



# 莫帕滋膜衣錠30毫克

## Vocabria 30 mg film-coated tablets

衛部藥輸字 第 028219 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-10-11

版次 3

廠商內部文件編號 PDS04/IPI02(19 Oct 2021)

### 1 性狀

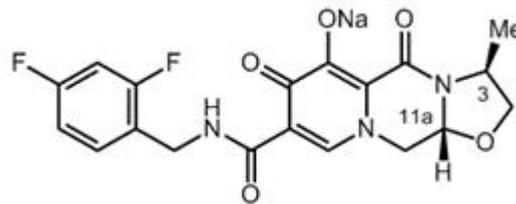
#### 1.1 有效成分及含量

每顆錠劑(cabotegravir sodium)含有相當於30毫克的cabotegravir。

Cabotegravir sodium化學名sodium (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-8-carboxamide。

化學式為 $C_{19}H_{16}F_2N_3NaO_5$ ；分子量為427.33g/mol。

化學結構：



#### 1.2 賦形劑

每顆膜衣錠含有155毫克乳糖(單水乳糖)。

錠劑核心

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Hypromellose

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

錠劑膜衣

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol

#### 1.3 劑型

膜衣錠(錠劑)。

#### 1.4 藥品外觀

白色橢圓形膜衣錠(約為8.0毫米×14.3毫米)，一面刻有「SV CTV」字樣。

### 2 適應症

適用於與rilpivirine錠劑併用，短期(參見用法及用量)治療已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA <50

copies/mL)且對cabotegravir及rilpivirine不具已知或疑似抗藥性之成人的人類免疫不全病毒(HIV)-1感染症，治療的目的為：

- 在投予長效型(LA) cabotegravir 注射劑之前先進行口服導入治療，藉以評估對cabotegravir的耐受性。
- 為錯過計劃注射cabotegravir注射劑時間的成人進行口服治療。

### 3 用法及用量

應由有治療HIV感染症之經驗的醫師來處方Vocabria。

由於Vocabria錠劑係適用於與rilpivirine錠劑合併短期治療HIV，因此，應參閱rilpivirine錠劑之處方資訊中的建議給藥方式。

對於合併B型肝炎的病人，不建議使用Vocabria (參見第5.1節)。

在開始使用Vocabria之前，醫療照護專業人員應謹慎選擇同意所要求之每月一次注射時程的病人，並向病人說明遵守排定之回診注射時間，以幫助維持病毒抑制效果及降低因遺漏劑量而致病毒反彈和可能產生抗藥性之風險的重要性(參見第5.1節)。

醫療照護人員與病人可決定於開始使用Vocabria注射劑之前先使用cabotegravir錠劑進行口服導入療程，藉以評估對cabotegravir的耐受性(參見表1)，或是直接進行Vocabria注射療程(參見表2的每月一次給藥建議和表3的每2個月一次給藥建議)。

#### 3.1 用法用量

##### 劑量

##### 成人

##### 口服導入療程

當採用口服導入療程時，應先使用Vocabria錠劑合併rilpivirine錠劑約1個月(至少28天)，藉以評估對cabotegravir和rilpivirine的耐受性(參見第5.1節)。應每天一次服用一顆Vocabria 30毫克錠劑和一顆rilpivirine 25毫克錠劑。與rilpivirine併用時，cabotegravir錠劑應隨餐服用。

表1 成人的口服導入療程

	口服導入
藥品	持續1個月(至少28天)，然後進行起始注射
VOCABRIA	30毫克每日一次
Rilpivirine	25毫克每日一次

##### 錯過cabotegravir之注射時的口服給藥方式

如果病人預計會錯過排定的注射門診超過7天，可採用口服治療(每日一次一顆Vocabria 30毫克錠劑加一顆rilpivirine 25毫克錠劑)來取代最多連續2次的每月一次注射門診，或取代1次每2個月一次的注射門診。如果口服治療的持續時間超過2個月，建議採用替代的口服療法。

對正在接受每月一次注射療程的病人，應於上次注射cabotegravir與rilpivirine後1個月(±7天)服用口服治療的第一劑。對正在接受每2個月一次注射療程的病人，應於上次注射cabotegravir與rilpivirine後2個月(±7天)服用口服治療的第一劑。應於口服給藥結束當天重新開始注射給藥。

##### 用法

口服使用。

與rilpivirine錠劑同時使用時，Vocabria錠劑應隨餐服用。

#### 遺漏劑量

如果病人漏服一劑Vocabria錠劑，且預定服用下一劑的時間不在12小時之內，病人應儘快服用漏服的劑量。如果預定服用下一劑的時間已在12小時之內，則不可服用漏服的劑量，只要恢復平常的服藥時間即可。

如果病人在服用Vocabria錠劑後4小時內發生嘔吐，應另外服用一顆Vocabria錠劑。如果病人在服用Vocabria錠劑超過4小時後發生嘔吐，則直到下一個平常排定的服藥時間之前都不須另外服用一劑Vocabria。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 老年人

對老年病人並不須調整劑量。在對65歲(含)以上的病人使用cabotegravir方面，目前資料有限(參見第11節)。

#### 腎功能不全

對輕至重度腎功能不全( $\text{CrCl} < 30$ 毫升/分鐘且未接受透析治療)的病人，並不須調整劑量(參見第11節)。目前尚未針對接受腎臟替代療法治療的末期腎病病人進行過cabotegravir的研究。由於cabotegravir的蛋白結合率超過99%，因此，一般並不認為透析會改變cabotegravir的暴露量。如果要對接受腎臟替代療法治療的病人投予cabotegravir，應謹慎用藥。

#### 肝功能不全

對輕或中度肝功能不全(Child-Pugh評分A或B級)的病人，並不須調整劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh評分C級)的病人進行過cabotegravir的研究(參見第11節)，因此不建議用於這類病人。

#### 兒童族群

Vocabria用於18歲以下之兒童及青少年的安全性與療效尚未確立。目前並無任何資料。

## 4 禁忌

對活性成分或列於第1.2節的任何賦形劑過敏。

與rifampicin、rifapentine、carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin或phenobarbital併用(參見第7節)。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 與病毒學治療失敗相關的基礎期因子

在開始治療之前，應考慮到多重變數分析顯示，合併出現至少2種下列基礎期因子可能會導致發生病毒學治療失敗的風險升高：已建檔的rilpivirine抗藥性突變、HIV-1亞型A6/A1、或 $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ 。對治療史不完整或不確定且未進行治療前抗藥性分析的病人，如果 $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ 或檢出HIV-1 A6/A1亞型，一定要謹慎(參見第10.2節)。

#### 過敏反應

在使用其他嵌合酶抑制劑時曾有發生過敏反應的報告。這些反應的特徵為皮疹、全身性反應、有時並會出現器官功能障礙，包括肝損傷。在臨床試驗中曾採用cabotegravir口服導入療程，藉以幫助確認可能有發生過敏反應之風險的病人。雖然迄今尚未在使用Vocabria時觀察到

這類反應，醫師仍應保持警覺，且如果出現過敏的徵兆或症狀(包括但不限於嚴重皮疹、或皮疹伴隨發燒、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、水皰、口腔損傷、結膜炎、臉部水腫、肝炎、嗜伊紅性白血球增多症或血管性水腫)，應立即停用Vocabria及其他可疑藥物。應監視臨床狀態，包括肝臟轉胺酶，並施以適當的治療。(參見第3節以及第10.2節)。

#### 肝毒性

在為數有限的接受Vocabria治療且併有或未併有已知之既有肝病的病人中，曾有發生肝毒性的報告(參見第8節)。在臨床試驗中曾採用cabotegravir口服導入療程，藉以幫助確認可能有發生肝毒性之風險的病人。

建議監測肝臟生化指標，如果懷疑發生肝毒性，應停止使用Vocabria治療(參見Vocabria注射劑的長效特性)。

#### 合併感染HBV/HCV

Vocabria的研究排除了合併感染B型肝炎的病人。對合併感染B型肝炎的病人，並不建議開始使用Vocabria。醫師應參照現行的治療指引來治療合併感染B型肝炎病毒之病人的HIV感染症。

在合併感染C型肝炎的病人方面，目前資料有限。對合併感染C型肝炎的病人，建議應監測肝功能。

#### 藥物交互作用

將Vocabria錠劑與可能會降低其暴露量的藥物同時處方時應謹慎(參見第7節)。

含有多價陽離子的制酸劑建議應於服用Vocabria錠劑的至少2小時前或4小時後服用(參見第7節)。

#### HIV的傳播

雖然抗反轉錄病毒療法的有效病毒抑制作用已證實可大幅降低性行為傳染的風險，但不能排除有殘餘風險的可能性。應依據國家指引採取避免傳染的預防措施。

#### 免疫再活化症候群

嚴重免疫功能不全的HIV感染病人在開始接受合併式抗反轉錄病毒療法(CART)治療時，可能會因無症狀或殘餘的伺機性致病原而出現發炎反應，從而引發嚴重的臨床症狀，或使既有症狀更加惡化。此類反應通常都是發生於開始進行CART治療的最初幾週或幾個月期間。相關的實例包括巨細胞病毒視網膜炎、泛發性及/或病灶性分枝桿菌感染、以及卡氏肺囊蟲肺炎。因此，只要發生任何發炎症狀都應進行評估，並於必要時施以治療。在免疫重建的情況下也曾有發生自體免疫疾病(如Graves氏病及自體免疫性肝炎)的報告，不過，報告中的開始發生時間較不一定，這些事件也可能在開始治療許多個月後才發生。

#### 伺機性感染

應告知病人，Vocabria或任何其他抗反轉錄病毒療法並不能完全治癒HIV感染症，他們仍可能會發生伺機性感染和其他的HIV感染併發症。因此，病人仍應由熟悉這些相關HIV疾病之治療的醫師持續進行嚴密的臨床觀察。

### 5.3 操作機械能力

應告知病人，曾有在使用Vocabria治療期間出現暈眩、疲倦和嗜睡等反應的報告。在考慮到病人的駕駛能力或機械操作能力時，應權衡病人的臨床狀態，以及Vocabria的不良反應概況。

### 5.5 其他注意事項

有半乳糖不耐症、全乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的病人，不可使用本藥。

### 賦形劑

本品每錠的鈉含量低於1毫莫耳 (23毫克)，也就是說基本上「無鈉」。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

對孕婦使用cabotegravir的資料相當有限。也不確知Vocabria對人類懷孕的影響。

以懷孕的大鼠和兔子進行試驗時，cabotegravir並未呈現致畸性，但高於治療劑量的暴露量會對動物產生生殖毒性(參見第10.3節)。目前並不確知其與人類懷孕的關聯性。

懷孕期間不建議使用Vocabria錠劑，除非預期效益超越胎兒可能面臨的風險。

### 6.2 哺乳

根據動物試驗的資料，一般認為cabotegravir應該會分泌進入人類的乳汁，但這尚未經過人體試驗的證實。

建議可能已感染HIV的婦女在任何情況下都不要餵哺母乳，以避免HIV傳染給哺育的孩童。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

由於Vocabria錠劑係適用於與rilpivirine錠劑合併治療HIV-1，因此也應參閱rilpivirine錠劑之處方資訊中的相關交互作用。

## 7 交互作用

由於Vocabria錠劑係適用於與rilpivirine錠劑合併治療HIV-1，因此也應參閱rilpivirine錠劑之處方資訊中的相關交互作用。

### 其他藥物對cabotegravir之藥物動力學的影響

Cabotegravir主要是透過尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A1的作用進行代謝，並有少部份透過UGT1A9代謝。屬於UGT1A1或UGT1A9之強效誘導劑的藥物預期會降低cabotegravir的血中濃度，從而導致療效不足(參見第4節及下文表2)。在UGT1A1代謝不良者中(相當於最大臨床UGT1A1抑制作用)，口服cabotegravir的AUC、 $C_{max}$ 與 $C_{tau}$ 會升高達1.5倍。UGT1A1抑制劑的影響可能會略較明顯，不過，考慮到cabotegravir的安全範圍，一般並不認為這種升高現象具有臨床關聯性。因此，在有使用UGT1A1抑制劑(如atazanavir、erlotinib、sorafenib)的情況下，並不建議調整Vocabria的劑量。

Cabotegravir是P糖蛋白(P-gp)與乳癌抗性蛋白(BCRP)的作用受質，不過，由於其高滲透性，與P-gp或BCRP抑制劑合併投予時，預期吸收並不會改變。

### Cabotegravir對其他藥物之藥物動力學的影響

體內試驗顯示，cabotegravir並不會對midazolam (一種細胞色素P450 (CYP) 3A4探測藥物)造成影響。體外試驗顯示，cabotegravir並不會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4的作用。

體外試驗顯示，cabotegravir會抑制有機陰離子運輸蛋白(OAT) 1 ( $IC_{50}=0.81\mu M$ )與OAT3 ( $IC_{50}=0.41\mu M$ )。因此，與治療指數狹窄的OAT1/3受質藥物(如methotrexate)併用時，建議應謹慎。

根據體外與臨床藥物交互作用概況，一般並不認為cabotegravir會改變其他抗反轉錄病毒藥物的濃度，包括蛋白酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑、融

合抑制劑、以及ibalizumab。

表2中的藥物交互作用資料乃是源自以口服用cabotegravir所進行的研究(「↑」表示升高,「↓」表示降低,「↔」表示無變化,「AUC」表示濃度時間曲線下面積,「C<sub>max</sub>」表示最高觀察濃度,「C<sub>τ</sub>」表示投藥間隔結束時的濃度)。

表2 藥物交互作用

藥物, 依治療領域分列	交互作用 幾何平均變化 (%)	併用相關建議
<b>HIV-1抗病毒藥物</b>		
非核苷反轉錄酶抑制劑: Etravirine	Cabotegravir↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↑ 4% C <sub>τ</sub> ↔ 0%	Etravirine並不會明顯改變cabotegravir的血中濃度。不須調整Vocabria錠劑的劑量。
非核苷反轉錄酶抑制劑: Ralpivirine	Cabotegravir↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 14% Ralpivirine↔ AUC ↓ 1% C <sub>max</sub> ↓ 4% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	Ralpivirine並不會明顯改變cabotegravir的血中濃度。與ralpivirine併用時, 不須調整Vocabria錠劑的劑量。
<b>抗痙攣劑</b>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	代謝誘導劑可能會明顯降低cabotegravir的血中濃度, 因此禁止併用(參見第4節)。
<b>制酸劑</b>		
制酸劑(如鎂、鋁或鈣)	Cabotegravir ↓	與制酸性補充劑併用可能會降低口服用cabotegravir的吸收, 且尚未進行過相關的研究。 含有多價陽離子的制酸劑建議應於投予口服用Vocabria的至少2小時前或4小時後服用(參見第5.1節)。
<b>抗分枝桿菌藥物</b>		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 6%	Rifampicin會明顯降低cabotegravir的血中濃度, 這可能會導致療效喪失。將Vocabria與rifampicin併用的給藥建議尚未確立, 因此禁止將Vocabria與rifampicin併用



		(參見第4節)。
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine可能會明顯降低cabotegravir的血中濃度，因此禁止併用(參見第4節)。
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>max</sub> ↓ 17% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	Rifabutin並不會明顯改變cabotegravir的血中濃度。不須調整劑量。 在開始口服cabotegravir治療之前，應參閱cabotegravir注射劑之處方資訊中關於與rifabutin併用的說明。
<b>口服避孕藥</b>		
Ethinyl estradiol (EE)與Levonorgestrel (LNG)	EE↔ AUC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>τ</sub> ↔0% LNG↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 7%	Cabotegravir並不會使ethinyl estradiol與levonorgestrel的血中濃度出現具臨床關聯性的明顯改變。與Vocabria錠劑併用時，不須調整口服避孕藥的劑量。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 安全性概況摘要

在每月一次療程的研究中，最常通報的不良反應(ARs)為頭痛(最高12%)及發燒<sup>4</sup>(10%)。

在ATLAS-2M研究的每2個月一次療程中，最常通報且被研究人員認定為有因果關係的ARs為頭痛(7%)及發燒<sup>4</sup>(7%)。

#### 不良反應列表

與cabotegravir及rilpivirine相關的ARs皆依身體系統器官類別及發生頻率列於表3。發生頻率的定義為：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100至<1/10)、少見(≥1/1,000至<1/100)、罕見(≥1/10,000至<1/1,000)、極罕見(<1/10,000)。

表3 不良反應摘要表<sup>1</sup>

MedDRA系統器官類別(SOC)	發生頻率級別	Vocabria+rilpivirine療法的ADRs
精神疾患	常見	憂鬱 焦慮 做夢異常 失眠
神經系統疾患	極常見	頭痛
	常見	頭暈



	少見	嗜睡
胃腸道疾患	常見	噁心 嘔吐 腹痛 <sup>2</sup> 脹氣 腹瀉
肝膽疾患	少見	肝毒性
皮膚與皮下組織疾患	常見	皮疹 <sup>3</sup>
肌肉骨骼與結締組織疾患	常見	肌痛
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見	發燒 <sup>4</sup>
	常見	疲倦 無力 不適
檢查發現	常見	體重增加
	少見	轉胺酶升高 血中膽紅素升高

<sup>1</sup>所發現之ARs的發生頻率乃是以所有通報發生的事件為基礎，並不限於研究人員認為至少可能相關的事件。

<sup>2</sup>腹痛包含下列集合式MedDRA建議術語：上腹痛。

<sup>3</sup>皮疹包含下列集合式MedDRA建議術語：皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、癢疹。

<sup>4</sup>發燒包含下列集合式MedDRA建議術語：感覺熱、體溫升高。大部份的發燒事件都是在注射後一週內通報的。

在FLAIR研究中，第96週與第124週的整體安全性概況和第48週的觀察結果大致相同，並未發現任何新的安全性問題。在FLAIR研究的延伸階段，以直接注射的方式開始進行Vocabria加rilpivirine注射療程之後，並未發現任何與省略口服導入療程相關的新的安全性問題(參見第5.1節)。

#### 特定不良反應說明

##### 體重增加

在FLAIR試驗與ATLAS試驗的第48週時間點，接受Vocabria加rilpivirine治療之受試者的體重增加了1.5公斤(中位數)；繼續接受其目前之抗反轉錄病毒療法(CAR)治療的受試者則增加了1.0公斤(中位數)(整合分析)。在個別的FLAIR試驗與ATLAS試驗中，Vocabria加rilpivirine組的中位體重增加幅度分別為1.3公斤和1.8公斤，CAR組則分別為1.5公斤和0.3公斤。

在ATLAS-2M試驗的第48週時間點，每月一次及每2個月一次Vocabria加rilpivirine療程組的中位體重增加幅度皆為1.0公斤。

##### 實驗室生化指標的變化

曾在使用Vocabria加rilpivirine治療期間觀察到小幅度、非進行性的總膽紅素升高現象(未併有

臨床上的黃疸)。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性，因為這可能是反映cabotegravir與未結合的膽紅素競爭共同廓清途徑(UGT1A1)的結果。

在臨床試驗期間接受Vocabria加rilpivirine治療的受試者中，曾觀察到轉胺酶(ALT/AST)升高的現象。這些升高現象主要都是急性病毒性肝炎所致。有少數接受口服治療之受試者的轉胺酶升高現象被歸因於疑似與藥物相關的肝毒性；這些變化在停止治療後便會逆轉(參見第4.4節)。

在Vocabria加rilpivirine的臨床試驗期間，曾觀察到脂肪酶升高的現象；在Vocabria加rilpivirine組中，第3與第4級脂肪酶升高的發生率要比CAR組高。這些升高現象通常都沒有症狀，且皆未導致停用Vocabria加rilpivirine。在ATLAS-2M試驗中，曾通報一例發生第4級脂肪酶升高且帶有干擾因素(包括胰臟炎病史)的致命性胰臟炎病例，並不能排除此病例與注射療法間存有因果關係的可能性。

#### 通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。

## 9 過量

目前並無任何特別針對Vocabria使用過量的治療方式。如果用藥過量，應視需要對病人施以支持性治療，並進行適當的監視。

Cabotegravir已知會與血漿蛋白高度結合；因此，透析不太可能有助於將藥物從體內移除。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Cabotegravir會與HIV嵌合酶的活性部位結合，並阻斷反轉錄病毒去氧核糖核酸(DNA)之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是HIV複製週期中的主要步驟，從而抑制此嵌合酶的作用。

### 10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：全身性抗病毒劑、嵌合酶抑制劑，ATC代碼：J05AJ04。

#### 細胞培養試驗中的抗病毒活性

Cabotegravir可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生抗病毒活性，在周邊血液單核球(PBMCs)中，cabotegravir使病毒複製作用降低50%所需的平均濃度(EC<sub>50</sub>)值為0.22nM，在293T細胞中為0.74nM，在MT-4細胞中為0.57nM。Cabotegravir在細胞培養試驗中顯示可對一組24株的臨床分離HIV-1病毒株(M群亞型A、B、C、D、E、F與G各3株，O群3株)產生抗病毒活性，其對HIV-1的EC<sub>50</sub>值範圍為0.02nM至1.06nM。Cabotegravir對3株HIV-2臨床分離病毒株的EC<sub>50</sub>值範圍為0.10nM至0.14nM。目前並無感染HIV-2之病人方面的臨床資料。

#### 與其他抗病毒藥物併用時的抗病毒活性

並無任何本身具有抗HIV活性的藥物會對cabotegravir的抗反轉錄病毒活性產生拮抗作用(與rilpivirine、lamivudine、tenofovir及emtricitabine合併進行的體外評估)。

#### 體外試驗中的抗藥性

自野生型HIV-1分離出病毒株及對抗抗藥性病毒株的活性：在病毒株IIIB的112天培育期間，並未發現cabotegravir EC<sub>50</sub>升高>10倍的病毒。針對野生型HIV-1(帶有T124A多型性)於加入cabotegravir的情況下進行培育之後，曾出現下列嵌合酶(IN)突變：Q146L(倍數變化[FC]範圍：1.3-4.6)、S153Y(FC範圍：2.8-8.4)及I162M(FC=2.8)。如上所述，檢測T124A是為了篩選出

原先即存在但對cabotegravir不具差別敏感性的少數突變種。針對野生型HIV-1 NL-432於加入6.4nM之cabotegravir的情況下進行培育時，直到第56天皆未篩選出任何發生於嵌合酶區域的胺基酸取代反應。

在多重突變病毒中，於帶有Q148K或Q148R的突變病毒中所觀察到的倍數變化(FC)最高。E138K/Q148H會使病毒對cabotegravir的敏感性降低0.92倍，E138K/Q148R會使病毒的敏感性降低12倍，E138K/Q148K則會使病毒對cabotegravir的敏感性降低81倍。G140C/Q148R與G140S/Q148R分別會使病毒對cabotegravir的敏感性降低22倍與12倍。雖然N155H並不會改變病毒對cabotegravir的敏感性，但N155H/Q148R則會使病毒對cabotegravir的敏感性降低61倍。倍數變化(FC)介於5至10之間的其他多重突變病毒包括：T66K/L74M (FC=6.3)、G140S/Q148K (FC=5.6)、G140S/Q148H (FC=6.1)和E92Q/N155H (FC=5.3)。

#### 體內試驗中的抗藥性

在整合後的FLAIR與ATLAS試驗中，符合確定病毒學治療失敗(CVF)標準的受試者很少。在整合分析中，有7例CVFs是接受cabotegravir加rilpivirine治療的受試者(7/591，1.2%)，有7例CVFs是接受目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者(7/591，1.2%)。在FLAIR試驗接受cabotegravir加rilpivirine治療並有抗藥性資料的3例CVFs都是感染亞型A1。此外，這3例CVFs中有2例在治療期間出現嵌合酶抑制劑抗藥性相關取代反應Q148R，這3例中的另1例則是出現G140R，且cabotegravir表現型敏感性有降低的現象。這3例CVFs都帶有一種rilpivirine抗藥性相關取代反應：K101E、E138E/A/K/T或E138K，且3例中有2例出現rilpivirine表現型敏感性降低的現象。ATLAS試驗中的3例CVFs係感染亞型A、A1和AG。這3例CVFs中有1例在發生治療失敗時帶有INI抗藥性相關取代反應N155H，且cabotegravir表現型敏感性有降低的現象。這3例CVFs在發生治療失敗時都帶有一種rilpivirine抗藥性相關取代反應：E138A、E138E/K或E138K，且rilpivirine表現型敏感性都有降低的現象。在這3例CVFs的2例中，發生治療失敗時所觀察到的rilpivirine抗藥性相關取代反應也見於基礎期的PBMC HIV-1 DNA。第7例CVF (FLAIR試驗)始終未接受注射治療。

在整合後之ATLAS與FLAIR試驗中所觀察到的長效型cabotegravir注射劑抗藥性相關取代反應為G140R (n=1)、Q148R (n=2)和N155H (n=1)。

在ATLAS-2M試驗中，到第48週時有10位受試者符合CVF的標準：8位Q8W組的受試者(1.5%)和2位Q4W組的受試者(0.4%)。有8位受試者在第24週時間點或之前即符合CVF的標準。

在基礎期時，Q8W組中有5位受試者帶有rilpivirine抗藥性相關突變：Y181Y/C + H221H/Y、Y188Y/F/H/L、Y188L、E138A或E138E/A，並有1位受試者帶有cabotegravir抗藥性突變G140G/R (在前述的Y188Y/F/H/L rilpivirine抗藥性相關突變之外)。在Q8W組中，在發生疑似病毒學治療失敗(SVF)的時間點有6位受試者帶有rilpivirine抗藥性相關突變，其中有2位受試者在基礎期至SVF時間點期間另外出現K101E，並有1位受試者另外出現E138E/K。有7位受試者的rilpivirine FC高於生物學截點，範圍從2.4至15。在6位帶有rilpivirine抗藥性相關取代反應的受試者中，有5位也帶有INSTI抗藥性相關取代反應：N155H (n=2)、Q148R、Q148Q/R+N155N/H (n=2)。在7位受試者中有4位出現INSTI取代反應L74I。有一位受試者的嵌合酶基因型與表現型分析失敗，另有一位受試者無法取得cabotegravir表現型的資料。在Q8W組受試者中，cabotegravir的FCs範圍為0.6至9.1，dolutegravir為0.8至2.2，bictegravir為0.8至1.7。

在Q4W組中，基礎期時並無任何受試者帶有rilpivirine或INSTI抗藥性相關取代反應。有一位受試者帶有NNRTI取代反應G190Q合併NNRTI多型性V189I。在發生SVF的時間點，有一位受試者出現治療中rilpivirine抗藥性相關突變K101E+M230L，另一位受試者除了仍帶有G190Q+V189I NNRTI取代反應之外，又增加了V179V/I。這兩位受試者都出現rilpivirine表現型敏感性降低的現

象。在發生SVF時，這兩位受試者也都出現INSTI抗藥性相關突變Q148R+E138E/K或N155N/H，其中1位受試者並出現cabotegravir敏感性降低的現象。這兩位受試者皆未帶有INSTI取代反應L74I。在Q4W組受試者中，cabotegravir的FCs範圍為1.8至4.6，dolutegravir為1.0至1.4，bictegravir為1.1至1.5。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 致癌性與致突變性

在以細菌及培養之哺乳類動物細胞所進行的體外試驗，以及活體齧齒動物微核分析中，cabotegravir皆未出現致突變性或染色體誘裂性。Cabotegravir在以小鼠和大鼠所進行的長期研究中並未出現致癌性。

#### 生殖毒理學研究

在投予cabotegravir的大鼠中，在高達1000毫克/公斤/日的口服劑量下，並未觀察到任何雄性或雌性生育力方面的影響(人類於最高建議劑量下所達到之暴露量的>20倍)。

在一項胚胎-胎兒發育研究中，對懷孕的兔子口服投予高達2,000毫克/公斤/日(人類於MHRD劑量下所達到之暴露量的0.66倍)之母體毒性劑量的cabotegravir，或對懷孕的大鼠投予高達1,000毫克/公斤/日(人類於MHRD劑量下所達到之暴露量的>30倍)的劑量之後，皆未發現任何不良發育影響。在大鼠的試驗中，在1,000毫克/公斤/日的劑量下曾觀察到胎兒生長改變(體重減輕)的現象。以懷孕大鼠所進行的研究顯示，cabotegravir會通過胎盤，並可於胎兒的組織中檢出。

大鼠的出生前後(PPN)研究顯示，在1,000毫克/公斤/日(人類於MRHD劑量下所達到之暴露量的>30倍)的劑量下，cabotegravir可再現地導致生產時間延遲，以及死產數與新生兒死亡數增加。較低劑量(5毫克/公斤/日，約為人類於MRHD劑量下所達到之暴露量的10倍)的cabotegravir並不會導致生產延遲或新生兒死亡。在兔子和大鼠的試驗中，透過剖腹產產下胎兒時，並未發現任何存活率方面的影響。鑒於暴露量的比率，目前並不確知其與人類的關聯性。

#### 重覆投藥毒性

曾在以大鼠(26週)和猴子(39週)所進行的重覆口服投藥毒性研究中評估長期每天投予高劑量之cabotegravir的影響。在口服投予劑量分別高達1000毫克/公斤/日或500毫克/公斤/日之cabotegravir的大鼠或猴子中，並未發現任何藥物相關不良影響。

在一項14天與28天猴子毒性研究中，曾觀察到胃腸道(GI)影響(體重流失、嘔吐、稀便/水便、以及中至重度脫水)，且這些影響乃是局部投藥的結果，而非全身性毒性。

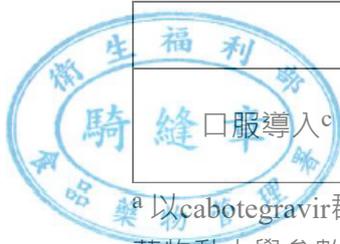
在為期3個月的大鼠研究中，以每月一次皮下(SC)注射(最高100毫克/公斤/劑)、每月一次IM注射(最高75毫克/公斤/劑)或每週一次SC注射(100毫克/公斤/劑)的方式投予cabotegravir之後，並未發現任何不良影響，也未出現任何新的目標器官毒性(暴露量相當於人類於IM注射400毫克之MRHD劑量下所達到之暴露量的>30倍)。

## 11 藥物動力學特性

Cabotegravir在健康受試者和HIV感染受試者中的藥物動力學表現大致相當。Cabotegravir的PK變動幅度為中度。在針對健康受試者所進行的第I期研究中，各項健康受試者研究中的AUC、 $C_{max}$ 及 $C_{tau}$ 的受試者間CVb%範圍為26至34%，在各項HIV-1感染受試者研究中則為28至56%。受試者本身的變動幅度(CVw%)要低於受試者間的變動幅度。

表4 每日一次口服投予cabotegravir之後的藥物動力學參數

投藥階段	劑量療程	幾何平均值(第5，第95百分位數) <sup>a</sup>		
		AUC(0-tau) <sup>b</sup>	$C_{max}$	$C_{tau}$



		( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
	30毫克 每日一次	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)

<sup>a</sup> 以cabotegravir群體藥物動力學模型分析所獲得的整合FLAIR與ATLAS試驗個別事後估計值為依據的藥物動力學參數值(n=581)。

<sup>b</sup> tau係指投藥間隔：口服給藥為24小時。

<sup>c</sup> 口服導入療程的藥物動力學參數值係指穩定狀態下的數值。

### 吸收

Cabotegravir在口服投予後會快速吸收，錠劑配方的中位 $T_{\text{max}}$ 為投藥後3小時。以每日一次的方式給藥之後，會於7天內達到藥物動力學穩定狀態。

Cabotegravir可隨食物或不隨食物服用。食物會提高cabotegravir的吸收程度。Cabotegravir的生體可用率和食物的內容無關：和空腹狀態相比較，高脂食物會使cabotegravir的AUC(0- $\infty$ )升高14%，並使 $C_{\text{max}}$ 升高14%。這些升高現象並不具臨床意義。

Cabotegravir的絕對生體可用率目前尚未確立。

### 分佈

根據體外試驗的資料，cabotegravir會與人類血漿蛋白高度結合(>99%)。投予口服錠劑之後，血漿中的平均擬似口服分佈體積( $V_z/F$ )為12.3升。在人體內，血漿cabotegravir  $V_c/F$ 的估計值為5.27升， $V_p/F$ 為2.43升。這些體積估計值，加上高生體可用率的假設，顯示有部份cabotegravir分佈進入細胞外間隙。

Cabotegravir會出現於女性和男性的生殖道。肌肉注射(IM)單劑400毫克之後，投藥後4、8及12週時的子宮頸陰道組織：血漿比值中位數的範圍為0.16至0.28，直腸組織：血漿比值中位數為 $\leq 0.08$ 。

Cabotegravir會出現於腦脊髓液(CSF)。在感染HIV並接受cabotegravir注射劑加rilpivirine注射劑療法的受試者中，於穩定狀態下注射長效型cabotegravir (Q4W或Q8W)一週之後，cabotegravir的CSF/血漿濃度比值[中位數(範圍)] (n=16)為0.003 (範圍：0.002至0.004)。和CSF中的cabotegravir治療濃度相符合，有100%之受試者的CSF HIV-1 RNA(n=16)為 $< 50\text{c}/\text{mL}$ ，並有15/16位(94%)受試者為 $< 2\text{c}/\text{mL}$ 。在相同時間點，有100%之受試者的血漿HIV-1 RNA(n=18)為 $< 50\text{c}/\text{mL}$ ，並有12/18位(66.7%)受試者為 $< 2\text{c}/\text{mL}$ 。

體外試驗顯示，cabotegravir並非有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1、OATP2B1、OATP1B3或有機陽離子運輸蛋白(OCT1)的作用受質。

### 生物轉化

Cabotegravir主要是透過UGT1A1的作用進行代謝，並有少部份透過UGT1A9代謝。Cabotegravir是血漿中的主要循環成分，占血漿總放射性碳的 $> 90\%$ 。對人類口服給藥之後，cabotegravir主要會經由代謝排出體外；未改變的cabotegravir經由腎臟排除的比例極低( $< 1\%$ 的劑量)。有47%的總口服劑量會以未改變之cabotegravir的形式排入糞便。目前並不確知這是否可完全或部份歸因於未被吸收的藥物，或是葡萄糖醛酸結合物(可在腸道進一步降解成原形成分)經由膽汁排泄的結果。曾在十二指腸的膽汁樣本中觀察到cabotegravir的存在。也曾在某些(但非全部)十二指腸膽汁樣本中發現葡萄糖醛酸代謝物。有27%的總口服劑量會排入尿液，主要是以葡萄糖醛酸代謝物的形式(尿液放射活性的75%，總劑量的20%)。

Cabotegravir並非下列酵素與運輸蛋白的臨床相關抑制劑：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B17、P-gp、BCRP、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、多重藥物與毒素排除運輸蛋白(MATE) 1、MATE 2-K、多重抗藥性

相關蛋白(MRP) 2或MRP4。

排除

Cabotegravir的平均終端半衰期為41小時，擬似清除率(CL/F)為0.21升/小時。

多形性

一項針對健康受試者與HIV感染受試者之試驗所進行的綜合分析顯示，在帶有會促使cabotegravir代謝不良之UGT1A1基因型的受試者中，和帶有與UGT1A1代謝作用正常相關之基因型的受試者相比較，cabotegravir的穩定狀態AUC、 $C_{max}$ 及 $C_{tau}$ 平均會升高1.3至1.5倍。一般並不認為這些差異具有臨床關聯性。對帶有UGT1A1多型性的受試者，並不須調整劑量。

#### 特殊病人族群

##### 性別

群體藥物動力學分析顯示，性別對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響，因此，並不須依據性別調整劑量。

##### 種族

群體藥物動力學分析顯示，種族對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響，因此，並不須依據種族調整劑量。

##### 身體質量指數(BMI)

群體藥物動力學分析顯示，BMI對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響，因此，並不須依據BMI調整劑量。

##### 老年人

Cabotegravir的群體藥物動力學分析顯示，年齡對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響。Cabotegravir在>65歲之受試者中的藥物動力學資料有限。

##### 腎功能不全

在重度腎功能不全( $CL_{Cr} < 30$ 毫升/分鐘，但未接受透析治療)的受試者與條件相當的健康受試者之間，並未觀察到臨床上重要的藥物動力學差異。對輕至重度腎功能不全(未接受透析治療)的病人，並不須調整劑量。目前尚未針對接受透析治療的病人進行過cabotegravir的研究。

##### 肝功能不全

在中度肝功能不全的受試者與條件相當的健康受試者之間，並未觀察到臨床上重要的藥物動力學差異。對輕至中度肝功能不全(Child-Pugh評分A或B級)的病人，並不須調整劑量。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh評分C級)對cabotegravir之藥物動力學的影響。

## 12 臨床試驗資料

### 臨床療效與安全性

有兩項第III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(FLAIR (研究201584)與ATLAS (研究201585))曾針對Vocabria加rilpivirine的療效進行評估。於所有受試者都完成其第48週門診或提早停止研究之後進行主要分析。

#### 已達病毒學抑制效果的病人(先接受含dolutegravir療法治療20週)

在FLAIR試驗中，有629位感染HIV-1且未曾接受抗反轉錄病毒治療(ART)的受試者接受一種含有dolutegravir嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)的療法治療20週(dolutegravir/abacavir/lamivudine，如果受試者為HLA-B\*5701陽性，則採用dolutegravir加另外2種核苷反轉錄酶抑制劑的療法)。達到病毒學抑制效果的受試者(HIV-1 RNA  $< 50$ copies/mL， $n=566$ )於隨機分組(1:1)後接受Vocabria加rilpivirine的治療，或維持使用目前的抗反轉錄病毒療法(CAR)治療。對隨機分組後接受Vocabria加rilpivirine治療的受試者，先以每日1顆30毫克Vocabria錠劑加1顆25毫克rilpivirine錠劑的口服導入療程治療至少4週，然後以每月一次Vocabria注射劑(第1個月：600毫克注射劑，第2個月起：400毫克注射劑)加rilpivirine注

射劑(第1個月：900毫克注射劑，第2個月起：600毫克注射劑)的方式另外治療44週。此項研究後來延長至96週。

#### 已達病毒學抑制效果的病人(先前接受ARV治療並維持穩定至少6個月)

在ATLAS試驗中，有616位感染HIV-1、曾接受ART治療且已達病毒學抑制效果(至少6個月)的受試者(HIV-1 RNA <50copies/mL)於隨機分組(1:1)後接受Vocabria加rilpivirine的治療，或維持使用CAR療法治療。對隨機分組後接受Vocabria加rilpivirine治療的受試者，先以每日1顆30毫克Vocabria錠劑加1顆25毫克rilpivirine錠劑的口服導入療程治療至少4週，然後以每月一次Vocabria注射劑(第1個月：600毫克注射劑，第2個月起：400毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(第1個月：900毫克注射劑，第2個月起：600毫克注射劑)的方式另外治療44週。在ATLAS試驗中，隨機分組前分別有50%、17%和33%的受試者使用NNRTI、PI或INI做為其基礎期第3治療藥物類別，且這種情形在兩個治療組中也大致相當。

#### 整合資料

在基礎期的整合分析中，就Vocabria加rilpivirine組而言，受試者的中位年齡為38歲，有27%為女性，27%為非白人，1%為≥65歲，並有7%的CD4+細胞計數低於350cells/mm<sup>3</sup>；在治療組之間，這些特性都大致相當。

這兩項研究的主要療效指標皆為第48週時之血中HIV-1 RNA ≥50copies/mL的受試者比例(snapshot演算法，ITT-E族群)。

針對這兩項主軸研究所進行的整合分析顯示，在第48週時之血中HIV-1 RNA ≥50copies/mL的受試者比例方面，Vocabria加rilpivirine的表現並不劣於CAR(分別為1.9%與1.7%)。就這項整合分析而言，Vocabria加rilpivirine與CAR之間的校正治療差異(0.2；95% CI：-1.4, 1.7)符合不劣性的標準(95% CI的上限低於4%)。

FLAIR與ATLAS試驗的主要療效指標及其他第48週治療結果，包括依主要基礎期因子分列的治療結果，如表5和表6所示。

**表5 在FLAIR與ATLAS試驗中，隨機分組治療48週後的病毒學治療結果(snapshot分析)**

	FLAIR		ATLAS		整合資料	
	Vocabria+RPV N=283	CAR N=283	Vocabria+RPV N=308	CAR N=308	Vocabria+RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥50copies/mL† (%)	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)
治療差異% (95% CI)*	-0.4 (-2.8, 2.1)		0.7 (-1.2, 2.5)		0.2 (-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA <50copies/mL (%)	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	550 (93.1)	558 (94.4)
治療差異% (95% CI)*	0.4 (-3.7, 4.5)		-3.0 (-6.7, 0.7)		-1.4 (-4.1, 1.4)	
無第48週範圍內的病毒學資料(%)	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
原因						
因發生不良事件或死亡而中斷研究/研究藥	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)



物(%)						
因其他原因而中斷研究/研究藥物(%)	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與研究(%)	0	0	0	0	0	0

\* 依基礎期分層因子進行校正。

† 包括因缺乏療效而停藥、未達抑制效果即停藥的受試者。

N=各治療組中的受試者人數，CI=信賴區間，CAR=目前的抗病毒療法。

表6 第48週時之血中HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL的受試者比例，依主要基礎期因子分列(snapshot結果)

基礎期因子		FLAIR與ATLAS試驗的整合資料	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
基礎期CD4+(cells/mm <sup>3</sup> )	<350	0/42	2/54 (3.7)
	$\geq 350$ 至 <500	5/120 (4.2)	0/117
	$\geq 500$	6/429 (1.4)	8 / 420 (1.9)
性別	男性	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	女性	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
種族	白人	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	非洲/美國黑人	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	亞洲人/其他	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
年齡(歲)	<50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	$\geq 50$	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
隨機分組時的基礎期抗病毒療法	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTIs	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI=身體質量指數

PI=蛋白酶抑制劑

INI=嵌合酶抑制劑

NNRTI=非核苷反轉錄酶抑制劑

在FLAIR與ATLAS試驗中，依據基礎期特性(CD4+計數、性別、種族、BMI、年齡、基礎期的第3藥物治療類別)進行評估而得的治療差異都大致相當。

#### FLAIR試驗第96週

在FLAIR試驗中，治療96週的結果仍和治療48週的結果保持一致。在Vocabria加rilpivirine組(n=283)與CAR組(n=283)中，血中HIV-1 RNA  $\geq 50$ c/mL的受試者比例分別為3.2%與3.2% (Vocabria加rilpivirine與

CAR之間的校正治療差異[0.0 ; 95% CI : -2.9, 2.9])。在Vocabria加rilpivirine組與CAR組中，血中HIV-1 RNA <50c/mL的受試者比例分別為87%與89% (Vocabria加rilpivirine與CAR之間的校正治療差異[-2.8 ; 95% CI : -8.2, 2.5])。

#### FLAIR試驗第124週直接注射vs口服導入

在FLAIR試驗中，曾於第124週針對選擇於延伸階段從abacavir/dolutegravir/lamivudine轉換成Vocabria加rilpivirine (第100週)的病人進行安全性與療效評估。受試者可選擇以採用或不採用口服導入療程的方式進行轉換，進而產生口服導入(OLI)組(n=121)與直接注射(DTI)組(n=111)。

在第124週時，口服導入組與直接注射組中HIV-1 RNA  $\geq 50$ copies/mL的受試者比例分別為0.8%和0.9%。OLI組(93.4%)與DTI組(99.1%)達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA <50c/mL)的比率大致相當。

#### 每2個月一次療程

##### 已達病毒學抑制效果的病人(先前接受ARV治療並維持穩定至少6個月)

有一項第IIIb期、隨機、多中心、平行分組、開放性、不劣性研究(ATLAS-2M (207966))曾針對每2個月施打一次Vocabria注射劑的療效與安全性進行評估。於所有受試者都完成其第48週門診或提早停止研究之後進行主要分析。

在ATLAS-2M試驗中，有1045位感染HIV-1、曾接受ART治療且已達病毒學抑制效果的受試者於隨機分組(1:1)後接受每2個月一次或每月一次之Vocabria加rilpivirine注射療程的治療。原先接受非cabotegravir/rilpivirine治療的受試者都先以每日1顆30毫克Vocabria錠劑加1顆25毫克rilpivirine錠劑的口服導入療程治療至少4週。隨機分配進入每月一次Vocabria注射劑(第1個月：600毫克注射劑，第2個月起：400毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(第1個月：900毫克注射劑，第2個月起：600毫克注射劑)治療組的受試者再接受另外44週的治療。隨機分配進入每2個月一次Vocabria注射劑(於第1、2、4個月及之後每2個月一次施打600毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(於第1、2、4個月及之後每2個月一次施打900毫克注射劑)治療組的受試者再接受另外44週的治療。在隨機分組之前，分別有63%、13%和24%的受試者使用Vocabria加rilpivirine治療0週、1至24週和>24週。

在基礎期時，受試者的中位年齡為42歲，有27%為女性，27%為非白人，4%為 $\geq 65$ 歲，並有6%的CD4+細胞計數低於350cells/mm<sup>3</sup>；在治療組之間，這些特性都大致相當。

ATLAS-2M試驗的主要療效指標為第48週時之血中HIV-1 RNA  $\geq 50$ c/mL的受試者比例(snapshot演算法，ITT-E族群)。

ATLAS-2M試驗顯示，在第48週時之血中HIV-1 RNA  $\geq 50$ c/mL的受試者比例方面，每2個月投予一次Vocabria加rilpivirine的表現並不劣於每月投予一次Vocabria加rilpivirine (分別為1.7%與1.0%)。每2個月一次與每月一次投予Vocabria加rilpivirine之間的校正治療差異(0.8 ; 95% CI : -0.6, 2.2)符合不劣性的標準(95% CI的上限低於4%)。

表7 在ATLAS-2M試驗中，隨機分組治療48週後的病毒學治療結果(snapshot分析)

	每2個月一次療程 (Q8W)	每月一次療程 (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA $\geq 50$ copies/mL <sup>†</sup> (%)	9 (1.7)	5 (1.0)
治療差異% (95% CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA <50copies/mL (%)	492 (94.3)	489 (93.5)
治療差異% (95% CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	

無第48週範圍內的病毒學資料	21 (4.0)	29 (5.5)
原因：		
因發生AE或死亡而中斷研究(%)	9 (1.7)	13 (2.5)
因其他原因而中斷研究(%)	12 (2.3)	16 (3.1)
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與研究(%)	0	0

\* 依基礎期分層因子進行校正。

† 包括因缺乏療效而停藥、未達抑制效果即停藥的受試者。

N=各治療組中的受試者人數，CI=信賴區間，CAR=目前的抗病毒療法。

表8 第48週時之血中HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL的受試者比例，依主要基礎期因子分列(snapshot結果)

基礎期因子		HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL的人數/總評估人數 (%)	
		每2個月一次療程 (Q8W)	每月一次療程 (Q4W)
基礎期CD4+(cells/mm <sup>3</sup> )	<350	1/ 35 (2.9)	1/ 27 (3.7)
	$\geq 350$ 至<500	1/ 96 (1.0)	0/ 89
	$\geq 500$	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
性別	男性	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	女性	5/137 (3.5)	0/143
種族	白人	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	非白人	4/152 (2.6)	0/130
	黑人/非裔美國人	4/101 (4.0)	0/ 90
	非黑人/非裔美國人	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)
BMI	<30kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
年齡(歲)	<3	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35至<50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	$\geq 55$	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
先前暴露於CAB/RPV	無	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24週	3/69 (4.3)	0/68
	>24週	1/126 (0.8)	0/128

BMI=身體質量指數

在ATLAS-2M試驗中，依據基礎期特性(CD4+淋巴球計數、性別、種族、BMI、年齡、以及先前暴露於cabotegravir/rilpivirine的情形)進行評估而得的主要療效指標方面的治療差異並不具臨床意義。

### 事後分析

在針對整合後的第3期研究(ATLAS、FLAIR與ATLAS-2M) (包含1039位感染HIV且先前未曾使用Vocabria加rilpivirine治療之成人的資料)所進行的多變數分析中，曾利用有一個變數選擇步驟的迴歸模型評估基礎期病毒特性與受試者特性、療程、以及基礎期後血中藥物濃度對確定病毒學治療失敗

(CVF)的影響。在這些研究中，到第48週時，共有13/1039位(1.25%)受試者在接受cabotegravir加rilpivirine治療期間發生CVF。

有四項共變數和CVF風險升高明顯相關(個別校正勝算比的P值皆為<0.05)：利用前病毒DNA基因型分析在基礎期檢出的rilpivirine抗藥性突變、HIV-1亞型A6/A1(與嵌合酶L74I多型性相關)、投予起始注射劑量4週後的rilpivirine低谷濃度、身體質量指數至少30kg/m<sup>2</sup>(與cabotegravir的藥物動力學相關)。其他共變數，包括Q4W或Q8W療程、女性或其他病毒亞型(非A6/A1)，與CVF並無任何明顯關聯性。並無任何於分離時即存在的基礎期因子可預測病毒學治療失敗。不過，如果併有至少2種下列基礎期因子，則會導致CVF風險升高：rilpivirine抗藥性突變、HIV-1亞型A6/A1或BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>(參見表9)。表9 依rilpivirine抗藥性相關突變、亞型A6/A1<sup>1</sup>和BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>等主要基礎期因子的存在情形分列的第48週結果

基礎期因子(數量)	病毒學治療成功(%) <sup>2</sup>	確定病毒學治療失敗(%) <sup>3</sup>
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37) <sup>4</sup>
≥2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7) <sup>5</sup>
總計 (95%信賴區間)	980/1039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

<sup>1</sup>源自HIV序列資料庫，以Los Alamos國家實驗室專家小組為依據的HIV-1亞型A1或A6分類(2020年6月)

<sup>2</sup>依據 RNA <50 copies/mL的FDA snapshot演算法。

<sup>3</sup>定義為連續兩次檢測的結果皆為HIV RNA >200copies/mL。

<sup>4</sup>陽性預測值(PPV) <1%；陰性預測值(NPV) 98%；敏感性8%；特異性74%

<sup>5</sup>PPV 26%；NPV 99.6%；敏感性69%；特異性97.5%

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

白色的HDPE(高密度聚乙烯)藥瓶，以可防兒童開啟的聚丙烯製瓶蓋密封，瓶蓋內有一片有聚乙烯表層的熱感應封口墊片。每瓶裝有30顆膜衣錠。

### 13.2 效期

保存期限標示於包裝上。

### 13.3 儲存條件

30°C以下。

### 13.4 儲存注意事項

本品不需任何特殊儲存條件。

## 15 其他

任何未使用的藥物或廢棄材料都應依照當地的規定處理。

**Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies**

**©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.**

111.10.11

GLAXO OPERATIONS UK LIMITED	PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE SG12 0DJ, UNITED KINGDOM
許可證持有者：VIIV HEALTHCARE B.V.	VAN ASCH VAN WIJCKSTRAAT 55H, 3811 LP AMERSFOORT, NETHERLANDS
二級包裝廠(置換仿單及中文貼標)：裕利股份有限公司	桃園市大園區和平里1鄰開和路91號
分包裝廠：GLAXO WELLCOME, S.A.	AVENIDA EXTREMADURA 3, ARANDA de DUERO, BURGOS 09400, SPAIN

**藥商**

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司 台灣分公司	台北市中正區忠孝西路一段66號23樓
--------------------------	--------------------