

การทดสอบทางคลินิก ระยะที่ 3 เพื่อประเมินประสิทธิผลทางคลินิกและความปลอดภัย
ของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ (Tri Fluvac)
ในผู้ใหญ่สุขภาพดี อายุ 18-64 ปี ในจังหวัดนครพนม

A Phase III trial for safety and Vaccine effectiveness of locally produced
trivalent inactivated influenza vaccine (Tri Fluvac) in healthy adults
aged 18-64 years in Nakhon Phanom

เกรียงไกร ประเสริฐ¹, สุทธิชัย นักผูก¹, ณัฐฐาพร ศรีประดิษฐ์², สุริยา เนาศรี², นิชารีย์ บำเพ็ญศิลป์²,
มุกดา ปัญญาติลกพงษ์², กัลยา ศรวงศ์², รัชฎาภรณ์ อึ้งเจริญ¹, ปราบดา ประภาศิริ^{1*}

Kriengkrai Prasert¹, Sutthichai Nakphook¹, Nuddaporn Sripradit², Suriya Naosri², Nichari Bamphensin²,
Mukda Panyadiropong², Kanlaya Sornwong², Ratchadaporn Ungcharoen¹, Prabda Praphasiri^{1*}

¹คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดสกลนคร

²ศูนย์ศึกษาไข้หวัดใหญ่และวัคซีน โรงพยาบาลนครพนม

¹Faculty of Public Health, Kasetsart University Chalermphrakiat, Sakon Nakhon Province Campus

²Nakhon Phanom Provincial Hospital, Nakhon Phanom

*Correspondence to: prabda.p@ku.th

Received: Oct 15, 2023 | Revised: Nov 14, 2023 | Accepted: Nov 15, 2023

บทคัดย่อ

การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้เองในประเทศจะทำให้เกิดความยั่งยืนมีวัคซีนใช้เพียงพอ เกิดความมั่นคงด้านสุขภาพของประเทศชาติ อีกทั้งเป็นการเตรียมโครงสร้างพื้นฐานและประสบการณ์สำหรับการผลิตวัคซีนหากเกิดการระบาดใหญ่ การศึกษานี้เป็นการทดสอบทางคลินิก ระยะที่ 3 แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง 3 กลุ่ม เพื่อประเมินประสิทธิผลทางคลินิกและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ ในช่วงฤดูกาลของไข้หวัดใหญ่ปี พ.ศ. 2562-2563 ในผู้ใหญ่สุขภาพดี อายุ 18-64 ปี จังหวัดนครพนม อาสาสมัครจำนวน 4,284 คน โดยสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม อัตราส่วน 3:3:1 อาสาสมัคร 1,836 คน ได้รับวัคซีนที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม (Tri Fluvac) อาสาสมัคร 1,836 คน ได้รับน้ำเกลือเลียนแบบวัคซีน (placebo) และอาสาสมัคร 612 คน ได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ที่มีขายในท้องตลาด (comparator) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินค่าประสิทธิผลที่สมบูรณ์ของ Tri Fluvac เมื่อเทียบกับ placebo และประสิทธิผลสัมพันธ์กับวัคซีน comparator ต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ โดยมีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธี RT-PCR และประเมินความปลอดภัยหลังการฉีดวัคซีน 7 วัน จากการรายงานของอาสาสมัครและการติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยในช่วง 1 ปี ระหว่างเดือนกันยายน 2562 ถึง เดือนตุลาคม 2563 อาสาสมัครทั้งหมด 4,284 คน เกิดการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ทั้งหมด 29 คน พบในผู้ที่ได้รับวัคซีน Tri Fluvac 10 คน และได้รับ placebo 19 คน คิดเป็นอัตราการติดเชื้อ 5.5/1,000 คน/ปี ในกลุ่ม Tri Fluvac และ 10.4/1,000 คน/ปี ในกลุ่ม placebo ได้ค่าประสิทธิผล 46.4 (95%CI= -22.0-76.5) เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และเหตุการณ์ไม่

พึงประสงค์ร้ายแรงในอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน Tri Fluvac 175 คน (9.5%), placebo 177 คน (10.8%) และ comparator 66 คน (10.8%) พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง Tri Fluvac และ comparator ($p\text{-value}=0.437$) สรุปได้ว่า Tri Fluvac เป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัย ข้อจำกัดจากสถานการณ์การระบาดใหญ่ของ Covid-19 ทำให้เกิดรายงานการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจน้อย เป็นผลทำให้ไม่สามารถประเมินประสิทธิผลของวัคซีนได้

คำสำคัญ: วัคซีนไขหวัดใหญ่, การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3, ผู้ใหญ่

Abstract

Domestic influenza vaccine production facilitates a sustainable supply for mitigating seasonal influenza and improves national health security by providing infrastructure and experience for pandemic vaccine production, if needed. A Phase III, double blind, randomized controlled trial was conducted from Sep 2019 - Oct 2020 in healthy adults 18-64 years in Nakhon Phanom, Thailand. The amount of 4,284 participants were randomized in a ratio of 3:3:1 to compared study vaccine (Tri Fluvac), saline placebo, and an active comparator (licensed vaccine). Primary outcomes were superior efficacy compared to placebo and non-inferiority compared to active comparator comparing RT-PCR-confirmed influenza virus infection within 12 months. At 7 days safety was also assessed. The trial enrolled 4,284 participants (Tri Fluvac=1,836; placebo=1,836; active comparator=612). There were 29 RT-PCR positive influenza infections (10 Tri Fluvac, 5.5/1,000 PY; 19 placebo, 10.4/1,000 PY; 0 comparator). The absolute protective efficacy was 46.4 (95% CI= -22.0-76.5) compared with placebo. The adverse and severe adverse events occurred in 175 (9.5%), 177 (10.8%) and 66 (10.8%) in Tri Fluvac, placebo and comparator respectively, however it was no significant between Tri Fluvac and comparator group with $p\text{-value}=0.437$. Tri Fluvac was well tolerated, Few acute respiratory infections were reported during intense COVID-19 pandemic restrictions, resulting in insufficient power to evaluate clinical efficacy.

Keywords: influenza vaccines, Phase III clinical trial, adult

บทนำ

ไขหวัดใหญ่เป็นโรคติดต่อ เกิดจากการติดเชื้อไวรัส เป็นสาเหตุการระบาดของโรคระบบทางเดินหายใจที่เกิดขึ้นเป็นประจำทุกปี ในแต่ละปีมีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง 3 ถึง 5 ล้านคนและเสียชีวิต 2.9 ถึง 6.5 แสนคนต่อปี^(1,2) ประมาณการว่าประชากรของโลกร้อยละ 10-15 ป่วยเป็น

โรคไขหวัดใหญ่ในแต่ละปี ทำให้เกิดความกังวลเกี่ยวกับสุขภาพของประชาชนทั่วโลก⁽³⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี บุคลากรทางการแพทย์ ผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด เรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง ไต ตับ ระบบโลหิต หรือ

ความผิดปกติของการเผาผลาญอาหาร⁽⁴⁾

ใช้หวัดใหญ่เป็นโรคที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน แต่การเข้าถึงวัคซีนที่ราคาไม่แพงในประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลางยังพบว่ามีปัญหาอยู่หลายประเทศ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้จัดการกับความไม่เท่าเทียมในการผลิตวัคซีน โดยได้รับการสนับสนุนทางการเงินและทางเทคนิคจากประเทศที่เป็นสมาชิก⁽⁵⁾ เมื่อไม่นานมานี้ ประเทศไทยได้รับการสนับสนุนจาก WHO ในการพัฒนาโครงสร้างพื้นฐาน ความเชี่ยวชาญทางวิทยาศาสตร์และขีดความสามารถด้านกฎระเบียบในการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่ ความพยายามนี้สอดคล้องกับโครงการความมั่นคงแห่งชาติของประเทศไทยที่พยายามสร้างการพึ่งพาตนเองในการผลิตวัคซีน องค์การเภสัชกรรมของประเทศไทยได้พัฒนาวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ที่เรียกว่า ไตรฟลูแวก (Tri Fluvac) โดยองค์การเภสัชกรรมได้ทำการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มมาแล้วสองครั้งเพื่อประเมินความปลอดภัยและการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของ Tri Fluvac (ข้อมูลยังไม่ได้เผยแพร่) ในระหว่างปี พ.ศ. 2558-2559 องค์การเภสัชกรรมร่วมกับศูนย์ทดลองวัคซีน มหาวิทยาลัยมหิดล ทำการทดลองระยะที่ 1/2 ในอาสาสมัครจำนวน 340 ราย (ได้รับ Tri Fluvac 220 ราย สารเลียนแบบวัคซีน [placebo] 120 ราย) ผลจากศึกษาพบว่าวัคซีน Tri Fluvac มีความปลอดภัยและมีภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo (รหัสการศึกษา NCT02894840) ต่อมาระหว่างปี พ.ศ. 2560-2561 ได้มีการทดลองต่อระยะที่ 2/3 ในอาสาสมัครชาวไทยอายุ 18-49 ปี จำนวน 945 ราย (ได้รับ Tri Fluvac 630 ราย placebo 315 ราย) ผลการศึกษา มีลักษณะเช่นเดียวกับการศึกษาแรก คือ ยืนยันว่าวัคซีน Tri Fluvac มี

ความปลอดภัยและกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้นในระดับที่ป้องกันโรคได้ (NCT03390166) ในปี พ.ศ. 2562 ได้ทำการศึกษานี้ซึ่งเป็นการทดลองระยะที่ 3 เป็นการทดสอบทางคลินิก เปรียบเทียบ 3 กลุ่ม เปรียบเทียบวัคซีนใหม่กับวัคซีนอ้างอิงที่มีการใช้ในท้องตลาด (comparator) และเปรียบเทียบกับสารเลียนแบบวัคซีน ถือว่าเป็นการทดสอบที่เป็นมาตรฐาน (gold standard)^(6,7) ทั้งในรูปแบบที่ไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) เพื่อประเมินความปลอดภัยและแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพอย่างแท้จริงของวัคซีนทดสอบ (Tri Fluvac) เมื่อเทียบกับ placebo และรูปแบบที่เหนือกว่า (superiority) เทียบกับ comparator⁽⁸⁾ ตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข กลุ่มผู้ใหญ่อายุ 18 ถึง 64 ปี ที่มีสุขภาพดีไม่ได้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ ดังนั้นในแง่ของจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนจึงสามารถทำการทดสอบ โดยใช้ placebo เป็นตัวเปรียบเทียบในอาสาสมัครกลุ่มนี้ได้⁽⁹⁾ องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ก็ยอมรับให้มีการใช้ placebo เพื่อประเมินประสิทธิภาพที่สมบูรณ์ (absolute efficacy) ของวัคซีนที่ต้องการทดสอบได้⁽¹⁰⁾ การทดสอบแบบสามกลุ่ม ที่เป็น non-inferiority เป็นวิธีที่สามารถประเมินความไวของการออกแบบการวิจัยและความเชื่อถือได้ภายในของการทดสอบสองกลุ่ม แบบ superiority^(11,12)

วัตถุประสงค์ของการศึกษารั้งนี้ เป็นการประเมินประสิทธิภาพ (Vaccine effectiveness; VE) และความปลอดภัย ตามเงื่อนไขขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา^(8,13) ด้านความปลอดภัยใช้การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นในอัตรา 1 ใน 300 การวัด VE วัดการเป็นไข้หวัดใหญ่ที่มีการยืนยันด้วยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ real time PCR ในอาสาสมัครทุกคน (ตั้งแต่ 15 วัน ถึง 12 เดือนหลังฉีดวัคซีน)

เพื่อประเมิน VE ทั้ง absolute effectiveness และ relative effectiveness ข้อมูลเหล่านี้จำเป็นสำหรับการขอขึ้นทะเบียนการผลิตวัคซีนจากองค์การอาหารและยาของกระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย

วิธีการศึกษา

1. รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษแบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ใช้เวลา 14 เดือน ระหว่างเดือนกันยายน 2562 - ตุลาคม 2563 แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมปิดสองทางในผู้ที่มีสุขภาพดี อายุ 18-64 ปี

2. พื้นที่ศึกษา ดำเนินการในจังหวัดนครพนม

3. กลุ่มตัวอย่างและการคำนวณ อยู่บนสมมติฐานที่ว่า มีอัตราการเกิดไข้หวัดใหญ่ที่ได้รับการตรวจยืนยันด้วย RT-PCR ในผู้ที่มีอายุ 18-64 ปี ในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน ร้อยละ 10.77 และร้อยละ 5.16 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน และค่า VE ของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ร้อยละ 52.4⁽¹⁴⁾ สำหรับ non-inferiority ใช้ค่าความแตกต่างของ VE $\leq$ ร้อยละ 10 ระหว่าง Tri Fluvac กับ comparator ความน่าจะเป็นของการเกิดความผิดพลาดแบบที่ 1 ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 2.5 ค่า power ร้อยละ 90 ขนาดตัวอย่างต่ำสุด ในแต่ละกลุ่ม จำนวน 524 คน ได้จากสูตรต่อไปนี้

$$n = [(Z_1 + Z_2)^2 \cdot 2(1 - \rho)] / (\rho_1 - \rho_2)^2$$

เมื่อ n = จำนวนในแต่ละกลุ่ม, ρ = สัดส่วนของผู้เป็นโรคที่ได้รับวัคซีน, ρ ค่าเฉลี่ยของ ρ_1 และ ρ_2 , $\rho_1 - \rho_2$ = limit difference, $Z_1 = Z(1 - \alpha)$; 1.96 for $\alpha = 0.025$, และ $Z_2 = Z(1 - \beta)$; 1.28 for $1 - \beta = 0.90$ ^(15,16) และ 1,648 คนต่อกลุ่ม สำหรับการเปรียบเทียบ superiority trail ระหว่าง Tri Fluvac กับ placebo ปรับขนาดของตัวอย่างเพื่อ

ให้ได้ช่วงความเชื่อมั่นขอบเขตล่างของ VE อย่างน้อยร้อยละ 40⁽¹⁷⁾ กำหนดการขาดการติดตามร้อยละ 10 และอัตราส่วนการสุ่มตัวอย่างที่กำหนดไว้ได้อาสาสมัครทั้งหมด 4,284 คน แบ่งเป็น อาสาสมัครกลุ่ม Tri Fluvac 1,836 คน กลุ่ม placebo 1,836 คน และกลุ่ม comparator 612 คน ตามลำดับ

4. การออกแบบการทดลองทางคลินิก

4.1 การเชิญอาสาสมัคร การสุ่มตัวอย่าง และการปกปิด ผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถอ่านออกเขียนได้ (สตรีไม่ได้ให้หมบทาร ไม่ได้ตั้งครรภ์ หรือมีแผนที่จะตั้งครรภ์) ผู้สนใจได้รับการคัดกรองให้การยินยอม และประเมินคุณสมบัติ จากนั้นได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 3:3:1 (เป็น Tri Fluvac : placebo : comparator) โดยนักสถิติอิสระ ใช้การสุ่มแบบบล็อกที่มีขนาดของตัวอย่างเท่ากับ 21 การจัดสรรภายในแต่ละบล็อกเป็นการสุ่มอย่างสมบูรณ์ แต่ละบล็อกจะเรียงลำดับแบบสุ่มเพื่อให้แน่ใจว่ามีความสมดุลในแต่ละกลุ่ม มีการปกปิดว่าอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับวัคซีนตัวใด อาจมีการเชิญอาสาสมัครเพิ่มเติม หากอาสาสมัครที่สุ่มได้แล้วเปลี่ยนใจไม่ร่วมโครงการ พยาบาลวิจัยในการศึกษานี้ที่ไม่มี การปกปิดจะเป็นผู้รับผิดชอบในการเตรียมวัคซีน อาสาสมัครจะได้รับวัคซีน 1 ครั้ง ฉีดที่ต้นแขนข้างที่มือไม่ถนัด หากไม่ได้ฉีดวัคซีนในวันเดียวกันกับวันที่ตรวจคัดกรอง การทดสอบการตั้งครกจากปัสสาวะจะทำซ้ำในอาสาสมัครหญิงวัยเจริญพันธุ์ ก่อนที่จะฉีดวัคซีน

วัคซีนและผลิตภัณฑ์วัคซีน

วัคซีนที่ใช้ในการวิจัย Tri Fluvac เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ มีส่วนประกอบของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่แนะนำสำหรับซีกโลกใต้เพื่อใช้ในช่วงปี พ.ศ. 2562-2563 ประกอบด้วย ไวรัสสายพันธุ์ A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like

virus; A/Switzerland/8060/2017 (H3N2)-like virus; และ B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria lineage) ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม Tri Fluvac แต่ละโดส มีปริมาณฮีแมกทูตินิน (HA) 45 ไมโครกรัม (15 ไมโครกรัม ฮีแมกทูตินินต่อสายพันธุ์) ปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร รูปแบบบรรจุ 1 ขวดต่อสองโดส มีส่วนผสมของ Thimerosal เป็นสารกันเสียของวัคซีนในปริมาณ ≤ 7.5 ไมโครกรัม มิลลิเมตรปรอทต่อโดส ในแต่ละโดส 0.5 มิลลิลิตร อาจมีปริมาณของไข่ขาวหลงเหลืออยู่ (≤ 0.5 ไมโครกรัม), พอร์มาดีไฮด์ (≤ 50 ไมโครกรัม), tween 80 (≤ 250 ไมโครกรัม), triton X-100 (≤ 5 ไมโครกรัม) และ gentamicin (ไม่เกิน 0.05 ไมโครกรัม) ใช้ฉีดเข้าในกล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน 1 ครั้ง ปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร

วัคซีนเปรียบเทียบ เป็นวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ที่ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศไทย เป็นวัคซีนที่แนะนำสำหรับชุกโลกใต้เพื่อใช้ในชวปี พ.ศ. 2562-2563 ประกอบด้วย ไวรัสสายพันธุ์เช่นเดียวกับ Tri Fluvac ใช้ฉีดเข้าในกล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน 1 ครั้ง ในปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร

สารเลียนแบบวัคซีน เป็นน้ำเกลือ ปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร ใช้ฉีดบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน

4.2 การทดสอบหาเชื้อไข้หวัดใหญ่ อาสาสมัครได้รับการติดตามทุกสัปดาห์ตั้งแต่วันที่ 15 หลังฉีดวัคซีน ไปจนครบ 12 เดือน เพื่อประเมินความเจ็บป่วยทางคลินิก ได้แก่ อาการป่วยคล้ายไข้หวัดใหญ่หรือโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง โดยใช้คำจำกัดความของ WHO⁽¹⁸⁾ หากมีอาการดังกล่าวจะมีการเก็บตัวอย่างหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal swab) โดยพยาบาลที่ผ่านการอบรม ตัวอย่างจะถูกเก็บรักษาไว้ในถังไนโตรเจนเหลวที่โรงพยาบาลนครพนม และส่งตรวจที่คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล สัปดาห์ละ

1 ครั้ง โดยเจ้าหน้าที่ถูกจัดมาเพื่อทำหน้าที่ด้านการขนส่งโดยเฉพาะ และใช้ถังไนโตรเจนเหลวในการนำส่งตัวอย่างตรวจ เมื่อตัวอย่างส่งตรวจไปถึงห้องปฏิบัติการหากไม่ได้ทำการทดสอบทันที จะเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70°C จนกว่าจะทำการทดสอบการตรวจหาเชื้อใช้วิธี RT-PCR ตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก⁽¹⁹⁾

4.3 การกำกับดูแลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หลังการฉีดวัคซีน ผู้ช่วยนักวิจัยประเมินและบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในเวลา 30 นาที และอาสาสมัครจะบันทึกด้วยตนเองทุกวันเป็นเวลา 7 วัน และมีการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตลอดระยะเวลา 12 เดือน การกำกับดูแลด้านความปลอดภัย มีทีมแพทย์ด้านความปลอดภัย (safety monitoring team; SMT) ที่ได้รับการแต่งตั้งจากองค์การเภสัชกรรม เป็นแพทย์ที่มีประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องแต่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการดำเนินการศึกษา SMT จะตรวจสอบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดอย่างเป็นอิสระ พิจารณาอย่างละเอียดถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง ระดับความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใช้เกณฑ์ของสหรัฐอเมริกา⁽²⁰⁾ นอกเหนือจาก SMT แล้ว จะมีการจัดตั้งคณะกรรมการกำกับดูแล ตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (Data Safety Monitoring Board; DSMB) ที่ได้รับการแต่งตั้งโดยองค์การเภสัชกรรม

5. การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัย

5.1 การประเมิน VE ของ Tri fluvac ใช้

“ผลรวมของระยะเวลาที่สังเกตหรือสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง” (person-time at risk) ผลลัพธ์เชิงตัวแปร คือ จำนวนครั้งของการเป็น ILI/SARI ที่เกิดจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ในรอบปี ตัวแปรผลลัพธ์มีหลายตัวในอาสาสมัครคนเดียวกัน ค่าของ VE เชิงสัมบูรณ์ ได้จากการประมาณ

$(1 - \text{rate ratio}) \times 100$ โดยที่ rate ratio เป็นอัตราส่วนของอัตราการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ที่ได้รับการยืนยันจาก RT-PCR ระหว่างผู้ที่ได้รับ Tri Fluvac กับผู้ที่ได้รับ placebo ส่วนค่า VR เชิงสัมพัทธ์ ได้รับจากการประมาณ $(1 - \text{rate ratio}) \times 100$ โดยที่ rate ratio เป็นอัตราส่วนของอัตราการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ระหว่างผู้ที่ได้รับ Tri Fluvac กับผู้ที่ได้รับ comparator

ข้อมูลความตรงกันของสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เป็นส่วนประกอบของวัคซีนและสายพันธุ์ที่ก่อโรค ได้มาจากระบบเฝ้าระวังไข้หวัดใหญ่ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อใช้ประกอบการวิเคราะห์ค่า VE

5.2 การวิเคราะห์ความปลอดภัย นับจำนวนและสัดส่วนของการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ดังนี้ 1) จากการสอบถามอาการที่เกิดขึ้นเฉพาะที่ได้แก่ ผื่นแดง / ผื่นคัน บวม / ผื่นนูน ปวด การเคลื่อนไหวแขนมีข้อจำกัด และอาการที่เกิดกับระบบของร่างกาย ได้แก่ มีไข้, เมื่อยล้า / รู้สึกไม่สบาย ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ หนาวสั่น คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ภายใน 30 นาที หลังการฉีดวัคซีนหรือ placebo 2) อาสาสมัครบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ ร้ายแรง ในช่วง 0-7 วัน และ 3) การติดตามทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 12 เดือนหลังได้รับวัคซีนหรือ placebo

การวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้ซอฟต์แวร์ STATA เวอร์ชัน 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) มีการออกแบบแผนการวิเคราะห์ทางสถิติ (statistical analysis plan) โดยศูนย์ระบาดวิทยาและสถิติทางคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เพื่อช่วยให้นักสถิติอิสระดำเนินการวิเคราะห์และตรวจสอบผลการศึกษารายการวิเคราะห์ทั้งหมดเป็น intention to treat

การประเมินประสิทธิผลของวัคซีนทดสอบ Tri fluvac ใช้สถิติสมการถดถอยปัวของ Poisson regression กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value 0.05 การวิเคราะห์ความปลอดภัยเปรียบเทียบจำนวนและสัดส่วนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่าง Tri Fluvac กับ comparator ด้วยสถิติ Fisher exact test

การพิจารณาด้านจริยธรรม ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนของกระทรวงสาธารณสุข เมื่อวันที่ 17 พฤษภาคม 2562 (Ref. no.5/2562)

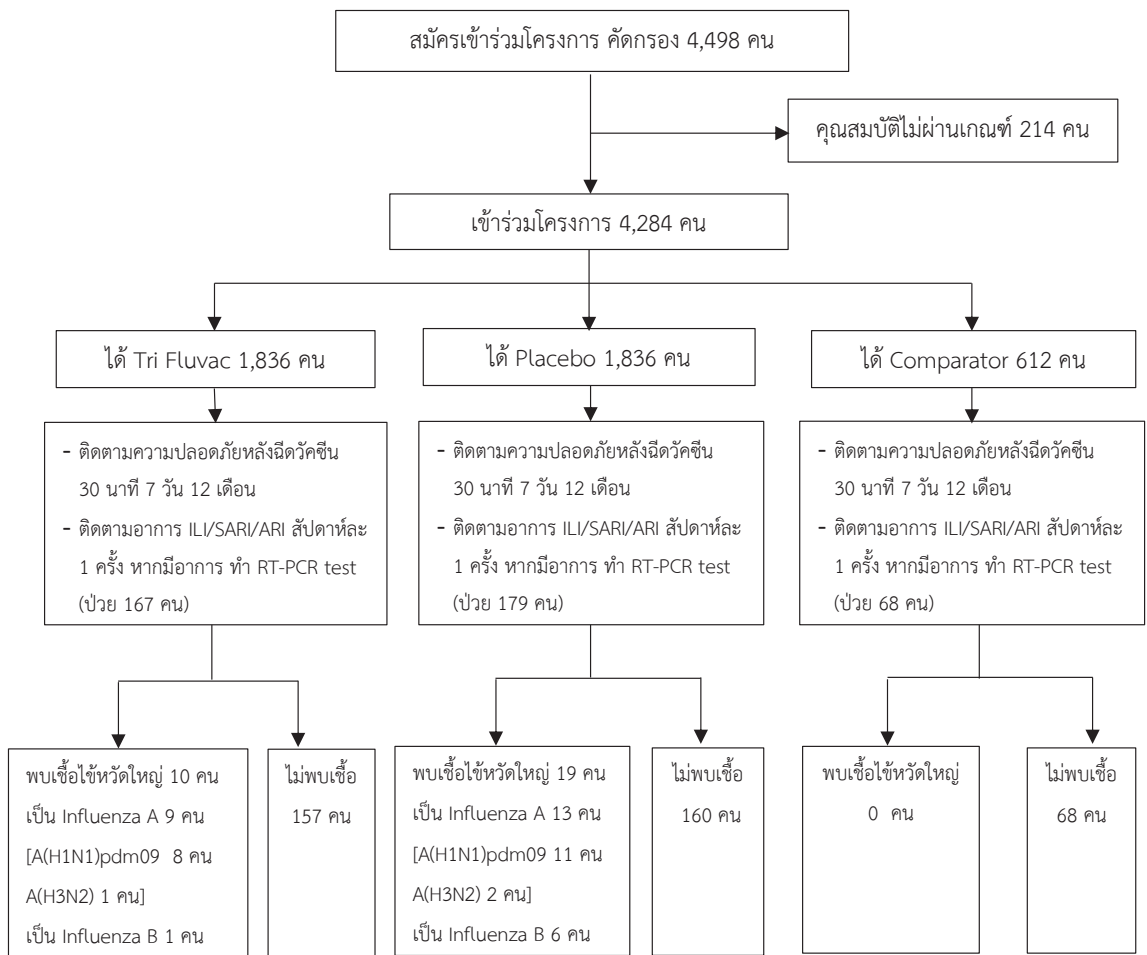
ผลการศึกษา

การเชิญอาสาสมัครและลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร ผู้สนใจเข้าร่วมวิจัย 4,498 คน ไม่ผ่านการคัดกรอง 214 คน คงเหลืออาสาสมัครที่มีคุณสมบัติ จำนวน 4,284 คน ได้รับการสุ่มเข้ารับผลิตภัณฑ์การศึกษา Tri Fluvac, placebo และ comparator จำนวน 1,836, 1,836 และ 612 คน ตามลำดับ (ภาพที่ 1) แต่มีอาสาสมัคร 1 คนในกลุ่ม comparator ได้รับวัคซีนผิดเป็นวัคซีน Tri Fluvac แทน ลักษณะทางด้านประชากรระหว่างทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) โดยมีอาสาสมัครประมาณสองในสามเป็นผู้หญิง มีค่ากลาง (Median) ของอายุเป็น 47 ปี อาสาสมัครมากกว่า 90% สำเร็จการศึกษาระดับประถมศึกษา หรือมัธยมศึกษา 84% แต่งงานแล้ว 84% ทำงานในภาคเกษตรกรรม และ 75% มีรายได้สุทธิของครัวเรือนต่อเดือนน้อยกว่า 5,000 บาท ประมาณ 2-3% ที่อาสาสมัครเคยป่วยด้วยอาการรุนแรงในรอบปีที่ผ่านมาและเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล มีอาสาสมัครสมัคร 11-12% ที่เคยฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในรอบปีที่ผ่านมา

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานทางประชากรและทางคลินิกของอาสาสมัครแบ่งตามการได้รับผลิตภัณฑ์การศึกษา

	Tri Fluvac N=1,836	Placebo N=1,836	Comparator N=612
เพศหญิง n (%)	1,273 (69.3)	1,232 (67.1)	406 (66.3)
ค่ากลางของอายุ (ปี) พิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR)	47 (39, 53)	47 (40, 54)	48 (40, 54)
ค่ากลางระยะทางไปยังสถานบริการสุขภาพที่ใกล้ที่สุด (กม) (IQR)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	2 (1, 4)
ระดับการศึกษา n (%)			
ไม่ได้เรียน	19 (1.0)	14 (0.8)	6 (1.0)
ประถมศึกษา	1,109 (60.4)	1,117 (60.8)	389 (63.6)
มัธยมศึกษา	583 (31.8)	564 (30.7)	175 (28.6)
ประกาศนียบัตรวิชาชีพ/ชั้นสูง	47 (2.6)	51 (2.8)	18 (2.9)
ปริญญาตรี	78 (4.3)	90 (4.9)	24 (3.9)
สถานภาพสมรส n (%)			
แต่งงาน	1,542 (84.0)	1,543 (84.0)	519 (84.8)
หม้าย	64 (3.5)	58 (3.2)	25 (4.1)
หย่า แยก	52 (2.8)	59 (3.2)	15 (2.5)
โสด	177 (9.6)	174 (9.5)	51 (8.3)
ไม่ทราบ	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
อาชีพ n (%)			
เกษตรกร	1,545 (84.2)	1,527 (83.2)	514 (84.0)
ค้าขาย	49 (2.7)	55 (3.0)	13 (2.1)
รับจ้าง	6 (0.3)	6 (0.3)	2 (0.3)
ข้าราชการ	33 (1.8)	41 (2.2)	10 (1.6)
นักเรียน	31 (1.7)	34 (1.9)	10 (1.6)
พนักงานของรัฐ	52 (2.8)	46 (2.5)	18 (2.9)
แม่บ้าน	40 (2.8)	34 (1.9)	16 (2.6)
เจ้าของกิจการ	8 (0.4)	5 (0.3)	1 (0.2)
ไม่มีอาชีพ	26 (1.4)	27 (1.5)	7 (1.1)

	Tri Fluvac N=1,836	Placebo N=1,836	Comparator N=612
ข้าราชการเกษียณ	2 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.2)
อื่นๆ	44 (2.4)	58 (3.2)	20 (3.3)
รายได้ของครัวเรือนต่อเดือน (บาท) n (%)			
<5,000	1,389 (75.7)	1,368 (74.5)	470 (76.8)
5,000-9,999	266 (14.5)	290 (15.8)	79 (12.9)
10,000-19,999	111 (6.1)	104 (5.7)	44 (7.2)
20,000-29,999	28 (1.5)	38 (2.1)	7 (1.1)
30,000-39,999	15 (0.8)	13 (0.7)	6 (1.0)
>40,000	14 (0.8)	13 (0.7)	2 (0.3)
ไม่ทราบ	13 (0.7)	10 (0.5)	4 (0.7)
สิทธิด้านการรักษา n (%)			
ไม่มี	2 (0.1)	10 (0.5)	1 (0.2)
บัตรทอง	1,721 (93.7)	1,704 (92.8)	569 (93.0)
ข้าราชการ	55 (3.0)	73 (4.0)	22 (3.6)
ประกันสังคม	31 (1.7)	18 (1.0)	13 (2.1)
ประกันชีวิต	20 (1.1)	28 (1.5)	6 (1.0)
ไม่ทราบ	7 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.2)
การเจ็บป่วยในรอบปีที่ผ่านมา n (%)			
เจ็บป่วยรุนแรง	47 (2.6)	43 (2.3)	13 (2.12)
เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	49 (2.7)	43 (2.3)	15 (2.5)
ประวัติการได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ n (%)			
เคยได้รับ	228 (12.4)	232 (12.6)	70 (11.5)
เคยได้รับปีที่ผ่านมา	29 (1.6)	19 (1.0)	7 (1.1)
การสูบบุหรี่ n (%)			
เคยสูบอย่างน้อยหนึ่งมวนต่อวันในปีที่ผ่านมา	349 (19.0)	368 (20.0)	124 (20.3)
สูบในปัจจุบัน	274 (14.9)	291 (15.8)	97 (15.8)



ภาพที่ 1 ผลการเชิญอาสาสมัคร การสุ่ม และการติดตามอาสาสมัคร

ความปลอดภัยและการเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ต่อวัคซีน ภายใน 30 นาทีหลังการฉีดวัคซีน อาการเจ็บปวดบริเวณที่ฉีดเป็นปฏิกิริยาที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาเป็นอาการกดเจ็บบริเวณที่ฉีด ในขณะที่อาการปวดศีรษะ อาการปวดไข้ และปวดกล้ามเนื้อเป็นปฏิกิริยาของระบบที่พบบ่อยที่สุด ประมาณ 95% ของปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดมีความรุนแรงเล็กน้อย และประมาณ 90% ของปฏิกิริยาของระบบมีความรุนแรงเล็กน้อย ในขณะที่ช่วง 7 วันหลังการฉีดวัคซีน อาสาสมัครทั้ง 3 กลุ่มพบอาการปวดและอาการกดเจ็บเป็นปฏิกิริยาเฉพาะที่ที่พบบ่อยที่สุด อาการปวดศีรษะ มีไข้ และ

ปวดกล้ามเนื้อเป็นปฏิกิริยาทางระบบที่พบบ่อยที่สุด (ตารางที่ 2)

จากการติดตามระยะ 12 เดือน จำนวนของเหตุการณ์อาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่เกิดขึ้นในอาสาสมัครทั้ง 3 กลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน อาการไม่พึงประสงค์อยู่ในระดับน้อยหรือปานกลาง อาการไม่พึงประสงค์และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกิดขึ้นในอาสาสมัครที่ได้รับ Tri Fluvac 175 ราย (9.5%) ได้รับ placebo 177 ราย (10.8%) และได้รับ comparator 66 ราย (10.8%) โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง Tri Fluvac กับ comparator (p-value=0.437)

มีอาสาสมัครเสียชีวิต 11 รายในระหว่างการศึกษา (Tri Fluvac 3 ราย, placebo 7 ราย และ comparator 1 ราย) การเสียชีวิตทั้งหมดไม่เกี่ยวข้องกับ

ผลิตภัณฑ์ในการศึกษา และมีอาสาสมัครตั้งครรภ์ 14 คน ซึ่งไม่จัดว่าเป็นเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ในช่วง 7 วัน หลังจากได้รับผลิตภัณฑ์การศึกษา แบ่งตามกลุ่มและระดับความรุนแรง

อาการ	Tri Fluvac (n=1,836)		Placebo (n=1,836)		Comparator (n=612)	
	No. (%)		No. (%)		No. (%)	
Local reaction	Grade 1-2	Grade >3	Grade 1-2	Grade >3	Grade 1-2	Grade >3
Pain	252 (13.7)	0	118 (6.4)	0	70 (11.4)	0
Tenderness	307 (16.7)	0	118 (6.4)	0	93 (15.2)	0
Redness	30 (1.6)	0	16 (0.9)	0	12 (2.0)	0
Swelling	52 (2.8)	0	29 (1.6)	0	17 (2.8)	0
Systemic reaction						
Feverish	77 (4.2)	1 (0.1)	71 (3.9)	1 (0.1)	38 (6.2)	0
Malaise	187 (10.2)	2 (0.1)	166 (9.0)	1 (0.1)	77 (8.5)	0
Myalgia	298 (16.2)	0	216 (11.8)	1 (0.1)	111 (18.1)	0
Headache	221 (12.0)	0	217 (11.8)	1 (0.1)	82 (13.4)	0
Nausea	38 (2.1)	0	41 (2.2)	1 (0.1)	15 (2.5)	1 (0.2)
Itching	60 (5.3)	0	37 (2.0)	0	24 (3.9)	0

ประสิทธิผลทางคลินิก การวิเคราะห์แบบ intention to treat พบว่า เกิดการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ทั้งหมด 29 คน เป็นอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน Tri Fluvac 10 คน คิดเป็นอัตรา 5.5/1,000 คน/ปี และอาสาสมัครที่ได้รับ placebo 19 คน คิดเป็นอัตรา 10.4/1,000 คน/ปี ในกลุ่ม placebo ได้ค่าประสิทธิผลเชิงสัมบูรณ์สำหรับไขหวัดใหญ่ทุกสายพันธุ์ ร้อยละ 46.43 (95% CI= -22.0-76.5) ซึ่งไม่เป็นไปตามเกณฑ์ขององค์การอาหารและ

ยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อพิจารณาจากค่า 95%CI ของ VE $\geq 40\%$ โดยใช้ขอบเขตล่าง (ตารางที่ 3) วัคซีน Tri Fluvac ไม่มีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับ comparator (ตารางที่ 4) เมื่อพิจารณาประสิทธิผลที่สมบูรณ์ของ Tri Fluvac เมื่อเทียบกับ placebo ในการป้องกันอาการ ARI / SARI / ILI พบว่ามีแนวโน้มที่ป้องกันโรคได้ร้อยละ 6.54 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพสัมบูรณ์ของ Tri Fluvac เมื่อเทียบกับ placebo ในการป้องกันอาการ ARI/SARI/ILI และการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ที่ได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการ

จุดยุติ	Tri Fluvac n=1,836		Placebo n=1,836		RR [€] AR Tri	Vaccine efficacy (1 – RR) × 100		p- value [€]
จำนวนคน-ปี	1,832.4		1,829.8		Fluvac/AR			
	No.	AR [§]	No.	AR [§]	placebo	VE (%)	95%CI	
อาการทางคลินิก								
ARI/SARI/ILI	167	91.14	179	97.83	0.9346	6.54	(-16.56, 25.06)	0.548
ARI	148	80.77	142	77.61	1.0464	-4.64	(-33.51, 17.99)	0.715
SARI	0	0	2	1.09	0.5000 ^[1]	50.00 ^[1]	(-450.93, 95.46)*	0.563*
ILI	19	10.37	35	19.13	0.5517	44.83	(0.01, 69.56)	0.050
ผลตรวจด้วย RT-PCR								
ทุกเชื้อ	10	5.46	19	10.38	0.5357	46.43	(-22.02, 76.49)	0.137
Influenza A	9	4.91	13	7.11	0.6913	30.87	(-61.73, 70.45)	0.395
A(H1N1)pdm09	8	4.37	11	6.01	0.7263	27.38	(-80.55, 70.79)	0.491
A(H3N2)	1	0.55	2	1.09	0.4993	50.07	(-450.43, 95.47)	0.571
Influenza B	1	0.55	6	3.28	0.1124	88.76	(-140.42, 99.48)	0.162

[€] อัตราโจมตี Attack rate (AR) = Number of cases / จำนวนคน-ปีในแต่ละกลุ่ม (1,000 person-years)

[€] Multilevel Poisson regression analysis Abbreviation ARI = acute respiratory tract infection, SARI = severe acute respiratory tract infection, ILI = influenza. liked illness, AR = attack rate, RR = rate ratio, VE = vaccine effectiveness

^[1] Estimated RR, actual RR < estimate value

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพสัมพัทธ์ของ Tri Fluvac เมื่อเทียบกับ comparator ในการป้องกันอาการ ARI/SARI/ILI และการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ที่ได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการ

จุดยุติ	Tri Fluvac n=1,836		Comparator n=612		RR [€] AR Tri	Vaccine efficacy (1 – RR) × 100		p- value [€]
จำนวนคน-ปี	1,832.4		609.2		Fluvac/AR comparator	VE (%)	95%CI	
อาการทางคลินิก								
ARI/SARI/ILI	167	91.14	68	111.63	0.8227	17.73	(-10.92, 39.98)	0.200
ARI	148	80.77	56	91.93	0.8913	11.87	(-24.14, 36.00)	0.496
SARI	0	0	1	1.64	0.3333 ^[1]	66.77 ^[1]	(-431.11, – 97.91) ^[1]	0.410 ^[1]
ILI	19	10.37	11	18.06	0.5787	42.13	(-24.45, 73.19)	0.161

จุดยุติ	Tri Fluvac Comparator				RR [€]	Vaccine efficacy		p-value [€]
	n=1,836		n=612		AR Tri	(1 – RR) × 100		
จำนวนคน-ปี	1,832.4		609.2		Fluvac/AR			
	No.	AR [§]	No.	AR [§]	comparator	VE (%)	95%CI	
ผลตรวจด้วย RT-PCR								
ทุกเชื้อ	10	5.46	0	0	3.3333 ^[2]	-233.33 ^[2]	(-2499.62, 57.24) ^[2]	0.2220 ^[2]
Influenza A	9	4.91	0	0	3.0000 ^[2]	-200.00 ^[2]	(-2363.12, 61.91) ^[2]	0.2723 ^[2]
A(H1N1)pdm09	8	4.37	0	0	2.6667 ^[2]	-166.67 ^[2]	(-2027.79, 66.58) ^[2]	0.3350 ^[2]
A(H3N2)	1	0.55	0	0	0.3333 ^[2]	66.77 ^[2]	(-431.11 – 97.91) ^[2]	0.410 ^[2]
Influenza B	1	0.55	0	0	0.3333 ^[2]	66.77 ^[2]	(-431.11 – 97.91) ^[2]	0.410 ^[2]

[§] อัตราโจมตี Attack rate (AR) = Number of cases /จำนวนคน-ปีในแต่ละกลุ่ม (1,000 person-years)

[€] Multilevel Poisson regression analysis Abbreviation ARI = acute respiratory tract infection, SARI = severe acute respiratory tract infection, ILI = influenza like illness, AR = attack rate, RR = rate ratio, VE = vaccine effectiveness. ค่าประสิทธิภาพสัมพัทธ์ของ Tri Fluvac ไม่ด้อยกว่า comparator หากค่า VE ต่างกันไม่เกิน 10% ค่าประสิทธิภาพสัมบูรณ์ใช้ lower bound of two-sided 95% CI > -0.20. ^[1] ค่า Estimated RR มากกว่าค่าจริง ^[2] ค่า Estimated RR น้อยกว่าค่าจริง

อำนาจในการประมาณค่า VE เมื่อใช้
 อุปกรณ์ใช้หัตถ์ใหญ่ที่เกิดขึ้นจริงในระหว่างการ
 ศึกษา อำนาจในการประมาณค่า VE คือ 43.7%
 (โดยมีจำนวนอาสาสมัครต่อกลุ่ม = 1,836 สำหรับ
 Tri fluvac และ placebo) ขนาดตัวอย่างที่จำเป็น
 สำหรับประมาณค่า absolute VE = 46.4% ใน
 กรณีที่มีอุบัติการณ์ของโรคใช้หัตถ์ใหญ่ต่ำ เมื่อ
 ต้องการอำนาจในการทำนาย 80% คือ ต้องการ
 อาสาสมัครต่อกลุ่ม กลุ่มละ 4,460 คน

วิจารณ์

Tri Fluvac เป็นวัคซีนใช้หัตถ์ใหญ่ชนิด
 เชื้อตายสามสายพันธุ์ที่ผลิตโดย GPO มีความ
 ปลอดภัยดี แต่จุดยุติทางคลินิกสำหรับ VE สัมบูรณ์
 เทียบกับ placebo ไม่ตรงตามเกณฑ์ของการ
 อาหารและยาของประเทศไทยสหรัฐอเมริกา อาจเนื่อง
 มาจากอุบัติการณ์ของใช้หัตถ์ใหญ่ในประเทศไทย
 ต่ำในช่วงปี 2563 เป็นเวลาของการระบาดใหญ่ของ

โควิด-19⁽²¹⁾ อย่างไรก็ตามจุดสิ้นสุดด้านภูมิคุ้มกัน
 ซึ่งผู้วิจัยกำลังตีพิมพ์เผยแพร่ แสดงให้เห็นว่าไม่
 ด้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีน comparator
 ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ขององค์การอาหารและยาของ
 สหรัฐอเมริกาในการขอใบอนุญาตวัคซีนสำหรับ
 ผู้ใหญ่ การค้นพบนี้ถูกนำเสนอต่อองค์การอาหาร
 และยาของไทยในช่วงกลางปี 2566 โดยมีเป้าหมาย
 ในการอนุญาตให้ใช้ Tri Fluvac ในประเทศไทย

สาเหตุที่ไม่สามารถวัดประสิทธิภาพทาง
 คลินิกต่อการติดเชื้อไวรัสใช้หัตถ์ใหญ่ที่ได้รับ
 การยืนยันจากห้องปฏิบัติการได้อย่างแม่นยำ
 เนื่องจากอุบัติการณ์การติดเชื้อใช้หัตถ์ใหญ่
 น้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้มาก ด้วยเหตุผลสอง
 ประการ ประการแรก การวิจัยได้ดำเนินการล่าช้า
 4 เดือน ตั้งแต่เดือนมิถุนายนถึงตุลาคม 2562
 ซึ่งเป็นช่วงสูงสุดของการติดเชื้อใช้หัตถ์ใหญ่ใน
 ประเทศไทย ตามปกติคือระหว่างเดือนมิถุนายน
 ถึงสิงหาคม⁽²²⁾ ประการที่สอง มีมาตรการที่ไม่ใช้

ยา (non-pharmaceutical interventions) เพื่อชะลอการแพร่กระจายของเชื้อ SARS-CoV-2 ส่งผลให้เกิดไข้หวัดใหญ่ต่ำเป็นประวัติการณ์^(21,23) นอกจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ต่ำแล้ว ความตรงกันของสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เป็นส่วนประกอบของวัคซีนและสายพันธุ์ที่ก่อโรค จากรายงานการเฝ้าระวังจากศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติที่มีสถานการณ์ที่ไม่ตรงกันมากในเดือนพฤศจิกายน 2562 พบว่า ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus ตรงกัน 88% สายพันธุ์ A/Switzerland/8060/2017 (H3N2)-like virus ตรงกัน 10.5% และสายพันธุ์ B/Colorado/06/2017-like virus ตรงกัน 3.4% และความตรงกันลดลงเป็น 0% ในรายงานระหว่างเดือนมกราคมถึงพฤษภาคม 2563 โดยเดือนมกราคม 2563 สายพันธุ์ที่พบมากได้เปลี่ยนไปเป็นสายพันธุ์ A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09, A/SouthAustralia/34/2019 (H3N2), และสายพันธุ์ B/Washington/02/2019⁽²⁴⁾

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ นอกจากการเกิดไข้หวัดใหญ่ต่ำมากและการตรงกันของสายพันธุ์วัคซีนไม่ดีพอ อาสาสมัครในการศึกษานี้เป็นผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีเท่านั้น ดังนั้นผลลัพธ์อาจไม่สามารถสรุปเป็นภาพตัวแทนได้กับบุคคลอื่นๆที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อไข้หวัดใหญ่ที่รุนแรง^(25,26) หรือเมื่อจำแนกตามกลุ่มอายุ ความครอบคลุมของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลประเทศไทยพบน้อยในกลุ่มเสี่ยงต่างๆ เช่น พบ 2% ในหญิงตั้งครรภ์และเด็กเล็กพบ 20% ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และพบ 60% ในบุคลากรทางการแพทย์ การเพิ่มอุปทานวัคซีนผ่านการผลิตในประเทศสามารถตอบสนองความต้องการสูงสุดในกลุ่มผู้สูงอายุ ผลจากการประเมินหลังการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในปี พ.ศ. 2563 พบว่าประเทศไทย

เพิ่มการซื้อวัคซีนเพิ่มขึ้น 25% และเริ่มให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตลอดทั้งปีสำหรับหญิงตั้งครรภ์⁽²⁷⁾ ณ วันที่ 10 มีนาคม พ.ศ. 2566 ประเทศไทยได้ให้วัคซีนป้องกันโควิด-19 ครอบคลุม 2 โดส โดยรวมคิดเป็น 78% และในผู้สูงอายุ 81% แสดงให้เห็นว่าประชากรมีความพร้อมต่อมาตรการป้องกัน^(28,29) WHO แนะนำให้เพิ่มความครอบคลุมในการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในบุคคลที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อความรุนแรงของโรค จะทำให้ป้องกันการเจ็บป่วย การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเสียชีวิตได้อย่างมาก⁽³⁰⁾ วัคซีนที่ผลิตได้ในประเทศชื่อ Tri Fluvac แสดงให้เห็นว่าปลอดภัยและมีความเป็นไปได้ต่อการที่จะได้รับใบอนุญาต และนำไปสู่การผลิตขนาดใหญ่ในประเทศเพื่อความมั่นคงด้านวัคซีนของประเทศต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษานี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้านจำนวน 286 คน ช่วยติดตามอาสาสมัครภายในระยะเวลาหนึ่งปี ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยดำเนินการทดสอบสิ่งส่งตรวจ

เอกสารอ้างอิง

1. Luliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391(10127):1285-300.
2. World Health Organization. Influenza (Seasonal) [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 20]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

3. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(3):CD004876.
4. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87(47):461-76.
5. Friede M, Palkonyay L, Alfonso C, Pervikov Y, Torelli G, Wood D, et al. WHO initiative to increase global and equitable access to influenza vaccine in the event of a pandemic: supporting developing country production capacity through technology transfer. *Vaccine* 2011; 29 Suppl 1:A2-7.
6. Koch A, Röhm J. Hypothesis Testing in the “Gold Standard” Design for Proving the Efficacy of an Experimental Treatment Relative to Placebo and a Reference. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2004; 14(2):315-25.
7. Mutze T, Konietzschke F, Munk A, Friede T. A studentized permutation test for three-arm trials in the ‘gold standard’ design. *Stat Med* 2017; 36(6):883-98.
8. FDA. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness: Guidance for Industry [Internet]. [cited 2022 April 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/78504/download>
9. Rid A, Saxena A, Baqui AH, Bhan A, Bines J, Bouesseau M-C, et al. Placebo use in vaccine trials: Recommendations of a WHO expert panel. *Vaccine* 2014; 32(37):4708-12.
10. US Department of Health Human Services. Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. 1st edition. Rockville, MD: Center for Biologics Evaluation and Research; 2007.
11. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011; 12(1):106.
12. US Department of Health Human Services. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness: guidance for industry (November 2016). 1st edition. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; 2017.
13. FDA. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines [Internet]. [cited 2023 April 13]. Available from: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/trifluvac.pdf>
14. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam PP, Tong A, Wormsbecker A, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6(10):e26239.

15. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ: British Medical Journal* 1996; 313(7048):36-9.
16. Smith PG, Morrow RH, Ross DA. Wellcome Trust-Funded Monographs and Book Chapters. *Field Trials of Health Interventions: A Toolbox*. 2nd edition. New York, NY: Oxford University; 2015.
17. FDA. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials [Internet]. [cited 2023 April 20]. Available from: <https://www.fda.gov/media/73679/download>
18. WHO. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari>
19. Chittaganpitch M, Supawat K, Olsen SJ, Waicharoen S, Patthamadilok S, Yingyong T, et al. Influenza viruses in Thailand: 7 years of sentinel surveillance data, 2004–2010. *Influenza and other respiratory viruses* 2012; 6(4):276-83.
20. US Food Drug Administration. Guidance for industry. Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. *Fed Regist* 2007; 72(187):54917.
21. Suntronwong N, Thongpan I, Chuchaona W, Budi Lestari F, Vichaiwattana P, Yorsaeng R, et al. Impact of COVID-19 public health interventions on influenza incidence in Thailand. *Pathog Glob Health* 2020; 114(5):225-7.
22. Chittaganpitch M, Supawat K, Olsen SJ, Waicharoen S, Patthamadilok S, Yingyong T, et al. Influenza viruses in Thailand: 7 years of sentinel surveillance data, 2004–2010. *Influenza Other Respir Viruses* 2012; 6(4):276-83.
23. Prasertbun R, Mori H, Mahittikorn A, Siri S, Naito T. Pneumonia, influenza, and dengue cases decreased after the COVID-19 pandemic in Thailand. *Trop Med Health* 2022; 50(1):27.
24. Center TNI. Report on changes in influenza strains [Internet]. [cited 2022 April 13]. Available from: <http://www.thainihnic.org/influenza/main.php?option=report>
25. Nakphook S, Patumanond J, Shrestha M, Prasert K, Chittaganpitch M, Mott JA, et al. Antibody responses induced by trivalent inactivated influenza vaccine among pregnant and non-pregnant women in Thailand: A matched cohort study. *PLoS One* 2021; 16(6):e0253028.
26. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices
United States, 2020-21 Influenza
Season MMWR Recomm Rep 2020;
69(8):1-24.

27. Mantel C, Chu SY, Hyde TB, Lambach P, Group IPI. Seasonal influenza vaccination in middle-income countries: Assessment of immunization practices in Belarus, Morocco, and Thailand. *Vaccine* 2020; 38(2):212-9.
28. Control TDoD. Covid-19 Vaccination Progress Report for March 10, 2023 [Internet]. [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/vaccine-covid19/diaryPresentMonth/03/10/2023>
29. Health MoP. MOPH Immunization Center [Internet]. [cited 2022 June 5]. Available from: <https://mohprompt.moph.go.th/mpc/mp-pf/mophic/>
30. WHO. Vaccines against influenza: WHO position paper - May 2022. *Wkly Epidemiol Rec* 2022; 97(19):185-208.