

แบบฟอร์มข้อเสนอโครงการ
เพื่อขอรับทุนวิจัยจากสถาบันวัคซีนแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2567

แพลตฟอร์ม (Platform)	ยุทธศาสตร์ที่ 1 การพัฒนาเศรษฐกิจไทยด้วยเศรษฐกิจสร้างคุณค่าและเศรษฐกิจสร้างสรรค์ ให้มีความสามารถในการแข่งขันและพึ่งพาตนเองได้อย่างยั่งยืน พร้อมสู่ออนาคต โดยใช้วิทยาศาสตร์ การวิจัยและนวัตกรรม
โปรแกรม (Program)	P1 (S1) พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านการแพทย์และสุขภาพ ให้เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืน และเพิ่มรายได้ของประเทศ
แผนงานหลัก	F1 (S1P1) พัฒนาและผลิตวัคซีนป้องกันโควิด-19 และการยกระดับเป็นศูนย์กลางด้านวัคซีนในระดับอาเซียน
แผนงานย่อย	พัฒนาและผลิตวัคซีนป้องกันโควิด-19 และการยกระดับเป็นศูนย์กลางด้านวัคซีนในระดับอาเซียน
เป้าหมาย (Objective)	O1F1 ให้ประเทศไทยสามารถพัฒนาและผลิตวัคซีนป้องกันโควิด-19 ได้เอง และเป็นศูนย์กลางด้านวัคซีนในระดับอาเซียน โดยการใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม
ผลสัมฤทธิ์ที่สำคัญ (Key Result; KR) (โปรดระบุ)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ KR1 F1: ประเทศไทยสามารถผลิตวัคซีนโควิด-19 ที่พัฒนาขึ้นเองภายในประเทศ และสามารถใช้ได้จริง ในการให้บริการภายในปี 2566 และพัฒนาต่อยอดอย่างต่อเนื่องทุกปี ○ KR2 F1: ประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์วัคซีนประเภทอื่น ๆ นอกเหนือจากวัคซีนโควิด-19 ที่วิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีหรือต่อยอดด้วยตนเอง และผลิตภายในประเทศ (เพิ่มขึ้นจำนวน 1 รายการ) ○ KR3 F1: จำนวนผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านการวิจัย พัฒนา และผลิตวัคซีนในสถาบันอุดมศึกษาหน่วยงานภาครัฐ และหน่วยงานภาคเอกชน (เพิ่มขึ้นจำนวน 300 คน) 	

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1. ชื่อโครงการ

(ภาษาไทย) การประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนและมาตรการยุง Wolbachia ในการป้องกันไข้เลือดออกในประเทศไทย: การวิจัยด้วยแบบจำลองพลวัต

(ภาษาอังกฤษ) An economic evaluation of dengue vaccine and Wolbachia-based intervention in Thailand: A dynamic modelling approach

2. หัวหน้าโครงการ

ชื่อ-นามสกุล ดร. พญ.จารวี สุขุมณี

ตำแหน่ง นักวิจัย

หน่วยงาน Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)

E-mail jarawee.s@hitap.net

3. ลักษณะโครงการ

- โครงการใหม่ ดำเนินงานจำนวน 1 ปี
- โครงการต่อเนื่อง จำนวน.....ปี โดยเริ่มรับงบประมาณในปี.....จำนวน.....บาท ดำเนินงานเป็นปีที่

.....
 โครงการนี้หรือส่วนใดส่วนหนึ่งของโครงการนี้ ได้ยื่นขอหรือได้รับสนับสนุนจากแหล่งทุนอื่น

- ไม่ได้เสนอต่อแหล่งทุนอื่น

4. คำสำคัญ (Keywords)

(ภาษาไทย) ไข้เลือดออก, วัคซีน, วูลบักเซีย, การประเมินผลกระทบ, แบบจำลองพลวัต
 (ภาษาอังกฤษ) Dengue, Vaccine, Wolbachia, health impact, dynamic modelling

5. รายละเอียดของคณะผู้วิจัย (โปรดแนบประวัติและประสบการณ์ของคณะผู้วิจัยไว้ท้ายข้อเสนอโครงการ)

Name-Surname	Position	Responsibility for the proposed project		
		Role / Expertise	%Time spent on project*	% Project Responsibility **
หัวหน้าโครงการ				
ดร. พญ.จารวี สุขุมณี	นักวิจัย	- เขียนโครงร่างงานวิจัย ทบทวนวรรณกรรม ออกแบบระเบียบวิธีวิจัย รวบรวมข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์แบบจำลอง และข้อมูลต้นทุน ตรวจสอบผล อภิปรายและสรุป ผลงานวิจัย เขียนรายงานวิจัย policy brief และ manuscript - ความเชี่ยวชาญ: ด้านการประเมินความคุ้มค่าด้านสาธารณสุข งานวิจัยด้านต้นทุน	40%	30%
ผู้วิจัยร่วม				
ดร. ญญ.สุธาสินี คำหลวง	นักวิจัย	- เขียนโครงร่างงานวิจัย ทบทวนวรรณกรรม ออกแบบระเบียบวิธีวิจัย รวบรวมข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์แบบจำลอง และข้อมูลต้นทุน ตรวจสอบผล อภิปรายและสรุป ผลงานวิจัย เขียนรายงานวิจัย policy brief และ manuscript - ความเชี่ยวชาญ: ด้านการประเมินความคุ้มค่าด้านสาธารณสุข งานวิจัยด้านต้นทุน	40%	30%
ญญ. พรณภัทร เฉิดฉินนภา	ผู้ช่วยวิจัย	- ทบทวนวรรณกรรม ประสานงานกับฝ่ายต่างประเทศ รวบรวมข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์แบบจำลอง ตรวจสอบผล ตรวจสอบผล อภิปรายสรุปผลงานวิจัย - ความเชี่ยวชาญโครงการการประเมินความคุ้มค่าโดยใช้แบบจำลองพลวัต	40%	30%

Name-Surname	Position	Responsibility for the proposed project		
		Role / Expertise	%Time spent on project*	% Project Responsibility**
ดร. นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์	เลขาธิการมูลนิธิและนักวิจัยอาวุโส	- ออกแบบระเบียบวิธีวิจัยและร่วมอภิปรายผลการวิจัย policy brief และ manuscript - ความเชี่ยวชาญด้านการประเมินความคุ้มค่าด้านสาธารณสุขและมีประสบการณ์ในการพัฒนาแบบจำลองวัคซีนไข้เลือดออก	20%	20%
ดร. ญ.ปฤษฎักร กิ่งแก้ว	หัวหน้าฝ่ายวิจัยและนักวิจัย	- ออกแบบระเบียบวิธีวิจัยและร่วมอภิปรายผลการวิจัย policy brief และ manuscript - ความเชี่ยวชาญด้านการประเมินความคุ้มค่าด้านสาธารณสุขและมีประสบการณ์ในการพัฒนาแบบจำลองวัคซีนไข้เลือดออก	20%	5%
รศ. ดร.วรรณฤดี อิศรานุวัฒน์ชัย	หัวหน้าโครงการและนักวิจัยอาวุโส	- ออกแบบระเบียบวิธีวิจัยและร่วมอภิปรายผลการวิจัย policy brief และ manuscript - ความเชี่ยวชาญด้านการประเมินความคุ้มค่าด้านสาธารณสุข	20%	5%
Miss Siobhan Botwright	Senior Project Associate	- ออกแบบระเบียบวิธีวิจัยและร่วมอภิปรายผลการวิจัย policy brief และ manuscript - ความเชี่ยวชาญด้านการประเมินความคุ้มค่าด้านวัคซีน	20%	5%
ผู้ประสานงานโครงการวิจัย				
นายศุภคุณ ลิ่มรุ่งเรือง	ผู้ประสานงานฝ่ายวิจัย	ประสานงานภายในโครงการ	10%	5%
ผู้วิจัยร่วมและที่ปรึกษาโครงการ (ภายนอก)				
Dr.Hugo Charles Turner	นักวิจัย	- เขียนโครงร่างงานวิจัย ออกแบบระเบียบวิธีวิจัย ตรวจสอบและพัฒนาแบบจำลองวิเคราะห์แบบจำลอง ตรวจสอบผล อภิปรายและสรุปผลงานวิจัย	30%	-

Name-Surname	Position	Responsibility for the proposed project		
		Role / Expertise	%Time spent on project*	% Project Responsibility **
		<ul style="list-style-type: none"> - ความเชี่ยวชาญด้านการประเมินความคุ้มค่าโดยใช้แบบจำลองพลวัต (dynamic transmission modelling) ในโรคติดเชื้อต่าง ๆ เช่น neglected tropical diseases, dengue, HCV, HPV, hospital-acquired infections, and tetanus) งานวิจัยด้านต้นทุน มีประสบการณ์ในการการประเมินความคุ้มค่าในบริบทของ low and middle-income countries - มีประสบการณ์ในการพัฒนาแบบจำลองวัคซีนไข้เลือดออก 		
Dr. Ilaria Dorigatti	นักวิจัย	<ul style="list-style-type: none"> - ออกแบบระเบียบวิธีวิจัย ตรวจสอบและพัฒนาแบบจำลองวิเคราะห์แบบจำลอง ตรวจสอบผล อภิปรายและสรุปผลงานวิจัย - ความเชี่ยวชาญในการทำแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคติดเชื้ออุบัติใหม่และอุบัติซ้ำ (emerging and re-emerging infectious diseases) ในมนุษย์และสัตว์ - มีประสบการณ์ในการพัฒนาแบบจำลองวัคซีนไข้เลือดออกและโรคติดเชื้ออื่น ๆ เช่น COVID-19, influenza virus, climate change and vaccine-preventable diseases 	30%	-
Prof. Neil M. Ferguson	นักวิจัย	<ul style="list-style-type: none"> - ออกแบบระเบียบวิธีวิจัย ตรวจสอบและพัฒนาแบบจำลอง ตรวจสอบผล อภิปรายและสรุปผลงานวิจัย - ความเชี่ยวชาญด้านระบาดวิทยาทางคณิตศาสตร์ของโรคติดเชื้อ โดยเฉพาะการรักษาโรคต่อพลวัตและวิวัฒนาการของการแพร่กระจายของโรคและการ 	10%	-

Name-Surname	Position	Responsibility for the proposed project		
		Role / Expertise	%Time spent on project*	% Project Responsibility **
		<p>ระบาดของโรคอุบัติใหม่ (outbreak analysis and modelling and to inform control of emerging infections)</p> <p>- มีประสบการณ์ทำงานเกี่ยวกับการติดเชื้ออุบัติใหม่ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และเอชไอวี ไข้หวัดใหญ่ โรคที่มีแมลงเป็นพาหะและการประเมินมาตรการใหม่เพื่อควบคุมโรคติดเชื้อ (เช่น การใช้ Wolbachia)</p>		
Dr.Hugo Charles Turner	นักวิจัย	<p>- เขียนโครงร่างงานวิจัย ออกแบบระเบียบวิธีวิจัย ตรวจสอบและพัฒนาแบบจำลองวิเคราะห์แบบจำลอง ตรวจสอบผล อภิปรายและสรุปผลงานวิจัย</p> <p>- ความเชี่ยวชาญด้านการประเมินความคุ้มค่าโดยใช้แบบจำลองพลวัต (dynamic transmission modelling) ในโรคติดเชื้อต่าง ๆ เช่น neglected tropical diseases, dengue, HCV, HPV, hospital-acquired infections, and tetanus)</p> <p>งานวิจัยด้านต้นทุน มีประสบการณ์ในการประเมินความคุ้มค่าในบริบทของ low and middle-income countries</p> <p>- มีประสบการณ์ในการพัฒนาแบบจำลองวัคซีนไข้เลือดออก</p>	30%	-
				100%

* เป็นเวลาที่นักวิจัยแต่ละคนใช้ในการทำโครงการ เมื่อเทียบกับเวลาในการทำงานทั้งหมดของแต่ละคน

** ความรับผิดชอบในโครงการของคณะผู้วิจัยทุกคนรวมกันเป็น 100% (ไม่รวมที่ปรึกษาโครงการ)

ส่วนที่ 2 ข้อมูลโครงการ

1. บทสรุปผู้บริหาร (Executive summary)

โรคไข้เลือดออก (dengue) เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทยและภูมิภาคเขตร้อนอื่น ๆ ทั่วโลก ปัญหาดังกล่าวรุนแรงมากขึ้นเนื่องจากสภาวะโลกร้อน ทำให้ความชุก ช่วงเวลาในการระบาด และ ขอบเขตพื้นที่ที่มีการระบาดขยายเพิ่มมากขึ้น ทำให้ประเทศไทยจำเป็นต้องมีมาตรการควบคุมโรคไข้เลือดออกอย่างมีประสิทธิภาพ วิธีการแบบดั้งเดิม เช่น การควบคุมยุงลายและการป้องกันยุงกัด มีประสิทธิภาพที่จำกัดและให้ผลลัพธ์ไม่ยั่งยืน ดังนั้น การฉีดวัคซีนไข้เลือดออกจึงถือเป็นทางเลือกใหม่ และอาจเป็นทางเลือกที่สำคัญของประเทศชาติ ปัจจุบันประเทศไทยมีวัคซีนไข้เลือดออก 2 ชนิดได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้แก่ Dengvaxia® (CYD-TDV) และ Qdenga® (TAK-003) ซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการติดเชื้อและอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล แต่อย่างไรก็ตาม องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ Dengvaxia® สำหรับเด็กที่เคยได้รับเชื้อ (seropositive) มาก่อนเท่านั้น ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการฉีดวัคซีนชนิดนี้สูงขึ้นเพราะต้องตรวจคัดกรองภูมิคุ้มกันก่อนได้รับวัคซีน วัคซีนดังกล่าวจึงได้รับความนิยมทั่วโลกน้อยลง ในขณะที่เดียวกัน Qdenga® ถูกมองว่าเป็นตัวเลือกใหม่ที่ปลอดภัยกว่า ซึ่งองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ Qdenga® ในพื้นที่ที่มีภาระโรคไข้เลือดออกสูง (high burden of dengue disease) และการแพร่กระจายของผู้ติดเชื้อสูง (high transmission intensity)

นอกจากการฉีดวัคซีนไข้เลือดออก การศึกษานี้ยังประเมินผลกระทบของการใช้นวัตกรรมใหม่ในการควบคุมพาหะนำโรค ได้แก่ การปล่อยยุงลายที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia นวัตกรรมดังกล่าวกำลังนำมาปรับใช้ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศอินโดนีเซีย ซึ่งได้ทำการทดลองปล่อยยุงลายที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia และพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไข้เลือดออกและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 77 และ 86 ตามลำดับ)

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือ การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของวัคซีนไข้เลือดออกที่มีอยู่ในประเทศไทยผ่านการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองพลวัต (dynamic modelling) นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังวิเคราะห์มาตรการการฉีดวัคซีนที่เหมาะสมที่สุดจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น กลุ่มอายุ เป้าหมาย และแนวทางสำหรับพื้นที่ที่มีภาระโรคไข้เลือดออกเดงกีสูง รวมถึง ผลกระทบของนวัตกรรม Wolbachia เช่นกัน การศึกษานี้ยังวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการฉีดวัคซีนต่าง ๆ โดยข้อค้นพบจากการศึกษาครั้งนี้จะช่วยสนับสนุนการใช้การตัดสินใจเชิงนโยบายในประเทศไทย

2. หลักการและเหตุผล (Background of study)

โรคไข้เลือดออก เป็นโรคที่มีอยู่เป็นพาหะ ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในเขตร้อนและกึ่งเขตร้อนทั่วโลก จากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) โดย Thisayakorn และคณะ (1) พบว่าประเทศไทยเผชิญกับผลกระทบทางระบาดวิทยา ทางเศรษฐกิจ และทางสังคมจากโรคไข้เลือดออกเป็นอย่างมาก ตัวอย่างเช่น ผลกระทบทางเศรษฐกิจของโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกีใน พ.ศ. 2556 ของประเทศไทยมีมูลค่าประมาณการสูงถึง 14,416 ล้านบาทต่อปี (424 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี) (2) นอกจากนี้ ยังพบว่าอัตราการเกิดโรคไข้เดงกี (dengue fever) ในประเทศไทย ตั้งแต่ พ.ศ. 2554-2561 เพิ่มขึ้นจาก 35.67 เป็น 136.56 ต่อ 100,000 คนต่อปี และอัตราการเกิดโรคไข้เลือดออกเดงกี (dengue haemorrhagic fever) ที่เพิ่มขึ้นจาก 26.72 เป็น 100.89 ต่อ 100,000 คนต่อปี (1) ยิ่งไปกว่านั้น ผลกระทบที่แท้จริงของโรคไข้เลือดออกนี้มีแนวโน้มที่จะถูกประเมินต่ำเกินไป เนื่องจากการมีการรายงานจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินกว่าความเป็นจริง การวินิจฉัยผู้ป่วยผิดพลาด ข้อจำกัดในการเข้าถึงสถานพยาบาล และการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับไข้เลือดออก เนื่องจากการอาการแสดงทางคลินิกที่คล้ายคลึงกับอาการไขอื่น ๆ และการพึ่งพาระบบเฝ้าระวังเชิงรับ (passive surveillance systems) (1) ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะต่อโรคไข้เลือดออก ดังนั้น มาตรการป้องกันจึงมีความสำคัญ ซึ่งในปัจจุบัน ส่วนใหญ่อาศัยกลยุทธ์การควบคุมพาหะนำโรค อย่างไรก็ตาม วิธีการควบคุมพาหะแบบมาตรฐานโดยทั่วไปไม่

สามารถควบคุมไข้เลือดออกได้อย่างยั่งยืน และเทคโนโลยีใหม่ ๆ สำหรับควบคุมพาหะนำโรครยังอยู่ในขั้นตอนวิจัยและพัฒนา

ปัจจุบัน ประเทศไทยมีวัคซีนไข้เลือดออกสองชนิดที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ Dengvaxia[®] และ Qdenga[®] โดยวัคซีน Dengvaxia[®] (3, 4) เริ่มจำหน่ายในช่วงปลาย พ.ศ. 2558 แต่ยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากปัญหาด้านความปลอดภัยสำหรับผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน (seronegative) (อธิบายเพิ่มเติมในส่วน “แนวคิด ทฤษฎี และสมมติฐานของการวิจัย”) ส่วนวัคซีน Qdenga[®] ได้รับการอนุมัติในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทยใน พ.ศ. 2565 (3, 5, 6) อีกหนึ่งมาตรการที่เป็นไปได้ในอนาคต คือ กลยุทธ์การควบคุมทางชีวภาพ (biocontrol strategy) โดยการปล่อยยุงที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia ในพื้นที่ต่าง ๆ ที่มีการระบาดของโรคไข้เลือดออก ซึ่งพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกได้อย่างเห็นได้ชัด และมีความคุ้มค่าเมื่อใช้มาตรการนี้ในเขตเมืองหรือเขตที่มีอัตราการติดเชื้อสูง (7, 8)

แม้ว่าที่ผ่านมาได้มีการศึกษาที่เป็นการประเมินความคุ้มค่าของมาตรการป้องกันโรคไข้เลือดออกในหลายประเทศ รวมถึงมีการศึกษาที่ใช้ข้อมูลจากประเทศไทย (9, 10) แต่การศึกษาดังกล่าว (11, 12) พิจารณาเฉพาะการฉีดวัคซีน Dengvaxia[®] ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีเท่านั้น (11) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนไข้เลือดออกชนิดใหม่ (Qdenga[®]) ในกลุ่มเด็กอายุ 6-16 ปี ตามคำแนะนำของ WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) รวมถึงการประเมินความคุ้มค่าของมาตรการยุง Wolbachia ในประเทศไทย ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าของมาตรการดังกล่าวย่อมมีประโยชน์ต่อการตัดสินใจเชิงนโยบายที่เกี่ยวข้องกับมาตรการป้องกันโรคไข้เลือดออกให้ครอบคลุมเทคโนโลยีในปัจจุบัน การศึกษานี้จึงได้มุ่งเน้นไปที่การประเมินผลกระทบของวัคซีนไข้เลือดออกเปรียบเทียบกับแนวทางปฏิบัติเดิมในประเทศไทย ร่วมกับมาตรการปล่อยยุงที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia เพื่อศึกษาหาแนวทางที่เป็นประโยชน์สูงสุดและเหมาะสมในการป้องกันไข้เลือดออกในประเทศไทย

3. วัตถุประสงค์ (Objective of study)

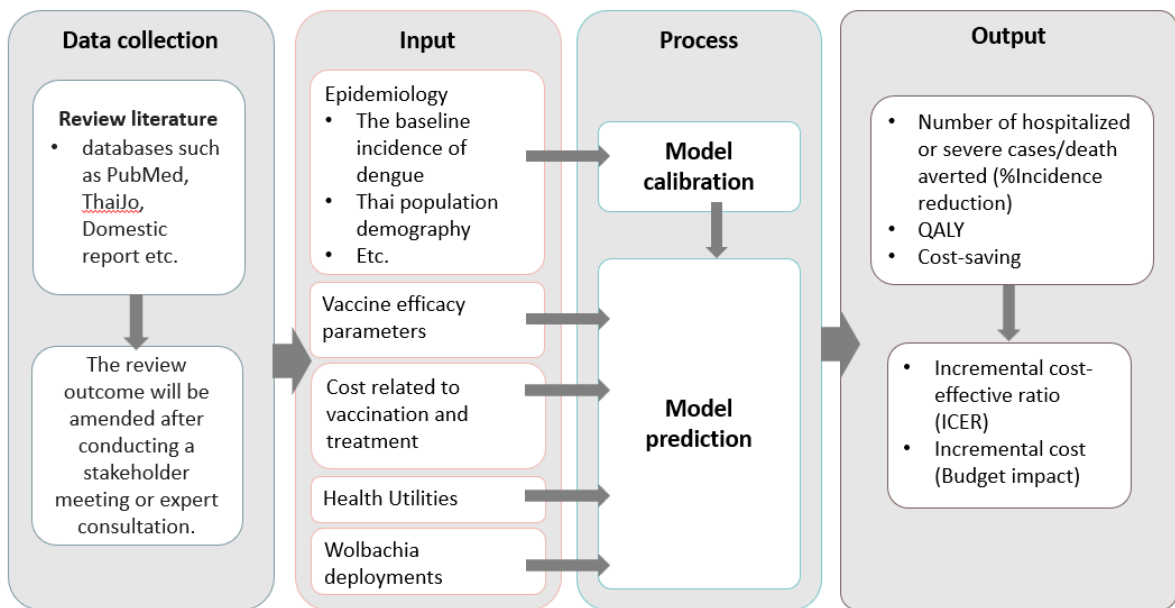
- 3.1) เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกที่มีในประเทศไทย ได้แก่ Qdenga[®] ให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย
- 3.2) เพื่อประเมินหากกลยุทธ์การฉีดวัคซีนไข้เลือดออกที่เหมาะสมกับกลุ่มอายุเป้าหมายและพื้นที่ที่อุบัติการณ์การเกิดโรคสูง (high burden area)
- 3.3) เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบจากมาตรการปล่อยยุงที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia ในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์สูง
- 3.4) เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis: BIA) ของการนำวัคซีนไข้เลือดออกและมาตรการใช้ Wolbachia มาใช้ในประเทศไทย

4. กรอบการวิจัย (Research Framework)

โครงการนี้เป็นความร่วมมืออย่างเป็นทางการระหว่าง HITAP และ Imperial College London สหราชอาณาจักรเพื่อให้การศึกษานี้ดำเนินการได้อย่างมีคุณภาพสูงสุดในเวลาที่จำกัด การศึกษานี้ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ใช้แบบจำลองพลวัต (dynamic transmission model) ซึ่งพัฒนาโดยหน่วยงาน Infectious Disease Epidemiology Imperial College London เพื่อจำลองการติดเชื้อไข้เลือดออก ซึ่งแบบจำลองดังกล่าวนี้เป็นแบบจำลองที่มีการเผยแพร่ในระดับโลก ทั้งยังนำไปใช้กับการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนไข้เลือดออกในหลายประเทศทั่วโลก รวมถึงองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ด้วยเช่นกัน (13, 14)

การศึกษานี้จะประยุกต์ใช้แบบจำลองพลวัตดังกล่าวให้เข้าบริบทของประเทศไทยเพื่อที่จะช่วยให้ทีมวิจัยสามารถวิเคราะห์ต้นทุนและอรรถประโยชน์ที่ครอบคลุมของมาตรการป้องกันไข้เลือดออกสำหรับประเทศไทย การวิเคราะห์จะรวมถึงการการปรับเทียบผลลัพธ์ที่ได้จากแบบจำลองกับข้อมูลจริง (model calibration) โดยใช้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรคไข้เลือดออก เช่น ข้อมูลความชุกของโรคไข้เลือดออก สายพันธุ์ต่าง ๆ (serotype) ที่มีความจำเพาะต่ออายุ และเมื่อปรับแบบจำลองให้เข้ากับบริบทของประเทศไทยแล้ว ทีมวิจัยจึงนำเข้าตัวแปร (model parameters) ในแบบจำลองเพื่อทำนาย (model projection) ให้ได้ผลลัพธ์จากในทั้งมาตรการที่สนใจและมาตรการเปรียบเทียบ ดังนั้น เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เหมาะสมสำหรับบริบทของประเทศไทย ทีมวิจัยต้องรวบรวมข้อมูลด้วยวิธีการที่หลากหลาย อันได้แก่ การวิเคราะห์ข้อมูลทุติยภูมิ และการทบทวนวรรณกรรมเพื่อให้ข้อมูลนำเข้าแบบจำลองมีความเป็นปัจจุบัน และทำให้การทำนายมีความสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยมากที่สุด

สำหรับกรอบการวิจัยสำหรับการศึกษานี้ (รูปที่ 1) นอกจากจะพิจารณาข้อมูลระดับวิทยาและข้อมูลทางคลินิกต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคไข้เลือดออกแล้ว การประเมินความคุ้มค่าของการใช้วัคซีนไข้เลือดออกยังต้องพิจารณาข้อมูลต้นทุนและผลประโยชน์ด้านสุขภาพ (health benefits) ด้วยเช่นกัน โดยจะเป็นการประมาณการต้นทุนของผู้ป่วยที่ได้รับมาตรการที่สนใจและมาตรการเปรียบเทียบ (เช่น การรักษาในปัจจุบัน เป็นต้น) ข้อมูลต้นทุนประกอบด้วยต้นทุนตรงทางการแพทย์ และต้นทุนที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ส่วนผลลัพธ์ที่สนใจ จะอยู่ในรูปแบบของปีสุขภาวะ (Quality-adjusted life years: QALYs) จากนั้นจึงหาค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) นอกจากนี้ การศึกษานี้จะทำการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis: BIA) เพื่อประมาณการงบประมาณที่ภาครัฐต้องจัดเตรียมหากต้องดำเนินการให้วัคซีนไข้เลือดออกแก่ประชากรเป้าหมายในบริบทของประเทศไทย



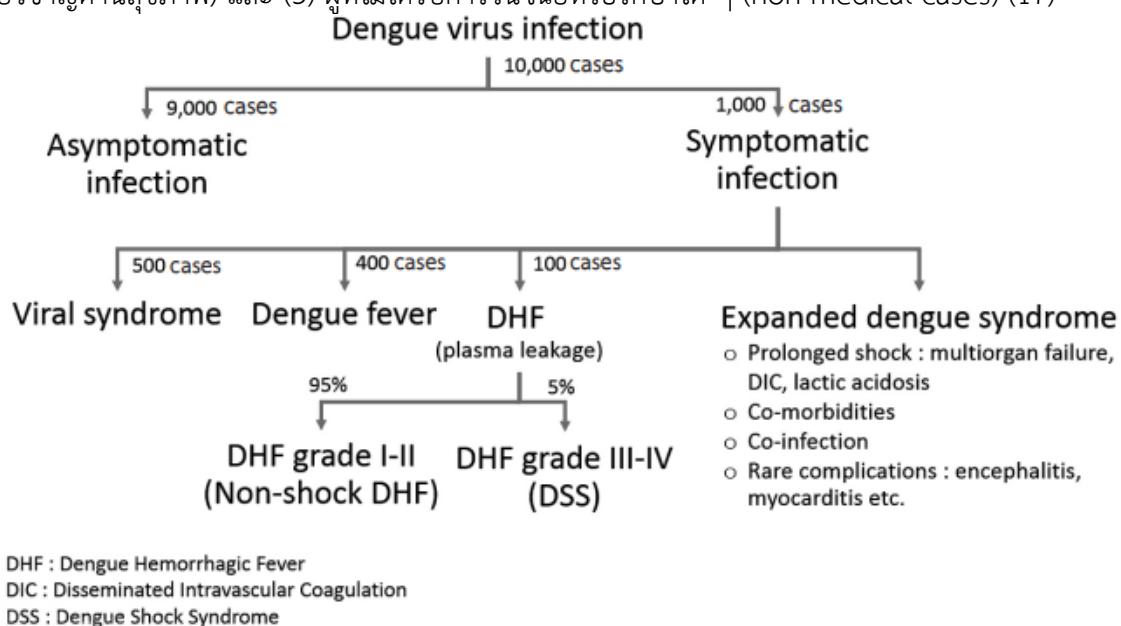
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

5. แนวคิด ทฤษฎี และสมมติฐานของการวิจัย (Concepts, theories, and assumptions of research)

โรคไข้เลือดออก เป็นโรคที่ติดเชื้อที่มีุงเป็นพาหะนำพาไวรัสในตระกูล Flaviviridae ไวรัสเดงกี (DENV) แพร่กระจายไปยังผู้ป่วย ผ่านการกัดของยุงลายตัวเมีย (Ae. aegypti, Ae. albopictus) ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยเชื้อไวรัสเดงกีนี้ ประกอบด้วย 4 สายพันธุ์ คือ DENV 1-4

โดยทั่วไปการติดเชื้อ DENV มักไม่แสดงอาการ (asymptomatic) แต่การติดเชื้ออาจทำให้เกิดโรคที่แสดงอาการหรือมีอาการที่รุนแรงได้ ตัวอย่างเช่น ไข้เดงกี (dengue fever: DF) ไข้เลือดออกเดงกี (dengue haemorrhagic fever: DHF) และกลุ่มอาการไข้เลือดออกช็อก (dengue shock syndrome: DSS) (รูปที่ 2) ผู้ป่วยที่เป็น DF อาจมีอาการแสดงที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ มีจุดเลือดออกขนาดเล็กบนผิวหนัง มีไข้สูง คลื่นไส้ อาเจียน และปวดกล้ามเนื้อและข้อ ขณะที่ผู้ป่วยที่เป็น DHF อาจพบระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว อาการช็อคและนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ส่วน DSS อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่อาจถึงแก่ชีวิตได้ เช่น ไข้สูงพร้อมกับภาวะตับโต หรือระบบไหลเวียนของของเหลวภายในร่างกายทั้งหมดล้มเหลว เป็นต้น นอกจากนี้ การติดเชื้อไข้เลือดออกยังส่งผลให้เกิดการพัฒนาแอนติบอดีต่อต้านการติดเชื้อซ้ำ (antibodies against reinfection) สำหรับ DENV serotype เดียวกัน และโดยทั่วไปจะก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันในระยะยาว (long lasting homotypic immunity) (15) อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อไวรัสเดงกีสายพันธุ์อื่นหลังจากการติดเชื้อครั้งก่อนหน้า (sequential infections หรือ post-primary infections) อาจก่อให้เกิดการเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อหรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง (antibody-dependent enhancement: ADE) ได้ โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อสูง (high transmission settings) (3, 16) ทั้งนี้ พบว่าการติดเชื้อทุติยภูมิ (secondary infections) นั้นมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่สูงขึ้นในการเกิดโรคไข้เลือดออกในรูปแบบที่รุนแรงที่รุนแรง เช่น อาการช็อค เลือดออกภายใน อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระเป็นเลือด หรือเสียชีวิต ซึ่งอาการเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการบริการการแพทย์ฉุกเฉิน

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาการติดเชื้อไข้เลือดออกด้วยยาต้านไวรัส แนวทางเวชปฏิบัติจึงแนะนำให้ใช้การดูแลแบบประคับประคอง การใช้ยาแก้ปวด การให้สารน้ำทดแทน และการนอนโดยดทำกิจกรรรมต่าง ๆ (bed rest) ซึ่งการรักษาต่าง ๆ เหล่านี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โดยไข้เลือดออกสามารถจัดกลุ่มได้เป็น (1) ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (2) การดูแลแบบผู้ป่วยนอก (ผู้ป่วยไปที่แผนกผู้ป่วยนอกหรือผู้ที่ปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญด้านสุขภาพ) และ (3) ผู้ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือรักษาใด ๆ (non-medical cases) (17)



รูปที่ 2 การติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออก

ข้อมูลการรับบริการทางการแพทย์จากฐานข้อมูลเบิกจ่ายของ สปสช. ระหว่าง พ.ศ. 2559-2564 พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อไข้เลือดออกรวม 373,814 ราย เป็นชาย 192,010 ราย (ร้อยละ 51) เมื่อพิจารณารหัสการวินิจฉัยหลัก (principal diagnosis) พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย DF (ICD-10TM: A90) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยติดเชื้อไข้เลือดออก (หน่วย: คน)

Diagnosis	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Dengue fever (DF) (ICD-10TM: A90)	43,708 (58%)	31,065 (61%)	56,621 (65%)	71,235 (66%)	35,583 (66%)	5,291 (68%)	243,503 (63%)
Dengue haemorrhagic fever (DHF) with shock (ICD-10TM: A910)	1,547 (2%)	1,014 (2%)	1,539 (2%)	1,413 (1%)	610 (1%)	131 (2%)	6,254 (2%)
DHF without shock (ICD-10TM: A911)	19,386 (26%)	10,722 (21%)	13,856 (16%)	16,752 (15%)	7,408 (14%)	973 (12%)	69,097 (18%)
DHF, unspecified (ICD-10TM: A919)	11,188 (15%)	7,731 (15%)	15,363 (18%)	19,333 (18%)	10,395 (19%)	1,418 (18%)	65,428 (17%)
รวม	75,829	50,532	87,379	108,733	53,996	7,813	384,282

จากข้อมูลดังกล่าว ค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 18 (SD 16), 19 (SD 16), 20 (SD 15) and 21 (SD 16) ปี สำหรับ DF, DHF with shock, DHF without shock and DHF unspecified ตามลำดับ ส่วนวันนอน (length of stay: LOS) มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ 3 วัน (SD 2) ในเกือบทุกๆ อาการ ยกเว้น DHF with shock ซึ่งมี LOS 4 วัน (SD 2) เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยในแต่ละเขตสุขภาพ ผลการวิเคราะห์พบว่า ภาคใต้ (เขตสุขภาพ 12 และ 11) และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (เขตสุขภาพ 9) มีจำนวนผู้ป่วย DF, DHF with shock and DHF, unspecified สูงที่สุด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละเขตสุขภาพ

เขตสุขภาพ	DF	DHF with shock	DHF without shock	DHF, unspecified
1	12,330 (5%)	307 (5%)	3,587 (5%)	4,833 (7%)
2	11,658 (5%)	340 (5%)	4,666 (7%)	2,775 (4%)
3	8,874 (4%)	193 (3%)	1,411 (2%)	2,308 (4%)
4	12,821 (5%)	300 (5%)	1,691 (2%)	6,379 (10%)
5	18,026 (7%)	440 (7%)	4,719 (7%)	3,909 (6%)
6	17,455 (7%)	308 (5%)	3,979 (6%)	3,248 (5%)
7	19,112 (8%)	604 (10%)	5,195 (8%)	3,173 (5%)
8	16,708 (7%)	435 (7%)	3,446 (5%)	4,018 (6%)

9	29,493 (12%)	610 (10%)	6,983 (10%)	8,808 (13%)
10	15,169 (6%)	387 (6%)	4,232 (6%)	2,418 (4%)
11	35,297 (14%)	740 (12%)	4,530 (7%)	6,707 (10%)
12	38,170 (16%)	1,381 (22%)	22,789 (33%)	15,741 (24%)
13	8,390 (3%)	209 (3%)	1,869 (3%)	1,111 (2%)
รวม	243,503	6,254	69,097	65,428

วัคซีนไขเลือดออกและความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ (Dengue vaccines and risk to seronegative individuals)

การใช้เลือกใช้วัคซีนไขเลือดออกที่มีประสิทธิผลที่ดีจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดมาตรการในการป้องกันการติดเชื้อไขเลือดออกที่มีประสิทธิภาพสูงสุด วัคซีนไขเลือดออกชนิดแรกมีชื่อว่า Dengvaxia® (live, attenuated chimeric yellow fever-dengue, tetravalent dengue vaccine: CYD-TDV) ได้รับใบอนุญาตจำหน่ายครั้งแรกใน พ.ศ. 2558 และปัจจุบันได้รับใบอนุญาตในหลายประเทศสำหรับผู้มีอายุ 9-45 ปี (3, 4)

ในการศึกษาที่เป็น phase III randomised observer-masked, placebo-controlled trial ของวัคซีน Dengvaxia® ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิศักร์ (efficacy) โดยรวมของวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อเดงกีที่แสดงอาการ (overall vaccine efficacies against symptomatic virologically confirmed dengue) สูงถึงร้อยละ 56.5 (95% CI: 43.8–66.4) ในเด็กอายุ 2-14 ปี และร้อยละ 60.8 (95% CI: 52.0–68.0) ในเด็กอายุ 9-16 ปี ทั้งนี้ ประสิทธิภาพอาจแตกต่างกันตาม serotype และประวัติการติดเชื้อไวรัส (prior exposure)

Dengvaxia® ควรฉีดทั้งหมด 3 เข็มที่เดือนที่ 0, 6 และ 12 เดือน จากผลการการศึกษาแบบ phase III randomised control trial (phase III RCT) พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพสูงสุดในการต้าน DENV-4 (ร้อยละ 76.9; 95% CI: 69.5-82.6) และต่ำที่สุดในการต้าน DENV-2 (ร้อยละ 43.0; 95% CI: 29.4-53.9)

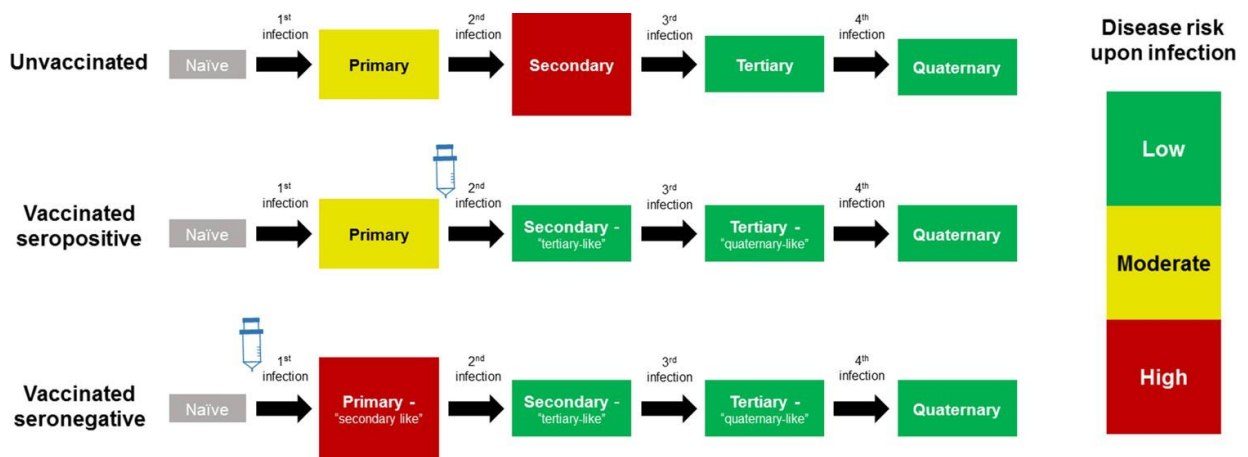
ในปี พ.ศ. พ.ศ. 2558 (18) ผลการศึกษาในปีแรกจากการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว (long-term follow up) กลับพบว่าถึงแม้ว่าวัคซีนแสดงให้เห็นว่ายังคงมีประโยชน์โดยรวม แต่จำนวนผู้ป่วยเด็กในกลุ่มอายุ 2-5 ปีที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมีมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (19) และแสดงให้เห็นในภายหลังว่า

วัคซีนอาจก่อให้เกิดภาวะคล้ายผู้ป่วยติดเชื้อที่ไม่มีอาการ (silent infection) โดยวัคซีนอาจทำหน้าที่สร้างกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้กับผู้รับวัคซีน (13, 14) ดังนั้น เด็กที่ไม่เคยมีประวัติการติดเชื้อ (seronegative) ซึ่งโดยปกติหากติดเชื้อตามธรรมชาติครั้งแรกและมีความเสี่ยงต่ำในการติดเชื้ออาจประสบภาวะคล้ายกับการติดเชื้อทุติยภูมิ ('secondary-like' infection) ซึ่งมีแนวโน้มจะเป็นแสดงอาการทางคลินิกที่ชัดเจนมากกว่า (รูปที่ 3) ในทางกลับกัน เด็กที่มีการติดเชื้อตามธรรมชาติมาก่อน (single prior natural infection) จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคน้อยกว่าเมื่อได้รับเชื้อไขเลือดออกหลังการฉีดวัคซีน (รูปที่3) ด้วยเหตุนี้ WHO จึงแนะนำว่าไม่ควรฉีด Dengvaxia® แก่บุคคลที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสเดงกีมาก่อน (20)

วัคซีนไขเลือดออกชนิดที่สอง คือ วัคซีนสี่สายพันธุ์ชนิดใหม่ Qdenga® (live-attenuated quadrivalent dengue vaccine: TAK-003) ได้รับการอนุมัติให้ใช้ประเทศในอินโดนีเซีย บราซิล และสหภาพยุโรป (3, 5) ขนาดการใช้ที่แนะนำ คือ วัคซีน 2 โดส ฉีดห่างกัน 3 เดือน คือ เดือนที่ 0 และ 3 มีข้อมูลประสิทธิศักร์ต้าน DENV ได้ทั้ง 4 สายพันธุ์ในเด็กอายุ 4-16 ปีที่มีประวัติการติดเชื้อมาก่อนในประเทศที่มีการระบาด (endemic countries) และสามารถป้องกัน serotypes 1 และ 2 ในเด็กที่มีไม่เคยติดเชื้อมาก่อน

การศึกษา โดย Rivera และคณะ (2021) ซึ่งเป็นการติดตามข้อมูล 3-year efficacy และความปลอดภัยของ Qdenga® ใน 8 ประเทศที่มีการระบาด เปรียบเทียบระหว่างผู้ได้รับวัคซีนกับ placebo ผลการศึกษา พบว่า

วัคซีนสามารถป้องกันโรคไข้เลือดออก (virologically confirmed disease: VCD) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 61 (95% CI 56–66) และป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก (hospitalised VCD) ได้สูงถึงร้อยละ 84 (95% CI 78–89) นอกจากนี้ วัคซีนยังสามารถป้องกัน VCD และ hospitalised VCD ที่เกิดจาก DENV serotypes ทั้งสี่สายพันธุ์ โดยสามารถป้องกัน DENV2 ได้สูงสุด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากภูมิคุ้มกันอาจลดลงได้ ภายหลังจากได้รับวัคซีน (waning) การศึกษานี้ พบว่า วัคซีนไม่สามารถป้องกัน DENV ไปตลอดชีวิต เนื่องจากพบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อ VCD ลดลงเหลือร้อยละ 44.7 (95% CI: 32.5–54.7) แม้ว่าจะยังสามารถป้องกันการนอนโรงพยาบาลได้ในช่วงหลังปีที่สามหลังจากได้รับฉีดวัคซีน (efficacy against hospitalised VCD ร้อยละ 70.8, 95% CI: 49.6–83.0) รวมทั้ง อาจมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของ VCD ที่เกิดจาก DENV3 และ DENV4 ในกลุ่ม seronegative



รูปที่ 3 กลไกการทำงานของวัคซีน Qdenga® (21)

คำแนะนำจาก WHO ต่อวัคซีนทั้งสองชนิด

Dengvaxia® (20)

- สำหรับประเทศที่พิจารณาให้วัคซีนไข้เลือดออกเป็นส่วนหนึ่งของโครงการควบคุมไข้เลือดออก ควรมีมาตรการการคัดกรองก่อนการฉีดวัคซีนไข้เลือดออก โดยจำกัดการฉีดวัคซีนเฉพาะผู้ที่ติดเชื้อไข้เลือดออก (seropositive persons) เท่านั้น
- ควรใช้วัคซีนภายในช่วงอายุ 9-45 ปี ควรกำหนดอายุเป้าหมายจากอายุที่พบอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกรุนแรงสูงสุด ซึ่งอาจพิจารณาตรวจสอบข้อมูลกลุ่มอายุที่เหมาะสมได้จากข้อมูลการให้บริการทางการแพทย์ระดับประเทศหรือระดับเขต (national and subnational routine hospital data)
- ในกรณีที่ไม่ใช่ข้อมูลเกี่ยวกับ efficacy และความปลอดภัยของวัคซีนที่ฉีดน้อยกว่า 3 โดส แนะนำให้ใช้ Dengvaxia® โดยให้ฉีด 3 โดส แต่ละครั้งห่างกัน 6 เดือน

Qdenga®: WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (22) แนะนำดังนี้

- ควรพิจารณาการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกในพื้นที่ที่มีภาระโรคไข้เลือดออกสูงและมีอุบัติการณ์การแพร่เชื้อสูง (high transmission intensity) เพื่อเพิ่มระดับการป้องกันทางด้านสาธารณสุขให้สูงที่สุด และลดความเสี่ยงใด ๆ ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อไข้เลือดออก (seronegative persons)
- แนะนำให้ฉีดวัคซีนในเด็กอายุ 6-16 ปี และควรฉีดวัคซีนประมาณ 1-2 ปีก่อนถึงช่วงอายุที่พบอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับไข้เลือดออกที่สูงที่สุด (age-specific peak incidence of

dengue-related hospitalisations) โดยฉีดวัคซีนจำนวน 2 โดส ระยะห่างระหว่างโดส คือ ทุก 3 เดือน

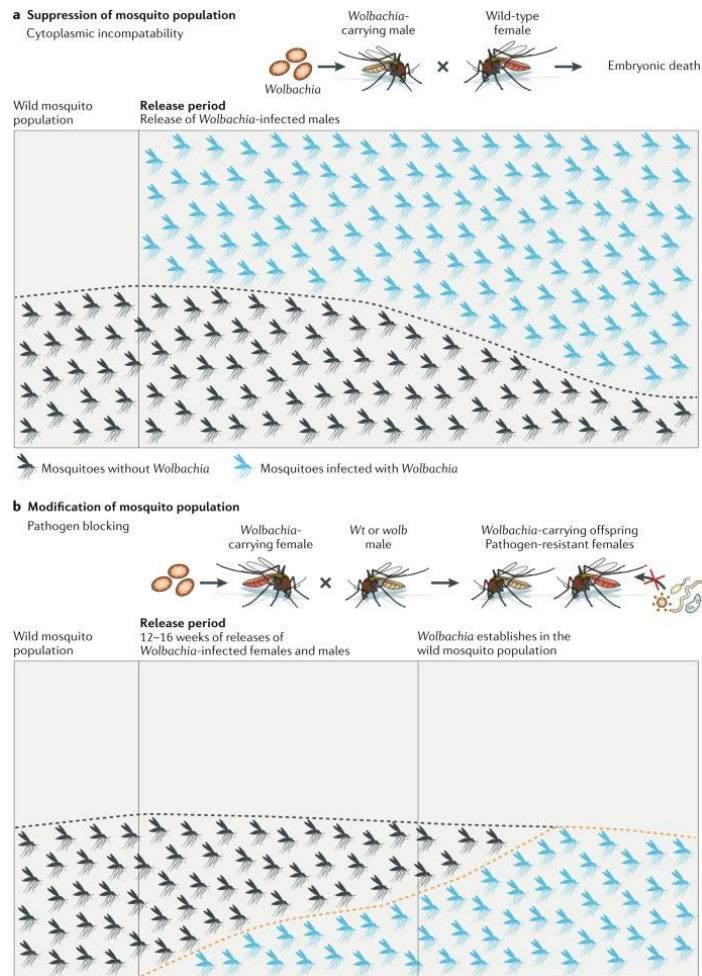
- ควรดำเนินมาตรการการใช้วัคซีนร่วมกับมาตรการการสื่อสารที่มีการวางแผนมาอย่างดี (well-designed communication strategy) ร่วมกับการมีส่วนร่วมของชุมชน (community engagement)
- ไม่แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองก่อนการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกสำหรับผู้ที่มีผลบวกต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกี เนื่องจากอาจส่งผลทำให้ผลกระทบด้านสาธารณสุขลดลง (reduction in the public health impact) ในขณะที่ต้นทุนการฉีดวัคซีนที่เพิ่มขึ้น

ขณะนี้ WHO กำลังพิจารณาคำแนะนำของ SAGE และกำลังปรับปรุงข้อเสนอแนะต่อการวัคซีนไข้เลือดออก เพื่อรวมแนวทางเกี่ยวกับการใช้ Qdenga® ในโครงการฉีดวัคซีนให้กับประชาชน

เทคโนโลยียุงติดเชื้อ *Wolbachia* (*Wolbachia*-based interventions)

มาตรการที่ควรใช้ร่วมกับการฉีดวัคซีน คือ มาตรการป้องกันการระบาดของไข้เลือดออก โดยทั่วไป มาตรการป้องกันมาตรฐานในปัจจุบันประกอบด้วย การให้ความรู้แก่ประชาชน การเฝ้าระวังโรค โปรแกรมการควบคุมยุงลายรวมถึงการควบคุมพาหะนำโรค การกำจัดแหล่งที่อยู่อาศัยของลูกน้ำ การใช้สารเคมีที่ใช้ฆ่าหรือทำลายแมลง อย่างไรก็ตาม มาตรการเหล่านี้อาจให้ผลลัพธ์ในควบคุมการระบาดของได้อย่างจำกัด และการแพร่กระจาย DENV ยังคงมีอยู่ในระดับสูง เนื่องจากมีหลักฐานว่าโครงการการควบคุมพาหะนำโรคอาจส่งผลกระทบต่อภาระโรคไข้เลือดออกได้อย่างจำกัด (21) และให้ผลลัพธ์ที่ไม่ยั่งยืนหรือไม่มีประสิทธิผลในระยะยาว (23) มาตรการใหม่ที่มีการดำเนินการ คือ การใช้นวัตกรรมยุงติดเชื้อ *Wolbachia* (*Wolbachia*-infected mosquitoes) (24, 25) ประกอบด้วย มาตรการการปล่อยยุงติดเชื้อ *Wolbachia* ทดแทนประชากรยุงเดิม (replacement-based) หรือการลดจำนวนยุงลาย (suppression-based) (รูปที่ 4) โดย replacement-based เป็นมาตรการที่ยุงติดเชื้อ *Wolbachia* จะทยอยผลิตประชากรยุงที่มีโอกาสแพร่เชื้อ DENV ต่ำส่งผลให้อัตราการแพร่เชื้อในระยะยาวลดลง สำหรับมาตรการ suppression-based นั้น ยุงติดเชื้อ *Wolbachia* จะถูกนำมาใช้เพื่อลดจำนวนประชากรยุงที่มีอยู่โดยการปล่อยเฉพาะยุงติดเชื้อ *Wolbachia* ตัวผู้เท่านั้น

นอกจากนี้ World Mosquito Program ได้ริเริ่มที่จะนำมาตรการ replacement-based ไปใช้โดยร่วมมือกับรัฐบาลและชุมชนต่างๆต่าง ๆ ใน 11 ประเทศ ตั้งแต่ปี พ.ศ. พ.ศ. 2554 นำไปสู่ความสำเร็จในการกระจายยุง *Aedes aegypti* ที่ติดเชื้อ *Wolbachia* สายพันธุ์ท้องถิ่น wMel ในเมืองขนาดกลาง (mid-sized cities) (26) นอกจากนี้ สาธารณรัฐประชาชนจีน สิงคโปร์ และสหรัฐอเมริกา (27-29) ได้มีการใช้มาตรการ suppression-based ณ ปัจจุบัน เนื่องจากเล็งเห็นว่ามาตรการดังกล่าวมีความเข้ากันกับมาตรการที่ดำเนินการอยู่ในปัจจุบันและคาดการณ์ว่าจะลดจำนวนประชากรยุงพาหะได้จำนวนมากและส่งผลกระทบต่อเนื่องในระยะยาว อย่างไรก็ตาม มีข้อสังเกตว่าการปล่อยยุงติดเชื้อ *Wolbachia* อาจจำเป็นต้องใช้แรงงานเป็นจำนวนมาก (30) สำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในปัจจุบันสำหรับนวัตกรรม *Wolbachia*-based นั้น ผลการศึกษาพบว่ามาตรการดังกล่าวมีคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อนำนวัตกรรมไปปรับใช้ในเมืองขนาดใหญ่ (31) ดังนั้น การศึกษาที่จะดำเนินการในครั้งนี จะเน้นการวิเคราะห์โดยยึดมาตรการ replacement-based เป็นหลัก



รูปที่ 4 มาตรการควบคุมทางชีวภาพ (biocontrol strategies) ในการใช้ *Wolbachia*-infected mosquitoes (รูปโดย Flores et al. (32))

(a) suppression-based, (b) replacement-based

การทบทวนการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ผ่านมา (Past economic evaluations)

ในช่วงไม่กี่ทศวรรษที่ผ่านมา การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์กลายเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในการสนับสนุนการตัดสินใจเชิงนโยบายเพื่อการจัดสรรทรัพยากร ความสามารถและความเป็นไปได้ของบริการด้านสุขภาพ และความพร้อมด้านเงินทุนทั่วทั้งระบบสุขภาพในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทยด้วย (33) การศึกษาโดย Shepard และคณะ ((2013) (34)) ทำการศึกษาเพื่อประเมินภาระทางเศรษฐกิจและภาระโรค (economic and disease burden) ในโรคไข้เลือดออกใน 12 ประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (SEA) รวมทั้งประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. พ.ศ. 2538 ถึง พ.ศ. 2555 พบว่าภาระทางเศรษฐกิจอยู่ที่ 32,300 ล้านบาทต่อปี (950 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี) หรือเทียบเท่ากับ 56 บาทต่อคน (1.65 ดอลลาร์สหรัฐต่อคน) และจำนวน DALY ต่อปีคือ 372 (210–520) DALY ต่อประชากรล้านคน อย่างไรก็ตาม ตัวเลขดังกล่าวยังไม่รวมค่าใช้จ่ายต่างๆ เช่น การป้องกันและการควบคุมพาหะนำโรค และผลที่ตามมาในระยะยาวของโรคไข้เลือดออก

นอกจากนี้ จากความก้าวหน้าของนวัตกรรมวัคซีน โดยเฉพาะวัคซีน Dengvaxia[®] ที่กล่าวมาข้างต้น ผลการศึกษากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของวัคซีนไข้เลือดออก เผยให้เห็นว่าการศึกษาส่วนใหญ่ (13 การศึกษา) ใช้สมมติฐานต่อประสิทธิภาพของวัคซีนประมาณร้อยละ 30-95 และความครอบคลุมการรับวัคซีน (coverage) ร้อยละ 30-100 การศึกษาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 62) ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้แบบจำลองพลวัต อย่างไรก็ตาม มี 5 การศึกษาเท่านั้นที่พิจารณาถึงประสิทธิภาพ

ที่แตกต่างกันตามซีโรโทป์ของไวรัสไข้เลือดออก หรือผล ADE ที่เกิดจากวัคซีน ในขณะที่มีเพียง 1 การศึกษาเท่านั้นที่ปรับให้ภูมิคุ้มกันจากวัคซีนลดลง นอกจากนี้ 7 การศึกษายังพิจารณาใช้ปัจจัยการขยายตัว (expansion factor :EF) เพื่อปรับข้อมูลสำหรับการรายงานที่ต่ำกว่าเกณฑ์ในระบบเฝ้าระวัง ในด้านการวิเคราะห์ต้นทุน ต้นทุนทางตรงส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับต้นทุนของโครงการฉีดวัคซีนโดยใช้แหล่งข้อมูลต้นทุนในประเทศ 10 การศึกษา พิจารณาถึงต้นทุนทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียผลิตภาพของผู้ป่วย (productivity loss) และครอบครัวและการหยุดเรียน ทุกการศึกษาทั้งหมดวัดผลการศึกษาในรูปแบบของ DALY การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบนี้บ่งชี้ว่าควรดำเนินการศึกษาความคุ้มค่าเพิ่มเติมโดยใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาและข้อมูลต้นทุนในประเทศอย่างไรก็ตาม สามารถประยุกต์ใช้ประสิทธิภาพวัคซีนจากการ RCT ได้

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบอีกการศึกษาหนึ่งที่รวบรวมผลการศึกษาในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในช่วงปี พ.ศ. พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2560 (10) จากทั้งหมด 9 การศึกษา 7 ประเทศ (3 การศึกษาใช้ข้อมูลจากประเทศไทย (11, 12) รายงานว่า การศึกษาส่วนใหญ่พิจารณาการใช้ สูตรการให้วัคซีน Dengvaxia® 3 โดส โดยมีกลุ่มอายุเป้าหมายแตกต่างกันไปตั้งแต่อายุ 6 ปี จนถึงอายุมากกว่า 9 ปี มีเพียง 3 การศึกษาเท่านั้นที่รายงานประเภทของแบบจำลองในการศึกษา อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเสนอว่า แม้ว่าสมมติฐานและตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลพื้นฐานที่เกี่ยวข้อง (natural history) และนิเวศวิทยาของโรคไข้เลือดออก (ecology of dengue) มีความแตกต่างกันในการศึกษาเหล่านี้ แต่สรุปว่าวัคซีนไข้เลือดออกอาจมีความคุ้มค่าในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในบริบทเฉพาะ แม้ว่าการศึกษาเหล่านี้มีความแตกต่างกันสูง (high heterogeneity) ก็ตาม

6. วิธีการดำเนินงาน

6.1. รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของการให้วัคซีนป้องกันโรคเดงกี เปรียบเทียบกับการไม่มีวัคซีนในเด็กอายุ 4-16 ปี โดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์แบบพลวัต (dynamic mathematical model) ของการแพร่เชื้อไข้เลือดออก ซึ่งจะทำการวิเคราะห์ต้นทุนส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาพ (quality-adjusted life year; QALY) และการศึกษานี้จะดำเนินการตามคำแนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ โดยแบบจำลองดังกล่าวจะรวมถึงมาตรการใช้ยุงลายที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia ด้วย ซึ่งมาตรการดังกล่าวถือได้ว่าเป็นมาตรการใหม่และยังไม่มีดำเนินการในประเทศไทย ดังนั้น เพื่อให้การศึกษามีความครอบคลุมมาตรฐานต่าง ๆ ในทุก ๆ ด้าน จึงจำเป็นต้องทำความร่วมมือในการดำเนินการวิจัยกับผู้เชี่ยวชาญมหาวิทยาลัย ซึ่งมีประสบการณ์และมีความเชี่ยวชาญในการสร้างแบบจำลองพลวัตของโรคติดเชื้อซึ่งรวมถึงเชื้อไข้เลือดออกด้วยเช่นกัน

ดังที่ได้กล่าวข้างต้น ทีมวิจัยมีความเห็นว่าแบบจำลองทางคณิตศาสตร์แบบไดนามิกมีความเหมาะสมมากที่สุดที่จะสะท้อนการดำเนินของโรคและการแพร่เชื้อไข้เลือดออก โดยจะใช้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไข้เลือดออกของประเทศไทยในการดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูล ตัวอย่างเช่น อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไข้เลือดออกแบบไม่แสดงอาการและแสดงอาการซึ่งจะสะท้อนให้เห็นสถานการณ์จริงของผลกระทบของโปรแกรมการฉีดวัคซีนในบริบทของประเทศไทย ทั้งนี้ ทีมวิจัย HITAP เล็งเห็นว่าผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ด้านโรคติดเชื้อ ด้านการออกแบบและวิเคราะห์โรคติดเชื้อด้วยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์แบบไดนามิกมีความจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้ผลการศึกษามีความถูกต้อง ดังนั้น ผู้เชี่ยวชาญจากหน่วยงาน MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London, สหราชอาณาจักร มีประสบการณ์การใช้แบบจำลองคณิตศาสตร์คาดการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อต่าง ๆ มีคุณสมบัติที่ครบถ้วน เหมาะสมเป็นอย่างยิ่งที่จะช่วยดำเนินงานวิจัยนี้ ตัวอย่างงานวิจัยของทีมผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่

การศึกษาโรคเชื้อไข้เลือดออกในประเทศเวียดนาม แบบจำลองการศึกษาวัคซีนไข้เลือดออกและมาตรการใช้ยุงลายที่ติดเชื้อแบคทีเรีย Wolbachia โดยทีมผู้เชี่ยวชาญจากสหราชอาณาจักรจะช่วยในการดำเนินการด้านวิเคราะห์โรคไข้เลือดออกด้วยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ซึ่งรวมการพัฒนาแบบจำลองที่เหมาะสมกับบริบทไทย การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองและผลลัพธ์ โดยทีมวิจัย HITAP จะเป็นผู้สืบค้นข้อมูลของประเทศไทยที่จำเป็นต้องใช้สำหรับการวิเคราะห์ในแบบจำลอง ร่วมพัฒนาแบบจำลอง ตรวจสอบ parameters ตรวจสอบผลการศึกษา รวมทั้งข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพื่อให้เป็นไปตามแนวทางการดำเนินโรคและสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย รวมไปถึงข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย policy brief และบทความสำหรับการตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ

6.2. ประชากรเป้าหมาย

ประชากรไทย อายุ 6-16 ปี

6.3. มุมมองการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จะใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ จะรวมถึงต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ส่วนการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระงบประมาณจะใช้มุมมองของรัฐบาล (government perspective) ดังนั้น ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์เท่านั้น (35)

6.4. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

6.4.1. ภาพรวมของแบบจำลอง (Model Overview)

การศึกษานี้จะใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์แบบพลวัตของโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี (dengue virus) ที่มีการเผยแพร่ในระดับนานาชาติ โดย Ferguson และคณะ (2016) ซึ่งเป็นการศึกษาการใช้วัคซีน Dengvaxia® ในการป้องกันโรคไข้เลือดออก โดยรวม compartments ในส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ผ่านยุงลาย (human compartments) และ compartments ของพาหะยุงลาย (vector compartments) ซึ่งประยุกต์จากแบบจำลอง Ross-Macdonald โดยแบบจำลองนี้ได้รับการพิจารณาแล้วว่ามีความแม่นยำที่สมเหตุสมผลจากหลาย ๆ การศึกษา เนื่องจากมีทั้งส่วนที่เป็นระยะตัวอ่อนและระยะยุงตัวเต็มวัย (larvae and adult mosquito stages) สมการสำหรับแบบจำลองพลวัตที่ใช้ในการศึกษาแสดงในรูปที่ 5

ตัวแบบจำลองจะถูกปรับด้วยอายุของประชากรเป้าหมายให้สอดคล้องกับข้อมูลประชากรศาสตร์ของประเทศไทย โดยจะวิเคราะห์แยกสำหรับประชากรที่ได้รับวัคซีนและไม่ได้รับการฉีดวัคซีนแบ่งเป็นตามกลุ่มอายุและภาวะการติดเชื้อไข้เลือดออก (serostatus) ณ เวลาที่ฉีดวัคซีน รวมไปถึงการคาดการณ์ตัวแปรอุปติการณโดยจะเป็นการอ้างอิงงานวิจัยที่ประมาณการการแพร่กระจายของโรคติดเชื้อในหลากหลายพื้นที่ทั่วโลก ซึ่งจะสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับการคาดการณ์ถึงความรุนแรงในการแพร่ของเชื้อไวรัสเดงกี (force of infection: FOI) ในสภาพแวดล้อมของประเทศไทยโดยเฉพาะ และหากมีข้อมูลที่ถูกต้อง และเพียงพอต่อการวิเคราะห์อาจสามารถวิเคราะห์ในแต่ละพื้นที่ของประเทศไทยได้ เช่น ในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของโรคเดงกีสูง เป็นต้น

$$\begin{aligned}
\text{(a)} \quad \frac{\partial S_{\Theta}^v}{\partial t} + \frac{\partial S_{\Theta}^v}{\partial a} &= p_V(t)\delta(a - A_V)[\delta_{v,1}S_{\Theta}^0 - \delta_{v,0}S_{\Theta}^v] \\
&\quad - \sum_i \Lambda_i(t)f_v(a - A_V)S_{\Theta}^v - \mu(a)S_{\Theta}^v \\
\frac{\partial S_{\Theta}^v}{\partial t} + \frac{\partial S_{\Theta}^v}{\partial a} &= \sigma R_{\Theta}^v + p_V(t)\delta(a - A_V)[\delta_{v,2}S_{\Theta}^0 - \delta_{v,0}S_{\Theta}^v] \\
&\quad - \sum_{i \in \Theta} \Lambda_i(t)f_v(a - A_V)S_{\Theta}^v - \mu(a)S_{\Theta}^v \\
\frac{\partial R_{\Theta}^v}{\partial t} + \frac{\partial R_{\Theta}^v}{\partial a} &= p_V(t)\delta(a - A_V)[\delta_{v,2}R_{\Theta}^0 - \delta_{v,0}R_{\Theta}^v] \\
&\quad + \sum_{i \in \Theta} \Lambda_i(t)f_v(a - A_V)S_{\Theta}^v/i - [\sigma + \mu(a)]R_{\Theta}^v \\
\text{(b)} \quad \frac{dL}{dt} &= bM - \alpha L - \omega L[1 + L/K(t)] \\
\frac{dA}{dt} &= \alpha L - \sum_i \Psi_i A - \epsilon A \\
\frac{dH_i^j}{dt} &= \delta_{1,j}\Psi_i A + 4\eta(1 - \delta_{1,j})H_i^{j-1} - (4\eta + \epsilon)H_i^j \quad \text{for } 1 \leq j \leq 4 \\
\frac{dY_i}{dt} &= 4\eta H_i^4 - \epsilon Y_i
\end{aligned}$$

รูปที่ 5 สมการสำหรับแบบจำลองพลวัตที่ใช้ในการศึกษา

(a) สมการที่เกี่ยวข้องกับพลวัตของโรคในมนุษย์ (b) สมการที่เกี่ยวข้องกับพลวัตของโรคในยุง

นอกจากนี้ หากมีข้อมูลเพียงพอ การศึกษานี้คาดว่าจะดำเนินการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ โดยประมาณการจากแบบจำลองเพื่อหาจำนวนผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมไม่แสวงหาการดูแลสุขภาพอย่างเป็นทางการ (ไม่ทำอะไร หรืออาจรับบริการนอกสถานพยาบาล) ผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล (ผู้ป่วยใน) ได้ ซึ่งข้อมูลที่ต้องการนำเข้าแบบจำลองนั้น ทีมวิจัยจะทำการทบทวนวรรณกรรม ข้อมูลประชากรศาสตร์ และ/หรือข้อมูลจากการสำรวจทางด้านสุขภาพ (demographic and health surveys) หรือข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้บริการด้านสุขภาพหรือพฤติกรรมการแสวงหาบริการสุขภาพ (health seeking behaviours) ที่เกี่ยวข้องกับไข้เลือดออกที่มีอยู่ในปัจจุบันของประเทศไทย

6.4.2. การตรวจสอบแบบจำลอง (Model validation)

การตรวจสอบดำเนินการโดยการประมาณการ force of infection ตามโครงสร้างอายุประชากร จากรายงานที่มีในประเทศไทย เช่น รายงานการเฝ้าระวังโรคระบาดวิทยา (รง.506) กระทรวงสาธารณสุข จากนั้น นำมาเปรียบเทียบกับ force of infection ที่ใช้ในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

6.4.3. มาตรการที่สนใจ/เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน

การศึกษานี้จะเปรียบเทียบผลกระทบระยะยาว (long-term impact) และต้นทุนของไข้วัคซีน ไข้เลือดออก Qdenga® และมาตรการยุง Wolbachia ในบริบทของประเทศไทย

วัตถุประสงค์ที่ 1:

ทีมวิจัยจะพิจารณาว่าเป็นโครงการฉีดวัคซีนในทั่วทุกพื้นที่ของประเทศไทย (universal vaccination program) โดยถือว่าการวิเคราะห์กรณีฐาน (base case analysis) สอดคล้องกับ

นโยบายโครงการขยายการสร้างภูมิคุ้มกัน (Expanded Programme on Immunization: EPI) ของประเทศไทย ซึ่งบูรณาการในสถานพยาบาลทุกแห่งทั่วประเทศ เช่น หน่วยบริการปฐมภูมิ (primary care units) เป็นต้น และเมื่อพิจารณาสถานการณ์การฉีดวัคซีนที่ผ่านมา ทีมวิจัยพิจารณาข้อมูล ดังนี้

การฉีดวัคซีนไข้เลือดออก Qdenga® จำนวน 2 ครั้ง โดยมุ่งเป้าไปที่กลุ่มเด็กอายุ 6 ปี ผ่านโปรแกรมการฉีดวัคซีนในโรงเรียนโดยมีความครอบคลุมร้อยละ 80 จากข้อเสนอแนะสำหรับการยืนยันการติดเชื้อไข้เลือดออกในครั้งก่อนหน้า (36) ทีมวิจัยตั้งสมมุติฐานว่า ในประเทศไทยมีการรณรงค์คัดกรองในโรงเรียนก่อนการฉีดวัคซีนไข้เลือดออก สำหรับการทดสอบวินิจฉัยภาวะติดเชื้อโดยการพบผลบวกทางซีรัมวิทยา (seropositivity) ทีมวิจัยตั้งสมมุติฐานว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 89.6 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 94.7 ทั้งนี้ ทีมวิจัยจะพิจารณาผลกระทบของการไม่มีโปรแกรมการคัดกรอง (no screening campaign) ในส่วนของการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

อย่างไรก็ดี เนื่องจากคุณสมบัติของวัคซีนไข้เลือดออกเหล่านี้และความเสี่ยงต่อประชากรกลุ่มที่ไม่เคยติดเชื้อและไม่เคยมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเดงกี (dengue seronegative) ทีมวิจัยพิจารณาสร้าง scenarios ที่กำหนดเป้าหมายการฉีดวัคซีนไปยังพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์สูงในประเทศไทยด้วยเช่นกัน

วัตถุประสงค์ที่ 2:

วิเคราะห์เฉพาะวัคซีนไข้เลือดออก Qdenga® และหาอายุที่เหมาะสมที่ควรได้รับการฉีดวัคซีน (optimum age of vaccination) ในบริบทของประเทศไทย

วัตถุประสงค์ที่ 3:

วิเคราะห์สถานการณ์เพิ่มเติม โดยการคาดการณ์ต้นทุนและผลกระทบด้านสุขภาพในระยะยาว (long-term health impact) ของการใช้มาตรการยุง Wolbachia (กลยุทธ์การแทนที่) โดยเน้นไปที่พื้นที่ที่มีอุบัติการณ์สูง (high-burden cities in Thailand) ไม่ว่าจะฉีดหรือไม่มีโครงการให้วัคซีนไข้เลือดออกในระดับประเทศหรือไม่ (national dengue vaccination programme) คาดการณ์ว่าจะคัดเลือกประมาณ 10-15 จังหวัด โดยอ้างอิงจำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีการรายงานในระดับประเทศ ซึ่งจะช่วยให้สามารถนำไปวิเคราะห์และเปรียบเทียบผลกระทบและความคุ้มค่าของโปรแกรมการให้วัคซีนไข้เลือดออกที่คาดการณ์ไว้จากแบบจำลอง รวมทั้งการประเมินความคุ้มค่าหากมีโปรแกรมการให้วัคซีนไข้เลือดออกในระยะยาวซึ่งอาจได้รับอิทธิพลจากการใช้ยุง Wolbachia

สำหรับมาตรการที่ใช้ Wolbachia (กลยุทธ์การแทนที่) กำหนดเป้าหมายไปที่พื้นที่ที่มีภาระโรคสูง ทั้งที่มีและไม่มีโครงการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกระดับชาติ ซึ่งจะช่วยให้สามารถเปรียบเทียบผลกระทบที่คาดการณ์ไว้และความคุ้มค่าของการให้วัคซีนไข้เลือดออก รวมถึงการประเมินความคุ้มค่าหากมีโปรแกรมการให้วัคซีนไข้เลือดออกในระยะยาวซึ่งอาจได้รับอิทธิพลจากการใช้ยุง Wolbachia ด้วยเช่นกัน

วัตถุประสงค์ที่ 4:

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis: BIA) เพื่อประมาณการงบประมาณที่รัฐต้องเตรียมสำหรับการดำเนินโครงการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกระดับชาติระหว่างการใช้วัคซีนไข้เลือดออก Qdenga® และการรักษาในปัจจุบัน (usual care) (37)

6.5. วิธีการเก็บข้อมูล

ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ (Demographic data) และข้อมูลประมาณการระบาดของโรค

ข้อมูลที่จะใช้ในแบบจำลองพลวัตนี้จะถูกปรับให้เข้ากับโครงสร้างอายุของประชากรไทยโดยการประยุกต์ใช้ข้อมูลจาก LandScan Global Population Database and United Nations projections

(38) ร่วมด้วย สำหรับข้อมูลการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสเดงกี จะได้มาจากการศึกษาที่เป็นการประเมินความรุนแรงในการแพร่ของโรคในทั่วโลก (global dengue force of infection map) (39) ซึ่งเป็นเวอร์ชันที่ปรับปรุงใหม่อ้างอิงวรรณกรรมล่าสุดเกี่ยวกับการศึกษาความชุกของไข้เลือดออกโดยแบ่งตามช่วงอายุ (age-stratified dengue seroprevalence studies) (40)

ประสิทธิภาพของวัคซีน และประสิทธิผลของมาตรการรณรงค์ Wolbachia

ทีมวิจัยตั้งสมมุติฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนไข้เลือดออก โดยอ้างอิงงานวิจัยที่ได้เผยแพร่แล้ว โดยทีมวิจัยจาก Imperial College London team รวมถึงการอ้างอิงจากข้อมูลอัตราการรอดชีพหรือระยะปลอดเหตุการณ์ (unpublished) ของวัคซีน Qdenga® จากงานวิจัยทางคลินิก phase III trials นอกจากนี้ ตัวแบบจำลองยังอยู่ในระหว่างการปรับเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันทางไวรัสวิทยา (virologically confirmed cases) และจำนวนการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (number of hospitalisations) ตาม serostatus ณ วันที่เข้ารับบริการ (baseline) ข้อมูลเหล่านี้เป็นการเผยแพร่ร่วมกันกับ WHO (publication in preparation)

ประสิทธิผลของการใช้มาตรการรณรงค์ Wolbachia ในการลดอุบัติการณ์โรคไข้เลือดออกจะใช้ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยแบบสุ่มและแบบกึ่งทดลอง (randomised trial and quasi-experimental studies) จาก Yogyakarta ประเทศอินโดนีเซีย (25, 41) อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีโอกาสที่จะมีความไม่แน่นอนที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลในระยะยาวของมาตรการดังกล่าว การศึกษาในครั้งนี้จะวิเคราะห์ระยะเวลาของประสิทธิผล (เช่น 10 ถึง 20 ปี) ในกรอบเวลาที่แตกต่างกัน เพื่อสะท้อนความไม่แน่นอนดังกล่าว

ค่าอรรถประโยชน์

ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย พิจารณาใช้จากการศึกษาที่เป็นการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนไข้เลือดออกในประเทศอินโดนีเซีย โดย Suwantika และคณะ ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ที่ได้จาก EQ-5D-5L (EuroQol 5 dimensions 5 levels) โดยนำเสนอในรูปแบบของปีสุขภาวะ (QALYs) ทั้งของผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล

6.6. ข้อมูลด้านต้นทุน

ต้นทุน ประกอบด้วย ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) เมื่อพิจารณาจากมุมมองของสังคม (societal perspective) อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากมุมมองของระบบสุขภาพ (health system perspective) จะรวมเฉพาะต้นทุนตรงทางการแพทย์เท่านั้น ทั้งนี้ ต้นทุนทางอ้อมหรือต้นทุนการสูญเสียผลิตภาพของผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกจะไม่ถูกรวมไว้ในการศึกษาเพื่อหลีกเลี่ยงการนับซ้ำซ้อน (35)

6.6.1. ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (Direct medical cost)

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ (direct medical cost) ประกอบด้วย ต้นทุนการดำเนินนโยบายให้วัคซีนแก่เด็ก (vaccine delivery costs including wastage rate) และต้นทุนการรักษาโรคไข้เลือดออก เช่น การนอนโรงพยาบาล การรักษาแบบผู้ป่วยนอก และค่ารักษาพยาบาลในกรณีที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ค่ารักษาพยาบาลที่ไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต และในกรณีที่เกี่ยวข้องถึงชีวิต อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลต้นทุนการรักษาไข้เลือดออกที่แท้จริง ในศึกษานี้จึงพิจารณาใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม โดยใช้ค่าวัคซีนที่ 10, 20 และ 40 ดอลลาร์สหรัฐต่อการฉีดวัคซีน 1 ครั้ง (9)

สำหรับต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งวัคซีน ใช้ข้อมูลจากการศึกษาวัคซีนมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยซึ่งมีทั้งข้อมูลในด้านต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์และต้นทุนทางบัญชี (42) นอกจากนี้

ต้นทุนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการคัดกรองเด็กที่มีการติดเชื้อไขเลือดออกมาแล้วก่อนได้รับวัคซีนจะใช้ข้อมูลจากการศึกษาในเวียดนามโดย Turner และคณะ ซึ่งประมาณการไว้ที่ 9.25 ดอลลาร์สหรัฐต่อเด็กหนึ่งคน ขณะที่ต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยุง Wolbachia จะประมาณการจากการศึกษาที่เป็นความร่วมมือระหว่าง World Mosquito Program ซึ่งดำเนินการใน 11 ประเทศทั่วโลก

ต้นทุนความเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคไขเลือดออก จะพิจารณาจากการศึกษา โดย Lee และคณะ (43) เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวเก็บข้อมูลโรงพยาบาลในประเทศไทย ขณะที่องค์ประกอบของต้นทุนมีการเก็บได้อย่างครบถ้วนทั้ง ไม่ว่าจะเป็นส่วนของผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล

6.6.2. ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (Direct non-medical cost)

ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากฝั่งของผู้ป่วย เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแลรวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) จะถูกนำมาพิจารณาในการศึกษานี้ด้วยเช่นกัน เพื่อให้สะท้อนมุมมองทางสังคม โดยจะใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ Lee และคณะ (43) และใช้ข้อมูลรายได้ประชาชาติ (Gross National Income: GNI) ต่อหัวประชากรไทย (44, 45) มาปรับข้อมูลต้นทุนให้เป็นปัจจุบัน (35)

สำหรับข้อมูลต้นทุนทุกรายการจะถูกปรับให้เป็นค่าในปีที่วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ข้อมูลดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Prices Index: CPI) (46)

ตารางที่ 3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

Parameter	Potential source and details (subject to change/improvement after literature review and expert consultation meeting)	Estimated or value of parameter
1. Epidemiology		
Dengue incidence	Projected using an existing dynamical model of dengue transmission which builds on Ferguson et al. (13)	From model fitting
Dengue force of infection	Projected based on an update of the estimates in Cattarino et al. (39)	From model fitting
Demography	LandScan Global Population Database (38) and United Nations projections	From model fitting
Reported dengue case numbers	The age-distribution of the number of reported/hospitalised cases reported to the on Ministry of Public Health of Thailand.	Appendix a
Health seeking behaviour of dengue cases	Based on a review of the literature	-

Parameter	Potential source and details <i>(subject to change/improvement after literature review and expert consultation meeting)</i>	Estimated or value of parameter
Pre-existing immunity level	Based on a review of the literature	-
2. Efficacy/Effectiveness		
Efficacy of the vaccines	Estimated from the fit of the survival model to the trial data	From model fitting
Duration of protection	Estimated from the fit of the survival model to the trial data; up to 54 months for Qdenga [®] . To estimate the impact beyond the observed 54 months time point, we will explore scenarios (namely, that decay stops after 54 months or that decay continues at the same rate obtained at 54 months).	From model fitting
Vaccination coverage	Assumption	80%
3. Costs		
3.1 Direct medical cost		
Cost of the vaccines	Current vaccine price in Thailand	Request from distributors or FDA
Delivery cost for the vaccination programme	Based on the costs relating to the school based HPV vaccination programme in Thailand (42)	Mean total cost per dose of all activities without vaccine 1,038.29 THB (SD 549.85)
Cost of treatment for dengue cases	Based on the study by Lee et al. (43) or data from NHSO database	In-patient: \$19 (95% CI: 16-22) per day (43) Out-patient: \$7 (95%CI \$6-7) per day (43)
3.2 Direct non-medical cost		
Expenses borne by the patients or caregivers: meal, transportation, accommodation	Based on the study by Lee et al. (43)	Caregiver cost In-patient: \$11 (95%CI 4-21) Out-patient: \$1 (95%CI 0-3)
4. Health Utilities		

Parameter	Potential source and details (subject to change/improvement after literature review and expert consultation meeting)	Estimated or value of parameter
Utility weights for dengue	Based on Suwantika et al (48, 49)	Contact the author for raw data
5. Wolbachia deployments		
Effectiveness of <i>Wolbachia</i> deployments	Based on data from a cluster randomized trial and quasi- experimental studies in Yogyakarta (25, 41)	75% (65-85%)
Duration of protection from <i>Wolbachia</i> deployments	Assumption	20 years and 10 years
Costs of the <i>Wolbachia</i> deployments	Budget projections provided from the World Mosquito Program	-

ทั้งนี้ ทีมวิจัยจะดำเนินการจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาความเหมาะสมของแหล่งข้อมูลของค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลอง และปรับแก้ไขค่าพารามิเตอร์ให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยต่อไป

6.7. การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์และภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์จะประมาณการต้นทุนและผลลัพธ์ด้านสุขภาพของมาตรการที่สนใจในระยะยาว และจะรายงานตามมาตรฐานการรายงาน CHEERS checklists (50) ในการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์นั้น ตัวเปรียบเทียบคือ สถานการณ์ปัจจุบันในประเทศไทย (status quo) ซึ่งไม่มีโปรแกรมการให้วัคซีนในระดับประเทศหรือมาตรการการใช้ยุง *Wolbachia*

การกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์นั้น จะครอบคลุมช่วงเวลา 30 ปี เพื่อให้สอดคล้องและสามารถเปรียบเทียบได้กับการศึกษาอื่น ๆ และพิจารณาระยะเวลาต่อรอบการรักษา (cycle length) ที่ 1 ปี สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณ กำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

6.8. ผลลัพธ์ของการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย การศึกษานี้จะรายงานผลในรูปแบบของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) และใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 THB บาทต่อปีสุขภาวะ (QALY gained) ดังที่ได้แนะนำไว้ในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (35)

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนของการมีโปรแกรมการฉีดวัคซีน}-\text{ต้นทุนของการไม่มีโปรแกรมการฉีดวัคซีน}}{\text{ผลลัพธ์จากการมีโปรแกรมการฉีดวัคซีน}-\text{ผลลัพธ์การไม่มีโปรแกรมการฉีดวัคซีน}}$$

6.9. อัตราการปรับลด

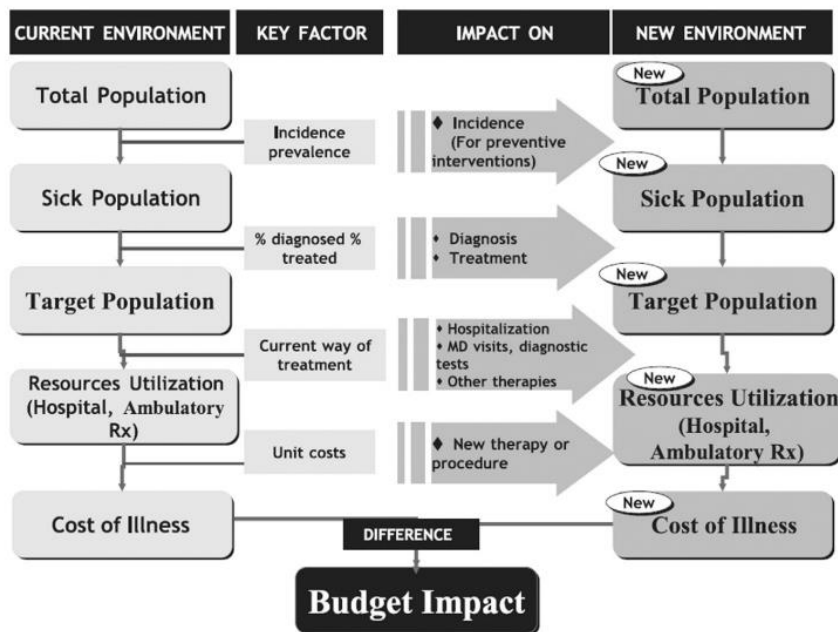
กรณีที่มีกรอบเวลาของการวิเคราะห์มากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 (35)

6.10. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ในการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน จะดำเนินการด้วยวิธี one-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจครั้งละ 1 ตัวแปรโดยกำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ มีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% CI) ของตัวแปร ซึ่งจะส่งผลให้ผลทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER นอกจากนี้ จะดำเนินการวิเคราะห์ความไวด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis โดยการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล เป็นจำนวน 1,000 ครั้ง และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสความคุ้มค่าและเกณฑ์ความเต็มใจจ่าย ณ จุดต่าง ๆ

6.11. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ เป็นการประมาณการภาระด้านการเงินของรัฐบาลสำหรับ 5 ปีข้างหน้าหากมีการสนับสนุนให้มีการเบิกจ่ายชดเชยการฉีดวัคซีนเพิ่มเติมจากการจ่ายชดเชยทั่วไปในระบบหลักประกันสุขภาพ (รูปที่ 6) (37)



รูปที่ 6 แนวคิดการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

6.12. การวิเคราะห์จุดเปลี่ยน (threshold analysis)

การวิเคราะห์หาจุดเปลี่ยน เป็นการกำหนดเงื่อนไขที่วัคซีน Qdenga[®] จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ หรือมี net benefit เป็น 0 โดยใช้เกณฑ์ความเต็มใจจ่ายของประเทศไทยที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ เพื่อพิจารณาปัจจัยที่ส่งผลต่อความคุ้มค่าของวัคซีน เช่น การหาราคาวัคซีนที่น้อยที่สุด หรือความครอบคลุมของการได้รับวัคซีน (vaccine coverage) ขั้นต่ำ ที่จะทำให้การฉีดวัคซีนมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เป็นต้น

ตารางที่ 4 สรุปขั้นตอนการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการให้วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกที่จะใช้ในการศึกษา

No.	Item	Details
1	Type of economic evaluation	Cost-utility analysis (CUA) using quality-adjusted life year (QALY) as the effectiveness outcome
2	Interventions and comparator	<p>Comparator</p> <p>The comparator will be the status quo (the burden projected to be occurring in the absence of vaccination or Wolbachia deployments)-projected by the model.</p> <p>Interventions tested</p> <p><u>1) Vaccination alone:</u> In the base case analysis, we will project the cost and long-term health impact of a universal dengue vaccination programme with two doses of Qdenga[®], targeting cohorts of 6- to 16-year-olds with 80% coverage across all areas of Thailand. We will assess the impact of targeting the vaccines to high-burden areas within Thailand. In addition, the optimum age of vaccination will be evaluated by varying the starting age of vaccination using 1-year age bands and selecting the most cost-effective scenario as the optimum age for vaccination.</p> <p><u>2) Wolbachia-based intervention (with and without vaccination):</u> In this additional scenario, we will project the cost and long-term health impact of a Wolbachia-based intervention (using a replacement strategy) targeting high-burden cities in Thailand, both with and without a universal dengue vaccination programme.</p>
3	Analytical approach	Dynamic transmission model
4	Perspective	Societal and health system perspectives
5	Time horizon for costs and outcomes	30 years
6	Discount rate	An annual discount rate of 3% for future costs and outcomes
7	Result presentation	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), in THB per QALY gained

No.	Item	Details
8	Cost-effectiveness threshold	160,000 THB per QALY gained
9	Uncertainty analysis	Scenario analysis and probabilistic sensitivity analysis

7. ทรัพย์ลีนทงปัญญทที่เก็วข้อง หรือลิ่งประดลษฐ์ที่จ้เป็นต้งใช้ในคอรกการ

7.1 ทรัพย์ลีนทงปัญญทเก็วข้อง (โปรตระเบบ ประภททรัพย์ลีนทงปัญญท สทงนหะ การด้ำนงนงน เลขทที่วันทที่ออก และชื้อเรื้อง)

The dynamic epidemiologic model was originally constructed by the Imperial college research team.

7.2 ลิ่งประดลษฐ์ที่จ้เป็นต้งใช้ในคอรกการจกบคคทที่ 3 (เช่น immortal cell line, plasmid และ vector เป็นต้น) และขอบเขตการอนญทให้ใช้งน (เช่น เพ็ือการว้จย เพ็ือเช็งพทณลษย์) ไม่เก็วข้อง

8. เอกสทรอ้างอิง (Reference)

1. Thisyakorn U, Saokaew S, Gallagher E, Kastner R, Sruamsiri R, Oliver L, et al. Epidemiology and costs of dengue in Thailand: A systematic literature review. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2022;16(12):e0010966.
2. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(8):935-41.
3. Anam V, Guerrero BV, Srivastav AK, Stollenwerk N, Aguiar M. Within-host models unravelling the dynamics of dengue reinfections. medRxiv. 2023:2023.09.21.23295910.
4. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). GRADE Analysis: Dengvaxia® Dengue Vaccine USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2023 [cited Jan 8, 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/CYD-TDV-dengue-vaccine.html>.
5. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2020;395(10234):1423-33.
6. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda’s Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clinical Infectious Diseases. 2021;75(1):107-17.
7. Turner HC, Quyen DL, Dias R, Huong PT, Simmons CP, Anders KL. An economic evaluation of Wolbachia deployments for dengue control in Vietnam. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(5):e0011356.

8. Brady OJ, Kharisma DD, Wilastonegoro NN, O'Reilly KM, Hendrickx E, Bastos LS, et al. The cost-effectiveness of controlling dengue in Indonesia using wMel Wolbachia released at scale: a modelling study. *BMC Medicine*. 2020;18(1):186.
9. de Soárez PC, Silva AB, Randi BA, Azevedo LM, Novaes HMD, Sartori AMC. Systematic review of health economic evaluation studies of dengue vaccines. *Vaccine*. 2019;37(17):2298-310.
10. Supadmi W, Suwantika AA, Perwitasari DA, Abdulah R. Economic Evaluations of Dengue Vaccination in the Southeast Asia Region: Evidence From a Systematic Review. *Value in Health Regional Issues*. 2019;18:132-44.
11. Lee BY, Connor DL, Kitchen SB, Bacon KM, Shah M, Brown ST, et al. Economic value of dengue vaccine in Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(5):764.
12. Lee J-S, Mogasale V, Lim JK, Carabali M, Sirivichayakul C, Anh DD, et al. A Multi-country Study of the Household Willingness-to-Pay for Dengue Vaccines: Household Surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(6):e0003810.
13. Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier YT-RL, Laydon DJ, Cummings DA. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science*. 2016;353(6303):1033-6.
14. Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002181.
15. Department of Medical Services. Clinical Practice Guideline Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) 2023. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2022.
16. Angelin M, Sjölin J, Kahn F, Ljunghill Hedberg A, Rosdahl A, Skorup P, et al. Qdenga® - A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers? *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2023;54:102598.
17. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(8):935-41.
18. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195-206.
19. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia: age as surrogate for serostatus. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):245.
20. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(2):17-30.
21. Laydon DJ, Dorigatti I, Hinsley WR, Nedjati-Gilani G, Coudeville L, Ferguson NM. Efficacy profile of the CYD-TDV dengue vaccine revealed by Bayesian survival analysis of individual-level phase III data. *Elife*. 2021;10.

22. The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, September 2023: conclusions and recommendations Switzerland: World Health Organization; 2023 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WER-9847-599-620>].
23. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? NPJ Vaccines. 2023;8(1):55.
24. Indriani C, Tantowijoyo W, Rancès E, Andari B, Prabowo E, Yusdi D, et al. Reduced dengue incidence following deployments of Wolbachia-infected *Aedes aegypti* in Yogyakarta, Indonesia: a quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. Gates Open Res. 2020;4:50.
25. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. N Engl J Med. 2021;384(23):2177-86.
26. World Mosquito Program. Global Progress [Available from: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/global-progress>].
27. Zheng X, Zhang D, Li Y, Yang C, Wu Y, Liang X, et al. Incompatible and sterile insect techniques combined eliminate mosquitoes. Nature. 2019;572(7767):56-61.
28. Mains JW, Kelly PH, Dobson KL, Petrie WD, Dobson SL. Localized Control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Miami, FL, via Inundative Releases of Wolbachia-Infected Male Mosquitoes. Journal of Medical Entomology. 2019;56(5):1296-303.
29. Singapore National Environment Agency. Wolbachia-Aedes Mosquito Suppression Strategy [Available from: <https://www.nea.gov.sg/corporate-functions/resources/research/wolbachia-aedes-mosquito-suppression-strategy>].
30. Tiley K, Entwistle J, Thomas B, Yakob L, Brady O. Using models and maps to inform Target Product Profiles and Preferred Product Characteristics: the example of Wolbachia replacement. Gates Open Res; 2023.
31. Turner HCea. Cost-effectiveness of Wolbachia based biocontrol interventions for dengue: A scoping review. In preparation 2024.
32. Flores HA, O'Neill SL. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. Nature Reviews Microbiology. 2018;16(8):508-18.
33. Teerawattananon Y, Tritasavit N, Suchonwanich N, Kingkaew P. The use of economic evaluation for guiding the pharmaceutical reimbursement list in Thailand. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2014;108(7):397-404.
34. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(2):e2055.
35. Chaikledkaew U, Kittrongsiri K. Guidelines for health technology assessment in Thailand (Second edition) - the development process. Journal of Medical Association of Thailand. 2014;97(Suppl.5).

36. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018-Recommendations. *Vaccine*. 2019;37(35):4848-9.
37. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1):5-14.
38. LandScan 2016 Global Population Database, [Available from: https://hgl.lib.harvard.edu/catalog/sde-columbia-ev_landscan_2016].
39. Cattarino L, Rodriguez-Barraquer I, Imai N, Cummings DAT, Ferguson NM. Mapping global variation in dengue transmission intensity. *Sci Transl Med*. 2020;12(528).
40. Anna V, Clare M, Belen P, Isabela R, Gathsaurie Neelika M, Ilaria D. A scoping literature review of global dengue age-stratified seroprevalence data: estimating dengue force of infection in endemic countries. *medRxiv*. 2023:2023.04.07.23288290.
41. Indriani C, Tantowijoyo W, Rancès E, Andari B, Prabowo E, Yusdi D, et al. Reduced dengue incidence following deployments of Wolbachia-infected *Aedes aegypti* in Yogyakarta, Indonesia: a quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. *Gates open research*. 2020;4:50-.
42. Pritaporn P., Sermsiri S., Rukmanee.B., et al. An economic evaluation of single-dose Human Papillomavirus vaccine in Thailand. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2020.
43. Lee J-S, Mogasale V, Lim JK, Carabali M, Lee K-S, Sirivichayakul C, et al. A multi-country study of the economic burden of dengue fever: Vietnam, Thailand, and Colombia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(10):e0006037.
44. The World Bank. GNI per capita, Atlas method (current US\$) - Thailand. 2023 [cited 28 Dec 2023]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD?locations=TH>.
45. Office of the National Economic and Social Development Council. National Income of Thailand 2021, chain volume measures. Bangkok; 2022. 157 p.
46. Division of Information and Trade and Economic Indices. Report for Consumer Price Index of Thailand: Base year 2019 Bangkok: Office of Policy and Strategic Trade, Ministry of Commerce; 2023 [updated 16 May 2023]. Available from: http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/TableIndexG_region_y.asp?year_base=2562&nyear=&province_code=5&table_name=cpig_index_country&type_code=g&check_f=i&comm_code=4&Submit=+%B5%A1%C5%A7+.
47. Turner HC, Wills BA, Rahman M, Quoc Cuong H, Thwaites GE, Boni MF, et al. Projected costs associated with school-based screening to inform deployment of Dengvaxia: Vietnam as a case study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112(8):369-77.
48. Suwantika AA, Supadmi W, Ali M, Abdulah R. Cost-effectiveness and budget impact analyses of dengue vaccination in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):e0009664.
49. Suwantika AA, Kautsar AP, Supadmi W, Zakiyah N, Abdulah R, Ali M, et al. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination in Indonesia: Considering Integrated Programs with

- Wolbachia-Infected Mosquitos and Health Education. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(12).
50. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMJ. 2022;376:e067975.
51. กลุ่มเฝ้าระวังสถานการณ์และสื่อสารความเสี่ยง กองโรคติดต่อฯ โดยแมลง. รายงานการเฝ้าระวังโรคทางระบาดวิทยา (506): รายงานสถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2566 ณ วันที่ 11 มกราคม 2566 นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [Available from: https://lookerstudio.google.com/u/0/reporting/dfa7d4e2-b7f5-48ed-b40a-54f1cd4cbdfb/page/p_ortuohurpc].

Appendix A สถานการณ์โรคไข้เลือดออกจำแนกตามกลุ่มอายุ พ.ศ. 2566 (51)

กลุ่มอายุ	ป่วย	อัตราป่วย
0-4 ปี	20,385	715.27
5-14 ปี	53,703	720.43
15-24 ปี	33,179	404.35
25-34 ปี	21,691	231.06
35-44 ปี	12,324	126.12
45-54 ปี	7,568	74.11
55-64 ปี	5,648	65
65 ปีขึ้นไป	4,207	50.43

9. ระยะเวลาดำเนินงาน

1 ปี

10. แผนการดำเนินงาน

Activities/ Operational steps	Goals/Indicators	Year 1												Percent age of activity	
		month													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Literature review and collection of model parameters	Variable information used in the model														10%
Model fitting and validation	Validated model														5%
Model projection and analysis	Estimating the cost and benefits of intervention scenarios														40%
Budget impact analysis	Budget impact analysis of intervention scenarios														15%
Organize a meeting of stakeholders To present the results of the study	Suggestions for improving outcomes/ presentation														10%
Write a complete report and manuscript	Complete report and manuscript draft														20%