



BEXSERO

วัคซีนป้องกันโรคไขกัาพหลังแ่อน group B แบบมีอังก์ประกอบหลายชนิด

1. ชื่อผลิตภัณท์ยา

Bexsero

วัคซีนป้องกันโรคไขกัาพหลังแ่อน group B (*Meningococcus* group B) แบบมีอังก์ประกอบหลายชนิด (recombinant, adsorbed)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

1 โด๊ส (0.5 มล.) ประกอบด้วย

Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> group B NHBA fusion protein ^{1, 2, 3}	50 ไมโครกรัม
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> group B NadA protein ^{1, 2, 3}	50 ไมโครกรัม
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> group B fHbp fusion protein ^{1, 2, 3}	50 ไมโครกรัม
Outer membrane vesicles (OMV) จากเชื้อ <i>Neisseria meningitidis</i> group B	
สายพันธุ์ NZ98/254 โดยวัดจากโปรตีนรวมที่มีแอนติเจน PorA P1.4 ²	25 ไมโครกรัม

¹ผลิตในเซลล์ของเชื้อ *E. coli* ด้วยเทคโนโลยีการสร้าง DNA สายผสม (recombinant DNA)

²ถูกดูดซับบนผิวอลูมิเนียม ไฮดรอกไซด์ (0.5 mg Al³⁺)

³NHBA (*Neisserial* Heparin Binding Antigen), NadA (*Neisseria* adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

วัคซีนเป็นน้ำยาแขวนตะกอน สีขาวขุ่น

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

น้ำยาแขวนตะกอน สีขาวขุ่น

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ขอบ่งใช้ในการรักษา

Bexsero มีข้อบ่งใช้สำหรับการกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกัน (active immunization) ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป เพื่อป้องกันโรคติดเชื้อไขข้อพหุหลังแอ่นที่เกิดจากเชื้อ *Neisseria meningitidis* group B (สำหรับข้อมูลการป้องกันต่อเฉพาะสายพันธุ์ใน group B โปรดดูหัวข้อ “5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”)

การให้วัคซีน Bexsero ควรเป็นไปตามคำแนะนำของหน่วยงานแต่ละประเทศ

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

อายุขณะได้รับ วัคซีนเข็มแรก	การกระตุ้นการสร้าง ภูมิคุ้มกันครั้งแรก	ระยะห่างระหว่างวัคซีน แต่ละเข็ม ในการกระตุ้น การสร้างภูมิคุ้มกันครั้งแรก	การฉีดเข็มกระตุ้น
ทารกอายุ 2-5 เดือน ^a	ฉีด 3 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 1 เดือน	จำเป็นต้องฉีดกระตุ้น หนึ่งเข็มในขวบปีที่ สอง โดยเว้นระยะอย่าง น้อย 6 เดือนระหว่าง การฉีดวัคซีนชุดแรก กับการฉีดเข็มกระตุ้น ^a
	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 2 เดือน	
ทารกอายุ 6-11 เดือน	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 2 เดือน	จำเป็นต้องฉีดกระตุ้น หนึ่งเข็มในขวบปีที่ สอง โดยเว้นระยะอย่าง น้อย 2 เดือนระหว่าง การฉีดวัคซีนชุดแรก กับการฉีดเข็มกระตุ้น ^a
เด็กอายุ 12-23 เดือน	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 2 เดือน	จำเป็นต้องฉีดกระตุ้น หนึ่งเข็ม โดยเว้นระยะ 12-23 เดือนระหว่าง การฉีดวัคซีนชุดแรก กับการฉีดเข็มกระตุ้น ^a

อายุขณะได้รับ วัคซีนเข็มแรก	การกระตุ้นการสร้าง ภูมิคุ้มกันครั้งแรก	ระยะห่างระหว่างวัคซีน แต่ละเข็ม ในการกระตุ้น การสร้างภูมิคุ้มกันครั้งแรก	การฉีดเข็มกระตุ้น
เด็กอายุ 2-10 ปี	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 1 เดือน	ควรพิจารณาฉีดเข็ม กระตุ้นในผู้ที่ยังคง เสี่ยงต่อการติดเชื้อ โรคไขกัฟหลังแอ่น ตามคำแนะนำของ แต่ละประเทศ ^ก
วัยรุ่น (ตั้งแต่ 11 ปี) และผู้ใหญ่*			

^ก ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Bexsero ในทารกอายุน้อยกว่า 8 สัปดาห์

^ข ดูหัวข้อ “5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”

* ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Bexsero ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี

ยังมีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่เพียงพอสำหรับการใช้วัคซีน Bexsero ฉีดสลับแทนกันกับวัคซีนอื่นที่ป้องกันโรคไขกัฟหลังแอ่น group B เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ครบชุด ดังนั้น แนะนำให้ผู้ที่ได้รับวัคซีน Bexsero เข็มแรก ฉีดวัคซีน Bexsero ต่อให้ครบชุด

วิธีการใช้ยา

ฉีดวัคซีนเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (deep intramuscular injection) สำหรับทารก แนะนำให้ฉีดที่บริเวณกล้ามเนื้อต้นขาด้านหน้าก่อนมาทางด้านข้าง (anterolateral) และสำหรับผู้ที่มีอายุมากขึ้น แนะนำให้ฉีดบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน (deltoid)

หากจำเป็นต้องฉีดวัคซีนมากกว่าหนึ่งเข็มพร้อมกัน ควรแยกฉีดที่ต่างตำแหน่งกัน

สำหรับวิธีการและเก็บรักษาวัคซีน Bexsero ก่อนนำมาฉีด โปรดดูหัวข้อ “6.6 คำแนะนำในการใช้ยา”

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ตัวยาสำคัญ หรือส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งในวัคซีนตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ “2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ” และ “6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ”

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

เช่นเดียวกับวัคซีนอื่น ๆ ควรเลื่อนกำหนดการฉีดวัคซีน Bexsero ออกไปในผู้ที่กำลังมีไข้สูงรุนแรงเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ไม่จำเป็นต้องเลื่อนการฉีดวัคซีนหากเป็นการติดเชื้อไม่รุนแรง เช่น หวัด

ห้ามฉีดวัคซีนเข้าหลอดเลือด เข้าชั้นใต้ผิวหนัง หรือเข้าชั้นผิวหนัง

เช่นเดียวกับการฉีดวัคซีนทุกชนิด ควรเตรียมการรักษาและการดูแลที่เหมาะสมไว้ให้พร้อมเสมอสำหรับกรณีที่เกิดการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic event) ภายหลังจากฉีดวัคซีน

ปฏิกิริยาที่เกิดจากความวิตกกังวล ได้แก่ เป็นลมหมดสติ (vasovagal reactions) หายใจเกิน (hyperventilation) หรือปฏิกิริยาที่มีสาเหตุจากความเครียด อาจเกิดขึ้นได้ขณะฉีดวัคซีน ซึ่งเป็นผลมาจากการตอบสนองของจิตใจต่อการกลัวเข็มฉีดยา (โปรดดูหัวข้อ “4.8 อาการไม่พึงประสงค์”) ดังนั้น ต้องเตรียมสถานที่สำหรับการฉีดวัคซีนโดยระมัดระวังไม่ให้เกิดการบาดเจ็บจากการเป็นลม

เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดอื่น ๆ ผู้ที่ได้รับวัคซีน Bexsero อาจไม่ใช่ทุกรายที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในระดับที่สามารถป้องกันโรคนี้ได้

Bexsero ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ *Meningococcus* group B ได้ครบทุกสายพันธุ์ (โปรดดูหัวข้อ “5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”)

เช่นเดียวกับวัคซีนหลายชนิด บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักว่าในทารกและเด็ก (อายุต่ำกว่า 2 ปี) อาจมีไข้หลังจากฉีดวัคซีน การให้ยาลดไข้เพื่อป้องกันเมื่อฉีดวัคซีนและหลังจากเพิ่งฉีดวัคซีน สามารถช่วยลดการเกิดและลดความรุนแรงของอาการไข้หลังจากฉีดวัคซีนได้ โดยควรให้ยาลดไข้สำหรับทารกและเด็ก (อายุต่ำกว่า 2 ปี) ตามคำแนะนำของแต่ละประเทศ

ผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ความผิดปกติทางพันธุกรรม หรือสาเหตุอื่น ๆ อาจมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจากการกระตุ้นด้วยวัคซีนลดลง

มีข้อมูลแสดงถึงการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในผู้ที่มีภาวะ complement deficiency ไม่มีม้าม หรือม้ามทำงานผิดปกติ (โปรดดูหัวข้อ “การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน”)

ผู้ที่ได้รับยายับยั้งการกระตุ้น terminal complement (เช่น eculizumab) จะยังคงมีความเสี่ยงมากกว่าปกติที่อาจเกิดโรคที่รุนแรงจากเชื้อ *Neisseria meningitidis* group B แม้ว่าจะได้รับวัคซีน Bexsero ไปแล้ว

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน Bexsero ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี

ยังมีข้อมูลจำกัดในผู้ที่มีภาวะป่วยเรื้อรัง

ควรประเมินถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะหยุดหายใจและความจำเป็นต้องมีการตรวจติดตามการหายใจเป็นเวลา 48-72 ชั่วโมงเมื่อฉีดวัคซีนเพื่อกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันชุดแรกให้แก่ทารกที่คลอดก่อนกำหนดมาก (คลอดที่อายุครรภ์ ≤ 28 สัปดาห์) โดยเฉพาะหากทารกที่มีประวัติระบบทางเดินหายใจยังไม่สมบูรณ์ เนื่องจากวัคซีนยังมีประโยชน์สูงต่อทารกกลุ่มนี้ จึงไม่ควรระงับหรือเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไป

มีการใช้ kanamycin ในกระบวนการผลิตขั้นต้น และถูกกำจัดออกในขั้นตอนการผลิตช่วงหลัง หากยังมี kanamycin เหลืออยู่ในวัคซีนเมื่อเสร็จสิ้นการผลิต จะอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 0.01 ไมโครกรัมต่อโดส ยังไม่มีข้อมูล ด้านความปลอดภัยของการใช้วัคซีน Bexsero ในผู้ที่ไวต่อ kanamycin

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆหรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

การใช้ร่วมกับวัคซีนอื่น

สามารถให้วัคซีน Bexsero ร่วมกับวัคซีนที่มีแอนติเจนดังต่อไปนี้ ไม่ว่าจะเป็นวัคซีน monovalent หรือวัคซีนรวม ได้แก่: คอตีบ บาดทะยัก ไอกรนชนิดไรโซล *Haemophilus influenzae* type b โปลิโอชนิดเชื้อตาย ไวรัสตับอักเสบบี วัคซีนชนิดคอนจูเกตป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอกคัส 7 serotypes หัด คางทูม หัดเยอรมัน อีสุกอีใส และวัคซีนชนิดคอนจูเกตป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่น group A, C, W, Y

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าการให้วัคซีนพื้นฐานร่วมกับ Bexsero ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนพื้นฐานที่ให้ร่วมกัน โดยมีผลจากการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อวัคซีนชนิดเชื้อตายป้องกันโปลิโอ type 2 และวัคซีนชนิดคอนจูเกตป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอกคัส serotype 6B แต่ข้อมูลเหล่านี้ไม่ได้แสดงถึงการบกพร่องอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การให้วัคซีน Bexsero ไม่มีผลกระทบต่อความปลอดภัยต่อวัคซีนอื่น ๆ ที่ให้ร่วม ยกเว้นพบอาการไข้อย่างน้อยในบริเวณที่ฉีด การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม การรับประทานอาหาร และอาการหงุดหงิด การให้ยาพาราเซตามอลเพื่อป้องกัน สามารถช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของไข้โดยไม่กระทบต่อการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีน Bexsero หรือวัคซีนพื้นฐาน ยังไม่มีการศึกษาผลของยาลดไข้อื่น ๆ ต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน นอกเหนือจากยาพาราเซตามอล

ยังไม่มีการศึกษาการให้ Bexsero ร่วมกับวัคซีนอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้น

ยังไม่มีการศึกษาการให้วัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ ร่วมกับวัคซีน Bexsero ดังนั้น จึงไม่แนะนำการให้วัคซีนทั้งสองร่วมกัน

หากฉีดวัคซีน Bexsero พร้อมกับวัคซีนชนิดอื่น ต้องแยกฉีดวัคซีนที่ตำแหน่งต่างกันเสมอ (โปรดดูหัวข้อ “วิธีการใช้ยา”)

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์

การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าวัคซีน ไม่มีผลกระทบต่อผลต่อการเจริญพันธุ์ของสัตว์เพศเมีย

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและพัฒนาการของตัวอ่อนในกระต่าย โดยฉีดวัคซีน Bexsero เข้ากล้ามเนื้อ ที่ 35, 21 และ 7 วันก่อนการจับคู่ผสมพันธุ์ และในช่วงตั้งท้องที่ 7 และ 20 วัน พบว่าวัคซีน Bexsero ไม่มีผลต่อการจับคู่ผสมพันธุ์หรือการเจริญพันธุ์ของกระต่ายเพศเมีย แต่ยังไม่มีการประเมินผลต่อการเจริญพันธุ์ในสัตว์เพศผู้

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ยังมีข้อมูลทางคลินิกไม่เพียงพอสำหรับการใช้วัคซีนนี้ในสตรีตั้งครรภ์

ยังไม่ทราบความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับสตรีตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม ไม่ควรระงับการฉีดวัคซีนหากมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคไขก้างหลังแน่นอนอย่างชัดเจน

จากการศึกษาในกระต่ายเพศเมียที่ได้รับวัคซีน Bexsero ขนาดประมาณ 10 เท่า ของวัคซีนขนาดที่ให้ในมนุษย์ โดยคำนวณตามน้ำหนักตัว ไม่พบว่ามีหลักฐานของความเป็นพิษต่อแม่หรือตัวอ่อนในท้อง และไม่มีผลต่อการตั้งท้อง พฤติกรรมของแม่ การเจริญพันธุ์ของเพศเมีย หรือพัฒนาการของลูกอ่อนหลังคลอด

การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัคซีนต่อสตรีระหว่างให้นมบุตรและบุตรที่ได้รับน้ำนมมารดา ดังนั้น จะต้องพิจารณาประโยชน์ต่อความเสี่ยงก่อนตัดสินใจให้วัคซีนแก่สตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในแม่กระต่ายที่ได้รับวัคซีนหรือในลูกกระต่ายเมื่อติดตามจนถึงการให้นมวันที่ 29 Bexsero สามารถสร้างภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองตัวแม่ที่ได้รับวัคซีนตั้งแต่อ่อนในนมลูก และสามารถตรวจพบแอนติบอดีได้ในสัตว์ตัวลูก แต่ไม่สามารถตรวจพบแอนติบอดีในน้ำนม

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับปัสสาวะและทำงานกับเครื่องจักร

Bexsero ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับปัสสาวะและการทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ตาม ผลบางอย่างดังแสดงในหัวข้อ “4.8 อาการไม่พึงประสงค์” อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับปัสสาวะหรือการทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

มีการประเมินความปลอดภัยของวัคซีน Bexsero ใน 13 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ 9 การศึกษา ในอาสาสมัครทั้งหมด 7,802 ราย (อายุตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป) ซึ่งได้รับวัคซีน Bexsero อย่างน้อย 1 เข็ม และการศึกษาหลังจากนั้นในอาสาสมัครผู้ใหญ่ 974 ราย อาสาสมัครทั้งหมดที่ได้รับวัคซีน Bexsero เป็นทารกและเด็กเล็ก (อายุน้อยกว่า 2 ปี) จำนวน 5,849 ราย ที่เป็นเด็กโต (อายุ 2 - 10 ปี) จำนวน 250 ราย และเป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ จำนวน 2,677 ราย อาสาสมัครทารกที่ได้รับวัคซีน Bexsero ชุดแรก จำนวน 3,285 รายได้รับเข็มกระตุ้นในขวบปีที่สอง และมีการประเมินเพิ่มเติมจากการศึกษาหลังจากนั้นในทารกและเด็กเล็ก (อายุน้อยกว่า 2 ปี) จำนวน 988 ราย และเด็ก (อายุ 2 - 10 ปี) จำนวน 801 รายที่ได้รับ Bexsero

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในทารกและเด็กเล็ก (อายุน้อยกว่า 2 ปี) อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่และอาการไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ กัดเจ็บและแดงบริเวณที่ฉีดวัคซีน มีไข้ และอาการหงุดหงิด

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในทารกซึ่งได้รับวัคซีนที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน มีรายงานเป็นไข้ ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) 69% ถึง 79% เมื่อนัดวัคซีน Bexsero ร่วมกับวัคซีนพื้นฐาน (ที่มีแอนติเจนต่อไปนี้: วัคซีนชนิดคอนจูเกตป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอกคัส 7 serotype คอตีบ บาดทะยัก ไอกรนแบบไร้เซลล์ ไวรัสตับอักเสบบี โปลิโอชนิดเชื้อตาย และ *Haemophilus influenzae* type b) เปรียบเทียบกับ 44% ถึง 59% เมื่อนัดเฉพาะวัคซีนพื้นฐาน มีรายงานอัตราการไข้ยาลดไข้ที่สูงขึ้นเช่นกันในทารกที่ได้รับวัคซีน Bexsero ร่วมกับวัคซีนพื้นฐาน ในกรณีที่ฉีดวัคซีน Bexsero เพียงตัวเดียวพบว่าความถี่ของการเกิดอาการไข้ใกล้เคียงกับการฉีดวัคซีนพื้นฐานสำหรับทารกซึ่งพบในการศึกษาวิจัยทางคลินิก โดยทั่วไปอาการไขที่เกิดขึ้นจะเป็นไปในรูปแบบที่คาดการณ์ได้ ซึ่งส่วนใหญ่ไข้จะลดลงในวันหลังจากวันที่ฉีดวัคซีน

ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่และอาการไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ เจ็บบริเวณที่ฉีด เมื่อยตามร่างกาย และปวดศีรษะ

ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์หรือความรุนแรงของอาการข้างเคียงเพิ่มขึ้นในการฉีดวัคซีนในเข็มถัดไป

อาการไม่พึงประสงค์ (หลังจากฉีดวัคซีนเพื่อกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันครั้งแรก หรือฉีดเข็มกระตุ้น) ที่ถูกพิจารณาว่าอย่างน้อยที่สุดมีความเป็นไปได้ที่จะเกี่ยวข้องกับการได้รับวัคซีน ถูกจำแนกตามความถี่ ดังนี้

พบบ่อยมาก	$\geq 1/10$
พบบ่อย	$\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$
พบน้อย	$\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$
พบน้อย	$\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
พบน้อยมาก	$< 1/10,000$

ในแต่ละกลุ่มความถี่ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกแสดงเรียงลำดับตามความร้ายแรงจากมากไปน้อย

ทารกและเด็ก (อายุไม่เกิน 10 ปี)

ความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

พบบ่อยมาก: ความผิดปกติเกี่ยวกับการรับประทานอาหาร

ความผิดปกติของระบบประสาท

พบบ่อยมาก: ง่วงซึม ร้องไห้ผิดปกติ ปวดศีรษะ

พบน้อย: อาการชัก (รวมถึงอาการชักจากไข้)

ความผิดปกติของหลอดเลือด

พบน้อย: ผิวหนังซีดขาว (พบน้อยในกรณีหลังฉีดเข็มกระตุ้น)

พบน้อย: Kawasaki syndrome

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

พบบ่อยมาก: ท้องเสีย อาเจียน (พบน้อยในกรณีหลังฉีดเข็มกระตุ้น)

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบบ่อยมาก: ผื่น (ในเด็กอายุ 12 - 23 เดือน) (พบน้อยในกรณีหลังฉีดเข็มกระตุ้น)

พบบ่อย: ผื่น (ทารกและเด็กที่มีอายุ 2 - 10 ปี)

พบน้อย: ผิวหนังอักเสบ (eczema)

พบน้อย: ลมพิษ

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อยมาก: ปวดข้อ

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีดยา

พบบ่อยมาก: ไข้ ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) กดเจ็บในบริเวณที่ฉีด (รวมถึง ปวดในบริเวณที่ฉีดวัคซีนอย่างรุนแรง โดย
ประเมินจากการร้องไห้เมื่อขยับแขนขาข้างที่ฉีดวัคซีน) บริเวณที่ฉีดวัคซีนมีอาการบวม แดง
เป็นก้อนแข็ง อาการหงุดหงิด

พบไม่บ่อย: ไข้ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

วัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 11 ปีขึ้นไป) และผู้ใหญ่

ความผิดปกติของระบบประสาท

พบบ่อยมาก: ปวดศีรษะ

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

พบบ่อยมาก: คลื่นไส้

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อยมาก: ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีด

พบบ่อยมาก: ปวดบริเวณที่ฉีด (รวมถึง อาการปวดบริเวณที่ฉีดอย่างรุนแรง โดยประเมินจากการไม่สามารถ
ทำกิจกรรมประจำวันได้ตามปกติ) บริเวณที่ฉีดวัคซีนมีอาการบวม แดง เป็นก้อนแข็ง เมื่อตาม
ร่างกาย

ข้อมูลหลังการวางจำหน่าย

นอกเหนือจากรายงานจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกแล้ว ยังมีรายงานโดยสมัครใจเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการ
ฉีดวัคซีน Bexsero จากทั่วโลก ตั้งแต่เริ่มวางจำหน่าย ซึ่งแสดงไว้ด้านล่าง เนื่องจากอาการเหล่านี้มาจากการ
รายงานโดยสมัครใจจากประชากรที่ไม่ทราบจำนวนที่แน่ชัด จึงไม่สามารถที่จะประมาณความถี่ของการเกิด
อาการเหล่านี้ได้อย่างน่าเชื่อถือ

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

ต่อมน้ำเหลืองโต

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

ปฏิกิริยาการแพ้ (รวมถึง anaphylactic reactions)

ความผิดปกติของระบบประสาท

ภาวะตัวอ่อนปากเปือกและไม่ตอบสนอง (hypotonic hyporesponsive episode) เป็นลมหมดสติ หรือ vasovagal reactions ต่อการฉีดวัคซีน

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

ผื่น (วัยรุ่นอายุตั้งแต่ 11 ปีขึ้นไปและผู้ใหญ่)

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีด

ไข้ (วัยรุ่นอายุตั้งแต่ 11 ปีขึ้นไปและผู้ใหญ่) ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด (รวมถึง อาการบวมที่แขน/ขาข้างที่ฉีดวัคซีน เป็นบริเวณกว้าง ตุ่มพองบริเวณที่ฉีดหรือรอบ ๆ บริเวณที่ฉีด และมีก้อนแข็งบริเวณที่ฉีด ซึ่งอาจเป็นอยู่นานกว่า 1 เดือน)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลจากประสบการณ์การฉีดวัคซีนเกินขนาดยังมีจำกัด ในกรณีที่ฉีดวัคซีนเกินขนาด แนะนำให้ตรวจสอบการทำงานของระบบที่สำคัญของร่างกาย และให้การรักษตามอาการเท่าที่สามารถทำได้

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชบำบัด: วัคซีนป้องกันโรคไขกัฟหลังแอ่น ATC code: J07AH09

กลไกการออกฤทธิ์

การกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีน Bexsero มีจุดมุ่งหมายเพื่อกระตุ้นการสร้าง bactericidal antibodies (แอนติบอดีสำหรับฆ่าเชื้อแบคทีเรีย) ซึ่งตอบสนองต่อแอนติเจนในวัคซีน ได้แก่ NHBA, NadA, fHbp และ PorA P1.4 (มีคุณสมบัติในการเป็นแอนติเจนสูง อยู่ใน OMV component) และคาดว่าจะสามารถป้องกันโรคไขกัฟหลังแอ่น (Invasive Meningococcal Disease, IMD) เนื่องจากแอนติเจนเหล่านี้มีการแสดงออกต่างกันในสายพันธุ์ที่แตกต่างกัน เชื้อ meningococcus ที่มีแอนติเจนเหล่านี้ในระดับสูงมากพอจะถูกฆ่าโดยภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นจากวัคซีน ดังนั้น จึงมีการพัฒนา Meningococcal Antigen Typing System (MATS) ขึ้นเพื่อหาคุณสมบัติของแอนติเจนจากเชื้อแบคทีเรีย meningococcus group B สายพันธุ์ต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับสายพันธุ์ที่ถูกฆ่าใน serum bactericidal assay with human complement (hSBA) (การวัดการออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียในซีรัมโดยใช้ complement ของมนุษย์) และเพื่อทำนายการครอบคลุมเชื้อสายพันธุ์ต่าง ๆ ของวัคซีน

แอนติเจนที่อยู่ในวัคซีน Bexsero ถูกแสดงออกในสายพันธุ์ที่อยู่ใน meningococcus group อื่นนอกเหนือจาก group B ด้วยเช่นกัน ข้อมูลที่แสดงว่าวัคซีนสามารถป้องกันสายพันธุ์อื่นนอกเหนือจากสายพันธุ์ที่อยู่ใน group B ยังมีอยู่จำกัด และยังไม่มีการประเมินถึงความครอบคลุมสายพันธุ์อื่นดังกล่าว (กรุณา ดู “ข้อมูลจากการใช้วัคซีนในสถานการณ์จริง”)

ผลด้านเภสัชพลศาสตร์

ประสิทธิภาพทางคลินิก

ยังไม่มี การประเมินประสิทธิภาพของวัคซีน Bexsero ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก โดยประสิทธิภาพของวัคซีนได้รับการสรุปจากการตอบสนองต่อการชักนำให้สร้างแอนติบอดีที่ฆ่าเชื้อแบคทีเรียในซีรัมจากแอนติเจนแต่ละชนิดในวัคซีน (โปรดดูหัวข้อ “การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน”) ประสิทธิภาพและผลที่ได้รับจากวัคซีนจะแสดงในข้อมูลจากการใช้วัคซีนในสถานการณ์จริง

ข้อมูลจากการใช้วัคซีนในสถานการณ์จริง

ประสิทธิผลของวัคซีน

มีการศึกษาวิจัยวัคซีน Bexsero แบบมีกลุ่มควบคุมจับคู่ (matched case-control study) ในการป้องกัน IMD ซึ่งดำเนินการในประเทศโปรตุเกสระหว่างเดือนตุลาคม ค.ศ. 2014 ถึงมีนาคม ค.ศ. 2019 ในทารก เด็ก และวัยรุ่น

อายุไม่เกิน 18 ปี การศึกษาแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพที่ 79% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [Odds Ratio 0.21 (95% CI: 0.08-0.55)] ต่อ IMD ซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อ *Neisseria meningitidis* group B (MenB IMD) ในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบตามอายุโดยพิจารณาตามคำแนะนำของ Portuguese Society of Paediatrics

ผลของการฉีดวัคซีนต่ออุบัติการณ์ของโรค

ในสหราชอาณาจักร วัคซีน Bexsero ได้รับการบรรจุอยู่ในแผนเสริมสร้างภูมิคุ้มกันแห่งชาติ (national immunization program, NIP) ในเดือนกันยายน ค.ศ. 2015 โดยกำหนดให้ฉีดสองเข็มให้กับทารก (ที่อายุ 2 และ 4 เดือน) แล้วตามด้วยเข็มกระตุ้น (ที่อายุ 12 เดือน) ในการนี้ Public Health England (PHE) ได้ดำเนินการศึกษาเชิงสังเกตในระดับชาติเป็นระยะเวลา 3 ปี ครอบคลุมเด็กเกิดใหม่ทั้งหมด

หลังจากเริ่มให้วัคซีนเป็นเวลา 3 ปี พบว่าอุบัติการณ์ของ MenB IMD ลดลง 75% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [Incidence Rate Ratio (IRR) 0.25 (95% CI: 0.19-0.36)] ในกลุ่มทารกที่มีอายุถึงเกณฑ์ซึ่งสามารถได้รับวัคซีน โดยไม่คำนึงถึงสถานะการได้รับวัคซีนของทารก หรือความครอบคลุมสายพันธุ์ของเชื้อ meningococcus group B ที่ถูกคาดการณ์

นอกจากนี้ PHE ยังประมาณการผลโดยตรงของวัคซีน Bexsero ต่อเชื้อ *Neisseria meningitidis* group W IMD (MenW IMD) ในกลุ่มทารกเกิดใหม่ที่มีอายุถึงเกณฑ์ซึ่งสามารถได้รับวัคซีน Bexsero โดยในช่วง 4 ปี นับตั้งแต่เดือนกันยายน ค.ศ. 2015 ถึงเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2019 พบอุบัติการณ์ของ MenW IMD ลดลง 69% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [IRR 0.31 (95% CI 0.20-0.67)] เพิ่มเติมจากการป้องกันทางอ้อม (ภูมิคุ้มกันหมู่) จากแผนการฉีดวัคซีนป้องกัน meningococcus ACWY ให้กับกลุ่มวัยรุ่น

ในออสเตรเลียตอนใต้ มีข้อมูลผลของการฉีดวัคซีนจากการทดลองขนาดใหญ่ที่ดำเนินการระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ. 2017 ถึงมิถุนายน ค.ศ. 2019 ในกลุ่มนักเรียนระดับมัธยมปลายซึ่งมีอายุ 16-19 ปี โดยอาสาสมัครได้รับวัคซีน Bexsero 2 เข็ม ฉีดห่างกัน 1-3 เดือน พบว่าอุบัติการณ์ของ MenB IMD ลดลง 71% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 15-90) ระหว่างการสังเกตการณ์ในช่วง 2 ปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2017 ถึงมิถุนายน ค.ศ. 2019

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

ในการประเมินการตอบสนองของ bactericidal antibody ในซีรัมต่อแอนติเจนแต่ละตัวที่อยู่ในวัคซีน ซึ่งได้แก่ NadA, fHbp, NHBA และ PorA P1.4 จะใช้ชุดสายพันธุ์อ้างอิง Meningococcus group B 4 สายพันธุ์ และวัด bactericidal antibody ต่อสายพันธุ์เหล่านี้ด้วย Serum Bactericidal Assay โดยใช้ซีรัมของมนุษย์เป็นแหล่ง complement (hSBA) ยังไม่มีข้อมูลจาก vaccine schedule ทั้งหมดที่ใช้สายพันธุ์อ้างอิงสำหรับ NHBA

การศึกษาการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันครั้งแรก ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิก แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม ดำเนินการหลายศูนย์ โดยประเมินผลในทารก เด็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในทารกและเด็ก

การศึกษาในทารก โดยอาสาสมัครได้รับวัคซีน Bexsero 3 เข็ม ที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน หรือ 2, 3 และ 4 เดือน และได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นในขวบปีที่สอง หรืออย่างเร็วที่อายุ 12 เดือน มีการเก็บตัวอย่างซีรัมทั้งก่อนฉีดวัคซีน หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สาม (ตารางที่ 1) และหนึ่งเดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น (ตารางที่ 2) ในการศึกษาวิจัย ส่วนต่อขยายมีการประเมินการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันที่หนึ่งปีหลังฉีดเข็มกระตุ้น (ตารางที่ 2) และอีกหนึ่งการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ประเมินการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนสองเข็ม หรือสามเข็ม ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้นในทารกอายุ 2 - 5 เดือน นอกจากนี้ ยังมีอีกหนึ่งการศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนสองเข็มให้แก่ทารกที่มีอายุ 6 - 8 เดือนขณะเข้าสู่โครงการศึกษาวิจัย (ตารางที่ 3)

เด็กที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนจะได้รับวัคซีนสองเข็มในขวบปีที่สองเช่นกัน โดยมีการวัดการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันที่หนึ่งปีหลังจากฉีดเข็มที่สอง (ตารางที่ 3)

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในทารกอายุ 2 - 5 เดือน

การฉีดวัคซีนชุดแรกแบบสามเข็ม ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้น

ผลการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero สามเข็มที่อายุ 2, 3, 4 เดือน และ 2, 4, 6 เดือน สรุปไว้ในตารางที่ 1 จากกำหนดการให้วัคซีน Bexsero ทั้งสองแผนการฉีดพบว่าที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สาม มีการตอบสนองของ bactericidal antibody สูงต่อแอนติเจน fHbp, NadA, และ PorA P1.4 ของเชื้อ *Meningococcus* สายพันธุ์อ้างอิง ส่วน bactericidal response ต่อแอนติเจน NHBA ในทารกที่ได้รับวัคซีนตามแผนการฉีดที่อายุ 2, 4, 6 เดือน อยู่ในระดับสูงเช่นกัน แต่ดูเหมือนว่าแอนติเจนนี้จะกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้น้อยกว่าในแผนการฉีดที่อายุ 2, 3, 4 เดือน ยังไม่ทราบผลทางคลินิกที่จะเกิดขึ้นตามมาจากการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ลดลงของแอนติเจน NHBA จากแผนการฉีดวัคซีนรูปแบบนี้

ตารางที่ 1 การตอบสนอง bactericidal antibody ในซีรัม ที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero เข็มที่สาม โดยมีกำหนดการฉีดวัคซีนที่อายุ 2, 3, 4 เดือน หรือ 2, 4, 6 เดือน

แอนติเจน		การศึกษา V72P13 2, 4, 6 เดือน	การศึกษา V72P12 2, 3, 4 เดือน	การศึกษา V72P16 2, 3, 4 เดือน
fHbp	% seropositive* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositive (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositive (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9.14-12)	10 (8.59-12)
NHBA	% seropositive (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (95% CI)	16 (13-21)	3.24 (2.49-4.21)	3.29 (1.85-5.83)

* % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq 1:5$

** GMT = ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titre)

ข้อมูลเกี่ยวกับการคงอยู่ของ bactericidal antibody ที่ 8 เดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero ที่อายุ 2, 3 และ 4 เดือน และที่ 6 เดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero ที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน (ก่อนฉีดเข็มกระตุ้น) และข้อมูลจากการฉีดเข็มกระตุ้นหลังฉีดวัคซีน Bexsero เข็มที่สี่ ที่อายุ 12 เดือน สรุปไว้ในตารางที่ 2 การคงอยู่ของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่หนึ่งปีหลังฉีดเข็มกระตุ้นแสดงไว้ในตารางที่ 2 เช่นกัน

ตารางที่ 2 การตอบสนอง bactericidal antibody ในซีรัมหลังฉีดเข็มกระตุ้นที่อายุ 12 เดือน หลังการฉีดวัคซีนชุดแรกที่อายุ 2, 3 และ 4 เดือน หรือ 2, 4 และ 6 เดือน และการคงอยู่ของ bactericidal antibody ที่หนึ่งปีหลังฉีดเข็มกระตุ้น

แอนติเจน		2, 3, 4, 12 เดือน	2, 4, 6, 12 เดือน
fHbp	ก่อนฉีดเข็มกระตุ้น*	N=81	N=426
	% seropositive** (95% CI)	58% (47-69)	82% (78-85)
	hSBA GMT*** (95% CI)	5.79 (4.54-7.39)	10 (9.55-12)
	1 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น	N=83	N=422
	% seropositive (95% CI)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	135 (108-170)	128 (118-139)
NadA	12 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น		N=299
	% seropositive (95% CI)	-	62% (56-67)
	hSBA GMT (95% CI)		6.5 (5.63-7.5)
	ก่อนฉีดเข็มกระตุ้น	N=79	N=423
	% seropositive (95% CI)	97% (91-100)	99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	63 (49-83)	81 (74-89)
PorA P1.4	1 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น	N=84	N=421
	% seropositive (95% CI)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)
	12 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น		N=298
	% seropositive (95% CI)	-	97% (95-99)
	hSBA GMT (95% CI)		81 (71-94)
PorA P1.4	ก่อนฉีดเข็มกระตุ้น	N=83	N=426
	% seropositive (95% CI)	19% (11-29)	22% (18-26)
	hSBA GMT (95% CI)	1.61 (1.32-1.96)	2.14 (1.94-2.36)
	1 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น	N=86	N=424
	% seropositive (95% CI)	97% (90-99)	95% (93-97)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (36-62)	35 (31-39)
PorA P1.4	12 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น		N=300
	% seropositive (95% CI)	-	17% (13-22)
	hSBA GMT (95% CI)		1.91 (1.7-2.15)

แอนติเจน		2, 3, 4, 12 เดือน	2, 4, 6, 12 เดือน
NHBA	ก่อนฉีดเข็มกระตุ้น	N=69	N=100
	% seropositive (95% CI)	25% (15-36)	61% (51-71)
	hSBA GMT (95% CI)	2.36 (1.75-3.18)	8.4 (6.4-11)
	1 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น	N=67	N=100
	% seropositive (95% CI)	76% (64-86)	98% (93-100)
	hSBA GMT (95% CI)	12 (8.52-17)	42 (36-50)
	12 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น		N=291
	% seropositive (95% CI)	-	36% (31-42)
	hSBA GMT (95% CI)		3.35 (2.88-3.9)

* ณ จุดเวลาก่อนฉีดเข็มกระตุ้น แสดงถึงการคงอยู่ของ bactericidal antibody ที่ 8 เดือนหลังการฉีดวัคซีน Bexsero ที่อายุ 2, 3 และ 4 เดือน และที่ 6 เดือนหลังการฉีดวัคซีน Bexsero ที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน

** % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq$ 1:5

*** GMT = ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titre)

การฉีดวัคซีนชุดแรกสองเข็ม ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้น

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 เพิ่มเติมโดยประเมินผลการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีน Bexsero สองเข็ม (ที่อายุ 3 เดือนครึ่ง และ 5 เดือน) หรือ สามเข็ม (ที่อายุ 2 เดือนครึ่ง, 3 เดือนครึ่ง และ 5 เดือน) ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้น พบว่าที่หนึ่งเดือนหลังฉีดเข็มที่สอง ร้อยละของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกัน (คือ มี hSBA อย่างน้อย 1:4) อยู่ในช่วง 44% ถึง 100% และที่หนึ่งเดือนหลังฉีดเข็มที่สาม ร้อยละของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันอยู่ในช่วง 55% ถึง 100% สำหรับที่หนึ่งเดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้นซึ่งห่างจากเข็มสุดท้าย 6 เดือน พบว่าร้อยละของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันอยู่ในช่วง 87% ถึง 100% สำหรับผู้ที่ได้รับวัคซีนชุดแรกแบบสองเข็ม และอยู่ในช่วง 83% ถึง 100% สำหรับผู้ที่ได้รับวัคซีนชุดแรกแบบสามเข็ม

ในการศึกษาวิจัยส่วนขยายมีการประเมินการคงอยู่ของแอนติบอดีในเด็กอายุ 3-4 ปี ร้อยละของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันที่ 2-3 ปี หลังจากฉีดวัคซีน Bexsero 2 เข็ม ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้น (อยู่ในช่วง 35% ถึง 91%) ไม่แตกต่างกับการฉีด 3 เข็ม ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้น (อยู่ในช่วง 36% ถึง 84%) ในการศึกษาเดียวกัน การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนเพิ่มเติมที่ 2-3 ปี หลังฉีดเข็มกระตุ้น แสดงให้เห็นถึงการมีความจำได้ของภูมิคุ้มกัน (immunological memory) ดังจะเห็นได้จากการตอบสนองของแอนติบอดีระดับสูงต่อแอนติเจนทุกชนิดในวัคซีน Bexsero ตั้งแต่ 81% ถึง 100% และ 70% ถึง 99% ตามลำดับ ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลจากการฉีดวัคซีน Bexsero ชุดแรกแบบสองเข็ม และแบบสามเข็ม ตามด้วยการฉีดเข็มกระตุ้นให้กับทารก

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในทารก 6 - 11 เดือน และเด็กอายุ 12 -23 เดือน

มีหลักฐานจากสองการศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในเด็กอายุ 6 - 23 เดือนที่ได้รับวัคซีนสองเข็มโดยฉีดห่างกันสองเดือน ซึ่งแสดงผลสรุปไว้ในตารางที่ 3 โดยพบว่า seroresponse rate และ hSBA GMTs ต่อแอนติเจนแต่ละชนิดในวัคซีนอยู่ในระดับสูงและใกล้เคียงกันหลังได้รับวัคซีนชุดแบบสองเข็มในทารกที่อายุ 6-8 เดือนและในเด็กที่อายุ 13-15 เดือน ข้อมูลเกี่ยวกับการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันที่หนึ่งปีหลังฉีดวัคซีนสองเข็มที่อายุ 13 และ 15 เดือน สรุปไว้ในตารางที่ 3 เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 3 การตอบสนองของ bactericidal antibody ในซีรัม หลังฉีดวัคซีน Bexsero ที่อายุ 6 และ 8 เดือน หรือที่อายุ 13 และ 15 เดือน และการคงอยู่ของ bactericidal antibody ที่หนึ่งปีหลังฉีดวัคซีนสองเข็มที่อายุ 13 และ 15 เดือน

แอนติเจน		ช่วงอายุ	
		อายุ 6 - 11 เดือน	อายุ 12 - 23 เดือน
		อายุที่ฉีดวัคซีน	
		6, 8 เดือน	13, 15 เดือน
fHbp	<u>1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>	N=23	N=163
	% seropositive* (95% CI)	100% (85-100)	100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	250 (173-361)	271 (237-310)
	<u>12 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>		N=68
	% seropositive (95% CI)	-	74% (61-83)
	hSBA GMT (95% CI)		14 (9.4-20)
NadA	<u>1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>	N=23	N=164
	% seropositive (95% CI)	100% (85-100)	100% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	534 (395-721)	599 (520-690)
	<u>12 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>		N=68
	% seropositive (95% CI)	-	97% (90-100)
	hSBA GMT (95% CI)		70 (47-104)

PorA P1.4	<u>1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>	N=22	N=164
	% seropositive (95% CI)	95% (77-100)	100% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	27 (21-36)	43 (38-49)
	<u>12 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>		N=68
	% seropositive (95% CI)	-	18% (9-29)
	hSBA GMT (95% CI)		1.65 (1.2-2.28)
NHBA	<u>1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>		N=46
	% seropositive (95% CI)	-	63% (48-77)
	hSBA GMT (95% CI)		11 (7.07-16)
	<u>12 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2</u>		N=65
	% seropositive (95% CI)	-	38% (27-51)
	hSBA GMT (95% CI)		3.7 (2.15-6.35)

* % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq 1:4$ (ในช่วงอายุ 6 -11 เดือน) และมีระดับ hSBA $\geq 1:5$ (ในช่วงอายุ 12-23 เดือน)

** GMT = ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titre)

Seroresponse rate (อัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน) อยู่ที่ 98% ถึง 100% ต่อทุกสายพันธุ์ หลังฉีดเข็มกระตุ้นที่ประมาณหนึ่งปีภายหลังการฉีดวัคซีนสองเข็มที่อายุ 13 และ 15 เดือน

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในเด็กอายุ 2 -10 ปี

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกเบื้องต้นระยะที่ 3 และการศึกษาวิจัยส่วนขยาย มีการประเมินการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีน Bexsero สองเข็ม ห่างกันหนึ่งเดือน หรือ สองเดือน ในเด็กอายุ 2- 10 ปี โดยสรุปผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นในอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน Bexsero สองเข็ม ห่างกันสองเดือน แสดงไว้ในตารางที่ 4 โดยเด็กที่ได้รับวัคซีนตามกำหนดการแบบสองเข็ม มี seroresponse rate และ hSBA GMTs ต่อแอนติเจนแต่ละชนิดในวัคซีนอยู่ในระดับสูง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การตอบสนองของ bactericidal antibody ในซีรัมที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero เข็มที่สองแก่เด็ก อายุ 2-10 ปี โดยใช้กำหนดการฉีดที่ 0, 2 เดือน

แอนติเจน		อายุ 2 - 5 ปี	อายุ 6 - 10 ปี
fHbp	% seropositive* (95% CI)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositive (95% CI)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositive (95% CI)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositive (95% CI)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (95% CI)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq$ 1:4 (ต่อแอนติเจน fHbp, NadA, PorA P1.4 ของสายพันธุ์อ้างอิง) และมีระดับ hSBA $\geq$ 1:5 (ต่อแอนติเจน NHBA ของสายพันธุ์อ้างอิง)

** GMT = ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titre)

ในการศึกษาส่วนขยาย ซึ่งให้วัคซีน Bexsero สองเข็ม ห่างกันหนึ่งเดือนแก่เด็กที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีน พบว่าที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สอง อาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันมีสัดส่วนเป็นเปอร์เซ็นต์ที่สูง นอกจากนี้ ยังมีการประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในช่วงแรกหลังฉีดวัคซีนเข็มแรก โดยพบร้อยละของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์ต่าง ๆ (คือ มีระดับ hSBA อย่างน้อย 1:4) ที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มแรกอยู่ในช่วงตั้งแต่ 46% ถึง 95% และที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สองอยู่ในช่วงตั้งแต่ 69% ถึง 100%

การศึกษานี้ยังได้ประเมินการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันและการตอบสนองต่อการฉีดเข็มกระตุ้นในเด็กที่ได้รับวัคซีนชุดแรกสองเข็มในช่วงอายุ 2-5 ปี หรือ 6-10 ปี พบว่าหลังจาก 24-36 เดือน ร้อยละของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกัน (คือ มีระดับ hSBA อย่างน้อย 1:4) ต่อสายพันธุ์ต่าง ๆ มีสัดส่วนลดลง โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 21% ถึง 74% ในเด็กอายุ 4-7 ปี และอยู่ในช่วงตั้งแต่ 47% ถึง 86% ในเด็กอายุ 8-12 ปี การตอบสนองต่อการฉีดเข็มกระตุ้นที่ 24-36 เดือนหลังฉีดวัคซีนชุดแรกแสดงให้เห็นถึงการมีความจำได้ของภูมิคุ้มกัน เนื่องจากร้อยละของอาสาสมัครที่มี

ภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์ต่าง ๆ อยู่ในช่วงตั้งแต่ 93% ถึง 100% ในเด็กอายุ 4-7 ปี และอยู่ในช่วงตั้งแต่ 96% ถึง 100% ในเด็กอายุ 8-12 ปี

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในวัยรุ่น (ตั้งแต่ 11 ปี) และผู้ใหญ่

ข้อมูลของวัยรุ่นที่ได้รับวัคซีน Bexsero สองเข็ม ห่างกันหนึ่งเดือน สองเดือน หรือหกเดือน สรุปไว้ในตารางที่ 5 และ 6 โดยเพียงหนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มแรก ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq 1:4$ อยู่ในช่วงตั้งแต่ 90% ถึง 97% (ตารางที่ 5)

สำหรับการศึกษาวิจัยในผู้ใหญ่ มีข้อมูลหลังการฉีดวัคซีน Bexsero สองเข็ม โดยมีระยะห่างระหว่างเข็มหนึ่งเดือน หรือสองเดือน (ตารางที่ 7)

การให้วัคซีนโดยกำหนดการฉีดแบบสองเข็ม ห่างกันหนึ่งเดือน หรือสองเดือน ทั้งในผู้ใหญ่และวัยรุ่นให้ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่คล้ายคลึงกัน นอกจากนี้ ยังพบการตอบสนองที่คล้ายคลึงกันในวัยรุ่นที่ได้รับวัคซีน Bexsero สองเข็ม ห่างกันหกเดือน

ตารางที่ 5 การตอบสนองของ bactericidal antibody ในซีรัมของวัยรุ่นที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero หนึ่งเข็ม และสองเข็ม โดยมีการกำหนดระยะห่างระหว่างสองเข็มที่แตกต่างกัน และการคงอยู่ของ bactericidal antibody ที่ 18- 23 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สอง

แอนติเจน		0, 1 เดือน	0, 2 เดือน	0, 6 เดือน
fHbp	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 1	N=677	N=342	N=112
	% seropositive* (95% CI)	94% (92-96)	92% (88-94)	92% (85-96)
	hSBA GMT** (95% CI)	60 (53-69)	52 (43-63)	46 (33-63)
	1 เดือนหลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2	N=638	N=319	N=86
	% seropositive (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=102	N=106	N=49
	% seropositive (95% CI)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	hSBA GMT (95% CI)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 1	N=677	N=342	N=111
	% seropositive (95% CI)	97% (95-98)	96% (94-98)	97% (92-99)
	hSBA GMT (95% CI)	73 (64-82)	69 (58-82)	81 (61-109)
	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=639	N=320	N=86
	% seropositive (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=102	N=106	N=49
	% seropositive (95% CI)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	hSBA GMT (95% CI)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)

แอนติเจน		0, 1 เดือน	0, 2 เดือน	0, 6 เดือน
PorA P1.4	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 1	N=677	N=342	N=111
	% seropositive (95% CI)	94% (92-96)	92% (88-94)	90% (83-95)
	hSBA GMT (95% CI)	49 (43-55)	40 (33-47)	42 (31-56)
	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=639	N=319	N=86
	% seropositive (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=102	N=106	N=49
	% seropositive (95% CI)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	hSBA GMT (95% CI)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=46	N=46	-
	% seropositive (95% CI)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq$ 1:4

** GMT = ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titre)

จากการศึกษาในวัยรุ่น การตอบสนองที่แสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียหลังการฉีดวัคซีน Bexsero สองเข็มถูกแบ่งย่อยตามระดับของ hSBA ก่อนได้รับวัคซีน (baseline) ออกเป็น น้อยกว่า 1:4 หรือ เท่ากับหรือมากกว่า 1:4 โดยในตารางที่ 6 ได้สรุปข้อมูลอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (seroresponse rate) และร้อยละของอาสาสมัครที่มี hSBA titre เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 4 เท่าจาก baseline จนถึงที่หนึ่งเดือนหลังจากฉีด Bexsero เข็มที่สอง พบว่าหลังฉีดวัคซีน Bexsero สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี seropositive และมี hSBA titre เพิ่มขึ้น 4 เท่ามีร้อยละที่สูง โดยไม่ขึ้นกับระดับ hSBA ก่อนได้รับวัคซีน

ตารางที่ 6 ร้อยละของวัยรุ่นที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (seroresponse) และมี bactericidal titre เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 4 เท่า ที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีน Bexsero หนึ่งเข็ม และสองเข็ม โดยมีการกำหนดระยะห่างระหว่างสองเข็มที่แตกต่างกัน - แบ่งย่อยตามระดับ titre ก่อนฉีดวัคซีน

แอนติเจน			0, 1 เดือน	0, 2 เดือน	0, 6 เดือน
fHbp	% seropositive* หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 1 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=388 90% (87-93)	N=193 86% (80-91)	N=65 86% (75-93)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=289 100% (98-100)	N=149 99% (95-100)	N=47 100% (92-100)
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 1 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=388 87% (84-91)	N=193 84% (78-89)	N=65 86% (75-93)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=289 71% (65-76)	N=149 68% (60-75)	N=47 62% (46-75)
	% seropositive หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)

NadA	% seropositive หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 1 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=454 95% (93-97)	N=223 96% (92-98)	N=79 96% (89-99)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=223 100% (98-100)	N=119 98% (94-100)	N=32 100% (89-100)
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 1 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=454 94% (92-96)	N=223 95% (91-98)	N=79 96% (89-99)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=223 74% (67-79)	N=119 72% (63-80)	N=32 69% (50-84)
	% seropositive หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositive หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 1 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 87% (82-91)	N=75 85% (75-92)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 1 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 85% (80-90)	N=75 85% (75-92)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=226 64% (57-70)	N=123 55% (46-64)	N=36 64% (46-79)
	% seropositive หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)

NHBA	% seropositive หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% ผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน เพิ่มขึ้น 4 เท่า หลังฉีดวัคซีน เข็มที่ 2 (95% CI)	Titre ก่อนฉีด วัคซีน <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titre ก่อนฉีด วัคซีน ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA ≥ 1:4

ข้อมูลการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันสำหรับการศึกษาในวัยรุ่นได้มาจากการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ส่วนขยาย โดยที่ประมาณ 7.5 ปีหลังฉีดวัคซีนชุดแรกแบบสองเข็ม ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA ≥ 1:4 ลดลง โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 29% ถึง 84% แตกต่างกันไปตามสายพันธุ์ การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นที่ 7.5 ปีหลังฉีดวัคซีนชุดแรก แสดงให้เห็นถึงการมีความจำได้ของภูมิคุ้มกัน เนื่องจากร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA ≥ 1:4 อยู่ในช่วงตั้งแต่ 93% ถึง 100% แตกต่างกันไปตามสายพันธุ์

การศึกษาวิจัยเดียวกันนี้ยังได้ประเมินข้อมูลการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันจากการศึกษาวิจัยเบื้องต้นระยะที่ 3 เพิ่มเติมในวัยรุ่น โดยที่ประมาณ 4 ปีหลังฉีดวัคซีนชุดแรกแบบสองเข็ม ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA ≥ 1:5 โดยทั่วไปลดลงจากหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สอง โดยลดลงจากช่วง 68 % ถึง 100% แตกต่างกันไปตามสายพันธุ์ เหลืออยู่ในช่วง 9% ถึง 84% แตกต่างกันไปตามสายพันธุ์ การตอบสนองต่อวัคซีนเข็มกระตุ้นซึ่งฉีดที่ 4 ปีหลังฉีดวัคซีนชุดแรกแสดงให้เห็นถึงการมีความจำได้ของภูมิคุ้มกัน เนื่องจากร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA ≥ 1:5 อยู่ในช่วงตั้งแต่ 92% ถึง 100% ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์

ตารางที่ 7 การตอบสนองของ bactericidal antibody ในซีรัม ในผู้ใหญ่หลังฉีดวัคซีน Bexsero สองเข็ม โดยมี
การกำหนดระยะห่างระหว่างสองเข็มที่แตกต่างกัน

แอนติเจน		0, 1 เดือน	0, 2 เดือน
fHbp	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=28	N=46
	% seropositive* (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=28	N=46
	% seropositive (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2	N=28	N=46
	% seropositive (95% CI)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositive = ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq$ 1:4

** GMT = ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titre)

ยังไม่มีผลการประเมินการตอบสนองที่แสดงฤทธิ์มาเชื้อแบคทีเรียต่อแอนติเจน NHBA ในซีรัม

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในประชากรกลุ่มพิเศษ

เด็กและวัยรุ่นที่มีภาวะ complement deficiency ไม่มีม้าม หรือม้ามทำงานผิดปกติ

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 ในเด็กและวัยรุ่น อายุ 2 - 17 ปี ที่มีภาวะ complement deficiency (40 ราย) ไม่มีม้าม หรือม้ามทำงานผิดปกติ (107 ราย) และอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีในวัยเดียวกัน (85 ราย) ซึ่งได้รับวัคซีน Bexsero สองเข็ม ห่างกันสองเดือน พบว่าที่หนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนสองเข็มครบชุด ร้อยละของอาสาสมัครที่มีระดับ hSBA $\geq$ 1:5 ในกลุ่มที่มีภาวะ complement deficiency และกลุ่มผู้ที่ไม่มีม้ามหรือม้ามทำงานผิดปกติอยู่ที่ 87% และ 97% สำหรับแอนติเจน fHbp, 95% และ 100% สำหรับแอนติเจน NadA, 68% และ 86% สำหรับแอนติเจน PorA P1.4, 73% และ 94% สำหรับแอนติเจน NHBA ตามลำดับ ซึ่งแสดงถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องเหล่านี้ สำหรับกลุ่มที่มีสุขภาพดีพบว่าร้อยละของอาสาสมัครซึ่ง

มีระดับ hSBA $\geq 1:5$ อยู่ที่ 98% สำหรับแอนติเจน fHbp, 99% สำหรับแอนติเจน NadA, 83% สำหรับแอนติเจน PorA P1.4 และ 99% สำหรับแอนติเจน NHBA

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ไม่จำเป็นต้องประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับวัคซีน

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

จากข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก ไม่พบอันตรายที่เฉพาะเจาะจงต่อมนุษย์โดยประเมินจากการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้วัคซีนซ้ำ และการศึกษาความเป็นพิษต่อการเจริญพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Sodium chloride

Histidine

Sucrose

Water for injections

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการไม่เข้ากันของยา จึงไม่ควรผสมวัคซีนนี้กับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ

6.3 อายุของยา

4 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ควรเก็บวัคซีนไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ (2°C ถึง 8°C)

ห้ามแช่แข็ง

ป้องกันวัคซีนจากแสง

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

วัคซีนเป็นของเหลวแขวนตะกอน ปริมาตร 0.5 มล. บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีดยา (แก้ว type I) และมีตัวกันก้านฉีด (ยางบิวทิล) และมีฝาปิดปลายกระบอกฉีดยาที่ทำจากยาง

ฝาปิดปลายกระบอกฉีดยาและตัวกันก้านฉีดของหลอดยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) ไม่ได้ทำด้วยน้ำยาธรรมชาติ

กระบอกฉีดยาพร้อมฉีดยา ขนาดบรรจุ 1 และ 10 หลอด แบบมีหรือไม่มีหัวเข็มฉีดยา

อาจมีวางจำหน่ายไม่ครบทุกขนาดของบรรจุภัณฑ์

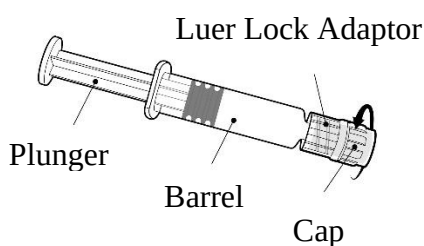
6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

การเก็บยาที่มีลักษณะเป็นของเหลวแขวนตะกอน อาจมีการจับกันของตะกอนละเอียดสีขาวเหลือง

เขย่ากระบอกฉีดยาให้ทั่วเพื่อให้ตะกอนที่แขวนลอยกระจายตัวสม่ำเสมอก่อนนำมาใช้

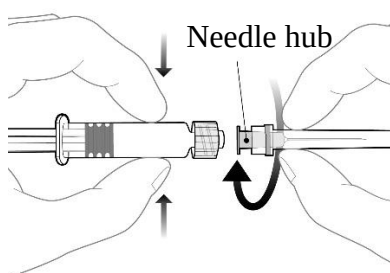
ก่อนนำมาฉีด ควรตรวจดูวัคซีนด้วยสายตาเพื่อตรวจหาสิ่งแปลกปลอมและความผิดปกติของสี ห้ามนำวัคซีนมาฉีดหากตรวจพบสิ่งแปลกปลอม และ/หรือ ลักษณะทางกายภาพที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ถ้าในบรรจุภัณฑ์มีเข็มฉีดยาให้มาด้วย 2 ขนาดซึ่งมีความยาวไม่เท่ากัน ให้เลือกขนาดเข็มที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถฉีดเข้าถึงชั้นกล้ามเนื้อ

คำแนะนำสำหรับกระบอกฉีดยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe)



จับบริเวณกระบอกหลอดยาพร้อมฉีดยา ไม่ใช่บริเวณก้านกระบอกฉีด

คลายเกลียวฝาหลอดฉีดยาโดยบิดทวนเข็มนาฬิกา



การต่อหัวเข็มให้ต่อเข็มเข้ากับ Luer Lock Adaptor แล้วหมุนหนึ่งในสี่ของรอบตามเข็มนาฬิกาจนกว่าคุณจะได้รู้สึกรู้สึกว่าเข็มล็อก

อย่าดึงก้านสูบฉีดออกจากหลอดยาพร้อมฉีดยา หากเกิดขึ้นห้ามฉีดวัคซีน

การทิ้ง

ควรกำจัดวัคซีนที่ไม่ได้ใช้หรือวัสดุที่เหลือ ตามข้อกำหนดของแต่ละท้องถิ่น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สโกสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 5/67 (NBC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

25 กรกฎาคม 2567

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

15 สิงหาคม 2565

Version Number: 016

Version Date: 15 August 2022

BEXSERO GDS 16