

RV 144 Update October 10, 2009

ความคืบหน้าล่าสุดเรื่องการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลองระยะที่ 3 (RV 144)

วันที่ 10 ตุลาคม พ. ศ. 2552

เมื่อวันที่ 24 กันยายนที่ผ่านมา ทีมวิจัยได้ประกาศผลโครงการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลอง สูตร “ปูพื้น-กระตุ้น” โดยมีอาสาสมัครผู้ใหญ่กว่า 16,000 คนในประเทศไทยเข้าร่วม ผลที่ประกาศคือสูตรวัคซีนทดลองนั้นปลอดภัยและสามารถลดอัตราการติดเชื้อเอชไอวีได้ 31.2% เมื่อเปรียบเทียบกับสารเลียนแบบ

ถึงแม้ว่าวัคซีนจะมีประสิทธิผลในระดับหนึ่งเท่านั้น โครงการนี้ถือเป็นย่างก้าวสำคัญในการวิจัยวัคซีนเอชไอวี เนื่องจากการวิจัยได้แสดงผลลัพธ์ที่เป็นหลักฐานครั้งแรกว่าการพัฒนาวัคซีนป้องกันเอชไอวีที่ปลอดภัยและมีประสิทธิผลเป็นสิ่งที่เป็นไปได้

ผลการวิจัยเบื้องต้นที่ประกาศเมื่อวันที่ 24 กันยายนเป็นผลของการวิเคราะห์ในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาด้วยวิธีการทางสถิติที่เรียกว่าการวิเคราะห์แบบจำแนกกลุ่มตามเจตนาที่กำหนดให้การรักษารูปแบบปรับให้ตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิจัยในการป้องกันการติดเชื้อ (modified intent to treat, mITT) (ซึ่งก็คือประชากรที่ถูกสุ่มจำแนกเข้ากลุ่มตามเจตนาที่กำหนดให้วัคซีนทดลองหรือสารเลียนแบบลดด้วยอาสาสมัครจำนวน 7 คนที่ติดเชื้อเอชไอวีแล้ว ในวันแรกของการได้รับฉีดวัคซีนทดลองหรือสารเลียนแบบ) และเป็นการวิเคราะห์ที่มุ่งเน้นในด้านผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องในเชิงชีววิทยาและด้านคลินิกเป็นสำคัญ การวิเคราะห์แบบ mITT ครอบคลุมทุกคนที่เข้าร่วมโครงการ และถือว่าเป็นการวิเคราะห์ที่เข้มงวดมากกว่า และปราศจากอคติสำหรับการศึกษาทางคลินิกเช่นโครงการศึกษาเพื่อ “การพิสูจน์แนวคิด (proof-of-concept)” ครั้งนี้

ผู้ร่วมวิจัยทุกฝ่าย ซึ่งรวมถึงกองทัพบกสหรัฐ กระทรวงสาธารณสุข มหาวิทยาลัยมหิดล สถาบันโรคภูมิแพ้และโรคติดต่อแห่งชาติ ในสังกัดสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐ บริษัทนาโนฟิฟาสเตอร์ และโกลบอล โซลูชันส์ ฟอรั อินเฟคชันส์ ดีลีต (GSID) ต่างร่วมกันกำหนดพันธกิจที่จะเผยแพร่ข้อมูลละเอียดของโครงการในเวทีด้านวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องหลังจากสิ้นสุดกำหนดวันมิให้เปิดเผยข้อมูลล่วงหน้า ทั้งนี้ได้มีการกำหนดไว้ว่า คำจำกัดความและผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ข้อมูลที่จำแนกตามกลุ่มย่อยหลายกลุ่มแบบต่างๆ จะมีการนำเสนอที่การประชุมวัคซีนเอดส์ (AIDS Vaccine Conference) ในวันที่ 20 ตุลาคม ที่กรุงปารีส ประเทศฝรั่งเศส ซึ่งหมายรวมถึง การวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาด้วยวิธีการแบบจำแนกตามการสุ่มเข้ากลุ่มตามเจตนาที่จะรักษาด้วยวัคซีนหรือสารเลียนแบบ (Intent-to-treat, ITT) และการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาและทำตามกำหนดการตามระเบียบวิธีวิจัยครบถ้วน (per protocol, PP) นอกจากนี้ ต้นฉบับของบทความของ

ผลการวิจัยครั้งนี้กำลังได้รับการพิจารณาที่จะตีพิมพ์ในวารสารวิชาการชั้นนำที่มีการตรวจสอบโดยผู้เชี่ยวชาญในสาขา

ข้อมูลจากโครงการศึกษานี้จะมีนัยสำคัญต่อการออกแบบวัคซีนเอชไอวีในอนาคตและวิธีทดสอบวัคซีนดังกล่าว อีกทั้ง จะยังส่งผลกระทบต่อเกิดการเร่งรัดความพยายามพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิผลมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจดีขึ้นว่าสูตรวัคซีนนี้ลดความเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างไร

คำถามที่พบบ่อย

การประกาศผลเบื้องต้นนั้นพิจารณาจากข้อมูลด้านใดบ้าง?

ผลการวิจัยเบื้องต้นที่ประกาศเมื่อวันที่ 24 กันยายนเป็นผลของการวิเคราะห์ในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาด้วยวิธีการทางสถิติที่เรียกว่าการวิเคราะห์แบบจำแนกกลุ่มตามเจตนาที่กำหนดให้การรักษารูปแบบปรับให้ตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิจัยในการป้องกันการติดเชื้อ (modified intent to treat, mITT) (ซึ่งก็คือประชากรที่ถูกสุ่มจำแนกเข้ากลุ่มตามเจตนาที่กำหนดให้วัคซีนทดลองหรือสารเลียนแบบลดด้วยอาสาสมัครจำนวน 7 คนที่ติดเชื้อเอชไอวีแล้ว ในวันแรกของการได้รับฉีดวัคซีนทดลองหรือสารเลียนแบบ) และเป็นการวิเคราะห์ที่มุ่งเน้นในด้านผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องในเชิงชีววิทยาและด้านคลินิกเป็นสำคัญ การวิเคราะห์ด้วยวิธี mITT ครอบคลุมอาสาสมัครทั้ง 125 คนที่ไม่ได้ติดเชื้อตอนเข้าโครงการแต่ติดเชื้อเอชไอวีภายหลัง ซึ่งเป็นแนวทางการวิเคราะห์ที่เข้มงวดกว่าและปราศจากอคติสำหรับการศึกษาด้านคลินิกเช่นโครงการนี้ (การพิสูจน์แนวคิด)

โครงการศึกษานี้และขนาดของโครงการได้รับการออกแบบบนพื้นฐานของการวิเคราะห์แบบ ITT คณะกรรมการติดตามข้อมูลและความปลอดภัยของการวิจัยก็พิจารณาโครงการโดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ ITT นี้ในการตัดสินระดับประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ผลเบื้องต้นระหว่างการดำเนินการของโครงการเมื่อพ.ศ. 2550

ขณะนี้กำลังมีการพิจารณาโดยแนวทางมาตรฐานทางวิทยาศาสตร์ ในด้านคำจำกัดความ และผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ข้อมูลที่จำแนกตามกลุ่มย่อยหลายกลุ่มแบบต่างๆ ซึ่งหมายถึง การวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาด้วยวิธีการแบบจำแนกตามการสุ่มเข้ากลุ่มตามเจตนาที่กำหนดให้การรักษาดูด้วยวัคซีนหรือสารเลียนแบบ (Intent-to-treat, ITT) และการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาและทำตามกำหนดการตามระเบียบวิธีวิจัยครบถ้วน (per protocol, PP) เพื่อที่จะ

นำเสนอที่การประชุมวัคซีนเอชไอวี (AIDS Vaccine Conference) ในเดือนตุลาคม และผลการวิเคราะห์แบบต่างๆนี้กำลังได้รับการพิจารณาโดยวารสารทางวิชาการที่มีผู้เชี่ยวชาญในวงการพิจารณา

ทำไมไม่ประกาศผลที่เวทีประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์?

ทีมผู้วิจัยในประเทศไทยและสหรัฐประกาศผลโครงการศึกษาวัคซีนเอชไอวีครั้งนี้ ผ่านเวทีการประชุมทางไกลข้ามประเทศเมื่อวันที่ 24 กันยายน

กระทรวงสาธารณสุขไทยและผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด มีความประสงค์ที่จะเปิดเผยข้อมูลกับอาสาสมัครชาวไทยและคนไทยได้รับทราบโดยเร็วที่สุดหลังจากทราบผลการวิเคราะห์เบื้องต้นโดยไม่ให้ล่าช้า ในการรอคอยให้มีการเปิดประชุมเวทีทางวิทยาศาสตร์ หรือรอให้มีการตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารวิชาการก่อน ทั้งนี้ได้กำหนดการไว้ว่าจะมีการประกาศผลการศึกษาในวันที่กำหนดดังกล่าวไว้ล่วงหน้า และใช้วิธีประกาศแบบเดียวกับที่ได้ดำเนินการไปแล้วไม่ว่าผลการวิจัยจะออกมาเป็นเช่นใด แผนดำเนินการทั้งหมดนี้เพื่อเป็นการสะท้อนถึงพันธกิจผูกพันของผู้วิจัยที่มีต่ออาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการ

ทำไมจึงไม่ประกาศผลการวิจัยโดยวิธีวิเคราะห์แบบอื่น?

การวิเคราะห์สถิติรูปแบบต่างๆได้ข้อสรุปทำนองเดียวกันคือ วัคซีนมีประสิทธิภาพระดับหนึ่งในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตาม การอธิบายความแตกต่างระหว่างการวิเคราะห์หลากหลายรูปแบบนี้มีความซับซ้อน และเวทีที่เหมาะสมสำหรับการคุยกันเชิงวิชาการก็คือเวทีการจัดประชุมทางวิทยาศาสตร์ที่เปิดกว้างและในวารสารวิทยาศาสตร์ที่กำลังจะเกิดขึ้น

อะไรคือข้อแตกต่างระหว่าง ITT กับ PP?

การวิเคราะห์แบบ “เจตนาที่กำหนดให้การรักษา” (ITT) ครอบคลุมทุกคนที่เข้าร่วมโครงการและถือว่าเป็นแนวทางวิเคราะห์ที่เข้มงวดกว่าและปราศจากอคติสำหรับการศึกษาทางคลินิกดังเช่น การศึกษาเชิง “การพิสูจน์แนวคิด”ของโครงการนี้ ส่วนการวิเคราะห์ “ตรงตามระเบียบวิธีวิจัย” (per protocol, PP) นั้นมีความสำคัญสำหรับการวิจัยที่จะนำไปสู่การขอใบอนุญาตใช้ผลิตภัณฑ์ในสหรัฐซึ่งไม่ใช่เป้าหมายในการออกแบบโครงการนี้

วิธีวิเคราะห์แบบ “เจตนากำหนดให้การรักษา” ถือว่าเป็นการวิเคราะห์ที่แสดงผลได้ชัดเจนกว่า ว่า ผลลัพธ์เช่นนี้จะเกิดขึ้นได้ในสถานการณ์ที่เราจะพบเห็นใน “โลกแห่งความเป็นจริง” หากมีการให้วัคซีนแก่ประชากรทั่วไปไม่เฉพาะผู้ที่อยู่ในโครงการศึกษาวิจัย กล่าวคือ ในชีวิตจริงจะมีบางคนที่ไม่ได้ฉีดวัคซีนครบถ้วนตามกำหนด หรือบางคนอาจไปฉีดวัคซีนช้าเกินกว่าระยะเวลาที่กำหนด ด้วยเหตุนี้การวิเคราะห์ตามแนวทาง “เจตนากำหนดให้การรักษา” จึงครอบคลุมถึงทุกคนที่เข้าร่วมโครงการ เนื่องจากเรายังไม่รู้ว่ามีปริมาณ และระยะเวลาของการได้รับวัคซีนทั้งหมดมีส่วนสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อหรือไม่ วิธีการวิเคราะห์แบบนี้จึงเป็นแนวทางที่ดีที่สุดและปราศจากอคติที่สุด

การวิเคราะห์แบบ “ตรงตามระเบียบวิธีวิจัย” (per protocol) นั้นไม่รวมคนที่ติดเชื้อเอชไอวีก่อนที่จะมีการการฉีดวัคซีนครบตามสูตรตามกำหนดที่ตั้งครั้ง โดยรวมเฉพาะคนที่มาฉีดวัคซีนครบสูตรตรงเวลา ประเด็นนี้สำคัญมากเพราะว่าวิธีนี้จะไม่รวมคนที่อาจได้รับการป้องกันภายหลังจากที่ได้รับวัคซีนเพียงบางส่วนของสูตรวัคซีนทั้งสี่เข็ม หากใช้การวิเคราะห์แบบตรงตามระเบียบวิธีวิจัยในการศึกษาครั้งนี้ เราจะต้องตัดข้อมูลออกไปประมาณหนึ่งในสามของผู้ที่ถึงจุดเป้าหมาย (ติดเชื้อเอชไอวี) ในโครงการ กล่าวคือจะเหลืออาสาสมัครที่ติดเชื้อและนำมาวิเคราะห์เป็นจำนวน 86 คนจากจำนวนที่ติดเชื้อทั้งสิ้น 125 คนในโครงการซึ่งถือว่าการลดอำนาจของการทดสอบเพื่อจำแนกผลลัพธ์ของการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (study power) ลงไปอย่างมาก

อย่างไรก็ตาม ผลจากการวิเคราะห์แบบ “ตรงตามแนวทางระเบียบวิธีวิจัย” ถือว่าสอดคล้องกับการวิเคราะห์แบบ “เจตนากำหนดให้การรักษา” ที่มีการนำเสนอในการประกาศผลการวิจัยเบื้องต้น แม้ว่าค่าของประสิทธิผลของวัคซีนตามแนวทาง PP จะต่ำกว่าเล็กน้อยและไม่ได้อยู่ในระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เนื่องจากเหลือจำนวนอาสาสมัครที่เข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ตามแบบ PP นี้ลดลง