

Prevnar 13™ เพรฟนาร์ 13

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

Prevnar 13 ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

วัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัส 13 ซีโรไทป์ ชนิดคอนจูเกต (โปรตีน Diphtheria CRM₁₉₇)

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 CRM₁₉₇ carrier protein และดูดซับกับอัลูมิเนียม 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 CRM₁₉₇ protein โดยวิธี reductive amination Polysaccharide จะถูก activate โดยวิธีทางเคมีและเชื่อม covalent กับ protein carrier CRM₁₉₇ 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 ไมโครกรัมโดยประมาณ และของซีโรไทป์ 6B 4.4 ไมโครกรัมโดยประมาณซึ่งคอนจูเกตกับ CRM₁₉₇ carrier protein มี polysorbate 80 0.02% และ aluminum 0.125 มก. ในรูปของ aluminum phosphate adjuvant

4. เกสซ์พลศาสตร์ / เกสซ์จลนศาสตร์

4.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Pharmacotherapeutic group: pneumococcal vaccines; ATC code: J07AL02

กลไกการออกฤทธิ์

Pevnar 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 CRM₁₉₇ 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 ที่สามารถกระตุ้น 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) มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ไม่ดีหรือไม่มีเลยในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 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** สามารถครอบคลุมซีโรไทป์ที่ก่อโรคไอพีดีที่ติดต่ออายุปฏิชีวนะได้มากกว่า 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 ไว

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 โดยมีอัตราป่วยตายโดยประมาณโดยรวม 1.4% คาดว่าอุบัติการณ์เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากนิวโมคอคคัสในกลุ่มอายุน้อยอยู่ที่ประมาณ 7-10 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ต่อปี โดยมีอัตราตายที่เกี่ยวข้องสูงถึง 8%-25% ผู้รอดชีวิตจำนวนมากเกิดอาการแทรกซ้อน ตามหลังที่ร้ายแรง ซึ่งรวมถึงพัฒนาการช้า โรคชัก และหูหนวก ประการสุดท้าย แม้โดยทั่วไปแล้วจะไม่ได้ถือว่าโรคปอดบวมเป็นโรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจาย แต่อาจมีภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือดร่วม ด้วยหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรุกรานเฉพาะที่จนเกิดหนองในช่องที่ปกติจะไร้เชื้อ อาการแสดงแบบ รุกรานและแพร่กระจาย ของโรคปอดบวมทั้ง 2 อาการนี้รุนแรงและมีอัตราการเจ็บป่วยและอัตราตายสูงกว่า โรคปอดบวมชนิดที่ไม่รุกรานและแพร่กระจายอย่างมากแม้แต่ในเด็ก ก่อน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine จะได้รับอนุญาตให้วางจำหน่ายนั้น อุบัติการณ์โรคปอดบวมโดยประมาณในหมู่เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เท่ากับ 24/100,000 เด็กที่อยู่เป็นกลุ่มในสถานเลี้ยงดูเด็กจะมีความเสี่ยงต่อ 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 ได้รับใบอนุญาตให้ใช้กับทารกและเด็กในสหรัฐ เมื่อปี 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 ที่โดยกำจัดซีโรไทป์ที่อยู่ในวัคซีนนี้ได้เกือบทั้งหมด แต่ก็พบว่าสัดส่วนของ IPD ที่เกิดจากซีโรไทป์อื่นๆ เพิ่มขึ้น (ในรูปร้อยละที่เพิ่มขึ้นของโรคที่เหลืออยู่) ซึ่งถ้าจะพูดให้จำเพาะเจาะจงแล้วก็คือ ในขณะที่ซีโร ไทป์ 19A เคยเป็นซีโรไทป์ก่อโรค IPD ที่พบบ่อยที่สุดอันดับที่ 9 ในสหรัฐฯ ตามข้อมูลการเฝ้าระวังทั้งของ CDC และหน่วยงานอิสระ ทว่าตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 เป็นต้นมา ซีโรไทป์ 19A ได้กลายเป็นเชื้อนิวโมคอคคัส ซีโรไทป์หลักที่ก่อโรค IPD ในเด็กชาวสหรัฐฯ โดยเป็นสาเหตุของโรค IPD ที่หลงเหลืออยู่ในปีพ.ศ. 2548 ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ประมาณ 30%-45% สิ่งที่ยิ่งทำให้การขึ้นมาเป็นซีโรไทป์ก่อโรคหลักของ 19A เป็นปัญหาก็คือการที่ซีโรไทป์นี้มีโอกาสที่จะดื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้เป็นอันดับแรกมากขึ้นเรื่อยๆ ยิ่งไปกว่า นั้น จากข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อรุนแรงที่สำคัญ (Active Bacterial Core surveillance) ของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (CDC) ประมาณ 66% ของโรค IPD ที่เกิดในเด็กอายุน้อย กว่า 5 ปีและการเพาะเชื้อหาซีโรไทป์ 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 ที่เหลืออยู่ที่เป็นเด็กนั้นเกิดจากซีโรไทป์เพิ่มเติม 6 ซีโรไทป์นี้

การสังเกตการณ์ทางระบาดวิทยาในสหรัฐฯ ตั้งแต่มีการนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้ แสดงให้เห็นว่าไม่เพียงแต่โรคที่สามารถรุกรานและแพร่กระจายจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญในหมู่เด็กที่ ได้รับวัคซีน โดยเฉพาะโรคที่เกิดจากซีโรไทป์ที่รวมอยู่ในวัคซีน แต่ยังลดลงทั้งในหมู่ผู้ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี (ประชากรที่ไม่มีคำแนะนำให้รับ conjugate vaccine เป็นวัคซีนมาตรฐาน) และในหมู่ทารกที่อายุน้อยเกิน กว่าที่จะเสริมภูมิคุ้มกันให้ด้วย โดยทั่วไปเชื่อว่าการที่โรคลดลงในหมู่ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนเป็นผลจากภูมิคุ้มกัน กลุ่ม (herd immunity) หรือผลทางอ้อมซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจากการขัดขวางการแพร่โรคไปสู่ ประชากรที่ไวต่อโรค ส่งผลให้โรคลดลงโดยรวม ในกรณีนี้พบการเกิดภูมิคุ้มกันกลุ่มในประชากรที่ไม่ได้รับ วัคซีนเนื่องจาก pneumococcal 7-valent conjugate vaccine สามารถขัดขวางการแพร่นิวโมคอคคัสจาก เด็กที่ได้รับวัคซีนไปสู่คนรอบข้างที่ไม่ได้รับวัคซีน คาดว่าจะพบการตอบสนองทำนองเดียวกันในหมู่ ประชากรเมื่อนำ **Prevnar 13** ไปใช้เป็นวัคซีนมาตรฐาน

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า *S. pneumoniae* มีส่วนก่อให้เกิดโรคปอดบวมในวัยเด็กมากเพียงใดเนื่องจากมักไม่ สามารถระบุเชื้อก่อโรคได้ การศึกษาเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ที่เป็นโรคปอดบวมในชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) ซึ่งพยายามวินิจฉัยโรคโดยใช้วิธีทางวิทยาเซรุ่ม (serology) การทดสอบ แอนติเจนหรือข้อมูลการเพาะเชื้อ ระบุว่าผู้ป่วย 30% เป็นโรคปอดบวมจากแบคทีเรีย และในจำนวนนี้ พบว่า 70% (21% ของ CAP ทั้งหมด) เกิดจาก *S. pneumoniae* จึงทำให้มันเป็นแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ ของปอดบวมบ่อยที่สุดในกลุ่มอายุนี้อย่างไรก็ตาม การเก็บข้อมูลตั้งแต่เริ่มนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้บ่งชี้ว่า *S. pneumoniae* โดยเฉพาะซีโรไทป์ที่รวมอยู่ในวัคซีนเป็นสาเหตุที่สำคัญ

ของภาวะโรค CAP ในเด็ก และ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มีประสิทธิภาพในการป้องกัน CAP ในเด็ก การทบทวนฐานข้อมูลการใช้ในโรงพยาบาลในสหรัฐฯ พบว่าการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคปอดบวมทุกสาเหตุลดลง 39%-52.4% และการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคปอดบวมจากนิวโมคอคคัสลดลง 57.6 %-65% ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี แม้โดยทั่วไป จะถือว่าโรคปอดบวมที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเป็นโรคที่ไม่รุนแรงและแพร่กระจาย แต่โรคปอดบวมจากนิวโมคอคคัสอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากทั้งภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือด และอาการแสดงของการรุกรานเฉพาะที่ ซึ่งรวมถึงหนองในช่องเยื่อหุ้มปอดและการตายของเนื้อเยื่อปอด การเก็บข้อมูลในสหรัฐฯ ตั้งแต่มีการนำ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine มาใช้บ่งชี้ว่าโรคปอดบวมรุกรานและแพร่กระจายแบบมีภาวะแทรกซ้อนอาจกำลังเพิ่มขึ้น 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 มาใช้ในสหรัฐฯ 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 สูญเสียการได้ยินชั่วคราวหรือการพุดล่าช้า 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 ในการศึกษาที่พ่อแม่ของผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องนำลูกมาที่คลินิกในการศึกษาถ้าลูกเป็นโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจหรืออาการที่บ่งชี้ถึง AOM หากแพทย์วินิจฉัยว่าเป็น AOM ก็จะเจาะแก้วหูและเพาะเชื้อจากของเหลวในหูชั้นกลาง หากแยกเชื้อ *S. pneumoniae* ได้ก็ทำการระบุซีโรไทป์ จุดยุติหลักคือประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด 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 การศึกษาไม่ได้กำหนดให้เจาะแก้วหู และแพทย์ผู้ศึกษาไม่ได้กำหนดนิยามมาตรฐานของหูชั้นกลางอักเสบ จุดยุติหลักของหูชั้นกลางอักเสบคือประสิทธิผลต่อการป้องกันหูชั้นกลางอักเสบทั้งหมด 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) ในการวิเคราะห์แบบ 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 ใดๆก็ตาม ผลจากการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้หลายชิ้นเสนอแนะว่า ซีโรไทป์ที่ไม่อยู่ใน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ก็เริ่มจะกลายเป็นสาเหตุสำคัญของ AOM หรือภาวะแทรกซ้อนของ AOM ในเด็กด้วย (ซึ่งรวมถึงโพรงกระดูกมาสตอยด์อักเสบซึ่งปัจจุบันถือเป็น 12% ของ IPD ทั้งหมดในการศึกษา เฝ้ารังนิวโมคอคคัสในเด็กแบบหลายศูนย์ในสหรัฐฯ โดยทั้งหมดเกิดจากซีโรไทป์ 19A ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2550) และซีโรไทป์ที่ไม่อยู่ใน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine เหล่านี้มีโอกาสสูงที่จะ ดื้อยาต้านจุลชีพที่ใช้กันทั่วไป ในการแยกเชื้อนิวโมคอคคัสจากตัวอย่างการเจาะแก้วหูอีกชุดหนึ่ง ซึ่งเก็บ จากศูนย์การศึกษา 5 แห่ง ทั่วประเทศ 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 ในผู้ใหญ่ นั้นอาการแสดงทางคลินิกหลักของ IPD คือ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือด หรือโรคปอดบวมชนิดมีแบคทีเรียในกระแสเลือด ส่วนโรคปอดบวมชนิดไม่มีแบคทีเรียในกระแสเลือดเป็นอาการทางคลินิกรุนแรงที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย non-IPD

ผู้ใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี โดยเฉพาะที่อายุมากกว่า 65 ปี จะเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสมาก ขึ้นและมีโอกาสสูงขึ้นที่จะลุกลามเป็น IPD ร่วมกับมีอัตราการตาย อัตราการเกิดโรค และภาวะแทรกซ้อน เพิ่มขึ้นอย่างเกี่ยวเนื่องกัน ปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมของโรคนิวโมคอคคัสที่รุนแรงคือสภาพความเป็นอยู่และโรค เดิมซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อย เช่น อายุ 18 ปีขึ้นไปด้วย สภาพความเป็นอยู่สามารถเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อโรคนิวโมคอคคัสได้ โดยเฉพาะการอยู่อาศัยในสถานดูแลผู้สูงอายุและผู้ป่วยหรือสถานบริการระยะยาวอื่น ภาวะทางการแพทย์ที่ถือเป็นความเสี่ยงสำคัญรวมถึงภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดหรือที่เป็นในภายหลัง โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว การไม่มีม้าม โรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ (acquired immunodeficiency syndrome) โรคมะเร็งเม็ดเลือด โรคหัวใจ ปอด (รวมถึงโรคหืด) โรคไตหรือตับเรื้อรัง มะเร็ง น้ำในช่องไขสันหลังและสมองรั่ว โรคเบาหวาน พิษสุราเรื้อรังหรือการสูบบุหรี่ การปลูกถ่ายอวัยวะหรือเซลล์เม็ดเลือด และการฝังประสาทหูเทียม ในหมู่ผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวโรงพยาบาลในสหรัฐอเมริกา นั้น อัตราป่วยตายทั้งหมดจาก IPD ยังคงสูงอยู่ (12%-16%) และยิ่งสูงกว่านั้นมากในหลายกลุ่มย่อยซึ่งรวมถึงผู้ที่มีอายุมาก มีโรคร่วม มีภาวะแทรกซ้อนจาก IPD และต้องรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก แม้จะมีความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา อัตราการตายกลับแทบไม่เปลี่ยนแปลงตั้งแต่มีการนำ 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 ขณะที่ในประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ช่วงวัยเท่ากัน มีอุบัติการณ์ของ IPD อยู่ในช่วงตั้งแต่ 60-65 ราย ต่อประชากร 100,000 คน (มีบันทึกว่าอุบัติการณ์อยู่ที่ 190 รายต่อประชากร 100,000 คน ในเขตพื้นที่ของชนเผ่านาวาโฮ) อุตการณ์ของ IPD ในผู้สูงอายุชาวยุโรปที่ช่วงอายุเดียวกัน อยู่ในช่วงตั้งแต่ 41 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ในสวีเดน ถึง 66 ราย ต่อประชากร 100,000 คนในเดนมาร์ก โดยมีบันทึกว่าอัตราการเกิดจะสูงเป็นพิเศษในกลุ่มอายุมากเกิน 65 ปี ยกตัวอย่างเช่น ในเนเธอร์แลนด์หรือสหราชอาณาจักร ส่วนในสหรัฐอเมริกามีการบันทึกว่าโรคในผู้ใหญ่ลดลงหลังจากเริ่มให้วัคซีนในวัยเด็ก โดยสันนิษฐานว่าเกิดจากการลดจำนวนของเชื้อนิวโมคอคคัส (pneumococcal colonization) ในทารกและแพร่ไปยังผู้ใหญ่ที่ไวต่อโรค (ภูมิคุ้มกันกลุ่ม) อย่างไรก็ตาม อุตการณ์ของ IPD ในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะผู้สูงอายุ ยังคงสูง โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 23-29.4 ราย ต่อประชากร 100,000 คน แม้ว่าอุบัติการณ์โดยประมาณในหมู่ผู้ใหญ่อายุน้อยกว่า 65 ปี จะต่ำกว่าค่าในหมู่ผู้ใหญ่อายุมากกว่า 65 ปี แต่ IPD ก็เป็นภาระสาธารณสุขสำคัญในกลุ่มผู้ใหญ่อายุน้อยเช่นกัน

โรคปอดบวมเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดโรคหนึ่ง และเป็นอาการแสดงทางคลินิกของโรคนิวโมคอคคัสที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ *S. pneumoniae* เป็นสาเหตุหลักที่พบบ่อยที่สุดของ CAP และมีการประมาณการว่าประมาณ 30% ของการเกิด CAP ทั้งหมดในผู้ใหญ่ซึ่งจำเป็นต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศที่พัฒนาแล้วนั้นมีสาเหตุมาจาก *S. pneumoniae* อุตการณ์ของโรคปอดอักเสบแบบที่ไม่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (non-bacteremic pneumonia) ที่มีสาเหตุมาจาก *S. pneumoniae* นั้นยากต่อการสืบหา เพราะไม่สามารถระบุจุลชีพก่อโรคได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ในปีพ.ศ. 2549 มีรายงานโรคปอดบวมใน

ผู้ใหญ่รวมทุกสาเหตุกว่า 4 ล้านรายในสหรัฐอเมริกา ในยุโรปนั้น พบว่ามีอัตราการเกิด CAP ที่แตกต่างกันออกไปตามประเทศและตามกลุ่มอายุและสถานที่ที่ศึกษา พบว่าอัตราการเกิด CAP จะสูงกว่านี้ในประเทศกำลังพัฒนา ในประชากรที่มีพันธุกรรมบางอย่าง ในประชากรที่มีสถานะทางเศรษฐกิจสังคมต่ำ และในกลุ่มที่มีการเข้าถึงการบริบาลสุขภาพน้อย อัตราตายจาก CAP ทุกสาเหตุอยู่ในช่วงตั้งแต่ 5%-15% และ CAP ถือเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU) ผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคปอดบวมที่เกิดจาก *S. pneumoniae* มีแนวโน้มที่จะป่วยรุนแรงกว่า ซึ่งรวมถึงมีโอกาสที่จะเกิดภาวะมีแบคทีเรียในกระแสเลือดมากกว่า ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลนานกว่า ต้องการการอภิบาลแบบผู้ป่วยหนักมากกว่า และอัตราตายสูงกว่า ในส่วนของ IPD นั้น ความเสี่ยงของโรคนิวโมคอคคัสเพิ่มสูงขึ้นตามอายุโดยเริ่มจากผู้ที่มีอายุ 50 ปีและมีความเสี่ยงสูงสุดในผู้ที่มีอายุ ≥ 65 ปี นอกจากนี้ ความเสี่ยงยังเพิ่มสูงขึ้นตามภาวะทางการแพทย์เรื้อรังที่มีอยู่เดิม โดยเฉพาะภาวะการไม่มีม้ามทางกายวิภาคศาสตร์ (anatomical asplenia) หรือภาวะม้ามทำงานบกพร่อง (functional asplenia) โรคเบาหวาน โรคหอบหืด โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคปอด โรคไต หรือโรคตับเรื้อรัง และมีความเสี่ยงสูงสุดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือด (malignant haematological diseases) หรือติดเชื้อเอชไอวี

แม้ปัจจัยของผู้ติดเชื้ออย่างเช่นอายุและภาวะโรคที่เป็นร่วมมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิด IPD และผลการรักษาที่ไม่ดี แต่ก็เริ่มมีการตระหนักกันมากขึ้นว่าความรุนแรงและการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคมียับยั้งที่สำคัญเช่นกัน แม้จะมีการระบุแยก *S. pneumoniae* ไว้มากกว่า 90 ซีโรไทป์ แต่โรคในมนุษย์นั้นเกิดจากเชื้อเพียงไม่กี่โรไทป์ที่ยังระบุปัจจัยก่อความรุนแรงของโรคได้ไม่ชัดเจนนัก การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ว่าด้วยผลของโรคที่จำเพาะต่อซีโรไทป์ต่างๆ ในผู้ป่วยโรคปอดบวม พบว่าซีโรไทป์ 3, 6A, 6B, 9N และ 19F เกี่ยวเนื่องกับการเพิ่มขึ้นของอัตราตายที่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับซีโรไทป์ 14 ที่ใช้เป็นตัวอ้างอิง สำหรับซีโรไทป์ 19A และ 23F นั้นมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราตายแต่ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แม้อัตราและอัตราการตายจะผันแปรไปตามภูมิภาคบ้าง แต่ข้อสังเกตข้างต้นก็ดูจะเป็นลักษณะเฉพาะที่ค่อนข้างคงที่ของแต่ละซีโรไทป์ และดูเหมือนจะไม่ขึ้นกับการดื้อยาต้านจุลชีพ

การดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มความยากลำบากในการรักษา *S. pneumoniae* บางซีโรไทป์ด้วยยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพให้ได้ตั้งแต่ช่วงแรก แม้การกระจายตัวของซีโรไทป์และความชุกของการดื้อยาต้านจุลชีพจะผันแปรตามภูมิศาสตร์เป็นอย่างมาก แต่ซีโรไทป์ที่มีความเป็นไปได้ที่จะดื้อต่อทั้งเพนิซิลลินและ erythromycin มากที่สุดก็คือ 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A และ 23F

Prevnar 13 ทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ *S. pneumoniae* สายพันธุ์ที่มีความชุกสูง ซึ่งรวมถึงสายพันธุ์ที่มีโอกาสสูงที่สุดที่จะก่อโรค ดื้อยาต้านจุลชีพ และทำให้ผลการรักษาไม่ดี

ตารางที่ 1: การตายและการดื้อยาของเชื้อบางซีโรไทป์ในผู้ใหญ่										
ซีโรไทป์	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
การตาย	+	+	+	+				+/-	+	+/-
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 CRM₁₉₇ conjugate polysaccharide เป็นวัคซีนที่ให้ในการศึกษา ค่าความเข้มข้นที่ใช้อ้างอิงนี้เพื่อนำมาใช้สำหรับการพิจารณาในการศึกษาของกลุ่มประชากรเท่านั้น 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 เดือน ระดับ Geometric mean concentrations (GMCs) ของแอนติบอดี anti-capsular polysaccharide IgG ที่ตอบสนองต่อ 13 ซีโรไทป์ ในทั้ง 3 กลุ่ม ดังตารางที่ 3 พบว่าระดับภูมิคุ้มกัน GMCs ที่มีต่อ 7 ซีโรไทป์ ที่อยู่ในวัคซีน **Prevnar** นั้นไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม ถึงแม้ระดับภูมิคุ้มกัน GMCs ที่มีต่อ 6 ซีโรไทป์ที่เพิ่มขึ้นมาใหม่ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนแบบ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine/**Prevnar 13** จะต่ำกว่าของกลุ่มที่ได้รับ **Prevnar 13** อย่างเดียวครบทั้ง 4 โด๊ส (ยกเว้น ซีโรไทป์ 3) แต่ก็อยู่ในระดับที่เทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้ชุดวัคซีนแบบ ปฐมภูมิครบ 3 โด๊สในทารกในการศึกษา (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

การทดลองก่อนกำหนด (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 หนึ่ง (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

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)
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

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**

ตารางที่ 5: เด็กที่ตอบสนองต่อแอนติเจนที่มีอยู่ในวัคซีนที่มีการให้ร่วมกันโดยได้ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ ได้มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า (ในการศึกษา 6096A1-004, การศึกษา 6096A1-3005 และการศึกษา 6096A1- 3008)		
ชื่อวัคซีน/แอนติเจนที่มีอยู่ในวัคซีน (ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ได้มีการกำหนดไว้ ล่วงหน้า)	Prevnar 13 % ผู้ที่ตอบสนอง (n ^a /N ^b)	pneumococcal 7-valent conjugate vaccine % ผู้ที่ตอบสนอง (n ^a /N ^b)
การตอบสนองต่อ Pediarix (DTaP-IPV-HepB) หลังการฉีดวัคซีนให้แก่ทารกครบ 3 โด๊ส		
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)
การตอบสนองต่อ ActHIB (PRP) หลังการฉีดวัคซีนให้แก่ทารก		
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)
การตอบสนองต่อ Pentacel (DTaP-IPV-Hib) หลังการฉีดวัคซีนให้แก่ทารก		

Hib (PRP) (≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$)	97.8 (266/272)	99.6 (265/266)
Hib (PRP) (≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$)	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)
การตอบสนองต่อ PedvaxHIB (PRP-OMP) ในเด็กอายุ 12-15 เดือน หลังการฉีดชุดวัคซีน ActHIB ให้แก่ทารก		
Hib (PRP) (≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$)	100.0 (230/230)	100.0 (214/214)
Hib (PRP) (≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$)	90.4 (208/230)	92.1 (197/214)
การตอบสนองต่อ ProQuad (MMR-Varicella) ในเด็กอายุ 12-15 เดือน		
Measles (≥ 1.10 I.V.)	96.4 (213/221)	97.1 (204/210)
Mumps (≥ 1.10 I.V.)	76.5 (169/221)	72.9 (153/210)
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)
<p>^aจำนวนเด็กที่ไ้ระดับของภูมิคุ้มกันตามที่ไ้มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า</p> <p>^bจำนวนเด็กในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพในการสร้างภูมิคุ้มกัน</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) ^a								
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 ^b	GMC ^c	(95% CI) ^d	n ^b	GMC ^c	(95% CI) ^d	Ratio ^e	(95% CI) ^f
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)

^a กลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ (Evaluable Immunogenicity Population)

^b n = จำนวนอาสาสมัครที่ทำการทดสอบที่ความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับซีโรไทป์ที่ระบุ

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

^d Confidence intervals (CIs) ได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

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

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

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

ตารางที่ 7: การเปรียบเทียบ Pneumococcal IgG GMCs (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) สำหรับ 6 ซีโรไทป์ที่ เพิ่มเข้ามาหลังจาก Prevnar 13 เพียง 1 โด๊ส (การศึกษา 6096A1-3011) เมื่อเทียบกับ Prevnar 13 ใน การศึกษา 6096A1-3005 หลังจากโด๊สที่ 4 (ในการศึกษา 6096A1-3005) ^a								
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 ^b	GMC ^c	(95% CI) ^d	n ^b	GMC ^c	(95% CI) ^d	Ratio ^e	(95% CI) ^f
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)

^a กลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ (Evaluable Immunogenicity Population)

^b n = จำนวนอาสาสมัครที่ทำการทดสอบที่ความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับซีโรไทป์ที่ระบุ

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

^d Confidence intervals (CIs) ได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

^e สัดส่วนของ GMCs : **Prevnar13** (การศึกษา 6096A1-3011) ต่อ **Prevnar 13** (การศึกษา 6096A1-3005)

^f 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 ^a								
Vaccine group								
ซีโรไทป์	Prevnar 13			Prevnar13				
	(อายุ 10-17 ปี)			(อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10ปี)				
	n ^b	GMT ^c	(95% CI ^d)	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)	Ratio ^e	(95% CI ^f)
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)

^a กลุ่มประชากรเด็กที่มีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ประเมินได้ (Evaluable Immunogenicity Population)

^b n = จำนวนอาสาสมัครที่ทำการทดสอบที่ความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับซีโรไทป์ที่ระบุ

^c Geometric mean titers (GMT) คำนวณได้จากการใช้ผลเลือดของอาสาสมัครทั้งหมดที่หาได้

^d Confidence intervals (CIs) ได้จากการแปลงกลับของ confidence interval ที่ได้จาก Student t distribution ของ mean logarithm ของความเข้มข้น

^e สัดส่วนของ GMTs: **Prevnar13** (อายุ 10-17 ปี) ต่อ **Prevnar 13** (อายุ 5 ถึงน้อยกว่า 10 ปี)

^f 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 Prevenar มาใช้เป็นเวลาสี่ปี โดยใช้เป็นการฉีดวัคซีนแบบปฐมภูมิ 2 โด๊ส และการฉีดกระตุ้นในช่วงขวบปีที่สอง และด้วยการได้รับฉีดวัคซีนที่ 94% มีรายงานพบว่าการเกิดโรคที่มีสาเหตุมาจาก ซีโรไทป์ที่ตรงตามวัคซีน 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 [§]	2556/57 [§]	% การลดลงของอุบัติการณ์ (95% CI*)	2551-53 [§]	2556/57 [§]	% การลดลงของอุบัติการณ์ (95% CI*)	2551-53 [§]	2556/57 [§]	% การลดลงของอุบัติการณ์ (95% CI*)
ซีโรไทป์เพิ่มเติมที่ครอบคลุมอยู่ใน Prevnar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**

7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	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 • 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 หลังจากเริ่มใช้ 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 หลังจากเริ่มใช้ 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 พร้อมทั้งมีภาวะน้ำขี้มขานในช่องเยื่อหุ้มปอดรวมด้วยลดลง 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 พบว่าผู้ที่ป็น alveolar CAP ที่เข้ารับการรักษากลับเป็นผู้ป่วยนอกลดลง 68% (95% CI 73; 61) และผู้ที่ป็น 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 การดื้อ ยาต้านจุลชีพ ในหมู่ประชากรโดยตรง (รวมถึง 19A) การลดการแพร่เชื้อ (herd effects) และการลดการใช้ ยาต้านจุลชีพ

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% โดยขึ้นอยู่กับซีโรไทป์และยา ปฏิชีวนะ

ในการวิเคราะห์ข้อมูลจาก United States Centers for Disease Control and Prevention ได้มีการประเมิน แนวโน้มเชิงเวลาของยาปฏิชีวนะสี่กลุ่ม 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% ใน เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 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 ¹ vaccine type pneumococcal CAP ครั้งแรกที่ ได้รับการยืนยัน	93	33	60	45.00 (14.21, 65.31)	0.0067
การเกิด VT-IPD ² ครั้งแรก	35	7	28	75.00 (41.06, 90.87)	0.0005
¹ NB/NI – ไม่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด/ไม่รุกรานและแพร่กระจาย ² 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 ¹ (95% CI)	จำนวนประชากร ที่ต้องฉีดวัคซีน ²
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

¹ ต่อการติดตามผล 100,000 person-years ² 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

และมีบางซีโรไทป์ที่เหนือกว่าอีกด้วยมีการคำนวณค่า OPA geometric mean titers ที่เป็นค่าเฉพาะเจาะจงของแต่ละซีโรไทป์ทุก 1 เดือนหลังจากที่มีการฉีดวัคซีนแต่ละครั้งหากพบสัดส่วนระหว่าง 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) การศึกษาการประเมินการ

ให้ **Prevnar 13** ร่วมกันกับseasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) มี 2 การศึกษา (6115A1 -3001 และ 6115A1-3008)

การทดลองทางคลินิกในผู้ใหญ่ที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน

มีการทดลองทางคลินิกในผู้ใหญ่แบบ active-controlled modified double-blind (เป็นการศึกษาโดยที่บุคลากร ณ สถานที่ทำการการศึกษาที่เป็นผู้จ่ายและฉีดวัคซีนจะทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้ แต่บุคลากรอื่นทั้งหมดรวมทั้งแพทย์ผู้วิจัยหลักและผู้ที่เกี่ยวข้องในการศึกษาไม่ทราบชนิดของวัคซีนที่ใช้) (6115A1-004) ของ **Prevnar 13** ในสหรัฐอเมริกาศึกษาในผู้ใหญ่อายุระหว่าง 60-64 ปีที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 มาก่อน ให้ได้รับการฉีดวัคซีน **Prevnar 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 **Prevnar 13** จำนวน 1 โดสโดยเปิดเผยชนิดของวัคซีนที่ฉีด (open-label)

การตอบสนองของ OPA antibody ต่อ **Prevnar 13** พบว่าไม่ด้อยกว่าของ PPSV23 สำหรับซีโรไทป์ปกติ 12 ซีโรไทป์นอกจากนี้สำหรับซีโรไทป์ปกติ 8 ซีโรไทป์ พบว่าภายหลังการให้ **Prevnar 13** มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ PPSV23

สำหรับซีโรไทป์ 6A ซึ่งมีเฉพาะใน **Prevnar 13** พบว่าสัดส่วนของผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองเพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังจากการให้ **Prevnar 13** (88.5%) มีจำนวนมากกว่า PPSV 23 (39.2%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปี ที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีน PPSV 23 มาก่อน

การตอบสนองต่อ **Prevnar 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 **Prevnar 13** ไม่ด้อยกว่าและสำหรับซีโรไทป์ส่วนใหญ่แล้วมีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ดีกว่า PPSV 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี พบว่าไม่ด้อยกว่าในผู้ใหญ่อายุ 60-64 ปีและสำหรับซีโรไทป์ส่วนใหญ่แล้วก็มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

หลังการฉีดวัคซีน 1 ปีพบว่าในผู้ใหญ่อายุ 60 - 64 ปีที่ได้รับ **Prevnar 13** มีแอนติบอดีต่อ 7 ซีโรไทป์ จาก 12 ซีโรไทป์ปกติอยู่ในระดับที่สูงกว่า PPSV23 ภายหลังการฉีดวัคซีน **Prevnar 13** เป็นเวลา 1 ปีพบว่า

ผู้ใหญ่อายุ 50-59 ปี มีแอนติบอดีต่อ 12 ซีโรไทป์ จาก 13 ซีโรไทป์อยู่ในระดับที่สูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่อายุ 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) ^{a, b}							
	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 [†]	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.

[†] 6A เป็นซีโรไทป์ซึ่งมีเฉพาะใน **Prevnar 13** แต่ไม่มีใน PPSV23

^a 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

^b 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 โด๊ส 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 ^{a,b}							
	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 ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI) ^c
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)

^a กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% CI มีค่ามากกว่า 0.5 แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า

^b กำหนดให้ GMR ที่ lower bound (2-sided) ที่ 95% confidence interval CI มีค่ามากกว่า 1 แสดงว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

^c 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 ใน

ทำนองเดียวกัน 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 **Pevnar 13** ความเข้มข้นของ OPA ลดลงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นที่วัดได้ 1 เดือนหลังจากการให้วัคซีน ซึ่งอยู่ในช่วงตั้งแต่ 23 ถึง 2,948 อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของ OPA สำหรับทุกซีโรไทป์ยังคงสูงกว่าระดับที่วัดได้ในครั้งแรก ซึ่งอยู่ในช่วงตั้งแต่ 5 ถึง 186

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในกลุ่มประชากรพิเศษ

บุคคลที่มีภาวะต่าง ๆ ดังอธิบายไว้ด้านล่างมีความเสี่ยงของโรคที่เกิดจากเชื้อนิวโมคอคคัสเพิ่มขึ้น

โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว

มีการดำเนินการศึกษาแบบเปิดฉลากแขนเดี่ยว (6096A1-3014 [B1851013]) ที่มีการให้ **Pevnar 13** จำนวน 2 โด๊สห่างกัน 6 เดือนในเด็กและวัยรุ่นอายุเท่ากับหรือมากกว่า 6 ปี ถึงน้อยกว่า 18 ปี 158 คนที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) ซึ่งเคยได้รับวัคซีน PPSV23 1 โด๊สหรือมากกว่าหนึ่งโด๊สมาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 6 เดือน หลังจากการให้วัคซีนครั้งแรก **Pevnar 13** กระตุ้นระดับแอนติบอดีที่วัดได้โดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับก่อนการให้วัคซีน การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโด๊สที่ 2 จะเทียบได้กับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโด๊สแรก หนึ่งปีหลังจากได้รับโด๊สที่ 2 ระดับแอนติบอดีที่วัดได้ โดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT สูงกว่าระดับที่วัดได้ก่อนได้รับ **Pevnar 13** โด๊สแรก 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 โด๊สห่างกัน 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 **Prevnar 13** จำนวน 3 โด๊ส หลังจากนั้นให้ PPSV23 ครั้งเดียวตามข้อแนะนำทั่วไป การให้วัคซีนนั้นให้เป็นช่วงห่าง 1 เดือน และประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้รับการทดลองที่ประเมินได้ 259-270 รายหลังจากวัคซีนแต่ละโด๊สประมาณ 1 เดือน **Prevnar 13** ทำให้ระดับแอนติบอดีที่วัดโดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT สูงกว่าระดับก่อนการให้วัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่หลังการให้โด๊สแรก การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังการให้ **Prevnar 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 **Prevnar 13** จำนวน 3 โด๊ส ณ ตอนเข้าร่วม 6 เดือนและ 12 เดือนหลังจาก **Prevnar 13** โด๊สแรก หลังจากการให้วัคซีนครั้งแรก **Prevnar 13** กระตุ้นระดับแอนติบอดีที่วัดได้โดยทั้ง IgG GMC และ OPA GMT ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับก่อนการให้วัคซีน หลังจาก **Prevnar 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 **Prevnar 13** จำนวน 3 โด๊ส โดยทิ้งระยะห่างระหว่างโด๊สอย่างน้อย 1 เดือน โด๊สแรกให้หลังจาก HSCT 3 ถึง 6 เดือน และให้ **Prevnar 13** โด๊สที่ 4 (โด๊สกระตุ้น) หลังจากโด๊สที่ 3 แล้ว 6 เดือน และให้ PPSV23 ครั้งเดียว 1 เดือนหลังได้รับโด๊สที่ 4 ของ **Prevnar 13** ตามข้อแนะนำทั่วไป จากนั้นจึงประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยการวัด IgG GMC ในผู้รับการทดลองที่สามารถประเมินได้ 168-211 รายหลังจากให้วัคซีนประมาณ 1 เดือน **Prevnar 13** ทำให้ระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้นหลังได้รับยาแต่ละโด๊ส การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโด๊สที่ 4 ของ **Prevnar 13** เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทุกซีโรโพบีเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับหลังจากโด๊สที่ 3

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า **Pprevnar 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 **Pprevnar 13** ในสหรัฐอเมริกาและสวีเดน ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23 จำนวนหนึ่งโด๊สมาก่อนตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ก่อนการได้รับการฉีดวัคซีน **Pprevnar 13** หรือ PPSV23 อย่างใดอย่างหนึ่ง โดยการสุ่มตัวอย่างในอัตราส่วน 1:1

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

สำหรับซีโรไทป์ 6A ซึ่งมีเฉพาะใน **Pprevnar 13** พบว่าสัดส่วนของผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองเพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังจากการให้ **Pprevnar 13** (71.1%) มีจำนวนมากกว่า PPSV 23 (27.3%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70ปีขึ้นไปที่เคยฉีดวัคซีน PPSV23มาก่อน ค่า OPA GMTs สำหรับซีโรไทป์ 6Aพบว่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากการให้ **Pprevnar 13** เมื่อเปรียบเทียบกับ PPSV23

จากการทดลองทางคลินิกนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ใหญ่ที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปและเคยได้รับ PPSV 23 มาก่อนตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปการให้ **Pprevnar 13** ทำให้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ PPSV 23 ซ้ำอีกครั้ง

ตารางที่ 14: ระดับ OPA GMTs ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ที่เคยได้รับ PPSV23 มาก่อน (ในการศึกษา 6115A1-3005) เมื่อได้รับ Prevnar 13 หรือ PPSV23 ^{a,b}				
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 [†]	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.

[†] 6A เป็นซีโรไทป์ซึ่งมีเฉพาะใน Prevnar 13 แต่ไม่มีใน PPSV23

^a 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

^b 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 เพื่อประเมินการตอบสนองต่อ ภูมิคุ้มกันของ 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 เพื่อประเมินการตอบสนองต่อ ภูมิคุ้มกันของ 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 65ปีขึ้นไป 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 TIVไปแล้ว 1 เดือน; และหลังจากให้ Prevnar 13 (ให้ 1 เดือน หลังจากให้ยาหลอกและ TIV) สำหรับผู้เข้าร่วมการทดลองอายุ 50-59 ปี (ในการศึกษา 6115A1-3001)^{a, b}

	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

^a ตรวจวัดแอนติบอดีโดยวิธี standardized ELISA

^b 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) ^{a,b}			
	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

^a ตรวจวัดแอนติบอดีโดยวิธี standardized ELISA

^b 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 **Pevnar 13** ที่ให้ร่วมกับ **QIV** ชนิดตามฤดูกาลในผู้ใหญ่

การศึกษาหลังวางจำหน่ายแบบสุ่มและปกปิดสองทาง เพื่อประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ **Pevnar 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 **Pevnar 13** และ **QIV** ร่วมกัน ตามด้วยยาหลอกหลังจากนั้นประมาณ 1 เดือน อีกกลุ่มหนึ่งได้รับ **QIV** และยาหลอกร่วมกัน ตามด้วย **Pevnar 13** หลังจากนั้นประมาณ 1 เดือน

การตอบสนองของแอนติบอดีที่กระตุ้นโดย **Pevnar 13** มีการวัดเป็น OPA GMTs หลังจากให้วัคซีน **Pevnar 13** ไปแล้ว 1 เดือน หากสัดส่วนของ OPA GMT (**Pevnar 13** + **QIV** เทียบกับ **Pevnar 13** เพียงชนิดเดียว) ที่ lower limit ของ 2-sided 95% CI มากกว่า 0.5 แสดงว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า การตอบสนองต่อแอนติบอดีของ **Pevnar 13** ซึ่งวัดโดย mcOPA ให้ผลไม่ด้อยกว่าในทั้ง 13 ซีโรไทป์หลังจากให้ **Pevnar 13** พร้อมกับ **QIV** เมื่อเทียบกับให้ **Pevnar 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)			
	Prevnar 13 + QIV (n ^a =412-425)	Prevnar 13 (n ^a =405-419)	เปรียบเทียบระหว่างวัคซีน
ซีโรไทป์	GMT^b	GMT^b	สัดส่วน^c (95% CI^d)
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 ^c (95% CI ^d)	
	n ^a =427 GMT ^b	n ^a =430 GMT ^b		
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 CRM₁₉₇

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* [†]	โต๊สที่ 2 [†]	โต๊สที่ 3 [†]	โต๊สที่ 4 [‡]
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 มิลลิตร ชุดแรกสำหรับทารกประกอบด้วย 3 โต๊ส โดยมีโต๊สแรกที่ให้ตอนอายุ 2 เดือนและมีระยะห่างอย่างน้อย 1 เดือนระหว่างแต่ละโต๊ส อาจมีการให้โต๊สแรกเร็วที่สุดตอนอายุหกสัปดาห์ แนะนำให้มีการให้โต๊สที่ 4 (วัคซีนกระตุ้น) ตอนอายุประมาณ 12 เดือน

สำหรับเด็กที่มีอายุมากกว่าอายุในตารางการให้เป็นประจำของทารก ให้ใช้ตารางการให้ **Prevnar 13**

ดังต่อไปนี้

ตารางการให้วัคซีน Prevnar 13 ในเด็กช่วงอายุ ≥ 7 เดือนถึง 5 ปี ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนนี้มาก่อน (ก่อนถึงวันครบรอบวันเกิดอายุ 6 ปี)	
อายุที่เริ่มฉีดวัคซีนแรก	จำนวนโดสทั้งหมดที่ฉีดครั้งละ 0.5 มล.
อายุ 7-11 เดือน	3*
อายุ 12-23 เดือน	2 [†]
อายุ ≥ 24 เดือนถึง 5 ปี	1

* 2 โดสห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์; โดสที่สาม ฉีดหลังจากอายุครบ 1 ปีขึ้นไป และต้องห่างจากโดสที่สอง อย่างน้อย 2 เดือน

[†] 2 โดสห่างกัน 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 ชนิดเดียวกับที่มีอยู่ในวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และผลิตโดยใช้เทคโนโลยีในการคอนจูเกตเดียวกันซึ่งใช้ carrier protein CRM₁₉₇ 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 โดสเพื่อกระตุ้นการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่เพิ่มเติมอีก 6 ซีโรไทป์ ซึ่งควรฉีดยาโดสนี้ห่างจากการฉีดวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine โดสสุดท้ายอย่างน้อย 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 ≥ 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 ≥ 7 เดือนที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน)

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

ตารางการให้วัคซีน Prevnar 13 ในเด็กช่วงอายุ 12 เดือนถึง 5 ปี ที่ได้รับวัคซีนยังไม่ครบถ้วน		
อายุปัจจุบัน (เดือน)	ประวัติการที่เคยได้รับวัคซีน Prevnar 13	จำนวนโด๊สทั้งหมดที่ฉีดครั้งละ 0.5 มล.
12-23 เดือน	โด๊สที่ 1 น้อยกว่า 12 เดือน	2*
	โด๊สที่ 2 หรือ 3 น้อยกว่า 12 เดือน	1 ⁺
24- 71 เดือน	ฉีดวัคซีนที่ยังไม่ครบถ้วนใดๆ	1 ⁺
*ให้วัคซีน 2 โด๊สห่างกันอย่างน้อย 2 เดือนและ ห่างจากโด๊สแรกอย่างน้อย 2 เดือน ⁺ 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 ควรอย่างน้อย 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 (ดูหัวข้อ 4.1)

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 **Pprevnar 13** โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

8. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ส่วนประกอบใดๆ ของวัคซีนรวมถึงแพ้ diphtheria toxoid ด้วย

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดฉีดทั้งหมด ต้องเตรียมให้การรักษาและการดูแลที่เหมาะสมไว้ให้พร้อมเสมอในกรณีที่อาจเกิดการแพ้ยาอย่างรุนแรงแบบอนาไฟแลกซิสหลังจากการให้วัคซีน ซึ่งเป็นสภาวะที่อาจเกิดขึ้นได้น้อยมาก (ดูหัวข้อ 12)

ควรเลื่อนการฉีด **Pprevnar 13** ออกไปก่อน ในรายที่กำลังเจ็บป่วยด้วยเรื่องไข้สูงรุนแรงเฉียบพลัน เช่นเดียวกับในกรณีของการฉีดวัคซีนชนิดอื่นๆ

เช่นเดียวกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้ออื่นๆ ควรฉีด **Pprevnar 13** อย่างระมัดระวังในทารกเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดหรือผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด

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

เช่นเดียวกันกับวัคซีนป้องกันโรคชนิดอื่นๆ ที่ **Pprevnar 13** อาจไม่สามารถป้องกันผู้ที่ได้รับวัคซีนทุกคนจากการเจ็บป่วยด้วยโรคที่เกิดจากการติดเชื้อนิวโมคอคคัสได้ทั้งหมด

เด็กที่มีความผิดปกติของการตอบสนองด้านการสร้างภูมิคุ้มกันไม่ว่าจะเป็นจากการได้รับการรักษาที่มีผลกดภูมิคุ้มกันหรือโรคที่มีความบกพร่องทางพันธุกรรมการติดเชื้อเอชไอวีหรือจากสาเหตุอื่น ๆ อาจมีผลให้การตอบสนองในการสร้างแอนติบอดีต่อการให้วัคซีนเพื่อกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันโรคลดน้อยลง

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในกลุ่มบุคคลที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ (เช่น ผู้ที่มีโรคมะเร็ง โรคไตชนิดเนฟโรติกซินโดรม (nephrotic syndrome)) และควรพิจารณาการฉีดวัคซีนเป็นรายๆ ไป

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 หรือผู้ที่มีภาวะของภูมิคุ้มกันโรคผิดปกติอื่นๆ (immunocompromised)) ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการให้วัคซีน **Pevnar 13** ตามด้วย PPSV23 ข้อมูลสำหรับการฉีดวัคซีน pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ตามด้วยการฉีดวัคซีน PPSV23 ยังมีจำกัด

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

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

ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

Prevnar 13 ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับซี้และทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ตาม ผลบางประการที่ได้ระบุไว้ภายใต้หัวข้อ 12 “อาการไม่พึงประสงค์” นั้นอาจมีผลกระทบชั่วคราวต่อความสามารถในการขับซี้และทำงานกับเครื่องจักร

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 ตับบักเสบเอ ตับบักเสบบี เมนิงโกคอคคัล ซีโรกรุป 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** บ่งบอกว่าการให้ paracetamol ร่วมด้วยอาจลดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ **Prevnar 13** ในโตัสที่ฉีดให้แก่ทารก แต่ไม่มีผลกระทบต่อตอบสนองต่อการฉีดได้สักระดับที่ 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 **Pevnar 13** ร่วมกับ trivalent หรือ quadrivalent inactivated influenza vaccine (TIV หรือ QIV) (ดูหัวข้อ 4.1)

การแทรกแซงที่มีต่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและแบบทดสอบวินิจฉัยอื่น ๆ
ไม่นำมาใช้

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านความปลอดภัยของการให้ **Pevnar 13** ในระหว่างการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่าแอนติเจนที่มีอยู่ในวัคซีนหรือแอนติบอดีถูกขับออกมาในน้ำนมแม่หรือไม่

12. อาการไม่พึงประสงค์

เด็กและทารกอายุ 6 สัปดาห์ถึง 5 ปี

ในการศึกษาทางคลินิก (0887X-100811) ที่ให้ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ในทารกที่ได้รับวัคซีนตอนอายุ 2, 3 และ 4 เดือน พบรายงานการมีไข้เท่ากับหรือมากกว่า 38 องศาเซลเซียส ในกลุ่มทารกที่ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine ร่วมกับ Infanrix hexa (28.3% ถึง 42.3%) ที่อัตราสูงกว่าในทารกที่ได้รับ Infanrix hexa เพียงอย่างเดียว (15.6% ถึง 23.1%) หลังจากการให้โตสกระตุ้นตอนอายุ 12- 15 เดือน อัตราการมีไข้เท่ากับหรือมากกว่า 38 องศาเซลเซียส คือ 50.0% ในทารกที่ได้รับ pneumococcal 7-valent conjugate vaccine และ Infanrix hexa ในเวลาเดียวกันเมื่อเทียบกับ 33.6% ในทารกที่ได้รับ Infanrix hexa เพียงอย่างเดียว โดยอาการเหล่านี้มักมีความรุนแรงที่ระดับปานกลาง (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 39 องศาเซลเซียส) และเกิดขึ้นเพียงชั่วขณะ

ข้อมูลเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรพิเศษ

เด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) ติดเชื้อ HIV หรือได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีความถี่ของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกันกับเด็กและวัยรุ่นอายุ 2-17 ปี ยกเว้นอาการปวดศีรษะ อาเจียน ท้องเดิน มีไข้ ความล้า อาการปวดข้อ และอาการปวดกล้ามเนื้อซึ่งพบบ่อยมาก

ผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

แนวโน้มในการลดความถี่ที่จะเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์มีความเกี่ยวข้องกับอายุที่เพิ่มขึ้น ในผู้ใหญ่อายุมากกว่า 65 ปี (โดยไม่ได้คำนึงถึงว่าจะได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัสมาก่อนหรือไม่ก็ตาม)

พบว่ามีรายงานถึงอาการอันไม่พึงประสงค์น้อยกว่าผู้ใหญ่ที่มีอายุอ่อนกว่า โดยทั่วไปมักพบอาการอันไม่พึงประสงค์ได้บ่อยที่สุดในผู้ใหญ่อายุ 18-29 ปี

โดยรวมแล้ว ความถี่ของอาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ใหญ่อายุ 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

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ **Prevnar 13**

เด็กและทารกอายุ 6 สัปดาห์ถึง 5 ปี

ข้อมูลเหล่านี้มาจากการศึกษาทางคลินิกซึ่งให้ **Prevnar 13** พร้อมกับวัคซีนมาตรฐานสำหรับวัยเด็กอื่นๆ

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์				
กลุ่มตามระบบ อวัยวะ	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	หายหาย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000
ความผิดปกติของ ระบบภูมิคุ้มกัน				ปฏิกิริยาไวกว่า ปกติต่อยา รวมทั้ง อาการหน้าบวม หายใจลำบาก หลอดลมบีบเกร็ง
ความผิดปกติของ เมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	ความอยากอาหาร ลดลง			
ความผิดปกติทาง จิตเวช	หงุดหงิด		ร้องกวน	

ตารางปฏิบัติการอันไม่พึงประสงค์				
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 $39^{\circ}C$ 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		

ตารางปฏิบัติการอันไม่พึงประสงค์			
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** เกิดขึ้นได้ยากเนื่องจากวัคซีนบรรจุอยู่ในขวดสำหรับใช้ครั้งเดียว แต่บางครั้งก็พบว่าทารกและเด็กมีปัญหาได้รับวัคซีนเกินขนาด ในรายที่ได้รับวัคซีนเข็มต่อไปในระยะเวลาที่ใกล้เคียงกับเข็มก่อนหน้า โดยให้เร็วกว่าที่กำหนดไว้ โดยทั่วไปพบว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกรณีดังกล่าวนี้เหมือนกับกรณีการฉีดวัคซีนปกติถูกต้องตามตารางที่กำหนดสำหรับการฉีด **Prevnar 13** ในเด็ก

14. สภาวะการเก็บรักษา

เก็บไว้ในตู้เย็น (2° C – 8° C)

ห้ามแช่แข็ง ให้ทำการทิ้งวัคซีนที่พบว่าถูกแช่แข็ง

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

Prevnar 13 ในรูปแบบบรรจุในขวดแก้วใสทำจาก borosilicate ขนาด 2 มิลลิลิตร
ขนาดบรรจุ 5, 10, 25 และ 50 ขวด

ขนาดบรรจุที่มีหลายแบบนี้ อาจไม่ได้มีจำหน่ายในท้องตลาดครบทุกรูปแบบ

Prevnar 13 คือ ยาน้ำแขวนตะกอนชนิดหนึ่งที่มีส่วนประกอบของสารเสริมฤทธิ์ชนิดหนึ่ง ควรเขย่าวัคซีนชนิดนี้ให้ตื้นจนได้ยาน้ำแขวนตะกอนสีขาวที่เป็นเนื้อเดียวกันก่อนการใส่อากาศออกจากเข็มฉีดยา และควรตรวจหาอนุภาคสสารและ/หรือการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพใดๆ ด้วยสายตาก่อนการให้ อย่าใช้ยานี้หากสิ่งที่บรรจุมีลักษณะแตกต่างไปจากเดิม

ต้องให้วัคซีนทันทีหลังจากดูดเข้าในกระบอกฉีดยา

ดูหัวข้อที่ 6 ขนาดยาที่แนะนำ และหัวข้อที่ 7 วิธีการใช้ยา

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

02 สิงหาคม 2565