โครงการวิจัย S31/A5349: การศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มเปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุม ด้วยสูตรยาที่ใช้ระยะเวลาสั้นลงโดยการใช้ยาไรฟาเพนตินร่วมด้วยในสูตรยาเพื่อรักษาวัณโรคปอด

น.พ.ณัฐพล โฆษชุณหนันท์

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ชื่อโครงการ

- โครงการวิจัย “**S31/A5349**: การศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มเปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุม ด้วยสูตรยาที่ใช้ระยะเวลาสั้นลงโดยการใช้ยาไรฟาเพนตินร่วมด้วยในสูตรยาเพื่อรักษาวัณโรคปอด
- **Rifapentine-containing treatment shortening regimens for pulmonary tuberculosis: A randomized, open-label, controlled phase 3 clinical trial**
- หัวหน้าโครงการวิจัย : ศาสตราจารย์ นายแพทย์ขวัญชัย ศุภรัตน์ภิญโญ
- สนับสนุนโครงการโดย...

  - ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (CDC) ประเทศสหรัฐอเมริกา
  - สถาบันภูมิแพ้และโรคติดเชื้อ สถาบันสุขภาพแห่งชาติ (NIAID- NIH)

หลักการและเหตุผล

วัณโรคซึ่งเป็นปัญหาทางสุขภาพของโลก

- วัณโรคเป็นปัญหาสำคัญที่สุดทางสุขภาพของโลกเรื่องหนึ่ง ตามการประมาณการล่าสุดขององค์การอนามัยโลกพบว่าในปี 2556 มีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ 9.6 ล้านคน และเสียชีวิตถึง 1.49 ล้านคน
- ผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากวัณโรคส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา
- การระบาดของเชื้อเอชไอวีทำให้วัณโรคระบาดมากขึ้น และวัณโรคเองก็เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี เสียชีวิต
- วัณโรคมีผลมากต่อผู้ใหญ่อายุน้อยในช่วงชีวิตการทำงานและส่งผลบางส่วนต่อการพัฒนาทางเศรษฐกิจ

หลักการและเหตุผล

ความต้องการสูตรการรักษาใหม่สำหรับวัณโรค

- วัณโรคยังคงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความพิการและการเสียชีวิตทั่วโลก อัตราการเกิดผู้ป่วยดื้อยาต้านวัณโรคหลายตัว (mulita-drug resistant, MDR) และดื้อยาอย่างกว้างขวาง (extensively-drug resistant, XDR) พบว่าเพิ่มขึ้น
- อุปสรรคสำคัญของการควบคุมวัณโรคคือการรับประทานยาไม่ต่อเนื่องสำหรับการรักษาที่ยาวนาน (อย่างน้อย 6 เดือน) และสูตรยาที่ซับซ้อน
- การรักษาวัณโรคไม่ครบถ้วนจะนำไปสู่ความพิการและการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น การติดเชื้อและการแพร่เชื้อมากขึ้น และทำให้เกิดการดื้อยา
- การรักษาภายใต้การสังเกตโดยตรง (directly observed therapy, DOT) สามารถทำให้ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วยดีขึ้น และช่วยลดการเกิดเชื้อที่ดื้อยา แต่ในความเป็นจริงแล้วเป็นสิ่งที่ยากและใช้ค่าใช้จ่ายสูง

หลักการและเหตุผล

การรักษามาตรฐานในปัจจุบันสำหรับวัณโรคปอด

- สูตรการรักษาระยะสั้นในปัจจุบันสำหรับวัณโรคประกอบไปด้วยการรักษา 2 ระยะ
  - การรักษาระยะเข้มข้น(intensive phase) คือระยะ 8 สัปดาห์แรกของการรักษา และมักจะประกอบด้วยยา isoniazid(H) rifampicin(R) pyrazinamide(Z) และ ethambutol (E)
  - ระยะการรักษาต่อเนื่องจะต่อจากการรักษาระยะเข้มข้น มักประกอบด้วยยา isoniazid และ rifampin อีก 18 สัปดาห์ เพื่อให้ครบทั้งหมด 26 สัปดาห์(6 เดือน) ของการรักษา
  - **2RHZE/4RH**

หลักการและเหตุผล

ยากลุ่ม Rifamycins สำหรับการรักษาวัณโรค

- Rifamycins เป็นยาสำคัญในสูตรการรักษาวัณโรคระยะสั้นในปัจจุบัน สำหรับระยะเวลาการรักษาที่ 6 เดือน
- rifamycins ได้แก่ rifampin และ rifapentine จะมีฤทธิ์ต้านวัณโรคโดยขึ้นกับความเข้มข้นของยา
- rifamycins ถือว่ามีความสำคัญสำหรับการทำให้เชื้อตาย ซึ่งจะป้องกันการเกิดเป็นซ้ำหลังหยุดรักษาวัณโรค
- สำหรับ rifapentine ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเพื่อยับยั้งเชื้อวัณโรค ต่ำกว่า rifampin หนึ่งถึงสองเท่า นอกจากนี้ค่าครึ่งชีวิต (half life) ของ rifapentine ยาวนานกว่า rifampin ถึง 5 เท่า

หลักการและเหตุผล

การศึกษาในคนของการให้ยา rifapentine ทุกวัน

การศึกษาระยะที่ 2

- TBTC(Tuberculosis Trials Consortium) ได้ทำการศึกษา 2 การศึกษา
- **ในการศึกษาที่ 29** ของ TBTC ผู้ใหญ่ 531 คนที่เป็นวัณโรคปอดและพบเชื้อเป็นบวกในเสมหะ ถูกสุ่มให้รับยา rifapentine หรือ rifampin ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม 5 วันต่อสัปดาห์เป็นเวลา 8 สัปดาห์(ระยะเข้มข้น) โดยให้ร่วมกับยา isoniazid, PZA และ ethambutol
- ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสูตรยาในเรื่องฤทธิ์การต้านจุลชีพ ไม่มีความแตกต่างในแง่ของการทนต่อยา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่เกี่ยวกับการรักษา

หลักการและเหตุผล

การศึกษาระยะที่ 2

- **study 29X** โดย TBTC ได้ทำการศึกษาแบบสุ่ม เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของยา rifapentine ทุกวันในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการรักษาวัณโรค อาสาสมัคร 334 คนซึ่งมีเสมหะให้ผลบวกต่อวัณโรคจะถูกสุ่มเพื่อรับยา rifampin(ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง) หรือยา rifapentine (ขนาด 10, 15 หรือ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง, ขนาดสูงสุด 1500 มิลลิกรัม) ให้กินร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงวันละครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และให้ร่วมกับยา isoniazid, PZA และ ethambutol
- ในกลุ่มการรักษาสามารถทนต่อยา rifapentine ได้ดีเมื่อเทียบกับยา rifampin มีอาสามัครหยุดยา rifampin (ร้อยละ 12.9) หยุดยา rifapentine 10 มก./กก. (ร้อยละ 5.7) ยา 15 มก./กก. (ร้อยละ 6.2) ยา 20 มก./กก. (ร้อยละ 11.1)
- ไม่มีความแตกต่างของเหตุการณ์ไม่ประสงค์ชนิดร้ายแรงซึ่งสัมพันธ์กับยาของโครงการ หรือชนิดและความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- การสัมผัส rifapentine ในขนาดยาที่สูงกว่าจะสัมพันธ์กับอัตราการที่เสมหะปลอดเชื้อที่สองเดือนได้สูง ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่ดีมากของประสิทธิภาพโดยรวมของสูตรยาต้านวัณโรค

หลักการและเหตุผล

- พบว่าการกำจัดยาไม่อยู่ภายใต้อิทธิพลของน้ำหนักตัวอย่างชัดเจน นั่นคือขนาดยา**ไม่จำเป็นต้องปรับตามน้ำหนักตัว**
- นอกจากนี้รูปแบบทางเภสัชจลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ได้พยากรณ์ว่า rifapentine ขนาด 1200 มก. กินตอนท้องว่างจะได้ระดับความเข้มข้น AUC แบบเดียวกับการให้ยา rifapentine 900 มก.ร่วมกับมื้ออาหารที่มีไขมันสูง เพื่อให้ได้ระดับยาที่ AUC จะขึ้นกับการกินอาหารไขมันสูงและขนาดยาระหว่าง 900-1200 มก.
- การศึกษาระยะที่ 3 จึงเสนอขนาดยา rifapentine 1200 มก.ให้กินพร้อมอาหาร ซึ่งแนวทางที่จะกินยาร่วมกับมื้ออาหารที่มีไขมันสูงเป็นไปได้ยากในการศึกษาระยะที่ 3 หรือในภาวะการดูแลผู้ป่วยวัณโรคตามปกติ ในขณะนี้**ให้กินยาพร้อมอาหารทำได้ง่ายกว่า**

หลักการและเหตุผล

ยา moxifloxacin สำหรับการรักษาวัณโรค

- ยา moxifloxacin เป็นยากลุ่ม fluoroquinolone ซึ่งมีฤทธิ์ต้านวัณโรคที่ดีทั้งในการทดลองในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลอง รวมทั้งมีฤทธิ์ทำให้ปลอดเชื้อได้ในสัตว์ทดลอง ในสัตว์ทดลอง ฤทธิ์ที่แรงของยา moxifloxacin สามารถอธิบายได้จาก**ยาจะสะสมในรอยโรค** granulomas **และในปอดด้วยความเข้มข้นที่สูงกว่า**ในพลาสมาและเนื้อเยื่อทั่วไป
- การศึกษาในคน ข้อมูลการใช้ยา moxifloxacin ในระยะยาวแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของยา **การศึกษาระยะที่ 2 จำนวน 3 การศึกษา** ซึ่งเกี่ยวกับวัณโรคแสดงให้เห็นว่าการให้ **moxifloxacin ทดแทนยา ethambutol** ในการรักษาวัณโรคปอดช่วงระยะเข้มข้นจะ**เพิ่มฤทธิ์ต้านจุลชีพ** (Burman และคณะ 2006, Rustomjee และคณะ 2008 Conde และคณะ 2009)

หลักการและเหตุผล

ยา moxifloxacin สำหรับการรักษาวัณโรค

- **การศึกษาระยะที่ 3** ที่พึ่งเสร็จสิ้นเมื่อไม่นานมานี้พบว่าการรักษาด้วยสูตร**ที่ให้ยา rifapentine และ moxifloxacin ระหว่างระยะต่อเนื่อง** (Rifaquin 6 month regimen, Jindani, 2014) ไม่ได้ด้อยไปกว่าการให้ยา isoniazid และ rifampin ทุกวัน

หลักการและเหตุผล

REMox

- เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองข้าง และใช้กลุ่มควบคุมที่ใช้สารเลียนแบบเพื่อเปรียบเทียบสูตรการรักษาระยะสั้น 2 สูตรได้แก่ 2MHRZ/2MHR และ 2EMRZ/2MR เทียบกับสูตรมาตรฐาน 2HRZE/4HR (Gillespie และคณะ 2014)
- ในการศึกษานี้ สูตรการรักษาที่มี moxifloxacin ทั้งสองสูตรไม่ด้อยไปกว่าสูตรมาตรฐาน โดยรวมแล้วสูตร 2MHRZ/2MHR ดีกว่าสูตร 2EMRZ/2MR
- ในการศึกษานี้ สูตรยาที่มี moxifloxacin ทั้งสองสูตรทำให้ปริมาณเชื้อแบคทีเรียลดลงในระยะแรกเร็วกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้สูตรมาตรฐาน

หลักการและเหตุผล

ปฏิกิริยาระหว่างยาของ Efavirenz และ Rifapentine

- การศึกษาผลของการให้ยา rifapentine **ทุกวันขนาด 15 มก./กก. เป็นเวลา 21 วัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ไม่เป็นวัณโรค** ซึ่งรับยาต้านไวรัสที่มี Efavirenz ซึ่งมีระดับไวรัสเริ่มต้นน้อยกว่า 20 copies/ml หลังได้ยา rifapentine ไป 1 ครั้ง เภสัชจลศาสตร์ของ efavirenz ไม่เปลี่ยนแปลง แต่หลังจากได้รับยา rifapentine ขนาด 15 มก./กก. วันละครั้ง 21 วัน พบว่า Cmax ลดลงร้อยละ 17 AUC_{0-24} ลดลงร้อยละ 37 (Sanofi, 2014) ผู้ป่วยทุกคนพบมีการกดไวรัสอย่างต่อเนื่องขณะที่กินยา RPT ในขณะที่การศึกษาเหล่านี้ได้สนับสนุนว่าการให้ยา rifapentine วันละครั้งขนาด 10-15 มก./กก. ร่วมกับยาต้านไวรัสที่มี efavirenz ร่วมด้วย ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อความล้มเหลวของการรักษาเอชไอวี

เหตุผลของการเลือกสูตรยา

- สูตรการรักษาวัณโรค**มาตรฐานในปัจจุบันใช้เวลา 6 เดือน**สำหรับวัณโรคปอดที่ไม่ดื้อยา
- สูตรยาที่มีฤทธิ์แรงและ**ระยะเวลาการรักษาสั้นลงอาจช่วยให้การรักษาครบถ้วน**และ**การกินยาต่อหน้าจะช่วยทำให้การรักษาดีขึ้น**
- การศึกษาในสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ rifamycin และการลดลงของเชื้อวัณโรค **rifapentine ยังมีฤทธิ์ที่แรงและสามารถย่นระยะเวลาการรักษาวัณโรค**ลงเหลือประมาณ 3 เดือน
- การศึกษาในคนระยะที่ 1 และ 2 สนับสนุนเรื่อง**ความปลอดภัยและการทนต่อยา rifapentine** ที่รับยาทุกวันสามารถให้ยา**ได้ถึง 20 mg./kg.** การศึกษาในระยะที่ 2 แสดงให้เห็นประสิทธิภาพการตอบสนองเมื่อได้รับยา rifapentine โดยใช้ตัวชี้วัดเป็นเวลาที่ทำให้ผลการเพาะเชื้อเป็นลบอย่างต่อเนื่อง
- ผลการศึกษาเหล่านี้ได้ให้แนวทางสำหรับการศึกษาในระยะที่ 3 เพื่อประเมินประสิทธิภาพ ของสูตรยาที่ใช้ rifapentine แทนที่ยา rifampin และให้ร่วมกับยาอื่นเป็นระยะเวลา 17 สัปดาห์ (ประมาณ 4 เดือน)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective):

- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตรยาที่ใช้ยา Rifapentine ร่วมด้วยในสูตร แทนยาไรแฟมปิน เพื่อที่จะลดระยะเวลาการรักษาวัณโรคปอดที่ไม่ดื้อยาให้เหลือเพียง 17 สัปดาห์
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตรยาที่ใช้ยา Rifapentine ร่วมด้วยในสูตร เสริมด้วย ยา Moxifloxacin ซึ่งนำมาใช้แทนยา Ethembutal และใช้ยา Moxifloxacin ต่อในระยะต่อเนื่อง เพื่อที่จะลดระยะเวลาการรักษาวัณโรคปอดที่ไม่ดื้อยาให้เหลือเพียง 17 สัปดาห์

วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objectives):

- เพื่อประเมินความปลอดภัยของสูตรยาที่ใช้ในการศึกษา
- เพื่อประเมินความทนต่อสูตรยาที่ใช้ในการศึกษา
- เพื่อเก็บและประเมินตัวอย่างทางชีวภาพโดยมีวัตถุประสงค์ทางด้านการวิจัยที่จะหาและตรวจสอบ TB biomarkers
- เพื่อประเมิณความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *Mycobacterial tuberculosis* และตัวบ่งชี้ทางคลินิก (clinical marker)ต่อระยะเวลาที่ผลเพาะเชื้อจะเปลี่ยนแปลงเป็นลบที่สัปดาห์ที่ 8, การรักษาที่ล้มเหลวและการเกิดโรคซ้ำ
- เพื่อทำการทดสอบทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาวิจัย
- เพื่อประเมินด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านไวรัส **Efavirenz** และยา **Rifapentine** ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและวัณโรคร่วมกันที่ได้กินยาต้านไวรัส **Efavirenz** ในการรักษาเอชไอวีและยา **Rifapentine** ในการรักษาวัณโรค

ประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย

- เมื่อลดระยะเวลาการรักษาจาก 26 สัปดาห์ให้เหลือเพียง 17 สัปดาห์ได้ จะเป็นประโยชน์ในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคต่อไปในอนาคต อีกทั้งยังช่วยในการลดค่าใช้จ่ายในระยะยาว ลดความเสี่ยงต่างๆจากการรักษานานๆ และลดปัญหาการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคในชุมชน

วิธีการดำเนินงานวิจัย

ประชากรเป้าหมาย

- ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด (ยังไม่ได้รับการรักษา) จำนวน 2,500 คนทั่วโลก สำหรับหน่วยวิจัยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ **จะรับอาสาสมัครประมาณ 50 คน**

การสรรหาอาสาสมัคร

- เจ้าหน้าที่โครงการจะประสานไปยัง หน่วยบริการสุขภาพ เช่น โรงพยาบาล คลินิก ตลอดจนองค์กรเอกชน ที่ให้การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อประชาสัมพันธ์โครงการและส่งต่ออาสาสมัครไปยัง คลินิกรักษ์สุขภาพ ชั้น 1 สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งใช้เป็นคลินิกวิจัยสำหรับโครงการ S31/A53
- ดำเนินการคัดกรองต่อไปโดยมีอุปกรณ์/สื่อต่างๆ ช่วยในการประชาสัมพันธ์ ได้แก่ แผ่นพับ ทั้งนี้อุปกรณ์หรือสื่อที่จะใช้ต้องได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิทักษ์สิทธิ์ฯ

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

- สงสัยว่าเป็นวัณโรคปอดโดยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง หรือทั้ง *2* ข้อต่อไปนี้ คือผลย้อมเสมหะพบเชื้อวัณโรค*(Positive acid-fast bacilli)* หรือ ตรวจเสมหะด้วยวิธี *Xpert MTB/RIF* แล้วได้ผลบวก ระดับปานกลาง หรือสูง และตรวจไม่พบการดื้อยากลุ่มไรฟามัยซิน
- อายุ *12* ปีขึ้นไป *(*หมายเหตุ หน่วยวิจัยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ รับ 18 ปีขึ้นไป)
- มีที่อยู่เป็นหลักแหล่งที่สามารถไปเยี่ยมได้ และยินดีที่จะแจ้งให้เจ้าหน้าที่วิจัยทราบหากมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ในระหว่างการได้รับการรักษาและการติดตามอาการ
- หากเป็นหญิงวัยเจริญพันธุ์ (ที่ไม่ได้ทำหมันถาวร) ต้องยินดีที่จะใช้วิธีการคุมกำเนิด (โดยใช้ถุงยางอนามัย หรือ ห่วงคุมกำเนิดแบบที่ไม่มีฮอร์โมน) หรือไม่มีเพศสัมพันธ์ในระหว่างที่ได้รับยาวิจัย
- เอกสารแสดงผลการตรวจเอชไอวี

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

- สำหรับผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้น ผล CD4 ภายใน 30 วันก่อนเข้าร่วมโครงการต้อง $\geq$100 cells/mm^3 และกรณีที่ติดเชื้อเอชไอวีจะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งดังต่อไปนี้
  - กลุ่มที่ *1* (*EFV* 1) เป็นกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสยา *Efavirenz* เป็นเวลาอย่างน้อย 30 วันก่อนเข้าร่วมโครงการ และมีผลการตรวจที่แสดงว่าระดับไวรัสในเลือดน้อยกว่า 200 copies/mL ภายใน 30 วันก่อนเข้าร่วมโครงการ
  - กลุ่มที่ *2* (*EFV* 2) เป็นกลุ่มที่ยังไม่ได้รับยาต้านตั้งแต่เข้าร่วมโครงการ และมีแผนที่จะได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส *Efavirenz* ก่อน หรือ ณ สัปดาห์ที่ 8

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

- มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำภายใน 14 วันก่อนเริ่มการคัดกรองที่แสดงว่า
  - *Serum* หรือ *plasma ALT* $\leq$ *3*UNL*
  - *Serum* หรือ *plasma* total bilirubin$\leq$ *2.5*UNL*
  - *Serum* หรือ *plasma* creatinine $\leq$ *2*UNL*
  - *Serum* หรือ *plasma Potassium* $\geq$ 3.5 meq/L
  - Hemoglobin $\geq$ 7.0 g/dL
  - Platelet count $\geq$ 100,000/mm^3
- สำหรับผู้หญิงทั้งหมดที่ไม่ได้ผ่าตัดทำหมันหรือไม่ได้อยู่ในช่วงหมดประจำเดือน ต้องมีผลตรวจการตั้งครรภ์เป็นลบภายใน 7 วันก่อนเข้าร่วมโครงการ
- Karnofsky score $\geq$ 60
- ยินดีให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร
- ไม่สามารถกินยาได้
- เคยเข้าร่วมในโครงการนี้มาก่อน
- เคยได้รับยาวิจัยใน 3 เดือนที่ผ่านมา
- ได้รับการรักษาวัณโรคเกิน 5 วัน ภายใน 6 เดือนก่อนเริ่มยาโครงการ
- *ภายใน 30 วันก่อนเริ่มยาวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยาต่อไปนี้มากว่า 5 วัน คือ* isoniazid, rifampin, rifabutin, rifapentine, ethambutol, pyrazinamide, kanamycin, amikacin, streptomycin, capreomycin, moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, other fluoroquinolones, ethionamide, prothionamide, cycloserine, terizidone, para-aminosalicylic acid, linezolid, clofazimine, delamanid or bedaquiline

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- มีประวัติ prolonged QT syndrome
- มีเอกสารยืนยันว่าเป็นวัณโรคที่กระจายไปยังระบบประสาทส่วนกลางและ/หรือกระดูกและ/หรือข้อและ/หรือวัณโรคที่กระจายทั่วปอดและ/หรือวัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ
- กำลังได้รับการรักษาหรือมีการวางแผนเพื่อใช้ยาต่อไปนี้ภายใน 6 เดือนหลังเข้าโครงการ คือ: HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV entry and fusion inhibitors, HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors other than efavirenz; quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol, disopyramide, ziprasidone, หรือr terfenadine

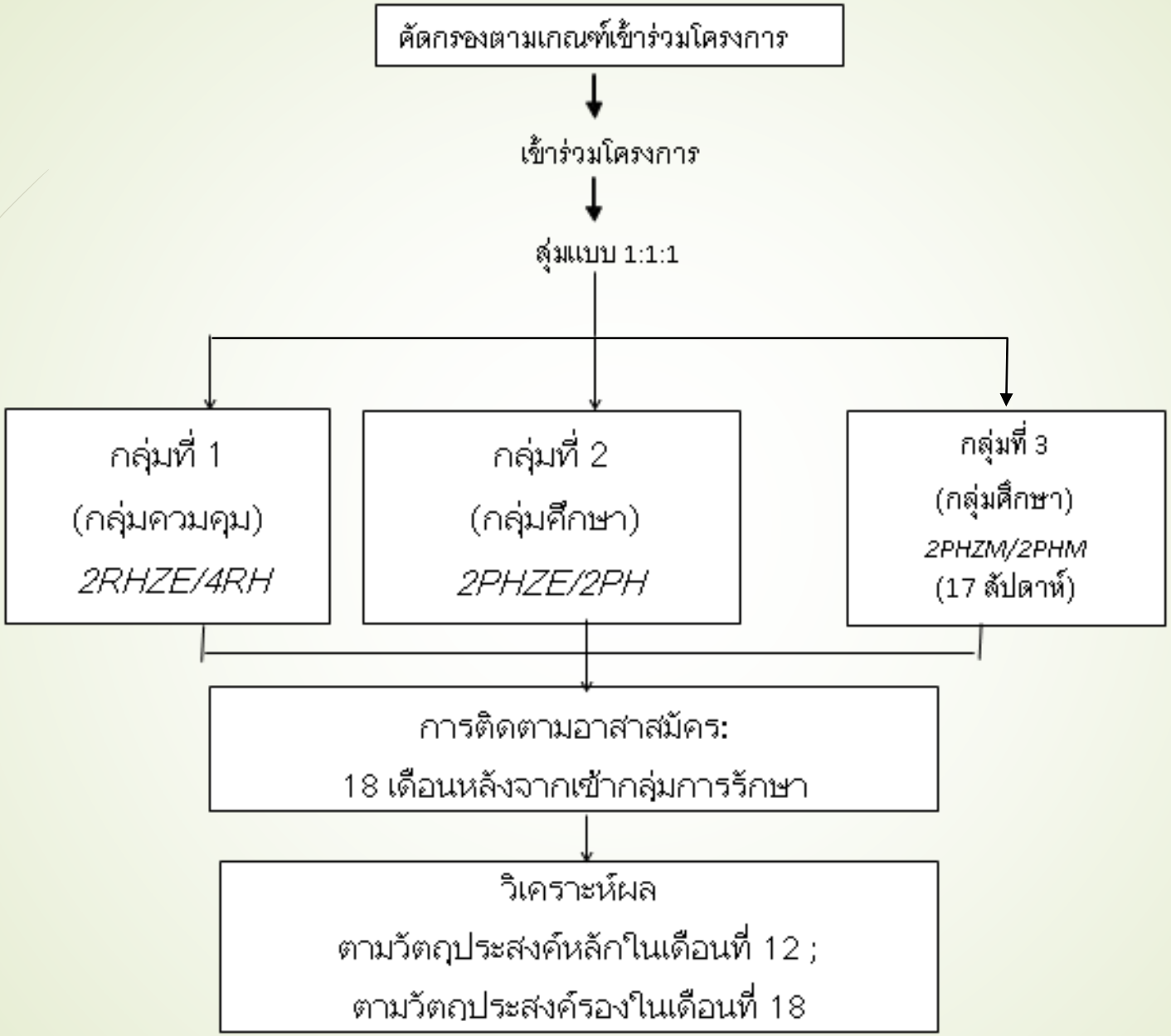
เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- น้ำหนักน้อยกว่า 40.0 กก.
- ทราบว่าแพ้หรือไม่สามารถทนต่อยาวิจัยได้
- หากตรวจพบว่าเชื้อ *M. tuberculosis* ของอาสาสมัครเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาต่อไปนี้ คือ rifampin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, หรือ fluoroquinolones.
- มีความเจ็บป่วยอื่นๆ ซึ่งอาจทำให้การเข้าร่วมโครงการอาจไม่ใช่ทางเลือกที่ดีที่สุดของผู้ป่วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์
- *กำลังถูกกักกันหรือคุมขัง*ในเรือนจำ

เกณฑ์การคัดออกหลังจากเข้าร่วมโครงการแล้ว

Criteria for Exclusion after Enrollment : ‘Late Exclusion’

- ในวันเข้าร่วมโครงการ อาจยังไม่มีผลการเพาะเชื้อและตรวจ drug-susceptible ดังนั้นอาสาสมัครอาจถูกคัดออกภายหลังเข้าร่วมโครงการแล้ว ซึ่งเรียกว่า ‘late exclusions’ และหยุดการรักษาด้วยยาวิจัย หากพบว่า:
  - ผลการเพาะเชื้อ ณ.วันคัดกรอง วันเข้าร่วมโครงการ และ 2 วัปดาห์หลังเข้าร่วมโครงการ **พบว่าไม่ใช่เชื้อ *M. Tuberculosis***
  - เชื้อ *M. tuberculosis* ที่เพาะได้มีการ**ดื้อต่อยา** isoniazid, rifampin, หรือ fluoroquinolones


คัดกรองตามเกณฑ์เข้าร่วมโครงการ
เข้าร่วมโครงการ
สุ่มแบบ 1:1:1
กลุ่มที่ 1
(กลุ่มควมคุม)
2RHZE/4RH
กลุ่มที่ 2
(กลุ่มศึกษา)
2PHZE/2PH
กลุ่มที่ 3
(กลุ่มศึกษา)
2PHZM/2PHM
(17 สัปดาห์)
การติดตามอาสาสมัคร:
18 เดือนหลังจากเข้ากลุ่มการรักษา
วิเคราะห์ผล
ตามวัตถุประสงค์หลักในเดือนที่ 12 ;
ตามวัตถุประสงค์รองในเดือนที่ 18

อาสาสมัครรับการสุ่มคัดเลือกเข้าร่วมโครงการ เป็น 3 กลุ่ม (1:1:1)

คัดกรอง	วันเข้าร่วมโครงการ	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 17	สัปดาห์ที่ 22	สัปดาห์ที่ 26	เดือนที่ 9	เดือนที่ 12	เดือนที่ 15	เดือนที่ 18
		นัดสัปดาห์ที่ 2, 4, และ 8			นัดเดือนละ 1ครั้ง				นัดทุก 3 เดือน			

กลุ่มที่ 1 สูตรมาตรฐาน

คัดกรอง	วันเข้าโครงการ	2RHZE	4RH	

กลุ่มที่ 2 กลุ่มศึกษา ใช้ยาไรฟาเพนติน ร่วมด้วย

คัดกรอง	วันเข้าโครงการ	2PHZE	4RH	

กลุ่มที่ 3 กลุ่มศึกษา ใช้ยาไรฟาเพนติน และม๊อกซิฟลอกซาซินร่วมด้วย

คัดกรอง	วันเข้าโครงการ	2PHZM	2PHM	

หมายเหตุ :

R - ยาไรแฟมปิน H - ยาไอโซไนอาซิด Z - ยาไพราซินาไมด์ E - ยาอีแทมบูทอล

P - ยาไรฟาเพนติน M - ยาม๊อกซิฟลอกซาซิน

กิจกรรมการดำเนินการวิจัย

- นอกเหนือจากกิจกรรมการดำเนินการวิจัยตามการนัดหมายดังตารางกิจกรรมการดำเนินการวิจัย ในโครงการนี้กำหนดให้มีการทำ DOT (Direct observation therapy) โดยอาสาสมัคร**จะต้องกินยา 7 วันต่อสัปดาห์** และ **5 วันในสัปดาห์** เจ้าหน้าที่โครงการวิจัยหรือผู้ดูแลด้านสุขภาพจะไปพบและดูแลให้อาสาสมัคร**กินยาต่อหน้า** ในสถานที่ซึ่งอาสาสมัครสะดวก เช่น ที่คลินิก ที่บ้าน ที่ทำงาน เป็นต้น ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงความเป็นส่วนตัวและการรักษาความลับของอาสาสมัคร

Visit Window		Up to 7 days after screen	+/- three (3) days						+/- seven (7) days					Possible Poor Treatment Response	Post Early Termination Visit[h]
Visit	Screen	Baseline	WK 2	WK 4	WK 8	WK 12	WK 17	WK 22	WK 26	MO 9	MO 12	MO 15	MO 18		
Informed Consent	x														
Inclusion/Exclusion	x	x													
Demographics	x														
Contact information	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Medical history	x														
Symptoms		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medications		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse events			x	x	x	x	x	x	x						x
Interval medical history										x	x	x	x	x	
Height	x														
Weight	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Chest radiograph	x						x[f]		x[f]					x	
Visual tests		x		x											
Randomization		x													
Contact central study clinician														x	

Visit Window			Up to 7 days after screen	+/- three (3) days						+/- seven (7) days					Possible Poor Treatment Response	Post Early Termination Visit[h]
Visit		Screen	Baseline	WK 2	WK 4	WK 8	WK 12	WK 17	WK 22	WK 26	MO 9	MO 12	MO 15	MO 18		
Laboratory testing																
HIV test	(5mL)	X														
CD4 count (if HIV-pos)	(5mL)	X[a]														
HIV Viral load (if HIV-pos)	(5mL)	X[a]														
Pregnancy testing (site obtain urine test)		X														
Sputum for smear and culture[b]		X	X	X	X	X	X	XX	XX	XX	XX	XX[c]	XX	XX[c]	XXX	
Sputum for rapid molecular test, if available at site		X														
Storage of Mtb bacterial isolate		X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	
Diabetes screen[d] (5mL)		X														
ALT	(5mL)	X		X	X	X	X	X	X							X
Bilirubin		X		X	X	X	X	X	X							X
Creatinine		X		X	X	X	X	X	X							X
Albumin		X														
Potassium		X														
Hemoglobin	(5mL)	X		X	X	X	X	X	X							X
WBC with differential		X		X	X	X	X	X	X							X
Platelets		X		X	X	X	X	X	X							X
PK sampling for TB drugs[g]	(10 mL)			Obtain within this interval												

Visit Window		Up to 7 days after screen	+/- three (3) days						+/- seven (7) days					Possible Poor Treatment Response	Post Early Termination Visit[b]
Visit	**Screen**	**Baseline**	**WK 2**	**WK 4**	**WK 8**	**WK 12**	**WK 17**	**WK 22**	**WK 26**	**MO 9**	**MO 12**	**MO 15**	**MO 18**		
EFV1: Plasma for EFV PK (6 mL)	Once at screening or baseline			X	X		X								
EFV1: HIV viral load (5 mL)	Required per eligibility criteria				X		X								
EFV2: Plasma for EFV PK[c] (6 mL)				Obtain at about 4 weeks after starting EFV AND at about 8 weeks after starting EFV				X							
EFV2: HIV viral load[c] (5 mL)	Required per eligibility criteria			Obtain once at about 8 weeks after starting EFV				X							
Total Blood volume : Group#1 (mL)	**30**	-	**20**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**							**10**
Total blood volume : EFV 1 (mL) Note: only 1 time count at the first period	**36**	-	**20**	**16**	**21**	**10**	**21**	**10**							**10**
Total blood volume : EFV 2 (mL) Note: only 1 time count at the first period	**30**	-	**20**	**16**	**16**	**21**	**10**	**21**	-	-	-	-	-	-	**10**
Optional laboratory testing															
Blood sampling for pharmacogenomics testing (8.5 mL)			Obtain any time after enrollment												
Sputum, blood, and urine collections for research (consenting participant only) (8 mL)		X	X	X	X		X[f]		X[f]					X	
Total blood volume for optional , if agree (mL) Note: only 1 time count at the first period	-	**8**	**16.5**	**8**	**8**	-	**8**	-	**8**	-	-	-	-	**8**	-

ค่าตอบแทน ค่าชดเชย

- ในการมาตรวจตามนัดแต่ละครั้ง อาสาสมัครจะได้รับการชดเชยเป็นค่าอาหาร ค่าเดินทาง และค่าเสียเวลาทำงานของอาสาสมัคร **เป็นจำนวนเงิน 1,000 บาท** ต่อการมา**ตามนัดของโครงการวิจัย**แต่ละครั้ง
- สำหรับในวันที่อาสาสมัครต้องเจาะเลือดเพื่อ**ตรวจวัดระดับยาวิจัย** *(สพาร์ส พีเค)* ซึ่งมีการเจาะเลือดเป็นระยะ ในเวลารวมประมาณ 9 ชั่วโมง อาสาสมัคร **จะได้รับ 1,500 บาท**
- สำหรับสำหรับอาสาสมัครที่มารับประทานยาต่อหน้าเจ้าหน้าที่ **(ดอท)** ที่คลินิก จะได้รับค่าเดินทางตามจริงและค่าเสียเวลา**ครั้งละ 100 บาท**

ประโยชน์ในการเข้าร่วมโครงการ

- ได้รับยารักษาวัณโรคฟรี ทั้งนี้ไม่รวมยาต้านไวรัสเอดส์
- ได้รับการตรวจเลือด เพื่อตรวจนับจำนวนเม็ดเลือด และประเมินการทำงานของตับและไต
- ได้รับการตรวจเสมหะ
- ได้รับการตรวจเอกซเรย์ปอด
- ได้รับการประเมินติดตามภาวะสุขภาพและดูแลอย่างต่อเนื่อง
- ได้รับบริการคำปรึกษาเรื่องการดูแลสุขภาพและการมีเพศสัมพันธ์อย่างปลอดภัย
- ได้รับทราบข้อมูลใหม่ ๆ ซึ่งอาจมีผลต่อสุขภาพของอาสาสมัครอย่างต่อเนื่อง
- มีส่วนร่วมในการพัฒนายารักษาวัณโรค

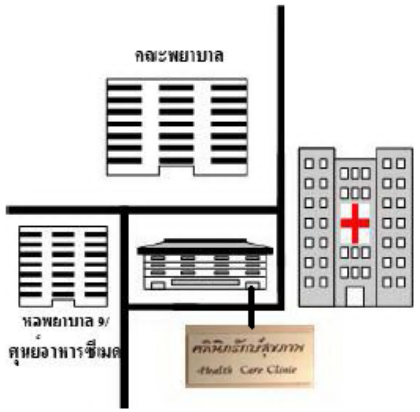
ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

- อาจเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรค
- อาจมีแผลรอยช้ำหรือการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือด

การตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ ขึ้นอยู่กับ... ความสมัครใจของท่าน

หัวหน้าโครงการ
ศ.นพ.ขวัญชัย ศุภรัตน์ภิญโญ

ต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติม
ติดต่อ...
คุณดาราลักษณ์ ถาวรประสิทธิ์
หรือ เจ้าหน้าที่โครงการ
คลินิกรักษ์สุขภาพ
ชั้น 1 สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ
(ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่)
โทร. 08 5040 8881
หรือ 0 5393 6148 ต่อ 469
แฟกซ์ 0 5389 4727



RIHES สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ | ACTG AIDS CLINICAL TRIALS GROUP | TBTC TB Trials Consortium

โครงการ เอส31/เอ05349

การศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม เปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุม
ด้วยสูตรยาที่ใช้ระยะเวลาระยะสั้นลง
โดยการใช้ยา ไรฟาเพนติน
ร่วมด้วยในสูตรยาเพื่อรักษาวัณโรคปอด

รับสมัคร... อาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมโครงการ

- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- สงสัยเป็นวัณโรคปอดโดยมีผลการตรวจเสมหะเป็นบวก
- หากเป็นหญิงวัยเจริญพันธุ์ ต้องยินดีที่จะใช้วิธีคุมกำเนิดโดยใช้ถุงยางอนามัย หรือ ห่วงคุมกำเนิดแบบที่ไม่มีฮอร์โมน
- ซีดี 4 มากกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/มม3
- สามารถรับประทานยาได้
- ไม่เคยเข้าร่วมในโครงการนี้มาก่อน
- ไม่เคยได้รับยาวิจัยใน 3 เดือนที่ผ่านมา
- น้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม

(แผ่นพับ 20Aug2015)

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตรยาที่ใช้ยาไรฟาเพนตินร่วมด้วยในสูตรแทนยาไรแฟมปินเพื่อที่จะลดระยะเวลาการรักษาวัณโรคที่ไม่ดื้อยาให้เหลือเพียง 17 สัปดาห์
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตรยาที่ใช้ยาไรฟาเพนตินร่วมด้วยในสูตรเสริมด้วยยาม๊อกซิฟลอกซาซินซึ่งนำมาใช้แทนยาอีแทมบูทอลและใช้ยาม๊อกซิฟลอกซาซินต่อในระยะต่อเนื่องเพื่อที่จะลดระยะเวลาการรักษาวัณโรคปอดที่ไม่ดื้อยาให้เหลือเพียง 17 สัปดาห์

วิธีการรักษาที่ใช้ในโครงการ

อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์การเข้าร่วมโครงการ
จะได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม(1:1:1)

กลุ่มที่1 สูตรมาตรฐาน
2RHZE/4RH
26สัปดาห์

กลุ่มที่2
กลุ่มศึกษาที่ใช้ยาไรฟาเพนตินร่วมด้วย
2PHZE/2RH
17สัปดาห์

กลุ่มที่3
กลุ่มศึกษา ที่ใช้ยาไรฟาเพนติน
และม๊อกซิฟลอกซาซินร่วมด้วย
2PHZM/2PHM
17สัปดาห์

R - ไรแฟมปิน
H - ไอโซไนอาซิด
Z - ไพราซินาไมด์
E - อีแทมบูทอล
P - ไรฟาเพนติน
M - ม๊อกซิฟลอกซาซิน

หน้าที่ความรับผิดชอบของอาสาสมัคร

1.มาตรวจตามนัดหมายทุกครั้ง
2.ต้องรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอตามคำแนะนำของแพทย์/เจ้าหน้าที่โครงการ
3.นำขวดยาและยาที่เหลือมาด้วยทุกครั้งที่มาคลินิก
4.ต้องแจ้งให้แพทย์หรือเจ้าหน้าที่โครงการทราบเมื่อรับประทานยาอื่นนอกเหนือจากยาในโครงการ
5.ต้องแจ้งให้แพทย์หรือเจ้าหน้าที่โครงการทราบหากมีอาการผิดปกติใดๆ ก็ตามระหว่างที่อยู่ในโครงการ

อาสาสมัครจะอยู่ในโครงการวิจัย
นานประมาณ 18 เดือน

(แผ่นพับ 20Aug2015)

ขอบคุณครับ