

JOURNAL WATCH

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) ต่อการติดเชื้อ SARS-CoV-2: การวิเคราะห์ก่อนการวิจัยสิ้นสุดจาก 4 randomised controlled trials ในบราซิล แอฟริกาใต้ และสหราชอาณาจักร

โดย รศ.นพ.ทวิวงศ์ ตันตราชีวรร

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช



ขณะนี้มีความจำเป็นต้องฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ให้ประชากรทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยอย่างเร่งด่วน โดยยังไม่มีรายงานผลการศึกษาวินิจฉัยอย่างเป็นทางการ โดยเฉพาะ double blinded, randomised controlled trials phase III พบเพียงการรายงานการวิเคราะห์ ChAdOx1 nCoV-19 vaccine ก่อนการวิจัยสิ้นสุดของบริษัท AstraZeneca

Voysey M และคณะ ที่ Oxford Vaccine Group ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยออกซฟอร์ด สหราชอาณาจักร ได้รายงานการวิเคราะห์ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ chimpanzee adenovirus-vector vaccine ของบริษัท AstraZeneca [ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222)] ก่อนการวิจัยสิ้นสุด 4 การศึกษา (pooled interim analysis) ได้แก่ COV001 (สหราชอาณาจักร) เป็น single blind phase 1/2 ในสถานพยาบาล 5 แห่งในสหราชอาณาจักร เริ่มการศึกษา 23 เมษายน ค.ศ. 2020 ในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-55 ปี สุ่มรับวัคซีนทดลอง (ChAdOx1 nCoV-19) ขนาดปกติ (5×10^{10} viral particles: standard dose, SD) และวัคซีนทดลอง (meningococcal group A, C, W, Y conjugated vaccine, MenACWY) ในสัดส่วน 1:1 คนละ 2 เข็ม COV002 (สหราชอาณาจักร) เป็น single blind phase 2/3 ในสถานพยาบาล 19 แห่งในอังกฤษ เวลส์ และสกอตแลนด์ ในอาสาสมัครซึ่งมีโอกาสสูงในการสัมผัสผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 เช่น ต้องดูแลผู้ป่วยในศูนย์ดูแลสุขภาพและสังคม โดยสุ่มรับวัคซีนทดลอง (ChAdOx1 nCoV-19) และ MenACWY ในสัดส่วน 1:1 โดยกลุ่ม LD/SD (ได้รับวัคซีนเข็มแรกขนาด 2.2×10^{10} viral particles [low dose, LD]) เข็ม 2 เป็นวัคซีนขนาดปกติ ในอาสาสมัครอายุ 18-55 ปี ระหว่างวันที่ 31 พ.ค.-10 มิ.ย. ค.ศ. 2020 สำหรับกลุ่ม SD/SD มี 3 กลุ่มอายุ คือ อายุ 18-55 ปี (ระหว่างวันที่ 9-20 มิ.ย. ค.ศ. 2020) อายุ 56-69 ปี (เริ่มวันที่ 8 ส.ค. ค.ศ. 2020) และอายุ 70 ปีขึ้นไป (เริ่มวันที่ 13 ส.ค. ค.ศ. 2020) COV003 (บราซิล) เป็น single blind phase 3 เริ่มเมื่อวันที่ 23 มิ.ย. ค.ศ. 2020 ในอาสาสมัครอายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงในการสัมผัสเชื้อ ทำงานในศูนย์ดูแลสุขภาพผู้ป่วย 6 แห่งในบราซิล กลุ่มทดลองได้รับวัคซีนขนาดปกติ 2 เข็มห่างกัน 4-12 สัปดาห์ (SD/SD) ในกลุ่มควบคุม เข็มแรกฉีด MenACWY และเข็มที่ 2 ฉีดน้ำเกลือ COV005 (แอฟริกาใต้) เป็น double blind phase 1/2 ในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-65 ปี เริ่มวันที่ 28 มิ.ย. ค.ศ. 2020 กลุ่มทดลองได้รับวัคซีนขนาดปกติ 2 เข็มห่างกัน 4 สัปดาห์ (SD/SD) กลุ่มควบคุม ฉีดน้ำเกลือทั้ง 2 เข็ม จะจัดให้เป็นผู้ป่วยติดเชื้อแบบมีอาการ (virologically confirmed symptomatic COVID-19) เมื่อ nucleic acid amplification test (NAAT) positive swab และมีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ ไข้ตั้งแต่ 37.8 องศาเซลเซียสขึ้นไป ไอ หายใจเร็ว จุกไม่ได้อิ่มหรือสูญเสียการรับรู้รสชาติ เดิมกำหนดให้วัคซีนทดลองเพียง 1 เข็ม แต่พบมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีหลังฉีดวัคซีนทดลอง 1 เข็ม จึงแก้ไขโครงสร้าง

วิจัยเป็นฉีดวัคซีนทดลอง 2 เข็มเมื่อวันที่ 20 ก.ค. ค.ศ. 2020 ทำให้ระยะห่างของเข็มที่ 1 และเข็มที่ 2 ของแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน ความแตกต่างในอายุของอาสาสมัคร ขนาดและระยะห่างของวัคซีนในแต่ละการศึกษา ยังอยู่ในเกณฑ์ที่สามารถวิเคราะห์ผลการวิจัยร่วมกันได้ โดยอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดวัคซีนทดลองหรือวัคซีนหลอก 1 เข็มขึ้นไปของทั้ง 4 การศึกษาจะได้เข้าร่วมการวิเคราะห์ความปลอดภัย การศึกษาที่จะนำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพต้องมีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ virologically confirmed symptomatic COVID-19 อย่างน้อย 5 ราย (เข้าเกณฑ์เฉพาะโครงการ COV002 และ COV003)

ระหว่างวันที่ 23 เม.ย.-4 พ.ย. ค.ศ. 2020 มีอาสาสมัครเข้าร่วมใน 4 การศึกษารวม 23,848 ราย (COV001 จำนวน 1,077 ราย; COV002 จำนวน 10,673 ราย; COV003 จำนวน 10,002 ราย และ COV005 จำนวน 2,096 ราย) พบอาสาสมัครเข้าเกณฑ์วิเคราะห์ประสิทธิภาพของวัคซีน 11,616 ราย โดยได้รับวัคซีนทดลอง 2 เข็ม จำนวน 5,807 ราย และได้รับวัคซีนหลอก 2 เข็ม 5,829 ราย การศึกษาที่สหราชอาณาจักรเป็นอาสาสมัครอายุ 18-55 ปี ร้อยละ 86.7 (6,542/7,548) ที่บราซิลร้อยละ 89.9 (3,676/4,088) พบอาสาสมัครอายุ 56 ปีขึ้นไปรวมร้อยละ 12.2 (1,418/11,616) มัธยฐานระยะห่างระหว่างเข็มที่ 1 และ 2 ในกลุ่ม COV002 (LD/SD), COV002 (SD/SD) และ COV003 (SD/SD) คือ 84 วัน (IQR 77-91 วัน) 69 วัน (IQR 50-86 วัน) และ 36 วัน (IQR 32-58 วัน) ตามลำดับ (ตารางที่ 1) หลังฉีดวัคซีนทดลองขนาดปกติ (SD) 1 เข็ม นานเกิน 21 วัน พบวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการร้อยละ 64.1 (95% CI: 50.5-73.9) แสดงในตารางที่ 2 และหลังฉีดวัคซีนทดลอง 2 เข็ม นานเกิน 14 วัน จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการร้อยละ 70.4 (95% CI: 54.8-80.6) แสดงในตารางที่ 3 จากการติดตามประเมินผลข้างเคียงหลังฉีดวัคซีน 1 เข็ม นาน 74,341 person-months (มัธยฐาน 3.4 เดือน, IQR 1.3-4.8) และหลังฉีดวัคซีน 2 เข็ม นาน 29,060 person-months (มัธยฐาน 2.0 เดือน, IQR 1.3-2.3) พบ severe adverse events (SAEs) ในผู้ป่วย 168 ราย จำนวน 175 เหตุการณ์ (กลุ่มรับวัคซีนทดลอง 84 เหตุการณ์ และกลุ่มรับวัคซีนหลอก 91 เหตุการณ์) โดยอาจเกี่ยวข้องกับการวิจัย 3 เหตุการณ์ ได้แก่ hemolytic anemia 1 ราย เริ่มมีอาการหลังได้รับวัคซีนหลอก (MenACWY) 10 วัน idiopathic short segment spinal cord demyelination 1 ราย หลังได้รับวัคซีนทดลองเข็มที่ 2 นาน 14 วัน และพบอาสาสมัคร 1 ราย มีไข้สูงเกิน 40 องศาเซลเซียส (COV005 แอฟริกาใต้) แต่ยังไม่ทราบว่าได้รับวัคซีนทดลองหรือวัคซีนหลอก) หลังได้รับเข็มที่ 1 นาน 2 วัน แต่อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว และไม่มีอาการผิดปกติหลังได้รับเข็ม 2 พบเสียชีวิต 4 ราย โดยไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย สาเหตุจากอุบัติเหตุทางรถยนต์ ถูกกระแทกจากของแข็งไม่มีคม ฆาตกรรม และปอดอักเสบจากเชื้อรา

	COV002 (UK; LD/SD; N=2741)		COV002 (UK; SD/SD; N=4807)		COV003 (Brazil; all SD/SD; N=4088)	
	ChAdOx1 nCoV-19 (n=1367)	MenACWY (n=1374)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2377)	MenACWY (n=2430)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2063)	MenACWY plus saline (n=2025)
Age, years						
18-55	1367 (100.0%)	1374 (100.0%)	1879 (79.0%)	1922 (79.1%)	1843 (89.3%)	1833 (90.5%)
56-69	0	0	285 (12.0%)	293 (12.1%)	209 (10.1%)	187 (9.2%)
≥70	0	0	213 (9.0%)	215 (8.8%)	11 (0.5%)	5 (0.2%)
Sex						
Female	886 (64.8%)	927 (67.5%)	1378 (58.0%)	1437 (59.1%)	1261 (61.1%)	1156 (57.1%)
Male	481 (35.2%)	447 (32.5%)	999 (42.0%)	993 (40.9%)	802 (38.9%)	869 (42.9%)
BMI, kg/m ²	25.2 (22.8-28.7)	25.3 (22.7-28.8)	25.4 (22.9-28.7)	25.5 (22.9-29.1)	25.6 (22.8-29.1)	25.6 (23.1-29.0)
Ethnicity						
White	1257 (92.0%)	1278 (93.0%)	2153 (90.6%)	2214 (91.1%)	1357 (65.8%)	1366 (67.5%)
Black	6 (0.4%)	2 (0.1%)	17 (0.7%)	14 (0.6%)	230 (11.1%)	210 (10.4%)
Asian	76 (5.6%)	59 (4.3%)	137 (5.8%)	138 (5.7%)	54 (2.6%)	53 (2.6%)
Mixed	19 (1.4%)	22 (1.6%)	48 (2.0%)	42 (1.7%)	410 (19.9%)	386 (19.1%)
Other	9 (0.7%)	13 (0.9%)	22 (0.9%)	22 (0.9%)	12 (0.6%)	10 (0.5%)
Health and social care setting workers	1236 (90.4%)	1253 (91.2%)	1441 (60.6%)	1513 (62.3%)	1833 (88.9%)	1775 (87.7%)
Comorbidities						
Cardiovascular disease	104 (7.6%)	92 (6.7%)	264 (11.1%)	266 (10.9%)	271 (13.1%)	244 (12.0%)
Respiratory disease	158 (11.6%)	176 (12.8%)	285 (12.0%)	316 (13.0%)	215 (10.4%)	210 (10.4%)
Diabetes	18 (1.3%)	15 (1.1%)	58 (2.4%)	60 (2.5%)	59 (2.9%)	60 (3.0%)

Data are n (%) or median (IQR). The primary efficacy population (LD/SD and SD/SD) includes randomly assigned participants who were seronegative at baseline and received LD/SD or SD/SD or were in the corresponding control group, and remained on study more than 14 days after their second dose without having had a previous virologically confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. In addition, for groups in COV002, only efficacy groups (ie, groups 4, 6, 9, and 10) are included. LD/SD=low-dose prime plus standard-dose boost. SD/SD=two standard-dose vaccines given. MenACWY=meningococcal group A, C, W, and Y conjugate vaccine. BMI=body-mass index.

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์ในการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของวัคซีนทดลอง จำแนกตามโครงการวิจัยและขนาดของวัคซีนทดลองที่อาสาสมัครได้รับ

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการ หลังฉีดวัคซีนทดลองขนาดปกติ (SD) 1 เข็ม นานเกิน 21 วัน

	Total number of cases	ChAdOx1 nCoV-19		Control		Vaccine efficacy (95% CI)
		n/N (%)	Incidence per 1000 person-years (person-days of follow-up)	n/N (%)	Incidence per 1000 person-years (person-days of follow-up)	
COV002 (UK)	90	28/3060 (0.9%)	35.4 (288 955)	62/3064 (2.0%)	78.5 (288 395)	55.0% (29.7 to 71.1)
COV003 (Brazil)	102	23/3247 (0.7%)	46.7 (179 743)	79/3233 (2.4%)	162.4 (177 693)	71.2% (54.2 to 81.9)
Primary symptomatic COVID-19*	192	51/6307 (0.8%)	39.7 (468 698)	141/6297 (2.2%)	110.5 (466 088)	64.1% (50.5 to 73.9)
Other non-primary symptomatic COVID-19†	21	12/6307 (0.2%)	9.4 (468 698)	9/6297 (0.1%)	7.1 (466 088)	-32.8% (-214.8 to 44.0)‡
Any symptomatic COVID-19	213	63/6307 (1.0%)	49.1 (468 698)	150/6297 (2.4%)	117.5 (466 088)	58.3% (44.0 to 68.9)
Asymptomatic or symptoms unknown (COV002)	71	34/2751 (1.2%)	46.8 (265 142)	37/2760 (1.3%)	51.0 (264 994)	7.8% (-46.7 to 42.1)
Any NAAT-positive swab	291	102/6307 (1.6%)	79.5 (468 698)	189/6297 (3.0%)	148.1 (466 088)	46.3% (31.8 to 57.8)

Vaccine efficacy was calculated from the robust Poisson model. The first-standard-dose efficacy population includes participants seronegative at baseline who received only standard dose vaccines or were in the corresponding control group, and remained on study 22 days after their first dose without having had a previous virologically confirmed SARS-CoV-2 infection. In addition, for groups in COV002, only efficacy groups (ie, groups 4, 6, 9, and 10) are included. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. NAAT=nucleic acid amplification test. *NAAT-positive swab plus at least one of cough, shortness of breath, fever higher than 37.8°C, anosmia, or ageusia. †Other non-primary symptomatic COVID-19 disease includes cases that have symptoms other than the five main symptoms required for inclusion in the primary analysis (eg, a participant who has diarrhoea and malaise but no fever, cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia). ‡Vaccine efficacy was calculated from a reduced robust Poisson model (excluding the age group category due to the full model failing to converge). Participants with a low-dose prime were excluded.

	Total number of cases	ChAdOx1 nCoV-19		Control		Vaccine efficacy (CI*)
		n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	44.1 (248 299)	101/5829 (1.7%)	149.2 (247 228)	70.4% (54.8 to 80.6)†
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	38.6 (170 369)	68/3804 (1.8%)	145.7 (170 448)	73.5% (55.5 to 84.2)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	14.9 (73 313)	30/1374 (2.2%)	150.2 (72 949)	90.0% (67.4 to 97.0)‡§
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	56.4 (97 056)	38/2430 (1.6%)	142.4 (97 499)	60.3% (28.0 to 78.2)
COV003 (Brazil; all SD/SD)	45	12/2063 (0.6%)	56.2 (77 930)	33/2025 (1.6%)	157.0 (76 780)	64.2% (30.7 to 81.5)‡
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	56.4 (174 986)	71/4455 (1.6%)	148.8 (174 279)	62.1% (41.0 to 75.7)
Other non-primary symptomatic COVID-19 disease¶	18	7/5807 (0.1%)	10.3 (248 299)	11/5829 (0.2%)	16.3 (247 228)	36.4% (-63.8 to 75.3)‡
Any symptomatic COVID-19 disease	149	37/5807 (0.6%)	54.4 (248 299)	112/5829 (1.9%)	165.5 (247 228)	67.1% (52.3 to 77.3)
Asymptomatic or symptoms unknown (COV002)	69	29/3288 (0.9%)	69.8 (151 673)	40/3350 (1.2%)	96.0 (152 138)	27.3% (-17.2 to 54.9)
LD/SD recipients	24	7/1120 (0.6%)	41.4 (61 782)	17/1127 (1.5%)	100.6 (61 730)	58.9% (1.0 to 82.9)‡
SD/SD recipients	45	22/2168 (1.0%)	89.4 (89 891)	23/2223 (1.0%)	92.9 (90 408)	3.8% (-72.4 to 46.3)
Any NAAT-positive swab	221	68/5807 (1.2%)	100.0 (248 299)	153/5829 (2.6%)	226.0 (247 228)	55.7% (41.1 to 66.7)

Vaccine efficacy was calculated from the robust Poisson model. The primary efficacy population (LD/SD and SD/SD) includes randomly assigned participants who were seronegative at baseline and received LD/SD or SD/SD or were in a corresponding control group, and remained on study more than 14 days after their second dose without having had a previous virologically confirmed SARS-CoV-2 infection. In addition, for groups in COV002, only efficacy groups (ie, groups 4, 6, 9, and 10) are included. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. LD/SD=low-dose prime plus standard-dose boost. SD/SD=two standard-dose vaccines given. NAAT=nucleic acid amplification test. *CI are 95% unless indicated otherwise. †95% CI used for primary analysis. ‡Vaccine efficacy calculated from a reduced robust Poisson model that was not adjusted for age. All other models included an adjustment for age. §p value for interaction term comparing LD/SD with SD/SD is p=0.010. ¶Other non-primary symptomatic COVID-19 disease includes cases who have symptoms other than the five main symptoms that are required for inclusion in the primary analysis (eg, a participant who has diarrhoea and malaise but no fever, cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia).

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการ หลังฉีดวัคซีนทดลอง 2 เข็ม นานเกิน 14 วัน

อภิปราย หลังฉีด ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) ขนาดปกติ 1 เข็ม มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 แบบมีอาการ (virologically confirmed symptomatic COVID-19) ร้อยละ 64.1 (95% CI: 50.5-73.9) และประสิทธิภาพหลังฉีด 2 เข็ม ร้อยละ 70.4 (95% CI: 54.8-80.6) จากการติดตามประเมินผลข้างเคียงหลังฉีดวัคซีน 1 เข็มรวม 74,341 person-months และหลังฉีดวัคซีน 2 เข็มรวม 29,060 person-months พบ SAE ซึ่งอาจสัมพันธ์กับ ChAdOx1 nCoV-19 vaccine 1 ราย คือ idiopathic short segment spinal cord demyelination

เอกสารอ้างอิง

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021;397:99-111.