



## Prevnar 13™ เพรฟนาร์ 13

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

**Prevnar 13** ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

วัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัส 13 ซีโรไทป์ ชนิดคอนจูเกต (โปรตีน Diphtheria CRM<sub>197</sub>)

### 2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ขนาดยาในแต่ละโด๊ส (0.5 มล.) ประกอบด้วย

pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 1*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 3*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 4*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 5*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 6A*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 6B*	4.4 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 7F*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 9V*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 14*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 18C*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 19A*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 19F*	2.2 ไมโครกรัม
pneumococcal polysaccharide ของซีโรไทป์ 23F*	2.2 ไมโครกรัม

\* คอนจูเกตกับ CRM<sub>197</sub> carrier protein และดูดซับกับอลูมิเนียม ฟอสเฟต (ปริมาณอลูมิเนียม 0.125 มิลลิกรัม)

### 3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

ลักษณะเป็นน้ำยาปราศจากเชื้อ ประกอบด้วย saccharides ของ capsular antigens ของเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ซีโรไทป์ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F และ 23F ซึ่งแต่ละซีโรไทป์จะคอนจูเกตกับ non-toxic diphtheria CRM<sub>197</sub> protein โดยวิธี reductive amination Polysaccharide จะถูก activate โดยวิธีทางเคมีและเชื่อม covalent กับ protein carrier CRM<sub>197</sub> เกิดเป็น glycoconjugate

แต่ละคอนจูเกตจะถูกนำมาผสมรวมกันและมีการเติมสาร polysorbate 80, 5 mM succinate buffer และ aluminum phosphate เพิ่มเข้าไปในการผลิตวัคซีน ความแรงของวัคซีนขึ้นกับปริมาณของ saccharide antigens และอัตราส่วนระหว่าง saccharide กับ protein (saccharide-to-protein ratios) ของแต่ละ glycoconjugates ขนาดยาในแต่ละโดส (0.5 มล.) ประกอบด้วย saccharide ของ ซีโรไทป์ 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, และ 23F ชนิดละ 2.2 ไมโครกรัมโดยประมาณและของซีโรไทป์ 6B 4.4 ไมโครกรัมโดยประมาณซึ่งคอนจูเกตกับ CRM<sub>197</sub> carrier protein มี polysorbate 80 0.02% และ aluminum 0.125 มก. ในรูปของ aluminum phosphate adjuvant

#### 4. เกสัชพลศาสตร์ / เกสัชจลนศาสตร์

##### 4.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Pharmacotherapeutic group: pneumococcal vaccines; ATC code: J07AL02

##### กลไกการออกฤทธิ์

**Prevnar 13** มีส่วนประกอบของ 7 pneumococcal capsular polysaccharides ที่มีอยู่ใน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) และอีก 6 polysaccharides (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) ที่เพิ่มขึ้นมา และคอนจูเกตกับ CRM<sub>197</sub> carrier protein เช่นเดียวกันทั้งหมด การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนส่วนใหญ่จะอาศัย T cell และเกี่ยวข้องกับการทำงานร่วมกันระหว่าง CD4+ T cell กับ B cell โดยจะจดจำแอนติเจนในลักษณะที่มีการเชื่อมโยงกัน CD4+ T cell (T-helper cell) จะให้สัญญาณแก่ B cell โดยตรงผ่านทางปฏิกริยากับโปรตีนบนผิวเซลล์และโดยทางอ้อมผ่านทาง การปลดปล่อยไซโตไคน์ สัญญาณเหล่านี้ส่งผลให้ B cell มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปทำหน้าที่ต่างๆ และมีการผลิตแอนติบอดีที่มีความชอบจับสูงด้วย การส่งสัญญาณของ CD4+ T cell เป็นสิ่งจำเป็นต่อการสร้าง B cell ชนิดอายุยาวที่เรียกว่าพลาสมาเซลล์ ซึ่งจะผลิตแอนติบอดีหลายไอโซไทป์อย่างต่อเนื่อง (โดยมีส่วนประกอบที่เป็น IgG) และ memory B cell ที่จะเคลื่อนย้ายและหลั่งแอนติบอดีอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับแอนติเจนเดิมอีกครั้ง

ส่วนของ Bacterial capsular polysaccharides (PS) นั้นเป็น T-cell-independent antigens ที่สามารถ

กระตุ้น mature B-lymphocytes แต่ไม่กระตุ้น T-lymphocytes ในกรณีที่ T-lymphocyte ไม่ถูกกระตุ้น PS-stimulated B cells จะทำหน้าที่เป็นตัวหลักในการสร้าง IgM antibodies แต่ไม่ทำให้มี affinity maturation หรือมีการสร้าง memory B cells (anamnestic or booster response) พบว่าวัคซีนชนิด polysaccharides (PS) มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีหรือไม่มีเลยในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 24 เดือน และไม่สามารถกระตุ้น immunological memory ในทุกอายุการทำการรวม PS กับ protein carrier โดยการคอนจูเกชันทำให้เปลี่ยนวิธีการตอบสนองของแอนติบอดี จาก T-cell-independent เป็น T-cell-dependent ทำให้ T-lymphocytes ที่ได้จับกับ protein carrier อย่างจำเพาะนี้สามารถส่งสัญญาณที่สำคัญใช้ในการกระตุ้นให้เกิด maturation ของ B cell response และเกิดการสร้าง B cell memory ทำให้เกิด anamnestic (booster) response ได้เมื่อมีการกระตุ้นซ้ำอีกครั้งด้วย pneumococcal polysaccharides

จากข้อมูลการเฝ้าระวังซีโรไทป์เชื้อที่ก่อโรคในทวีปยุโรปที่ได้รวบรวมไว้ก่อนที่จะมีการใช้วัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine คาดว่าวัคซีน **Prevnar 13** สามารถครอบคลุมซีโรไทป์ที่ก่อโรคไอพีดี (Invasive Pneumococcal Disease) ได้ประมาณ 83 - 93% (ขึ้นกับข้อมูลของแต่ละประเทศ) ในทารกและเด็กเล็ก

ได้มีการประเมินว่าวัคซีน **Prevnar 13** สามารถครอบคลุมซีโรไทป์ที่ก่อโรคไอพีดีที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะได้มากกว่า 90%

## ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิผล

### ภาระโรค (disease burden) ในทารกและเด็ก

*S. pneumoniae* เป็นสาเหตุสำคัญของความเจ็บป่วยและการตายในคนทุกวัยทั่วโลก เชื้อนี้ทำให้เกิดโรคติดเชื้อที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย (invasive infection) เช่น เกิดภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ตลอดจนจนถึงโรคปอดบวม และโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนต้นซึ่งรวมถึงหูชั้นกลางอักเสบและโพรงอากาศรอบจมูกอักเสบ *S. pneumoniae* เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อที่สามารถรุกรานและแพร่กระจายในเด็กอายุมากกว่า 1 เดือนที่พบบ่อยที่สุด ปัจจุบันมีการแยกสายพันธุ์ *S. pneumoniae* ต่างๆ ได้มากกว่า 90 ซีโรไทป์ ซึ่งมีความแตกต่างกันทั้งส่วนประกอบของ seroreactive capsular polysaccharide และความสามารถในการก่อโรค โดยโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจายส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไม่ก่ซีโรไทป์ ความถี่สัมผัสของซีโรไทป์ของนิวโมคอคคัสที่ก่อให้เกิดโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจายในเด็กแตกต่างกันไปตามภูมิศาสตร์ แต่ก็มีรูปแบบที่คงที่อย่างน่าประหลาด ในสหรัฐนั้น มีการนำซีโรไทป์ที่ก่อให้เกิดโรคส่วนใหญ่ในช่วง พ.ศ. 2533-2542 (ค.ศ. 1990-1999) มาใช้เป็นพื้นฐานในการพัฒนา pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ซึ่งรวมเอาซีโรไทป์ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F และ 23F ไว้

ก่อนการนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้นั้น อุบัติการณ์โรคนิวโมคอคคัสที่สามารถ รุกรานและแพร่กระจาย (invasive pneumococcal disease, IPD) ในหมู่เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี อยู่ที่ ประมาณ 180-200 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ต่อปี โดยมีอัตราการป่วยตายโดยประมาณโดยรวม 1.4% คาดว่าอุบัติการณ์เชื้อหุ้มสมองอักเสบจากนิวโมคอคคัสในกลุ่มอายุน้อยที่ประมาณ 7-10 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ต่อปี โดยมีอัตราการตายที่เกี่ยวข้องสูงถึง 8%-25% ผู้รอดชีวิตจำนวนมากเกิดอาการแทรกซ้อน ตามหลังที่ร้ายแรง ซึ่งรวมถึงพัฒนาการช้า โรคชัก และหูหนวก ประการสุดท้าย แม้โดยทั่วไปแล้วจะไม่ได้ถือว่าโรคปอดบวมเป็นโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย แต่อาจมีภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือดร่วม ด้วยหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรุกรานเฉพาะที่จนเกิดหนองในช่องที่ปกติจะไร้เชื้อ อาการแสดงแบบ รุกรานและแพร่กระจาย ของโรคปอดบวมทั้ง 2 อาการนี้รุนแรงและมีอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายสูงกว่า โรคปอดบวมชนิดที่ไม่รุกรานและแพร่กระจายอย่างมากแม้แต่ในเด็ก ก่อน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine จะได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายนั้น อุบัติการณ์โรคปอดบวมโดยประมาณในหมู่เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เท่ากับ 24/100,000 เด็กที่อยู่ในกลุ่มในสถานเลี้ยงดูเด็กจะมีความเสี่ยงต่อ IPD เพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับผู้ที่เป็โรคหืด เบาหวาน ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ไม่มีม้าม เป็นโรค เม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันเสริม (complement immunity) และภูมิคุ้มกันระบบสารน้ำ (humoral immunity) เป็นโรคติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus, HIV) หรือมีโรคเรื้อรังอยู่เดิม

pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ได้รับใบอนุญาตให้ใช้กับทารกและเด็กในสหรัฐเมื่อปี พ.ศ. 2543 หลังจากการศึกษาทางคลินิกแบบมีการสุ่ม ปกปิดข้อมูลสองทาง ในประชากรหลายชาติพันธุ์ ณ Northern California Kaiser Permanente (NCKP) ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2538 จนถึง 20 สิงหาคม 2541 ซึ่ง สุ่มทารก 37,816 ราย ให้ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หรือวัคซีนเปรียบเทียบ (meningococcal group C conjugate vaccine [MnCC] ที่ใช้ในการศึกษา) ที่อายุ 2, 4, 6 และ 12-15 เดือน การศึกษานี้พบว่าประสิทธิผลของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ต่อโรคที่สามารถ รุกรานและแพร่กระจาย จาก *S. pneumoniae* ในช่วงระยะเวลาที่เท่ากับ 100% ในทั้งการวิเคราะห์ผลตามจริง (per-protocol) และการวิเคราะห์ผลโดยยึดกลุ่มที่ถูกสุ่มเลือกไว้แต่แรก (intent-to-treat) (95% CI, 75.4%-100% และ 81.7%-100% ตามลำดับ) จากข้อมูลสะสมจากการติดตามผลต่อไปจนถึง 20 เมษายน 2542 พบว่าค่าประสิทธิผลโดยประมาณยังคงใกล้เคียงกันที่ 97.3% ในการวิเคราะห์ผลตามจริง และ 94.4% ในการวิเคราะห์ผลโดยยึดกลุ่มที่ถูกสุ่มเลือกไว้แต่แรก ตั้งแต่มีการนำวัคซีนมาใช้ พบว่า IPD ซึ่งเกิด จากซีโรไทป์ที่ตรงตามวัคซีนนั้นลดลง 98% ในหมู่เด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีจนถึงปีพ.ศ. 2548 เป็นการยืนยัน ว่า pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มีประสิทธิผลสูงเมื่อใช้เป็นวัคซีนมาตรฐาน แม้การนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้เป็นวัคซีนมาตรฐานในทารกและเด็กเล็กจะให้ผลอันน่า ทึ่งโดยกำจัดซีโรไทป์ที่อยู่ในวัคซีนนี้ได้เกือบทั้งหมด แต่ก็พบว่าสัดส่วนของ IPD ที่เกิดจากซีโรไทป์อื่น ๆ

เพิ่มมากขึ้น (ในรูปร้อยละที่เพิ่มขึ้นของโรคที่เหลื่ออยู่) ซึ่งถ้าจะพูดให้จำเพาะเจาะจงแล้วก็คือ ในขณะที่ซีโรไทป์ 19A เคยเป็นซีโรไทป์ก่อโรค IPD ที่พบบ่อยที่สุดอันดับที่ 9 ในสหรัฐฯ ตามข้อมูลการเฝ้าระวังทั้งของ CDC และหน่วยงานอิสระ ทว่าตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 เป็นต้นมา ซีโรไทป์ 19A ได้กลายเป็นเชื้อนิวโมคอคคัสซีโรไทป์หลักที่ก่อโรค IPD ในเด็กชาวสหรัฐฯ โดยเป็นสาเหตุของโรค IPD ที่หลงเหลืออยู่ในปีพ.ศ. 2548 ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ประมาณ 30%-45% สิ่งที่ยังทำให้การขึ้นมาเป็นซีโรไทป์ก่อโรคหลักของ 19A เป็นปัญหาก็คือการที่ซีโรไทป์นี้มีโอกาสที่จะดื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้เป็นอันดับแรกมากขึ้นเรื่อยๆ ยิ่งไปกว่านั้น จากข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อรุนแรงที่สำคัญ (Active Bacterial Core surveillance) ของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (CDC) ประมาณ 66% ของโรค IPD ที่เกิดในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีและมีการเพาะเชื้อหาซีโรไทป์ ในปีพ.ศ. 2549-2550 ก็เกิดจากซีโรไทป์ 1, 19A, 7F, 3, 6A และ 5 ที่อยู่ใน **Prevnar 13** การสำรวจต่างๆ ใน US เมื่อไม่นานมานี้ซึ่งสำรวจโดยผู้วิจัยอื่นๆ พบว่า มากกว่า 45% และมากถึง 60% ของกรณีผู้ป่วย IPD ที่เหลื่ออยู่ที่เป็นเด็กนั้นเกิดจากซีโรไทป์เพิ่มเติม 6 ซีโรไทป์นี้

การสังเกตการณ์ทางระบาดวิทยาในสหรัฐฯ ตั้งแต่มีการนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้ แสดงให้เห็นว่าไม่เพียงแต่โรคที่สามารถถูกรานและแพร่กระจายจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญในหมู่เด็กที่ได้รับวัคซีน โดยเฉพาะโรคที่เกิดจากซีโรไทป์ที่รวมอยู่ในวัคซีน แต่ยังคงลดลงทั้งในหมู่ผู้ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี (ประชากรที่ไม่มีคำแนะนำให้รับ conjugate vaccine เป็นวัคซีนมาตรฐาน) และในหมู่ทารกที่อายุน้อยเกินกว่าจะเสริมภูมิคุ้มกันให้ด้วย โดยทั่วไปเชื่อว่าการที่โรคลดลงในหมู่ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนเป็นผลจากภูมิคุ้มกันกลุ่ม (herd immunity) หรือผลทางอ้อมซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจากการขัดขวางการแพร่โรคไปสู่ประชากรที่ไวต่อโรค ส่งผลให้โรคลดลงโดยรวม ในกรณีนี้พบการเกิดภูมิคุ้มกันกลุ่มในประชากรที่ไม่ได้รับวัคซีนเนื่องจาก pneumococcal 7-valent conjugate vaccine สามารถขัดขวางการแพร่นิวโมคอคคัสจากเด็กที่ได้รับวัคซีนไปสู่คนรอบข้างไม่ได้รับวัคซีน คาดว่าจะพบการตอบสนองทำนองเดียวกันในหมู่ประชากรเมื่อนำ **Prevnar 13** ไปใช้เป็นวัคซีนมาตรฐาน

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า *S. pneumoniae* มีส่วนก่อให้เกิดโรคปอดบวมในวัยเด็กมากเพียงใดเนื่องจากมักไม่สามารถระบุเชื้อก่อโรคได้ การศึกษาเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ที่เป็นโรคปอดบวมในชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) ซึ่งพยายามวินิจฉัยโรคโดยใช้วิธีทางวิทยาเซรุ่ม (serology) การทดสอบแอนติเจนหรือข้อมูลการเพาะเชื้อ ระบุว่าผู้ป่วย 30% เป็นโรคปอดบวมจากแบคทีเรีย และในจำนวนนี้พบว่า 70% (21% ของ CAP ทั้งหมด) เกิดจาก *S. pneumoniae* จึงทำให้มันเป็นแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของปอดบวมบ่อยที่สุดในกลุ่มอายุนี้ อย่างไรก็ตาม การเก็บข้อมูลตั้งแต่เริ่มนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้บ่งชี้ว่า *S. pneumoniae* โดยเฉพาะซีโรไทป์ที่รวมอยู่ในวัคซีนเป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะโรค CAP ในเด็ก และ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มีประสิทธิภาพในการป้องกัน CAP ในเด็ก การทบทวนฐานข้อมูลการใช้ในโรงพยาบาลในสหรัฐฯ พบว่าการเข้าพักรักษาตัวใน

โรงพยาบาลด้วยโรคปอดบวมทุกสาเหตุลดลง 39%-52.4% และการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคปอดบวมจากนิวโมคอคคัสลดลง 57.6 %-65% ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี แม้โดยทั่วไป จะถือว่าโรคปอดบวมที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเป็นโรคที่ไม่รุนแรงและแพร่กระจาย แต่โรคปอดบวมจากนิวโมคอคคัสอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากทั้งภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือด และอาการแสดงของการรุกรานเฉพาะที่ ซึ่งรวมถึงหนองในช่องเยื่อหุ้มปอดและการตายของเนื้อเยื่อปอด การเก็บข้อมูลในสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่มีการนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้บ่งชี้ว่าโรคปอดบวมรุนแรงและแพร่กระจายแบบมีภาวะแทรกซ้อนอาจกำลังเพิ่มขึ้น และโรคปอดบวมที่มีอาการแสดงรุนแรงขึ้นเหล่านี้จะเกี่ยวเนื่องกับซีโรไทป์ที่มีใน Prevnar 13 (1, 3, 19A, และ 7F) มากขึ้น โดยเฉพาะซีโรไทป์ 3 นั้นเกี่ยวเนื่องกับโรคปอดบวมเนื้อตาย (necrotizing pneumonia)

*Streptococcus pneumoniae* ยังเป็นสาเหตุหลักของโรคที่ไม่รุนแรงและแพร่กระจายในเด็กด้วยโดยเฉพาะหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute otitis media, AOM) ซึ่งเป็นโรควัยเด็กที่พบบ่อยโดยเด็กมากกว่า 60% จะเคยเป็นโรคนี้หนึ่งครั้งเมื่ออายุครบ 1 ปี และเด็กมากกว่า 90% เคยเป็นครั้งหนึ่งเมื่ออายุครบ 5 ปี ก่อนการนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้ในสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2543 นั้น ผู้ป่วยนอกประมาณ 24.5 ล้านราย และผู้ที่ได้รับหัตถการเจาะแก้วหูด้วยการใส่ท่อ 490,000 ราย ในแต่ละปี มีสาเหตุมาจากหูชั้นกลางอักเสบ พบอุบัติการณ์ AOM สูงสุดที่อายุ 6-18 เดือน ในเด็กโตจะพบโรคหูชั้นกลางอักเสบน้อยกว่า แต่ก็ยังพบได้ รายงานการเฝ้าระวังของ CDC ใน พ.ศ. 2533 พบว่าโรคหูชั้นกลางอักเสบเป็นอาการเจ็บป่วยหลักที่พบบ่อยที่สุดในเด็กอายุ 2-10 ปี ภาวะแทรกซ้อนของ AOM รวมถึงน้ำขังค้างในหูชั้นกลาง หูชั้นกลางอักเสบเรื้อรัง สูญเสียการได้ยินชั่วคราวหรือการพูดล่าช้า และถ้าปล่อยทิ้งไว้โดยไม่รักษาอาจทำให้เกิดโรคร้ายแรงขึ้น เช่น โพรงกระดูกมาสตอยด์อักเสบและเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้ *S. pneumoniae* คือสาเหตุสำคัญของ AOM และเป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่แยกได้บ่อยที่สุดจากของเหลวในหูชั้นกลาง โดยพบใน 20%-40% ของตัวอย่างจากของเหลวในหูชั้นกลางของผู้ป่วย AOM หูชั้นกลางอักเสบจากนิวโมคอคคัสมีอัตราการเป็นไขสูงกว่า และโอกาสหายเองน้อยกว่า AOM จาก *M. catarrhalis* หรือ *H. influenzae* ที่ระบุชนิดไม่ได้

มีการประเมินประสิทธิผลของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ต่อหูชั้นกลางอักเสบในการศึกษาทางคลินิก 2 ชิ้น ได้แก่ การศึกษาในทารกชาวฟินแลนด์ ณ สถาบันสาธารณสุขแห่งชาติ (National Public Health Institute) และการศึกษาประสิทธิผลหลักในทารกชาวสหรัฐฯ ณ Northern California Kaiser Permanente (NCKP) การศึกษาหูชั้นกลางอักเสบในฟินแลนด์ (Finnish Otitis Media, FinOM) เป็นการศึกษาที่ปกปิดข้อมูลสองทางแบบมีการสุ่มซึ่งสุ่มทารก 1,662 ราย ให้ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หรือวัคซีนเปรียบเทียบ (วัคซีนตับอักเสบบี [Hep B]) เป็นจำนวนเท่าๆ กัน ที่อายุ 2, 4, 6 และ 12-15 เดือน ในการศึกษาที่พ่อแม่ของผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องนำ

ลูกมาที่คลินิกในการศึกษาถ้าลูกเป็นโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจหรืออาการที่บ่งชี้ถึง AOM หากแพทย์วินิจฉัยว่าเป็น AOM ก็จะเจาะแก้วหูและเพาะเชื้อจากของเหลวในหูชั้นกลาง หากแยกเชื้อ *S. pneumoniae* ได้ก็ทำการระบุชนิดโรโตป จุลยุดิหลักคือประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด AOM จากซีโรไทป์ที่ตรงกับวัคซีน โดยวิเคราะห์ผลแบบ per-protocol (เฉพาะประชากรที่ได้รับการรักษาและติดตามผลครบถ้วนตามที่ผู้วิจัยกำหนด) การศึกษา NCKP ประเมินประสิทธิผลของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในการป้องกันหูชั้นกลางอักเสบตั้งแต่เริ่มการศึกษาในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2538 จนถึงเดือนเมษายนพ.ศ. 2541 มีการวิเคราะห์หูชั้นกลางอักเสบในทารก 34,146 ราย ที่สุ่มให้ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (จำนวน 17,070 ราย) หรือวัคซีนเปรียบเทียบ (จำนวน 17,076 ราย) ที่อายุ 2, 4, 6 และ 12-15 เดือน การศึกษานี้ไม่ได้กำหนดให้เจาะแก้วหู และแพทย์ผู้ศึกษาไม่ได้กำหนดนิยามมาตรฐานของหูชั้นกลางอักเสบ จุลยุดิหลักของหูชั้นกลางอักเสบคือประสิทธิผลต่อการป้องกันหูชั้นกลางอักเสบทั้งหมด จากการวิเคราะห์แบบ per protocol

ประสิทธิผลของวัคซีนต่อการเกิด AOM จากซีโรไทป์ที่ตรงตามวัคซีน จากการศึกษาในชาวฟินแลนด์อยู่ที่ 57% (95% CI, 44%-67%) ในการวิเคราะห์แบบ per protocol และ 54% (95% CI, 41%-64%) ในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat ประสิทธิผลของวัคซีนต่อการป้องกันการเกิด AOM อันเนื่องมาจากซีโรไทป์ที่สัมพันธ์กับวัคซีน (6A, 9N, 18B, 19A, 23A) ในการศึกษาในชาวฟินแลนด์เท่ากับ 51% (95% CI, 27, 67) ในการวิเคราะห์แบบ per protocol และ 44% (95% CI, 20, 62) % ในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat การเกิด AOM จากซีโรไทป์ที่ไม่สัมพันธ์กับวัคซีนเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญในการวิเคราะห์แบบ per protocol ซึ่งบ่งชี้ว่าเด็กที่ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ดูเหมือนจะมีความเสี่ยงต่อโรคหูชั้นกลางอักเสบเนื่องจากเชื้อนิวโมคอคคัสซีโรไทป์ที่ไม่อยู่ในวัคซีนเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเด็กที่ได้รับวัคซีนเปรียบเทียบ อย่างไรก็ตาม การให้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ลดจำนวนครั้งที่เกิดหูชั้นกลางอักเสบจากนิวโมคอคคัสโดยรวมได้ การศึกษา NCKP ซึ่งมีจุดยุติเป็นการเกิดหูชั้นกลางอักเสบโดยไม่คำนึงถึงสาเหตุนั้นพบว่า ประสิทธิผลของวัคซีนเท่ากับ 7% (95% CI, 4%-10%) และ 6% (95% CI, 4%-9%) ในการวิเคราะห์แบบ per protocol และในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat ตามลำดับ การศึกษาทั้งสองยังประเมินจุดยุติของหูชั้นกลางอักเสบอื่นๆ อีกด้วย AOM ที่กลับเป็นซ้ำซึ่งนิยามให้เป็นการป่วย 3 ครั้งใน 6 เดือน หรือ 4 ครั้งใน 12 เดือน ลดลง 9% ทั้งในการวิเคราะห์แบบ per protocol และแบบ intent-to-treat (95% CI, 3%-15% ในการวิเคราะห์แบบ per protocol และ 95% CI, 4%-14% ในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat) ในการศึกษา NCKP และพบแนวโน้มคล้ายกันในการศึกษาในชาวฟินแลนด์ การศึกษา NCKP ยังแสดงให้เห็นว่า การใส่ท่อเจาะแก้วหูลดลง 20% (95% CI, 2, 35) ในในการวิเคราะห์แบบ per protocol และลดลง 21% (95% CI, 4, 34) และในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat ด้วย ข้อมูลจากการศึกษา NCKP ที่รวบรวมไว้ตลอดระยะเวลาติดตามผลขยายจนถึง 20 เมษายน พ.ศ. 2542 ในเด็กทั้งหมด 37,866 ราย (18,925 รายในกลุ่ม pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ

18,941 รายในกลุ่มควบคุมด้วย MnCC) แสดงว่าประสิทธิภาพโดยประมาณต่อการป้องกันหูชั้นกลางอักเสบ คล้ายคลึงกันในทุกจุดยุติ(endpoint)

เช่นเดียวกับโรค IPD พบว่าการเกิด AOM ในสหรัฐฯ ลดลงตั้งแต่การนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้เป็นวัคซีนมาตรฐานแก่ทารก เนื่องจากการเจาะแก้วหูเพื่อวินิจฉัยไม่ใช่แนวทางมาตรฐานในสหรัฐฯ จึงมีข้อมูลการเปลี่ยนแปลงการกระจายซีโรไทป์ของเชื้อนิวโมคอคคัสก่อโรคน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้หลายชิ้นเสนอแนะว่า ซีโรไทป์ที่ไม่อยู่ใน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ก็เริ่มจะกลายเป็นสาเหตุสำคัญของ AOM หรือภาวะแทรกซ้อนของ AOM ในเด็กด้วย (ซึ่งรวมถึงโพรงกระดูกมาสตอยด์อักเสบซึ่งปัจจุบันถือเป็น 12% ของ IPD ทั้งหมดในการศึกษา เฝาระวังนิวโมคอคคัสในเด็กแบบหลายศูนย์ในสหรัฐฯ โดยทั้งหมดเกิดจากซีโรไทป์ 19A ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2550) และซีโรไทป์ที่ไม่อยู่ใน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine เหล่านี้มีโอกาสสูงที่จะ ดื้อยาต้านจุลชีพที่ใช้กันทั่วไป ในการแยกเชื้อนิวโมคอคคัสจากตัวอย่างการเจาะแก้วหูอีกชุดหนึ่ง ซึ่งเก็บ จากศูนย์การศึกษา 5 แห่ง ทั่วสหรัฐฯ พบซีโรไทป์ 3 บ่อยที่สุด โดยมีซีโรไทป์ 1 และ 7 ด้วยในสัดส่วนที่ น้อยกว่า

### ภาวะโรคในผู้ใหญ่

*Streptococcus pneumoniae* เป็นภัยคุกคามสุขภาพทั่วโลกอย่างมีนัยสำคัญ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ประเมินการณ์ว่า ผู้คนกว่า 1.6 ล้านคนต้องตายด้วยโรคนิวโมคอคคัสใน หนึ่งปี ในจำนวนนี้ 600,000 ถึง 800,000 คน เป็นผู้ใหญ่ โรคนิวโมคอคคัสสามารถจำแนกได้ตามระดับการ รุกรานและแพร่กระจายของแบคทีเรียซึ่งใช้ทำนายภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายได้ จะถือว่าผู้ป่วยเป็น IPD เมื่อแยกเชื้อนิวโมคอคคัสได้จากตำแหน่งที่ปกติจะไร้เชื้อ เช่น เลือด น้ำในช่องไขสันหลังและสมอง ของเหลวในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือของเหลวในช่องท้อง ในผู้ใหญ่ที่อาการแสดงทางคลินิกหลักของ IPD คือ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือด หรือโรคปอดบวมชนิดมีแบคทีเรียในกระแสเลือด ส่วนโรคปอดบวมชนิดไม่มีแบคทีเรียในกระแสเลือดเป็นอาการทางคลินิกรุนแรงที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย non-IPD

ผู้ใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี โดยเฉพาะที่อายุมากกว่า 65 ปี จะเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสมาก ขึ้นและมีโอกาสสูงขึ้นที่จะลุกลามเป็น IPD ร่วมกับมีอัตราตาย อัตราการเกิดโรค และภาวะแทรกซ้อน เพิ่มขึ้นอย่างเกี่ยวเนื่องกัน ปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมของโรคนิวโมคอคคัสที่รุนแรงคือสภาพความเป็นอยู่และโรค เดิมซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อย เช่น อายุ 18ปีขึ้นไปด้วย สภาพความเป็นอยู่สามารถเพิ่ม ความเสี่ยงต่อโรคนิวโมคอคคัสได้ โดยเฉพาะการอยู่อาศัยในสถานดูแลผู้สูงอายุและผู้ป่วยหรือสถานบริการ ระยะเวลาอื่น ภาวะทางการแพทย์ที่ถือเป็นความเสี่ยงสำคัญรวมถึงภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดหรือที่เป็น



ในภายหลัง โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว การไม่มีม้าม โรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ (acquired immunodeficiency syndrome) โรคมะเร็งเม็ดเลือด โรคหัวใจ ปอด (รวมถึงโรคหืด) โรคไตหรือตับเรื้อรัง มะเร็ง น้ำในช่องไขสันหลังและสมองรั่ว โรคเบาหวาน พิษสุราเรื้อรังหรือการสูบบุหรี่ การปลูกถ่าย อวัยวะหรือเซลล์เม็ดเลือด และการฝังประสาทหูเทียม ในหมู่ผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวโรงพยาบาลใน สหรัฐอเมริกานั้น อัตราป่วยตายทั้งหมดจาก IPD ยังคงสูงอยู่ (12%-16%) และยิ่งสูงกว่านั้นมากในหลาย กลุ่มย่อยซึ่งรวมถึงผู้ที่มีอายุมาก มีโรคร่วม มีภาวะแทรกซ้อนจาก IPD และต้องรักษาตัวในหออภิบาล ผู้ป่วยหนัก แม้จะมีความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา อัตราการตาย กลับแทบไม่เปลี่ยนแปลงตั้งแต่มีการนำ penicillin มาใช้

อุบัติการณ์ IPD เท่าที่ได้รับรายงานทั่วโลกอยู่ที่ 45 ถึง 90 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ก่อนการบรรจุ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine เข้าไปในโปรแกรมการปลูกภูมิคุ้มกันแห่งชาติ (National Immunization Program, NIP) นั้น อุตการณ์ IPD ในผู้ใหญ่ชาวแคนาดาที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป อยู่ในช่วง 16-31 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ขณะที่ในประชากรสหรัฐ ที่ช่วงวัยเท่ากัน มีอุบัติการณ์ของ IPD อยู่ในช่วงตั้งแต่ 60-65 ราย ต่อประชากร 100,000 คน (มีบันทึกว่าอุบัติการณ์อยู่ที่ 190 รายต่อประชากร 100,000 คน ในเขตพื้นที่ของชนเผ่านาวาโฮ) อุตการณ์ของ IPD ในผู้สูงอายุชาวยุโรปในช่วงอายุเดียวกัน อยู่ในช่วงตั้งแต่ 41 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ในสวีเดน ถึง 66 ราย ต่อประชากร 100,000 คนใน เดนมาร์ก โดยมีบันทึกว่าอัตราการเกิดจะสูงเป็นพิเศษในกลุ่มอายุมากเกิน 65 ปี ยกตัวอย่างเช่น ใน เนเธอร์แลนด์หรือสหราชอาณาจักร ส่วนในสหรัฐอเมริกามีการบันทึกว่าโรคในผู้ใหญ่ลดลงหลังจากเริ่มให้ วัคซีนในวัยเด็ก โดยสันนิษฐานว่าเกิดจากการลดจำนวนของเชื้อนิวโมคอคคัส (pneumococcal colonization) ในทารกและแพร่ไปยังผู้ใหญ่ที่ไวต่อโรค (ภูมิคุ้มกันกลุ่ม) อย่างไรก็ตาม อุตการณ์ของ IPD ในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะผู้สูงอายุ ยังคงสูง โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 23-29.4 ราย ต่อประชากร 100,000 คน แม้ว่า อุตการณ์โดยประมาณในหมู่ผู้ใหญ่อายุน้อยกว่า 65 ปี จะต่ำกว่าค่าในหมู่ผู้ใหญ่อายุมากกว่า 65 ปี แต่ IPD ก็เป็นภาระสาธารณสุขสำคัญในกลุ่มผู้ใหญ่อายุน้อยเช่นกัน

โรคปอดบวมเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดโรคหนึ่ง และเป็นอาการแสดงทางคลินิกของโรคนิวโมคอคคัสที่ พบได้บ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ *S. pneumoniae* เป็นสาเหตุหลักที่พบบ่อยที่สุดของ CAP และมีการประมาณการ ว่าประมาณ 30% ของการเกิด CAP ทั้งหมดในผู้ใหญ่ซึ่งจำเป็นต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลใน ประเทศที่พัฒนาแล้วนั้นมีสาเหตุมาจาก *S. pneumoniae* อุตการณ์ของโรคปอดอักเสบแบบที่ไม่ติดเชื้อ แบคทีเรียในกระแสเลือด (non-bacteremic pneumonia) ที่มีสาเหตุมาจาก *S. pneumoniae* นั้นยากต่อการ สืบหา เพราะไม่สามารถระบุจุลชีพก่อโรคได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ในปีพ.ศ. 2549 มีรายงานโรคปอดบวมใน ผู้ใหญ่รวมทุกสาเหตุกว่า 4 ล้านรายในสหรัฐอเมริกา ในยุโรปนั้น พบว่ามีอัตราการเกิด CAP ที่แตกต่างกัน ออกไปตามประเทศและตามกลุ่มอายุและสถานที่ที่ศึกษา พบว่าอัตราการเกิด CAP จะสูงกว่านี้ในประเทศ

กำลังพัฒนา ในประชากรที่มีพันธุกรรมบางอย่าง ในประชากรที่มีสถานะทางเศรษฐกิจสังคมต่ำ และในกลุ่มที่มี การเข้าถึงการบริการสุขภาพน้อย อัตราตายจาก CAP ทุกสาเหตุอยู่ในช่วงตั้งแต่ 5%-15% และ CAP ถือเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักรักษาในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) ผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคปอดบวมที่เกิด จาก *S. pneumoniae* มีแนวโน้มที่จะป่วยรุนแรงกว่า ซึ่งรวมถึงมีโอกาที่จะเกิดภาวะมีแบคทีเรียในกระแส เลือดมากกว่า ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลนานกว่า ต้องการการอภิบาลแบบผู้ป่วยหนักมากกว่า และอัตรา ตายสูงกว่า ในส่วนของ IPD นั้น ความเสี่ยงของโรคนิวโมคอคคัสเพิ่มสูงขึ้นตามอายุโดยเริ่มจากผู้ที่มียุ 50 ปีและมีความเสี่ยงสูงสุดในผู้ที่มีอายุ  $\geq 65$  ปี นอกจากนี้ ความเสี่ยงยังเพิ่มสูงขึ้นตามภาวะทางการแพทย์เรื้อรังที่มีอยู่เดิม โดยเฉพาะภาวะการไม่มีม้ามทางกายวิภาคศาสตร์ (anatomical asplenia) หรือ ภาวะม้ามทำงานบกพร่อง (functional asplenia) โรคเบาหวาน โรคหอบหืด โรคหัวใจและหลอดเลือด โรค ปอด โรคไต หรือโรคตับเรื้อรัง และมีความเสี่ยงสูงสุดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือด (malignant haematological diseases) หรือติดเชื้อเอชไอวี

แม้ปัจจัยของผู้ติดเชื้ออย่างเช่นอายุและภาวะโรคที่เป็นร่วมมีส่วนเพิ่มความน่าจะเป็นที่จะเกิด IPD และ ผลการรักษาที่ไม่ดี แต่ก็เริ่มมีการตระหนักกันมากขึ้นว่าความรุนแรงและการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อ โรคมีบทบาทสำคัญเช่นกัน แม้จะมีการระบุแยก *S. pneumoniae* ไปได้มากกว่า 90 ซีโรไทป์ แต่โรคในมนุษย์ นั้นเกิดจากเชื้อเพียงไม่กี่โรไทป์ที่ยังระบุปัจจัยก่อความรุนแรงของโรคได้ไม่ชัดเจนนัก การวิเคราะห์ห่อภิวน (meta-analysis) ว่าด้วยผลของโรคที่จำเพาะต่อซีโรไทป์ต่างๆ ในผู้ป่วยโรคปอดบวม พบว่าซีโรไทป์ 3, 6A, 6B, 9N และ 19F เกี่ยวเนื่องกับการเพิ่มขึ้นของอัตราตายที่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับซีโรไทป์ 14 ที่ใช้เป็นตัวอ้างอิง สำหรับซีโรไทป์ 19A และ 23F นั้นมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราตายแต่ไม่ถึงระดับที่มี นัยสำคัญทางสถิติ แม้อัตราและอัตราการตายจะผันแปรไปตามภูมิภาคบ้าง แต่ข้อสังเกตข้างต้นก็จะเป็น ลักษณะเฉพาะที่ค่อนข้างคงที่ของแต่ละซีโรไทป์ และดูเหมือนจะไม่ขึ้นกับการดื้อยาต้านจุลชีพ

การดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มความยากลำบากในการรักษา *S. pneumoniae* บางซีโรไทป์ด้วยยาปฏิชีวนะที่มี ประสิทธิภาพได้ตั้งแต่ช่วงแรก แม้การกระจายตัวของซีโรไทป์และความชุกของการดื้อยาต้านจุลชีพจะผัน แปรตามภูมิศาสตร์เป็นอย่างมาก แต่ซีโรไทป์ที่มีความเป็นไปได้ที่จะดื้อต่อทั้งเพนิซิลลินและ erythromycin มากที่สุดก็คือ 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A และ 23F

**Prevnar 13** ทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ *S. pneumoniae* สายพันธุ์ที่มีความชุกสูง ซึ่งรวมถึง สายพันธุ์ที่มีโอกาสสูงที่สุดที่จะก่อโรค ดื้อยาต้านจุลชีพ และทำให้ผลการรักษาไม่ดี

ตารางที่ 1: การตายและการดื้อยาของเชื้อบางซีโรไทป์ในผู้ใหญ่										
ซีโรไทป์	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
การตาย	+	+	+	+				+/-	+	+/-

ตารางที่ 1: การตายและการดื้อยาของเชื้อบางซีโรไทป์ในผู้ใหญ่										
ซีโรไทป์	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
การดื้อยา		+	+		+	+	+	+	+	+

### การศึกษาวิจัยทางคลินิกในการสร้างภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** ในทารกและเด็ก

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แนะนำให้ใช้ค่าระดับความเข้มข้นในซีรัมของ anti-capsular polysaccharide antibody ที่ระดับ 0.35 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร วัดที่ 1 เดือนหลังจากฉีดชุดวัคซีนแบบปฐมภูมิในทารกเป็นค่าความเข้มข้นอ้างอิงค่าเดียวของแอนติบอดีสำหรับประเมินประสิทธิภาพของวัคซีน pneumococcal conjugate ชนิดใหม่ ในการป้องกันโรคไอพีดีซึ่งข้อแนะนำนี้ส่วนใหญ่ได้มาจากข้อมูลของการศึกษาเกี่ยวกับระดับของภูมิคุ้มกันที่มีผลในการป้องกันการเกิดโรคไอพีดีที่ได้เคยมีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกไว้ 3 รายงาน โดยมีการใช้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หรือ วัคซีนทดสอบชนิด 9-valent CRM<sub>197</sub> conjugate polysaccharide เป็นวัคซีนที่ให้ในการศึกษา ค่าความเข้มข้นที่ใช้อ้างอิงนี้เพื่อนำมาใช้ในการพิจารณาในการศึกษาของกลุ่มประชากรเท่านั้น ไม่สามารถนำมาใช้เพื่อคาดการณ์ถึงความสามารถในการป้องกันโรคไอพีดีในผู้ป่วยแต่ละรายได้

### ภูมิคุ้มกันที่ได้หลังจากการฉีดชุดวัคซีนแบบปฐมภูมิครบ 3 โด๊ส

ได้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกหลายรายงานที่ได้ทำในหลายประเทศในยุโรป แคนาดา และสหรัฐอเมริกา โดยมีการใช้ตารางการให้วัคซีนแบบปฐมภูมิที่มีระยะห่างระหว่างโด๊สที่แตกต่างกัน ข้อมูลของจำนวนร้อยละของทารกที่มีระดับความเข้มข้นแอนติบอดี pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG ที่เท่ากับหรือสูงกว่า 0.35 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดชุดวัคซีนแบบปฐมภูมิครบ 3 โด๊ส ดังที่ได้แสดงด้านล่าง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ร้อยละของทารกที่มีระดับความเข้มข้นแอนติบอดี pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG ที่เท่ากับหรือสูงกว่า 0.35 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 1 เดือนหลังฉีดชุดวัคซีนในวัยทารก								
ซีโรไทป์	2, 3, 4 เดือน ศึกษาใน เยอรมนี (6096A1- 006)	2, 3, 4 เดือน ศึกษาใน โปแลนด์ (6096A1- 3000 Manufact uring)	2, 4, 6 เดือน ศึกษาใน สเปน (6096A1- 501)	2, 4, 6 เดือน ศึกษาใน สหรัฐ อเมริกา (6096A1- 004)	2, 4, 6 เดือน ศึกษาใน สหรัฐ อเมริกา Lot 1 (6096A1- 3005)	2, 4, 6 เดือน ศึกษาใน สหรัฐ อเมริกา Lot 2 (6096A1- 3005)	2, 4, 6 เดือน ศึกษาใน สหรัฐ อเมริกา Lot 3 (6096A1- 3005)	2, 4, 6 เดือน ศึกษาใน แคนาดา (6096A1- 3008)
	(N=282 - 285)	(N=106 - 128)	(N=261 - 273)	(N=249 - 252)	(N=387 - 399)	(N=398 - 413)	(N=387 - 404)	(N=272 - 277)
1	96.1	93.0	99.3	95.6	98.5	97.8	97.0	95.7
3	98.2	93.7	90.3	63.5	79.1	68.5	72.4	79.6
4	98.2	97.7	98.9	94.4	98.5	97.6	95.5	97.1
5	93.0	90.6	97.3	89.7	94.4	94.2	90.3	87.0
6A	91.9	85.2	97.4	96.0	98.2	98.1	95.5	96.4
6B	77.5	77.3	98.5	87.3	94.4	94.9	89.5	93.1
7F	98.6	100.0	100.0	98.4	99.7	99.8	99.0	98.6
9V	98.6	98.4	99.3	90.5	96.5	95.4	95.5	95.3
14	98.9	92.9	97.4	97.6	98.2	99.2	99.0	98.2
18C	97.2	96.1	98.1	96.8	98.0	97.8	95.8	96.4
19A	99.3	99.2	99.6	98.4	98.7	98.1	99.0	97.8
19F	95.8	98.4	99.3	98.0	99.2	97.8	97.5	98.5
23F	88.7	82.8	94.6	90.5	87.2	91.2	88.1	90.2

ในรายที่ได้รับ **Prevnar 13** พบว่า antipolysaccharide binding IgG antibody ที่มีต่อซีโรไทป์แต่ละชนิดทั้ง 13 ซีโรไทป์มีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกับ functional antibacterial opsonophagocytic activity (biological-active antibody) จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่า การตอบสนองที่มีต่อ **Prevnar 13** นั้นไม่ด้อยกว่าที่เกิดขึ้นกับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในทั้ง 13 ซีโรไทป์ โดยใช้เกณฑ์ pre-defined immunological non-inferiority criteria ภูมิคุ้มกันที่ได้จาก **Prevnar 13** ต่อ 6 ซีโรไทป์ที่เพิ่มเข้ามานั้นมีปริมาณ ทั้ง polysaccharide-binding และ opsonophagocytic antibodies สูงกว่าภูมิคุ้มกันที่ได้จาก

## pneumococcal 7-valent conjugate vaccine

### ภูมิคุ้มกันที่ได้หลังจากการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 เข็ม

การเกิดภูมิคุ้มกันหลังจากการฉีดวัคซีน 2 โดสในทารกนั้นได้มีการรายงานใน 4 การศึกษา สัดส่วนของทารกที่มีระดับ pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG ที่เท่ากับหรือสูงกว่า 0.35 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีนครบโดสที่ 2 อยู่ในระหว่าง 79.6% ถึง 98.5% สำหรับ 11 ใน 13 ของซีโรไทป์ที่มีอยู่ในวัคซีน โดยพบว่ามีทารกในสัดส่วนที่น้อยกว่าที่ได้รับระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่สูงถึงตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ สำหรับserotype 6B (27.9% ถึง 58.4%) และ 23F (55.8% ถึง 68.6%) เมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีน 3 โดสในทารก โดยดูจาก pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG GMCs พบว่าระดับภูมิคุ้มกันที่ได้จากการฉีดวัคซีนในทารก 2 โดสนั้นต่ำกว่าการฉีด 3 โดสในซีโรไทป์ส่วนใหญ่ ประสิทธิภาพทางคลินิกของการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โดสในการป้องกัน AOM หรือโรคปอดบวม (pneumonia) ยังไม่เคยได้รับการการศึกษา

### ปฏิกิริยาเพิ่มการตอบสนองที่ได้หลังการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โดส และ 3 โดส

พบว่าระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีต่อ 12 ซีโรไทป์ที่ได้หลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นนั้นสูงขึ้นกว่าที่ได้หลังจากการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิในทารก ซึ่งแสดงว่าได้มีการเตรียมการ (priming) ที่เพียงพอให้เกิดความจำของระบบภูมิคุ้มกันขึ้นได้ (induction of immunologic memory) สำหรับซีโรไทป์ 3 พบว่าระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ได้หลังการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิในทารกและหลังการฉีดกระตุ้นนั้นอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกัน และพบว่าการตอบสนองของแอนติบอดีต่อการฉีดเข็มกระตุ้นหลังการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โดส และ 3 โดสในทารกนั้นอยู่ในระดับใกล้เคียงกันทั้งหมด 13 ซีโรไทป์ที่มีในวัคซีน

ในเด็กที่อายุ 7 เดือนถึง 5 ปี การให้วัคซีนตามตารางที่ปรับให้ฉีดตามเกณฑ์อายุที่เริ่มให้วัคซีน (age appropriate catch-up immunization schedules) (ตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ 6 และ 7) พบว่ามีระดับของการตอบสนองของแอนติบอดี anti-capsular polysaccharide IgG ต่อแต่ละซีโรไทป์ ทั้ง 13 ซีโรไทป์อยู่ในระดับที่เทียบได้กับการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิครบ 3 โดสในทารกเป็นอย่างน้อย

### ปฏิกิริยาเพิ่มการตอบสนองที่ได้จากการฉีดกระตุ้นด้วย **Prevnar 13** หลังจากการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิครบ 3 โดสด้วยวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หรือ **Prevnar 13** ในทารก

ในการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมให้ได้รับวัคซีน โดยที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ (randomized, double-blind, active-control study) ในฝรั่งเศส (6096A1-008) โดยมีการสุ่มแบ่งทารกเป็น 3 กลุ่มศึกษาในอัตราส่วน 2:1:1 คือ (1) **Prevnar 13** ที่ 2, 3, 4 และ 12 เดือน หรือ (2) pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ที่ 2, 3 และ 4 เดือน ตามด้วย **Prevnar 13** ที่ 12 เดือน หรือ (3)

pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ที่ 2, 3, 4 และ 12 เดือนระดับ Geometric mean concentrations (GMcs) ของแอนติบอดี anti-capsular polysaccharide IgG ที่ตอบสนองต่อ 13 ซีโรไทป์ ในทั้ง 3 กลุ่ม ดังตารางที่ 3 พบว่าระดับภูมิคุ้มกัน GMCs ที่มีต่อ 7 ซีโรไทป์ ที่อยู่ในวัคซีน Pevnar นั้นไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม ถึงแม้ระดับภูมิคุ้มกัน GMCs ที่มีต่อ 6 ซีโรไทป์ที่เพิ่มขึ้นมาใหม่ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนแบบ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine/Pevnar 13 จะต่ำกว่าของกลุ่มที่ได้รับ Pevnar 13 อย่างเดียวครบทั้ง 4 โดส (ยกเว้น ซีโรไทป์ 3) แต่ก็อยู่ในระดับที่เทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้ชุดวัคซีนแบบปฐมภูมิครบ 3 โดสในทารกในการศึกษา (6096A1-004) และ (6096A1-3005) ซึ่งลักษณะการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในทารกที่ได้นี้ก็คล้ายคลึงกับการตอบสนองที่ได้จากการให้วัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในการฉีดตามตารางวัคซีนให้แก่ทารกที่มีอายุมากกว่าและเด็กโต

ตารางที่ 3: ระดับ Geometric mean concentrations (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ของแอนติบอดี pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG ที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีน					
ซีโรไทป์	13v/13v Post-Toddler (6096A1-008) N=233-236	7v/13v Post-Toddler (6096A1-008) N=108-113	7v/7v Post-Toddler (6096A1-008) N=111-127	13v Post-Infant (6096A1-004) N=249-252	13v Post-Infant (6096A1-3005) N=1172-1213
1	4.08	1.83	0.04	2.03	1.78
3	0.99	1.32	0.10	0.49	0.56
4	4.20	4.04	4.85	1.31	1.46
5	3.30	1.14	0.53	1.33	1.24
6A	6.14	2.60	1.54	2.19	2.21
6B	8.99	10.33	9.63	2.10	2.51
7F	4.52	3.71	0.05	2.57	2.57
9V	2.59	2.29	3.24	0.98	1.09
14	9.52	7.81	10.83	4.74	5.09
18C	2.30	2.43	2.81	1.37	1.37
19A	9.50	5.33	3.98	2.07	1.91
19F	5.18	3.73	4.11	1.85	2.15
23F	3.01	3.12	3.69	1.33	1.18

ทารกคลอดก่อนกำหนด (B1851037 [6096A1-4001])

มีการประเมินความปลอดภัยและความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** ที่ให้ในเดือนที่ 2, 3, 4 และ 12 แก่ทารกคลอดก่อนกำหนด 100 คน (อายุครรภ์โดยประมาณ [EGA] เฉลี่ย 31 สัปดาห์ ช่วง 26 ถึง 36 สัปดาห์) และเมื่อเทียบกับทารกคลอดครบกำหนด 100 คน (EGA เฉลี่ย 39 สัปดาห์ ช่วง 37 ถึง 42 สัปดาห์) เด็กในกลุ่มคลอดก่อนกำหนดมากกว่าร้อยละ 85 ของกลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้มีความเข้มข้นของ pneumococcal polysaccharide IgG binding antibody เท่ากับหรือมากกว่า 0.35 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีนให้แก่ทารกสำหรับทุกซีโรไทป์ ยกเว้น ซีโรไทป์ 5 (71.7%), 6A (82.7%) และ 6B (72.7%) ในกลุ่มคลอดก่อนกำหนด สำหรับ 3 ซีโรไทป์เหล่านี้ สัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดต่ำกว่าในกลุ่มทารกคลอดครบกำหนดอย่างมีนัยสำคัญ หนึ่งใน (1) เดือนหลังจากการฉีดวัคซีนให้แก่เด็กวัยหัดเดิน พบหลักฐานสำคัญ (priming) ว่าเมื่อสัดส่วนของเด็กในแต่ละกลุ่มในกลุ่มประชากรเด็กวัยหัดเดินที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ที่มีระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีเดียวกันนี้มีมากกว่า 97% ยกเว้น สำหรับซีโรไทป์ 3 (70.6% ในทารกคลอดก่อนกำหนด และ 79.3% ในทารกคลอดครบกำหนด) โดยทั่วไป IgG GMC ที่จำเพาะกับแต่ละซีโรไทป์สำหรับทารกคลอดก่อนกำหนดมักต่ำกว่าทารกคลอดครบกำหนด

#### ในทารกที่มีอายุมากกว่าและเด็กโตที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน

ในการศึกษาแบบเปิดฉลาก (open-label study) ของ **Prevnar 13** ในโปแลนด์ (6096A1-3002) เด็กอายุ 7-11 เดือน อายุ 12-23 เดือน และอายุเท่ากับหรือมากกว่า 24 เดือน ถึง 5 ปี (ก่อนถึงวันครบรอบวันเกิดอายุ 6 ปี) ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีน pneumococcal conjugate มาก่อน ได้กำหนดให้ได้รับ **Prevnar 13** โดยการฉีด 3, 2 หรือ 1 โดสตามตารางการให้วัคซีนตามเกณฑ์อายุ (ดูหัวข้อ 6 และ 7) โดยวัดระดับความเข้มข้นของ Serum IgG ที่ 1 เดือน หลังฉีดโดสสุดท้ายในแต่ละกลุ่ม ดังข้อมูลตามตารางที่ 4

การฉีดวัคซีนตามตารางที่ปรับให้ฉีดตามเกณฑ์อายุที่เริ่มให้วัคซีน (age appropriate catch-up immunization schedules) ทำให้การตอบสนองของแอนติบอดี anti-capsular polysaccharide IgG ต่อแต่ละซีโรไทป์ทั้ง 13 ซีโรไทป์ในระดับที่ใกล้เคียงกับที่ได้จากการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิครบ 3 เข็มในทารกเป็นอย่างน้อย

ตารางที่ 4: ระดับ Geometric mean concentrations (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ของแอนติบอดี pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG ที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีน (ในการศึกษา 6096A1-3002)			
ซีโรไทป์	อายุ 7-11 เดือน (N=83-84)	อายุ 12-23 เดือน (N=104-110)	อายุ ≥ 24 เดือนถึง 5 ปี (N=135-152)
1	2.88	2.74	1.78
3	1.94	1.86	1.42

ตารางที่ 4: ระดับ Geometric mean concentrations (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ของแอนติบอดี pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG ที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีน (ในการศึกษา 6096A1-3002)			
ซีโรไทป์	อายุ 7-11 เดือน (N=83-84)	อายุ 12-23 เดือน (N=104-110)	อายุ ≥ 24 เดือนถึง 5 ปี (N=135-152)
4	3.63	4.28	3.37
5	2.85	2.16	2.33
6A	3.72	2.62	2.96
6B	4.77	3.38	3.41
7F	5.30	5.99	4.92
9V	2.56	3.08	2.67
14	8.04	6.45	2.24
18C	2.77	3.71	2.56
19A	4.77	4.94	6.03
19F	2.88	3.07	2.53
23F	2.16	1.98	1.55

#### การให้วัคซีนนี้ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น ๆ ในเวลาเดียวกันในทารกและเด็ก

ในการศึกษา 6096A1-004, 6096A1-3005 และ 6096A1-3008 ได้มีการศึกษาการให้วัคซีนตามปกติในเด็ก ร่วมกับการให้วัคซีน **Prevnar 13** ในการมาพบแพทย์ครั้งเดียวกัน และได้มีการเปรียบเทียบผลการตอบสนองในด้านภูมิคุ้มกันที่ได้จากแอนติเจนต่าง ๆ ที่มีในวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ **Prevnar 13** ในเด็กที่ได้รับวัคซีนแต่ละชนิดนี้ สัดส่วนของเด็กที่ตอบสนองต่อวัคซีนโดยได้ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ได้มีการกำหนดไว้ล่วงหน้าแล้วในแต่ละระดับ ดังตารางที่ 5 การตอบสนองที่ได้ต่อแอนติเจนทั้งหมดที่มีอยู่ในวัคซีน พบว่าเหมือนกับที่ได้จากวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และเข้าตามเกณฑ์พิจารณาในเชิงของความไม่ด้อยกว่าของ formal criteria for non-inferiority สำหรับวัคซีนชนิดใหม่ ส่วนการวัดระดับภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อวัคซีนอีสุกอีใสได้ทำการวัดโดยใช้ชุดตรวจแบบ commercial whole cell ELISA kit ซึ่งใช้ตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันที่ได้หลังจากการได้รับเชื้อโดยธรรมชาติ พบว่ามีระดับที่ต่ำในทั้งสองกลุ่มที่ทำการศึกษา และไม่พบว่ามี การรบกวนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ได้จากการฉีดวัคซีนนี้ร่วมกับ **Prevnar 13**



<b>ตารางที่ 5: เด็กที่ตอบสนองต่อแอนติเจนที่มีอยู่ในวัคซีนที่มีการให้ร่วมกันโดยได้ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ ได้มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า (ในการศึกษา 6096A1-004, การศึกษา 6096A1-3005 และการศึกษา 6096A1- 3008)</b>		
<b>ชื่อวัคซีน/แอนติเจนที่มีอยู่ในวัคซีน (ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ได้มีการกำหนดไว้ ล่วงหน้า)</b>	<b>Prevnar 13 % ผู้ที่ตอบสนอง (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>	<b>pneumococcal 7-valent conjugate vaccine % ผู้ที่ตอบสนอง (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>
<b>การตอบสนองต่อ Pediarix (DTaP-IPV-HepB) หลังการฉีดวัคซีนให้แก่ทารกครบ 3 โด๊ส</b>		
Dip (≥0.1 IU/mL)	95.7 (223/233)	96.1 (221/230)
Tet (≥0.1 IU/mL)	98.4 (181/184)	98.5 (193/196)
PT ≥16.5 EU/mL	94.1 (225/239)	95.0 (228/240)
FHA ≥40.5 EU/mL	96.7 (231/239)	95.0 (228/240)
PRN ≥26 EU/mL	93.7 (224/239)	95.8 (230/240)
Polio Type 1 (titer ≥1:8)	100.0 (183/183)	100.0 (187/187)
Polio Type 2 (titer ≥1:8)	98.9 (181/183)	99.5 (186/187)
Polio Type 3 (titer ≥1:8)	100.0 (182/182)	99.5 (186/187)
HBV ≥10.0 mIU/mL	100.0 (153/153)	100.0 (173/173)
<b>การตอบสนองต่อ ActHIB (PRP) หลังการฉีดวัคซีนให้แก่ทารก</b>		
Hib (PRP) (≥0.15 µg/mL)	97.9 (232/237)	97.8 (225/230)
Hib (PRP) (≥1.0 µg/mL)	77.6 (184/237)	78.3 (180/230)
<b>การตอบสนองต่อ Pentacel (DTaP-IPV-Hib) หลังการฉีดวัคซีนให้แก่ทารก</b>		

Hib (PRP) ( $\geq 0.15$ $\mu\text{g/mL}$ )	97.8 (266/272)	99.6 (265/266)
Hib (PRP) ( $\geq 1.0$ $\mu\text{g/mL}$ )	81.6 (222/272)	84.6 (225/266)
PT $\geq 12.0$ EU/mL	98.6 (278/282)	96.0 (266/277)
FHA $\geq 20.0$ EU/mL	99.3 (281/283)	95.7 (266/278)
PRN $\geq 7.0$ EU/mL	96.8 (274/283)	96.0 (266/277)
FIM $\geq 4.0$ EU/mL	93.6 (264/282)	95.3 (262/275)
<b>การตอบสนองต่อ PedvaxHIB (PRP-OMP) ในเด็กอายุ 12-15 เดือน หลังการฉีดชุดวัคซีน ActHIB ให้แก่ทารก</b>		
Hib (PRP) ( $\geq 0.15$ $\mu\text{g/mL}$ )	100.0 (230/230)	100.0 (214/214)
Hib (PRP) ( $\geq 1.0$ $\mu\text{g/mL}$ )	90.4 (208/230)	92.1 (197/214)
<b>การตอบสนองต่อ ProQuad (MMR-Varicella) ในเด็กอายุ 12-15 เดือน</b>		
Measles ( $\geq 1.10$ I.V.)	96.4 (213/221)	97.1 (204/210)
Mumps ( $\geq 1.10$ I.V.)	76.5 (169/221)	72.9 (153/210)
Rubella ( $\geq 15$ IU/mL)	91.9 (192/209)	90.7 (185/204)
Varicella ( $\geq 1.09$ I.V.)	26.7 (59/221)	21.9 (46/210)
<p><sup>a</sup>จำนวนเด็กที่ไ้ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ได้มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า</p> <p><sup>b</sup>จำนวนเด็กในกลุ่มที่มีการประเมินความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกัน</p>		

### ในเด็กและวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 5-17 ปี

ในการศึกษา 6096A1-3011 ในสหรัฐอเมริกา ในเด็กอายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี ที่เคยได้รับวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine อย่างน้อย 1 โด๊ส และในเด็กและวัยรุ่นอายุระหว่าง 10-17 ปี ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีน pneumococcal conjugate มาก่อน **Prevnar 13** กระตุ้นให้เกิดการตอบสนอง ภูมิคุ้มกันต่อทั้ง 13 ซีโรไทป์

ในเด็กอายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี ระดับความเข้มข้นของ Serum IgG สำหรับ 7 ซีโรไทป์ที่พบบ่อยที่ 1 เดือน หลังจากการฉีดวัคซีน Prevnar 13 เพียง 1 โด๊ส (การศึกษา 6096A1-3011) ไม่ต่ำกว่า (เช่น ที่ lower limit ของ 2-sided 95% ที่ CI สำหรับ geometric mean ration [GMR] มีค่ามากกว่า 0.5) ของเด็กที่ถูก กระตุ้นด้วย pneumococcal 7-valent conjugate vaccine โด๊สที่ 4 ตอนอายุ 12- 15 เดือน (การศึกษา 6096A1-3005) นอกจากนี้ ความเข้มข้นของ IgG ที่ถูกกระตุ้นด้วย **Prevnar 13** สำหรับ 6 ซีโรไทป์ที่เพิ่ม เข้ามา เพียง 1 โด๊สในเด็กอายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปีไม่ต่ำกว่าของเด็กที่ถูกกระตุ้นด้วย **Prevnar 13** โด๊สที่ 4 ตอนอายุ 12-15 เดือน (การศึกษา 6096A1-3005) ดังแสดงในตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6: การเปรียบเทียบ Pneumococcal IgG GMCs (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) สำหรับ 7 ซีโรไทป์ที่พบส่วนใหญ่หลังจาก Prevnar 13 เพียง 1 โด๊ส (การศึกษา 6096A1-3011) เมื่อเทียบกับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หลังจากโด๊สที่ 4 (การศึกษา 6096A1-3005) <sup>a</sup>								
Vaccine group (ที่ได้ Enrolled/ Randomized)								
ซีโรไทป์	Prevnar 13			pneumococcal 7-valent conjugate vaccine				
	อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี (การศึกษา 6096A1-3011)			อายุ 12-15 เดือน (การศึกษา 6096A1-3005)				
	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>	Ratio <sup>e</sup>	(95% CI) <sup>f</sup>
ส่วนใหญ่								
4	169	8.45	(7.24, 9.87)	173	2.79	(2.45, 3.18)	3.03	(2.48, 3.71)
6B	171	53.56	(45.48, 63.07)	173	9.47	(8.23, 10.86)	5.66	(4.57, 6.99)
9V	171	9.51	(8.38, 10.78)	172	1.97	(1.77, 2.19)	4.83	(4.10, 5.70)
14	169	29.36	(24.78, 34.78)	173	8.19	(7.31, 9.18)	3.58	(2.93, 4.39)
18C	171	8.23	(7.13, 9.51)	173	2.33	(2.05, 2.65)	3.53	(2.91, 4.29)
19F	171	17.58	(14.95, 20.67)	173	3.31	(2.87, 3.81)	5.31	(4.29, 6.58)
23F	169	11.26	(9.79, 12.95)	173	4.49	(3.86, 5.23)	2.51	(2.04, 3.08)

<sup>a</sup> กลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ (Evaluable Immunogenicity Population)

<sup>b</sup> n = จำนวนอาสาสมัครที่ทำการทดสอบที่ความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับซีโรไทป์ที่ระบุ

<sup>c</sup> Geometric mean concentrations (GMCs) คำนวณได้จากการใช้ผลเลือดของอาสาสมัครทั้งหมดที่หาได้ GMC หลังจากโด๊สที่ 4 สำหรับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (การศึกษา 6096A1-3005)

<sup>d</sup> Confidence intervals (CIs) ได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

<sup>e</sup> สัดส่วนของ GMCs : **Prevnar 13** (การศึกษา 6096A1-3011) ต่อ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (การศึกษา 6096A1-3005)

<sup>f</sup> CIs สำหรับสัดส่วนการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution สำหรับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ logarithm ที่วัดได้ (**Prevnar13** [การศึกษา 6096A1-3011] - pneumococcal 7-valent conjugate vaccine [การศึกษา 6096A1-3005])

หมายเหตุ - ClinicalTrial.gov NCT number ได้แก่ (การศึกษา 6096A1-3011) NCT00761631, (การศึกษา 6096A1-3005) NCT00444457

ตารางที่ 7: การเปรียบเทียบ Pneumococcal IgG GMCs (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) สำหรับ 6 ซีโรไทป์ที่เพิ่มเข้ามาหลังจาก Prevnar 13 เพียง 1 โด๊ส (การศึกษา 6096A1-3011) เมื่อเทียบกับ Prevnar 13 ในการศึกษา 6096A1-3005 หลังจากโด๊สที่ 4 (ในการศึกษา 6096A1-3005) <sup>a</sup>								
Vaccine group (ที่ได้ Enrolled/ Randomized)								
ซีโรไทป์	Prevnar 13 (อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี)			Prevnar 13 (12-15 เดือน)				
	(การศึกษา 6096A1-3011)			(การศึกษา 6096A1-3005)				
	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI <sup>d</sup> )	Ratio <sup>e</sup>	(95% CI <sup>f</sup> )
เพิ่มเติม								
1	171	3.57	(3.05, 4.18)	1068	2.90	(2.75, 3.05)	1.23	(1.07, 1.42)
3	171	2.38	(2.07, 2.74)	1065	0.75	(0.72, 0.79)	3.17	(2.78, 3.62)
5	171	5.52	(4.82, 6.32)	1068	2.85	(2.72, 2.98)	1.94	(1.71, 2.20)
6A	169	21.51	(18.15, 25.51)	1063	7.11	(6.78, 7.46)	3.03	(2.64, 3.47)
7F	170	6.24	(5.49, 7.08)	1067	4.39	(4.18, 4.61)	1.42	(1.24, 1.62)
19A	170	17.18	(15.01, 19.67)	1056	8.44	(8.05, 8.86)	2.03	(1.78, 2.32)

<sup>a</sup> กลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ (Evaluable Immunogenicity Population)

<sup>b</sup> n = จำนวนอาสาสมัครที่ทำการทดสอบที่ความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับซีโรไทป์ที่ระบุ

<sup>c</sup> Geometric mean concentrations (GMCs) คำนวณได้จากการใช้ผลเลือดของอาสาสมัครทั้งหมดที่หาได้ GMC หลังจากโด๊สที่ 4 สำหรับ **Prevnar 13** (การศึกษา 6096A1-3005)

<sup>d</sup> Confidence intervals (CIs) ได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

<sup>e</sup> สัดส่วนของ GMCs : **Prevnar13** (การศึกษา 6096A1-3011) ต่อ **Prevnar 13** (การศึกษา 6096A1-3005)

<sup>f</sup> CIs สำหรับสัดส่วนการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution สำหรับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ logarithm ที่วัดได้ (**Prevnar13** [การศึกษา 6096A1-3011] – **Prevnar 13** [การศึกษา 6096A1-3005])

หมายเหตุ - ClinicalTrial.gov NCT number ได้แก่ (การศึกษา 6096A1-3011) NCT00761631, (การศึกษา 6096A1-3005) NCT00444457

ในเด็กและวัยรุ่นอายุ 10-17 ปี opsonophagocytic activity (OPA) GMTs 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนไม่ต่ำกว่า (เช่น ที่ lower limit ของ 2-sided 95% ที่ CI สำหรับ GMR มีค่ามากกว่า 0.5) เปรียบเทียบกับ OPA GMTs ในกลุ่มเด็กอายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี สำหรับ 12 จาก 13 ซีโรไทป์ (ยกเว้นซีโรไทป์ 3) ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8: การเปรียบเทียบ Pneumococcal OPA GMTs หลังจากให้วัคซีน Prevnar 13 (อายุ 10-17 ปี) เมื่อเทียบกับ (อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี) ในการศึกษา 6096A1-3011 <sup>a</sup>								
Vaccine group								
ซีโรไทป์	Prevnar 13			Prevnar13				
	(อายุ 10-17 ปี)			(อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10ปี)				
	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI <sup>d</sup> )	Ratio <sup>e</sup>	(95% CI <sup>f</sup> )
ส่วนใหญ่								
4	188	6912	(6101.2, 7831.4)	181	4629	(4017.2, 5334.3)	1.5	(1.24, 1.80)
6B	183	14224	(12316.4, 16427.3)	178	14996	(13164.1, 17083.1)	0.9	(0.78, 1.15)
9V	186	4485	(4001.1, 5027.5)	180	4733	(4203.3, 5328.4)	0.9	(0.80, 1.12)
14	187	6894	(6028.3, 7884.0)	176	4759	(4120.4, 5497.0)	1.4	(1.19, 1.76)
18C	182	6263	(5436.4, 7215.1)	175	8815	(7738.2, 10041.0)	0.7	(0.59, 0.86)
19F	184	2280	(1949.4, 2667.6)	178	1559	(1293.3, 1878.9)	1.5	(1.15, 1.86)
23F	187	3808	(3354.7, 4322.6)	176	3245	(2818.8, 3735.5)	1.2	(0.97, 1.42)
เพิ่มเติม								
1	189	319	(271.2, 376.0)	179	187	(160.4, 218.6)	1.7	(1.36, 2.13)
3	181	114	(100.4, 129.4)	178	202	(180.9, 226.3)	0.6	(0.48, 0.67)
5	183	336	(270.3, 417.6)	178	491	(426.3, 565.3)	0.7	(0.53, 0.89)
6A	182	9928	(8457.0, 11654.8)	178	7514	(6350.8, 8890.7)	1.3	(1.05, 1.67)
7F	185	6584	(5829.4, 7435.5)	178	10334	(9099.0, 11736.8)	0.6	(0.53, 0.76)
19A	187	1276	(1131.7, 1439.0)	180	1108	(1047.5, 1329.4)	1.1	(0.91, 1.28)

<sup>a</sup> กลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ (Evaluable Immunogenicity Population)

<sup>b</sup> n = จำนวนอาสาสมัครที่ทำการทดสอบที่ความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับซีโรไทป์ที่ระบุ

<sup>c</sup> Geometric mean titers (GMT) คำนวณได้จากการใช้ผลเลือดของอาสาสมัครทั้งหมดที่หาได้

<sup>d</sup> Confidence intervals (CIs) ได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

<sup>e</sup> สัดส่วนของ GMTs: **Prevnar13** (อายุ 10-17 ปี) ต่อ **Prevnar 13** (อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี)

<sup>f</sup> CIs สำหรับสัดส่วนการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution สำหรับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ logarithm ที่วัดได้ [**Prevnar13** (อายุ 10-17 ปี) - **Prevnar 13** (อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี)]

### ประสิทธิภาพของ Prevnar 13

#### โรคนิวโมคอคคัสที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย (Invasive Pneumococcal Disease)

หลังจากที่ได้นำ Prevnar มาใช้เป็นเวลาสี่ปี โดยใช้เป็นการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โด๊ส และการฉีดกระตุ้นในช่วงขวบปีที่สอง และด้วยการได้รับฉีดวัคซีนที่ 94% มีรายงานพบว่าการเกิดโรคที่มีสาเหตุมาจากซีโรไทป์ที่ตรงตามวัคซีน 7 ซีโรไทป์ลดลง 98% (95% CI 95; 99) ในอังกฤษและเวลส์ และสี่ปีหลังจากที่เปลี่ยนไปใช้ **Prevnar 13** พบว่ามีการลดลงเพิ่มเติมของอุบัติการณ์ IPD เนื่องจาก 7 ซีโรไทป์ใน Prevnar อยู่ในช่วงระหว่าง 76% ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปีไปจนถึง 91% ในเด็กที่มีอายุ 5-14 ปี การลดลงเฉพาะซีโรไทป์สำหรับแต่ละซีโรไทป์เพิ่มเติม 5 ซีโรไทป์ใน **Prevnar 13** (ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของ IPD ซีโรไทป์ 5) ที่จำแนกตามกลุ่มอายุได้แสดงไว้ในตารางที่ 9 และอยู่ในช่วงระหว่าง 68% (ซีโรไทป์ 3) ไปจนถึง 100% (ซีโรไทป์ 6A) ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี นอกจากนี้ยังพบว่ามี การลดลงของการเกิดอุบัติการณ์อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอายุสูงกว่า ซึ่งไม่เคยได้รับการฉีดวัคซีนด้วย **Prevnar 13** มาก่อน (ผลทางอ้อม)

ตารางที่ 9: จำนวนรายงานผู้ป่วยและการลดลงของอุบัติการณ์ IPD เฉพาะซีโรไทป์ในปีพ.ศ. 2556/57 เมื่อเปรียบเทียบกับปีพ.ศ. 2551/52-2552/53 (2551/53) โดยจำแนกตามอายุในอังกฤษและเวลส์									
	อายุ <5 ปี			อายุ 5 ถึง 64 ปี			อายุ ≥65 ปี		
	2551-53 <sup>§</sup>	2556/57 <sup>§</sup>	% การลดลงของอุบัติการณ์ (95% CI*)	2551-53 <sup>§</sup>	2556/57 <sup>§</sup>	% การลดลงของอุบัติการณ์ (95% CI*)	2551-53 <sup>§</sup>	2556/57 <sup>§</sup>	% การลดลงของอุบัติการณ์ (95% CI*)
<b>ซีโรไทป์เพิ่มเติมที่ครอบคลุมอยู่ใน Prevnar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**

<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ แก้ไขตามสัดส่วนของตัวอย่างที่ได้ผ่านการเพาะเชื้อหาซีโรไทป์ อายุที่ขาดหายไป ตัวหารเมื่อเปรียบเทียบกับปีพ.ศ. 2552/53 และตามแนวโน้มในการเกิดโรคนิวโมคอคคัสที่สามารถถูกรานและแพร่กระจายรวมไปจนถึงปีพ.ศ. 2552/53 (หลังจากนั้นไม่มีการแก้ไขตามแนวโน้ม)

\*95% CI ปรับให้สูงขึ้นจากช่วง Poisson interval โดยคิดจากความแปรปรวนเกินจริง (over-dispersion) ของ  $2 \cdot 1$  ที่เห็นจากการทำโมเดลของปีพ.ศ. 2543-49 สำหรับข้อมูล IPD ทั้งหมดก่อนที่จะนำ Prevnar มาใช้

\*\* $p < 0.005$  เพื่อให้ครอบคลุม 6A ซึ่ง  $p = 0.002$

### หูชั้นกลางอักเสบ (Otitis Media [OM])

ในการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โด๊สและการฉีดกระตุ้นในช่วงขวบปีที่สองนั้นได้มีการบันทึกผลของ **Prevnar 13** ที่มีต่อ OM ในระบบการเฝ้าระวังเชิงรุกในประชากรที่อยู่ในอิสราเอลซึ่งมีการเจาะแก้วหูและเพาะเชื้อจากของเหลวในหูชั้นกลางในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปีที่มีภาวะ OM หลังจากที่ใช้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ **Prevnar 13** ในเวลาต่อมา พบว่ามีการลดลงในอุบัติการณ์การเกิด OM 96% สำหรับซีโรไทป์ของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine รวมทั้งซีโรไทป์ 6A และพบว่ามีการลดลงในอุบัติการณ์การเกิด OM 85% สำหรับซีโรไทป์ 1, 3, 5, 7F และ 19A ซึ่งเป็นซีโรไทป์เพิ่มเติมของ **Prevnar 13**

การศึกษาเฝ้าระวังระยะยาวโดยอิงตามประชากรแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในอิสราเอลระหว่าง พ.ศ. 2547 ถึง 2558 หลังจากที่ใช้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ **Prevnar 13** ในเวลาต่อมา พบว่าการลดลงของแบคทีเรียที่ไม่ใช่เชื้อนิวโมคอคคัสที่แยกจากเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี ที่มีภาวะ OM อยู่ที่ 75% สำหรับรายที่มีภาวะ NTHi ทั้งหมด และ 81% และ 62% สำหรับรายที่มีภาวะ OM เนื่องจาก *M. catarrhalis* และ *S. pyrogenes* ตามลำดับ

### โรคปอดบวม

ในการศึกษาเชิงสังเกตที่ดำเนินการในสหสถาบันในฝรั่งเศสซึ่งทำการเปรียบเทียบช่วงเวลาก่อนและหลังการเปลี่ยนจาก pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ไปใช้ **Prevnar 13** พบว่าจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่มีภาวะ CAP ที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินในเด็กที่มีอายุ 1 เดือนถึง 15 ปีลดลง 16%



จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ CAP พร้อมทั้งมีภาวะน้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอดรวมด้วยลดลง 53% ( $p < 0.001$ ) และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันทางจุลชีววิทยาว่าเป็นโรค pneumococcal CAP ลดลง 63% ( $p < 0.001$ ) ในช่วงขวบปีที่สองหลังจากที่เริ่มนำ Prevenar 13 มาใช้ จำนวนของผู้ป่วยที่เป็น CAP ทั้งหมดที่เกิดจากซีโรไทป์ที่ตรงตามวัคซีนเพิ่มเติมอีก 6 ซีโรไทป์ใน **Prevnar 13** นั้นลดลง 74% (27 ถึง 7 isolates) ในระบบการเฝ้าระวังที่ดำเนินการอย่างต่อเนื่อง (พ.ศ. 2547 ถึง 2556) เพื่อบันทึกผลของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ **Prevnar 13** ซึ่งนำมาใช้ในเวลาต่อมา ที่มีต่อ CAP ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปีในอิสราเอลตอนใต้โดยใช้การฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โดสและการฉีดกระตุ้นในช่วงขวบปีที่สอง พบว่าผู้ที่เป็น alveolar CAP ที่เข้ารับการรักษากลายเป็นผู้ป่วยนอกลดลง 68% (95% CI 73; 61) และผู้ที่เป็น alveolar CAP ที่เข้าพักรักษาในโรงพยาบาลลดลง 32% (95% CI 39; 22) หลังจากที่ใช้ **Prevnar 13** เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเวลาก่อนที่จะนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้

#### การลดลงของการดื้อยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial Resistance [AMR])

หลังจากที่เริ่มใช้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ **Prevnar 13** ในเวลาต่อมา พบว่ามี การลดลงของการดื้อยาต้านจุลชีพ อันเป็นผลมาจากการลดลงของซีโรไทป์และโคลนที่สัมพันธ์กับ การดื้อยาต้านจุลชีพ ในหมู่ประชากรโดยตรง (รวมถึง 19A) การลดการแพร่เชื้อ (herd effects) และการลดการใช้ยาต้านจุลชีพ

ในการศึกษาควบคุมแบบสุ่มปกปิดสองทางในอิสราเอลที่เปรียบเทียบ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine กับ **Prevnar 13** ซึ่งรายงานการได้รับ *S. pneumoniae* การลดลงของซีโรไทป์ 19A, 19F และ 6A ที่ไม่ไวรับต่อ penicillin, erythromycin, clindamycin, penicillin ร่วมกับ erythromycin หรือยาหลายชนิด (ยาปฏิชีวนะมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิด) อยู่ในช่วงระหว่าง 34% ถึง 62% โดยขึ้นอยู่กับซีโรไทป์และยาปฏิชีวนะ

ในการวิเคราะห์ข้อมูลจาก United States Centers for Disease Control and Prevention ได้มีการประเมินแนวโน้มเชิงเวลาของยาปฏิชีวนะสี่กลุ่ม และได้แสดงว่าเมื่อเทียบกับปี พ.ศ. 2552 (ปีสุดท้ายที่ใช้วัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งหลังจากนั้นได้เปลี่ยนมาใช้ **Prevnar 13** แทน) แล้ว ในปี พ.ศ. 2556 พบว่าอัตราการเกิด IPD ต่อปีเนื่องมาจากเชื้อ pneumococci ที่ไม่ไวต่อยากลุ่ม macrolides, cephalosporins, penicillins และ tetracyclines ได้ลดลง 63%, 81%, 83% และ 81% ในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี และ 24%, 49%, 57% และ 53% ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

#### ผลของ **Prevnar 13** ที่มีต่อ Nasopharyngeal Carriage

ในการศึกษาเพื่อเฝ้าระวังในประเทศฝรั่งเศสในเด็กที่แสดงอาการ AOM มีการประเมินการเปลี่ยนแปลงของ

Nasopharyngeal (NP) Carriage ที่มีซีโรไทป์ของเชื้อนิวโมคอคคัสหลังจากการให้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และตามด้วย **Prevnar 13** ในภายหลัง **Prevnar 13** ลด NP carriage ที่มีซีโรไทป์เพิ่มเติมอีก 6 ซีโรไทป์ (และซีโรไทป์ 6C) รวมกันและซีโรไทป์ 6C, 7F, 19A แต่ละซีโรไทป์อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine อีกทั้ง ยังพบการลดลงของ NP carriage สำหรับซีโรไทป์ 3 (2.5% เทียบกับ 1.1%, p=0.1) แต่ไม่พบ NP carriage ที่มีซีโรไทป์ 1 หรือ 5

มีการศึกษาผลที่วัคซีน pneumococcal conjugate มีต่อ NP carriage ในการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทาง (6096A1-3006) ซึ่งในการศึกษาดังกล่าว ทารกได้รับ **Prevnar 13** หรือ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ตอนอายุ 2, 4, 6 และ 12 เดือนในประเทศอิสราเอล **Prevnar 13** ลดการมีซีโรไทป์เพิ่มเติมอีก 6 ซีโรไทป์ที่ระบุได้ใหม่ใน NP (และซีโรไทป์ 6C) รวมกันและซีโรไทป์ 1, 6A, 6C, 7F, 19A แต่ละซีโรไทป์อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ไม่พบการลดลงในซีโรไทป์ 3 และสำหรับซีโรไทป์ 5 มีการเพิ่มจำนวนเกิดขึ้นไม่บ่อยพอที่จะประเมินผลกระทบได้ สำหรับ 6 ซีโรไทป์จาก 7 ซีโรไทป์ที่พบบ่อยที่เหลือ พบว่ามีอัตราการของ NP ที่คล้ายคลึงกันในกลุ่มวัคซีนทั้งสองกลุ่ม สำหรับซีโรไทป์ 19F พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

#### การศึกษาประสิทธิภาพในผู้ใหญ่ที่มีอายุ 65 ปีและสูงกว่า

มีการประเมินประสิทธิภาพที่มีต่อ pneumococcal CAP และ IPD ที่เกิดจากซีโรไทป์ที่มีอยู่ในวัคซีน (vaccine type [VT]) ในการศึกษาขนาดใหญ่แบบสุ่มปกปิดสองทางที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) ในเนเธอร์แลนด์ อาสาสมัครจำนวน 84,496 รายที่มีอายุ 65 ปีและสูงกว่าได้รับการฉีดวัคซีนเพียงครั้งเดียวซึ่งเป็น **Prevnar 13** หรือยาหลอกในการสุ่ม 1:1

ตารางที่ 10 แสดงประสิทธิภาพของ **Prevnar 13** ในการป้องกันการเกิด VT pneumococcal CAP ครั้งแรก (จุดยุติหลักของการศึกษานี้) และจุดยุติรองสองจุด

ตารางที่ 10: ประสิทธิภาพของวัคซีน (Vaccine Efficacy [VE]) ในจุดยุติหลักและจุดยุติรองของการศึกษา CAPiTA (ประชากรตามเกณฑ์การวิจัย)					
จุดยุติเชิงประสิทธิภาพ	รายงานผู้ป่วย			VE (%) (95.2% CI)	ค่า p-value
	รวม	กลุ่มที่ได้รับ Prevnar 13	กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก		
จุดยุติหลัก					

ตารางที่ 10: ประสิทธิภาพของวัคซีน (Vaccine Efficacy [VE]) ในจุดยุติหลักและจุดยุติรองของการศึกษา CAPiTA (ประชากรตามเกณฑ์การวิจัย)					
จุดยุติเชิงประสิทธิภาพ	รายงานผู้ป่วย			VE (%) (95.2% CI)	ค่า p-value
	รวม	กลุ่มที่ได้รับ Prevnar 13	กลุ่มที่ ได้รับ ยาหลอก		
การเกิด VT pneumococcal CAP ครั้งแรกที่ได้รับการยืนยัน	139	49	90	45.56 (21.82, 62.49)	0.0006
จุดยุติรอง					
การเกิด NB/NI <sup>1</sup> vaccine type pneumococcal CAP ครั้งแรกที่ ได้รับการยืนยัน	93	33	60	45.00 (14.21, 65.31)	0.0067
การเกิด VT-IPD <sup>2</sup> ครั้งแรก	35	7	28	75.00 (41.06, 90.87)	0.0005
<sup>1</sup> NB/NI – ไม่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด/ไม่รุกรานและแพร่กระจาย <sup>2</sup> VT-IPD – โรคไอพีดี (Invasive Pneumococcal Disease) ที่เกิดจากซีโรไทป์ที่มีอยู่ในวัคซีน (vaccine-type invasive pneumococcal disease)					

ประสิทธิภาพในการป้องกันของ **Prevnar 13** ที่มีต่อการเกิดโรค VT pneumococcal CAP, VT NB/NI pneumococcal CAP และ VT-IPD ครั้งแรกปรากฏให้เห็นอย่างรวดเร็วหลังจากที่มีการฉีดวัคซีนและประสิทธิภาพในการป้องกันยังคงอยู่ไปตลอดช่วงของการศึกษา

การวิเคราะห์ทางสถิติหลังได้รับข้อมูล (post-hoc analysis) ถูกนำมาใช้ประมาณการผลลัพธ์ทางสาธารณสุขต่อการเกิดโรค CAP ในทางคลินิก (ดังที่กำหนดไว้ในการศึกษา CAPiTA และพิจารณาจากผลการตรวจทางคลินิกโดยไม่คำนึงว่าพบ infiltration ในปอดจากการถ่ายภาพรังสีหรือมีการยืนยันสาเหตุของโรคหรือไม่) ดังต่อไปนี้: ประสิทธิภาพของวัคซีน การลดลงของอัตราอุบัติการณ์ และจำนวนประชากรที่ต้องได้รับวัคซีน (number needed to vaccinate) (ดูตารางที่ 11):

ตารางที่ 11: ผลทางสาธารณสุขต่อการเกิดโรค CAP* ในทางคลินิก (ประชากร modified intent-to-treat)			
	ประสิทธิภาพของ วัคซีน % (95% CI)	การลดลงของอัตรา การเกิดอุบัติการณ์ <sup>1</sup> (95% CI)	จำนวนประชากร ที่ต้องฉีดวัคซีน <sup>2</sup>
วิเคราะห์จากการเกิดโรค ทั้งหมด	8.1 (-0.6, 16.1)	72.2 (-5.3, 149.6)	277
วิเคราะห์จากการเกิดโรคครั้ง แรก	7.3 (-0.4, 14.4)	53.0 (-2.7, 108.7)	378

\* ผู้ป่วยที่มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อยสองอาการ: ไอ เสมหะเหลืองเขียว อุณหภูมิสูงกว่า 38 องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า 36.1 องศาเซลเซียส โรคปอดอักเสบ (จากการตรวจฟังปอด) ภาวะเม็ดเลือดขาวมากเกินไป (leukocytosis) ค่า C-reactive protein สูงกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติเกิน 3 เท่า ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยโดยมีความดันย่อยของออกซิเจน (partial oxygen pressure) ต่ำกว่า 60 มิลลิเมตรปรอทในขณะที่หายใจที่อุณหภูมิห้อง

<sup>1</sup> ต่อการติดตามผล 100,000 person-years <sup>2</sup> พิจารณาจากระยะเวลาการป้องกันโรค 5 ปี

แม้ว่าการศึกษา CAPITA จะไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อแสดงให้เห็นถึง VE ต่อแต่ละซีโรไทป์ แต่ก็มีการประเมินข้อมูลของการเกิดโรค CAP ทางคลินิกในกรณีของซีโรไทป์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างน้อยสิบครั้ง โดย VE (95% CI) ในการป้องกันการเกิดโรค CAP ทางคลินิกครั้งแรกที่เกิดจากซีโรไทป์ที่ได้รับการประเมินห้าชนิดเป็นดังนี้ ซีโรไทป์ 1, ร้อยละ 20.0% (ร้อยละ -83.1 ถึงร้อยละ 65.8) ซีโรไทป์ 3, ร้อยละ 61.5 (ร้อยละ 17.6 ถึงร้อยละ 83.4) ซีโรไทป์ 6A ร้อยละ 33.3 (ร้อยละ -58.6 ถึงร้อยละ 73.2) ซีโรไทป์ 7F ร้อยละ 73.3 (ร้อยละ 40.5 ถึงร้อยละ 89.4) และซีโรไทป์ 19A ร้อยละ 45.2 (ร้อยละ -2.2 ถึงร้อยละ 71.5)

### การทดลองทางคลินิกในการสร้างภูมิคุ้มกันของ Prevnar 13 ในผู้ใหญ่

ระดับของ antibody IgG ที่จับกับ antipolysaccharide ที่ใช้เพื่อคาดการณ์ถึงความสามารถในการป้องกัน IPD หรือโรคปอดอักเสบแบบที่ไม่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (non-bacteremic pneumonia) ไม่สามารถระบุค่าได้ในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลทางคลินิกและไม่ใช้ทางคลินิกสนับสนุนว่า functional antibody ที่สามารถตรวจวิเคราะห์โดยวิธี OPA สามารถช่วยป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสได้ วิธี OPA นี้เป็นวิธีในหลอดทดลอง เพื่อวัดความสามารถของแอนติบอดีในซีรัมในการขจัดเชื้อนิวโมคอคคัสโดยวิธี complement-mediated phagocytosis โดยเชื่อว่าจะสะท้อนให้เห็นถึงกลไกที่เกี่ยวข้องของการป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสในหลอดทดลอง OPA titer เป็นค่าแสดงถึงซีรัมที่ถูกเจือจางสูงสุดที่สามารถลดการอยู่

รอดของเชื้อนิวโมคอคคัสได้อย่างน้อย 50% การศึกษาวิจัยที่สำคัญของ **Prevnar 13** ได้ถูกกำหนดรูปแบบออกมาเพื่อแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองของ functional OPA antibody ต่อซีโรไทป์ที่มีอยู่ใน **Prevnar 13** นั้นไม่ต่ำกว่าซีโรไทป์ทั่วไปที่มีอยู่ใน PPSV23 ที่ได้ขึ้นทะเบียนแล้ว และมีบางซีโรไทป์ที่เหนือกว่าอีกด้วย มีการคำนวณค่า OPA geometric mean titers ที่เป็นค่าเฉพาะเจาะจงของแต่ละซีโรไทป์ทุก 1 เดือน หลังจากที่มีการฉีดวัคซีนแต่ละครั้ง หากพบสัดส่วนระหว่าง GMTs (GMR) ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% confidence interval (CI) มีค่ามากกว่า 0.5 (2-fold criterion) แสดงว่าให้ผลไม่ต่ำกว่า หากค่า GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 1 แสดงถึงการตอบสนองที่เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการประเมินการตอบสนองต่อซีโรไทป์ 6A ที่เป็นซีโรไทป์ที่เพิ่มขึ้นใหม่และมีเฉพาะใน **Prevnar 13** แต่ไม่มีในวัคซีน PPSV23 พบว่าค่า specific OPA titer สูงขึ้น 4 เท่าจากระดับเดิมก่อนที่จะมีการเสริมสร้างภูมิคุ้มกัน โดยได้กำหนดให้ผู้ใหญ่ที่ได้รับระดับ OPA titer ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI ที่มีค่าสูงขึ้น 4 เท่า มีจำนวนคิดเป็นร้อยละแตกต่างกันมากกว่า 0 แสดงว่าการใช้ **Prevnar 13** ให้ผลการตอบสนองที่เหนือกว่าสำหรับการเปรียบเทียบค่า OPA GMTs ได้กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 2 แสดงถึงผลการตอบสนองต่อซีโรไทป์ 6A ที่เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 จำนวน 5 การทดลอง (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) ในหลายประเทศในยุโรปและในสหรัฐอเมริกาเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** ในกลุ่มอายุที่แตกต่างกันและในคนที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน หรือ คนที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาแล้ว 1 โด๊สหรือหลายโด๊ส

ในแต่ละการศึกษาจะรวมผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีและผู้ใหญ่ที่มีภูมิคุ้มกันปกติซึ่งมีสภาวะของโรคที่เป็นอยู่คงที่ ซึ่งรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือดเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง โรคไต โรคเบาหวานโรคตับเรื้อรังรวมทั้งโรคตับจากแอลกอฮอล์และโรคพิษสุราเรื้อรังเนื่องจากเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าโรคเหล่านี้ซึ่งเป็นสภาวะที่พบได้ปกติในผู้ใหญ่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อ serious pneumococcal CAP ชั้นร้ายแรงที่เกิดจากเชื้อนิวโมคอคคัส และ IPD

มีการทดลองที่สำคัญ 2 การทดลองที่ให้ผลไม่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบจากผลการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** กับ PPSV23 ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ใหญ่อายุระหว่าง 50-64 ปี ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อนมี 1 การศึกษา (6115A1 - 004) และอีก 1 การศึกษาในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาแล้ว (6115A1 -3005) ยังมีการศึกษาเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลด้านความปลอดภัยเท่านั้นในผู้ใหญ่ที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาแล้ว 1 การศึกษา (6115A1 -3000) การศึกษาการประเมินการให้ **Prevnar 13** ร่วมกันกับ seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) มี 2 การศึกษา

(6115A1 -3001และ6115A1-3008)

### การทดลองทางคลินิกในผู้ใหญ่ที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน

มีการทดลองทางคลินิกในผู้ใหญ่แบบ active-controlled modified double-blind (เป็นการศึกษาโดยที่บุคลากร ณ สถานที่ทำการศึกษาที่เป็นผู้จ่ายและฉีดวัคซีนจะทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ แต่บุคลากรอื่นทั้งหมดรวมทั้งแพทย์ผู้วิจัยหลักและผู้ที่เกี่ยวข้องในการศึกษาไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้) (6115A1-004) ของ **Pprevnar 13** ในสหรัฐอเมริกาศึกษาในผู้ใหญ่อายุระหว่าง 60-64 ปีที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน ให้ได้รับการฉีดวัคซีน **Pprevnar 13** หรือ PPSV23 โดยการสุ่มตัวอย่างในอัตราส่วน 1:1 นอกจากนี้มีผู้ใหญ่ อายุ 18-49 ปี (ที่มีกลุ่มย่อยของอายุ 18-29 ปี, 30-39 ปี, 40-49 ปี) และ 50-59 ปีที่เข้าร่วมการศึกษาและได้รับ **Pprevnar 13** จำนวน 1 โดสโดยเปิดเผยชนิดของวัคซีนที่ฉีด (open-label)

การตอบสนองของ OPA antibody ต่อ **Pprevnar 13** พบว่าไม่ด้อยกว่าของ PPSV23 สำหรับซีโรไทป์ปกติ 12 ซีโรไทป์นอกจากนี้สำหรับซีโรไทป์ปกติ 8 ซีโรไทป์ พบว่าภายหลังการให้ **Pprevnar 13** มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ PPSV23 สำหรับซีโรไทป์ 6A ซึ่งมีเฉพาะใน **Pprevnar 13** พบว่าสัดส่วนของผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองเพิ่มขึ้น 4 เท่า ภายหลังจากการให้ **Pprevnar 13** (88.5%) มีจำนวนมากกว่า PPSV 23 (39.2%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี ที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV 23 มาก่อน

การตอบสนองต่อ **Pprevnar 13** ที่ตรวจวิเคราะห์โดยวิธี OPA ในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี และอายุ 60-64 ปี พบว่าไม่ด้อยกว่ากันสำหรับ 13 ซีโรไทป์ทั้งหมด นอกจากนี้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน 9 ซีโรไทป์จาก 13 ซีโรไทป์ในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปีพบว่าดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี

จากการทดลองทางคลินิกนี้แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ **Pprevnar 13** ไม่ด้อยกว่าและสำหรับซีโรไทป์ส่วนใหญ่ที่มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ดีกว่า PPSV 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี พบว่าไม่ด้อยกว่าในผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปีและสำหรับซีโรไทป์ส่วนใหญ่ที่มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังการฉีดวัคซีน 1 ปีพบว่าในผู้ใหญ่อายุ 60 - 64 ปีที่ได้รับ **Pprevnar 13** มีแอนติบอดีต่อ 7 ซีโรไทป์ จาก 12 ซีโรไทป์ปกติอยู่ในระดับที่สูงกว่า PPSV23 ภายหลังจากฉีดวัคซีน **Pprevnar 13** เป็นเวลา 1 ปีพบว่าผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี มีแอนติบอดีต่อ 12 ซีโรไทป์ จาก 13 ซีโรไทป์อยู่ในระดับที่สูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่ อายุ 60-64 ปี

ตารางที่ 12: ระดับ OPA GMTs ในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี ที่ได้รับ Prevnar 13 แต่ไม่เคยได้รับ PPSV23 มาก่อน ; และผู้ใหญ่ อายุ 60-64 ปี ที่ได้รับ Prevnar 13 หรือ PPSV23 (ในการศึกษา 6115A1-004) <sup>a, b</sup>							
	Prevnar 13	Prevnar 13	PPSV23	Prevnar 13,		Prevnar 13	
	50-59 ปี N=350-384	60-64 ปี N=359-404	60-64 ปี N=367-402	50-59 ปีเปรียบเทียบกับ 60-64 ปี		เปรียบเทียบกับ PPSV23, 60-64 ปี	
ซีโรไทป์	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1.4	(1.08, 1.73)	1.4	(1.10, 1.78)
3	91	93	85	1.0	(0.81, 1.19)	1.1	(0.90, 1.32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1.07, 1.77)	1.6	(1.19, 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01, 1.80)	1.2	(0.93, 1.62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1.7	(1.30, 2.15)	12.1	(8.63, 17.08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1.24, 2.12)	2.5	(1.82, 3.48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1.03, 1.79)	2.8	(1.98, 3.87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1.11, 1.98)	2.9	(2.00, 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16, 2.12)	0.9	(0.64, 1.21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0.86, 1.47)	1.9	(1.39, 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16, 1.69)	1.9	(1.56, 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87, 1.54)	1.0	(0.72, 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94, 1.84)	5.2	(3.67, 7.33)

GMT, Geometric Mean Titer.  
GMR, Geometric Mean Ratio.

<sup>†</sup> 6A เป็นซีโรไทป์ซึ่งมีเฉพาะใน **Prevnar 13** แต่ไม่มีใน PPSV23

<sup>a</sup> กำหนดให้ GMR ที่ lower bound(2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5 (2-fold criterion) แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า กำหนดให้ GMR ที่ lower bound(2-sided) ที่ 95% confidence interval CI มีค่ามากกว่า 1 แสดงว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

<sup>b</sup> สำหรับซีโรไทป์ 6A ซึ่งมีเฉพาะใน **Prevnar 13** กำหนดให้ GMR ที่ lower bound(2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 2 แสดงว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 13 แสดง OPA GMT 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีนในผู้ใหญ่อายุ 18- 29 ปี, 30- 39 ปี และ 40- 49 ปี ที่ได้รับ **Prevnar 13** เพียง 1 โดส อีกทั้งยังแสดงการเปรียบเทียบ OPA GMT ในผู้ใหญ่อายุ 18- 49 ปีและ 60-64 ปี

ตารางที่ 13: OPA GMT ในผู้ใหญ่อายุ 18-49 ปีและผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี (ในการศึกษา 6115A1-004) ที่ได้รับ Prevnar 13 <sup>a,b</sup>							
	18-29 ปี N=276-290	30-39 ปี N=276-288	40-49 ปี N=279-290	18-49 ปี N=836-866	60-64 ปี N=359-404	18-49 ปี เทียบกับ 60-64 ปี	
ซีโรไทป์	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI <sup>c</sup> )
1	409	353	305	353	146	2.4	(2.03, 2.87)
3	112	93	72	91	93	1.0	(0.84, 1.13)
4	7152	4589	3229	4747	2062	2.3	(1.92, 2.76)
5	567	375	271	386	199	1.9	(1.55, 2.42)
6A	8476	6131	3626	5746	2593	2.2	(1.84, 2.67)
6B	14134	10180	6571	9813	1984	4.9	(4.13, 5.93)
7F	3741	3276	2792	3249	1120	2.9	(2.41, 3.49)
9V	5086	3208	2292	3339	1164	2.9	(2.34, 3.52)
14	4452	2919	2049	2983	612	4.9	(4.01, 5.93)
18C	5240	3841	3171	3989	1726	2.3	(1.91, 2.79)
19A	2162	1504	1209	1580	682	2.3	(2.02, 2.66)
19F	2251	1507	1076	1533	517	3.0	(2.44, 3.60)
23F	2954	1606	814	1570	375	4.2	(3.31, 5.31)

<sup>a</sup> กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5 แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า

<sup>b</sup> กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% confidence interval CI มีค่ามากกว่า 1 แสดงว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

<sup>c</sup> Confidence intervals (CIs) สำหรับอัตราส่วนดังกล่าวได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

ในผู้ใหญ่อายุ 18-29 ปี OPA GMT ต่อทั้ง 13 ซีโรไทป์ใน **Prevnar 13** ไม่ด้อยกว่าการตอบสนองต่อ **Prevnar 13** ในผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี สำหรับ 12 ซีโรไทป์ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเกี่ยวข้องกับอายุ โดยผู้ใหญ่อายุ 18-49 ปีแสดงการตอบสนองมากกว่าผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทำนองเดียวกัน พบการตอบสนองที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับ 12 ซีโรไทป์ในกลุ่มย่อยของผู้ใหญ่อายุ 18-29 ปี, 30-39 ปี และ 40-49 ปีเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี OPA GMT มีค่าสูงสุดในผู้ใหญ่อายุ 18-29 ปี และต่ำสุดในผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี



หนึ่ง (1) ปีหลังจากการให้วัคซีน **Pprevnar 13** ความเข้มข้นของ OPA ลดลงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นที่วัดได้ 1 เดือนหลังจากการให้วัคซีน ซึ่งอยู่ในช่วงตั้งแต่ 23 ถึง 2,948 อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของ OPA สำหรับทุกซีโรไทป์ยังคงสูงกว่าระดับที่วัดได้ในครั้งแรก ซึ่งอยู่ในช่วงตั้งแต่ 5 ถึง 186

### การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในกลุ่มประชากรพิเศษ

บุคคลที่มีภาวะต่างๆ ดังอธิบายไว้ด้านล่างมีความเสี่ยงของโรคที่เกิดจากเชื้อนิวโมคอคคัสเพิ่มสูงขึ้น

#### โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว

มีการดำเนินการศึกษาแบบเปิดฉลากแขนเดี่ยว (6096A1-3014 [B1851013]) ที่มีการให้ **Pprevnar 13** จำนวน 2 โดสห่างกัน 6 เดือนในเด็กและวัยรุ่นอายุเท่ากับหรือมากกว่า 6 ปี ถึงน้อยกว่า 18 ปี 158 คนที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) ซึ่งเคยได้รับวัคซีน PPSV23 1 โดสหรือมากกว่าหนึ่งโดสมาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 6 เดือน หลังจากการให้วัคซีนครั้งแรก **Pprevnar 13** กระตุ้นระดับแอนติบอดีที่วัดได้โดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับก่อนการให้วัคซีน การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโดสที่ 2 จะเทียบได้กับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโดสแรก หนึ่งปีหลังจากได้รับโดสที่ 2 ระดับแอนติบอดีที่วัดได้ โดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT สูงกว่าระดับที่วัดได้ก่อนได้รับ **Pprevnar 13** โดสแรก ยกเว้น IgG GMC ต่อซีโรไทป์ 3 ซึ่งเท่าเดิม

#### ข้อมูลความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine เพิ่มเติม: เด็กที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease)

มีการตรวจสอบความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในทารกที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) 49 คนโดยการศึกษาแบบเปิดฉลากที่ศูนย์การศึกษาหลายแห่ง (0887X1-100722) มีการให้วัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (3 โดสห่างกัน 1 เดือนตั้งแต่อายุ 2 เดือน) แก่เด็ก โดยเด็กเหล่านี้ 46 คนยังได้รับ PPSV23 ตอนอายุ 15-18 เดือน หลังจากการสร้างภูมิคุ้มกันชุดแรก เด็ก 95.6% มีระดับแอนติบอดีมากกว่า 0.35 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรสำหรับทั้ง 7 ซีโรไทป์ที่พบใน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และพบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของความเข้มข้นของแอนติบอดีต้าน 7 ซีโรไทป์ดังกล่าวหลังจาก PPSV23 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า มีการสร้าง memory cell ต่อการสร้างภูมิคุ้มกันได้เป็นอย่างดี

#### ผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV

เด็กและผู้ใหญ่ที่ไม่ได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสมาก่อน

ในการศึกษา 6115A1-3002 (B1851021) เด็กและผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV (CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์/ไมโครลิตร. ปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50,000 ชุด/มิลลิลิตร และปราศจากอาการป่วยที่สัมพันธ์กับ AIDS ระยะแสดงอาการ) ที่ไม่ได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสมาก่อนนั้นได้รับ **Pevnar 13** จำนวน 3 โด๊ส หลังจากนั้นให้ PPSV23 ครั้งเดียวตามข้อแนะนำทั่วไป การให้วัคซีนนั้นให้ในช่วงห่าง 1 เดือน และประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้รับการทดลองที่ประเมินได้ 259-270 รายหลังจากวัคซีนแต่ละโด๊สประมาณ 1 เดือน **Pevnar 13** ทำให้ระดับแอนติบอดีที่วัดโดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT สูงกว่าระดับก่อนการให้วัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่หลังการให้โด๊สแรก การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังการให้ **Pevnar 13** โด๊สที่ 2 และ 3 คล้ายคลึงหรือสูงกว่าการตอบสนองหลังจากโด๊สแรก

#### *ผู้ใหญ่ที่ได้รับ 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine มาก่อน*

ในการศึกษา 6115A1-3017 (B1851028) มีการประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปีที่ติดเชื้อ HIV (จำนวนเซลล์ CD4+ T มากกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร และปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50,000 สำเนา/มิลลิลิตร) 329 คน ซึ่งเคยได้รับวัคซีน PPSV23 มาก่อนเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 6 เดือน ผู้ใหญ่ได้รับ **Pevnar 13** จำนวน 3 โด๊ส ณ ตอนเข้าร่วม 6 เดือนและ 12 เดือนหลังจาก **Pevnar 13** โด๊สแรก หลังจากการให้วัคซีนครั้งแรก **Pevnar 13** กระตุ้นระดับแอนติบอดีที่วัดได้โดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับก่อนการให้วัคซีน หลังจาก **Pevnar 13** โด๊สที่ 2 และ 3 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจะเทียบเท่าหรือสูงกว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโด๊สแรก ผู้ใหญ่ที่ได้รับ PPSV23 จำนวน 2 โด๊สหรือมากกว่านั้นมาก่อนแสดงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่คล้ายคลึงกันเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ที่ได้รับเพียง 1 โด๊สมาก่อน

#### การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

ในการศึกษา 6115A1-3003 (B1851022) เด็กและผู้ใหญ่ที่เคยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาค (allogenic HSCT) เมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปี ได้รับ **Pevnar 13** จำนวน 3 โด๊ส โดยทิ้งระยะห่างระหว่างโด๊สอย่างน้อย 1 เดือน โด๊สแรกให้หลังจาก HSCT 3 ถึง 6 เดือน และให้ **Pevnar 13** โด๊สที่ 4 (โด๊สกระตุ้น) หลังจากโด๊สที่ 3 แล้ว 6 เดือน และให้ PPSV23 ครั้งเดียว 1 เดือนหลังได้รับโด๊สที่ 4 ของ **Pevnar 13** ตามข้อแนะนำทั่วไป จากนั้นจึงประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยการวัด IgG GMC ในผู้รับการทดลองที่สามารถประเมินได้ 168-211 รายหลังจากให้วัคซีนประมาณ 1 เดือน **Pevnar 13** ทำให้ระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้นหลังได้รับยาแต่ละโด๊ส การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโด๊สที่ 4 ของ **Pevnar 13** เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทุกซีโรไทป์เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับหลังจากโด๊สที่ 3

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า **Pevnar 13** จำนวน 4 โด๊ส เพิ่มความเข้มข้นของ IgG ในซีรัมได้ในระดับเดียวกับที่เกิดจากการให้ยาโด๊สเดียวในผู้ที่มีสุขภาพดีในช่วงวัยเดียวกัน

### การทดลองทางคลินิกในผู้ใหญ่ที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน

มีการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แบบ active-controlled modified double-blind (เป็นการศึกษาโดยที่บุคลากร ณ สถานที่ทำการศึกษาที่เป็นผู้จ่ายและฉีดวัคซีนจะทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ แต่บุคลากรอื่นทั้งหมดรวมทั้งแพทย์ผู้วิจัยหลักและผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้) (6115A1-3005) ของ **Prevnar 13** ในสหรัฐอเมริกาและสวีเดน ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 จำนวนหนึ่งโดสมาก่อนตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ก่อนการได้รับการฉีดวัคซีน **Prevnar 13** หรือ PPSV23 อย่างไม่อย่างหนึ่ง โดยการสุ่มตัวอย่างในอัตราส่วน 1:1

การตอบสนองของ OPA antibody ต่อ **Prevnar 13** พบว่าไม่ด้อยกว่าของ PPSV23 สำหรับซีโรไทป์ปกติ 12 ซีโรไทป์ เมื่อให้วัคซีนหลังจากได้รับ PPSV23 มาอย่างน้อย 5 ปี นอกจากนี้ สำหรับซีโรไทป์ปกติ 10 ซีโรไทป์ พบว่าภายหลังการให้ **Prevnar 13** มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ PPSV23

สำหรับซีโรไทป์ 6A ซึ่งมีเฉพาะใน **Prevnar 13** พบว่าสัดส่วนของผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองเพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังจากการให้ **Prevnar 13** (71.1%) มีจำนวนมากกว่า PPSV 23 (27.3%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน ค่า OPA GMTs สำหรับซีโรไทป์ 6A พบว่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังการให้ **Prevnar 13** เมื่อเปรียบเทียบกับ PPSV23

จากการทดลองทางคลินิกนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ใหญ่ที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปและเคยได้รับ PPSV 23 มาก่อน ตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปการให้ **Prevnar 13** ทำให้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ PPSV 23 ซ้ำอีกครั้ง

ตารางที่ 14: ระดับ OPA GMTs ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ที่เคยได้รับ PPSV23 มาก่อน (ในการศึกษา 6115A1-3005) เมื่อได้รับ Prevnar 13 หรือ PPSV23 <sup>a,b</sup>				
ซีโรไทป์	Prevnar 13 N=400-426 GMT	PPSV23 N=395-445 GMT	Prevnar 13 เปรียบเทียบกับ PPSV23	
			Ratio	(95% CI)
1	81	55	1.5	(1.17 , 1.88)
3	55	49	1.1	(0.91 , 1.35)
4	545	203	2.7	(1.93 , 3.74)
5	72	36	2.0	(1.55 , 2.63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9.6	(7.00 , 13.26)
6B	1261	417	3.0	(2.21 , 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07 , 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36 , 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73 , 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42 , 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43 , 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17 , 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69 , 5.09)

GMT, Geometric Mean Titer.

<sup>†</sup> 6A เป็นซีโรไทป์ซึ่งมีเฉพาะใน Prevnar 13 แต่ไม่มีใน PPSV23

<sup>a</sup> กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5 (2-fold criterion) แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% confidence interval CI มีค่ามากกว่า 1 แสดงว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

<sup>b</sup> สำหรับซีโรไทป์ 6A ซึ่งมีเฉพาะใน Prevnar 13 กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 2 แสดงว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### การทดลองทางคลินิกเพื่อประเมินการให้ Prevnar 13 ร่วมกับ seasonal TIV ในผู้ใหญ่

มีการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มโดยที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ (randomised, double-blind clinical trials) เพื่อประเมินถึงความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของ Prevnar 13 ที่ให้ร่วมกับ TIV (สายพันธุ์ A/H1N1, A/H3N2, และ B) จำนวน 2 การทดลอง (6115A1-3001 และ 6115A1-3008) ในผู้ใหญ่ที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน อายุระหว่าง 50-59 ปี และอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

ในแต่ละการทดลองทางคลินิกได้เปรียบเทียบการให้ Prevnar 13 ร่วมกับ TIV (ฉีดแขนข้างที่อยู่ตรงข้าม

กัน) โดย[1] ให้ TIV เทียบกับยาหลอก และ [2] ให้ **Prevnar 13** อย่างเดียว กลุ่มที่ 1 ได้รับ **Prevnar 13** ร่วมกับ TIV แล้วตามด้วยการให้ยาหลอกหลังจากนั้น 1 เดือน กลุ่มที่ 2 ให้ TIV ร่วมกับยาหลอก แล้วตามด้วยการให้ **Prevnar 13** หลังจากนั้น 1 เดือน

การทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มโดยที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ (randomized, double-blind clinical trial) (6115A1-3001) ของ **Prevnar 13** ที่ให้ร่วมกับ TIV ในผู้ใหญ่ อายุ 50-59 ปีที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อนในสหรัฐอเมริกา เพื่อประเมินการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ TIV เมื่อให้ TIV ร่วมกับ **Prevnar 13** เปรียบเทียบกับเมื่อให้ TIV ร่วมกับยาหลอก (ซึ่งต่อไปนี้จะเรียกว่าการให้ TIV อย่างเดียว)

การทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มโดยที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ (randomized, double-blind clinical trial) (6115A1-3008) ของ **Prevnar 13** ที่ให้ร่วมกับ TIV ในผู้ใหญ่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อนในยุโรป เพื่อประเมินการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ TIV เมื่อให้ TIV ร่วมกับ **Prevnar 13** เปรียบเทียบกับเมื่อให้ TIV ร่วมกับยาหลอก

การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ TIV ตรวจวัดโดยวิธี hemagglutination inhibition (HAI) หลังจากให้ TIV ไปแล้ว 1 เดือน การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่วัดเป็นสัดส่วนของจำนวนผู้ใหญ่ที่ได้ระดับ HAI titer ตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไป (ผู้ที่ตอบสนอง) สำหรับแต่ละสายพันธุ์ของ TIV หลังจากให้ TIV ไปแล้วหนึ่งเดือน ถ้าหาก สัดส่วนของจำนวนผู้ที่ตอบสนอง ที่ lower limit ที่ 95% CI มีความแตกต่างกันมากกว่าหรือเท่ากับ 10% ขึ้นไป แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า

การศึกษาได้ประเมินถึงการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** เมื่อให้ร่วมกับ TIV เปรียบเทียบกับการให้ **Prevnar 13** อย่างเดียว การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** ตรวจวัดโดยวิธี ELISA IgG GMC หลังจากให้ **Prevnar 13** ไปแล้ว 1 เดือนถ้าหากสัดส่วนของ IgG GMC (ระหว่าง **Prevnar 13** กับ TIV ที่สัมพันธ์กับการให้ **Prevnar 13** อย่างเดียว) ที่ lower limit (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5 (2-fold criterion) แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า

การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ TIV ในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี: มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่เหมือนกัน หลังจากให้ **Prevnar 13** ร่วมกับ TIV เปรียบเทียบกับการให้ TIV อย่างเดียว การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน สำหรับ 3 สายพันธุ์ของ TIV ไม่ได้ด้อยกว่ากันหลังจากให้ **Prevnar 13** ร่วมกับ TIV เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ TIV เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 15)

การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ TIV ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป: มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่เหมือนกันหลังจากให้ **Prevnar 13** ร่วมกับ TIV เปรียบเทียบกับการให้ TIV อย่างเดียวพบว่าไม่ด้อยกว่ากันสำหรับสายพันธุ์ A/H1N1 และสายพันธุ์ B แต่ด้อยกว่าสำหรับสายพันธุ์ A/H3N2 โดยสัดส่วนของจำนวนผู้ที่ตอบสนอง ที่ lower limit ที่ 95% CI มีความแตกต่างกัน -10.4% (ตารางที่ 16)

ตารางที่ 15: สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการทดลอง อายุ 50-59 ปี ที่มีค่า HAI Titer เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไป หลังจากให้ TIV ร่วมกับ Prevnar 13 และ ให้ TIV ร่วมกับยาหลอก (ในการศึกษา 6115A1-3001)					
TIV HAI	TIV + Prevnar 13		TIV + Placebo		ความแตกต่าง % (95% CI)
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
A/H1N1	445/530	84.0 (80.6, 87.0)	431/531	81.2 (77.6, 84.4)	2.8 (-1.8, 7.4)
A/H3N2	377/530	71.1 (67.1, 75.0)	369/531	69.5 (65.4, 73.4)	1.6 (-3.9, 7.2)
B	321/530	60.6 (56.3, 64.8)	320/531	60.3 (56.0, 64.5)	0.3 (-5.6, 6.2)

ตารางที่ 16: สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการทดลอง อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่มีค่า HAI Titer เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไป หลังจากให้ TIV ร่วมกับ Prevnar 13 และ ให้ TIV ร่วมกับยาหลอก (ในการศึกษา 6115A1-3008)					
TIV HAI	TIV + Prevnar 13		TIV + Placebo		ความแตกต่าง % (95% CI)
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
A/H1N1	440/548	80.3 (76.7, 83.5)	429/546	78.6 (74.9, 81.9)	1.7 (-3.1, 6.5)
A/H3N2	316/545	58.0 (53.7, 62.2)	341/545	62.6 (58.4, 66.6)	-4.6 (-10.4, 1.3)
B	286/548	52.2 (47.9, 56.4)	295/546	54.0 (49.7, 58.3)	-1.8 (-7.8, 4.1)

การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** ในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี: ผลไม่ด้อยกว่ากันในทุกซีโรไทป์ (ตารางที่ 17)

การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของ **Prevnar 13** ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป: ผลไม่ด้อยกว่ากันในทุกซีโรไทป์ ยกเว้นซีโรไทป์ 19F โดยที่ GMR สำหรับซีโรไทป์ 19F ที่ lower limit ที่ 95% CI มีค่าเท่ากับ 0.49 [เกณฑ์กำหนดไว้ที่ 0.5] (ตารางที่ 18)

**ตารางที่ 17: ค่า Pneumococcal IgG GMC หลังจากให้ Prevnar 13 และ TIV ไปแล้ว 1 เดือน; และหลังจากให้ Prevnar 13 (ให้ 1 เดือน หลังจากให้ยาหลอกและ TIV) สำหรับผู้เข้าร่วมการทดลองอายุ 50-59 ปี (ในการศึกษา 6115A1-3001)<sup>a, b</sup>**

	หลังจากให้ยาโดสที่ 1	หลังจากให้ยาโดสที่ 2	เปรียบเทียบระหว่างวัคซีน
	Prevnar 13 + TIV (N=247-294)	Prevnar 13* (N=247-289)	
ซีโรไทป์	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	อัตราส่วน(95% CI)
1	4.05	5.45	0.74 (0.58, 0.95)
3	1.15	1.46	0.79 (0.66, 0.93)
4	2.35	3.41	0.69 (0.55, 0.87)
5	6.03	7.18	0.84 (0.67, 1.05)
6A	5.78	6.70	0.86 (0.70, 1.06)
6B	7.58	10.09	0.75 (0.60, 0.93)
7F	8.14	10.57	0.77 (0.63, 0.95)
9V	4.96	6.97	0.71 (0.59, 0.86)
14	10.77	14.05	0.77 (0.60, 0.98)
18C	9.65	13.49	0.72 (0.58, 0.88)
19A	16.80	18.84	0.89 (0.74, 1.08)
19F	6.13	7.13	0.86 (0.67, 1.10)
23F	7.17	8.54	0.84 (0.66, 1.08)

GMC, geometric mean concentration.

\* ให้หลังจากให้ยาหลอกและ TIV เป็นเวลา 4 สัปดาห์

<sup>a</sup> ตรวจวัดแอนติบอดีโดยวิธี standardized ELISA

<sup>b</sup> ถ้าหากสัดส่วนของ IgG GMC (ระหว่าง Prevnar 13 กับ TIV ที่สัมพันธ์กับการให้ Prevnar 13 อย่างเดียว) ที่ lower limit (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5(2-fold criterion) แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า

ตารางที่ 18: ค่า Pneumococcal IgG GMC หลังจากให้ Prevnar 13 และ TIV ไปแล้ว 1 เดือน; และหลังจากให้ Prevnar 13 (ให้ 1 เดือน หลังจากให้ยาหลอกและTIV) สำหรับผู้เข้าร่วมการทดลองอายุตั้งแต่ 65ปีขึ้นไป (ในการศึกษา 6115A1-3008) <sup>a,b</sup>			
	หลังจากให้ยาโดสที่ 1	หลังจากให้ยาโดสที่ 2	เปรียบเทียบระหว่างวัคซีน
	Prevnar 13 + TIV (N=247-294)	Prevnar 13* (N=247-289)	
ซีโรไทป์	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	อัตราส่วน(95% CI)
1	2.52	3.20	0.79 (0.60, 1.04)
3	1.08	1.15	0.94 (0.78, 1.13)
4	2.15	3.24	0.66 (0.51, 0.87)
5	4.74	6.90	0.69 (0.55, 0.86)
6A	4.61	6.10	0.76 (0.61, 0.94)
6B	6.24	6.43	0.97 (0.75, 1.25)
7F	7.63	9.04	0.84 (0.67, 1.07)
9V	4.97	6.21	0.80 (0.63, 1.02)
14	8.95	12.44	0.72 (0.53, 0.97)
18C	8.88	11.07	0.80 (0.64, 1.01)
19A	11.93	17.10	0.70 (0.56, 0.87)
19F	4.78	7.39	0.65 (0.49, 0.85)
23F	5.82	6.11	0.95 (0.71, 1.27)

GMC, geometric mean concentration.

\* ให้หลังจากให้ยาหลอกและ TIV เป็นเวลา 4 สัปดาห์

<sup>a</sup> ตรวจวัดแอนติบอดีโดยวิธี standardized ELISA

<sup>b</sup> ถ้าหากสัดส่วนของ IgG GMC (ระหว่าง Prevnar 13 กับ TIV ที่สัมพันธ์กับการให้ Prevnar 13 อย่างเดียว) ที่ lower limit (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5(2-fold criterion)แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า

อาจให้ Prevnar 13 ร่วมกับ TIV ชนิดตามฤดูกาล เมื่อได้รับ Prevnar 13 ร่วมกับ seasonal TIV การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่อ TIV จะเหมือนกันกับการตอบสนองเมื่อได้รับ TIV อย่างเดียว เมื่อได้รับ Prevnar 13 ร่วมกับ TIV การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่อ Prevnar 13 จะต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ Prevnar 13 อย่างเดียว ยังไม่ทราบถึงนัยสำคัญทางคลินิกนี้



## การทดลองทางคลินิกเพื่อประเมิน **Prevnar 13** ที่ให้ร่วมกับ **QIV** ชนิดตามฤดูกาลในผู้ใหญ่

การศึกษาหลังวางจำหน่ายแบบสุ่มและปกปิดสองทาง เพื่อประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ **Prevnar 13** ที่ให้ร่วมกับ **QIV** ชนิดเชื้อตาย (สายพันธุ์ Fall 2014/Spring 2015 Fluzone, A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane และ B/Massachusetts) ในผู้ใหญ่ที่ได้รับวัคซีน PPSV23 ก่อนหน้านี้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ดำเนินการขึ้นในสหรัฐอเมริกา กลุ่มหนึ่งได้รับ **Prevnar 13** และ **QIV** ร่วมกัน ตามด้วยยาหลอกหลังจากนั้นประมาณ 1 เดือน อีกกลุ่มหนึ่งได้รับ **QIV** และยาหลอกร่วมกัน ตามด้วย **Prevnar 13** หลังจากนั้นประมาณ 1 เดือน

การตอบสนองของแอนติบอดีที่กระตุ้นโดย **Prevnar 13** มีการวัดเป็น OPA GMTs หลังจากให้วัคซีน **Prevnar 13** ไปแล้ว 1 เดือน หากสัดส่วนของ OPA GMT (**Prevnar 13** + **QIV** เทียบกับ **Prevnar 13** เพียงชนิดเดียว) ที่ lower limit ของ 2-sided 95% CI มากกว่า 0.5 แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า การตอบสนองต่อแอนติบอดีของ **Prevnar 13** ซึ่งวัดโดย mcOPA ให้ผลไม่ด้อยกว่าในทั้ง 13 ซีโรไทป์หลังจากให้ **Prevnar 13** พร้อมกับ **QIV** เมื่อเทียบกับให้ **Prevnar 13** เพียงชนิดเดียว (ตารางที่ 19)

**ตารางที่ 19. ค่า Pneumococcal OPA GMTs หลังจากให้ Prevnar 13 ร่วมกับ QIV ไปแล้ว 1 เดือน และหลังจากให้ Prevnar 13 ไปแล้ว 1 เดือน (ให้ 1 เดือน หลังจากให้ยาหลอกและ QIV)**

	<b>Prevnar 13 + QIV</b> (n <sup>a</sup> =412-425)	<b>Prevnar 13</b> (n <sup>a</sup> =405-419)	เปรียบเทียบระหว่างวัคซีน
ซีโรไทป์	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	สัดส่วน <sup>c</sup> (95% CI <sup>d</sup> )
1	75	83	0.9 (0.74, 1.12)
3	41	49	0.8 (0.70, 0.98)
4	587	824	0.7 (0.55, 0.91)
5	97	101	1.0 (0.78, 1.18)
6A	953	1413	0.7 (0.53, 0.85)
6B	867	1041	0.8 (0.64, 1.08)
7F	651	670	1.0 (0.83, 1.14)
9V	699	838	0.8 (0.69, 1.00)
14	574	760	0.8 (0.62, 0.92)
18C	713	865	0.8 (0.64, 1.06)
19A	337	390	0.9 (0.72, 1.04)
19F	324	360	0.9 (0.71, 1.14)
23F	278	364	0.8 (0.56, 1.03)

อักษรย่อ: GMT = geometric mean titer; OPA = opsonophagocytic activity

a. n = จำนวนของผู้รับการทดลองที่มี OPA titer ที่กำหนดไว้ต่อซีโรไทป์ที่ให้

b. การคำนวณ GMT ใช้ผู้รับการทดลองทั้งหมดที่มีข้อมูลพร้อมสำหรับการเจาะเลือดที่ระบุไว้

c. การคำนวณสัดส่วนของ GMTs (**Prevnar 13+QIV/ยาหลอก ต่อ ยาหลอก+QIV/Prevnar 13**) ใช้การแปลงส่วนต่างเฉลี่ยกลับระหว่างลำดับของวัคซีนบน logarithmic scale

d. CI ของอัตราส่วนดังกล่าวได้จากการแปลงกลับของ CI ที่มาจาก Student t distribution สำหรับความแตกต่างของค่าเฉลี่ย logarithms ที่วัดได้ (**Prevnar 13+QIV/ยาหลอก – ยาหลอก+QIV/Prevnar 13**)

การตอบสนองของแอนติบอดีที่กระตุ้นโดย QIV นั้น วัดโดย HAI หลังให้วัคซีน QIV ไปแล้ว 1 เดือน การตอบสนองของภูมิคุ้มกันนั้น วัดเป็น HAI GMTs ของ QIV แต่ละสายพันธุ์หลังให้วัคซีนไปแล้ว 1 เดือน หากสัดส่วนของ GMT ของ HAI titer ที่ lower limit ของ 2-sided 95% CI มากกว่า 0.5 แสดงว่าให้ผลไม่

ดีกว่าสำหรับวัคซีนแอนติเจนแต่ละตัว ทั้งนี้ พบว่าพันธุ์ QIV 4 สายพันธุ์แต่ละสายพันธุ์ล้วนให้ผลไม่ด้อยกว่า หลังจากให้ **Prevnar 13** พร้อมกับ QIV เมื่อเทียบกับให้ QIV เพียงชนิดเดียว (ตารางที่ 20)

**ตารางที่ 20. HAI GMTs หลังจากให้ Prevnar 13 พร้อมกับ QIV และยาหลอกพร้อมกับ QIV ไปแล้ว 1 เดือน**

สายพันธุ์	Prevnar 13+QIV	ยาหลอก+QIV	เปรียบเทียบระหว่างวัคซีน สัดส่วน <sup>c</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	
	n <sup>a</sup> =427 GMT <sup>b</sup>	n <sup>a</sup> =430 GMT <sup>b</sup>		
A/H1N1	115	113	1.0	(0.88, 1.18)
A/H3N2	226	196	1.2	(1.01, 1.32)
B/Brisbane	28	26	1.1	(0.95, 1.24)
B/Massachusetts	45	43	1.0	(0.90, 1.21)

อักษรย่อ: GMT = geometric mean titer; HAI = hemagglutination inhibition assay

- n = จำนวนของผู้รับการทดลองที่มี HAI titer ที่กำหนดไว้ต่อสายพันธุ์ที่ให้
- การคำนวณ GMT ใช้ผู้รับการทดลองทั้งหมดที่มีข้อมูลพร้อมสำหรับการเจาะเลือดที่ระบุไว้
- การคำนวณสัดส่วนของ GMTs (**Prevnar 13+QIV/ยาหลอก** ต่อ **ยาหลอก+QIV/Prevnar 13**) ใช้การแปลงส่วนต่างเฉลี่ยกลับระหว่างลำดับของวัคซีนบน logarithmic scale
- CI ของอัตราส่วนดังกล่าวได้จากการแปลงกลับของ CI ที่มาจาก Student t distribution สำหรับความแตกต่างของค่าเฉลี่ย logarithms ที่วัดได้ (**Prevnar 13+QIV/ยาหลอก** – **ยาหลอก+QIV/Prevnar 13**)

#### 4.2 เกสัชจลนศาสตร์

ไม่มีผลของการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัคซีน

#### 4.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาความเป็นพิษของ **Prevnar 13** ในกระต่าย โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อหลายครั้ง (IM 5 ครั้ง) ก่อให้เกิดการตอบสนองของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อซีโรไทป์ และไม่แสดงผลอันไม่พึงประสงค์เฉพาะที่หรือทั่วร่างกายใดๆ นอกจากนี้ยังไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญในการศึกษาการทนต่อยาเฉพาะที่เมื่อให้ IM แก่กระต่ายครั้งเดียว

การศึกษาเภสัชวิทยาต้านความปลอดภัยของ **Prevnar 13** โดยให้เข้าใต้ผิวหนังหนูขาว (rat) หรือลิง ครั้งเดียว พบว่าไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ระบบการหายใจ หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษา

ความเป็นพิษโดยให้หลายครั้ง (ให้เข้าใต้ผิวหนัง 7 ครั้ง) ในหนูขาวและลิงไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญ นอกจากนี้ การศึกษาความเป็นพิษโดยให้หลายครั้ง (ให้เข้าใต้ผิวหนัง 5 ครั้ง) ในหนูขาววัยรุ่นก็ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญ

การศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในกระต่ายเพศเมียแสดงให้เห็นว่าการให้ **Prevnar 13** ฉีดเข้ากล้ามเนื้อก่อนผสมพันธุ์และในช่วงตั้งท้องไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ พัฒนาการของตัวอ่อนในท้อง หรือ พัฒนาการหลังเกิด

## 5. ข้อบ่งใช้

### ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ทารกและเด็กตั้งแต่อายุ 6 สัปดาห์ถึง 17 ปี

ข้อบ่งใช้สำหรับการสร้างภูมิคุ้มกันในทารก เด็ก และวัยรุ่นตั้งแต่อายุ 6 สัปดาห์จนถึงอายุ 17 ปี ต่อโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย (invasive disease) โรคปอดบวม และหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute otitis media) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *S. pneumoniae*

### ผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

ข้อบ่งใช้สำหรับการสร้างภูมิคุ้มกันโรคติดเชื้อจากนิวโมคอคคัสในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (รวมทั้ง โรคปอดบวมและโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย (invasive disease)) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *S.*

*pneumoniae*

โดยดูข้อมูลเกี่ยวกับซีโรไทป์ที่จำเพาะของเชื้อนิวโมคอคคัสที่สามารถให้การป้องกันโรคได้ในหัวข้อ 4.1 และ 9

การใช้ **Prevnar 13** ควรถือปฏิบัติตามข้อแนะนำที่เป็นทางการโดยคำนึงถึงผลกระทบจากโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจายที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่มีอายุแตกต่างกันไปและนำข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความผันแปรของซีโรไทป์ทางด้านระบาดวิทยาในแต่ละพื้นที่มาประกอบด้วย

## 6. ขนาดยาที่แนะนำ

ตารางการให้วัคซีน **Prevnar 13** ให้ถือปฏิบัติตามข้อแนะนำที่เป็นทางการ

ยังไม่มีข้อมูลสำหรับการสลับสับเปลี่ยนการให้วัคซีนระหว่าง pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หรือ **Prevnar 13** กับวัคซีน pneumococcal conjugate ชนิดอื่น ที่มีการใช้ carrier protein แตกต่างไปจาก CRM<sub>197</sub>

## ทารกและเด็กตั้งแต่อายุ 6 สัปดาห์ถึง 17 ปี (ก่อนถึงวันครบรอบวันเกิดอายุ 18 ปี)

แนะนำให้เด็กทารกที่ได้รับการฉีดวัคซีนโต๊สแรกด้วย **Prevnar 13** ให้ได้รับวัคซีน **Prevnar 13** นี้จนครบตามที่กำหนดในตารางการให้วัคซีน

### ทารกอายุ 6 สัปดาห์ – 6 เดือน

#### ชุดการสร้างภูมิคุ้มกันปฐมภูมิ 3 โต๊ส

ชุดการสร้างภูมิคุ้มกันที่แนะนำประกอบด้วยวัคซีน 4 โต๊ส ขนาดยาครั้งละ 0.5 มล ปฐมภูมิในทารกประกอบด้วย 3 โต๊ส ขนาดยาครั้งละ 0.5 มล. โดยปกติเริ่มให้ครั้งแรกที่อายุ 2 เดือน และให้ครั้งต่อ ๆ ไปในช่วงห่างอย่างน้อย 1 เดือน อายุน้อยที่สุดที่อาจเริ่มให้ครั้งแรกได้คือ อายุ 6 สัปดาห์ สำหรับการให้โต๊สที่ 4 แนะนำให้ฉีดในช่วงขวบปีที่ 2

ตารางการให้วัคซีน Prevnar 13 ตามปกติในทารกและเด็กวัยหัดเดิน				
โต๊สที่	โต๊สที่ 1* <sup>†</sup>	โต๊สที่ 2 <sup>†</sup>	โต๊สที่ 3 <sup>†</sup>	โต๊สที่ 4 <sup>‡</sup>
อายุที่ฉีด	2 เดือน	4 เดือน	6 เดือน	12-15 เดือน
*โต๊สแรกสามารถเริ่มให้ได้ตั้งแต่อายุ 6 สัปดาห์ขึ้นไป † ช่วงห่างระหว่างการฉีดโต๊สต่อไปควรเป็น 4 - 8 สัปดาห์ ‡ การให้โต๊สที่สี่ ควรให้ในช่วงอายุประมาณ 12-15 เดือน และหลังจากการให้โต๊สที่สามอย่างน้อย 2 เดือน				

แนวทางเลือกอีกทางหนึ่งของการให้ **Prevnar 13** เมื่อมีการบรรจุวัคซีนนี้เข้าในตารางการให้วัคซีนตามปกติในเด็ก คือการให้แบบ 3 โต๊ส โดยอาจให้ครั้งแรก ตอนอายุ 2 เดือน และให้โต๊สที่สองในช่วงห่าง 2 เดือนขึ้นไป และให้โต๊สที่สาม (เข็มกระตุ้น) ในช่วงอายุ 11- 15 เดือน (ดู หัวข้อ 4.1)

### ตารางการให้ **Prevnar 13** สำหรับทารกคลอดก่อนกำหนด (การตั้งครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์)

ในทารกคลอดก่อนกำหนด ชุดการสร้างภูมิคุ้มกันที่แนะนำประกอบด้วย 4 โต๊ส โต๊สละ 0.5 มิลลิกรัม ชุดแรกสำหรับทารกประกอบด้วย 3 โต๊ส โดยมีโต๊สแรกที่ให้ตอนอายุ 2 เดือนและมีระยะห่างอย่างน้อย 1 เดือนระหว่างแต่ละโต๊ส อาจมีการให้โต๊สแรกเร็วที่สุดตอนอายุหกสัปดาห์ แนะนำให้มีการให้โต๊สที่ 4 (วัคซีนกระตุ้น) ตอนอายุประมาณ 12 เดือน

สำหรับเด็กที่มีอายุมากกว่าอายุในตารางการให้เป็นประจำของทารก ให้ใช้ตารางการให้ **Prevnar 13**

ตารางการให้วัคซีน <b>Prevnar 13</b> ในเด็กช่วงอายุ $\geq 7$ เดือนถึง 5 ปี ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนนี้มาก่อน (ก่อนถึงวันครบรอบวันเกิดอายุ 6 ปี)	
อายุที่เริ่มฉีดโด๊สแรก	จำนวนโด๊สทั้งหมดที่ฉีดครั้งละ 0.5 มล.
อายุ 7-11 เดือน	3*
อายุ 12-23 เดือน	2 <sup>†</sup>
อายุ $\geq 24$ เดือนถึง 5 ปี	1

\* 2 โด๊สห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์; โด๊สที่สาม ฉีดหลังจากอายุครบ 1 ปีขึ้นไป และต้องห่างจากโด๊สที่สอง อย่างน้อย 2 เดือน  
<sup>†</sup> 2 โด๊สห่างกัน อย่างน้อย 2 เดือน

ตารางการให้วัคซีน **Prevnar 13** ในทารกและเด็กที่เคยได้รับวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (*Streptococcus pneumoniae* serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) มาก่อน **Prevnar 13** มีส่วนประกอบของ 7 ซีโรไทป์ ชนิดเดียวกันกับที่มีอยู่ในวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และผลิตโดยใช้เทคโนโลยีในการคอนจูเกตเดียวกันซึ่งใช้ carrier protein CRM<sub>197</sub> เหมือนกัน เด็กที่ได้รับการฉีดวัคซีนเริ่มด้วย pneumococcal 7-valent conjugate vaccine สามารถจะเปลี่ยนวัคซีนเป็น **Prevnar 13** ในช่วงใดของตารางการฉีดวัคซีนก็ได้ จนครบตามกำหนด ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก พบว่าความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของวัคซีนทั้งสองชนิดนี้มีความใกล้เคียงกันเด็กอายุระหว่าง 15 เดือนถึง 5 ปี ที่ได้รับการฉีดวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ครบถ้วนแล้วหรือไม่ครบถ้วนตามตาราง อาจให้ฉีดวัคซีน **Prevnar 13** เพียง 1 โด๊สเพื่อกระตุ้นการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่เพิ่มเติมอีก 6 ซีโรไทป์ ซึ่งควรฉีดยาโด๊สนี้ห่างจากการฉีดวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine โด๊สสุดท้ายอย่างน้อย 8 สัปดาห์ เพื่อที่จะให้แน่ใจว่าได้รับการป้องกันที่เพียงพอจากทั้ง 13 ซีโรไทป์ เด็กอายุ 15-23 เดือนที่ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine เพียงเข็มเดียวก่อนอายุ 12 เดือน ควรจะได้รับ **Prevnar 13** อีก 2 เข็มห่างกันอย่างน้อย 2 เดือนและห่างจากเข็มแรกอย่างน้อย 2 เดือน

ตารางการให้วัคซีน **Prevnar 13** ในเด็กอายุ 12 เดือนถึง 5 ปีที่ยังได้รับวัคซีนไม่ครบ

**Prevnar 13:**

สำหรับเด็กอายุ 7 เดือนถึง 5 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีน **Prevnar 13** มาก่อนให้ดูตารางการให้วัคซีน **Prevnar 13** ในเด็กช่วงอายุ  $\geq 7$  เดือน ถึง 5 ปี (ก่อนวันคล้ายวันเกิดปีที่ 6) ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนนี้มาก่อน

เด็กที่ได้รับวัคซีน **Prevnar 13** ไม่ครบได้แก่ เด็กที่ได้รับวัคซีน **Prevnar 13** น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 โด๊สก่อนอายุ 12 เดือน และไม่ได้รับวัคซีน **Prevnar 13** หลังอายุ 12 เดือนหรือเด็กที่มีช่วงอายุที่ได้รับวัคซีนไม่เหมาะสมตามที่แนะนำไว้ในตารางการให้วัคซีนในเด็กที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน [ดูตารางการให้วัคซีน **Prevnar 13** ในเด็กช่วงอายุ  $\geq 7$  เดือนที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน]

สำหรับเด็กอายุ 12 เดือนถึง 5 ปี ที่ได้รับวัคซีน **Prevnar 13** ไม่ครบถ้วนตามตาราง อาจปรับการให้วัคซีนตามตารางด้านล่างเพื่อให้เหมาะสม เพื่อให้ได้รับวัคซีน **Prevnar 13** ที่ครบถ้วน

ตารางการให้วัคซีน <b>Prevnar 13</b> ในเด็กช่วงอายุ 12 เดือนถึง 5 ปี ที่ได้รับวัคซีนยังไม่ครบถ้วน		
อายุปัจจุบัน (เดือน)	ประวัติการที่เคยได้รับวัคซีน <b>Prevnar 13</b>	จำนวนโด๊สทั้งหมดที่ฉีดครั้งละ 0.5 มล.
12-23 เดือน	โด๊สที่ 1 น้อยกว่า 12 เดือน	2*
	โด๊สที่ 2 หรือ 3 น้อยกว่า 12 เดือน	1 <sup>+</sup>
24- 71 เดือน	ฉีดวัคซีนที่ยังไม่ครบถ้วนใดๆ	1 <sup>+</sup>
*ให้วัคซีน 2 โด๊สห่างกันอย่างน้อย 2 เดือนและ ห่างจากโด๊สแรกอย่างน้อย 2 เดือน <sup>+</sup> ให้วัคซีนห่างจากโด๊สแรกอย่างน้อย 2 เดือน		

การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ถูกระตุ้นโดย **Prevnar 13** ตามตารางนี้อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของแอนติบอดีต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ได้รับจาก **Prevnar 13** ทั้ง 4 โด๊ส (ให้ที่เดือนที่ 2, 4, 6 และ 12-15)

ภูมิคุ้มกันต่อ 6 ซีโรไทป์ใหม่ที่มีอยู่ใน **Prevnar 13** สามารถให้การป้องกันโรคได้ดี เมื่อฉีดตามเกณฑ์อายุที่เหมาะสม ดังที่ระบุไว้ข้างต้น

#### ตารางการให้วัคซีน **Prevnar 13** ในเด็กอายุ 24 เดือนถึง 17 ปี

เด็กอายุ 24 เดือนถึง 5 ปี และเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปีจะได้รับ **Prevnar 13** เพียงเข็มเดียวหรือไม่ขึ้นกับว่าเคยได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาก่อน 1 เข็ม หรือมากกว่าหนึ่งเข็ม ถ้าเคยได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาก่อน ควรรออย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนที่จะให้ **Prevnar 13**

ในเด็กอายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปีที่ได้รับ **Prevnar 13** เพียง 1 โด๊ส ไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของแอนติบอดีเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของแอนติบอดีหลังจากให้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine หรือ **Prevnar 13** โด๊สที่ 4 ในเด็กอายุ-17 ปีมีการตอบสนองต่อ functional antibody ได้เหมือนกับในกลุ่มเด็กอายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปีหลังจากที่แต่ละกลุ่มได้รับ **Prevnar 13** เพียง 1 โด๊ส

### ผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

สามารถฉีดวัคซีน **Prevnar 13** ครั้งเดียวในผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป รวมทั้งผู้ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีน pneumococcal polysaccharide มาก่อน

ความจำเป็นในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันซ้ำอีกครั้งสำหรับ **Prevnar 13** ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ สำหรับแนวทางปฏิบัติที่เฉพาะเจาะจง โปรดอ้างอิงจากข้อแนะนำที่มีใช้อยู่ในประเทศ

### กลุ่มประชากรพิเศษ

บุคคลที่อาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อนิวโมคอคคัสที่สูงขึ้น (เช่น บุคคลที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียวหรือติดเชื้อ HIV) ซึ่งรวมถึงผู้ที่เคยได้รับ 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) 1 โด๊สหรือมากกว่าหนึ่งโด๊สมาก่อน อาจได้รับ **Prevnar 13** อย่างน้อย 1 โด๊ส

ในบุคคลที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCT) ชุดการสร้างภูมิคุ้มกันที่แนะนำประกอบด้วย **Prevnar 13** จำนวน 4 โด๊ส โด๊สละ 0.5 มล. ชุดปฐมภูมิประกอบด้วย 3 โด๊ส โดยให้โด๊สแรกหลังจาก HSCT 3 ถึง 6 เดือน และทิ้งช่วงห่างระหว่างโด๊สอย่างน้อย 1 เดือน แนะนำให้ฉีดโด๊สกระตุ้นหลังจากโด๊สที่ 3 แล้ว 6 เดือน (ดูหัวข้อ 4.1)

### การให้ในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ สำหรับความปลอดภัยและประสิทธิผลของการให้ **Prevnar 13** ในเด็กอายุน้อยกว่า 6 สัปดาห์

### การให้ในผู้สูงอายุ

**Prevnar 13** มีความปลอดภัยและสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้กับผู้สูงอายุ

จากผู้ใหญ่ 48,806 ราย ซึ่งได้รับ **Prevnar 13** ในการศึกษาทางคลินิกเพื่อพัฒนาอายุ 7 การศึกษา (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) มีอยู่ 30,793 ราย (63.1%) ที่อยู่ในช่วงอายุ 65-74 ปี และ 14,498 ราย (29.7%) มีอายุ 75 ปีขึ้นไป



ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่มีอายุ 65-74 ปี และกลุ่มที่มีอายุ 75 ปี ในด้านความปลอดภัยหรือความสามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

## 7. วิธีการใช้ยา

สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ให้ยาขนาด 0.5 มล. โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หลีกเลี่ยงการฉีดในบริเวณหรือใกล้บริเวณเส้นประสาทและหลอดเลือด ตำแหน่งที่เหมาะสมคือที่บริเวณต้นขาด้านหน้าก่อนไปทางด้านข้าง (vastus lateralis muscle) ในเด็กทารกและเด็กเล็ก หรือ ที่กล้ามเนื้อ deltoid บริเวณต้นแขนใกล้หัวไหล่ในเด็กโตและผู้ใหญ่ไม่ควรฉีดวัคซีนในบริเวณสะโพก (gluteal area) ห้ามให้ **Prevnar 13** โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

## 8. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ส่วนประกอบใด ๆ ของวัคซีนรวมถึงแพ้ diphtheria toxoid ด้วย

## 9. คำเตือนและข้อควรระวัง

เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดฉีดทั้งหมด ต้องเตรียมให้การรักษาและการดูแลที่เหมาะสมไว้ให้พร้อมเสมอในกรณีที่อาจเกิดการแพ้ยาอย่างรุนแรงแบบอนาไฟแลกซิสหลังจากการให้วัคซีน ซึ่งเป็นสภาวะที่อาจเกิดขึ้นได้น้อยมาก (ดูหัวข้อ 12)

ควรเลื่อนการฉีด **Prevnar 13** ออกไปก่อน ในรายที่กำลังเจ็บป่วยด้วยเรื่องไข้สูงรุนแรงเฉียบพลัน เช่นเดียวกับในกรณีของการฉีดวัคซีนชนิดอื่นๆ

เช่นเดียวกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้ออื่นๆ ควรฉีด **Prevnar 13** อย่างระมัดระวังในทารกเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดหรือผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด

**Prevnar 13** จะสามารถป้องกันเชื้อ *S. pneumoniae* เฉพาะซีโรไทป์ที่เป็นส่วนประกอบในวัคซีนเท่านั้น และจะไม่สามารถป้องกันเชื้อจุลินทรีย์อื่น ๆ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย (invasive disease) โรคปอดบวมหรือหูชั้นกลางอักเสบ

เช่นเดียวกันกับวัคซีนป้องกันโรคชนิดอื่นๆ ที่ **Prevnar 13** อาจไม่สามารถป้องกันผู้ที่ได้รับวัคซีนทุกคนจากการเจ็บป่วยด้วยโรคที่เกิดจากการติดเชื้อนิวโมคอคคัสได้ทั้งหมด

เด็กที่มีความผิดปกติของการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันไม่ว่าจะเป็นจากการได้รับการรักษาที่มีผลกดภูมิคุ้มกันหรือโรคที่มีความบกพร่องทางพันธุกรรมการติดเชื้อเอชไอวีหรือจากสาเหตุอื่น ๆ อาจมีผลให้การตอบสนองในการสร้างแอนติบอดีต่อการให้วัคซีนเพื่อกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันโรคลดน้อยลง

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในกลุ่มบุคคลที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ (เช่น ผู้ที่มีโรคมะเร็ง โรคไตชนิดเนฟโรติกซินโดรม (nephrotic syndrome)) และควรพิจารณาการฉีดวัคซีนเป็นรายๆไป

### เด็กและทารกอายุ 6 สัปดาห์ถึง 5 ปี

มีข้อมูลอันจำกัดที่แสดงว่า pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (ในการฉีดชุดวัคซีนแบบปฐมภูมิ ครบ 3 โด๊ส) สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีในเด็กที่เป็นโรคเลือดชนิด sickle cell และมีความปลอดภัยเหมือนกับที่ให้ในเด็กกลุ่มที่ไม่ได้มีปัจจัยเสี่ยงสูง (ดู หัวข้อ 4.1)

การให้วัคซีนชนิด pneumococcal conjugate ไม่ได้ไปแทนที่การให้วัคซีนชนิด PPSV23 ในเด็กอายุเท่ากับหรือมากกว่า 24 เดือน ซึ่งมี โรคเลือดชนิด sickle cell ไม่มีม้าม (asplenia) การติดเชื้อเอชไอวี เจ็บป่วยเรื้อรัง หรือผู้ที่มีภาวะของภูมิคุ้มกันโรคผิดปกติอื่น ๆ (immunocompromised)) ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการให้วัคซีน **Prevnar 13** ตามด้วย PPSV23 ข้อมูลสำหรับการฉีดวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ตามด้วยการฉีดวัคซีน PPSV23 ยังมีจำกัด

ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงที่เป็นไปได้ในการหยุดหายใจเมื่อมีการให้ชุดวัคซีนแบบปฐมภูมิ(primary immunization series) ในทารกที่คลอดก่อนครบกำหนดซึ่งเช่นเดียวกับวัคซีนทั้งหลายที่ฉีดในเด็กควรพิจารณาถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการติดตามอาการเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังการให้วัคซีนในทารกที่คลอดก่อนครบกำหนดมากๆ (คลอดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 สัปดาห์)ซึ่งเข้ารับการรักษายู่ในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่มีการให้วัคซีนตามที่แนะนำ เนื่องจากการให้วัคซีนในทารกกลุ่มนี้มีประโยชน์อย่างมากจึงไม่ควรระงับหรือชะลอการให้วัคซีน

เมื่อมีการให้ **Prevnar 13** ร่วมกับ Infanrix hexa (DTaP - HBV-IPV/Hib) อัตราการเกิดอาการไข้จะคล้ายคลึงกับที่พบในการให้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ร่วมกับ Infanrix hexa (ดูหัวข้อ 12)

### ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

**Prevnar 13** ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ดี

ตาม ผลบางประการที่ได้ระบุไว้ภายใต้หัวข้อ 12 “อาการไม่พึงประสงค์” นั้นอาจมีผลกระทบชั่วคราวต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

## 10. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ในการฉีดวัคซีนหลายชนิดร่วมกัน ควรเลือกตำแหน่งการฉีดวัคซีนที่แตกต่างกันในการฉีดวัคซีนแต่ละชนิดเสมอ

### เด็กและทารกอายุ 6 สัปดาห์ถึง 5 ปี

วัคซีน **Prevnar 13** สามารถให้ร่วมกับวัคซีนต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ทั้งในรูปแบบที่เป็นวัคซีนเดี่ยวหรือเป็นวัคซีนรวม ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน ทั้งแบบไร้เซลล์หรือแบบทั้งเซลล์ ฮีโมฟิลัส อินฟลูเอนซ่า ชนิด บี (*Haemophilus influenzae* type b) โปลิโอชนิดเชื้อไม่มีชีวิต ตั๊กอักเสบเอ ตั๊กอักเสบบี เมนิงโกคอคคัล ซีโรกรุ๊ป ซี (meningococcal serogroup C) หัด หัดเยอรมัน คางทูม อีสุกอีใส และไวรัสโรตา

สามารถให้ **Prevnar 13** ร่วมกับ tetanus toxoid conjugated meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W และ Y vaccine ในเด็กอายุระหว่าง 12-23 เดือน

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกหลังยาวางตลาด เพื่อประเมินผลของการให้ยาลดไข้เพื่อป้องกันอาการ (prophylactic antipyretics) ต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ **Prevnar 13** บ่งบอกว่า การให้ paracetamol ร่วมด้วยอาจลดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ **Prevnar 13** ในโต๊สที่ฉีดให้แก่ทารก แต่ไม่มีผลกระทบต่อตอบสนองต่อการฉีดโต๊สกระตุ้นที่ 12 เดือน ไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิกของข้อมูลดังกล่าว

### เด็กและวัยรุ่นอายุ 6 ถึง 17 ปี

ไม่มีข้อมูลการให้ **Prevnar 13** ร่วมกันกับวัคซีน Human Papillomavirus (HPV), Meningococcal Protein Conjugate (MCV4) หรือ Tetanus, Diphtheria และ Acellular Pertussis (Tdap)

### ผู้ใหญ่อายุ 18 ถึง 49 ปี

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น

### ผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป

สามารถให้ **Prevnar 13** ร่วมกับ trivalent หรือ quadrivalent inactivated influenza vaccine (TIV หรือ QIV)

(ดูหัวข้อ 4.1)

การแทรกแซงที่มีต่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและแบบทดสอบวินิจฉัยอื่น ๆ  
ไม่นำมาใช้

## 11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านความปลอดภัยของการให้ **Prevnar 13** ในระหว่างการตั้งครรภ์และการให้นม  
บุตร

ยังไม่ทราบว่าจะแอนติเจนที่มีอยู่ในวัคซีนหรือแอนติบอดีถูกขับออกมาในน้ำนมแม่หรือไม่

## 12. อาการไม่พึงประสงค์

เด็กและทารกอายุ 6 สัปดาห์ถึง 5 ปี

ในการศึกษาทางคลินิก (0887X-100811) ที่ให้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในทารกที่  
ได้รับวัคซีนตอนอายุ 2, 3 และ 4 เดือน พบรายงานการมีไข้เท่ากับหรือมากกว่า 38 องศาเซลเซียส ใน  
กลุ่มทารกที่ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ร่วมกับ Infanrix hexa (28.3% ถึง  
42.3%) ที่อัตราสูงกว่าในทารกที่ได้รับ Infanrix hexa เพียงอย่างเดียว (15.6% ถึง 23.1%) หลังจาก  
การให้ได้สัปดาห์ที่ 12- 15 เดือน อัตราการมีไข้เท่ากับหรือมากกว่า 38 องศาเซลเซียส คือ  
50.0% ในทารกที่ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ Infanrix hexa ในเวลา  
เดียวกันเมื่อเทียบกับ 33.6% ในทารกที่ได้รับ Infanrix hexa เพียงอย่างเดียว โดยอาการเหล่านี้มักมี  
ความรุนแรงที่ระดับปานกลาง (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 39 องศาเซลเซียส) และเกิดขึ้นเพียงชั่วขณะ

ข้อมูลเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรพิเศษ

เด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) ติดเชื้อ HIV หรือได้รับการปลูกถ่าย  
เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีความถี่ของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกันกับเด็กและวัยรุ่นอายุ  
2-17 ปี ยกเว้นอาการปวดศีรษะ อาเจียน ท้องเดิน มีไข้ ความล้า อาการปวดข้อ และอาการปวดกล้ามเนื้อ  
ซึ่งพบบ่อยมาก

ผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

แนวโน้มในการลดความถี่ที่จะเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์มีความเกี่ยวข้องกับอายุที่เพิ่มขึ้น ในผู้ใหญ่  
อายุมากกว่า 65 ปี (โดยไม่ได้คำนึงถึงว่าจะได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัสมาก่อนหรือไม่ก็ตาม)  
พบว่ามียาจนถึงอาการอันไม่พึงประสงค์น้อยกว่าผู้ใหญ่ที่มีอายุอ่อนกว่า โดยทั่วไปมักพบอาการอันไม่พึง  
ประสงค์ได้บ่อยที่สุดในผู้ใหญ่อายุ 18-29 ปี

โดยรวมแล้ว ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ใหญ่อายุ 18-49 ปีคล้ายคลึงกันเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ อายุมากกว่า 50 ปี ยกเว้น การอาเจียน ซึ่งพบบ่อยมาก (เท่ากับหรือมากกว่า 1/10) ในผู้ป่วยอายุ 18-49 ปี และพบบ่อย (เท่ากับหรือมากกว่า 1/100 ถึงน้อยกว่า 1/10) ในผู้ใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี

### ข้อมูลเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรพิเศษ

ผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV มีความถี่ที่จะเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกับผู้ใหญ่อายุ 50 ปีขึ้นไป ยกเว้น อาการไข้และอาเจียนซึ่งพบบ่อยมาก และอาการคลื่นไส้ซึ่งพบบ่อย

ผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีความถี่ของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์คล้ายกับผู้ใหญ่ อายุ 18 ปีขึ้นไป ยกเว้นอาการไข้และอาเจียนซึ่งพบบ่อยมาก

### อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ **Prevnar 13**

เด็กและทารกอายุ 6 สัปดาห์ถึง 5 ปี

ข้อมูลเหล่านี้มาจากการศึกษาทางคลินิกซึ่งให้ **Prevnar 13** พร้อมกับวัคซีนมาตรฐานสำหรับวัยเด็กอื่นๆ

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์				
กลุ่มตามระบบ อวัยวะ	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบบ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	น้อยราย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน				ปฏิกิริยาไวกว่า ปกติต่อยา รวมทั้งอาการหน้าบวม หายใจลำบาก หลอดลมบีบเกร็ง
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ความอยากอาหารลดลง			
ความผิดปกติทางจิตเวช	หงุดหงิด		ร้องกวน	

ตารางปฏิบัติการยาอันไม่พึงประสงค์				
กลุ่มตามระบบ อวัยวะ	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	หายหาย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
ความผิดปกติของ ระบบประสาท	ง่วง/นอนมากขึ้น นอนหลับไม่สนิท/ นอนน้อยลง		ชัก (รวมถึงอาการ ชักเนื่องจากไข้สูง)	กลุ่มอาการ กล้ามเนื้ออ่อนแรง -ไม่ตอบสนองต่อ การกระตุ้นอย่าง เฉียบพลัน
ความผิดปกติของ ทางเดินอาหาร		ท้องเสีย อาเจียน		
ความผิดปกติของ ผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้หนัง		ผื่น	ลมพิษหรือผื่นคล้าย ลมพิษ	
ความผิดปกติ ทั่วไปและภาวะที่ ตำแหน่งให้ยา	ไข้ ผิวหนังร้อน แดง เป็นไตแข็ง/ บวมหรือเจ็บปวด/ กดเจ็บที่ตำแหน่ง ให้วัคซีนใดๆ ผิวหนังร้อนแดง หรือเป็นไตแข็ง/ บวมที่ตำแหน่งให้ วัคซีน 2.5 ซม. - 7.0 ซม. (หลังจากได้ส สำหรับเด็กวัยหัด เดินและในเด็กที่ โตกว่านั้น [อายุ 2 ถึง 5 ปี])	ไข้สูงกว่า $39^{\circ}\text{C}$ ผิวหนังร้อนแดงหรือ เป็นไตแข็ง/บวมที่ ตำแหน่งให้วัคซีน 2.5 ซม. - 7.0 ซม. (หลังจากชุดสำหรับ ทารก) รู้สึกเจ็บ/กดเจ็บ บริเวณที่ฉีดวัคซีน จนเคลื่อนไหวไม่ สะดวก	ผิวหนังร้อนแดงหรือ เป็นไตแข็ง/บวมที่ ตำแหน่งให้วัคซีน กว้างกว่า 7.0 ซม.	

### เด็กและวัยรุ่นอายุ 5-17 ปี

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในเด็กและวัยรุ่นอายุ 5-17 ปี ได้แก่

ตารางปฏิบัติการอันไม่พึงประสงค์		
กลุ่มตามระบบอวัยวะ	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ความอยากอาหารลดลง	
ความผิดปกติทางจิตเวช	หงุดหงิด	
ความผิดปกติของระบบประสาท	ง่วง/นอนมากขึ้น นอนหลับไม่สนิท/นอนน้อยลง	ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร		ท้องเสีย อาเจียน
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้หนัง		ผื่น ลมพิษหรือผื่นคล้ายลมพิษ
ความผิดปกติทั่วไปและภาวะที่ตำแหน่งให้ยา	ผิวหนังร้อนแดงที่ตำแหน่งให้วัคซีนใดๆ เป็นไตแข็ง/บวมหรือเจ็บปวด/กดเจ็บ กดเจ็บที่ตำแหน่งให้วัคซีน (รวมถึงการเคลื่อนไหวไม่ถนัด)	ไข้

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่เกิดขึ้นในกลุ่มอายุช่วงอื่นอาจเกิดขึ้นได้กับกลุ่มอายุช่วงนี้ แต่เนื่องจากการศึกษา (6096A1-3011) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนไม่มาก จึงอาจไม่พบอาการไม่พึงประสงค์บางอย่าง

#### ผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

ตารางปฏิบัติการอันไม่พึงประสงค์			
กลุ่มตามระบบอวัยวะ	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน			ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมถึงหน้าบวม หายใจไม่ออก หลอดลมหดเกร็ง
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ความอยากอาหารลดลง		

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์			
กลุ่มตามระบบอวัยวะ	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ		
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร	ท้องเสีย อาเจียน (ในผู้ใหญ่ อายุ 18-49 ปี)	อาเจียน (ในผู้ใหญ่ อายุ 50 ปีขึ้นไป)	คลื่นไส้
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้หนัง	ผื่น		
ความผิดปกติของกระดูกกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	อาการปวดข้อกำเริบ/เกิดขึ้นใหม่ทั่วกาย อาการปวดกล้ามเนื้อกำเริบ/เกิดขึ้นใหม่ทั่วกาย		
ความผิดปกติทั่วไปและภาวะที่ตำแหน่งให้ยา	หนาวสั่น อ่อนล้า ผื่นหนัง ร้อนแดงที่ตำแหน่งให้วัคซีน ผื่นหนังเป็นไตแข็ง/บวมที่ตำแหน่งให้วัคซีน อาการเจ็บปวด/กดเจ็บที่ตำแหน่งให้วัคซีน เคลื่อนไหวแขนไม่สะดวก	ไข้	ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ในบริเวณใกล้กับตำแหน่งที่ให้วัคซีน

โดยภาพรวมนั้น ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของในผู้ใหญ่ที่ได้รับ **Prevnar 13** ระหว่างกลุ่มที่เคยได้รับวัคซีน PPSV23 มาก่อนกับกลุ่มที่ไม่เคยได้รับวัคซีน PPSV23 มาก่อน ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ใหญ่ช่วงอายุระหว่าง 50-64 ปีและผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ไม่แตกต่างกัน

#### การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ใหญ่ที่ได้รับ **Prevnar 13** และ TIV

ความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ในผู้ใหญ่ช่วงอายุระหว่าง 50-59 ปี และผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป หลังได้รับ **Prevnar 13** ร่วมกับ TIV เปรียบเทียบกับการได้รับ **Prevnar 13** เพียงอย่างเดียวพบว่าไม่แตกต่างกัน

พบความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาทั่วร่างกายสูงขึ้นเมื่อได้รับ **Prevnar 13** ร่วมกับ TIV เปรียบเทียบกับการ



ได้รับ TIV เพียงอย่างเดียว (ได้แก่ อาการปวดศีรษะ หนาวสั่น มีผื่นบริเวณผิวหนัง ความอยากอาหารลดลง ปวดกล้ามเนื้อและข้อ) หรือการได้รับ **Prevnar 13** เพียงอย่างเดียว (ได้แก่ อาการปวดศีรษะ อ่อนล้า หนาวสั่น ความอยากอาหารลดลง ปวดข้อ)

อาการไม่พึงประสงค์ของ **Prevnar 13** จากประสบการณ์ในการใช้ยาภายหลังยาเข้าสู่ท้องตลาด ถึงแม้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้ไม่ปรากฏในรายงานการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกก็ตามแต่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้กับ **Prevnar 13** เนื่องจากเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในรายงานจากประสบการณ์ในการใช้ยาภายหลังยาเข้าสู่ท้องตลาด

เนื่องจากข้อมูลปฏิกิริยาเหล่านี้ได้มาจากรายงานตามความสมัครใจ จึงไม่สามารถบอกความถี่ได้ ด้วยเหตุนี้จึงจัดว่าไม่ทราบ

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์	
กลุ่มตามระบบอวัยวะ	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณค่าได้จากข้อมูลที่มีอยู่)*
ความผิดปกติของเลือดและระบบน้ำเหลือง	ต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะบริเวณที่ใกล้กับจุดฉีดยา
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิส/การแพ้แบบ anaphylactoid ซึ่งรวมถึงอาการช็อค
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้หนัง	angioedema, erythema multiforme
ความผิดปกติทั่วไปและภาวะที่ตำแหน่งให้ยา	ผิวหนังอักเสบที่ตำแหน่งให้วัคซีน ลมพิษที่ตำแหน่งให้วัคซีน คันที่ตำแหน่งให้วัคซีน
* ADR ที่พบหลังวางจำหน่าย	

### 13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

การได้รับวัคซีนเกินขนาดจากการใช้ **Prevnar 13** เกิดขึ้นได้ยากเนื่องจากวัคซีนบรรจุอยู่ในกระบอกฉีดแบบบรรจุวัคซีนไว้พร้อมสำหรับการฉีดแล้ว แต่บางครั้งก็จะพบว่าทารกและเด็กมีปัญหาได้รับวัคซีนเกินขนาด ในรายที่ได้รับวัคซีนเข็มต่อไปในระยะเวลาที่ใกล้เคียงกับเข็มก่อนหน้า โดยให้เร็วกว่าที่กำหนดไว้ โดยทั่วไปพบว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกรณีดังกล่าวนี้เหมือนกับกรณีการฉีดวัคซีนปกติ ถูกต้องตามตารางที่กำหนดสำหรับการฉีด **Prevnar 13** ในเด็ก

### 14. สภาวะการเก็บรักษา

เก็บไว้ในตู้เย็น ( 2° C – 8° C)

ห้ามแช่แข็ง ให้ทำการทิ้งวัคซีนที่พบว่าถูกแช่แข็ง

แม้ว่า **Prevnar 13** มีความคงตัวเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิสูงถึง 25<sup>0</sup> ซ เป็นเวลานาน 4 วัน ข้อมูลนี้ไม่สามารถนำมาใช้ปฏิบัติในการจัดส่งหรือการเก็บวัคซีน หากแต่อาจเป็นข้อมูลในการพิจารณาตัดสินใจว่าวัคซีนจะยังคงใช้ได้หรือไม่ เมื่อพบว่ามีความผิดปกติในการรักษาอุณหภูมิขณะจัดส่งหรือการเก็บวัคซีน

## 15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

วัคซีนมีลักษณะเป็นยาแขวนตะกอน มีปริมาณ 0.5 มล.บรรจุในกระบอกฉีดพร้อมสำหรับการฉีด (pre-filled syringe (Type I glass)) โดยมีก้านกระบอกฉีดทำด้วยยางชนิดที่ไม่มีส่วนผสมของลาเท็กซ์เจือปน (latex-free chlorobutyl rubber) และมีฝาครอบปลายกระบอกทำด้วยยางชนิดที่ไม่มีส่วนผสมของลาเท็กซ์เจือปน (latex-free isoprene bromobutyl rubber) บรรจุในกล่องที่มี 1 หรือ 10 โด๊ส ซึ่งมีแบบที่มีเข็มและไม่มีเข็ม และมีขนาดบรรจุแบบรวม 5 ชุด ๆ ละ 10 โด๊ส ทั้งแบบที่มีเข็มฉีดพร้อมใช้ ประกอบมาด้วย หรือแบบที่ไม่มีเข็ม

ขนาดบรรจุที่มีหลายแบบนี้ อาจไม่ได้มีจำหน่ายในท้องตลาดครบทุกรูปแบบ

**Prevnar 13** คือ ยาน้ำแขวนตะกอนชนิดหนึ่งที่มีส่วนประกอบของสารเสริมฤทธิ์ชนิดหนึ่ง ควรเขย่าวัคซีนชนิดนี้ให้ตั้งนตัยาน้ำแขวนตะกอนสีขาวที่เป็นเนื้อเดียวกันก่อนการใส่อากาศออกจากเข็มฉีดยา และควรตรวจหาอนุภาคสารและ/หรือการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพใดๆ ด้วยสายตา ก่อนการให้ อย่าใช้ยานี้หากสิ่งที่บรรจุมีลักษณะแตกต่างไปจากเดิม

## 16. ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด  
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

## 17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

28 กันยายน 2563



## PREVNAR 13™

### 1. PRODUCT NAME

**Prevnar 13** suspension for injection

Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM<sub>197</sub> Protein)

### 2. NAME AND STRENGTH OF ACTIVE INGREDIENTS

Each dose (0.5 mL) contains:

Pneumococcal polysaccharide serotype 1*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 3*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 4*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 5*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 6A*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 6B*	4.4 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 7F*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 9V*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 14*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 18C*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 19A*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 19F*	2.2 µg
Pneumococcal polysaccharide serotype 23F*	2.2 µg

\* Conjugated to CRM<sub>197</sub> carrier protein and adsorbed on aluminium phosphate (0.125 mg aluminium).

### 3. PRODUCT DESCRIPTION

Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine is a sterile solution of saccharides of the capsular antigens of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F individually conjugated by reductive amination to non-toxic diphtheria CRM<sub>197</sub> protein. The polysaccharides are chemically activated and then covalently linked to the protein carrier CRM<sub>197</sub> to form the glycoconjugate.

Individual conjugates are compounded and then polysorbate 80, 5 mM succinate buffer and aluminum phosphate are added to formulate the vaccine. The potency of the vaccine is determined by the quantity of the saccharide antigens and the saccharide-to-protein ratios in the individual glycoconjugates. Each dose (0.5 mL) is formulated to contain approximately 2.2 µg of each saccharide for serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F and approximately 4.4 µg of saccharide for serotype 6B, conjugated to CRM<sub>197</sub> carrier protein, 0.02% polysorbate 80, and 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate adjuvant.

## **4. PHARMACODYNAMICS/PHARMACOKINETICS**

### **4.1 Pharmacodynamics Properties**

Pharmacotherapeutic group: pneumococcal vaccines; ATC code: J07AL02.

#### **Mechanism of Action**

**Prevnar 13** contains the 7 pneumococcal capsular polysaccharides that are in pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 additional polysaccharides (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) all conjugated to CRM<sub>197</sub> carrier protein. The immune response to most antigens is T-dependent and involves the collaboration of CD4<sup>+</sup> T cells and B cells, recognizing the antigen in a linked fashion. CD4<sup>+</sup> T cells (T-helper cells) provide signals to B cells directly through cell surface protein interactions, and indirectly through the release of cytokines. These signals result in proliferation and differentiation of the B cells, and production of high-affinity antibodies. CD4<sup>+</sup> T cell signaling is a requisite for the generation of long-lived B cells called plasma cells, which continuously produce antibodies of several isotypes (with an IgG component) and memory B cells that rapidly mobilize and secrete antibodies upon re-exposure to the same antigen.

Bacterial capsular polysaccharides (PS) are T-cell-independent antigens that stimulate mature B-lymphocytes, but not T-lymphocytes. In the absence of T-lymphocyte help, PS-stimulated B cells predominantly produce IgM antibodies, have no affinity maturation or generation of memory B cells (anamnestic or booster response). PS vaccines are associated with poor or absent immunogenicity in infants less than 24 months of age and failure to induce immunological memory at any age. Conjugation of a PS to a protein carrier changes the nature of the antibody response from T-cell-independent to T-cell-dependent. Such protein carrier-specific T-lymphocytes provide the signals needed for maturation of the B cell response and generation of B cell memory, allowing an anamnestic (booster) response on re-exposure to pneumococcal polysaccharides.

Based on serotype surveillance in Europe performed before the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine, **Pprevnar 13** is estimated to cover 83%-93% (depending on the country) of serotypes causing IPD (Invasive Pneumococcal Disease) among infants and young children.

**Pprevnar 13** is estimated to cover over 90% of serotypes causing antibiotic-resistant IPD.

## **Clinical Trials Data on Efficacy**

### Disease Burden for Infants and Children

*S. pneumoniae* is an important cause of morbidity and mortality in persons of all ages worldwide. The organism causes invasive infections, such as bacteremia and meningitis, as well as pneumonia and upper respiratory tract infections, including otitis media and sinusitis. In children older than 1 month, *S. pneumoniae* is the most common cause of invasive disease. More than 90 different serotypes of *S. pneumoniae* have been identified, varying both by the composition of their seroreactive capsular polysaccharides and in their ability to cause disease, with the majority of invasive disease caused by relatively few serotypes. The relative frequencies of pneumococcal serotypes causing invasive disease in children vary geographically, but have been remarkably stable over time. In the US, the serotypes causing the majority of disease in the 1990s were the basis for the development of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and included serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

Prior to the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine, the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) among children less than 2 years of age was approximately 180-200 cases/100,000/year, with an overall estimated case-fatality rate of 1.4%. The incidence of pneumococcal meningitis in this age group was estimated to be approximately 7-10 cases/100,000/year, with an associated mortality rate as high as 8%-25%. Of survivors, a significant proportion had serious sequelae, including developmental delay, seizure disorders, and deafness. Finally, while pneumonia is generally not considered to be invasive disease *per se*, it may be accompanied by bacteremia or may be complicated by local invasion into a normally sterile space with empyema; both of these invasive manifestations of pneumonia are more severe and carry considerably higher morbidity and mortality rates than do non-invasive pneumonia, even among children. Prior to the licensure of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine, the estimated incidence of pneumonia among children <2 years of age was 24/100,000. Children in group child care have an increased risk for IPD, as do individuals with asthma, diabetes mellitus, immunocompromised individuals with neutropenia, asplenia, sickle cell disease, disorders of

complement and humoral immunity, human immunodeficiency virus (HIV) infection or chronic underlying disease.

The pneumococcal 7-valent conjugate vaccine was licensed in the US for infants and children in 2,000, following a randomized, double-blinded clinical trial in a multiethnic population at Northern California Kaiser Permanente (NCKP) from October 1995 through August 20, 1998, in which 37,816 infants were randomized to receive either the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine or a control vaccine (an investigational meningococcal group C conjugate vaccine [MnCC]) at 2, 4, 6, and 12-15 months of age. In this study, the efficacy of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine against invasive disease due to *S. pneumoniae* in cases accrued during this period was 100% in both the per-protocol and intent-to-treat analyses (95% CI, 75.4%-100% and 81.7%-100%, respectively). Data accumulated through an extended follow-up period to April 20, 1999, resulted in similar efficacy estimates of 97.3% in the per-protocol analysis and 94.4% in the intent-to-treat analysis. Since the vaccine's introduction, a 98% reduction in IPD caused by vaccine serotypes has been observed among children younger than 5 years of age through 2005, attesting to the high effectiveness of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine in routine use. While the effect of routine use of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine in infants and young children has been dramatic, with a near-total elimination of the serotypes contained in this vaccine, a proportional increase in other serotypes causing IPD has been observed (as an increasing percentage of residual disease). Specifically, while serotype 19A was the ninth most commonly isolated serotype causing IPD in the US prior to the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine, according to both CDC and independent surveillance, as of 2005, serotype 19A had become the predominant pneumococcal serotype causing IPD in US children, accounting for approximately 30%-45% of the residual IPD in 2005 in children <5 years of age. Compounding the issue of the predominance of emerging serotype 19A is that it is increasingly likely to be non-susceptible to commonly used first-line antimicrobial agents. Furthermore, approximately 66% of the serotyped IPD cases occurring in children <5 years of age in 2006-2007 in the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Active Bacterial Core surveillance were due to serotypes 1, 19A, 7F, 3, 6A, and 5 included in **Prenar 13**. In various recent US surveys conducted by other investigators, more than 45% and up to 60% of residual IPD cases in pediatric subjects were caused by these 6 additional serotypes.

Epidemiologic observations in the US since the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine have shown that not only has invasive disease been significantly reduced among vaccinated children, especially that caused by serotypes included in the vaccine, but it has also been reduced both among persons older than 5 years of age (a population for whom the conjugate vaccine is not

routinely recommended) and among infants too young to be eligible for immunization. It is generally believed that the reduction in disease among unvaccinated people is the result of herd immunity or indirect effect, a phenomenon that occurs via interruption of transmission of disease to otherwise susceptible populations, resulting in an observed reduction in disease overall. In this case, herd immunity is observed in unvaccinated populations due to the ability of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine to interrupt transmission of pneumococci from vaccinated children to their unvaccinated contacts. It is expected that there will be similar population responses related to **Pevnar 13** when used routinely.

The exact contribution of *S. pneumoniae* to childhood pneumonia is unknown, as it is often not possible to identify the causative organisms. In studies of children <5 years of age with community-acquired pneumonia (CAP), where diagnosis was attempted using serological methods, antigen testing, or culture data, 30% of cases were classified as bacterial pneumonia, and 70% of these (21% of total CAP) were found to be due to *S. pneumoniae*, making it the most common bacterial cause of pneumonia in this age group. Observations since the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine, however, suggest that *S. pneumoniae*, and in particular those pneumococcal serotypes included in the vaccine, are responsible for a considerable burden of CAP among children, and that the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine is effective in preventing CAP in children. In particular, reviews of hospital utilization databases in the US found a 39%-52.4% reduction in hospitalizations for all-cause pneumonia, and a 57.6%-65% reduction in hospitalizations coded as pneumococcal pneumonia, in children younger than 2 years of age. While uncomplicated pneumonia is generally considered non-invasive disease, pneumococcal pneumonia may be complicated by both bacteremia and locally invasive manifestations, including pleural empyema and pulmonary necrosis. Observations in the US since the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine suggest that complicated, invasive pneumonia may be increasing, and that these more severe manifestations of pneumonia are more likely to be associated with serotypes included in **Pevnar 13** (1, 3, 19A, and 7F); serotype 3 in particular has been associated with necrotizing pneumonia.

*Streptococcus pneumoniae* is also a major cause of non-invasive disease in children, particularly of acute otitis media (AOM). AOM is a common childhood disease, with more than 60% of children experiencing an episode by 1 year of age, and more than 90% of children experiencing an episode by age 5. Prior to the US introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine in the year 2000, approximately 24.5 million ambulatory care visits and 490,000 procedures for myringotomy with tube placement were attributed to otitis media annually. The peak incidence of AOM is 6-18

months of age. Otitis media is less common, but occurs, in older children. In a 1990 surveillance report by the CDC, otitis media was the most common principal illness diagnosis in children 2-10 years of age. Complications of AOM include persistent middle-ear effusion, chronic otitis media, transient hearing loss, or speech delays and, if left untreated, may lead to more serious diseases such as mastoiditis and meningitis. *S. pneumoniae* is an important cause of AOM. It is the bacterial pathogen most commonly isolated from middle-ear fluid, identified in 20%-40% of middle-ear fluid cultures in AOM. Pneumococcal otitis media is associated with higher rates of fever and is less likely to resolve spontaneously than AOM due to either non-typeable *H. influenzae* or *M. catarrhalis*.

The efficacy of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine against otitis media was assessed in 2 clinical trials: a trial in Finnish infants at the National Public Health Institute and the pivotal efficacy trial in US infants at Northern California Kaiser Permanente (NCKP). The Finnish Otitis Media (FinOM) trial was a randomized, double-blind trial in which 1,662 infants were equally randomized to receive either pneumococcal 7-valent conjugate vaccine or a control vaccine (Hepatitis B vaccine [Hep B]) at 2, 4, 6, and 12-15 months of age. In this study, parents of study participants were asked to bring their children to the study clinics if the child had respiratory infection or symptoms suggesting AOM. If AOM was diagnosed, tympanocentesis was performed, and the middle-ear fluid was cultured. If *S. pneumoniae* was isolated, serotyping was performed; the primary endpoint was efficacy against AOM episodes caused by vaccine serotypes in the per-protocol population. In the NCKP trial, the efficacy of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine against otitis media was assessed from the beginning of the trial in October 1995 through April 1998. The otitis media analysis included 34,146 infants randomized to receive either the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (N=17,070), or the control vaccine (N=17,076), at 2, 4, 6, and 12-15 months of age. In this trial, no routine tympanocentesis was performed, and no standard definition of otitis media was used by study physicians. The primary otitis media endpoint was efficacy against all otitis media episodes in the per-protocol population.

The vaccine efficacy against AOM episodes due to vaccine serotypes assessed in the Finnish trial was 57% (95% CI, 44%-67%) in the per-protocol population and 54% (95% CI, 41%-64%) in the intent-to-treat population. The vaccine efficacy against AOM episodes due to vaccine-related serotypes (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), also assessed in the Finnish trial, was 51% (95% CI, 27, 67) in the per-protocol population and 44% (95% CI, 20, 62) in the intent-to-treat population. There was a non-significant increase in AOM episodes caused by serotypes unrelated to the vaccine in the per-protocol population, suggesting that children who received the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine appeared to be at increased risk of otitis media due to pneumococcal serotypes not



represented in the vaccine, compared to children who received the control vaccine. However, vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine reduced pneumococcal otitis media episodes overall. In the NCKP trial, in which the endpoint was all otitis media episodes regardless of etiology, vaccine efficacy was 7% (95% CI, 4%-10%) and 6% (95% CI, 4%-9%), respectively, in the per-protocol and intent-to-treat analyses. Several other otitis media endpoints were also assessed in the 2 trials. Recurrent AOM, defined as 3 episodes in 6 months or 4 episodes in 12 months, was reduced by 9% in both the per-protocol and intent-to-treat populations (95% CI, 3%-15% in per-protocol and 95% CI, 4%-14% in intent-to-treat) in the NCKP trial; a similar trend was observed in the Finnish trial. The NCKP trial also demonstrated a 20% reduction (95% CI, 2, 35) in the placement of tympanostomy tubes in the per-protocol population and a 21% reduction (95% CI, 4, 34) in the intent-to-treat population. Data from the NCKP trial accumulated through an extended follow-up period to April 20, 1999, in which a total of 37,866 children were included (18,925 in the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine group and 18,941 in the MnCC control group), resulted in similar otitis media efficacy estimates for all endpoints.

Similar to the experience with IPD, reductions in AOM have been observed in the US since the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine as a routine infant vaccine. Since diagnostic tympanocentesis is not routinely performed in the US, less information is available on shifts in the distribution of causative pneumococcal serotypes. However, results of several recent studies suggest that non-pneumococcal 7-valent conjugate vaccine serotypes are also emerging as important causes of AOM or its complications in children (including mastoiditis, which now accounts for 12% of all IPD in the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study, all of it caused in 2006-2007 by serotype 19A), and that these non-pneumococcal 7-valent conjugate vaccine serotypes are likely to be resistant to commonly used antimicrobial agents. Another series of pneumococcal isolates from tympanocentesis samples collected from 5 centers across the United States identified serotype 3 most commonly, with a smaller percentage accounted for by serotypes 1 and 7.

## Disease Burden for Adults

*Streptococcus pneumoniae* is a significant threat to world health. The World Health Organization (WHO) estimates that each year 1.6 million people die from pneumococcal disease, of which 600,000 to 800,000 are adults. Pneumococcal disease can be classified by the degree of bacterial invasion, which is predictive of complications and mortality. IPD is defined by the isolation of pneumococcus from a normally sterile site such as blood, cerebrospinal fluid, pleural fluid, or peritoneal fluid. In adults, the major clinical presentations of IPD are meningitis, bacteremia, or bacteremic pneumonia. Pneumonia without bacteremia is the most common serious manifestation of non-IPD.

Adults older than 50 years of age, especially those older than 65 years of age, are at increased risk for developing pneumococcal infections and are more likely to develop IPD with its associated increased mortality, morbidity and complications. Additional risk factors for serious pneumococcal disease include living circumstances and underlying medical conditions which may also concern younger adults, e.g., 18 years and above. Living conditions can increase the individual risk of pneumococcal disease, particularly residence in a nursing home or other long-term care facility. Significant medical risk conditions include: congenital or acquired immunodeficiency; sickle cell disease; asplenia; human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS); malignant hematological diseases, chronic heart, lung (including asthma), renal, or liver diseases; cancer; cerebrospinal fluid (CSF) leak; diabetes; chronic alcoholism or cigarette smoking; organ or hematopoietic cell transplantation; and cochlear implants. Among hospitalized patients in the United States, the all-case fatality rate from IPD remains high (12%-16%) and is much higher in many subgroups including those with increased age, comorbidities, complications of IPD and admission to intensive care units. Despite advances in medical science over the last decades, there has been little change in mortality rates since penicillin's introduction.

The reported incidence of IPD worldwide ranges from 45 to 90 per 100,000. Prior to the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine into National Immunization Programs (NIP), the IPD incidence for Canadian adults aged 65 years and older ranged from 16 to 31 per 100,000, while for US residents of the same age, the IPD incidence ranged from 60 to 65 per 100,000 (with rates of 190/100,000 documented among members of the Navajo Nation). The IPD incidence for older Europeans in the same age group ranged from 41 in Sweden to 66 per 100,000 in Denmark, with a particularly high rate documented in the older age groups beyond 65 years, for instance, in The Netherlands or the UK. In the United States, a decrease in adult disease after the initiation of childhood vaccination has been noted, presumably due to reduction of pneumococcal colonization

in infants and spread to susceptible adults (herd protection). However, the incidence of IPD in adults, especially the elderly, has remained high ranging from 23 per 100,000 to 29.4 per 100,000. Although the incidence estimates among adults younger than 65 are lower than those among adults older than 65, IPD represents a major public health burden among younger adults as well.

Pneumonia is one of the most common infectious diseases and the most common clinical presentation of pneumococcal disease in adults. *S. pneumoniae* is the most frequent cause of CAP, and is estimated to be responsible for approximately 30% of all CAP cases requiring hospitalization in adults in developed countries. The incidence of non-bacteremic pneumonia caused by *S. pneumoniae* is difficult to ascertain, because the causative pathogen is not identified in the majority of cases. In the United States, during 2006, over 4 million cases of pneumonia due to all causes were reported in adults. In Europe, rates of CAP vary by country and by age group and setting studied. Higher rates of CAP have been noted in the developing world, within specific genetic groups, in populations with lower socioeconomic status and in groups with less access to health care. Mortality from all-cause CAP range from 5%-15% and CAP contributes to a significant proportion of intensive care unit (ICU) admissions. Patients with pneumonia caused by *S. pneumoniae* tend to have more severe illness including greater likelihood of bacteremia, longer hospitalization, greater need for intensive care, and higher mortality. As for IPD, the risk of pneumococcal pneumonia increases with age from 50 years and is highest in individuals aged  $\geq 65$  years of age. Risk also increases with chronic underlying medical conditions, specifically, anatomical or functional asplenia, diabetes mellitus, asthma, chronic cardiovascular, pulmonary, kidney or liver disease, and it is highest in those who are immune-suppressed such as those with malignant hematological diseases or HIV infection.

While host factors such as age and comorbid conditions contribute to the likelihood of IPD and poor outcomes, there has been increasing appreciation that pathogen virulence and antimicrobial resistance play an important role. Although more than 90 different serotypes of *S. pneumoniae* have been identified, human disease is caused by a relatively small group of serotypes possessing poorly defined virulence factors that allow them to cause disease. According to a meta-analysis of serotype-specific disease outcomes for patients with pneumonia, serotypes 3, 6A, 6B, 9N, and 19F were statistically significantly associated with increased mortality when compared to serotype 14, used as a reference. For serotypes 19A and 23F, there was a trend towards increased mortality which did not reach statistical significance. Despite some regional variations in rate and mortality, these observations appeared to be a relatively stable characteristic of the serotype and appeared to be independent of antimicrobial resistance.

Antimicrobial resistance increases the difficulty of initially treating some serotypes of *S. pneumoniae* with an effective antibiotic. Despite great geographic variability of serotype distribution and prevalence of antimicrobial resistance, serotypes 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A and 23F were most likely to demonstrate resistance to both penicillin and erythromycin.

**Prevnar 13** provides an immune response against prevalent strains of *S. pneumoniae* including those most likely to cause disease, be antimicrobial resistant, and result in poor outcomes.

<b>Table 1: Mortality and Resistance of Selected Serotypes in Adults</b>										
Serotype	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Mortality	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Resistance		+	+		+	+	+	+	+	+

### **Prevnar 13 Immunogenicity Clinical Studies in Infants and Children**

The World Health Organization (WHO) has recommended a serum anti-capsular polysaccharide antibody concentration of 0.35 µg/mL measured 1 month after the primary infant series as a single antibody reference concentration to estimate the efficacy of new pneumococcal conjugate vaccines against IPD. This recommendation is largely based upon the observed correlation between immunogenicity and IPD efficacy from 3 placebo-controlled trials with either pneumococcal 7-valent conjugate vaccine or the investigational 9-valent CRM<sub>197</sub> conjugate polysaccharide vaccine. This reference concentration is only applicable on a population basis and cannot be used to predict protection against IPD on an individual basis.

#### Immune Responses Following a 3-Dose Primary Infant Series

Clinical trials have been conducted in a number of European countries, Canada and the US using a range of primary vaccination schedules. The percentage of infants achieving pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG antibody concentrations  $\geq 0.35$  µg/mL 1 month after a 3-dose primary series in representative studies are presented below (Table 2):

**Table 2: Percentage of Subjects with Pneumococcal Anti-capsular Polysaccharide IgG Antibody Concentrations  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$  1 Month After the Infant Series**

Serotype	2, 3, 4 months German y (6096A1-006)	2, 3, 4 months Poland (6096A1-3000 Manufa cturing)	2, 4, 6 months Spain (6096A1-501)	2, 4, 6 months US (6096A1-004)	2, 4, 6 months US Lot 1 (6096A1-3005)	2, 4, 6 months US Lot 2 (6096A1-3005)	2, 4, 6 months US Lot 3 (6096A1-3005)	2, 4, 6 months Canada (6096A1-3008)
	(N=282 - 285)	(N=106 - 128)	(N=261 - 273)	(N=249 - 252)	(N=387 - 399)	(N=398 - 413)	(N=387 - 404)	(N=272 - 277)
1	96.1	93.0	99.3	95.6	98.5	97.8	97.0	95.7
3	98.2	93.7	90.3	63.5	79.1	68.5	72.4	79.6
4	98.2	97.7	98.9	94.4	98.5	97.6	95.5	97.1
5	93.0	90.6	97.3	89.7	94.4	94.2	90.3	87.0
6A	91.9	85.2	97.4	96.0	98.2	98.1	95.5	96.4
6B	77.5	77.3	98.5	87.3	94.4	94.9	89.5	93.1
7F	98.6	100.0	100.0	98.4	99.7	99.8	99.0	98.6
9V	98.6	98.4	99.3	90.5	96.5	95.4	95.5	95.3
14	98.9	92.9	97.4	97.6	98.2	99.2	99.0	98.2
18C	97.2	96.1	98.1	96.8	98.0	97.8	95.8	96.4
19A	99.3	99.2	99.6	98.4	98.7	98.1	99.0	97.8
19F	95.8	98.4	99.3	98.0	99.2	97.8	97.5	98.5
23F	88.7	82.8	94.6	90.5	87.2	91.2	88.1	90.2

In **Pprevnar 13** recipients, antipolysaccharide binding IgG antibody for each of the 13 serotypes has been demonstrated to be correlated with functional antibacterial opsonophagocytic activity (biologically-active antibody). Clinical trials also demonstrated that the response to **Pprevnar 13** was non-inferior to that of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine for all 13 serotypes using a set of pre-defined immunological non-inferiority criteria. Immune responses elicited by **Pprevnar 13** to the 6 additional serotypes were quantitatively greater, for both polysaccharide-binding and opsonophagocytic antibodies, than the responses elicited by pneumococcal 7-valent conjugate vaccine.

### Immune Responses Following a 2-Dose Primary Series

The immunogenicity after 2 doses in infants has been documented in 4 studies. The proportion of infants achieving a pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG concentration  $\geq 0.35$   $\mu\text{g/mL}$  1 month after the second dose ranged from 79.6% to 98.5% across 11 of the 13 vaccine serotypes. Smaller proportions of infants achieved this antibody concentration threshold for serotype 6B (27.9% to 58.4%) and 23F (55.8% to 68.6%). Compared to a 3-dose infant series, pneumococcal anti-capsular polysaccharide IgG GMCs were lower after a 2-dose infant series for most serotypes. The clinical effectiveness of a 2-dose primary series against AOM or pneumonia has not been established.

### Booster Responses Following 2-Dose and 3-Dose Primary Series

Post-booster antibody concentrations were higher for 12 serotypes than those achieved after the infant primary series, which is consistent with adequate priming (the induction of immunologic memory). For serotype 3, antibody concentrations following the infant primary series and booster dose were similar. Antibody responses to booster doses following 2-dose or 3-dose infant primary series were comparable for all 13 vaccine serotypes.

For children aged 7 months to 5 years, age appropriate catch-up immunization schedules (as described in sections 6 and 7) result in levels of anti-capsular polysaccharide IgG antibody responses to each of the 13 serotypes that are at least comparable to those of a 3-dose primary series in infants.

### Booster Responses to **Prevnar 13** Following a 3-Dose Primary Infant Series of Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine or **Prevnar 13**

In a randomized, double-blind, active-control study in France (6096A1-008) infants were randomly assigned to 3 groups in a 2:1:1 ratio: (1) **Prevnar 13** at 2, 3, 4 and 12 months or (2) pneumococcal 7-valent conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months followed by **Prevnar 13** at 12 months or (3) pneumococcal 7-valent conjugate vaccine at 2, 3, 4 and 12 months. Geometric mean concentrations of anti-capsular polysaccharide IgG antibody responses to each of the 13 serotypes in the 3 groups are shown in Table 3. GMCs to the 7 pneumococcal 7-valent conjugate vaccine serotypes did not differ in the 3 groups. Although the GMCs to the 6 additional serotypes in the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine/**Prevnar 13** recipients were lower than those observed with the 4 dose **Prevnar 13** regimen (except for serotype 3), they were at least comparable to those of a 3-dose primary series in infants in studies (6096A1-004) and (6096A1-3005). This comparison

to infant series responses is similar to what was done with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine to establish the immunization schedules in older infants and children.

<b>Table 3: Pneumococcal Anti-capsular Polysaccharide IgG Antibody Geometric Mean Concentrations (µg/mL) 1 Month After Vaccination</b>					
<b>Serotype</b>	<b>13v/13v Post-Toddler (6096A1-008) N=233-236</b>	<b>7v/13v Post-Toddler (6096A1-008) N=108-113</b>	<b>7v/7v Post-Toddler (6096A1-008) N=111-127</b>	<b>13v Post-Infant (6096A1-004) N=249-252</b>	<b>13v Post-Infant (6096A1-3005) N=1172-1213</b>
1	4.08	1.83	0.04	2.03	1.78
3	0.99	1.32	0.10	0.49	0.56
4	4.20	4.04	4.85	1.31	1.46
5	3.30	1.14	0.53	1.33	1.24
6A	6.14	2.60	1.54	2.19	2.21
6B	8.99	10.33	9.63	2.10	2.51
7F	4.52	3.71	0.05	2.57	2.57
9V	2.59	2.29	3.24	0.98	1.09
14	9.52	7.81	10.83	4.74	5.09
18C	2.30	2.43	2.81	1.37	1.37
19A	9.50	5.33	3.98	2.07	1.91
19F	5.18	3.73	4.11	1.85	2.15
23F	3.01	3.12	3.69	1.33	1.18

Preterm Infants (B1851037 [6096A1-4001])

Safety and immunogenicity of **Prevnar 13** given at 2, 3, 4 and 12 months was assessed in 100 prematurely born infants (estimated gestational age [EGA] mean, 31 weeks; range, 26 to 36 weeks) and compared with 100 infants born at term (EGA mean, 39 weeks; range, 37 to 42 weeks). More than 85% of subjects in the preterm group in the evaluable immunogenicity population achieved a pneumococcal polysaccharide IgG binding antibody concentration  $\geq 0.35$  µg/mL 1 month after the infant series for all serotypes except serotypes 5 (71.7%), 6A (82.7%), and 6B (72.7%) in the preterm group. For these 3 serotypes, the proportion of responders among preterm infants was significantly lower than among term infants. One (1) month after the toddler dose, evidence of priming was observed as the proportion of subjects in each group in the evaluable toddler immunogenicity population achieving this same antibody concentration threshold was >97%, except

for serotype 3 (70.6% in preterm infants and 79.3% in term infants). In general, serotype-specific IgG GMCs were lower for preterm infants than term infants.

#### Previously Unvaccinated Older Infants and Children

In an open-label study of **Prevnar 13** in Poland (6096A1-3002), children 7-11 months of age, 12-23 months and  $\geq 24$  months to 5 years of age (prior to the 6<sup>th</sup> birthday) who were naive to pneumococcal conjugate vaccine, were given 3, 2 or 1 dose of **Prevnar 13** according to the age-appropriate schedules (see sections 6 and 7). Serum IgG concentrations were measured 1 month after the final dose in each age group and the data are shown in Table 4.

These age appropriate catch-up immunization schedules result in levels of anti-capsular polysaccharide IgG antibody responses to each of the 13 serotypes that are at least comparable to those of a 3-dose primary series in infants.

<b>Table 4: Pneumococcal Anti-capsular Polysaccharide IgG Antibody Geometric Mean Concentrations (<math>\mu\text{g/mL}</math>) 1 Month After Vaccination (in Study 6096A1-3002)</b>			
<b>Serotype</b>	<b>7-11 months of age (N=83-84)</b>	<b>12-23 months of age (N=104-110)</b>	<b><math>\geq 24</math> months to 5 years of age (N=135-152)</b>
1	2.88	2.74	1.78
3	1.94	1.86	1.42
4	3.63	4.28	3.37
5	2.85	2.16	2.33
6A	3.72	2.62	2.96
6B	4.77	3.38	3.41
7F	5.30	5.99	4.92
9V	2.56	3.08	2.67
14	8.04	6.45	2.24
18C	2.77	3.71	2.56
19A	4.77	4.94	6.03
19F	2.88	3.07	2.53
23F	2.16	1.98	1.55



### Simultaneous Administration with Other Vaccines in Infants and Children

In studies 6096A1-004, 6096A1-3005, and 6096A1-3008, routine pediatric vaccines were administered at the same visit as **Prevnar 13**. Immune responses to selected concomitant vaccine antigens were compared in infants receiving pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and **Prevnar 13**. The proportion of responders at pre-specified antibody levels is shown in Table 5. Responses to all antigens in **Prevnar 13** recipients were similar to those in pneumococcal 7-valent conjugate vaccine recipients and met formal criteria for non-inferiority. Varicella responses as measured by a commercial whole cell ELISA kit, designed to detect immunity after natural infection, were low in both groups, but there was no evidence of interference with the immune response by concomitantly administered **Prevnar 13**.

<b>Table 5: Subjects Achieving a Pre-specified Antibody Level for Concomitant Vaccine Antigens (in Study 6096A1-004, Study 6096A1-3005, and Study 6096A1-3008)</b>		
<b>Vaccine Name/Vaccine Antigen (Pre-specified Antibody Level)</b>	<b>Prevnar 13 % Responders (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>	<b>Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine % Responders (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>
<b>Pediarix (DTaP-IPV-HepB) Responses After the 3-dose Infant Series</b>		
Dip (≥0.1 IU/mL)	95.7 (223/233)	96.1 (221/230)
Tet (≥0.1 IU/mL)	98.4 (181/184)	98.5 (193/196)
PT ≥16.5 EU/mL	94.1 (225/239)	95.0 (228/240)
FHA ≥40.5 EU/mL	96.7 (231/239)	95.0 (228/240)
PRN ≥26 EU/mL	93.7 (224/239)	95.8 (230/240)
Polio Type 1 (titer ≥1:8)	100.0 (183/183)	100.0 (187/187)
Polio Type 2 (titer ≥1:8)	98.9 (181/183)	99.5 (186/187)
Polio Type 3 (titer ≥1:8)	100.0 (182/182)	99.5 (186/187)
HBV	100.0 (153/153)	100.0 (173/173)

<b>Table 5: Subjects Achieving a Pre-specified Antibody Level for Concomitant Vaccine Antigens (in Study 6096A1-004, Study 6096A1-3005, and Study 6096A1-3008)</b>		
<b>Vaccine Name/Vaccine Antigen (Pre-specified Antibody Level)</b>	<b>Pprevnar 13 % Responders (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>	<b>Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine % Responders (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>
≥10.0 mIU/mL		
<b>ActHIB (PRP) Responses After the Infant Series</b>		
Hib (PRP) (≥0.15 µg/mL)	97.9 (232/237)	97.8 (225/230)
Hib (PRP) (≥1.0 µg/mL)	77.6 (184/237)	78.3 (180/230)
<b>Pentacel (DTaP-IPV-Hib) Responses After the Infant Series</b>		
Hib (PRP) (≥0.15 µg/mL)	97.8 (266/272)	99.6 (265/266)
Hib (PRP) (≥1.0 µg/mL)	81.6 (222/272)	84.6 (225/266)
PT ≥12.0 EU/mL	98.6 (278/282)	96.0 (266/277)
FHA ≥20.0 EU/mL	99.3 (281/283)	95.7 (266/278)
PRN ≥7.0 EU/mL	96.8 (274/283)	96.0 (266/277)
FIM ≥4.0 EU/mL	93.6 (264/282)	95.3 (262/275)
<b>PedvaxHIB (PRP-OMP) Responses at 12-15 Months Following Infant Series with ActHIB</b>		
Hib (PRP) (≥0.15 µg/mL)	100.0 (230/230)	100.0 (214/214)
Hib (PRP) (≥1.0 µg/mL)	90.4 (208/230)	92.1 (197/214)
<b>ProQuad (MMR-Varicella) Responses at 12-15 Months</b>		
Measles (≥1.10 I.V.)	96.4 (213/221)	97.1 (204/210)
Mumps	76.5 (169/221)	72.9 (153/210)

<b>Table 5: Subjects Achieving a Pre-specified Antibody Level for Concomitant Vaccine Antigens (in Study 6096A1-004, Study 6096A1-3005, and Study 6096A1-3008)</b>		
<b>Vaccine Name/Vaccine Antigen (Pre-specified Antibody Level)</b>	<b>Pprevnar 13 % Responders (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>	<b>Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine % Responders (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>
(≥1.10 I.V.)		
Rubella (≥15 IU/mL)	91.9 (192/209)	90.7 (185/204)
Varicella (≥1.09 I.V.)	26.7 (59/221)	21.9 (46/210)

<sup>a</sup> Number of subjects achieving the pre-specified antibody level.  
<sup>b</sup> Number of subjects in the evaluable immunogenicity population.

#### Children and Adolescents 5-17 years of age

In Study 6096A1-3011 in the US, in children 5 to <10 years of age previously vaccinated with at least 1 dose of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine, and in pneumococcal vaccine-naïve children and adolescents 10-17 years of age 1 dose of **Pprevnar 13** elicited immune responses to all 13 serotypes.

In children 5 to <10 years of age, serum IgG concentrations for the 7 common serotypes 1 month after administration of a single dose of **Pprevnar 13** vaccination (Study 6096A1-3011) were non-inferior (i.e., the lower limit of the 2-sided 95% CI for the geometric mean ratio [GMR] of >0.5) to those elicited by the fourth dose of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine at 12-15 months of age (Study 6096A1-3005). In addition, IgG concentrations elicited by a single dose of **Pprevnar 13** for the 6 additional serotypes in children 5 to <10 years of age were non-inferior to those elicited by the fourth dose of **Pprevnar 13** at 12-15 months of age (Study 6096A1-3005) as shown in Tables 6 and 7.

**Table 6: Comparison of Pneumococcal IgG GMCs ( $\mu\text{g/mL}$ ) for the 7 Common Serotypes After a Single Dose of Prevnar 13 (Study 6096A1-3011) Relative to Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine After the Fourth Dose (Study 6096A1-3005)<sup>a</sup>**

		Vaccine Group (as Enrolled/Randomized)							
		Prevnar 13 5 to <10 Years of Age (Study 6096A1-3011)			Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine 12-15 Months of Age (Study 6096A1-3005)				
Serotype	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>	n <sup>b</sup>	GMC <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>	Ratio <sup>e</sup>	(95% CI) <sup>f</sup>	
Common									
4	169	8.45	(7.24, 9.87)	173	2.79	(2.45, 3.18)	3.03	(2.48, 3.71)	
6B	171	53.56	(45.48, 63.07)	173	9.47	(8.26, 10.86)	5.66	(4.57, 6.99)	
9V	171	9.51	(8.38, 10.78)	172	1.97	(1.77, 2.19)	4.83	(4.10, 5.70)	
14	169	29.36	(24.78, 34.78)	173	8.19	(7.31, 9.18)	3.58	(2.93, 4.39)	
18C	171	8.23	(7.13, 9.51)	173	2.33	(2.05, 2.65)	3.53	(2.91, 4.29)	
19F	171	17.58	(14.95, 20.67)	173	3.31	(2.87, 3.81)	5.31	(4.29, 6.58)	
23F	169	11.26	(9.79, 12.95)	173	4.49	(3.86, 5.23)	2.51	(2.04, 3.08)	

<sup>a</sup> Evaluable immunogenicity population.

<sup>b</sup> n = Number of subjects with a determinate antibody concentration for the specified serotype.

<sup>c</sup> Geometric mean concentrations (GMCs) were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw. GMCs after the fourth dose for pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Study 6096A1-3005).

<sup>d</sup> Confidence intervals (CIs) are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean logarithm of the concentrations.

<sup>e</sup> Ratio of GMCs: **Prevnar 13** (Study 6096A1-3011) to pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Study 6096A1-3005).

<sup>f</sup> CIs for the ratio are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean difference of the logarithms of the measures (**Prevnar 13** [Study 6096A1-3011] – pneumococcal 7-valent conjugate vaccine [Study 6096A1-3005]).

Note – ClinicalTrials.gov NCT numbers are as follows: (Study 6096A1-3011) NCT00761631, (Study 6096A1-3005) NCT00444457.

<b>Table 7: Comparison of Pneumococcal IgG GMCs (µg/mL) for Additional 6 Serotypes After A Single Dose of Prevnar 13 (Study 6096A1-3011) Relative to Prevnar 13 in Study 6096A1-3005 After Fourth Dose (in Study 6096A1-3005)<sup>a</sup></b>								
<b>Vaccine Group (as Enrolled/Randomized)</b>								
<b>Prevnar 13 (5 to &lt;10 years) (Study 6096A1-3011)</b>				<b>Prevnar 13 (12-15 Months) (Study 6096A1-3005)</b>				
<b>Serotype</b>	<b>n<sup>b</sup></b>	<b>GMC<sup>c</sup></b>	<b>(95% CI<sup>d</sup>)</b>	<b>n<sup>b</sup></b>	<b>GMC<sup>c</sup></b>	<b>(95% CI<sup>d</sup>)</b>	<b>Ratio<sup>e</sup></b>	<b>(95% CI<sup>f</sup>)</b>
Additional								
1	171	3.57	(3.05, 4.18)	1068	2.90	(2.75, 3.05)	1.23	(1.07, 1.42)
3	171	2.38	(2.07, 2.74)	1065	0.75	(0.72, 0.79)	3.17	(2.78, 3.62)
5	171	5.52	(4.82, 6.32)	1068	2.85	(2.72, 2.98)	1.94	(1.71, 2.20)
6A	169	21.51	(18.15, 25.51)	1063	7.11	(6.78, 7.46)	3.03	(2.64, 3.47)
7F	170	6.24	(5.49, 7.08)	1067	4.39	(4.18, 4.61)	1.42	(1.24, 1.62)
19A	170	17.18	(15.01, 19.67)	1056	8.44	(8.05, 8.86)	2.03	(1.78, 2.32)

<sup>a</sup> Evaluable immunogenicity population.

<sup>b</sup> n = Number of subjects with a determinate antibody concentration for the specified serotype.

<sup>c</sup> Geometric mean concentrations (GMCs) were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw. GMCs after fourth dose for **Prevnar 13** (Study 6096A1-3005).

<sup>d</sup> Confidence intervals (CIs) are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean logarithm of the concentrations.

<sup>e</sup> Ratio of GMCs: **Prevnar 13** (Study 6096A1-3011) to **Prevnar 13** (Study 6096A1-3005).

<sup>f</sup> CIs for the ratio are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean difference of the logarithms of the measures (**Prevnar 13** [Study 6096A1-3011] – **Prevnar 13** [Study 6096A1-3005]).

Note – ClinicalTrials.gov NCT numbers are as follows: (Study 6096A1-3011) NCT00761631, (Study 6096A1-3005) NCT00444457.

In children and adolescents 10-17 years of age opsonophagocytic activity (OPA) GMTs 1 month after vaccination were non-inferior (i.e., the lower limit of the 2-sided 95% CI for the GMR of >0.5) to OPA GMTs in the 5 to <10 year old group for 12 of the 13 serotypes (except for serotype 3), as shown in Table 8.

**Table 8: Comparison of Pneumococcal OPA GMTs After Vaccination, Pevnar 13 (10-17 years) Relative to Pevnar 13 (5 to <10 years) in Study 6096A1-3011<sup>a</sup>**

Serotype	Vaccine Group						Ratio <sup>e</sup>	(95% CI) <sup>f</sup>
	Pevnar 13 (10-17 years)			Pevnar 13 (5 to <10 years)				
	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>		
Common								
4	188	6912	(6101.2, 7831.4)	181	4629	(4017.2, 5334.3)	1.5	(1.24, 1.80)
6B	183	14224	(12316.4, 16427.3)	178	14996	(13164.1, 17083.1)	0.9	(0.78, 1.15)
9V	186	4485	(4001.1, 5027.5)	180	4733	(4203.3, 5328.4)	0.9	(0.80, 1.12)
14	187	6894	(6028.3, 7884.0)	176	4759	(4120.4, 5497.0)	1.4	(1.19, 1.76)
18C	182	6263	(5436.4, 7215.1)	175	8815	(7738.2, 10041.0)	0.7	(0.59, 0.86)
19F	184	2280	(1949.4, 2667.6)	178	1559	(1293.3, 1878.9)	1.5	(1.15, 1.86)
23F	187	3808	(3354.7, 4322.6)	176	3245	(2818.8, 3735.5)	1.2	(0.97, 1.42)
Additional								
1	189	319	(271.2, 376.0)	179	187	(160.4, 218.6)	1.7	(1.36, 2.13)
3	181	114	(100.4, 129.4)	178	202	(180.9, 226.3)	0.6	(0.48, 0.67)
5	183	336	(270.3, 417.6)	178	491	(426.3, 565.3)	0.7	(0.53, 0.89)
6A	182	9928	(8457.0, 11654.8)	178	7514	(6350.8, 8890.7)	1.3	(1.05, 1.67)
7F	185	6584	(5829.4, 7435.5)	178	10334	(9099.0, 11736.8)	0.6	(0.53, 0.76)
19A	187	1276	(1131.7, 1439.0)	180	1180	(1047.5, 1329.4)	1.1	(0.91, 1.28)

<sup>a</sup> Evaluable immunogenicity population.

<sup>b</sup> n = Number of subjects with a determinate antibody titer for the specified serotype.

<sup>c</sup> Geometric mean titers (GMTs) were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw.

<sup>d</sup> Confidence intervals (CIs) are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean logarithm of the titers.

<sup>e</sup> Ratio of GMTs: **Pevnar 13** (10-17 years) to **Pevnar 13** (5 to <10 years).

<sup>f</sup> CIs for the ratio are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean difference of the logarithms of the measures [**Pevnar 13** (10-17 years) – **Pevnar 13** (5 to <10 years)].

## Prevnar 13 Effectiveness

### Invasive Pneumococcal Disease

Four years after the introduction of Prevnar as a two dose primary series plus booster dose in the second year of life and with a 94% vaccine uptake a 98% (95% CI 95; 99) reduction of disease caused by the 7 vaccine serotypes was reported in England and Wales. Subsequently, four years following the switch to **Prevnar 13**, the additional reduction in incidence of IPD due to the 7 serotypes in Prevnar ranged from 76% in children less than 2 years of age to 91% in children 5-14 years of age. The serotype specific reductions for each of the 5 additional serotypes in **Prevnar 13** (no cases of serotype 5 IPD were observed) by age group are shown in Table 9 and ranged from 68% (serotype 3) to 100% (serotype 6A) for children less than 5 years of age. Significant incidence reductions were also observed in older age groups who had not been vaccinated with **Prevnar 13** (indirect effect).

<b>Table 9: Serotype Specific Number of Cases and Incidence Reductions of IPD in 2013/14 Compared to 2008/09-2009/10 (2008/10) by Age in England and Wales</b>									
	<b>&lt;5 years of age</b>			<b>5 to 64 years of age</b>			<b>≥65 years of age</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Incidence reduction (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Incidence reduction (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Incidence reduction (95% CI*)
<b>Additional serotypes covered by Prevnar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**

<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>§Corrected for proportion of samples serotyped, missing age, denominator compared with 2009/10, and for the trend in total invasive pneumococcal disease up to 2009/10 (after which no trend correction was applied).</p> <p>*95% CI inflated from a Poisson interval based on over-dispersion of 2:1 seen from modelling of 2000-06 pre-Prevnar all IPD data.</p> <p>**p&lt;0.005 to cover 6A where p=0.002</p>									

### Otitis Media (OM)

In a two-dose primary series plus booster dose in the second year of life the impact of **Prevnar 13** on OM was documented in a population based active surveillance system in Israel with tympanocentesis culturing of middle ear fluid in children less than 2 years of age with OM. Following the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and subsequently **Prevnar 13** there was a decline in incidence of 96% of OM for the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine serotypes plus serotype 6A and a decline in incidence of 85% for the additional serotypes 1, 3, 5, 7F, and 19A in **Prevnar 13**.

In a prospective, population-based, long-term surveillance study conducted in Israel between 2004 and 2015 following the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and subsequently **Prevnar 13**, reductions of non-pneumococcal bacteria isolated from children <3 years of age with OM were 75% for all NTHi cases, and 81% and 62% for cases of OM due to *M. catarrhalis* and *S. pyogenes*, respectively.

### Pneumonia

In a multicenter observational study in France comparing the periods before and after the switch from pneumococcal 7-valent conjugate vaccine to **Prevnar 13**, there was 16% reduction in all CAP cases in emergency departments in children 1 month to 15 years of age. Reductions were 53% (p<0.001) for CAP cases with pleural effusion and 63% (p<0.001) for microbiologically confirmed pneumococcal CAP cases. In the second year after the introduction of **Prevnar 13** the total number of CAP cases due to the 6 additional vaccine serotypes in **Prevnar 13** was reduced by 74% (27 to 7 isolates).

In an ongoing surveillance system (2004 to 2013) to document the impact of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and subsequently **Prevnar 13** on CAP in children less than 5 years in Southern



Israel using a 2 dose primary series with a booster dose in the second year of life, there was a reduction of 68% (95% CI 73; 61) in outpatient visits and 32% (95% CI 39; 22) in hospitalizations for alveolar CAP following the introduction of **Prevnar 13** when compared to the period before the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine was introduced.

#### Reduction of Antimicrobial Resistance (AMR)

Following the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and subsequently **Prevnar 13**, a reduction in AMR has been shown as a result of direct reduction of serotypes and clones associated with AMR from the population (including 19A), reduction of transmission (herd effects), and reduction in the use of antimicrobial agents.

In a double-blind, randomized, controlled study in Israel comparing pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and **Prevnar 13** that reported the acquisition of *S. pneumoniae*, reductions of serotypes 19A, 19F, and 6A not susceptible to either penicillin, erythromycin, clindamycin, penicillin plus erythromycin, or multiple drugs ( $\geq 3$  antibiotics) ranged between 34% and 62% depending on serotype and antibiotic.

Analyses of data from the United States Centers for Disease Control and Prevention evaluated temporal trends for four antibiotic classes and showed that compared to 2009 (the last year of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine use in the US, following which it was replaced with **Prevnar 13**), by 2013 the annual incidence of IPD due to pneumococci non-susceptible to macrolides, cephalosporins, penicillins, and tetracyclines had decreased by 63%, 81%, 83%, and 81% in children less than 5 years of age and 24%, 49%, 57%, and 53% in persons 65 years of age and older.

#### Prevnar 13 Effect on Nasopharyngeal Carriage

In a surveillance study in France in children presenting with AOM, changes in nasopharyngeal (NP) carriage of pneumococcal serotypes were evaluated following the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and subsequently **Prevnar 13**. **Prevnar 13** significantly reduced NP carriage of the 6 additional serotypes (and serotype 6C) combined and individual serotypes 6C, 7F, 19A when compared with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. A reduction in carriage was also seen for serotype 3 (2.5% vs. 1.1%;  $p=0.1$ ). There was no carriage of serotypes 1 or 5 observed.

The effect of pneumococcal conjugate vaccination on NP carriage was studied in a randomized double-blind study (6096A1-3006) in which infants received either **Prevnar 13** or pneumococcal 7-valent conjugate vaccine at 2, 4, 6 and 12 months of age in Israel. **Prevnar 13** significantly reduced newly identified NP acquisition of the 6 additional serotypes (and serotype 6C) combined and of individual serotypes 1, 6A, 6C, 7F, 19A when compared with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. There was no reduction seen in serotype 3 and for serotype 5 the colonization was too infrequent to assess impact. For 6 of the remaining 7 common serotypes, similar rates of NP acquisition were observed in both vaccine groups; for serotype 19F a significant reduction was observed.

### **Efficacy Study in Adults 65 Years and Older**

Efficacy against vaccine type (VT) pneumococcal CAP and IPD was assessed in a large-scale randomized double-blind, placebo controlled study (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) in the Netherlands. 84,496 subjects, 65 years and older received a single vaccination of either **Prevnar 13** or placebo in a 1:1 randomization.

Efficacy of **Prevnar 13** in preventing a first episode of VT pneumococcal CAP (the primary endpoint of the study) and the two secondary endpoints was demonstrated as shown in Table 10.

<b>Table 10: Vaccine Efficacy (VE) in Primary and Secondary Endpoints of the CAPiTA Study (per protocol population)</b>					
<b>Efficacy Endpoint</b>	<b>Cases</b>			<b>VE (%) (95.2% CI)</b>	<b>p-value</b>
	<b>Total</b>	<b>Prevnar 13 group</b>	<b>Placebo group</b>		
<i>Primary endpoint</i>					
<b>First episode of confirmed VT pneumococcal CAP</b>	139	49	90	45.56 (21.82, 62.49)	0.0006
<i>Secondary endpoints</i>					

<b>Table 10: Vaccine Efficacy (VE) in Primary and Secondary Endpoints of the CAPiTA Study (per protocol population)</b>					
<b>Efficacy Endpoint</b>	<b>Cases</b>			<b>VE (%) (95.2% CI)</b>	<b>p-value</b>
	<b>Total</b>	<b>Prevnar 13 group</b>	<b>Placebo group</b>		
<b>First episode of confirmed NB/NI<sup>1</sup> vaccine type pneumococcal CAP</b>	93	33	60	45.00 (14.21, 65.31)	0.0067
<b>First episode of VT-IPD<sup>2</sup></b>	35	7	28	75.00 (41.06, 90.87)	0.0005

<sup>1</sup>NB/NI – non-bacteraemic/non-invasive.  
<sup>2</sup>VT-IPD – vaccine-type invasive pneumococcal disease.

The protective efficacy of **Prevnar 13** against a first episode of VT pneumococcal CAP, VT NB/NI pneumococcal CAP, and VT-IPD was evident shortly after vaccination and was sustained throughout the duration of the study.

A post-hoc analysis was used to estimate the following public health outcomes against clinical CAP (as defined in the CAPiTA study, and based on clinical findings regardless of radiologic infiltrate or etiologic confirmation): vaccine efficacy, incidence rate reduction and number needed to vaccinate (see Table 11):

<b>Table 11: Public Health Outcomes Against Clinical CAP* (modified intent-to-treat population)</b>			
	<b>Vaccine efficacy % (95% CI)</b>	<b>Incidence rate reduction<sup>1</sup> (95% CI)</b>	<b>Number needed to vaccinate<sup>2</sup></b>
<b>All episodes analysis</b>	8.1 (-0.6, 16.1)	72.2 (-5.3, 149.6)	277
<b>First episode analysis</b>	7.3 (-0.4, 14.4)	53.0 (-2.7, 108.7)	378

\* Patients with at least 2 of the following: Cough; purulent sputum, temperature >38°C or <36.1°C; pneumonia (auscultatory findings); leukocytosis; C-reactive protein value >3 times the upper limit of normal; hypoxemia with a partial oxygen pressure <60 mm Hg while breathing room air.  
<sup>1</sup> per 100,000 person-years of follow-up.

<sup>2</sup> based on a 5-year duration of protection.

Although CAPiTA was not powered to demonstrate serotype specific VE, an evaluation of clinical CAP data was performed for serotypes with at least 10 outcomes in the placebo group. VE (95% CI) for the five evaluated serotypes against first clinical CAP episodes were: serotype 1, 20.0% (-83.1% to 65.8%); serotype 3, 61.5% (17.6% to 83.4%); serotype 6A, 33.3% (-58.6% to 73.2%); serotype 7F, 73.3% (40.5% to 89.4%); and serotype 19A, 45.2% (-2.2% to 71.5%).

### **Prevnar 13 Immunogenicity Clinical Trials in Adults**

An antipolysaccharide binding antibody IgG level to predict protection against IPD or non-bacteremic pneumonia has not been defined for adults. However, non-clinical and clinical data support functional antibody, measured by OPA assay, as a contributor to protection against pneumococcal disease. OPA provides an *in vitro* measurement of the ability of serum antibodies to eliminate pneumococci by promoting complement-mediated phagocytosis and is believed to reflect relevant *in vivo* mechanisms of protection against pneumococcal disease. OPA titers are expressed as the reciprocal of the highest serum dilution that reduces survival of the pneumococci by at least 50%. Pivotal trials for **Prevnar 13** were designed to show that functional OPA antibody responses for the **Prevnar 13** serotypes are non-inferior and for some serotypes superior to the common serotypes in the currently licensed PPSV23.

Serotype-specific OPA geometric mean titers (GMTs) measured 1 month after each vaccination were calculated. Non-inferiority between vaccines was defined as the lower bound of the 2-sided, 95% confidence interval (CI) for the ratio of the GMTs (GMR)  $>0.5$  (2-fold criterion); statistically significantly greater responses were defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the  $GMR > 1$ .

The response to the additional serotype 6A, which is unique to **Prevnar 13** but not in PPSV23 was assessed by demonstration of a 4-fold increase in the specific OPA titer above pre-immunization levels. Superiority of the response for **Prevnar 13** was defined as the lower bound of the 2-sided, 95% CI for the difference in percentages of adults achieving a 4-fold increase in OPA titer greater than zero. For comparison of OPA GMTs, a statistically greater response for serotype 6A was defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the  $GMR > 2$ .

Five (5) Phase 3 clinical trials (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) were conducted in a number of European countries and in the US evaluating the immunogenicity of **Prevnar 13** in different age groups, and in individuals who were either not previously vaccinated (PPSV23 unvaccinated) with PPSV23 or had received 1 or more doses of PPSV23 (PPSV23 pre-vaccinated).

Each study included healthy adults and immunocompetent adults with stable underlying conditions including chronic cardiovascular disease, chronic pulmonary disease, renal disorders, diabetes mellitus, chronic liver disease including alcoholic liver disease, and alcoholism because it is known that these are common conditions in adults that increase risk of serious pneumococcal CAP and IPD.

Two (2) pivotal non-inferiority trials were conducted in which **Prevnar 13** response was compared to PPSV23 immune response, 1 in PPSV23 unvaccinated adults aged 50-64 years (6115A1-004), and 1 in PPSV23 pre-vaccinated adults aged  $\geq 70$  years (6115A1-3005). One (1) study (6115A1-3000) in PPSV23 pre-vaccinated adults collected safety data only. Two (2) studies (6115A1-3001 and 6115A1-3008) assessed the concomitant administration of **Prevnar 13** with seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV).

#### Clinical Trials Conducted in Adults Not Previously Vaccinated with PPSV23

In an active-controlled modified double-blind (the site staff dispensing and administering the vaccine were unblinded, but all other study personnel including the principal investigator and subject were blinded) clinical trial (6115A1-004) of **Prevnar 13** in the US, PPSV23-unvaccinated adults aged 60-64 years were randomly assigned (1:1) to receive **Prevnar 13** or PPSV23. In addition, adults aged 18-49 years (with age sub-groups 18-29 years, 30-39 years, 40-49 years) and 50-59 years were enrolled and received 1 dose of **Prevnar 13** (open-label).

The OPA antibody responses elicited by **Prevnar 13** were non-inferior to those elicited by PPSV23 for the 12 serotypes in common to both vaccines. In addition, 8 of the serotypes in common exhibited a statistically significantly greater immune response after **Prevnar 13** compared with after PPSV23.

For serotype 6A, which is unique to **Prevnar 13**, the proportions of adults with a 4-fold increase after **Prevnar 13** (88.5%) were significantly greater than after PPSV23 (39.2%) in PPSV23-unvaccinated adults aged 60-64 years. OPA GMTs for serotype 6A were statistically significantly greater after **Prevnar 13** compared with after PPSV23.

The OPA responses elicited by **Pprevnar 13** in adults aged 50-59 years were non-inferior to the **Pprevnar 13** responses in adults aged 60-64 years for all 13 serotypes. In addition, 9 of the 13 serotypes exhibited a statistically significantly greater immune response in adults aged 50-59 years compared with adults aged 60-64 years.

This clinical trial demonstrated that the immune responses elicited by **Pprevnar 13** are non-inferior and for most serotypes statistically significantly greater than PPSV23. In addition, the immune responses in adults aged 50-59 years were non-inferior and for most serotypes statistically significantly greater than those observed in adults aged 60-64 years.

In adults aged 60-64 years, antibody levels 1 year after vaccination were greater after **Pprevnar 13** compared to antibody levels after PPSV23 for 7 of 12 serotypes in common. In adults aged 50-59 years, antibody levels 1 year after vaccination with **Pprevnar 13** were greater for 12 of 13 serotypes compared to vaccination with **Pprevnar 13** in 60-64 year olds.

Serotype	Pprevnar 13	Pprevnar 13	PPSV23	Pprevnar 13, 50-59 Relative to 60-64 Years		Pprevnar 13 Relative to PPSV23, 60-64 Years	
	50-59 Years N=350-384	60-64 Years N=359-404	60-64 Years N=367-402	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1.4	(1.08, 1.73)	1.4	(1.10, 1.78)
3	91	93	85	1.0	(0.81, 1.19)	1.1	(0.90, 1.32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1.07, 1.77)	1.6	(1.19, 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01, 1.80)	1.2	(0.93, 1.62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1.7	(1.30, 2.15)	12.1	(8.63, 17.08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1.24, 2.12)	2.5	(1.82, 3.48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1.03, 1.79)	2.8	(1.98, 3.87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1.11, 1.98)	2.9	(2.00, 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16, 2.12)	0.9	(0.64, 1.21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0.86, 1.47)	1.9	(1.39, 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16, 1.69)	1.9	(1.56, 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87, 1.54)	1.0	(0.72, 1.28)

<b>Table 12: OPA GMTs in PPSV23 Unvaccinated Adults Aged 50-59 Years Given Prevnar 13; and in Adults Aged 60-64 Years Given Prevnar 13 or PPSV23 (in Study 6115A1-004)<sup>a,b</sup></b>							
	<b>Prevnar 13</b>	<b>Prevnar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevnar 13,</b>		<b>Prevnar 13 Relative</b>	
	<b>50-59 Years</b> <b>N=350-384</b>	<b>60-64 Years</b> <b>N=359-404</b>	<b>60-64 Years</b> <b>N=367-402</b>	<b>50-59 Relative to</b> <b>60-64 Years</b>		<b>to PPSV23,</b> <b>60-64 Years</b>	
<b>Serotype</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI)</b>
23F	494	375	72	1.3	(0.94, 1.84)	5.2	(3.67, 7.33)
<p>GMT, Geometric mean titer.</p> <p>GMR, Geometric mean ratio.</p> <p>† 6A is a serotype unique to <b>Prevnar 13</b> but not contained in PPSV23.</p> <p><sup>a</sup> Non-inferiority was defined as the lower limit of the 2-sided 95% CI for GMR greater than 0.5. Statistically significantly greater responses were defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR greater than 1.</p> <p><sup>b</sup> For serotype 6A, which is unique to <b>Prevnar 13</b>, a statistically significantly greater response was defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR greater than 2.</p>							

Table 13 shows OPA GMTs 1 month after vaccination in subjects 18-29 years of age, 30-39 years of age, and 40-49 years of age given a single dose of **Prevnar 13**. It also shows a comparison of OPA GMTs in subjects 18-49 years of age and 60-64 years of age.

<b>Table 13: OPA GMTs in Adults Aged 18-49 Years and Adults Aged 60-64 Years (in Study 6115A1-004)</b>							
<b>Given Prevnar 13<sup>a,b</sup></b>							
	<b>18-29 Years</b> <b>N=276-290</b>	<b>30-39 Years</b> <b>N=276-288</b>	<b>40-49 Years</b> <b>N=279-290</b>	<b>18-49 Years</b> <b>N=836-866</b>	<b>60-64 Years</b> <b>N=359-404</b>	<b>18-49 Years</b> <b>Relative to</b> <b>60-64 Years</b>	
<b>Serotype</b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI<sup>c</sup>)</b>
1	409	353	305	353	146	2.4	(2.03, 2.87)
3	112	93	72	91	93	1.0	(0.84, 1.13)
4	7152	4589	3229	4747	2062	2.3	(1.92, 2.76)
5	567	375	271	386	199	1.9	(1.55, 2.42)
6A	8476	6131	3626	5746	2593	2.2	(1.84, 2.67)
6B	14134	10180	6571	9813	1984	4.9	(4.13, 5.93)
7F	3741	3276	2792	3249	1120	2.9	(2.41, 3.49)
9V	5086	3208	2292	3339	1164	2.9	(2.34, 3.52)
14	4452	2919	2049	2983	612	4.9	(4.01, 5.93)
18C	5240	3841	3171	3989	1726	2.3	(1.91, 2.79)
19A	2162	1504	1209	1580	682	2.3	(2.02, 2.66)
19F	2251	1507	1076	1533	517	3.0	(2.44, 3.60)
23F	2954	1606	814	1570	375	4.2	(3.31, 5.31)

<sup>a</sup> Non-inferiority was defined as the lower limit of the 2-sided 95% CI for GMR greater than 0.5.

<sup>b</sup> Statistically significantly greater response was defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR greater than 1.

<sup>c</sup> Confidence intervals (CIs) for the ratio are back transformations of a confidence interval based on the Student t distribution for the mean difference of the logarithms of the measures.

In adults aged 18-29 years, OPA GMTs to all 13 serotypes in **Prevnar 13** were non-inferior to the **Prevnar 13** responses in adults aged 60-64 years. For 12 serotypes, immune responses were related to age, with adults aged 18-49 years showing statistically significantly greater responses than adults aged 60-64 years. Similarly, statistically significantly greater responses for 12 serotypes were observed for adults in age subgroups 18-29 years, 30-39 years and 40-49 years compared with adults aged 60-64 years. OPA GMTs were highest in adults aged 18-29 years and lowest in adults aged 60-64 years.



One (1) year after vaccination with **Pprevnar 13** OPA titers had declined compared to titers measured 1 month after vaccination ranging from 23 to 2,948; however, OPA titers for all serotypes remained higher than levels measured at baseline ranging from 5 to 186.

### **Immune Responses in Special Populations**

Individuals with the conditions described below have an increased risk of pneumococcal disease.

#### Sickle Cell Disease

An open-label single-arm study (6096A1-3014 [B1851013]) with 2 doses of **Pprevnar 13** given 6 months apart was conducted in 158 children and adolescents  $\geq 6$  to  $< 18$  years of age with sickle cell disease who were previously vaccinated with 1 or more doses of PPSV23 at least 6 months prior to enrollment. After the first vaccination, **Pprevnar 13** elicited antibody levels measured by both IgG GMCs and OPA GMTs that were statistically significant higher when compared to levels prior to vaccination. After the second dose immune responses were comparable to the ones after the first dose. One (1) year after the second dose, antibody levels measured by both IgG GMCs and OPA GMTs were higher than levels prior to the first dose of **Pprevnar 13**, except the IgG GMC for serotype 3 that was similar.

#### Additional Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine Immunogenicity Data: Children with Sickle Cell Disease

The immunogenicity of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine has been investigated in an open-label, multicenter study (0887X1-100722) in 49 infants with sickle cell disease. Children were vaccinated with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (3 doses 1 month apart from the age of 2 months), and 46 of these children also received a PPSV23 at the age of 15-18 months. After primary immunization, 95.6% of the subjects had antibody levels of  $> 0.35$   $\mu\text{g/mL}$  for all 7 serotypes found in pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. A significant increase was seen in the concentrations of antibodies against the 7 serotypes after PPSV23, suggesting that immunological memory was well established.

#### Adults with HIV infection

*Children and adults not previously vaccinated with a pneumococcal vaccine*

In study 6115A1-3002 (B1851021), HIV-infected children and adults ( $\text{CD4} \geq 200$  cells/ $\mu\text{L}$ , viral load  $< 50,000$  copies/mL and free of active AIDS-related illness) not previously vaccinated with a pneumococcal vaccine received 3 doses of **Pprevnar 13**. As per general recommendations, a single dose of PPSV23 was subsequently administered. Vaccines were administered at 1 month intervals.

Immune responses were assessed in 259-270 evaluable subjects approximately 1 month after each dose of vaccine. After the first dose, **Pprevnar 13** elicited antibody levels, measured by both IgG GMCs and OPA GMTs that were statistically significantly higher when compared to levels prior to vaccination. After the second and third dose of **Pprevnar 13**, immune responses were similar or higher than those after the first dose.

#### *Adults previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*

In study 6115A1-3017 (B1851028), immune responses were assessed in 329 HIV-infected adults  $\geq 18$  years of age (CD4+ T-cell count  $>200$  cells/ $\mu$ L and viral load  $<50,000$  copies/mL) previously vaccinated with PPSV23 administered at least 6 months prior to enrollment. Subjects received 3 doses of **Pprevnar 13**, at enrollment, 6 months and 12 months after the first dose of **Pprevnar 13**. After the first vaccination, **Pprevnar 13** elicited antibody levels measured by both IgG GMCs and OPA GMTs that were statistically significant higher when compared to levels prior to vaccination. After the second and third dose of **Pprevnar 13**, immune responses were comparable or higher than those after the first dose. Subjects who received 2 or more previous doses of PPSV23 showed a similar immune response compared with subjects who received a single previous dose.

#### Hematopoietic Stem Cell Transplant

In study 6115A1-3003 (B1851022), children and adults with an allogeneic HSCT at  $\geq 2$  years of age received 3 doses of **Pprevnar 13** with an interval of at least 1 month between doses. The first dose was administered at 3 to 6 months after HSCT. A fourth (booster) dose of **Pprevnar 13** was administered 6 months after the third dose. As per general recommendations, a single dose of PPSV23 was administered 1 month after the fourth dose of **Pprevnar 13**. Immune responses as measured by IgG GMCs were assessed in 168-211 evaluable subjects approximately 1 month after vaccination. **Pprevnar 13** elicited increased antibody levels after each dose of **Pprevnar 13**. Immune responses after the fourth dose of **Pprevnar 13** were significantly increased for all serotypes compared with after the third dose.

This study demonstrated that 4 doses of **Pprevnar 13** elicited serum IgG concentrations similar to those induced by a single dose in healthy individuals of the same age group.

#### Clinical Trials Conducted in Adults Previously Vaccinated with PPSV23 (Pre-vaccinated)

In a Phase 3 active-controlled, modified double-blind (the site staff dispensing and administering the vaccine were unblinded, but all other study personnel including the principal investigator and subject were blinded) clinical trial (6115A1-3005) of **Pprevnar 13** in the US and Sweden

PPSV23-prevaccinated adults aged  $\geq 70$  years who had received 1 dose of PPSV23  $\geq 5$  years prior were randomly assigned (1:1) to receive either **Pprevnar 13** or PPSV23.

The OPA antibody responses elicited by **Pprevnar 13** were non-inferior for the 12 serotypes in common to those elicited by PPSV23 when the vaccines were administered at a minimum of 5 years after PPSV23. In addition, 10 of the serotypes in common exhibited a statistically significantly greater immune response after **Pprevnar 13** compared with after PPSV23.

For serotype 6A, which is unique to **Pprevnar 13**, proportions of adults with a 4-fold increase after **Pprevnar 13** (71.1%) was significantly greater than after PPSV23 (27.3%) in PPSV23-pre-vaccinated adults aged  $\geq 70$  years. OPA GMTs for serotype 6A were statistically significantly greater after **Pprevnar 13** compared with after PPSV23.

This clinical trial demonstrated that in adults aged  $\geq 70$  years and pre-vaccinated with PPSV23  $\geq 5$  years prior, vaccination with **Pprevnar 13** shows an improved immune response as compared to re-vaccination with PPSV23.

<b>Table 14: OPA GMTs in PPSV23-Previously Vaccinated Adults Aged <math>\geq 70</math> Years (in Study 6115A1-3005) Given Prevnar 13 or PPSV23<sup>a,b</sup></b>				
<b>Serotype</b>	<b>Prevnar 13 N=400-426 GMT</b>	<b>PPSV23 N=395-445 GMT</b>	<b>Prevnar 13 Relative to PPSV23</b>	
			<b>Ratio</b>	<b>(95% CI)</b>
1	81	55	1.5	(1.17, 1.88)
3	55	49	1.1	(0.91, 1.35)
4	545	203	2.7	(1.93, 3.74)
5	72	36	2.0	(1.55, 2.63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9.6	(7.00, 13.26)
6B	1261	417	3.0	(2.21, 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07, 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36, 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73, 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42, 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43, 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17, 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69, 5.09)

GMT, Geometric mean titer.

<sup>†</sup> 6A is a serotype unique to **Prevnar 13** but not contained in PPSV23.

<sup>a</sup> Non-inferiority was defined as the lower limit of the 2-sided 95% CI for GMR greater than 0.5. Statistically significantly greater responses defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR greater than 1.

<sup>b</sup> For serotype 6A, which is unique to **Prevnar 13**, a statistically significantly greater response was defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR greater than 2.

#### Clinical Trials to Assess **Prevnar 13** Given With Seasonal TIV in Adults

Two (2) randomized, double-blind clinical trials (6115A1-3001 and 6115A1-3008) evaluated the immunogenicity of **Prevnar 13** given with TIV (A/H1N1, A/H3N2, and B strains) in adults who were PPSV23 unvaccinated aged 50-59 years and in adults  $\geq 65$  years.

Each clinical trial compared concomitant administration of **Prevnar 13** and TIV (administered in opposite arms) with [1] TIV given with placebo and [2] with **Prevnar 13** given alone. Group 1

received **Pprevnar 13** given with TIV, followed 1 month later by placebo; Group 2 received TIV given with placebo, followed 1 month later by **Pprevnar 13**.

A Phase 3 randomized, double-blind clinical trial (6115A1-3001) of **Pprevnar 13** given with TIV in adults aged 50-59 years who were PPSV23 unvaccinated in the US assessed the immune responses of TIV when TIV was given with **Pprevnar 13** compared with TIV given with placebo (in the following called TIV alone).

A Phase 3 randomized, double-blind clinical trial (6115A1-3008) of **Pprevnar 13** given with TIV in adults aged  $\geq 65$  years who were PPSV23 unvaccinated in Europe assessed the immune responses of TIV when TIV was given with **Pprevnar 13** compared with TIV given with placebo.

Immune responses elicited by TIV were measured by hemagglutination inhibition (HAI) assays 1 month after TIV vaccination. The immune responses were measured as the proportion of adults achieving a  $\geq 4$ -fold increase in HAI titer (responder) for each TIV strain 1 month after vaccination. The non-inferiority criterion was achieved for each vaccine antigen if the lower limit of the 95% CI for the difference in proportions of responders was  $\geq 10\%$ .

The studies also assessed the immune responses of **Pprevnar 13** when **Pprevnar 13** was given with TIV compared with **Pprevnar 13** given alone. The immune responses elicited by **Pprevnar 13** were measured by ELISA IgG GMC 1 month after **Pprevnar 13** vaccination. The non-inferiority criterion was achieved if the lower limit of the 2-sided, 95% CI for the IgG GMC ratios (**Pprevnar 13** and TIV relative to **Pprevnar 13** alone) was  $>0.5$  (2-fold criterion).

TIV immune responses 50-59 years of age: The immune responses were similar after **Pprevnar 13** given concomitantly with TIV compared to TIV alone. Non-inferiority was met for all 3 TIV strains after **Pprevnar 13** given concomitantly with TIV compared to TIV alone (Table 15).

TIV immune responses in  $\geq 65$  years of age: The immune responses were similar after **Pprevnar 13** given concomitantly with TIV compared to TIV alone. Non-inferiority was met for A/H1N1, and B-strains but not for A/H3N2 with a lower limit of the 95% CI of -10.4% (Table 16).

<b>Table 15: Proportion of Participants Aged 50–59 Years With a <math>\geq 4</math>-Fold Increase in HAI Titer After TIV With Prevnar 13 and TIV With Placebo (in Study 6115A1-3001)</b>					
TIV HAI	TIV + Prevnar 13		TIV + Placebo		Difference % (95% CI)
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
A/H1N1	445/530	84.0 (80.6, 87.0)	431/531	81.2 (77.6, 84.4)	2.8 (-1.8, 7.4)
A/H3N2	377/530	71.1 (67.1, 75.0)	369/531	69.5 (65.4, 73.4)	1.6 (-3.9, 7.2)
B	321/530	60.6 (56.3, 64.8)	320/531	60.3 (56.0, 64.5)	0.3 (-5.6, 6.2)

<b>Table 16: Proportion of Participants Aged <math>\geq 65</math> Years With a <math>\geq 4</math>-Fold Increase in HAI Titer After TIV With Prevnar 13 and TIV With Placebo (in Study 6115A1-3008)</b>					
TIV HAI	TIV + Prevnar 13		TIV + Placebo		Difference % (95% CI)
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
A/H1N1	440/548	80.3 (76.7, 83.5)	429/546	78.6 (74.9, 81.9)	1.7 (-3.1, 6.5)
A/H3N2	316/545	58.0 (53.7, 62.2)	341/545	62.6 (58.4, 66.6)	-4.6 (-10.4, 1.3)
B	286/548	52.2 (47.9, 56.4)	295/546	54.0 (49.7, 58.3)	-1.8 (-7.8, 4.1)

**Prevnar 13** immune responses in 50-59 year olds: Non-inferiority was met for all serotypes (Table 17).

**Prevnar 13** immune responses in  $\geq 65$  year olds: Non-inferiority was met for all serotypes except serotype 19F. The lower limit of the 95% CI of the GMR for 19F was 0.49 [criterion 0.5] (Table 18).

<b>Table 17: Pneumococcal IgG GMC 1 Month After Prevnar 13 and TIV; and 1 Month After Prevnar 13 (Given 1 Month After Placebo and TIV) for Participants 50-59 Years (in Study 6115A1-3001)<sup>a,b</sup></b>			
	<b>Post-dose 1</b>	<b>Post-dose 2</b>	<b>Vaccine Comparison</b>
	<b>Prevnar 13 + TIV (N=247-294)</b>	<b>Prevnar 13* (N=247-289)</b>	
<b>Serotype</b>	<b>GMC, µg/mL</b>	<b>GMC, µg/mL</b>	<b>Ratio (95% CI)</b>
1	4.05	5.45	0.74 (0.58, 0.95)
3	1.15	1.46	0.79 (0.66, 0.93)
4	2.35	3.41	0.69 (0.55, 0.87)
5	6.03	7.18	0.84 (0.67, 1.05)
6A	5.78	6.70	0.86 (0.70, 1.06)
6B	7.58	10.09	0.75 (0.60, 0.93)
7F	8.14	10.57	0.77 (0.63, 0.95)
9V	4.96	6.97	0.71 (0.59, 0.86)
14	10.77	14.05	0.77 (0.60, 0.98)
18C	9.65	13.49	0.72 (0.58, 0.88)
19A	16.80	18.84	0.89 (0.74, 1.08)
19F	6.13	7.13	0.86 (0.67, 1.10)
23F	7.17	8.54	0.84 (0.66, 1.08)

GMC, Geometric mean concentration.

\* Given 4 weeks after placebo and TIV.

<sup>a</sup> Antibody measured by a standardized ELISA.

<sup>b</sup> The non-inferiority criterion was achieved if the lower limit of the 2-sided, 95% CI for the IgG GMC ratios (**Prevnar 13** and TIV relative to **Prevnar 13** alone) was >0.5 (2-fold criterion).

**Table 18: Pneumococcal IgG GMC 1 Month After Pevnar 13 and TIV; and 1 Month After Pevnar 13 (Given 1 Month After Placebo and TIV) for Participants  $\geq 65$  Years (in Study 6115A1-3008)<sup>a,b</sup>**

	Post-dose 1	Post-dose 2	Vaccine Comparison
	Pevnar 13 + TIV (N=247-294)	Pevnar 13* (N=247-289)	
Serotype	GMC, $\mu\text{g/mL}$	GMC, $\mu\text{g/mL}$	Ratio (95% CI)
1	2.52	3.20	0.79 (0.60, 1.04)
3	1.08	1.15	0.94 (0.78, 1.13)
4	2.15	3.24	0.66 (0.51, 0.87)
5	4.74	6.90	0.69 (0.55, 0.86)
6A	4.61	6.10	0.76 (0.61, 0.94)
6B	6.24	6.43	0.97 (0.75, 1.25)
7F	7.63	9.04	0.84 (0.67, 1.07)
9V	4.97	6.21	0.80 (0.63, 1.02)
14	8.95	12.44	0.72 (0.53, 0.97)
18C	8.88	11.07	0.80 (0.64, 1.01)
19A	11.93	17.10	0.70 (0.56, 0.87)
19F	4.78	7.39	0.65 (0.49, 0.85)
23F	5.82	6.11	0.95 (0.71, 1.27)

GMC, Geometric mean concentration.

\* Given 4 weeks after placebo and TIV.

<sup>a</sup> Antibody measured by a standardized ELISA.

<sup>b</sup> The non-inferiority criterion was achieved if the lower limit of the 2-sided, 95% CI for the IgG GMC ratios (**Pevnar 13** and TIV relative to **Pevnar 13** alone) was  $>0.5$  (2-fold criterion).

**Pevnar 13** may be administered concomitantly with seasonal TIV.

When **Pevnar 13** was given concomitantly with TIV, the immune responses to TIV were similar to the responses when TIV was given alone.

When **Pevnar 13** was given concomitantly with TIV, the immune responses to **Pevnar 13** were lower compared to when **Pevnar 13** was given alone. The clinical significance of this is unknown.



### **Clinical Trial to Assess Prevnar 13 Given With Seasonal QIV in Adults**

A randomized, double-blind post-marketing study evaluated the immunogenicity of **Prevnar 13** given with inactivated QIV (Fall 2014/Spring 2015 Fluzone, A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane, and B/Massachusetts strains) in PPSV23 previously vaccinated adults aged  $\geq 50$  years conducted in the US. One group received **Prevnar 13** and QIV concurrently, followed approximately 1 month later by placebo. The other group received QIV and placebo concurrently, followed approximately 1 month later by **Prevnar 13**.

The antibody responses elicited by **Prevnar 13** were measured as OPA GMTs 1 month after **Prevnar 13** vaccination. Noninferiority was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI for the OPA GMT ratios (**Prevnar 13** + QIV relative to **Prevnar 13** alone) was  $>0.5$ . **Prevnar 13** mcOPA antibody responses met noninferiority for all 13 serotypes after **Prevnar 13** was given concomitantly with QIV compared to **Prevnar 13** given alone (Table 19).

**Table 19. Pneumococcal OPA GMTs 1 Month After Prevnar 13 and QIV and 1 Month After Prevnar 13 (Given 1 Month After Placebo and QIV)**

	<b>Prevnar 13 + QIV</b> (n <sup>a</sup> =412-425)	<b>Prevnar 13</b> (n <sup>a</sup> =405-419)	<b>Vaccine Comparison</b>
<b>Serotype</b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>GMT<sup>b</sup></b>	<b>Ratio<sup>c</sup> (95% CI<sup>d</sup>)</b>
1	75	83	0.9 (0.74, 1.12)
3	41	49	0.8 (0.70, 0.98)
4	587	824	0.7 (0.55, 0.91)
5	97	101	1.0 (0.78, 1.18)
6A	953	1413	0.7 (0.53, 0.85)
6B	867	1041	0.8 (0.64, 1.08)
7F	651	670	1.0 (0.83, 1.14)
9V	699	838	0.8 (0.69, 1.00)
14	574	760	0.8 (0.62, 0.92)
18C	713	865	0.8 (0.64, 1.06)
19A	337	390	0.9 (0.72, 1.04)
19F	324	360	0.9 (0.71, 1.14)
23F	278	364	0.8 (0.56, 1.03)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; OPA = opsonophagocytic activity.

a. n = Number of subjects with a determinate OPA titer to the given serotype.

b. GMTs were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw.

c. Ratio of GMTs (**Prevnar 13+QIV**/placebo to placebo+QIV/**Prevnar 13**) was calculated by back transforming the mean difference between vaccine sequences on the logarithmic scale.

d. CIs for the ratio are back transformations of a CI based on the Student t distribution for the mean difference of the logarithms of the measures (**Prevnar 13+QIV**/placebo – placebo+QIV/**Prevnar 13**).

Antibody responses elicited by QIV were measured by HAI 1 month after QIV vaccination. The immune responses were measured as HAI GMTs for each QIV strain 1 month after vaccination. Noninferiority was demonstrated for each vaccine antigen if the lower limit of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio of the HAI titer was >0.5. Noninferiority was demonstrated for each of the 4 QIV strains after **Prevnar 13** was given concomitantly with QIV compared with QIV given alone (Table 20).

**Table 20. HAI GMTs 1 Month After Prevnar 13 With QIV and Placebo With QIV**

Strain	Prevnar 13+QIV	Placebo+QIV	Vaccine Comparison	
	n <sup>a</sup> =427 GMT <sup>b</sup>	n <sup>a</sup> =430 GMT <sup>b</sup>	Ratio <sup>c</sup>	(95% CI <sup>d</sup> )
A/H1N1	115	113	1.0	(0.88, 1.18)
A/H3N2	226	196	1.2	(1.01, 1.32)
B/Brisbane	28	26	1.1	(0.95, 1.24)
B/Massachusetts	45	43	1.0	(0.90, 1.21)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; HAI = hemagglutination inhibition assay.

- n = Number of subjects with a determinate HAI titer to the given strain.
- GMTs were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw.
- Ratio of GMTs (**Prevnar 13+QIV**/placebo to placebo+QIV/**Prevnar 13**) was calculated by back transforming the mean difference between vaccine sequences on the logarithmic scale.
- CI<sub>s</sub> for the ratio are back transformations of a CI based on the Student t distribution for the mean difference of the logarithms of the measures (**Prevnar 13+QIV**/placebo – placebo+QIV/**Prevnar 13**).

#### 4.2 Pharmacokinetic Properties

Evaluation of pharmacokinetic properties is not available for vaccines.

#### 4.3 Preclinical Safety Data

A repeated-dose intramuscular (5 IM doses) rabbit toxicity study of **Prevnar 13** resulted in the generation of serotype-specific antibody responses and did not demonstrate any significant local or systemic adverse effects. In addition, there were no significant adverse findings in a single-dose IM local tolerance study in rabbits.

In single-dose subcutaneous (SC) safety pharmacology studies of **Prevnar 13** in rats or monkeys, there were no effects on central nervous, respiratory, or cardiovascular systems. In repeated-dose (7 SC doses) toxicity studies in rats and monkeys, no significant adverse effects were observed. In addition, in a repeated-dose (5 SC doses) toxicity study in juvenile rats, no significant adverse effects were observed.

A reproductive toxicity study in female rabbits showed that IM administration of **Prevnar 13** prior to mating and during gestation did not affect fertility, embryo/fetal development, or post-natal development.

## 5. INDICATION

### Infants and Children Aged 6 Weeks to 17 Years

Active immunization for the prevention of invasive disease, pneumonia and AOM caused by *S. pneumoniae* in infants, children and adolescents from 6 weeks to 17 years of age.

### Adults Aged 18 Years and Older

Active immunization for the prevention of pneumococcal disease (including pneumonia and invasive disease) in adults 18 years of age and older caused by *S. pneumoniae*.

See sections 4.1 and 9 for information on protection against specific pneumococcal serotypes.

The use of **Prevnar 13** should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the impact of invasive disease in different age groups as well as the variability of serotype epidemiology in different geographical areas.

## 6. RECOMMENDED DOSE

The immunization schedules for **Prevnar 13** should be based on official recommendations.

Data on the interchangeability of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine or **Prevnar 13** with other pneumococcal conjugate vaccines containing a protein carrier different from CRM<sub>197</sub> are not available.

### Infants and Children Aged 6 Weeks to 17 Years (Prior to the 18<sup>th</sup> Birthday)

It is recommended that infants who receive a first dose of **Prevnar 13** complete the vaccination course with **Prevnar 13**.

#### Infants Aged 6 Weeks-6 Months

##### *Three-dose primary series*

The recommended immunization series consists of 4 doses, each of 0.5 mL. The primary infant series consists of 3 doses, each of 0.5 mL, with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 1 month between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. A fourth dose is recommended in the second year of life.

<b>Pevnar 13 Routine Vaccine Schedule for Infants and Toddlers</b>				
Dose	Dose 1* <sup>†</sup>	Dose 2 <sup>†</sup>	Dose 3 <sup>†</sup>	Dose 4 <sup>‡</sup>
Age at Dose	2 months	4 months	6 months	12-15 months
<p>* Dose 1 may be given as early as 6 weeks of age.  <sup>†</sup> The recommended dosing interval is 4-8 weeks.  <sup>‡</sup> The fourth dose should be administered at approximately 12-15 months of age, and at least 2 months after the third dose.</p>				

Alternatively, when **Pevnar 13** is given as part of a routine infant immunization program, a 3-dose schedule may be considered. The first dose may be given from the age of 2 months, with a second dose 2 months later, and a third (booster) dose is recommended between 11-15 months of age (see section 4.1).

**Pevnar 13 Schedule for Preterm Infants (<37 Weeks Gestation)**

In preterm infants, the recommended immunization series consists of 4 doses, each of 0.5 mL. The primary infant series consists of 3 doses, with the first dose given at 2 months of age and with an interval of at least 1 month between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. The fourth (booster) dose is recommended at approximately 12 months of age.

For children who are beyond the age of routine infant schedule, the following **Pevnar 13** schedule applies.

<b>Pevnar 13 Vaccine Schedule for Previously Unvaccinated Children ≥7 Months to 5 Years of Age (Prior to the 6<sup>th</sup> Birthday)</b>	
Age at First Dose	Total Number of 0.5 mL Doses
7-11 months of age	3*
12-23 months of age	2 <sup>†</sup>
≥24 months to 5 years of age	1
<p>* 2 doses at least 4 weeks apart; third dose after the 1-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months.</p>	

**Prevnar 13 Vaccine Schedule for Previously Unvaccinated Children  $\geq 7$  Months to 5 Years of Age (Prior to the 6<sup>th</sup> Birthday)**

† 2 doses at least 2 months apart.

**Prevnar 13 Schedule for Infants and Children Previously Vaccinated with Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (*Streptococcus pneumoniae* serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F):**

**Prevnar 13** contains the same 7 serotypes contained in pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and is manufactured based on the same conjugate technology using the same carrier protein CRM<sub>197</sub>. Children who have begun immunization with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine may complete immunization by switching to **Prevnar 13** at any point in the schedule. In clinical trials, immunogenicity and safety profiles were comparable. Children 15 months to 5 years of age who are considered completely immunized, or with any incomplete pneumococcal 7-valent conjugate vaccine schedule may receive 1 dose of **Prevnar 13** to elicit immune responses to the 6 additional serotypes. The catch-up (supplemental) dose of **Prevnar 13** should be administered with an interval of at least 8 weeks after the final dose of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. To ensure adequate protection against all 13 serotypes, children 15-23 months of age that received only a single dose of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine before the age of 12 months, should receive 2 doses of **Prevnar 13** at least 2 months apart and separated from the first dose by at least 2 months.

**Prevnar 13 Schedule for Children 12 Months to 5 Years of Age Incompletely Vaccinated with**

**Prevnar 13:**

For children 7 months to 5 years of age that have not received any prior doses of **Prevnar 13**, see the Vaccine Schedule for Previously Unvaccinated Children  $\geq 7$  Months to 5 Years of Age (Prior to the 6<sup>th</sup> Birthday).

Children who are considered incompletely vaccinated with **Prevnar 13** are children who have received 3 or fewer doses of **Prevnar 13** before 12 months of age and no **Prevnar 13** dose after 12 months of age or children who did not complete the recommended age-appropriate vaccine schedule for previously unvaccinated children [see the Vaccine Schedule for Previously Unvaccinated Children  $\geq 7$  Months of Age].

For children 12 months to 5 years of age with any incomplete **Prevnar 13** schedule, the following schedule applies to complete the **Prevnar 13** immunization schedule:

<b>Vaccine Schedule for Children 12 Months to 5 Years of Age Incompletely Vaccinated With Prevnar 13</b>		
Current Age (months)	Previous <b>Prevnar 13</b> Vaccination History	Total Number of 0.5 mL Doses
12-23 months	1 dose <12 months	2*
	2 or 3 doses <12 months	1 <sup>†</sup>
24-71 months	Any incomplete schedule	1 <sup>†</sup>
* Two doses at least 2 months apart and separated from the first dose by at least 2 months.		
† Separated from the previous dose by at least 2 months.		

The immune responses induced by this **Prevnar 13** schedule may result in lower antibody concentrations compared to antibody concentrations following 4 doses of **Prevnar 13** (given at 2, 4, 6 and 12-15 months).

Protective immunity to the 6 new serotypes in **Prevnar 13** requires age-appropriate dosing as described above.

#### **Prevnar 13 Schedule for Children 24 Months to 17 Years of Age:**

Children 24 months to 5 years of age and children 6 years to 17 years of age may receive a single dose of **Prevnar 13** whether or not they have been previously vaccinated with 1 or more doses of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. If pneumococcal 7-valent conjugate vaccine was previously administered, then at least 8 weeks should elapse before receiving **Prevnar 13**.

In children 5 to <10 years of age who received a single dose of **Prevnar 13**, there were no differences in the antibody concentrations compared to antibody concentrations following the fourth dose of either pneumococcal 7-valent conjugate vaccine or **Prevnar 13**. In children 10-17 years of age, functional antibody responses were comparable to those in the 5 to <10 year age group after each group received a single dose of **Prevnar 13**.

#### **Adults Aged 18 Years and Older**

**Prevnar 13** is to be administered as a single dose to adults 18 years and older including those previously vaccinated with a pneumococcal polysaccharide vaccine.

The need for re-vaccination with a subsequent dose of **Prevnar 13** has not been established. For specific guidelines, please refer to local recommendations.

### **Special Populations**

Individuals who may be at higher risk of pneumococcal infection (e.g., individuals with sickle cell disease or HIV infection) including those previously vaccinated with 1 or more doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) may receive at least 1 dose of **Prevnar 13**.

In individuals with a hematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended immunization series consists of 4 doses of **Prevnar 13**, each of 0.5 mL. The primary series consists of 3 doses, with the first dose given 3 to 6 months after HSCT and with an interval of at least 1 month between doses. A booster dose is recommended 6 months after the third dose (see section 4.1).

### **Pediatric Use**

The safety and effectiveness of **Prevnar 13** in children below the age of 6 weeks have not been established.

### **Geriatric Use**

**Prevnar 13** has been shown to be safe and immunogenic in the geriatric population (see section 4.1).

Of the 48,806 adults in the 7 studies (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) of the clinical development program who received **Prevnar 13**, 30,793 (63.1%) were 65-74 years of age, and 14,498 (29.7%) were 75 years of age and over. No clinically significant differences in safety or immunogenicity were observed between 65-74 year-old individuals and greater than 75 year-old individuals.

## **7. MODE OF ADMINISTRATION**

For intramuscular use only.

The dose is 0.5 mL given intramuscularly, with care to avoid injection into or near nerves and blood vessels. The preferred sites are the anterolateral aspect of the thigh (vastus lateralis muscle) in infants and young children or the deltoid muscle of the upper arm in older children and adults. The vaccine should not be injected in the gluteal area. Do not administer **Prevnar 13** intravascularly.



## 8. CONTRAINDICATION

Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients, or to diphtheria toxoid.

## 9. WARNING AND PRECAUTION

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision must always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine (see section 12).

The administration of **Prevnar 13** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness.

As with any intramuscular injection, **Prevnar 13** should be given with caution to infants, children or adults with thrombocytopenia or any coagulation disorder, or to those receiving anticoagulant therapy.

**Prevnar 13** will only protect against *S. pneumoniae* serotypes included in the vaccine, and will not protect against other microorganisms that cause invasive disease, pneumonia, or otitis media.

As with any vaccine, **Prevnar 13** may not protect all individuals receiving the vaccine from pneumococcal disease.

Children with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, or other causes, may have reduced antibody response to active immunization.

Safety and immunogenicity data on **Prevnar 13** are not available for individuals in immunocompromised groups (e.g., individuals with malignancy or nephrotic syndrome) and vaccination should be considered on an individual basis.

### **Infants and Children Aged 6 Weeks to 5 Years**

Limited data have demonstrated that pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (3-dose primary series) induces an acceptable immune response in infants with sickle cell disease with a safety profile similar to that observed in non-high-risk groups (see section 4.1).

The use of pneumococcal conjugate vaccine does not replace the use of PPSV23 in children  $\geq 24$  months of age with sickle cell disease, asplenia, HIV infection, chronic illness, or who are otherwise immunocompromised. Data on sequential vaccination with **Prevnar 13** followed by PPSV23 are not available; data on sequential vaccination with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine followed by PPSV23 are limited.

As with all injectable pediatric vaccines, the potential risk of apnea should be considered when administering the primary immunization series to premature infants. The need for monitoring for at least 48 hours after vaccination should be considered for very premature infants (born  $\leq 30$  weeks of gestation) who remain hospitalized at the time of the recommended administration.

As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

When **Prevnar 13** is administered concomitantly with Infanrix hexa (DTaP-HBV-IPV/Hib), the rates of febrile reactions are similar to those seen with concomitant administration of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and Infanrix hexa (see section 12).

### **Effects on Ability to Drive and Use Machines**

**Prevnar 13** has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the effects mentioned under section 12 “Undesirable Effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

## **10. INTERACTIONS WITH OTHER MEDICAMENTS**

Different injectable vaccines should always be given at different vaccination sites.

### **Infants and Children Aged 6 Weeks to 5 Years**

**Prevnar 13** can be given with any of the following vaccine antigens, either as monovalent or combination vaccines: diphtheria, tetanus, acellular or whole cell pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inactivated poliomyelitis, hepatitis A, hepatitis B, meningococcal serogroup C, measles, mumps, rubella, varicella, and rotavirus.

**Prevnar 13** can also be given concomitantly between 12-23 months of age with the tetanus toxoid conjugated meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W and Y vaccine.

Data from a post-marketing clinical study evaluating the impact of prophylactic use of antipyretics on the immune response to **Prevnar 13** suggest that concomitant administration of paracetamol may reduce the immune response to **Prevnar 13** after the infant series. Responses to the booster dose administered at 12 months were unaffected. The clinical significance of this observation is unknown.

### **Children and Adolescents 6 to 17 Years of Age**

In children and adolescents, there are no data on the concomitant administration of **Prevnar 13** with human papillomavirus vaccine (HPV), meningococcal protein conjugate vaccine (MCV4), or tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine (Tdap).

### **Adults 18 to 49 Years of Age**

No data are currently available regarding concomitant use with other vaccines.

### **Adults 50 Years and Older**

**Prevnar 13** can be administered concomitantly with trivalent or quadrivalent inactivated influenza vaccine (TIV or QIV) (see section 4.1).

### **Interference with Laboratory and other Diagnostic Tests**

Not applicable.

## **11. PREGNANCY AND LACTATION**

Information on the safety of **Prevnar 13** when used during pregnancy and lactation is not available.

It is not known whether vaccine antigens or antibodies are excreted in human milk.

## **12. UNDESIRABLE EFFECTS**

### **Infants and Children Aged 6 Weeks to 5 Years**

In a clinical study (0887X-100811) with pneumococcal 7-valent conjugate vaccine in infants vaccinated at 2, 3, and 4 months of age, fever  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  was reported at higher rates among infants who received pneumococcal 7-valent conjugate vaccine concomitantly with Infanrix hexa (28.3% to 42.3%) than in infants receiving Infanrix hexa alone (15.6% to 23.1%). After a booster dose at 12-15 months of age, the rate of fever  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  was 50.0% in infants who received pneumococcal 7-valent conjugate vaccine and Infanrix hexa at the same time as compared to 33.6% in infants receiving Infanrix hexa alone. These reactions were mostly moderate (less than or equal to  $39^{\circ}\text{C}$ )

and transient.

### **Additional Information in Special Populations**

Children and adolescents with sickle cell disease, HIV infection or an hematopoietic stem cell transplant had similar frequencies of adverse reactions as children and adolescents 2-17 years of age, except that headaches, vomiting, diarrhea, pyrexia, fatigue, arthralgia and myalgia were very common.

### **Adults Aged 18 Years and Older**

A trend to lower frequency of adverse reactions was associated with increasing age; adults >65 years of age (regardless of prior pneumococcal vaccination status) reported fewer adverse reactions than younger adults, with adverse reactions generally most common in adults, 18-29 years of age.

Overall, the frequency categories were similar in adults 18-49 years of age compared to adults >50 years of age, with the exception of vomiting which was very common ( $\geq 1/10$ ) in adults aged 18-49 years and common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in adults >50 years of age.

### **Additional Information in Special Populations**

Adults with HIV infection had similar frequencies of adverse reactions as adults 50 years of age and older, except that fever and vomiting were very common and nausea was common.

Adults with an hematopoietic stem cell transplant have similar frequencies of adverse reactions as adults 18 years and older, except that fever and vomiting were very common.

### **Adverse Reactions from Clinical Trials with Prevnar 13**

#### Infants and children aged 6 weeks to 5 years

These data are from clinical trials in which **Prevnar 13** was administered simultaneously with other routine childhood vaccines.

<b>Adverse Reactions Table</b>				
<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>
Immune System Disorders				Hypersensitivity reaction including face edema, dyspnea, bronchospasm
Metabolism and Nutrition Disorders	Decreased appetite			
Psychiatric Disorders	Irritability		Crying	
Nervous System Disorders	Drowsiness/increased sleep; restless sleep/decreased sleep		Seizures (including febrile seizures)	Hypotonic-hyporesponsive episode
Gastrointestinal Disorders		Diarrhea; vomiting		
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Rash	Urticaria or urticaria-like rash	
General Disorders and Administration Site Conditions	Fever; any vaccination-site erythema, induration/swelling or pain/tenderness; Vaccination-site erythema or induration/swelling 2.5 cm - 7.0 cm (after toddler dose and in older children [age 2 to 5 years])	Fever greater than 39°C; vaccination-site erythema or induration/swelling 2.5 cm - 7.0 cm (after infant series); vaccination-site pain/tenderness interfering with movement	Vaccination-site induration/swelling or erythema greater than 7.0 cm	

Children and adolescents aged 5-17 years

The most common adverse reactions in children and adolescents 5-17 years of age were:

<b>Adverse Reactions Table</b>		
<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>
Metabolism and Nutrition Disorders	Decreased appetite	
Psychiatric Disorders	Irritability	
Nervous System Disorders	Drowsiness/increased sleep, restless sleep/decreased sleep	Headache
Gastrointestinal Disorders		Diarrhea; vomiting
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Rash; urticaria or urticaria-like rash
General Disorders and Administration Site Conditions	Any vaccination-site erythema, induration/swelling, or pain/tenderness, vaccination-site tenderness (including impaired movement)	Fever

Other adverse reactions observed in other age groups may also be applicable in this age group but due to the small sample size in this study (6096A1-3011) were not seen.

Adults aged 18 years and older

<b>Adverse Reactions Table</b>			
<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>
Immune System Disorders			Hypersensitivity reaction including face edema, dyspnea, bronchospasm
Metabolism and Nutrition Disorders	Decreased appetite		

<b>Adverse Reactions Table</b>			
<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>
Nervous System Disorders	Headache		
Gastrointestinal Disorders	Diarrhea; vomiting (in adults aged 18-49 years)	Vomiting (in adults aged 50 years and over)	Nausea
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Rash		
Musculoskeletal, Connective Tissue and Bone Disorders	Generalized new/aggravated joint pain; generalized new/aggravated muscle pain		
General Disorders and Administration Site Conditions	Chills; fatigue; vaccination-site erythema, vaccination-site induration/swelling; vaccination-site pain/tenderness; limitation of arm movement	Fever	Lymphadenopathy localized to the region of the vaccination site

Overall, no significant differences in frequencies of adverse reactions were noted if **Prevnar 13** was given to adults pre-vaccinated with PPSV23 or adults PPSV23 unvaccinated. Frequency categories for all adverse reactions of adults aged 50-64 years and adults ≥65 years of age were similar.

#### **Solicited Adverse Reactions in Adult Studies with Prevnar 13 and TIV**

Frequencies of local reactions in adults aged 50-59 years and in adults aged ≥65 years were similar after **Prevnar 13** was administered with TIV compared to **Prevnar 13** administered alone.

Higher frequency of some solicited systemic reactions was observed when **Prevnar 13** was administered concomitantly with TIV compared to TIV given alone (headache, chills, rash, decreased

appetite, muscle and joint pain) or **Pprevnar 13** given alone (headache, fatigue, chills, decreased appetite, and joint pain).

### **Adverse Reactions from Pprevnar 13 Post-marketing Experience**

Although the following adverse drug reactions were not observed in the clinical trials, they are considered adverse drug reactions for **Pprevnar 13** as they were reported in the post-marketing experience.

Because these reactions were derived from spontaneous reports, the frequencies could not be determined and are thus considered as not known.

<b>Adverse Reactions Table</b>	
<b>System Organ Class</b>	<b>Frequency not known (cannot be estimated from available data)*</b>
Blood and Lymphatic System Disorders	Lymphadenopathy localized to the region of the vaccination site
Immune System Disorders	Anaphylactic/anaphylactoid reaction including shock
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Angioedema; erythema multiforme
General Disorders and Administration Site Conditions	Vaccination-site dermatitis; vaccination-site urticaria; vaccination-site pruritus
* ADR identified post-marketing.	

### **13. OVERDOSE AND TREATMENT**

Overdose with **Pprevnar 13** is unlikely due to its presentation as a pre-filled syringe. However, in infants and children there have been reports of overdose with **Pprevnar 13** defined as subsequent doses administered closer than recommended to the previous dose. In general, adverse reactions reported with overdose are consistent with those that have been reported with doses given in the recommended pediatric schedules of **Pprevnar 13**.

### **14. STORAGE CONDITION**

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze. Discard if the vaccine has been frozen.



**Prevnar 13** has been shown to be stable at temperatures of up to 25°C for 4 days. These data are not recommendations for shipping or storage, but may guide decisions for use in case of temporary temperature excursions.

## **15. DOSAGE FORMS AND PACKAGING AVAILABLE**

0.5 mL suspension for injection in pre-filled syringe (Type I glass) with a plunger stopper (latex-free chlorobutyl rubber) and protective-tip cap (latex-free isoprene bromobutyl rubber) - pack size of 1 and 10, with or without needle, and a multipack of 5 packs of 10 pre-filled syringes, with or without needle.

Not all pack sizes may be marketed.

**Prevnar 13** is a suspension containing an adjuvant. The vaccine should be shaken well to obtain a homogeneous white suspension prior to expelling air from the syringe, and should be inspected visually for any particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. Do not use if the content appears otherwise.

## **16. NAME AND ADDRESS OF MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Pfizer (Thailand) Limited  
Bangkok, Thailand

## **17. DATE OF REVISION OF PACKAGE INSERT**

28 September 2020