隨著病毒的不斷複製，兩者都會逐漸消耗，直到CD4+免疫細胞少於200個/μL，體內免疫功能已幾乎喪失殆盡，代表愛滋病開始發作。

愛滋病根據HIV進入人體的生命週期可簡單分為急性感染期（前6個月）、慢性潛伏期（約8-10年）和發作期（約1-2年）。臨床上急性感染期和慢性潛伏期患者被稱為HIV帶原者，而發作期患者才是典型的愛滋病患。HIV帶原者可以透過抗病毒藥物的治療使體內病毒量維持在低水平，進而延遲發病時間，現今控制得宜的HIV感染者甚至終身都不會發病。

三、作用機轉及藥物動力學[1, 2, 3]

由HIV生命週期可知，病毒需在受感染者體內大量複製才會導致免疫系統缺損，研究中也發現愛病發病時間和體內病毒量及CD4+免疫細胞的水平有顯著關聯性。因此，如果能在病毒大量複製前殺除體內病毒，理論上就可能治癒愛滋病。實際上在剛暴露HIV的階段，給予抗病毒藥物的確有預防感染的效果，但當一定數量HIV的病毒DNA嵌入宿主細胞後，現階段除極少數經由幹細胞移植而痊癒的案例外，進入潛伏期的感染者，幾乎沒有真正安全有效的治癒手段。其中很大原因在於HIV複製過程中高突變率所導致的高抗藥性，單一藥物往往在治療初期有效，但潛伏中的HIV很快就能產生抗藥性突變而捲土重來。因此治療策略便是同時給予多種機轉的藥物，使HIV產生抗藥性機率降到最低，即便如此一旦停藥，疾病還是會開始進展。

目前雞尾酒療法是有效延緩HIV感染發病的標準治療，其中兩個關鍵就是多重藥物和規律服藥以維持體內藥物有效濃度劑量。針對反轉錄病毒HIV發展出的抗病毒藥根據機轉不同有以下分類：

1. 核苷酸反轉錄酶抑制劑（Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTI）
2. 非核苷酸反轉錄酶抑制劑（Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTI）
3. 蛋白酶抑制劑（Protease Inhibitors, PI）
4. 融合酶抑制劑（Fusion Inhibitors, FI）及CCR5輔助接受器拮抗劑(CCR5 antagonists)
5. 嵌入酶抑制劑（Integrase Inhibitors, INSTI）

典型的雞尾酒療法選擇兩種NRTI，再搭配NNRTI、PI、FI、INSTI任一種所組成的三重藥物。在治療初期，由於病人需要每天多次服用多種藥物，容易造成漏服或誤服，進而影響治療效果。近年來，隨著藥物及劑型的改善，大幅減少用藥頻次，服藥順從性提高許多，能達到更好的疾病控制。本文介紹的rilpivirine (Rekambys®)屬於非核苷酸反轉錄酶抑制劑，會對HIV-1的反轉錄酶產生非競爭性的抑制作用；Cabotegravir (Vocabria®)則屬於嵌入酶抑制劑，可與HIV嵌入酶的活性部位結合，並阻斷反轉錄病毒DNA之嵌合過程中的鏈轉移步驟，達到抑制病毒複製的效果。兩者均改良成長效針劑，透過肌肉注射給藥可緩慢吸收有效成分，長時間維持體內有效濃度，每兩個月給藥一次就能達到維持治療的效果。Cabotegravir和rilpivirine長效針劑分別在給藥第7天和3-4天達最高血中濃度，平均擬似半衰期具吸收速率限制性，估計分別為5.6-11.5週和13-28週，單次注射長達52週或更長時間仍可在血中檢出cabotegravir和rilpivirine。

四、相關臨床試驗[2, 3, 4, 5, 6]

ATLAS和FLAIR試驗為第三期、隨機、多中心、活性藥物對照性、平行分組、開放性、不劣性研究，旨在比較cabotegravir+rilpivirine注射療法和標準口服療法的療效差異。ATLAS試驗為616位HIV-1患者經過至少6個月抗反轉錄病毒治療後，達到病毒學抑制效果之受試者(HIV-1 RNA <50copies/mL，n=616)，1:1隨機分組為每月1次cabotegravir和rilpivirine注射治療組和維持口服治療組。FLAIR試驗則為566位感染HIV-1且未曾接受抗反轉錄病毒治療，經過含有dolutegravir嵌合酶鏈轉移抑制劑的療法(以Triumeq為主)治療20週後，達到病毒學抑制效果的受試者(HIV-1 RNA <50copies/mL，n=566)，1:1隨機分為每月1次接受cabotegravir合併rilpivirine注射治療及維持口服藥物Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine)治療。48週後的主要療效指標顯示，ATLAS試驗中每月注射組與口服對照組血中 HIV-1 RNA ≥50copies/mL的比例分別是1.6%及1.0%，治療差異為0.7% (95% CI: -1.2, 2.5)，在FLAIR試驗中則分別為2.1%及2.5%，治療差異為-0.4% (95% CI: -2.8, 2.1)。而次要療效指標顯示，在ATLAS試驗中，每月注射組與口服對照組HIV-1 RNA <50copies/mL的比例分別是92.5%及95.5%，治療差異為-3.0% (95% CI: -6.7, 0.7)，在FLAIR試驗中則分別是93.6%及93.3%，治療差異為0.4% (95% CI: -3.7, 4.5)。無論是主要療效指標還是次要療效指標，均符合試驗設定的不劣性標準。

ATLAS-2M為第IIIb期、隨機、多中心、開放性、不劣性研究，針對兩個月1次施打cabotegravir和rilpivirine的療效和安全性評估。ATLAS-2M收納1045位經治療後達到病毒學抑制效果超過6個月的HIV-1感染者(HIV-1 RNA <50copies/ml，n=1045)，1:1隨機分配為每1個月一次cabotegravir+rilpivirine注射和每2個月給藥的組別。在治療48週後，每2個月注射和每1個月注射的受試者血中HIV-1 RNA ≥50copies/mL比例分別為1.7%及1.0%，治療差異0.8% (95% CI: -0.6, 2.2)，HIV-1 RNA<50copies/mL比例分別是94.3%及93.5%，治療差異0.8% (95% CI: -2.1, 3.7)。結果顯示，每2個月注射的療效不亞於每1個月一次注射，治療差異符合不劣性標準。

五、安全性、副作用及抗藥性[2, 3, 4, 5, 6]

試驗中顯示cabotegravir + rilpivirine注射療法耐受性良好，注射部位疼痛是最常被通報的不良反應(高達80%)，大多可在一週內緩解，約1%受試者因此終止注射療法。此外注射治療造成體重上升中位數1.5 kg，略高於對照組的1.0 kg。

主要副作用包含注射部位反應(疼痛、變硬)、頭痛、發燒、膽固醇上升等(>10%)注射部位反應(腫脹、紅斑)、血球數量減少、食慾降低、體重增加、暈眩、腸胃道不適、皮疹、肌痛、焦慮、失眠、疲倦無力等(1~10%)注射部位反應(蜂窩性組織炎、膿腫)、嗜睡、肝毒性、免疫再活化症候群、血中膽紅素升高等(<1%)。

通過資料分析顯示長效注射方案治療失敗的相關因子，包含rilpivirine抗藥性相關突

	ATLAS (n=616)		FLAIR (n=566)		ATLAS-2M (n=1045)	
	Cabotegravir+Rilpivirine n=308	口服對照組 n=308	Cabotegravir+Rilpivirine n=283	口服對照組 n=283	Cabotegravir+Rilpivirine Q8W n=522	Cabotegravir+Rilpivirine Q4W n=523
HIV-1 RNA ≥50copies/mL(含未達療效停藥)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	7 (2.5%)	9 (1.7%)	5 (1.0%)
治療差異% (95% CI)	0.7 (-1.2, 2.5)		-0.4 (-2.8, 2.1)		0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA <50copies/mL	285 (92.5%)	294 (95.5%)	265 (93.6%)	264 (93.3%)	492 (94.3%)	489 (93.5%)
治療差異% (95% CI)	-3.0 (-6.7, 0.7)		0.4 (-3.7, 4.5)		0.8 (-2.1, 3.7)	
無資料(因療效以外因素中斷試驗)	18 (5.8%)	11 (3.6%)	12 (4.2%)	12 (4.2%)	21 (4.0%)	29 (5.5%)

變、HIV-1亞型A6/A1及BMI≥30 kg/m^2，在用藥史不明及未接受過抗藥性檢測的病人，需謹慎評估治療失敗的風險。

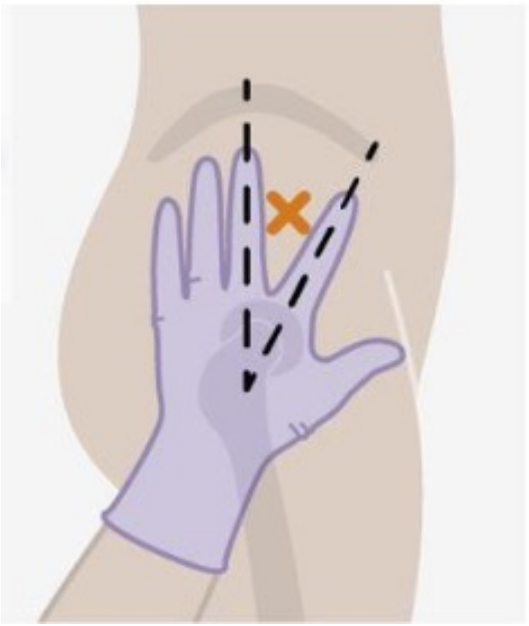
六、核准適應症和用藥須知[2, 3]

基於臨床試驗結果，cabotegravir注射劑(Vocabria®)與rilpivirine注射劑(Rekambys®)兩者需合併使用，適用於治療已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA <50copies/mL)且對cabotegravir及rilpivirine不具已知或疑似抗藥性之成人的HIV-1感染症，可選擇每1個月一次或每2個月一次的療法。用藥前可選擇導入cabotegravir及rilpivirine口服藥物一個月(至少28天)，以確認藥物的療效及安全性，使用劑量如表。

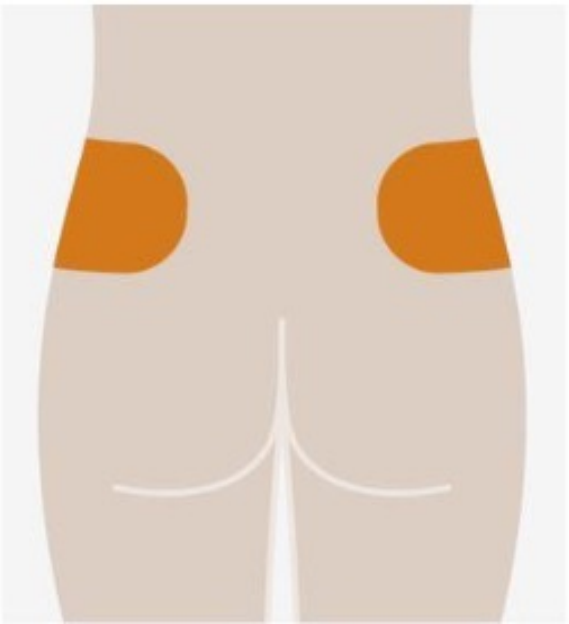
無論每月或每兩個月一次的給藥方式，都必須在下次排定注射的前後7天內接受注射，如果超過7天，需馬上給予每日口服方式替代給藥，以維持體內有效濃度。

Cabotegravir及rilpivirine長效針劑需以臀部肌肉注射方式給藥，建議施打部位為腹側臀部(ventrogluteal)或背側臀部(dorsogluteal)，兩者需於同次門診選擇不同臀部部位施打，可任意先後順序。

	Cabotegravir	Rilpivirine
口服導入一個月接續起始注射/口服替代劑量	30 mg 每日一次	25 mg 每日一次隨餐服用
每1個月1次		
起始劑量(第1個月)	600 mg	900 mg
維持劑量(第2個月開始)	400 mg 每月一次	600 mg 每月一次
每2個月1次		
起始劑量 (第1個月、第2個月)	600 mg	900 mg
維持劑量(第3個月開始)	600 mg 每2個月一次	900 mg 每2個月一次



腹側臀部(建議)



背側臀部

七、結論

Cabotegravir及rilpivirine長效針劑和口服藥品相比，可進一步減少給藥次數，並且能達到同等以上的治療效果。如果病患對兩個月一次的注射有耐受性，且不會對cabotegravir和rilpivirine產生嚴重不良反應，使用長效針劑可免於頻繁服藥對日常生活造成的影響，會是更方便的選擇。在只能和HIV共存的當下，藥品研發方向也會類似其他慢性疾病用藥，朝給藥更方便的長效或超長效藥物發展。像是每周一次的口服藥及半年一次的注射劑都已進入臨床試驗，未來將會有更多類似藥品上市，造福HIV感染患者。

八、參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署-愛滋病檢驗及治療指引第4版(2012.09)
2. 衛生福利部食品藥物管理署-西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢-藥品仿單查詢平台: Vocabria®中文仿單(2022.10)
3. 衛生福利部食品藥物管理署-西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢-藥品仿單查詢平台: Rekambys®中文仿單(2023.12)
4. Susan Swindells, M.B., B.S., Jaime-Federico Andrade-Villanueva, M.D., et al: Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. NEJM 2020;382:1112-1123.
5. Edgar T Overton , Gary Richmond , Giuliano Rizzardini, et al:Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. Clin Infect Dis. 2023 May 3;76(9):1646-1654.
6. Giuliano Rizzardini, Edgar T Overton, Chloe Orkin, et al: Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Dec 1;85(4):498-506.