

สรุปรายงานการประชุม

เรื่อง การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณากรอบการวิจัยวัคซีนป้องกันโรคไขเลือดออกในประเทศไทย

ในวันพฤหัสบดี ที่ ๑๐ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๔ เวลา ๑๓.๓๐ – ๑๖.๐๐ น.

ณ ห้องประชุม ๑ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

อาคาร ๖ ชั้น ๖ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี

ผู้เข้าร่วมประชุม

- | | |
|--------------------------------------|---|
| ๑. นพ.สมบัติ แทนประเสริฐสุข | ผู้แทนองค์การอนามัยโลกประจำประเทศไทย |
| ๒. นพ.ศุภมิตร ชุณหะวัณ | นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข |
| ๓. ศ.เกียรติคุณ พญ.อรุณี ทรัพย์เจริญ | คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| ๔. พญ.ปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ | กลุ่มโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข |
| ๕. พญ.อรรธยา ลีวัฒนายียง | นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สำนักงานคณะกรรมการวัคซีนแห่งชาติ |
| ๖. พญ.กิติมา ยุทธวงศ์ | ประธานเจ้าหน้าที่บริหาร สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ |
| ๗. ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ | หัวหน้าโครงการและนักวิจัยอาวุโส โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) กระทรวงสาธารณสุข |
| ๘. ภญ.ปฤษฎรร กิ่งแก้ว | นักวิจัย โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| ๙. ภก.อดุลย์ โมฮารรา | นักวิจัย โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| ๑๐. ภก.สุรัชย์ โกติรัมย์ | นักวิจัย โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

เริ่มประชุมเวลา ๑๓.๓๐ น.

๑. การแจ้งวัตถุประสงค์ของการประชุม

การประชุมผู้เชี่ยวชาญในครั้งนี้จัดขึ้นเพื่อพิจารณาหรือผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับคำถามของงานวิจัย ระเบียบวิธีการวิจัยเพื่อตอบคำถามนั้นๆ รวมถึงความร่วมมือและแหล่งข้อมูลที่เป็นต่อการวิจัยบทบาทของวัคซีนป้องกันโรคไขเลือดออก โดยได้ยก ๒ กรณีศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนที่โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ได้ดำเนินการแล้วเสร็จเสนอต่อที่ประชุม คือ

๑. วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก (HPV vaccine) งานวิจัยต้องการตอบคำถามว่า วัคซีนมีความคุ้มค่าและเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดของหญิงไทยหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า ราคาต่อการฉีดครบคอร์สเท่ากับ ๑๕,๐๐๐ บาทนั้น ไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับการคัดกรองแบบผสมผสานด้วย Pap smear และ VIA การคัดกรองแบบผสมผสานมีความคุ้มค่ามากที่สุดในบริบทของประเทศไทย โดยวัคซีนจะมีแนวโน้มคุ้มค่ามากขึ้นกรณีที่ราคาต่อการ

ฉีดครบคอร์สนั้นลดลง ซึ่งก็ขึ้นอยู่กับประสิทธิผลและระยะเวลาการคงอยู่ของภูมิคุ้มกัน (duration of protection) ด้วย

๒. วัคซีนป้องกันการติดเชื้อโรคเอดส์ (AIDS vaccine) ที่ยังไม่ได้การขึ้นทะเบียนและยังอยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิกในประเทศไทย ณ ขณะนั้น ซึ่งทางผู้กำหนดนโยบายต้องการทราบว่าถ้าวัคซีนได้รับการขึ้นทะเบียนในอนาคตแล้วนั้นราคาวัคซีนควรจะเป็นอย่างไร เพื่อใช้ในการต่อรองราคาของวัคซีน ผลการศึกษาพบว่า ถ้าประสิทธิผลของวัคซีนต่ำ เช่น เท่ากับร้อยละ ๓๐ วัคซีนจะไม่มีมูลค่าเลยไม่ว่าจะมีราคาเท่าใดและการมีวัคซีนจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนพฤติกรรมที่เสี่ยงต่อการติดเชื้ออันจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อประโยชน์และความคุ้มค่าของวัคซีนมากขึ้นด้วย

จากการศึกษาทั้ง ๒ กรณีนี้และที่ผ่านมาทั้งหมดของ HITAP นั้น ส่วนใหญ่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติและถูกนำไปอ้างอิงทางวิชาการบ่อยครั้ง ซึ่งงานวิจัยได้ก่อให้เกิดการผลักดันเชิงนโยบาย ตัวอย่างเช่น คณะอนุกรรมการการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์และระบบบริการ ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) พิจารณาไม่บรรจุ HPV vaccine ไว้ในชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และได้ขยายความร่วมมือในการตรวจคัดกรองแบบผสมผสานให้เพิ่มความครอบคลุมประชากรกลุ่มเป้าหมายแทน จากการสำรวจของ HITAP พบว่า จากเดิมที่ครอบคลุมเพียงร้อยละ ๒๐ ในปี ๒๕๔๘ เพิ่มเป็นมากกว่าร้อยละ ๗๐ แล้วในปัจจุบัน อีกทั้งงานวิจัยอาจเป็นตัวแปรหนึ่งส่งผลให้เกิดการลดราคาวัคซีนจากบริษัทด้วย

ที่ประชุมได้อภิปรายเพิ่มเติมว่ากรณีไหนจะถือว่ามีความคุ้มค่าและผลลัพธ์ที่อยู่ในค่าของ Quality-Adjusted Life Year หรือ QALY สามารถใช้เปรียบเทียบกันระหว่างโรคที่ไม่เหมือนกันได้หรือไม่ หลักเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยได้ถือตามคณะอนุกรรมการการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์และคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติที่ได้กำหนด threshold ของความเต็มใจจ่ายต่อ ๑ QALY ที่ไม่เกิน ๑๐๐,๐๐๐ บาท จึงจะถือว่ามีความคุ้มค่า และผลลัพธ์ที่อยู่ในค่าของ QALY นั้นสามารถใช้เปรียบเทียบระหว่างโรคได้ เนื่องจากเป็นหน่วยวัดผลลัพธ์สุดท้าย (ปีชีวิตรอด) ที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิตมาแล้วและเป็นหน่วยวัดที่ยอมรับกันในเชิงนโยบายของประเทศไทย อย่างไรก็ตามค่า threshold และการให้น้ำหนักของคุณภาพชีวิตในแต่ละโรคนั้นก็ยังมีผลกระทบในวงวิชาการและยังไม่มีข้อตกลงอย่างเป็นเอกฉันท์

ผู้เชี่ยวชาญได้สอบถาม HITAP ว่า โจทย์ในการวิจัยนั้นได้มาอย่างไร จากช่องทางใด เพื่อจะได้วางตัวในการให้ความร่วมมือได้อย่างเหมาะสม ทาง HITAP ได้เรียนในที่ประชุมว่า โจทย์ในการวิจัยมาจาก ๓ ช่องทาง ช่องทางแรก คือ กระบวนการคัดเลือกหัวข้อวิจัย (topic selection) จัดลำดับความสำคัญจากมากไปน้อย ๕ เรื่องต่อปีจากทุกโจทย์ที่ได้รับการเสนอและจัดลำดับจากกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (stakeholders) เช่น หน่วยงานภายใต้กระทรวงสาธารณสุข ราชวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ และ ตัวแทนภาคเอกชน เป็นต้น ช่องทางที่สอง คือ การเสนอหัวข้อจากกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในชุดสิทธิประโยชน์ของโครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ซึ่งประชุมเพื่อจัดลำดับความสำคัญปีละ ๒ รอบ จากโจทย์การวิจัยที่ได้รับเลือกให้มีความสำคัญ ๕ ลำดับแรก จะถูกประเมินโดย ๒ หน่วยงาน คือ HITAP และ สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ (IHPP)

ช่องทางที่สาม คือ จากผู้ให้ทุนอิสระที่ไม่แสวงหากำไรต่างๆ เช่น องค์การอนามัยโลก (WHO) กองทุนโลก (Global Fund) เป็นต้น

โดยหลักการ โจทย์ที่ HITAP นำมาวิจัยจะอยู่บนพื้นฐานของกระบวนการที่มีความโปร่งใส เปิดเผยต่อสาธารณชน และมีส่วนร่วมจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทุกฝ่าย เช่น กลุ่มผู้ป่วย กลุ่มประชาชนทั่วไป กลุ่มผู้กำหนดนโยบาย องค์กรพัฒนาเอกชน (NGO) นักวิชาการ ผู้เชี่ยวชาญด้านการแพทย์ และกลุ่มอุตสาหกรรม โดยทุนในการดำเนินการวิจัยจะรับจากองค์กรภาครัฐหรือองค์กรไม่แสวงหากำไรเท่านั้น เช่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) หรือ องค์การอนามัยโลก และ HITAP มีนโยบายที่สำคัญ คือ ไม่รับทุนดำเนินการวิจัยจากภาคเอกชนที่แสวงหากำไร แต่ภาคเอกชนสามารถเสนอโจทย์วิจัยผ่านช่องทางที่กล่าวมาทั้งหมดได้ แต่ไม่ใช่การติดต่อกันโดยตรง เนื่องจากผลงานของ HITAP ทั้งหมดดำเนินการเพื่อบริการต่อสังคมไทย (public service) เป็นหลัก

๒. การให้ความรู้ด้านระบาดวิทยาและภาวะของโรคไข้เลือดออก

ผู้เชี่ยวชาญเล่าว่า โรคไข้เลือดออกเป็นโรคที่เป็นปัญหาและมีผลกระทบอย่างมากกับประเทศไทยและประเทศในเขตร้อนทั้งหลาย เป็นสาเหตุหลักอันหนึ่งที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตในเด็ก โดยมาตรการกำจัดพาหะของโรค (vector control) เช่น การกำจัดลูกน้ำยุงลาย การพ่นยาฆ่ายุงลาย ไม่ใช่คำตอบสุดท้ายของการป้องกันโรคไข้เลือดออก แต่ก็ไม่สามารถละทิ้งมาตรการนี้ได้ วัคซีนป้องกันโรคนี้อาจเป็นคำตอบที่ดีกว่า จากการรายงานของโรงพยาบาลทั่วประเทศพบว่าอัตราป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกโดยรวมตั้งแต่ ปี พ.ศ. ๒๕๐๑ - ๒๕๕๓ มีแนวโน้มสูงขึ้นแต่ด้วยอัตราเร็วที่ชะลอลงในช่วง ๒๐ ปีหลังและดูคล้ายมีรูปแบบการระบาดด้วยอัตราป่วยที่สูงสลับกับต่ำแบบปีเว้นปีหรือ ๑ ปีสูงสลับกับ ๒ - ๓ ปีต่ำ ในแต่ละปีจะมีการระบาดของไข้เลือดออกสูงสุดในฤดูฝน ซึ่งเป็นธรรมชาติของโรคที่นำโดยแมลงทั่วไป มีความพยายามในการทำนายโอกาสการแพร่ระบาดที่สูง (outbreak) ว่าจะเกิดที่ภาคใดและปีใด แต่ด้วยหลายปัจจัย เช่น ความซุกซมของยุงที่ขึ้นอยู่กับ สภาพอากาศ สภาพความแห้งแล้ง ฤดูฝนมาช้าเร็วต่างกัน ทำให้ไม่สามารถทำนายได้อย่างแม่นยำและไม่มีประโยชน์มากนักที่จะทำนาย เพราะหลายปัจจัยไม่สามารถวัดได้แน่นอน

แต่มีข้อสังเกตที่สำคัญ คือ ถึงแม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยังคงเป็นเด็กที่มีอายุต่ำกว่า ๑๕ ปี แต่ปัจจุบันมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะเป็นกลุ่มที่มีอายุมากกว่า ๑๕ ปีมากขึ้นเรื่อยๆ โดยอาจเกิดมาจากภูมิคุ้มกันต่อโรคที่ต่ำลงเมื่ออายุมากขึ้นหรือเชื้อไวรัสมีความรุนแรงมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยมีระบบการรักษาไข้เลือดออกที่ค่อนข้างดีทำให้มีอัตราการป่วยตายน้อยมากอยู่ที่ประมาณร้อยละ ๐.๑ - ๐.๒ คำนี้อ่อนข้างคงที่ในช่วง ๑๐ ปีหลังมานี้ ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลในการศึกษานี้ได้ จากข้อมูลการศึกษาของ Wichmann O และคณะ บ่งชี้ว่า อุบัติการณ์ของการเกิดโรคไข้เลือดออกมีการรายงานต่ำกว่าความเป็นจริงอยู่ระหว่าง ๓ - ๙ เท่า แต่ยังไม่ได้วิเคราะห์ว่าจะมีความสัมพันธ์กับข้อมูลของสำนักระบาดวิทยาที่รายงานจากการวินิจฉัยทางคลินิกเป็นหลัก ไม่ใช่มีการตรวจยืนยันจากห้องแล็บนั้นเป็นอย่างไร ดังนั้นจุดอ่อนของข้อมูลจากสำนักระบาดคือการรายงานค่าทั้งที่ต่ำกว่าความเป็นจริง (under report) และสูงกว่าความเป็นจริง (over report) ปนกัน ซึ่งไม่สามารถทราบได้ว่าจะหักล้างกันสมบูรณจนทำให้ตัวเลขที่รายงานมีความน่าเชื่อถือสูงขึ้นได้หรือไม่ แต่อย่างไรก็ตามฐานข้อมูลนี้ก็มีการเก็บข้อมูลมาอย่าง

ยาวนาน มีความอยู่ตัว และสามารถเชื่อถือได้ จึงสามารถใช้ข้อมูลเพื่อทำนายภาระของโรคไข้เลือดออกไปข้างหน้า (projection) ในระยะเวลา ๑๐ ปีได้

ผู้เชี่ยวชาญเล่าต่อว่า จากการศึกษาภาระโรคของเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาในจังหวัดกำแพงเพชร พบว่า ภาระโรค (burden of disease) ของโรคไข้เลือดออก มักเกิดจากผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (non-hospitalization cases) ซึ่งเป็นสัดส่วนที่สูงมาก จาก cohort ที่ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) นี้ ส่วนการใช้ disability weight ของ dengue infection มีรายละเอียดเป็นอย่างไรนั้นต้องทำการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป มีการเสนอข้อมูลเพิ่มเติมว่าในแต่ละปีนั้นมีการระบาดของสายพันธุ์ (serotype) ต่างๆ เป็นอย่างไร เช่น ในปี ๒๕๕๐ โรคในปีนั้นเกิดจาก serotype I ประมาณร้อยละ ๖๐ จาก serotype III ประมาณร้อยละ ๒๐ เป็นต้น ซึ่งในแต่ละปีสัดส่วนของการก่อให้เกิดการติดเชื้อของทั้ง ๔ สายพันธุ์ จะไม่เหมือนกัน มีการอภิปรายเพิ่มเติมว่า ความรุนแรงของโรคจากการติดเชื้อ dengue viruses แต่ละสายพันธุ์มีความแตกต่างกัน บ้าง อาการติดเชื้อขั้นรุนแรงจนกลายเป็น DHF (Dengue hemorrhagic fever) นั้นส่วนใหญ่จะเกิดจากการติดเชื้อครั้งที่ถัดไปจากครั้งแรก (sequential infection) เพราะทุกสายพันธุ์สามารถทำให้เกิด DHF ได้หมด แต่ส่วนใหญ่จะเกิดเมื่อเป็นการติดเชื้อครั้งที่ ๒ (secondary infection) ยกเว้น serotype III ที่สามารถก่อให้เกิดอาการ DHF ได้ตั้งแต่การติดเชื้อครั้งแรก โดยความสามารถในการก่อพิษของไวรัส (virus virulence) เรียงจากสูงไปต่ำ ได้แก่ serotype III > I = II > IV

๓. การให้ความรู้เกี่ยวกับวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออก

ผู้เชี่ยวชาญเล่าว่า การศึกษาภาระโรคแบบไปข้างหน้าที่จังหวัดราชบุรีเพื่อติดตามเด็กนักเรียนอายุ ๓ - ๑๕ ปีที่ขาดเรียนทั้งหมด โดยตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกจากห้องปฏิบัติการ (laboratory confirmed cases) ผลปรากฏว่า มีรายงานอุบัติการณ์แตกต่างกันมากในระดับของ cohort ที่ศึกษา กับรายงานของจังหวัด และของประเทศ เช่น อุบัติการณ์การเกิดโรคต่อประชากรแสนคนในปี ๒๕๕๒ ใน cohort คาดว่าจะมีจำนวน ๓,๒๙๐ ราย แต่ในระดับจังหวัดและประเทศ (national surveillance ของกระทรวงสาธารณสุข) พบรายงานเพียง ๑๘๕ และ ๘๔ รายตามลำดับ จะเห็นว่าระดับจังหวัดรายงานต่ำกว่ากลุ่ม cohort ประมาณ ๑๘ เท่า อย่างไรก็ตาม เป็นการติดตามในกลุ่มที่เสี่ยงในการติดเชื้อสูงมาก เพราะอยู่ในพื้นที่ที่มีการระบาดมากกว่า ๑ สายพันธุ์ (hyperendemic area) จึงดูเหมือนว่ามีอุบัติการณ์ที่ไม่ได้รายงานสูงมากในระบบของกระทรวงฯ แต่การศึกษานี้เป็นแบบ active surveillance ซึ่งประมาณร้อยละ ๔๙ เท่านั้นที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนการรายงานของกระทรวงฯ เป็น passive surveillance ที่ส่วนมากรายงานตาม clinical diagnosis ของผู้ป่วยในเป็นหลักและไม่มีการตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสไข้เลือดจากห้องปฏิบัติการ ตัวเลขจึงมีแนวโน้มที่น้อยกว่าอยู่แล้ว โดยสรุป คือ ระบบของกระทรวงฯ จะรายงานจำนวนผู้ป่วยได้เพียง ๒ ใน ๙ ส่วนของผู้ป่วยทั้งหมด

ที่ประชุมอภิปรายเพิ่มเติมว่า จากข้อมูลการศึกษาใน cohort นี้ อาจสามารถใช้ประเมินความไวและความจำเพาะ (sensitivity and specificity) ของระบบการรายงานข้อมูลผู้ป่วยของกระทรวงได้ การติดเชื้อส่วนใหญ่ใน cohort นี้เป็นการติดเชื้อครั้งที่ ๒ (secondary infection) ที่เหลือประมาณร้อยละ ๑๐ เป็นการติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) โดยตามทฤษฎีดั้งเดิม การติดเชื้อครั้งที่ ๒ คาดว่าต้องมีอาการรุนแรงสูงจาก

ปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อครั้งแรก (Antibody-Dependent Enhancement; ADE) แต่การเกิด DHF ในการศึกษาที่พบน้อยมาก จึงมีความจำเป็นต้องทบทวนทฤษฎี ADE เพิ่มเติม เนื่องจากการเกิด DHF น่าจะเกิดจากปัจจัยหลักอื่นๆ มากกว่า เช่น ความสามารถในการก่อพิษของไวรัสและปัจจัยภายในต่างๆ ของผู้ติดเชื้อ (host factors)

วัคซีนที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในเด็กนักเรียนอายุ ๔ – ๑๑ ปี จำนวนประมาณ ๔,๐๐๒ คน (phase IIb) เพื่อประเมินความปลอดภัย การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และผลสัมฤทธิ์ในการป้องกันโรคไข้เลือดออก การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกครั้งแรกในโลก โดยจะติดตามอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย คนสุดท้ายที่ฉีดครบ ๓ เข็มไปอีก ๒ ปี วัคซีนเป็นของบริษัท Sanofi Pasteur ที่ซื้อสิทธิ์ในการพัฒนามาจากบริษัท Acambis มีชื่อว่าทางการค้าว่า ChimerivaxTM ตัววัคซีนใช้แกนเป็นไวรัสที่ก่อให้เกิดไข้เหลือง (yellow fever) มาประกอบเข้ากับ envelope protein ของ dengue viruses ทั้ง ๔ สายพันธุ์ ข้อมูลการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) จากการศึกษาในประเทศฟิลิปปินส์สนับสนุนว่าการฉีด ๓ เข็มทุก ๖ เดือนจะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อทั้ง ๔ สายพันธุ์ได้เพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อได้ ถ้าการทดลอง phase นี้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ จึงจะดำเนินการทำการศึกษาใน phase III ที่ต้องใช้จำนวนอาสาสมัครมากกว่า ๑๐,๐๐๐ คนและใช้เงินลงทุนที่สูงกว่ามาก

มีความคาดหวังว่าวัคซีนจะมีประสิทธิผล (efficacy) ประมาณร้อยละ ๗๐ และการดำเนินงานวิจัยที่ผ่านมาไม่พบ serious adverse events คาดว่าจะสามารถฉีดวัคซีนครั้งสุดท้ายในอาสาสมัครทุกรายให้เสร็จสิ้นภายในเดือนมีนาคมปี พ.ศ. ๒๕๕๔ จะทำการวิเคราะห์ผลสัมฤทธิ์เบื้องต้น (interim efficacy analysis) เมื่อ cohort ที่ทำการศึกษาเกิดไข้เลือดออกครบจำนวน ๒๐ รายที่ได้รับการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่าติดเชื้อ dengue แน่ชอน และทำการวิเคราะห์ผลสัมฤทธิ์ครั้งแรก (primary endpoint) หลังฉีดครบ ๓ ครั้งแล้วเกิดไข้เลือดออกครบจำนวน ๒๗ ราย ผลการศึกษาเบื้องต้นจะรายงานในปี พ.ศ. ๒๕๕๕ คาดว่าจะขอขึ้นทะเบียนหลังการวิเคราะห์ผลการศึกษาล่าสุดท้ายในปี พ.ศ. ๒๕๕๗ และสามารถวางจำหน่ายได้ในปี พ.ศ. ๒๕๕๙

๔. การอภิปรายถึงกรอบและแนวทางการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีน

ผู้เชี่ยวชาญอภิปรายเพิ่มเติมว่ากรณีที่หน่วยงานใดๆ ในประเทศไทยต้องการผลิตวัคซีนเอง ตามนโยบายวัคซีนและยุทธศาสตร์วัคซีนแห่งชาติเพื่อการพึ่งตัวเอง จะมีความเป็นไปได้หรือไม่ หากทำการประเมินว่าจะมีความคุ้มค่าในการลงทุนทำการผลิตวัคซีนเองหรือไม่ โดยอาจจะไม่ใช่วัคซีนตัวนี้ แต่เป็นตัวอื่นๆ ที่สามารถใช้ทดแทนกันได้ในอนาคต ขอฝากประเด็นนี้ให้ HITAP คิดต่อว่าจะมีวิธีการตอบคำถามนี้อย่างไร ซึ่งคำตอบอาจจะพบว่า การลงทุนเพื่อผลิตวัคซีนไข้เลือดออกเองอาจจะไม่คุ้มเท่ากับการซื้อวัคซีนที่มีขายตามท้องตลาด แต่กระบวนการพัฒนา ก็จะเป็นประโยชน์ในการเป็นพื้นฐานเพื่อต่อยอดในการวิจัยพัฒนาอย่างอื่นต่อไปในอนาคต (capacity building) แต่จากประสบการณ์ที่แลกเปลี่ยนในที่ประชุม นั้น มีโอกาสสูงถ้าการพัฒนาล้มเหลว การลงทุนทั้งหมดก็จะเสียเปล่าไป วงอภิปรายเห็นว่า การพึ่งตนเองเป็นสิ่งที่ดีที่จะทำให้นักวิจัยของประเทศมีความรู้ความสามารถเพิ่มขึ้น แต่การจะทำให้สำเร็จจนสามารถออกมาวางจำหน่ายได้นั้น จำเป็นต้องใช้เงินลงทุนที่สูงมากโดยเฉพาะในขั้นตอนของการวิจัยทางคลินิก รูปแบบที่เหมาะสมกับประเทศไทยจึงน่าจะเป็น การผลิตและทดสอบวัคซีนหรือยา

ในขั้นก่อนการวิจัยในมนุษย์ (pilot phase before clinical trial) เมื่อพบว่ามีโอกาสที่จะสามารถมีประสิทธิผลจริง ก็ขายสิทธิ์ให้ผู้มีทุนในการดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิกลงทุน เช่นเดียวกับรูปแบบที่บริษัท Acambis ขายสิทธิ์ในการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกให้กับบริษัท Sanofi Pasteur จนเกิดการวิจัยเพื่อประเมินผลทางคลินิกของวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกครั้งแรกในโลกขึ้นที่ประเทศไทย

ประเด็นสำคัญที่ HITAP สอบถามผู้เชี่ยวชาญ คือ มีข้อตกลงทางธุรกิจระหว่างบริษัทเจ้าของวัคซีนนี้ กับทางมหาวิทยาลัยมหิดล หรือ กระทรวงสาธารณสุข หรือไม่อย่างไร มหาวิทยาลัยแจ้งว่ามีบทบาทในการผลิตงานวิจัยเพื่อให้กระทรวงสาธารณสุขและประเทศไทยใช้ ไม่ทราบและเกี่ยวข้องกับรายละเอียดของข้อตกลงนี้ผู้เชี่ยวชาญจากกระทรวงสาธารณสุข แจ้งว่าข้อตกลงเป็นลายลักษณ์อักษรอย่างเป็นทางการยังไม่มี แต่เห็นว่าควรจะมี เพียงแต่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่ารูปแบบควรเป็นอย่างไร ต้องศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมจากตัวอย่างของประเทศอื่นๆ ต่อไป แต่โดยหลักการแล้ว เมื่อบริษัทใช้ทรัพยากรของประชาชนในประเทศไทยเป็นส่วนร่วมในการวิจัย เช่น อาสาสมัครในการวิจัย ดังนั้นบริษัทเจ้าของวัคซีนก็ควรตอบแทนสังคมกลับด้วย เช่น การขายวัคซีนให้ประเทศไทย ในราคามิตรภาพที่ถูกกว่าท้องตลาด แต่ผู้เชี่ยวชาญอภิปรายเพิ่มเติมว่า กรณีของ rotavirus vaccine ถึงแม้ประเทศไทยให้ความร่วมมือบริษัทเจ้าของวัคซีนให้ทำการวิจัยทางคลินิก แต่ราคาที่ขายให้กับประเทศเหล่านั้นไม่ลดลงมากเมื่อเทียบกับราคาตามท้องตลาดทั่วไป จึงอาจคาดหวังราคามิตรภาพจากวัคซีนนี้ไม่ได้มากนัก

ผู้เชี่ยวชาญแนะนำเพิ่มเติมว่า บางครั้งในแง่ของกรอบการวิจัยอาจไม่คุ้มค่า แต่ในมิติด้านจิตใจอาจจะมี ความคุ้มค่า โดยผู้ปกครองอาจยอมจ่ายร่วมส่วนหนึ่งและรัฐจ่ายส่วนหนึ่งถ้าราคาวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกมีราคาสูงกว่าราคาที่คุ้มค่า (threshold) กับที่รัฐจะลงทุน ซึ่งนักวิจัยควรคำนึงถึงมิติด้านนี้ด้วยเช่นกัน ที่ประชุมได้เห็นพ้องต้องกันว่าประเทศไทยมีข้อมูลอุบัติการณ์ ความรุนแรง และอัตราการป่วยตาย ที่น่าเชื่อถือ รวมถึงการประเมินภาระโรค ข้อมูลทางระบาดวิทยา และอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีการศึกษาในประเทศไทย สามารถนำมาใช้ในการศึกษาค้นคว้านี้ได้ เพราะได้ทำการเก็บข้อมูลมาอย่างยาวนาน เพียงแต่นักวิจัยต้องใช้ข้อมูลที่ทันสมัย และในการประเมินควรบอกสมมุติฐานและข้อจำกัดต่างๆ ให้ครบถ้วนแนะนำว่า และควรคำนึงถึงประเด็นของ herd immunity ด้วย อันจะทำให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย โดยเฉพาะผู้กำหนดนโยบายที่เกี่ยวข้องยอมรับ และพิจารณาผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน

แต่สิ่งที่ทำให้ยากในการประเมินความคุ้มค่า คือ ถึงแม้จะมี antibody อยู่แล้ว แต่ก็อาจจะเกิดการติดเชื้อที่รุนแรงได้ รวมทั้งไม่มีคำตอบแน่ชัดว่าในปัจจุบันว่าเด็กที่ติดเชื้อครบ ๔ สายพันธุ์ แล้วจะมี protection ที่สมบูรณ์จนไม่เกิดการติดเชื้ออีกเลยตลอดชีวิตหรือไม่ ซึ่งไม่เหมือนโรคติดเชื้อทั่วไปที่เกิดแล้วจะมีภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต อายุที่เหมาะสมในการฉีดวัคซีนนี้คือ ๒ ปีล่าสุด เนื่องจากแกนของวัคซีนจากไวรัสไข้เหลืองทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงที่รุนแรงในเด็กอายุต่ำกว่า ๒ ปี จึงต้องจัดให้เป็นตารางการฉีดวัคซีนพิเศษ (extra schedule) ของการฉีดวัคซีนในเด็กไทย ซึ่งโรคไข้เลือดออกที่เราอภิปรายกันในครั้งนี้ ไม่ใช่โรคไข้เลือดออกที่เกิดกับทารกในช่วงขวบปีแรก (infantile dengue) โดยจะติดเชื้อก่อนอายุ ๑ ปี แล้วจะหายไปในช่วงอายุ ๒ - ๓ ปี แล้วจะเริ่มเกิดโรคใหม่อีกครั้งในช่วงอายุตั้งแต่ ๓ ปีขึ้นไป

ตัวแทนขององค์การอนามัยโลกประจำประเทศไทย ซึ่งเป็นผู้ให้ทุนร่วมในการวิจัยครั้งนี้ได้แจ้งกำหนดเวลา
ที่การวิจัยควรแล้วเสร็จเป็นประมาณเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.๒๕๕๔ นี้ และอภิปรายเพิ่มเติมว่าอาจจะประเมิน
เปรียบเทียบกันระหว่าง ๔ มาตรการ ซึ่งในแบบจำลองสามารถทำได้ คือ มาตรการที่ไม่มี vector control (do
nothing) เปรียบเทียบกับ มาตรการ vector control อย่างเดียว หรือ มาตรการใช้วัคซีนอย่างเดียว หรือ
มาตรการร่วมกันระหว่าง vector control กับวัคซีน และได้มีการแนะนำจากที่ประชุมให้ทำการเชิญผู้เชี่ยวชาญ
เข้าร่วมประชุมเพิ่มเติมจาก ๓ หน่วยงาน คือ ตัวแทนจากราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ตัวแทนบริษัท
เจ้าของวัคซีนที่จะทำการประเมิน และตัวแทนจากคณะกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค คณะกรรมการวัคซีน
แห่งชาติ ซึ่งทางที่วิจัยจะดำเนินการเรียนเชิญให้มาเข้าร่วมประชุมในครั้งต่อไป

โดยสรุปแล้ว กรอบของการวิจัยวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกครั้งนี้ คือ การประเมินความคุ้มค่าของ
วัคซีน ราคาควรจะเป็นเท่าไรที่ประสิทธิผลต่างๆ ที่คุ้มค่าสำหรับการลงทุนในประเทศไทย (threshold)
กลุ่มเป้าหมายที่ศึกษาเป็นเด็กอายุต่ำกว่า ๑๕ ปี เนื่องจากในช่วงแรกวัคซีนจะขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ในเด็กเท่านั้นตาม
ข้อมูลการวิจัยทางคลินิก และศึกษาภายใต้บริบทของประเทศไทย โดยใช้แบบจำลองที่คำนึงถึงบทบาทของ herd
immunity และตัวแบบจำลองเองต้องสามารถทำนายพฤติกรรมการเกิดโรคได้ใกล้เคียงกับข้อมูลที่รายงานตาม
ความเป็นจริง แต่ก็ไม่ควรซับซ้อนมากจนสื่อสารกับสังคมได้ยาก ทางที่วิจัยจะดำเนินการพิจารณาประเด็นสำคัญ
ทั้งหมดจากการประชุมครั้งนี้มาทำการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกจากการสร้าง
แบบจำลองที่เหมาะสมจากตัวแปรที่เกี่ยวข้องทั้งหมดในบริบทของประเทศไทย อนึ่งก่อนการประชุมผู้เชี่ยวชาญ
ครั้งถัดไป ทางที่วิจัย HITAP จะดำเนินการแจ้งแก่ผู้เชี่ยวชาญทุกท่านล่วงหน้าเพื่อกำหนดวันเวลาที่เหมาะสม
สำหรับทุกท่านเป็นลำดับถัดไป

สิ้นสุดการประชุมเวลา ๑๖.๐๐ น.

สุรัชย์ โภคินรัมย์
ผู้สรุปรายงานการประชุม