

Lenacapavir: ยาใหม่สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนาน

ฉัตรชัย วราฤทธิ์*

¹ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

* ติดต่อผู้พิมพ์: ฉัตรชัย วราฤทธิ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

โทรศัพท์ 024197375 อีเมล: chatchai.war@mahidol.edu

บทคัดย่อ

Lenacapavir: ยาใหม่สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนาน

ฉัตรชัย วราฤทธิ์*

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2567; 20(2) : 1-11

รับบทความ: 7 มกราคม 2567

แก้ไขบทความ: 6 พฤษภาคม 2567

ตอบรับ: 30 พฤษภาคม 2567

โรคติดเชื้อเอชไอวี ปัจจุบันยังคงเป็นโรคที่มีการแพร่ระบาด ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต และอายุคาดเฉลี่ย ปัจจุบันมีรายงานอุบัติการณ์การดื้อยาของยาต้านไวรัสทำให้มีการพัฒนายาต้านไวรัสชนิดใหม่เพื่อใช้ในการรักษา lenacapavir เป็นยาต้านไวรัสตัวใหม่ในกลุ่ม capsid inhibitor มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนานโดยใช้ยาพร้อมกับ optimized background regimen โดย lenacapavir มีรูปแบบยาเป็นยารับประทานและยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้ร่วมกันในระยะเริ่มยา ในช่วงการรักษาระยะคงที่ใช้ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ยาฉีดมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว 8-12 สัปดาห์ โดยให้ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน จากการศึกษาพบว่ายามีประสิทธิภาพช่วยลดปริมาณไวรัสในเลือด เพิ่มจำนวนเซลล์ทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 ในด้านของความปลอดภัยส่วนใหญ่พบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่บริเวณจุดบริหารยาฉีด lenacapavir เป็นสับสเตรตของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) 3A รวมถึง P-glycoprotein (P-gp) และ uridine diphosphate glucuronosyltransferases 1A1 (UGT1A1) นอกจากนี้ยามีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) 3A ได้ในระดับปานกลางจึงควรระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ ในประชากรกลุ่มเด็กรวมถึงผู้สูงอายุข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังมีข้อมูลที่จำกัด

คำสำคัญ: เอชไอวี, ยาต้านไวรัส, lenacapavir, capsid inhibitor, ดื้อยาหลายขนาน



Lenacapavir: new drug for the treatment of multidrug-resistant HIV infection

Chatchai Wararit^{1*}

¹Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok Noi, Bangkok, 10700 Thailand

***Corresponding author:** Chatchai Wararit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok Noi, Bangkok, 10700 Thailand

Tel: 024197375 Email: chatchai.war@mahidol.edu

Abstract

Lenacapavir: new drug for the treatment of multidrug-resistant HIV infection

Chatchai Wararit^{1*}

IJPS, 2024; 20(2) : 1-11

Received: 7 January 2024

Revised: 6 May 2024

Accepted: 30 May 2024

HIV infection is currently still an epidemic disease which affect quality of life and life expectancy. Currently, there were reports of the antiretroviral drug resistance incidence. Lenacapavir is a novel drug in capsid inhibitors approved for treatment multidrug-resistant HIV infection in combination with optimized background regimen. Lenacapavir is available as an oral and subcutaneous injection used for initiation treatment. Subcutaneous injection drug has a half-life of 8-12 weeks used for maintenance treatment and administered via subcutaneous every 6 months. Clinical trial data supports efficacy for viral suppression and increase the CD4⁺ cell count. The most common adverse reactions is injection site reactions. Lenacapavir is substrate of cytochrome P450 (CYP) 3A enzymes, P-glycoprotein (P-gp), uridine diphosphate glucuronosyltransferases 1A1 (UGT1A1) and moderate inhibitor of CYP3A. Drug-drug interactions should be concerned when use lenacapavir in combination with other drugs. For pediatric and elderly populations, efficacy and safety data are limited.

Keywords: HIV, antiretroviral drug, lenacapavir, capsid inhibitor, multidrug-resistant

บทนำ

ปัจจุบันโรคติดเชื้อเอชไอวียังคงเป็นโรคที่ยังมีการแพร่ระบาดที่เป็นปัญหาหลักทางสุขภาพของโลก โดยในปี ค.ศ. 2022 มีผู้ติดเชื้อทั่วโลกประมาณ 39 ล้านคน โดยองค์การอนามัยโลก กองทุนโลก และ The Joint United Nations Program on HIV and AIDS (UNAIDS) กำหนดให้เป็นโรคที่มีเป้าหมายที่ต้องการหยุดการแพร่ระบาดในปี ค.ศ. 2030 (World Health Organization, 2022) การได้รับยาต้านไวรัสช่วยเพิ่มอายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป (May *et al.*, 2014) การเริ่มการใช้ยาต้านไวรัสในทันทีช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวี (Lifson *et al.*, 2018) ปัจจุบันมีรายงานอุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัสในระดับสูงโดยมีรายงานในแถบภูมิภาคอเมริกา แอฟริกา เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และแปซิฟิกตะวันตก (Hitchcock *et al.*, 2023) สำหรับประเทศไทยมีรายงานอุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัสรายงานร้อยละ 8 ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เริ่มใช้ยาต้านไวรัส (Kiertiburanakul *et al.*, 2016) โดยมีรายงานการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) และ protease inhibitors (PIs) ร้อยละ 2.8 1.9 และ 1.7 ตามลำดับ (Sungkanuparph S *et al.*, 2016) การดื้อยาต้านไวรัสส่งผลให้มีข้อจำกัดในการใช้ยาต้านไวรัส ทำให้มีการพัฒนายาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์นาน มีรูปแบบยาเป็นยาฉีดเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา และมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสซึ่งมีการพัฒนายาต้านไวรัสกลุ่มใหม่คือ capsid inhibitor โดยมียาในกลุ่มตัวแรกที่ใช้คือ lenacapavir มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 ที่ดื้อยาหลายขนาน

ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ lenacapavir

สูตรโมเลกุล lenacapavir: $C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$

น้ำหนักโมเลกุล 990.3 กรัมต่อโมล

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

ยารูปแบบรับประทาน มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ร้อยละ 6-10 ระดับยาในพลาสมาสูงสุดใช้เวลา 4 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 10-12 วัน อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยาจึงสามารถบริหารยาได้โดยไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร รูปแบบยาฉีด

หลังจากฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) ยาถูกดูดซึมได้ดี มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) เท่ากับร้อยละ 100 หลังได้รับยาฉีดระดับยาในพลาสมาสูงสุดใช้เวลา 77-84 วัน มีค่าครึ่งชีวิต 8-12 สัปดาห์ (The United States Food and Drug Administration, 2022) จากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่ารูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีคุณสมบัติค่อย ๆ ปลดปล่อยยาเข้าสู่กระแสเลือดทำให้ระดับยาในเลือดยังไม่ถึงเป้าหมายของการรักษาในช่วงระยะเริ่มต้นของการรักษา จึงต้องใช้รูปแบบรับประทานควบคู่กับยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังในช่วงระยะเริ่มต้นของการรักษาเพื่อให้ระดับยาในเลือดถึงเป้าหมายของการรักษา (Dovory-Sobol *et al.*, 2021)

การกระจายยา

lenacapavir จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงถึงมากกว่าร้อยละ 98.5 มีค่าการกระจายตัวของยา โดยในรูปแบบรับประทานมีค่าเท่ากับ 19,240 ลิตร และรูปแบบฉีด SC มีค่าเท่ากับ 9,500-11,700 ลิตร (The United States Food and Drug Administration, 2022)

การเปลี่ยนแปลงยา

lenacapavir ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) 3A (บางส่วน) และ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) 1A1 (บางส่วน) (The United States Food and Drug Administration, 2022)

การกำจัดยา

lenacapavir ส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางอุจจาระร้อยละ 76 (อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 33) และทางปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 1 (The United States Food and Drug Administration, 2022)

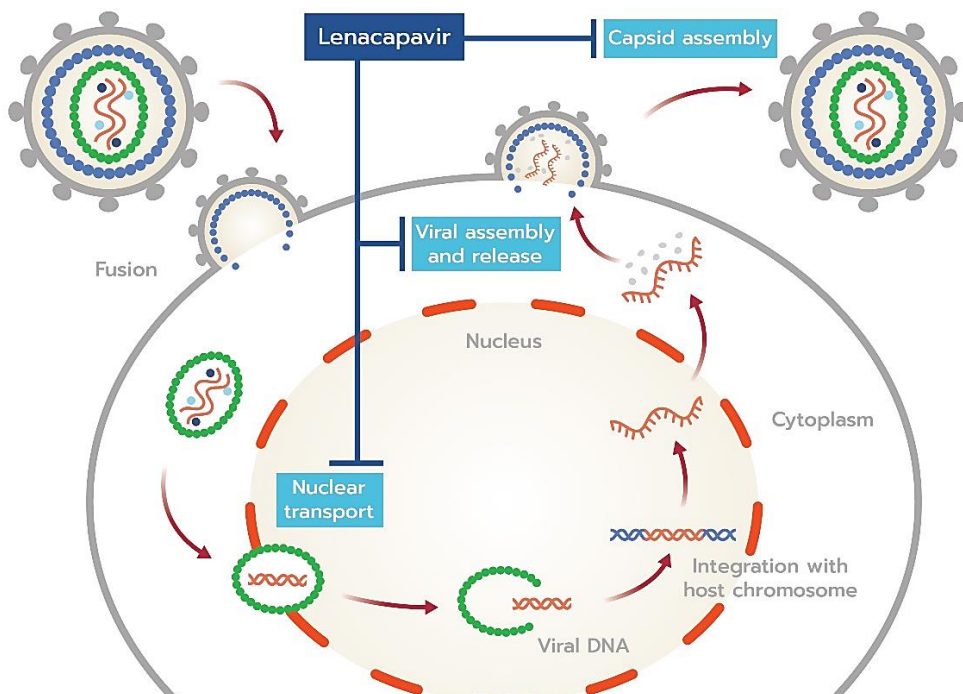
เภสัชพลศาสตร์

capsid core เป็นโครงสร้างที่เกิดจากโปรตีน capsid ที่วางตัวเป็นแบบ pentamer และ hexamer ห่อหุ้มปกป้องสารพันธุกรรมชนิด RNA และเอนไซม์ซึ่งสำคัญต่อการเพิ่มจำนวนของไวรัสเอชไอวี และยังสำคัญต่อวงจรชีวิตของไวรัสเอชไอวี โดยกลไกการออกฤทธิ์ของ lenacapavir คือยับยั้งโปรตีน capsid ส่งผลให้ยับยั้งกลไกต่าง ๆ ได้แก่ ยับยั้งการขนส่งนิวเคลียส (nuclear transport) ยับยั้งการประกอบร่างและการปลดปล่อยไวรัส (virus assembly and release) ยับยั้งกระบวนการสร้างแคปซิด (capsid assembly) (Rossi *et al.*, 2021; Hitchcock *et al.*, 2023)

ตารางที่ 1 เกษตรศาสตร์ของยา lenacapavir รูปแบบรับประทาน และรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
(ดัดแปลงจาก Gilead Sciences, 2022)

	lenacapavir รูปแบบรับประทาน	lenacapavir รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
Absolute bioavailability	ร้อยละ 6-10	ร้อยละ 100
T_{max}	4 ชั่วโมง	77-84 วัน
Elimination half-life	10-12 วัน	8-12 สัปดาห์
Metabolism	CYP3A (บางส่วน), UGT1A1 (บางส่วน)	
Excretion	ยาส่วนใหญ่ถูกขับผ่านอุจจาระร้อยละ 76 (อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 33)	

T_{max} : time to maximum plasma concentration, CYP3A; Cytochrome P450 3A, UGT1A1; uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) 1A1



ภาพที่ 1 ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ lenacapavir ในวงจรชีวิตของไวรัสเอชไอวี (ดัดแปลงจาก Hitchcock *et al.*, 2023)

รูปแบบยา

lenacapavir มียา 2 รูปแบบได้แก่ รูปแบบยาเม็ดรับประทานเคลือบฟิล์ม (film coated tablet) ความแรง 300 มิลลิกรัม (ยาอยู่ในรูป lenacapavir sodium 306.8 มิลลิกรัม) และรูปแบบยาฉีดปราศจากเชื้อเข้าใต้ผิวหนังความแรง 463.5 มิลลิกรัม ปริมาตร 1.5 มิลลิลิตร คุณสมบัติเป็นสารละลายใส มีสีเหลือง (Gilead Sciences, 2022)

ข้อบ่งใช้

lenacapavir ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

แห่งสหรัฐอเมริกา ใช้สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 ที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant) (European Medicines Agency, 2022) และ (The United States Food and Drug Administration, 2022)

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

การเริ่มต้นใช้ยามีวิธีการ 2 ทางเลือก

ทางเลือกที่ 1 แบบใช้เวลาเริ่มยา 2 วัน

ขนาดยาที่แนะนำในการเริ่มต้นใช้ยาสำหรับ วันที่ 1 เริ่มใช้ยาฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัมฉีด SC ร่วมกับ เริ่มยารับประทาน lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว จากนั้นใน



วันที่ 2 รับประทานยา lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และ
ให้ยาฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม ฉีด SC ต่อเนื่องทุก 6 เดือน
(ตารางที่ 2) (Gilead Sciences, 2022)

ทางเลือกที่ 2 แบบใช้เวลาเริ่มยา 15 วัน

ขนาดยาที่แนะนำในการเริ่มต้นใช้ยาสำหรับวันที่ 1-2
เริ่มรับประทานยา lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว จากนั้น
วันที่ 8 รับประทานยา lenacapavir 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
จากนั้นวันที่ 15 ฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม ฉีด SC และให้

ยาฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม ฉีด SC ต่อเนื่องทุก 6 เดือน
(ตารางที่ 3) (Gilead Sciences, 2022)

การเก็บรักษา

lenacapavir รูปแบบยารับประทาน และรูปแบบยาฉีด
แนะนำให้เก็บในภาชนะบรรจุเดิม เก็บรักษาในที่อุณหภูมิในช่วง
20-25 องศาเซลเซียส สำหรับยาฉีดที่บรรจุในกระบอกฉีดยา
แล้วควรใช้ยาทันที (Gilead Sciences, 2022)

ตารางที่ 2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา lenacapavir แบบใช้เวลาเริ่มยา 2 วัน (ดัดแปลงจาก Gilead Sciences, 2022)

วันที่รักษา	ขนาดยา lenacapavir ระยะเริ่มต้น
วันที่ 1	ฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม SC ร่วมกับรับประทาน lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
วันที่ 2	รับประทานยา lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
ขนาดยา lenacapavir ระยะคงที่	
ทุก 6 เดือน ($\pm$ 2 สัปดาห์)*	ฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม SC

* นับจากวันที่ได้รับยาฉีดล่าสุด

ตารางที่ 3 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา lenacapavir แบบใช้เวลาเริ่มยา 15 วัน (ดัดแปลงจาก Gilead Sciences, 2022)

วันที่รักษา	ขนาดยา lenacapavir ระยะเริ่มต้น
วันที่ 1	รับประทาน lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
วันที่ 2	รับประทาน lenacapavir 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
วันที่ 8	รับประทาน lenacapavir 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
วันที่ 15	ฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม SC
ขนาดยา lenacapavir ระยะคงที่	
ทุก 6 เดือน ($\pm$ 2 สัปดาห์)*	ฉีด lenacapavir 927 มิลลิกรัม SC

* นับจากวันที่ได้รับยาฉีดล่าสุด

การเตรียมยาฉีด (Gilead Sciences, 2022)

1. ก่อนใช้ยาตรวจสอบลักษณะของยา โดยมีลักษณะ
เป็นสารละลายใส สีเหลือง ปราศจากอนุภาค ขวดยาต้องไม่
เสียหาย และไม่หมดอายุ
2. เตรียมขวดยาโดยนำฝาปิดออก จากนั้นให้ทำความสะอาด
สะอาดฝาขวดยาด้วยแอลกอฮอล์
3. บรรจุยาเข้าสู่กระบอกฉีดยาโดยใช้อุปกรณ์เชื่อมต่อ
ขวดยาและกระบอกฉีดยา (vial access device)

4. เชื่อมต่อกระบอกฉีดยากับขวดยา โดยเติมอากาศ
เข้าในขวดยา 1.5 มิลลิลิตร จากนั้นตั้งกระบอกฉีดยาขึ้นและดูด
ยาในขวดทั้งหมด

5. ใส่เข็มฉีดยา ใส่ฟองอากาศออกทั้งหมด โดยปรับ
ปริมาตรให้ได้ปริมาตรสุดท้ายเท่ากับ 1.5 มิลลิลิตร

การบริหารยาฉีด (Gilead Sciences, 2022)

1. การบริหารยาในแต่ละครั้ง จะได้รับยาจำนวน 2 เข็ม
โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

2. ตำแหน่งฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่แนะนำคือตำแหน่งโดยรอบหน้าท้อง (abdomen) โดยแนะนำฉีดให้ห่างจากสะดืออย่างน้อย 2 นิ้ว

3. ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง

4. ทำตามขั้นตอน 2-4 สำหรับยาฉีดเข็มที่ 2 โดยฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในตำแหน่งใหม่

การจัดการหากลืมฉีดยา

ในระหว่างการให้ยาฉีดแบบต่อเนื่องกำหนดให้ได้รับยาฉีด SC ทุก 6 เดือน (หรือทุก 24 สัปดาห์) หากวันกำหนดฉีดยาเพิ่มต่อไปคลาดเคลื่อนมากกว่า 28 สัปดาห์หลังได้รับยาฉีดครั้งล่าสุด แนะนำให้เริ่มการใช้ยาวันที่ 1 ตามทางเลือกการใช้ยาแบบใช้เวลาเริ่มยา 2 วัน หรือแบบใช้เวลาเริ่มยา 15 วัน (Gilead Sciences, 2022)

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

สำหรับผู้ที่มีค่า estimated creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิลิตรต่อนาทีไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต สำหรับผู้ที่มี estimated creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาที ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเรื่องการปรับขนาดยา ในส่วนของผู้ที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเรื่องการปรับขนาดยา แต่ด้วยคุณสมบัติของยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงมากกว่าร้อยละ 98.5 จึงคาดว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยา lenacapavir (The United States Food and Drug Administration, 2022)

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

สำหรับผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับ Child-Pugh Class A และ Child-Pugh Class B สามารถใช้ยา lenacapavir ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับ Child-Pugh Class C ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเรื่องการปรับขนาดยา (Gilead Sciences, 2022)

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพในเด็ก (Gilead Sciences, 2022)

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ในผู้ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปข้อมูลการใช้ยายังมีจำกัด ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเทียบกับผู้ที่อายุน้อยกว่า 65 ปี (Gilead Sciences, 2022)

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยเพียงพอในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้

ยาในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร (Gilead Sciences, 2022)

อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษา CAPELLA ของ Segal-Maurer และคณะ พบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่บริเวณตำแหน่งฉีดยาพบได้ร้อยละ 63 ของผู้ที่ได้รับยาฉีด อาการที่พบ เช่น ปวด (ร้อยละ 31) บวม (ร้อยละ 31) ผิวหนังร้อนแดง (ร้อยละ 25) เกิดก้อนนูน (ร้อยละ 24) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่บริเวณตำแหน่งฉีดยา เช่น อาการปวดส่วนใหญ่จะทุเลาลงภายใน 1 วัน หลังฉีดยา ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่รุนแรง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ (ร้อยละ 12) ท้องผูก (ร้อยละ 11) ท้องเสีย (ร้อยละ 11) ปวดข้อ (ร้อยละ 8) ติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 8) ผื่น (ร้อยละ 6) เป็นต้น (Segal-Maurer *et al.*, 2022)

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์รายงานในการศึกษา CAPELLA เช่น อาการปวดเค้นหัวใจ วิงเวียน การทำงานของไตบกพร่อง ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ เนื้องอกที่ร้ายแรง และมีอาสาศมครจำนวน 1 รายที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งในสัปดาห์ที่ 10 โดยอาสาศมครรายนี้มีประวัติเดิมเป็นโรค non-Hodgkin's lymphoma และมีจำนวนของเซลล์ที่ليمโฟไซต์ชนิดซีดี 4 เท่ากับ 7 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ทั้งนี้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและการเสียชีวิต ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการประเมินแล้วว่าไม่เกี่ยวข้องกับยา lenacapavir (Segal-Maurer *et al.*, 2022)

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยา lenacapavir ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) 3A จึงมีข้อห้ามใช้ร่วมกับยาที่สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) 3A ได้อย่างแรง เช่น carbamazepine phenytoin rifampicin หรือสมุนไพรบางชนิด เช่น St. John's wort เนื่องจากการใช้ยาร่วมกันส่งผลให้ระดับยาในพลาสมาลดลง ทำให้อาจสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา และอาจเกิดพัฒนาการดื้อยาได้ นอกจากนี้ยา lenacapavir ยังมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) 3A ได้ในระดับปานกลาง หากใช้ร่วมกับยาที่มีการกำจัดยาผ่านเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) ภายในระยะเวลา 9 เดือนหลังได้รับยาฉีด lenacapavir ครั้งสุดท้ายอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ตัวอย่างยาที่มีการกำจัดยาผ่านเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP) เช่น methylergonovine dihydroergotamine ergotamine ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ lenacapavir สำหรับ simvastatin และ lovastatin แนะนำให้เริ่ม



ใช้ยาในขนาดต่ำร่วมกับติดตามอาการไม่พึงประสงค์ เช่น myopathy สำหรับ fentanyl ให้ใช้ด้วยความระมัดระวัง และติดตามอาการไม่พึงประสงค์เรื่องการกดการหายใจ เป็นต้น นอกจากนี้ lenacapavir ยังเป็นสับสเตรทของ P-gp และ UGT1A1 หากใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp และ UGT1A1 อาจทำให้ระดับยา lenacapavir ในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างนัยสำคัญจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาร่วมกัน (Gilead Sciences, 2022)

การศึกษาในหลอดทดลอง

การศึกษาในหลอดทดลองด้วยเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด MT-4 ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 เมื่อทดสอบด้วย lenacapavir พบว่าค่า mean half-maximum effective concentration (EC₅₀) มีค่า 105 pmol/L และเมื่อเทียบค่า EC₅₀ กับยาด้านไวรัสได้แก่ rilpivirine (RPV) efavirenz (EFV) dolutegravir (DTG) bictegravir (BIC) atazanavir (ATV) darunavir (DRV) และ tenofovir alafenamide fumarate (TAF) พบว่า lenacapavir มีความแรงเหนือยาด้านไวรัสชนิดดังกล่าวอย่างนัยสำคัญทางสถิติ (Link *et al.*, 2020) การศึกษาในหลอดทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ lenacapavir ต่อเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาเมื่อทำการศึกษาโดยใช้ lenacapavir ศึกษาฤทธิ์ต้านไวรัสกับเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาอย่างน้อย 1 กลุ่มยาจาก 4 กลุ่มยาด้านไวรัสได้แก่ NRTIs NNRTIs PIs และ integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) พบว่าไม่มีผลต่อฤทธิ์ต้านไวรัสของ lenacapavir (Margot *et al.*, 2022)

ประสิทธิภาพและการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 เป็นการศึกษาแบบสุ่มแบบปกปิดในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัส อาสาสมัครมีปริมาณไวรัสมากกว่าหรือเท่ากับ 5,000 ถึง 400,000 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร จำนวนของเซลล์ทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อาสาสมัครได้รับ lenacapavir SC ครั้งเดียว โดยแบ่งกลุ่มการศึกษา 6 กลุ่ม ได้รับยาฉีด SC lenacapavir 20 50 150 450 หรือ 750 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอก พบว่าในวันที่ 10 หลังได้รับยาฉีด ปริมาณไวรัสในเลือดของอาสาสมัครลดลงอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) และในกลุ่มที่ได้รับยาฉีด SC ในขนาดตั้งแต่ 50 มิลลิกรัมขึ้นไปค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัสในเลือดลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.8 log₁₀ ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร (Daar *et al.*, 2020)

การศึกษา CALIBRATE เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 แบบ open label ได้ศึกษาการใช้ยา lenacapavir ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มยาครั้งแรกอาสาสมัครมีปริมาณไวรัส

มากกว่าหรือเท่ากับ 200 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร จำนวนของเซลล์ทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยศึกษาการใช้ยารับประทาน lenacapavir ร่วมกับการใช้ยา TAF 25 มิลลิกรัม และ emtricitabine (FTC) 200 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 28 สัปดาห์ จากนั้นตามด้วยยาฉีด lenacapavir ร่วมกับใช้ยา TAF 25 มิลลิกรัม (กลุ่มที่ 1) หรือ BIC 75 มิลลิกรัม (กลุ่มที่ 2) กลุ่มที่รับยารับประทาน lenacapavir ร่วมกับ TAF 25 มิลลิกรัม และ FTC 200 มิลลิกรัม (กลุ่มที่ 3) และกลุ่มที่ได้รับ BIC 50 มิลลิกรัม FTC 200 มิลลิกรัม และ TAF 25 มิลลิกรัม (กลุ่มที่ 4) โดยติดตามปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร โดยผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา lenacapavir ร่วมกับยาด้านไวรัสมีประสิทธิภาพในการลดปริมาณไวรัสต่ำกว่า 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร ที่ 28 สัปดาห์ได้ร้อยละ 92-94 และที่ 54 สัปดาห์ได้ร้อยละ 85-90 จำนวนของเซลล์ทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 219 และ 177 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ lenacapavir และในอาสาสมัครกลุ่มที่ 4 ตามลำดับ (Gupta *et al.*, 2023)

การศึกษา CAPELLA เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 อาสาสมัครเป็นผู้ป่วยโรคเอชไอวีที่มีประวัติการดื้อยา (มีผลการดื้อยาด้านไวรัสมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด จากมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มยาจาก 4 กลุ่มยาหลักของยาด้านไวรัสได้แก่ NRTIs NNRTIs PIs และ INSTIs และมีความไวต่อยาด้านไวรัสไม่เกิน 2 ชนิดจากกลุ่มยาหลัก 4 กลุ่มยา โดยผู้ป่วยได้รับ lenacapavir ร่วมกับ optimized background regimen (OBR) ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครใน cohort 1 มีค่าร้อยละปริมาณไวรัสในเลือดลดลงอย่างน้อย 0.5 log₁₀ ก๊อปปีต่อมิลลิลิตรในวันที่ 15 มีค่าเท่ากับร้อยละ 88 (กลุ่มที่ได้รับ lenacapavir) เทียบกับร้อยละ 17 (กลุ่มที่ได้รับยาหลอก) (difference 71% [95% CI = 35-90; $P < 0.001$]) ผลการศึกษาสัปดาห์ที่ 26 ค่าร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่าปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร (หลังจากที่ได้รับยาฉีด SC สำหรับการรักษาระยะต่อเนื่อง) ในกลุ่ม cohort 1 และ cohort 2 มีค่าร้อยละ 81 และ 83 ตามลำดับ จำนวนของเซลล์ทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 พบว่า cohort 1 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 75 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร [95% CI = 40-110] และ cohort 2 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 104 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร [95% CI = 69-139] จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า lenacapavir มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณไวรัส และช่วยเพิ่มจำนวนของเซลล์ทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 อย่างไรก็ตามการศึกษา CAPELLA มีรายงานการเกิด capsid

substitution ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอะมิโนแอซิด
รายงานจำนวน 9 ราย ที่ 26 สัปดาห์ซึ่งส่วนใหญ่พบเป็น
มิวแทนที่ตำแหน่ง M66I ซึ่งเกิดจากการขาดความร่วมมือของ
การใช้ยา optimized background regimen (Segal-Maurer S,

et al., 2022) จะเห็นได้ว่าการใช้ยา lenacapavir จำเป็นต้องใช้
ร่วมกับยา optimized background regimen และความร่วมมือ
ของการใช้ยาด้านไวรัสเป็นสิ่งสำคัญ

ตารางที่ 4 การศึกษาทางคลินิกและประสิทธิภาพของยา lenacapavir

ชื่อการศึกษา	ประชากร	กลุ่มการศึกษา	ประสิทธิภาพการกดไวรัสในเลือด
GS-US-200-4072 (Daar <i>et al.</i> , 2020)	ผู้ป่วยเอชไอวี ที่ยังไม่เริ่มใช้ ยาด้านไวรัส	SC LEN 20 mg (n=6) SC LEN 50 mg (n=6) SC LEN 150 mg (n=6) SC LEN 450 mg (n=6) SC LEN 750 mg (n=5) ยาหลอก (n=8)	ค่าเฉลี่ยการลดลงของปริมาณไวรัสในเลือดในวันที่ 10 ของ การศึกษา LEN 20 mg: -1.4 [95% CI -1.7 ถึง -1.0] log ₁₀ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร LEN 50 mg: -1.8 [95% CI -2.3 ถึง -1.3] log ₁₀ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร LEN 150 mg: -1.8 [95% CI -2.0 ถึง -1.6] log ₁₀ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร LEN 450 mg: -2.2 [95% CI -2.7 ถึง -1.7] log ₁₀ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร LEN 750 mg: -2.3 [95% CI -3.1 ถึง -1.4] log ₁₀ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร
CALIBRATE (Gupta <i>et al.</i> , 2023)	ผู้ป่วยเอชไอวี ที่ยังไม่เริ่มใช้ ยาด้านไวรัส	กลุ่มที่ 1: PO LEN 600 mg OD วันที่ 1 และ 2 ตาม ด้วย PO LEN 300 mg OD วันที่ 8 ตามด้วย SC LEN 927 mg วันที่ 15 + FTC/TAF (200/25) OD จนกระทั่ง สัปดาห์ที่ 28 ตามด้วย SC LEN 927 mg ทุก 6 เดือน + TAF (25) OD (n = 52) กลุ่มที่ 2: PO LEN 600 mg OD วันที่ 1 และ 2 ตาม ด้วย PO LEN 300 mg OD วันที่ 8 ตามด้วย SC LEN 927 mg วันที่ 15 + FTC/TAF (200/25) OD จนกระทั่ง สัปดาห์ที่ 28 ตามด้วย SC LEN 927 mg ทุก 6 เดือน + BIC (75) OD (n=53) กลุ่มที่ 3: PO LEN 600 mg OD วันที่ 1 และ 2 ตาม ด้วย PO LEN 50 mg OD วันที่ 3 + FTC/TAF (200/25) OD (n = 52) กลุ่มที่ 4: BIC/FTC/TAF (50/200/25) OD (n=25)	ปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรที่ 28 สัปดาห์ กลุ่มที่ 1: ร้อยละ 94 (49/52) กลุ่มที่ 2: ร้อยละ 92 (49/53) กลุ่มที่ 3: ร้อยละ 94 (49/52) กลุ่มที่ 4: ร้อยละ 100 (25/25) ปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรที่ 54 สัปดาห์ กลุ่มที่ 1: ร้อยละ 90 (47/52) กลุ่มที่ 2: ร้อยละ 85 (45/53) กลุ่มที่ 3: ร้อยละ 85 (44/52) กลุ่มที่ 4: ร้อยละ 92 (23/25)
CAPELLA (Segal-Maurer S, <i>et al.</i> , 2022)	ผู้ป่วยเอชไอวี ที่มีประวัติ การดื้อยา หลายขนาน	cohort 1: กลุ่มที่ 1: PO LEN 600 วันที่ 1 และ 2 + ART regimen ก่อนหน้าตามด้วย PO LEN 300 mg + ART regimen ก่อนหน้าในวันที่ 8 จากนั้น วันที่ 15 ตามด้วย SC LEN 927 mg ทุก 6 เดือน + OBR (n=24) กลุ่มที่ 2: ART regimen ก่อนหน้า + PO ยาหลอก วันที่ 1 2 และ 8 ตามด้วย PO LEN 600 mg + OBR วันที่ 15 และ 16 ตามด้วย PO LEN 300 mg + OBR วันที่ 22 ตามด้วย SC LEN 927 mg ทุก 6 เดือน + OBR (n=12) cohort 2: PO LEN 600 mg OD + OBR วันที่ 1 และ 2 ตามด้วย PO LEN 300 mg + OBR วันที่ 8 ตามด้วย SC LEN 927 mg ทุก 6 เดือน + OBR (n=36)	ร้อยละของคนไข้ที่มีค่าปริมาณไวรัสในเลือดลดลงอย่างน้อย 0.5 log ₁₀ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรในวันที่ 15 กลุ่มที่ 1: ร้อยละ 88 (21/24) กลุ่มที่ 2: ร้อยละ 17 (2/12) (difference 71% [95% CI = 35 ถึง 90; P<0.001]) ร้อยละของคนไข้ที่มีค่าปริมาณไวรัสในเลือดลดลงน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรที่ 26 สัปดาห์ cohort 1: ร้อยละ 81 (29/36) cohort 2: ร้อยละ 83 (30/36)

SC, subcutaneous; LEN, lenacapavir; PO, by mouth; TAF, tenofovir alafenamide fumarate; FTC, emtricitabine; BIC, bictegravir;
OBR, optimized background regimen; OD, once-daily



การใช้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ

สำหรับการใช้ยา lenacapavir ตามคำแนะนำแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในผู้ใหญ่ของ DHHS (Department of Health and Human Services, 2023) แนะนำให้ใช้กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี multiple หรือ extensive drug resistance ที่มีทางเลือกของยาไม่มาก เช่น ขาดยาด้านไวรัสที่มีความไวในกลุ่ม PIs หรือไม่มียาด้านไวรัสในกลุ่ม INSTIs รุ่นที่ 2 โดยใช้ lenacapavir ร่วมกับยาด้านไวรัสที่มีความไว 2 หรือ 3 ชนิด (แนะนำใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสที่มีความไว 3 ชนิดมากกว่า)

ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนขอรับรองใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 ที่ดื้อยาหลายขนาน

Ibalizumab (IBA)

IBA เป็น ยา ชนิด recombinant humanized monoclonal antibody ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ออกฤทธิ์จับกับ domain 2 ของเซลล์ที่ลิ้มโฟไซต์ชนิดซีดี 4 ยับยั้งการเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้าน (host cell) ของเชื้อไวรัสเอชไอวี และยับยั้งการแพร่ของไวรัสไปยังเซลล์อื่น (cell-cell fusion) ขนาดยาที่แนะนำเริ่มใช้ขนาดยาเริ่มต้น 2000 มิลลิกรัมบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ตามด้วยการให้ยาระยะต่อเนื่องขนาด 800 มิลลิกรัมบริหารยาทางหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ โดยใช้ร่วมกับ optimized background regimen การศึกษา TMB-301 แบบไม่มีกลุ่มควบคุมในอาสาสมัครจำนวน 40 รายที่ดื้อยาด้านไวรัสอย่างน้อย 1 ชนิดจากกลุ่มยา NRTIs NNRTIs และ PIs ผลการศึกษาที่ 25 สัปดาห์ อาสาสมัครจำนวนร้อยละ 43 และร้อยละ 50 มีค่าไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร และน้อยกว่า 200 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรตามลำดับ จำนวนเซลล์ที่ลิ้มโฟไซต์ชนิดซีดี 4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 44 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น ท้องเสีย วิงเวียน คลื่นไส้ ผื่น เป็นต้น (The United States Food and Drug Administration, 2018)

Fostemsavir (FTR)

FTR ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา โดย FTR เป็น prodrug ภายหลังถูกเปลี่ยนเป็นรูปออกฤทธิ์คือ temsavir ออกฤทธิ์จับกับโปรตีน gp120 ของเชื้อไวรัสเอชไอวีโดยตรงทำให้เชื้อไวรัสเอชไอวีไม่สามารถจับกับเซลล์ที่ลิ้มโฟไซต์ชนิดซีดี 4 ส่งผลให้เชื้อไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ โดยใช้ขนาด 600 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง โดยใช้ร่วมกับ optimized

background regimen การศึกษา BRIGHTE ในอาสาสมัคร 371 ราย ที่มีประวัติดื้อยาหลายขนานโดยเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาในวันที่ 8 พบว่าค่าปริมาณไวรัสในเลือดลดลง $0.79 \pm 0.05 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรในกลุ่ม FTR และ $0.17 \pm 0.08 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรในกลุ่มยาหลอก (difference $-0.63 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร [95% CI = -0.81 ถึง -0.44 ; $P < 0.001$]) ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์พบว่าอาสาสมัครมีค่าปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรคิดเป็นร้อยละ 54 และร้อยละ 38 ในกลุ่มที่ได้รับการสุ่ม และกลุ่มที่ไม่ได้รับการสุ่มตามลำดับ และพบว่าจำนวนเซลล์ที่ลิ้มโฟไซต์ชนิดซีดี 4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 139 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และ 64 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในกลุ่มที่ได้รับการสุ่ม และกลุ่มที่ไม่ได้รับการสุ่มตามลำดับ มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น ถ่ายเหลว คลื่นไส้ ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ เป็นต้น (Kozal *et al.*, 2020)

การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการใช้ยา lenacapavir ร่วมกับ OBR เปรียบเทียบกับสูตรยาด้านไวรัสที่ดื้อยาหลายขนาน Vardanega และคณะ (Vardanega *et al.*, 2022) ได้ทำการศึกษาโดยเปรียบเทียบกับ FTR + OBR และ IBA + OBR โดยใช้แบบจำลองของ Markov state-transition ศึกษาในบริบทของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยศึกษาตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพได้แก่ ปริมาณไวรัสในเลือด (viral load) จำนวนเซลล์ลิ้มโฟไซต์ชนิดซีดี 4 เหตุการณ์ที่เกิดจากเอดส์ อัตราการเสียชีวิต การใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ การเข้าถึงยา และค่าใช้จ่ายในการบริหารยาโดยผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) พบว่าการใช้ lenacapavir ร่วมกับ OBR ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวโดยปราศจากภาวะเอดส์ (total life years; LYs) เท่ากับ 15.21 เมื่อเทียบกับ FTR + OBR และ IBA + OBR มีค่า 13.47 และ 12.13 ตามลำดับ ค่าจำนวนปีสุขภาพ (quality-adjusted life years; QALYs) ของการใช้ lenacapavir ร่วมกับ OBR เท่ากับ 13.89 โดยในกลุ่มที่ใช้ FTR + OBR และ IBA + OBR มีค่า 12.53 และ 11.47 ตามลำดับ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ lenacapavir ร่วมกับ OBR เหนือกว่าการใช้ยา FTR + OBR และ IBA + OBR ทั้งในด้านค่าใช้จ่ายและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนาน อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษารววิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการใช้ยาภายใต้บริบทของประเทศไทย และยายังมีมูลค่าสูงมาก จึงควรรอหลักฐานการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนาน

สรุป

lenacapavir เป็นยาในกลุ่ม capsid inhibitor ตัวแรกที่ถูกพัฒนาในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 ที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant) โดยใช้ร่วมกับ OBR กลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งโปรตีน capsid ส่งผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสเอชไอวี การบริหารยาในระยะเริ่มต้นใช้ยาเม็ดรูปแบบรับประทานร่วมกับใช้ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังในระยะคงที่ใช้ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ยามีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์โดยมีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 8-12 สัปดาห์ โดยได้รับยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน ด้านประสิทธิภาพมีการศึกษาทางคลินิกที่เป็นที่ประจักษ์แสดงประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนาน ในด้านของความปลอดภัยส่วนใหญ่พบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่อย่างไรก็ตามความร่วมมือในการใช้ยาเป็นสิ่งสำคัญของการใช้ยาต้านไวรัสเนื่องจากหากขาดความร่วมมือในการใช้ยาอาจทำให้เกิดการดื้อยาได้ การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มีข้อมูลการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าการใช้ยา lenacapavir ร่วมกับ OBR มีความคุ้มค่าด้านค่าใช้จ่ายและผลลัพธ์ทางสุขภาพแต่ในบริบทของประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ทำให้ต้องการหลักฐานการศึกษาเพิ่มเติม จะเห็นได้ว่า lenacapavir อาจเป็นยาทางเลือกใช้ในประเทศไทยในอนาคตสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายขนาน และขาดยาต้านไวรัสที่มีความไวในกลุ่ม PIs หรือไม่มียาต้านไวรัสในกลุ่ม INSTIs รุ่นที่ 2 โดยใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสที่มีความไว 2 หรือ 3 ชนิด

References

Daar E, McDonald C, Crofoot G, *et al.* Dose-response relationship of subcutaneous long-acting HIV capsid inhibitor GS-6207. [Online]. 2020 Mar 11 [cited 2024 Mar 15]. Available from; <https://www.croiconference.org/abstract/dose-response-relationship-of-subcutaneous-long-acting-hiv-capsid-inhibitor-gs-6207>.

Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. [Online]. 2023 Mar 23 [cited 2023 Oct 04]. Available from; <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>.

Gilead Sciences. SUNLENCA (lenacapavir) [Online]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Oct 04]. Available from; https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/sunlenca/sunlenca_pi.pdf.

Gupta SK, Berhe M, Crofoot G, *et al.* Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *The Lancet HIV* 2023; 10: e15-e23.

Hitchcock AM, Kufel WD, Dwyer KAM. *et al.* Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 63(1): 107009.

Kiertiburanakul S, Pinsai S, Chantratita W, *et al.* Prevalence of Primary HIV Drug Resistance in Thailand Detected by Short Reverse Transcriptase Genotypic Resistance Assay. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0147945.

Kozal M, Aberg J, Pialoux G, *et al.* Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2020; 26; 382(13): 1232–1243.

Lifson AR, Grund B, Gardner EM. *et al.* Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS*. 2017; 31(7): 953–963.

Link JO, Rhee MS, Tse WC, *et al.* Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature*. 2020; 7822: 614-618.

Margot N, Vanderveen L, Naik V, *et al.* Phenotypic resistance to lenacapavir and monotherapy efficacy in a proof-of-concept clinical study. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77(4): 989–995.

Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022; 1; 17(1): 15-21.



- May MT, Gompels M, Delpech V, *et al.* Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014 May 15; 28(8): 1193–1202.
- Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ. *et al.* Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*. 2021; 11(2): 100.
- Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, *et al.* Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2022; 386: 1793-1803.
- Sungkanuparph S, Sukasem C, Kiertiburanakul S, *et al.* Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients after rapid scaling up of antiretroviral therapy in Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15(1): 12.
- The European Medicines Agency. SUNLENCA (lenacapavir). [Online]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Oct 04]. Available from; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunlenca>.
- U.S.FDA. FDA Approves New HIV Drug for Adults with Limited Treatment Options [Online]. 2022 Dec 22 [cited 2023 October 05]. Available from; <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-hiv-drug-adults-limited-treatment-options>.
- U.S.FDA. TROGARZO™ (ibalizumab-uiyk) injection [Online]. 2018 Mar 22 [cited 2024 Mar 05]. Available from; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761065lbl.pdf.
- Vardanega V, Rawlinson W, Francis-Graham S, *et al.* Long-term outcomes of lenacapavir plus optimized background regimen versus other treatments for multidrug resistant HIV a cost-effectiveness model. *Value in Health* 2022; 25(7): S379.
- World Health Organization. HIV and AIDS. [Online]. 2022 Dec 22 [cited 2023 October 05]. Available from; https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?gclid=Cj0KCQjwmlCoBhDxARIsABXkXIIOHqHemoVV-LX2s_2w4bcOWgz-LTu_TuSN-zgVG-F3zIXTutkG5zcaAI4REALw_wcB.