



# BEXSERO

วัคซีนป้องกันโรคไข้กาทหลังแ่่น group B แบบมีอังก์ประกอบหลายชนิด

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

### Bexsero

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

<sup>1</sup>ผลิตในเซลล์ของเชื้อ *E. coli* ด้วยเทคโนโลยีการสร้าง DNA สายผสม (recombinant DNA)

<sup>2</sup>ถูกดูดซับบนผิวอลูมิเนียม ไฮดรอกไซด์ (0.5 mg Al<sup>3+</sup>)

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

วัคซีนเป็นน้ำยาแขวนตะกอน สีขาวขุ่น

### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

น้ำยาแขวนตะกอน สีขาวขุ่น

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

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

การให้วัคซีน Bexsero ควรเป็นไปตามคำแนะนำของหน่วยงานแต่ละประเทศ

#### 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

อายุขณะได้รับวัคซีนเข็มแรก	การกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันครั้งแรก	ระยะห่างระหว่างวัคซีนแต่ละเข็ม ในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันครั้งแรก	การฉีดเข็มกระตุ้น
ทารกอายุ 2-5 เดือน <sup>ii</sup>	ฉีด 3 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 1 เดือน	จำเป็นต้องฉีดกระตุ้นหนึ่งเข็มในขวบปีที่สอง โดยเว้นระยะอย่างน้อย 6 เดือนระหว่างการฉีดวัคซีนชุดแรกกับการฉีดเข็มกระตุ้น <sup>ii</sup>
	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 2 เดือน	
ทารกอายุ 6-11 เดือน	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 2 เดือน	จำเป็นต้องฉีดกระตุ้นหนึ่งเข็มในขวบปีที่สอง โดยเว้นระยะอย่างน้อย 2 เดือนระหว่างการฉีดวัคซีนชุดแรกกับการฉีดเข็มกระตุ้น <sup>ii</sup>
เด็กอายุ 12-23 เดือน	ฉีด 2 เข็ม เข็มละ 0.5 มล.	ไม่น้อยกว่า 2 เดือน	จำเป็นต้องฉีดกระตุ้นหนึ่งเข็ม โดยเว้นระยะ 12-23 เดือนระหว่างการฉีดวัคซีนชุดแรกกับการฉีดเข็มกระตุ้น <sup>ii</sup>

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 โรคไขกาทหลังแอน ตามคำแนะนำของ แต่ละประเทศ <sup>ก</sup>
วัยรุ่น (ตั้งแต่ 11 ปี) และผู้ใหญ่*			

<sup>ก</sup> ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Bexsero ในทารกอายุน้อยกว่า 8 สัปดาห์

<sup>ข</sup> ดูหัวข้อ “5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”

\* ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Bexsero ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี

ยังมีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่เพียงพอสำหรับการใช้วัคซีน Bexsero ฉีดสลับแทนกันกับ  
วัคซีนอื่นที่ป้องกันโรคไขกาทหลังแอน group B เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ครบชุด ดังนั้น แนะนำให้ผู้ที่ได้รับ  
วัคซีน Bexsero เข็มแรก ฉีดวัคซีน Bexsero ต่อให้ครบชุด

## วิธีการใช้ยา

ฉีดวัคซีนเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (deep intramuscular injection) สำหรับทารก แนะนำให้ฉีดที่บริเวณกล้ามเนื้อต้นขา  
ด้านหน้าก่อนมาทางด้านข้าง (anterolateral) และสำหรับผู้ที่มีอายุมากขึ้น แนะนำให้ฉีดบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน  
(deltoid)

หากจำเป็นต้องฉีดวัคซีนมากกว่าหนึ่งเข็มพร้อมกัน ควรแยกฉีดที่ต่างตำแหน่งกัน

สำหรับวิธีจัดการและเก็บรักษาวัคซีน Bexsero ก่อนนำมาฉีด โปรดดูหัวข้อ “6.6 คำแนะนำในการใช้ยา”

## 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ตัวยาสำคัญ หรือส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งในวัคซีนตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ “2. ปริมาณและ  
คุณสมบัติของตัวยาสำคัญ” 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 ไข้ได้แก่ เป็นลมหมดสติ (vasovagal reactions) หายใจเกิน (hyperventilation) หรือปฏิกิริยาที่มีสาเหตุจากความเครียด อาจเกิดขึ้นได้ขณะฉีดวัคซีน ซึ่งเป็นผลมาจากการตอบสนองของจิตใจ ต่อการกลัวเข็มฉีดยา (โปรดดูหัวข้อ “4.8 อาการไม่พึงประสงค์”) ดังนั้น ต้องเตรียมสถานที่สำหรับการฉีด วัคซีนโดยระมัดระวังไม่ให้เกิดการบาดเจ็บจากการเป็นลม

เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดอื่น ๆ ผู้ที่ได้รับวัคซีน Bexsero อาจไม่ใช่ทุกรายที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในระดับ ที่สามารถป้องกันโรคนี้ได้

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

เช่นเดียวกับวัคซีนหลายชนิด บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักว่าในทารกและเด็ก (อายุต่ำกว่า 2 ปี) อาจมีไข้ หลังฉีดวัคซีน การให้ยาลดไข้เพื่อป้องกันเมื่อฉีดวัคซีนและหลังจากเพิ่งฉีดวัคซีน สามารถช่วยลดการเกิด และลดความรุนแรงของอาการไข้หลังฉีดวัคซีนได้ โดยควรให้ยาลดไข้สำหรับทารกและเด็ก (อายุต่ำกว่า 2 ปี) ตามคำแนะนำของแต่ละประเทศ

ผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ความผิดปกติทาง พันธุกรรม หรือสาเหตุอื่น ๆ อาจมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจากการกระตุ้นด้วยวัคซีนลดลง

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

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

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน Bexsero ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี

ยังมีข้อมูลจำกัดในผู้ที่มีภาวะป่วยเรื้อรัง

ควรประเมินถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะหยุดหายใจและความจำเป็นต้องมีการตรวจติดตามการหายใจเป็นเวลา 48-72 ชั่วโมงเมื่อฉีดวัคซีนเพื่อกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันชุดแรกให้แก่ทารกที่คลอดก่อนกำหนดมาก (คลอดที่ อายุครรภ์  $\leq 28$  สัปดาห์) โดยเฉพาะหากทารกที่มีประวัติระบบทางเดินหายใจยังไม่สมบูรณ์ เนื่องจากวัคซีนยังมี ประสิทธิภาพสูงต่อทารกกลุ่มนี้ จึงไม่ควรระงับหรือเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไป

ผู้ที่มีภาวะไวต่ออย่าง (latex):

แม้ว่าจะตรวจไม่พบยางธรรมชาติในฝาปิดกระบอกฉีดยา แต่ยังไม่มียี่ห้อข้อมูลด้านความปลอดภัยของการฉีดวัคซีน Bexsero ในผู้ที่มีภาวะไวต่ออย่าง

มีการใช้ kanamycin ในกระบวนการผลิตขั้นต้น และถูกกำจัดออกในขั้นตอนการผลิตช่วงหลัง หากยังมี kanamycin เหลืออยู่ในวัคซีนเมื่อเสร็จสิ้นการผลิต จะอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 0.01 ไมโครกรัมต่อโดส ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้วัคซีน Bexsero ในผู้ที่ไวต่อ kanamycin

#### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

##### การใช้ร่วมกับวัคซีนอื่น

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

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าการให้วัคซีนพื้นฐานร่วมกับ Bexsero ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนพื้นฐานที่ให้ร่วมกัน โดยมีผลจากการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อวัคซีนชนิดเชื้อตายป้องกันโปลิโอ type 2 และวัคซีนชนิดคอนจูเกตป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัส serotype 6B แต่ข้อมูลเหล่านี้ไม่ได้แสดงถึงการรบกวนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การให้วัคซีน Bexsero ไม่มีผลกระทบต่อความปลอดภัยต่อวัคซีนอื่น ๆ ที่ให้ร่วม ยกเว้นพบอาการไข้บ่อยขึ้น กดเจ็บในบริเวณที่ฉีดยา การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร และอาการหงุดหงิด การให้ยาพาราเซตามอลเพื่อป้องกัน สามารถช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของไข้โดยไม่กระทบต่อการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีน Bexsero หรือวัคซีนพื้นฐาน ยังไม่มีการศึกษาผลของยาลดไข้อื่น ๆ ต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน นอกเหนือจากยาพาราเซตามอล

ยังไม่มีการศึกษาการให้ Bexsero ร่วมกับวัคซีนอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้น

ยังไม่มีการศึกษาการให้วัคซีน ไอกรนชนิดเต็มเซลล์ ร่วมกับวัคซีน Bexsero ดังนั้น จึงไม่แนะนำการให้วัคซีนทั้งสองร่วมกัน

หากฉีดวัคซีน Bexsero พร้อมกับวัคซีนชนิดอื่น ต้องแยกฉีดวัคซีนที่ตำแหน่งต่างกันเสมอ (โปรดดูหัวข้อ “วิธีการใช้ยา”)

## 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

### การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์

การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าวัคซีนไม่มีผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ของสัตว์เพศเมีย

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

### การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ยังมีข้อมูลทางคลินิกไม่เพียงพอสำหรับการใช้วัคซีนนี้ในสตรีตั้งครรภ์

ยังไม่ทราบความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับสตรีตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม ไม่ควรระงับการฉีดวัคซีนหากมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคไขกาทหลังแอ่นอย่างชัดเจน

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

### การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัคซีนต่อสตรีระหว่างให้นมบุตรและบุตรที่ได้รับน้ำนมมารดา ดังนั้น จะต้องพิจารณาประโยชน์ต่อความเสี่ยงก่อนตัดสินใจให้วัคซีนแก่สตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในแม่กระต่ายที่ได้รับวัคซีนหรือในลูกกระต่ายเมื่อติดตามจนถึงการให้นมวันที่ 29 Bexsero สามารถสร้างภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองตัวแม่ที่ได้รับวัคซีนตั้งแต่อ่อนให้นมลูก และสามารถตรวจพบแอนติบอดีได้ในสัตว์ตัวลูก แต่ไม่สามารถตรวจพบแอนติบอดีในน้ำนม

## 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

Bexsero ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ตาม ผลบางอย่างดังแสดงในหัวข้อ “4.8 อาการไม่พึงประสงค์” อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับขี้หรือการทำงานกับเครื่องจักร

## 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 ราย ได้รับเข็มกระตุ้นในขวบปีที่สอง และมีการประเมินเพิ่มเติมจากการศึกษาหลังจากนั้นในทารกและเด็กเล็ก (อายุน้อยกว่า 2 ปี) จำนวน 988 ราย และเด็ก (อายุ 2 - 10 ปี) จำนวน 801 รายที่ได้รับ Bexsero

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในทารกและเด็กเล็ก (อายุน้อยกว่า 2 ปี) อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่และอาการไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ กดเจ็บและแดงบริเวณที่ฉีดวัคซีน มีไข้ และอาการหงุดหงิด

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในทารกซึ่งได้รับวัคซีนที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน มีรายงานเป็นไข้ ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) 69% ถึง 79% เมื่อนัดวัคซีน Bexsero ร่วมกับวัคซีนพื้นฐาน (ที่มีแอนติเจนต่อไปนี้เป็น: วัคซีนชนิดคอนจูเกตป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัส 7 serotype คอตีบ บาดทะยัก ไอกรนแบบไร้เซลล์ ไวรัสตับอักเสบบี โปลิโอชนิดเชื้อตาย และ *Haemophilus influenzae* type b) เปรียบเทียบกับ 44% ถึง 59% เมื่อนัดเฉพาะวัคซีนพื้นฐาน มีรายงานอัตราการไข้ยาลดไข้ที่สูงขึ้นเช่นกันในทารกที่ได้รับวัคซีน Bexsero ร่วมกับวัคซีนพื้นฐาน ในกรณีที่เกิดวัคซีน Bexsero เพียงตัวเดียวพบว่าความถี่ของการเกิดอาการไข้ใกล้เคียงกับการฉีดวัคซีนพื้นฐานสำหรับทารกซึ่งพบในการศึกษาวิจัยทางคลินิก โดยทั่วไปอาการไข้ที่เกิดขึ้นจะเป็นไปในรูปแบบที่คาดการณ์ได้ 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 $< 1/100$
พบน้อยมาก	$\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
พบน้อยมาก	$< 1/10,000$

ในแต่ละกลุ่มความถี่ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกแสดงเรียงลำดับตามความร้ายแรงจากมากไปน้อย

### ทารกและเด็ก (อายุไม่เกิน 10 ปี)

#### ความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

พบบ่อยมาก: ความผิดปกติเกี่ยวกับการรับประทานอาหาร

#### ความผิดปกติของระบบประสาท

พบบ่อยมาก: ง่วงซึม ร้องไห้ผิดปกติ ปวดศีรษะ

พบบ่อย: อาการชัก (รวมถึงอาการชักจากไข้)

#### ความผิดปกติของหลอดเลือด

พบบ่อย: ผิวหนังซีดขาว (พบบ่อยในกรณีหลังฉีดเข็มกระตุ้น)

พบน้อย: Kawasaki syndrome

#### ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

พบบ่อยมาก: ท้องเสีย อาเจียน (พบบ่อยในกรณีหลังฉีดเข็มกระตุ้น)

#### ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

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

พบบ่อย: ผื่น (ทารกและเด็กที่มีอายุ 2 - 10 ปี)

พบบ่อย: ผิวหนังอักเสบ (eczema)

พบน้อย: ลมพิษ

#### ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อยมาก: ปวดข้อ



### ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีด

พบบ่อยมาก: ไข้ ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) กดเจ็บในบริเวณที่ฉีด (รวมถึง ปวดในบริเวณที่ฉีดวัคซีนอย่างรุนแรง โดยประเมินจากการร้องไห้เมื่อขยับแขนขาข้างที่ฉีดวัคซีน) บริเวณที่ฉีดวัคซีนมีอาการบวมแดง 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 โดยประเมินจากการไม่สามารถทำกิจกรรมประจำวันได้ตามปกติ) บริเวณที่ฉีดวัคซีนมีอาการบวมแดง เป็นก้อนแข็ง เมื่อตามร่างกาย

### ข้อมูลหลังการวางจำหน่าย

นอกเหนือจากรายงานจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกแล้ว ยังมีรายงาน โดยสมัครใจเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน Bexsero จากทั่วโลก ตั้งแต่เริ่มวางจำหน่าย ซึ่งแสดงไว้ด้านล่าง เนื่องจากอาการเหล่านี้มาจากรายงาน โดยสมัครใจจากประชากรที่ไม่ทราบจำนวนที่แน่ชัด จึงไม่สามารถที่จะประมาณความถี่ของการเกิดอาการเหล่านี้ได้อย่างน่าเชื่อถือ

## ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

ต่อมน้ำเหลืองโต

## ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

ปฏิกิริยาการแพ้ (รวมถึง anaphylactic reactions)

## ความผิดปกติของระบบประสาท

ภาวะตัวอ่อนปวกเปียกและไม่ตอบสนอง (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 และให้การรักษาตามอาการเท่าที่สามารถทำได้

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชบำบัด: วัคซีนป้องกันโรคไขกาทหลังแอ่น ATC code: J07AH09

#### กลไกการออกฤทธิ์

การกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีน Bexsero มีจุดมุ่งหมายเพื่อกระตุ้นการสร้าง bactericidal antibodies (แอนติบอดีสำหรับฆ่าเชื้อแบคทีเรีย) ซึ่งตอบสนองต่อแอนติเจนในวัคซีน ได้แก่ NHBA, NadA, fHbp และ PorA P1.4 (มีคุณสมบัติในการเป็นแอนติเจนสูง อยู่ใน OMV component) และคาดว่าจะสามารถป้องกันโรคไขกาทหลังแอ่น (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) (การวัดการออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียในซีรัม โดยใช้ complement ของมนุษย์) และเพื่อทำนายการครอบคลุมเชื้อสายพันธุ์ต่าง ๆ ของวัคซีน

แอนติเจนที่อยู่ในวัคซีน Bexsero ถูกแสดงออกในสายพันธุ์ที่อยู่ใน meningococcus group อื่นนอกเหนือจาก group B ด้วยเช่นกัน ข้อมูลที่แสดงว่าวัคซีนสามารถป้องกันสายพันธุ์อื่นนอกเหนือจากสายพันธุ์ที่อยู่ใน group B ยังมีอยู่จำกัด และยังไม่มีการประเมินถึงความครอบคลุมสายพันธุ์อื่นดังกล่าว (กรุณาดู “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) ในการฉีกรุ่นนี้ 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 ยังประมาณการณผลโดยตรงของวัคซีน Bexsero ต่อเชื้อ *Neisseria meningitidis* group W IMD (MenW IMD) ในกลุ่มทารกเกิดใหม่ที่มีอายุถึงเกณฑ์ซึ่งสามารถได้รับวัคซีน Bexsero โดยในช่วง 4ปี 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 มีการเก็บตัวอย่างซีรัมทั้งก่อนฉีดวัคซีนหนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สาม (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
<b>fHbp</b>	% 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)
<b>NadA</b>	% 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)
<b>PorA P1.4</b>	% 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)
<b>NHBA</b>	% 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
<b>fHbp</b>	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)
	12 เดือนหลังฉีดเข็มกระตุ้น		N=299
	% seropositive (95% CI)	-	62% (56-67)
	hSBA GMT (95% CI)		6.5 (5.63-7.5)
<b>NadA</b>	ก่อนฉีดเข็มกระตุ้น	N=79	N=423
	% seropositive (95% CI)	97% (91-100)	99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	63 (49-83)	81 (74-89)
	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)
<b>PorA P1.4</b>	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)
	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 เดือนที่ได้รับวัคซีนสองเข็ม โดยฉีดห่างกันสองเดือน 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)

<b>PorA P1.4</b>	<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)
<b>NHBA</b>	<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 สรุปลงไว้ในตารางที่ 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
<b>PorA P1.4</b>	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)
<b>NHBA</b>	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)

<b>NadA</b>	% 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)	
	<b>PorA P1.4</b>	% 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)	



<b>NHBA</b>	% 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  $\geq$  1:4

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

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

ตารางที่ 7 การตอบสนองของ bactericidal antibody ในซีรัม ในผู้ใหญ่หลังฉีดวัคซีน Bexsero สองเข็ม โดยมีการกำหนดระยะห่างระหว่างสองเข็มที่ต่างกัน

แอนติเจน		0, 1 เดือน	0, 2 เดือน
<b>fHbp</b>	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)
<b>NadA</b>	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)
<b>PorA P1.4</b>	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)

ยังไม่มีผลการประเมินการตอบสนองที่แสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียต่อแอนติเจน 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. บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีด (แก้ว type I) และมีตัวกัน  
ก้านฉีด (ยาง โปร โมบิวทิล type I) และฝาปิดปลายกระบอกฉีดยา (ยาง type II)

กระบอกฉีดยาพร้อมฉีด ขนาดบรรจุ 1 หรือ 10 หลอด แบบมีหรือไม่มีหัวเข็มฉีดยา

อาจมีวางจำหน่ายไม่ครบทุกขนาดของบรรจุภัณฑ์

## 6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

การเก็บยาที่มีลักษณะเป็นของเหลวแขวนตะกอน อาจมีการจับกันของตะกอนละเอียดสีขาวเหลือง

เขย่ากระบอกฉีดยาให้ทั่วเพื่อให้ตะกอนที่แขวนลอยกระจายตัวสม่ำเสมอก่อนนำมาใช้

ก่อนนำมาฉีด ควรตรวจดูวัคซีนด้วยสายตาเพื่อตรวจหาสิ่งแปลกปลอมและความผิดปกติของสี ห้ามนำวัคซีนมา  
ฉีดหากตรวจพบสิ่งแปลกปลอม และ/หรือ ลักษณะทางกายภาพที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ถ้าในบรรจุภัณฑ์มีเข็ม  
ฉีดยาให้มาด้วย 2 ขนาดซึ่งมีความยาวไม่เท่ากัน ให้เลือกขนาดเข็มที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถฉีดเข้าถึงชั้น  
กล้ามเนื้อ

ควรกำจัดวัคซีนที่ไม่ได้ใช้หรือวัสดุที่เหลือ ตามข้อกำหนดของแต่ละท้องถิ่น

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกสติก โซสมิท ไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

## 8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 5/67 (NBC)

## 9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

25 กรกฎาคม 2567

## 10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

18 กุมภาพันธ์ 2022

**Version Number: 015**

**Version Date: 18 February 2022**

**BEXSERO GDS 15**