

DLVX 103-MQ3-9
BSA 02/01/2018

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/7/2018

Đợt 38

Prevenar 13®

13 Pneumococcal polysaccharide serotypes
Suspension for intramuscular injection

Variable data will be printed on
production line like this format:
LOT (S&I 5X): XXXXX
MFG (M&N): DDMMYY
EXP (M&N): DDMMYY



Rx Thuốc bán theo đơn Hộp 50 lọ thuốc tiêm đơn liều 0,5ml

Prevenar 13®
13 Pneumococcal polysaccharide serotypes
Hỗn dịch tiêm bắp

Mỗi liều đơn (0,5ml) chứa 2,2 µg polysaccharide typ 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F và 4,4 µg typ 6B.
Cộng hợp với protein vận chuyển CRM₁₉₇ và được hấp phụ trên muối nhôm phosphate (0,125 mg nhôm).
Lắc kỹ trước khi dùng

SDC: XXXX

Manufactured by: Sản xuất tại:
Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rixsweg
12, Puurs, 2870, Belgium.
Xuất xứ: Bỉ
DINH: XXXX

LOT (S&I 5X): MFG (M&N): EXP (M&N):

Rx Prescription only Box of 50 single dose vials 0.5 ml

Prevenar 13®
13 Pneumococcal polysaccharide serotypes
Suspension for intramuscular injection

Each single dose vial (0.5 ml) contains 2.2 µg of polysaccharide for serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F and 4.4 µg for serotype 6B.
Conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein and adsorbed on aluminium phosphate (0.125 mg aluminium).

Shake well before use
*Registered trademark



inks on file
541 structur

QL VX H03-1193-19
LĐ 22/21 2016



date:21-Jan-16 15:11:38

Variable data will be printed on production line like this format:
LOT: XXXX
MFG: DD/MM/YY
EXP: DD/MM/YY

LOT/MFG/EXP:

Prevenar 13® Suspension for IM injection
13 Pneumococcal polysaccharide serotypes
Each single dose vial (0.5 mL) contains 2.2 µg of polysaccharide for serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F and 4.4 µg for serotype 6B. Conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein
Store at 2-8°C. Do not freeze
Manufactured by: **Pfizer Manufacturing**
Belgium NV, Belgium
PAA069478

Overprint area and datamatrix = same color

itemnr.: PAA069478

LPDTitle: Pneumococcal Conjugate Vaccine (13-Valent) – Prevenar 13 SDV
LPD Date: 05 Dec 2017
Country: Vietnam
Reference EU SmPC date: 20 Mar 2017
Reference CDS version 24.0

Referene CDS date: 13 Jul 2017



Rx

PREVENAR 13®

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC

Prevenar 13® hỗn dịch tiêm trong lọ thuốc tiêm đơn liều
Vắc xin cộng hợp polysaccharid phế cầu khuẩn (13 týp, hấp phụ)

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

1 liều (0,5 ml) có chứa:

Huyết thanh týp 1* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 3* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 4* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 5* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 6A* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 6B* polysaccharid của phế cầu khuẩn	4,4 µg
Huyết thanh týp 7F* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 9V* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 14* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 18C* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 19A* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 19F* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg
Huyết thanh týp 23F* polysaccharid của phế cầu khuẩn	2,2 µg

*Cộng hợp với protein mang CRM₁₉₇ và hấp phụ trên nhôm phosphat (0,125 mg nhôm).

3. DẠNG BẢO CHẾ

Vắc xin ở dạng hỗn dịch đồng nhất màu trắng dùng để tiêm bắp trong lọ thuốc tiêm đơn liều.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Tạo miễn dịch chủ động để phòng ngừa bệnh xâm lấn, viêm phổi và viêm tai giữa cấp tính gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae* ở trẻ sơ sinh, trẻ em, và thiếu niên từ 6 tuần đến 17 tuổi.

Tạo miễn dịch chủ động để phòng ngừa bệnh xâm lấn và viêm phổi gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae* ở người lớn từ 18 tuổi trở lên và người già.

Xem mục 4.4 và 5.1 để biết thông tin về mức độ bảo vệ đối với các týp huyết thanh phế cầu khuẩn cụ thể.

Việc sử dụng **Prevenar 13** nên được quyết định dựa trên khuyến cáo chính thức có tính đến nguy cơ bệnh xâm lấn và viêm phổi ở các nhóm tuổi khác nhau, các bệnh đi kèm tiềm ẩn cũng như đặc tính dịch tễ học của các týp huyết thanh ở các khu vực địa lý khác nhau.

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liệu trình tiêm chủng với **Prevenar 13** nên được dựa trên các khuyến cáo chính thức.

Liều dùng

Trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tuần đến 5 tuổi (trước sinh nhật 6 tuổi)

Trẻ sơ sinh đã được tiêm liều **Prevenar 13** đầu tiên được khuyến cáo hoàn tất liệu trình tiêm chủng với **Prevenar 13**.

Trẻ sơ sinh từ 6 tuần đến 6 tháng tuổi

Liệu trình ba liều cơ bản

Liệu trình tiêm chủng khuyến cáo bao gồm bốn liều, mỗi liều 0,5 ml. Liệu trình cơ bản cho trẻ sơ sinh bao gồm ba liều, liều thứ nhất thường được tiêm lúc 2 tháng tuổi với khoảng cách tối thiểu 1 tháng giữa các liều. Liều thứ nhất có thể được cho dùng sớm nhất vào lúc sáu tuần tuổi. Liều thứ tư (liều nhắc lại) được khuyến cáo cho dùng trong khoảng từ 11 đến 15 tháng tuổi.

Liệu trình hai liều cơ bản

Hoặc, khi **Prevenar 13** được cho dùng trong chương trình tiêm chủng thường quy cho trẻ sơ sinh, có thể áp dụng một liệu trình bao gồm ba liều, mỗi liều 0,5 ml. Liều thứ nhất có thể được cho dùng từ lúc 2 tháng tuổi, liều thứ hai cho dùng 2 tháng sau đó. Liều thứ ba (liều nhắc lại) được khuyến cáo cho dùng trong khoảng từ 11 đến 15 tháng tuổi (xem mục 5.1).

Trẻ sơ sinh thiếu tháng (thai kỳ <37 tuần)

Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, liệu trình tiêm chủng khuyến cáo bao gồm bốn liều, mỗi liều 0,5 ml. Liệu trình cơ bản cho trẻ sơ sinh bao gồm ba liều, liều thứ nhất thường được cho dùng lúc 2 tháng tuổi với khoảng cách tối thiểu 1 tháng giữa các liều. Liều thứ nhất có thể được cho dùng sớm nhất lúc sáu tuần

tuổi. Liều thứ tư (liều nhắc lại) được khuyến cáo cho dùng trong khoảng từ 11 đến 15 tháng tuổi (xem mục 4.4 và 5.1).

Trẻ sơ sinh và trẻ em trên 7 tháng tuổi chưa tiêm vắc xin

7-11 tháng tuổi

2 liều, mỗi liều 0,5 ml, với khoảng cách tối thiểu 1 tháng giữa các liều. Liều thứ 3 được khuyến cáo cho dùng ở tuổi thứ 2.

Trẻ em từ 12-23 tháng tuổi

2 liều, mỗi liều 0,5 ml, với khoảng cách tối thiểu 2 tháng giữa các liều (xem mục 5.1).

Trẻ em và thiếu niên từ 2 đến 17 tuổi

Một liều đơn 0,5 ml.

Lịch trình tiêm chủng **Prevenar 13** cho trẻ sơ sinh và trẻ em trước đó đã được tiêm chủng với vắc xin cộng hợp 7 dòng phế cầu khuẩn (tên thương mại của vắc xin cộng hợp 7 dòng phế cầu khuẩn: Prevenar - từ nay được gọi là Prevenar (7 týp) trong toàn bộ tờ hướng dẫn sử dụng) (*Streptococcus pneumoniae* týp 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, và 23F)

Prevenar 13 chứa cùng 7 týp huyết thanh có trong Prevenar (7 týp), sử dụng cùng protein vận chuyển CRM197.

Trẻ sơ sinh và trẻ em đã bắt đầu tiêm chủng với Prevenar (7 týp) có thể chuyển sang dùng **Prevenar 13** bất cứ lúc nào trong lịch trình.

Trẻ nhỏ (12-59 tháng tuổi) đã được tiêm chủng đầy đủ bằng Prevenar (7 týp)

Trẻ nhỏ được xem là đã được tiêm chủng đầy đủ bằng Prevenar (7 týp) nên được tiêm thêm một liều 0,5 ml **Prevenar 13** để kích thích sinh đáp ứng miễn dịch với 6 týp huyết thanh bổ sung. Liều **Prevenar 13** này nên được cho dùng tối thiểu 8 tuần sau liều Prevenar (7 týp) cuối cùng (xem mục 5.1).

Trẻ em và thiếu niên từ 5 đến 17 tuổi

Trẻ em từ 5 đến 17 tuổi có thể được tiêm một liều đơn **Prevenar 13** nếu trước đó đã được chủng ngừa tối thiểu một liều Prevenar (7 týp). Liều **Prevenar 13** này nên được cho dùng tối thiểu 8 tuần sau liều Prevenar (7 týp) cuối cùng (xem mục 5.1).

Người lớn ≥ 18 tuổi, và người cao tuổi

Một liều đơn.

Nhu cầu tiêm nhắc lại bằng một liều **Prevenar 13** tiếp theo chưa được thiết lập.

Bất kể tình trạng chủng ngừa phế cầu khuẩn trước đó như thế nào, nếu việc dùng vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn được xem là thích hợp, **Prevenar 13** nên được cho dùng trước (xem mục 4.5 và 5.1).

Các đối tượng đặc biệt

Những người có bệnh lý sẵn có khiến họ có nguy cơ nhiễm bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn cao hơn (như bệnh tế bào hình lưỡi liềm hoặc nhiễm HIV) bao gồm những người trước đó đã được chủng ngừa tối thiểu một liều vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn có thể được tiêm thêm tối thiểu một liều **Prevenar 13** (xem mục 5.1).

Ở những người cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT), liệu trình tiêm chủng khuyến cáo bao gồm bốn liều **Prevenar 13**, mỗi liều 0,5 ml. Liệu trình cơ bản bao gồm ba liều, liều thứ nhất được cho dùng trong khoảng từ 3 đến 6 tháng sau khi cấy ghép với khoảng cách tối thiểu 1 tháng giữa các liều. Liều thứ tư (liều nhắc lại) được khuyến cáo cho dùng 6 tháng sau liều thứ ba (xem mục 5.1).

Cách dùng

Tiêm bắp. Nơi tiêm ưu tiên là cơ nằm ở mặt trước bên của đùi (cơ đùi ngoài) ở trẻ sơ sinh hoặc cơ delta của phần trên cánh tay ở trẻ em và người lớn.

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục 6.1, hoặc với giải độc tố bạch hầu (diphtheria toxoid).

Cũng như với các vắc xin khác, nên hoãn cho dùng **Prevenar 13** ở các đối tượng đang bị sốt cao cấp tính. Tuy nhiên, không nên trì hoãn việc tiêm chủng do đang mắc nhiễm khuẩn nhẹ, như cảm lạnh.

4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Prevenar 13 không được tiêm vào mạch máu

Cũng như với tất cả các vắc xin tiêm, luôn luôn cần sẵn sàng giám sát và điều trị y khoa thích hợp phòng trường hợp xảy ra biến cố phản vệ hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin

Vắc xin này không nên được tiêm bắp cho những người bị giảm tiểu cầu hay có bất kỳ rối loạn đông máu nào bị chống chỉ định tiêm bắp, nhưng có thể được cho tiêm dưới da nếu lợi ích tiềm ẩn vượt trội so với nguy cơ rủi ro (xem mục 5.1)

Prevenar 13 sẽ chỉ bảo vệ khỏi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* có trong vắc xin và sẽ không bảo vệ khỏi các vi sinh vật khác gây bệnh xâm lấn, viêm phổi hay viêm tai giữa.

Cũng như với bất kỳ vắc xin nào, **Prevenar 13** có thể không bảo vệ được tất cả các đối tượng đã dùng vắc xin phòng ngừa bệnh do phế cầu khuẩn gây ra.

Để có thông tin dịch tễ học mới nhất ở địa phương, nên tham khảo thông tin từ tổ chức quốc gia liên quan.

Những người bị suy giảm đáp ứng miễn dịch, bất kể do đang sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch, khiếm khuyết di truyền, nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), hoặc các nguyên nhân khác, có thể bị giảm đáp ứng kháng thể với tiêm chủng chủ động.

Có sẵn dữ liệu về an toàn và khả năng sinh miễn dịch cho một số ít người bị bệnh tế bào hình lưỡi liềm, nhiễm HIV, hoặc được cấy ghép tế bào gốc tạo máu (xem mục 5.1). Không có dữ liệu về an toàn và khả năng sinh miễn dịch của **Prevenar 13** cho những người trong các nhóm bị suy giảm miễn dịch đặc hiệu khác (ví dụ: bệnh ác tính hoặc hội chứng thận hư) và việc tiêm chủng nên được xem xét trên từng cá thể.

Vắc xin này có dưới 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, tức là cơ bản ‘không có natri’.

Trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tuần đến 5 tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, **Prevenar 13** kích thích sinh đáp ứng miễn dịch với tất cả 13 týp huyết thanh có trong vắc xin. Đáp ứng miễn dịch cho týp huyết thanh 3 sau liều nhắc lại không tăng cao hơn nồng độ quan sát thấy sau liệu trình tiêm chủng cơ bản cho trẻ sơ sinh; chưa biết sự liên quan lâm sàng của quan sát này với sự kích thích sinh khả năng nhớ miễn dịch cho týp huyết thanh 3 (xem mục 5.1).

Tỷ lệ đáp ứng kháng thể chức năng (hiệu giá OPA (hoạt tính thực bào) $\geq 1:8$) với týp huyết thanh 1, 3 và 5 cao. Tuy nhiên, hiệu giá trung bình nhân OPA của các týp này thấp hơn hiệu giá của từng týp huyết thanh vắc xin còn lại; chưa biết sự liên quan lâm sàng của quan sát này đối với công hiệu bảo vệ (xem mục 5.1).

Một số dữ liệu đã cho thấy rằng Prevenar (7 týp) (liệu trình chính gồm 3 liều) tạo đáp ứng miễn dịch có thể chấp nhận được ở trẻ sơ sinh có bệnh tế bào hình lưỡi liềm với tính chất an toàn tương tự như dữ liệu quan sát thấy ở những nhóm không có nguy cơ cao (xem mục 5.1).

Trẻ em dưới 2 tuổi nên được áp dụng liệu trình tiêm chủng **Prevenar 13** thích hợp với độ tuổi (xem mục 4.2). Việc sử dụng vắc xin cộng hợp phế cầu khuẩn không thay thế việc sử dụng PPSV23 (pneumococcal polysaccharide vaccine – vắc xin polysaccharid chứa 23 týp phế cầu khuẩn) ở trẻ em từ 24 tháng tuổi trở lên bị bệnh tế bào hình lưỡi liềm, không có lách, nhiễm HIV, bệnh mạn tính hoặc những trẻ bị suy giảm miễn dịch dẫn đến nguy cơ cao hơn mắc bệnh xâm lấn do *Streptococcus pneumoniae*. Bất cứ khi nào được khuyến cáo, trẻ em có nguy cơ ≥ 24 tháng tuổi và đã dùng **Prevenar 13** nên được dùng vắc xin polysaccharid phế cầu khuẩn 23 dòng. Khoảng cách giữa vắc xin cộng hợp phế cầu khuẩn 13 giá (**Prevenar 13**) và vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn không được ít hơn 8 tuần. Không có dữ liệu cho thấy việc cho dùng vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn ở trẻ em chưa tiêm chủng hoặc ở trẻ em đã tiêm chủng **Prevenar 13** có thể dẫn đến giảm đáp ứng với các liều **Prevenar 13** sau đó.

Nên xem xét nguy cơ có thể bị ngừng thở và nhu cầu theo dõi hô hấp trong 48-72 tiếng khi áp dụng liệu trình tiêm chủng chính cho trẻ sơ sinh rất thiếu tháng (ra đời ≤ 28 tuần mang thai), và đặc biệt là cho những trẻ có tiền sử hô hấp chưa phát triển. Ở nhóm trẻ sơ sinh này lợi ích chủng ngừa là cao, do đó không nên bỏ qua hoặc trì hoãn tiêm chủng.

Với các týp huyết thanh có trong vắc xin, khả năng bảo vệ ngừa viêm tai giữa được dự kiến sẽ thấp hơn khả năng bảo vệ ngừa bệnh xâm lấn. Vì viêm tai giữa là do nhiều vi khuẩn khác ngoài các týp huyết thanh phế cầu khuẩn có trong vắc xin, khả năng bảo vệ ngừa tất cả các tình trạng viêm tai giữa dự kiến sẽ thấp (xem mục 5.1).

Khi **Prevenar 13** được dùng đồng thời với Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), mức độ phản ứng sốt tương tự như phản ứng sốt được quan sát thấy khi dùng Prevenar (7 týp) đồng thời với Infanrix hexa (xem mục 4.8).

Quan sát thấy tăng tỷ lệ báo cáo co giật (kèm sốt hoặc không kèm sốt) và cơn giảm phản ứng - giảm trương lực (HHE) khi cho dùng đồng thời **Prevenar 13** và Infanrix hexa (xem mục 4.8).

Nên bắt đầu điều trị hạ sốt theo hướng dẫn điều trị địa phương cho trẻ bị rối loạn co giật hoặc có tiền sử co giật do sốt và cho mọi trẻ em nhận **Prevenar 13** cùng với các vắc xin chứa tế bào ho gà toàn phần.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tuần đến 5 tuổi

Prevenar 13 có thể được dùng cùng lúc với bất cứ kháng nguyên nào trong các vắc xin sau đây, hoặc là vắc xin đơn trị hay vắc xin phối hợp: bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào hay toàn tế bào, *Haemophilus influenzae* týp b, bại liệt thể không hoạt động, viêm gan B, (xem mục 4.4 để biết hướng dẫn về Infanrix hexa), não mô cầu thuộc nhóm huyết thanh C, sởi, quai bị, rubella, thủy đậu và vắc xin rota virus.

Prevenar 13 cũng có thể được dùng cùng lúc trong khoảng 12—23 tháng với vắc xin polysaccharid não mô cầu nhóm huyết thanh A, C, W và Y liên hợp với giải độc tố uốn ván cho trẻ em đã được tiêm chủng cơ bản với **Prevenar 13** (theo khuyến cáo tại địa phương)

Dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng sau khi thuốc lưu hành đánh giá ảnh hưởng của việc sử dụng thuốc hạ sốt (ibuprofen và paracetamol) để phòng bệnh lên đáp ứng miễn dịch với **Prevenar 13** gợi ý rằng việc cho dùng paracetamol đồng thời hoặc trong cùng ngày tiêm chủng có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với **Prevenar 13** sau liệu trình cho trẻ sơ sinh. Đáp ứng với liều nhắc lại dùng ở 12 tháng tuổi không bị ảnh hưởng. Ý nghĩa lâm sàng của quan sát này vẫn chưa được biết.

Trẻ em và thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi

Hiện không có dữ liệu về việc dùng đồng thời với các vắc xin khác.

Người lớn từ 18 đến 49 tuổi

Hiện không có dữ liệu về việc dùng đồng thời với các vắc xin khác.

Người lớn từ 50 tuổi trở lên

Prevenar 13 có thể được cho dùng đồng thời với vắc xin cúm bất hoạt hóa ba týp (TIV) theo mùa.

Trong hai nghiên cứu thực hiện ở người lớn tuổi từ 50-59 và 65 tuổi trở lên, đã chứng minh được rằng **Prevenar 13** có thể được dùng đồng thời với vắc xin cúm bất hoạt ba dòng (TIV). Các đáp ứng đối với cả ba kháng nguyên TIV là tương tự khi TIV được cho dùng đơn độc hoặc đồng thời với **Prevenar 13**.

Khi **Prevenar 13** được dùng đồng thời với TIV, đáp ứng miễn dịch đối với **Prevenar 13** thấp hơn so với khi **Prevenar 13** được cho dùng đơn độc, tuy nhiên, không có tác động lâu dài đối với mức kháng thể trong tuần hoàn.

Trong một nghiên cứu thứ ba ở người lớn tuổi từ 50-93 tuổi, người ta đã chứng minh rằng **Prevenar 13** có thể được dùng đồng thời với vắc xin cúm mùa không hoạt hóa bốn dòng (QIV). Đáp ứng miễn dịch đối với tất cả 4 chủng QIV không thấp hơn khi **Prevenar 13** được dùng đồng thời với QIV so với khi QIV được cho dùng đơn độc.

Đáp ứng miễn dịch đối với **Prevenar 13** không thấp hơn khi **Prevenar 13** được dùng đồng thời với QIV so với khi **Prevenar 13** được cho dùng đơn độc. Tương tự như việc tiêm đồng thời với vắc xin ba giá, đáp ứng miễn dịch đối với một số týp huyết thanh phế cầu là thấp hơn khi hai vắc xin được tiêm đồng thời.

Chưa có đánh giá về việc sử dụng đồng thời với các loại vắc xin khác.

Các loại vắc xin tiêm khác nhau nên được tiêm tại các vị trí tiêm khác nhau.

Việc sử dụng đồng thời vắc xin **Prevenar 13** và vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn vẫn chưa được nghiên cứu. Trong các nghiên cứu lâm sàng khi **Prevenar 13** được chủng ngừa 1 năm sau khi tiêm vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn, đáp ứng miễn dịch thấp hơn đối với tất cả các týp so với khi **Prevenar 13** được tiêm cho những đối tượng chưa chủng ngừa với vắc xin polysaccharide 23 dòng phế cầu khuẩn. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này là chưa rõ.

4.6 Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu từ việc dùng vắc xin cộng hợp 13 dòng phế cầu khuẩn ở phụ nữ mang thai. Do đó nên tránh dùng **Prevenar 13** trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết liệu vắc xin cộng hợp 13 dòng phế cầu khuẩn có tiết vào sữa người không.

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản (xem mục 5.3).

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Prevenar 13 không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên một số tác dụng đề cập trong mục 4.8 có thể gây ảnh hưởng tạm thời lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

4.8 Các tác dụng không mong muốn

Phân tích tỷ lệ báo cáo sau khi lưu hành thuốc cho thấy có khả năng tăng nguy cơ co giật, kèm sốt hoặc không kèm sốt, và cơn giảm phản ứng - giảm trương lực (HHE) khi so sánh giữa các nhóm được báo cáo dùng **Prevenar 13** cùng Infanrix hexa với các nhóm được báo cáo dùng riêng **Prevenar 13**.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng hoặc từ kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành cho mọi nhóm tuổi được liệt kê trong mục này theo phân loại theo hệ cơ quan, theo trình tự tần suất và mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tuần đến 5 tuổi

Tính an toàn của vắc xin đã được đánh giá qua các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát với 14.267 liều được dùng trên 4.429 trẻ sơ sinh khỏe mạnh từ 6 tuần tuổi lúc chủng ngừa lần đầu và 11-16 tháng tuổi lúc được tiêm liều nhắc lại. Trong mọi nghiên cứu trên trẻ sơ sinh, **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với các vắc xin cho trẻ em thường quy (xem mục 4.5).

Tính an toàn trên 354 trẻ em (7 tháng đến 5 tuổi) trước đó chưa được chủng ngừa cũng đã được đánh giá.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở trẻ từ 6 tuần đến 5 tuổi là phản ứng tại chỗ tiêm, sốt, khó chịu, giảm cảm giác thèm ăn, và tăng và / hoặc giảm ngủ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng dùng Prevenar (7 týp) ở trẻ sơ sinh được tiêm chủng ở lứa tuổi 2, 3 và 4 tháng, phản ứng sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ được báo cáo với tỷ lệ cao hơn ở trẻ sơ sinh đã dùng Prevenar (7 týp) đồng thời với Infanrix hexa (28,3% đến 42,3%) so với trẻ sơ sinh chỉ dùng Infanrix hexa (15,6% to 23,1%). Sau liều nhắc lại ở 12-15 tháng tuổi, tỷ lệ sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ là 50,0% ở trẻ sơ sinh đã dùng Prevenar (7 týp) đồng thời với Infanrix hexa, so với 33,6% ở trẻ sơ sinh chỉ dùng Infanrix hexa. Những phản ứng này đa số ở mức độ vừa phải (dưới hoặc bằng 39°C) và thoáng qua.

Tăng tỷ lệ phản ứng tại chỗ tiêm được báo cáo ở trẻ em trên 12 tháng tuổi so với tỷ lệ quan sát được ở trẻ sơ sinh trong liệu trình cơ bản với **Prevenar 13**.

Phản ứng bất lợi ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tính an toàn của **Prevenar 13** là tương tự với Prevenar (7 týp). Các tuần suất dưới đây dựa trên các phản ứng bất lợi thu được từ các nghiên cứu lâm sàng của **Prevenar 13**:

Rối loạn hệ miễn dịch:

Hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mắt, khó thở, co thắt phế quản

Rối loạn hệ thần kinh:

Ít gặp: Co giật (bao gồm co giật do sốt)

Hiếm gặp: Cơn giảm phản ứng - giảm trương lực (HHE)

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn

Thường gặp: Nôn mửa; tiêu chảy

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: Phát ban

Ít gặp: Mày đay hoặc ban giống mày đay

Rối loạn chung và tại chỗ tiêm:

Rất thường gặp: Sốt; khó chịu; bất kỳ loại ban đỏ nào tại chỗ tiêm, chai cứng/sưng hay đau nhức/tăng nhạy cảm; buồn ngủ; giảm chất lượng giấc ngủ

Ban đỏ tại chỗ tiêm hay chai cứng/sưng 2,5 cm – 7,0 cm (sau liều nhắc lại và ở trẻ lớn hơn (2 đến 5 tuổi)

Thường gặp: Sốt > 39°C; giảm khả năng vận động tại chỗ tiêm vắc xin (do đau); Ban đỏ tại chỗ tiêm hay chai cứng/sưng 2,5 cm – 7,0 cm (sau liệu trình tiêm chủng cho trẻ sơ sinh)

Ít gặp: Ban đỏ tại chỗ tiêm, chai cứng/sưng > 7,0 cm; khóc

Phản ứng bất lợi ghi nhận sau khi thuốc lưu hành

Mặc dù những tác dụng không mong muốn sau đây không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của **Prevenar 13** trên trẻ sơ sinh và trẻ em, chúng vẫn được xem là tác dụng không mong muốn của **Prevenar 13** dựa trên báo cáo trong trải nghiệm sau khi lưu hành thuốc.

Vì những phản ứng này được ghi nhận từ các báo cáo tự nguyện, nên không thể xác định được tần suất và do đó được xem là không xác định.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Bệnh hạch bạch huyết (tại chỗ ở vùng tiêm chủng)

Rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ bao gồm sốc; phù mạch

Rối loạn da và mô dưới da:

Hồng ban đa dạng

Rối loạn chung và tại chỗ tiêm:

Mày đay tại chỗ tiêm; viêm da tại chỗ tiêm; ngứa tại chỗ tiêm; đỏ da

Thông tin bổ sung ở các nhóm đối tượng đặc biệt:

Ngừng thở ở trẻ sơ sinh rất thiếu tháng (thai kỳ ≤28 tuần) (xem mục 4.4)

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi

Tính an toàn đã được đánh giá trên 592 trẻ em (294 trẻ từ 5 đến 10 tuổi trước đây đã được tiêm chủng với ít nhất một liều Prevenar (7 tít) và 298 trẻ trong độ tuổi từ 10 đến 17 chưa được chủng ngừa phế cầu).

Các tác dụng phụ thường gặp nhất ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi là:

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: Đau đầu

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn

Thường gặp: Nôn mửa; bệnh tiêu chảy

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: Phát ban; nổi mề đay hoặc ban giống mề đay

Rối loạn chung và tại chỗ tiêm:

Rất thường gặp: Khó chịu; Bất kỳ loại ban đỏ nào tại chỗ tiêm; chai cứng/sưng hay đau nhức/tăng nhạy cảm; buồn ngủ; giảm chất lượng giấc ngủ; tăng nhạy cảm tại chỗ tiêm (bao gồm giảm khả năng vận động)

Thường gặp: Sốt

Các phản ứng bất lợi khác xảy ra ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tuần đến 5 tuổi cũng có thể áp dụng cho nhóm tuổi này nhưng không thấy trong nghiên cứu này, có thể do cỡ mẫu nhỏ.

Thông tin bổ sung ở các nhóm đối tượng đặc biệt:

Trẻ em và thiếu niên bị bệnh tế bào hình lưỡi liềm, nhiễm HIV hoặc cấy ghép tế bào gốc tạo máu có tần suất phản ứng bất lợi tương tự, ngoại trừ đau đầu, nôn mửa, tiêu chảy, sốt, mệt mỏi, đau khớp và đau cơ là rất thường gặp.

Người lớn từ 18 tuổi trở lên

Tính an toàn đã được đánh giá trong 7 nghiên cứu lâm sàng bao gồm 91.593 người lớn từ 18 đến 101 tuổi. **Prevenar 13** được cho dùng ở 48.806 người lớn; 2.616 (5,4%) từ 50 đến 64 tuổi, và 45.291 (92,8%) từ 65 tuổi trở lên. Một trong 7 nghiên cứu có một nhóm người lớn (n=899) từ 18 đến 49 tuổi đã được tiêm **Prevenar 13** và trước đó chưa được chủng ngừa vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn. Trong số những người được tiêm **Prevenar 13**, 1.916 người lớn trước đó đã được chủng ngừa vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn ít nhất 3 năm trước đợt chủng ngừa nghiên cứu, và 46.890 người lớn chưa được chủng ngừa vắc xin polysaccharid phế cầu khuẩn 23 dòng.

Có xu hướng gặp tần suất phản ứng bất lợi thấp hơn ở lứa tuổi cao hơn; người lớn >65 tuổi (bất kể tình trạng chủng ngừa phế cầu khuẩn trước đó như thế nào) báo cáo ít phản ứng bất lợi hơn so với người lớn trẻ tuổi hơn, phản ứng bất lợi thường gặp nhất là ở những người trẻ, từ 18 đến 29 tuổi.

Nhìn chung, các tần suất là tương tự cho mọi nhóm tuổi, ngoại trừ nôn mửa là rất thường gặp ($\geq 1/10$) ở người lớn từ 18 đến 49 tuổi và thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) ở các nhóm tuổi khác, và sốt là rất thường gặp ở người lớn từ 18 đến 29 tuổi và thường gặp ở các nhóm tuổi khác. Đau nhức/tăng nhạy cảm nghiêm trọng tại chỗ tiêm và hạn chế vận động cánh tay nghiêm trọng là rất thường gặp ở người lớn từ 18 đến 39 tuổi và thường gặp ở các nhóm tuổi khác.

Phản ứng bất lợi ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng

Phản ứng tại chỗ tiêm và tác dụng toàn thân được ghi nhận hàng ngày sau mỗi lần chủng ngừa trong 14 ngày trong 6 nghiên cứu và 7 ngày trong nghiên cứu còn lại. Các tần suất sau đây dựa trên các phản ứng bất lợi được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng của **Prevenar 13** ở người lớn:

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất thường gặp: Đau đầu

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: Tiêu chảy; nôn (ở người lớn từ 18 đến 49 tuổi)

Thường gặp: Nôn (ở người lớn từ 50 tuổi trở lên)

Ít gặp: Buồn nôn

Rối loạn hệ miễn dịch:

Ít gặp: Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mắt, khó thở, co thắt phế quản

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất thường gặp: Phát ban

Rối loạn chung và tại chỗ tiêm:

Rất thường gặp: Ôn lạnh; mệt mỏi; ban đỏ tại chỗ tiêm, chai cứng/sung tại chỗ tiêm; đau nhức/tăng nhạy cảm tại chỗ tiêm (đau nhức/tăng nhạy cảm nghiêm trọng rất thường gặp ở người lớn từ 18 – 39 tuổi); khả năng di chuyển cánh tay hạn chế (hạn chế khả năng di chuyển cánh tay nghiêm trọng rất thường gặp ở người lớn từ 18-39 tuổi)

Thường gặp: Sốt (rất thường gặp ở người lớn từ 18 – 29 tuổi)

Ít gặp: Bệnh hạch bạch huyết tại chỗ ở vùng tiêm chủng

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Rất thường gặp: Đau khớp; đau cơ

Nhìn chung, không quan sát thấy khác biệt rõ rệt trong tần suất phản ứng bất lợi khi **Prevenar 13** được dùng ở người lớn trước đó đã được chủng ngừa vắc xin polysaccharid phế cầu khuẩn.

Thông tin bổ sung ở các nhóm đối tượng đặc biệt

Người lớn nhiễm HIV có tần suất phản ứng bất lợi tương tự, ngoại trừ sốt và nôn là rất thường gặp và buồn nôn là thường gặp.

Người lớn được cấy ghép tế bào gốc tạo máu có tần suất phản ứng bất lợi tương tự, ngoại trừ sốt và nôn là rất thường gặp.

Quan sát thấy tần suất cao hơn ở một số phản ứng toàn thân khi **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với TIV so với khi TIV được cho dùng riêng (đau đầu, ớn lạnh, phát ban, giảm cảm giác thèm ăn, đau khớp và đau cơ) hoặc khi **Prevenar 13** được cho dùng riêng (đau đầu, mệt mỏi, ớn lạnh, giảm cảm giác thèm ăn, và đau khớp).

4.9 Quá liều

Việc dùng quá liều **Prevenar 13** khó có thể xảy ra vì thuốc được cung cấp dưới dạng lọ thuốc tiêm đơn liều. Tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh và trẻ em, đã có báo cáo dùng quá liều **Prevenar 13** định nghĩa là những liều theo sau được dùng gần liều trước hơn so với khuyến nghị. Nói chung, các phản ứng bất lợi được báo cáo khi dùng quá liều giống với các phản ứng đã báo cáo ở liều được dùng theo lịch trình khuyến nghị của **Prevenar 13** cho trẻ em.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý học, nhóm trị liệu:

Vắc xin, vắc xin phế cầu khuẩn; mã ATC: J07AL02

Cơ chế tác dụng

Prevenar 13 bao gồm 7 polysaccharid vỏ phế cầu khuẩn trong Prevenar (7 týp) (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) và bổ sung thêm 6 polysaccharid mới (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tất cả cộng hợp với protein mang CRM₁₉₇. Tế bào B sản xuất ra kháng thể để phản ứng với sự kích thích của kháng nguyên qua các cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc vào tế bào T. Phản ứng miễn dịch đối với đa số kháng nguyên phụ thuộc vào tế bào T và bao gồm sự phối hợp giữa tế bào CD4⁺ T và tế bào B bằng cách nhận diện kháng nguyên theo kiểu liên kết. Tế bào CD4⁺ T (tế bào T trợ giúp) truyền tín hiệu cho tế bào B một cách trực tiếp qua tương tác protein ở bề mặt tế bào và một cách gián tiếp bằng cách giải phóng cytokin. Các tín hiệu này dẫn đến tế bào B tăng sinh, biệt hóa, và sản xuất các kháng thể có ái lực cao. Tín hiệu của tế bào CD4⁺ T là điều kiện bắt buộc phải có cho sự sản sinh các tế bào B tồn tại lâu dài gọi là tương bào (plasma cell), các tế bào này liên tục sản xuất nhiều loại kháng thể (với một thành phần IgG), cũng như sản sinh tế bào B nhớ là những tế bào huy động và tiết ra kháng thể nhanh chóng một khi được tái phơi nhiễm với cùng một kháng nguyên.

Tuy polysaccharid (PS) ở vỏ vi khuẩn khác nhau về cấu trúc hóa học, nhưng chúng chia sẻ tính chất miễn dịch chung - phần lớn là các kháng nguyên không phụ thuộc vào tế bào T. Khi không có tế bào T trợ giúp, các tế bào B do PS kích thích phần lớn sản xuất kháng thể IgM; nói chung không có sự thuần thực ái lực đối với các kháng thể và tế bào B nhớ không được tạo thành. Khi là vắc xin, PS tạo tính sinh miễn dịch thấp hay không có ở trẻ sơ sinh dưới 24 tháng tuổi và không thể tạo ra khả năng nhớ miễn dịch ở bất cứ lứa tuổi nào. Việc cộng hợp PS với một protein mang giúp vượt qua tính không phụ thuộc tế bào T của kháng nguyên PS. Các tế bào T đặc hiệu với protein mang cung cấp tín hiệu cần cho sự trưởng thành trong phản ứng của tế bào B và sự sản sinh tế bào B nhớ. Việc chuyển các PS của *Streptococcus pneumoniae* thành một kháng nguyên phụ thuộc vào tế bào T bằng liên kết cộng hóa trị

với protein mang có tính sinh miễn dịch CRM₁₉₇ làm tăng đáp ứng kháng thể và tạo ra khả năng nhớ miễn dịch. Điều này đã được chứng minh gây nên đáp ứng nhắc lại khi cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ tái phơi nhiễm với polysaccharid của phế cầu khuẩn.

Dữ liệu trong các thử nghiệm lâm sàng về tính hiệu quả

Gánh nặng bệnh tật ở trẻ sơ sinh và trẻ em

S. pneumoniae là nguyên nhân quan trọng gây bệnh và tử vong trên người ở tất cả các lứa tuổi trên toàn thế giới. Vi khuẩn này gây bệnh nhiễm khuẩn xâm lấn, như nhiễm trùng huyết và viêm màng não, cũng như viêm phổi và nhiễm trùng đường hô hấp trên, bao gồm cả viêm tai giữa và viêm xoang. Ở trẻ em hơn 1 tháng tuổi, *S. pneumoniae* là nguyên nhân thông thường nhất gây bệnh xâm lấn. Hơn 90 týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae* đã được nhận diện, khác nhau cả về thành phần của polysaccharid ở lớp vỏ phản ứng với huyết thanh lẫn khả năng gây bệnh, đa số bệnh xâm lấn do một số ít týp huyết thanh gây ra. Tần suất tương đối của các týp huyết thanh của phế cầu khuẩn gây bệnh xâm lấn ở trẻ em thay đổi theo khu vực địa lý, nhưng đã khá ổn định theo thời gian. Tại Mỹ, các týp huyết thanh gây ra đa số bệnh tật vào thập niên 1990 là cơ sở cho sự phát triển Prevenar (7 týp) và bao gồm các týp: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, và 23F.

Trước khi có Prevenar (7 týp), tỉ lệ mắc bệnh xâm lấn do phế cầu khuẩn (invasive pneumococcal disease [IPD]) ở trẻ em dưới 2 tuổi là khoảng 180-200 ca/100.000/năm, với tỉ lệ tử vong tổng quát theo ca ước lượng là 1,4%. Tỉ lệ viêm màng não do phế cầu khuẩn gây ra trong nhóm tuổi này ước lượng là khoảng 7-10 ca/100.000/năm, với tỉ lệ tử vong liên quan khoảng 8%-25%. Trong số trẻ sống sót, có một tỉ lệ đáng kể bị dị tật bẩm trọng, bao gồm chậm phát triển, động kinh và điếc. Sau cùng, nói chung bệnh viêm phổi đơn thuần không được xem là bệnh xâm lấn, nhưng nó có thể đi kèm với nhiễm trùng huyết hay có thể bị biến chứng do sự xâm nhập cục bộ với mũ viêm vào một khoang vô trùng trong điều kiện thông thường; cả hai kiểu biểu hiện viêm phổi xâm lấn này đều trầm trọng hơn và có tỉ lệ bệnh và tử vong cao hơn một cách đáng kể so với viêm phổi không xâm lấn, ngay cả ở trẻ em. Trước khi Prevenar (7 týp) được cấp phép, tỉ lệ viêm phổi ước lượng được ở trẻ em dưới 2 tuổi là 24/100.000. Trẻ em ở nhà trẻ có nguy cơ mắc bệnh IPD tăng, cũng như trẻ em có bệnh suyễn, đái tháo đường, trẻ em bị suy giảm hệ miễn dịch và giảm bạch cầu trung tính, không có lách, bệnh tế bào hình lưỡi liềm, rối loạn miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, nhiễm virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV) hay bệnh mạn tính sẵn có.

Prevenar (7 týp) được cấp phép tại Mỹ cho trẻ sơ sinh và trẻ em năm 2000, sau một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi trên một quần thể đa chủng tộc tại Northern California Kaiser Permanente (NCKP) từ tháng 10/1995 đến ngày 20/08/1998, trong đó 37.816 trẻ sơ sinh được phân nhóm ngẫu nhiên để nhận Prevenar (7 týp) hay vắc xin đối chứng (một vắc xin cộng hợp dùng cho nghiên cứu thuộc nhóm màng não cầu C [MnCC]) ở 2, 4, 6 và 12-15 tháng tuổi. Trong nghiên cứu này, tính hiệu quả của Prevenar (7 týp) để ngừa bệnh xâm lấn do *S. pneumoniae* gây ra trong những trường hợp này tích lũy trong thời gian này là 100% trong cả hai phân tích theo đề cương và phân tích theo dự định điều trị (intention-to-treat - ITT) (lần lượt có khoảng tin cậy (CI) là 95%, 75,4%-100% và 81,7%-100%). Dữ liệu thu thập qua thời gian theo dõi kéo dài đến ngày 20/04/1999 cho thấy những kết quả tương tự về tính hiệu quả là 97,3% trong phân tích theo đề cương và 94,4% trong phân tích theo dự định điều trị. Từ khi vắc xin được giới thiệu, mức giảm 98% ở bệnh IPD do các týp huyết thanh có trong vắc xin đã được quan sát ở trẻ em nhỏ hơn 5 tuổi cho đến hết năm 2005, điều này chứng minh hiệu quả cao của Prevenar (7 týp) khi sử dụng thường quy. Trong khi tác dụng của việc sử dụng thường

quy Prevenar (7 týp) ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ là đáng kể, với sự loại bỏ hầu như toàn bộ các týp huyết thanh có chứa trong vắc xin này, một sự gia tăng tương xứng của các týp huyết thanh khác gây nên IPD đã được quan sát thấy (tính theo phần trăm gia tăng bệnh còn lại). Nói một cách cụ thể, trong khi týp huyết thanh 19A là loại huyết thanh gây bệnh IPD phổ biến thứ chín được phân lập tại Mỹ trước khi Prevenar (7 týp) được giới thiệu, theo cả giám sát của Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh (CDC) và giám sát độc lập, từ năm 2005, týp huyết thanh 19A đã trở thành loại huyết thanh phế cầu khuẩn chính gây bệnh IPD ở trẻ em Mỹ, chiếm khoảng 30%-45% bệnh IPD còn lại vào năm 2005 ở trẻ em dưới 5 tuổi. Đi đôi với vấn đề týp huyết thanh 19A ngày càng trở thành týp huyết thanh chủ yếu, lại có vấn đề là týp huyết thanh này có khả năng ngày càng không nhạy với các kháng sinh thông thường được sử dụng đầu tiên trong điều trị. Hơn nữa, khoảng 66% các ca bệnh IPD được xếp loại huyết thanh xảy ra ở trẻ em dưới 5 tuổi từ năm 2006 đến 2007 theo nghiên cứu về theo dõi tác nhân vi khuẩn hoạt hóa (Active Bacterial Core Surveillance) tại CDC là do týp huyết thanh 1, 19A, 7F, 3, 6A, và 5 có trong **Prevenar 13**. Trong một số khảo sát của Mỹ mới đây do các nghiên cứu viên khác tiến hành, từ 45% đến 60% các ca bệnh IPD còn lại ở đối tượng trẻ em là do 6 týp huyết thanh bổ sung này gây ra.

Những quan sát dịch tễ học tại Mỹ từ khi Prevenar (7 týp) được giới thiệu cho thấy rằng không những bệnh xâm lấn đã thuyên giảm một cách đáng kể ở trẻ em đã tiêm chủng, đặc biệt bệnh do týp huyết thanh trong vắc xin gây ra, đặc biệt bệnh còn giảm ở người hơn 5 tuổi (một quần thể mà vắc xin cộng hợp không được khuyến cáo dùng thường quy) và ở trẻ sơ sinh quá nhỏ tuổi để đạt tiêu chuẩn tiêm chủng. Nói chung, người ta cho rằng bệnh thuyên giảm ở người chưa được tiêm chủng là kết quả của miễn dịch nhóm hay ảnh hưởng gián tiếp, một hiện tượng xảy ra do việc bệnh ngừng truyền đến các quần thể dễ bị lây lan khác, và dẫn đến quan sát thấy sự thuyên giảm bệnh tổng quát trên quần thể. Trong trường hợp này, tính miễn dịch nhóm được quan sát ở quần thể chưa được tiêm chủng vì khả năng của Prevenar (7 týp) ngăn chặn việc truyền phế cầu khuẩn từ trẻ em đã tiêm chủng đến các đầu mối tiếp xúc chưa tiêm chủng. Người ta dự đoán rằng sẽ có đáp ứng tương tự từ quần thể liên quan đến **Prevenar 13** khi dùng thường quy.

Sự đóng góp chính xác của *S. pneumoniae* vào bệnh viêm phổi ở trẻ em không được biết vì thường không thể xác định vi sinh vật gây bệnh. Trong các nghiên cứu ở trẻ em < 5 tuổi bị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (community-acquired pneumonia [CAP]), mà việc chẩn đoán được thử bằng các phương pháp huyết thanh học, xét nghiệm kháng nguyên, hay dữ liệu nuôi cấy, 30% các ca được xếp loại là viêm phổi do vi khuẩn gây ra, và 70% các ca này (21% trên tổng các ca CAP) được tìm thấy là do *S. pneumoniae*, khiến nó trở thành nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm phổi do vi khuẩn trong nhóm tuổi này. Tuy nhiên, những quan sát có được từ khi Prevenar (7 týp) được giới thiệu cho thấy rằng *S. pneumoniae*, đặc biệt týp huyết thanh của phế cầu khuẩn trong vắc xin, là nguyên nhân gây ra gánh nặng đáng kể cho bệnh CAP ở trẻ em và Prevenar (7 týp) có hiệu quả trong việc ngăn ngừa bệnh CAP ở trẻ em. Cụ thể, sự xem xét cơ sở dữ liệu dùng trong bệnh viện tại Mỹ cho thấy sự giảm từ 39% đến 52,4% các ca nhập viện vì viêm phổi do mọi nguyên nhân, và sự giảm từ 57,6% đến 65% các ca nhập viện được mã hóa là viêm phổi do phế cầu khuẩn gây ra, ở trẻ em dưới 2 tuổi. Trong khi trường hợp viêm phổi không có biến chứng nói chung được xem là bệnh không xâm lấn, viêm phổi do phế cầu khuẩn có thể bị biến chứng do nhiễm trùng huyết và các biểu hiện xâm lấn cục bộ, gồm có viêm mủ màng phổi và hoại tử phổi. Các quan sát tại Mỹ từ khi Prevenar (7 týp) được giới thiệu cho thấy rằng trường hợp viêm phổi xâm lấn có biến chứng có thể gia tăng và những biểu hiện viêm phổi trầm trọng hơn có khả năng cao hơn liên quan đến các týp huyết thanh trong **Prevenar 13** (1, 3, 19A, và 7F); týp huyết thanh 3 đặc biệt liên quan đến viêm phổi hoại tử.

Streptococcus pneumoniae cũng là nguyên nhân chính gây ra bệnh không xâm lấn ở trẻ em, đặc biệt là bệnh viêm tai giữa cấp tính. Viêm tai giữa cấp tính là một bệnh thông thường ở lứa tuổi nhi đồng, với trên 60% trẻ em trải qua một cơn bệnh khi đến 1 tuổi và trên 90% trẻ em trải qua một cơn bệnh khi đến 5 tuổi. Trước khi Mỹ giới thiệu Prevenar (7 týp) vào năm 2000, có khoảng 24,5 triệu lần khám bệnh ngoại khoa và 490.000 thủ thuật màng nhĩ bằng cách đặt ống là do viêm tai giữa gây ra hằng năm. Tỷ lệ mắc bệnh viêm tai giữa cấp tính cao nhất là tuổi từ 6 đến 18 tháng. Bệnh viêm tai giữa ít gặp hơn, nhưng có xảy ra ở trẻ em lớn hơn. Trong bản báo cáo giám sát năm 1990 của CDC trên trẻ em từ 2 đến 10 tuổi, bệnh viêm tai giữa là bệnh chính được chẩn đoán thông thường nhất. Các biến chứng của bệnh viêm tai giữa cấp tính gồm có chảy dịch kéo dài ở tai giữa, viêm tai giữa mạn tính, mất thính giác tạm thời hay chậm nói và, nếu không chữa trị, có thể dẫn đến các bệnh trầm trọng hơn như là viêm xương chũm và viêm màng não. *S. pneumoniae* là nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh viêm tai giữa cấp tính. Đây là vi khuẩn gây bệnh thường được phân lập nhất từ chất dịch ở tai giữa và được nhận diện trong 20%-40% các vi khuẩn được cấy trong chất dịch ở tai giữa ở bệnh viêm tai giữa cấp tính. Viêm tai giữa do phế cầu khuẩn có liên quan đến tỷ lệ bị sốt cao hơn và ít có khả năng tự hồi phục hơn là bệnh viêm tai giữa cấp tính do *H. influenzae* hay *M. catarrhalis* không phân loại gây ra.

Tính hiệu quả của Prevenar (7 týp) đối với bệnh viêm tai giữa được đánh giá trong 2 thử nghiệm lâm sàng: một thử nghiệm ở trẻ sơ sinh Phần Lan tại Viện quốc gia về sức khỏe cộng đồng và thử nghiệm mang tính nòng cốt về tính hiệu quả ở trẻ sơ sinh Mỹ tại Northern California Kaiser Permanente (NCKP). Thử nghiệm viêm tai giữa Phần Lan (FinOM) là một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi trong đó 1.662 trẻ sơ sinh được phân bố đều ngẫu nhiên để nhận Prevenar (7 týp) hay vắc xin đối chứng (vắc xin viêm gan B [Hep B]) ở lứa tuổi 2, 4, 6, và 12-15 tháng. Trong nghiên cứu này, phụ huynh các trẻ tham dự nghiên cứu được yêu cầu đem con đến các trung tâm nghiên cứu nếu trẻ bị nhiễm trùng đường hô hấp hay có các triệu chứng cho thấy bị viêm tai giữa cấp tính. Nếu chẩn đoán là bệnh viêm tai giữa cấp tính, sẽ thực hiện thủ thuật chọc màng nhĩ và lấy chất dịch trong tai giữa để nuôi cấy. Nếu *S. pneumoniae* được phân lập, việc phân loại týp huyết thanh được thực hiện; tiêu chí đánh giá chính là tính hiệu quả đối với các đợt viêm tai giữa cấp tính do các týp huyết thanh có trong vắc xin trong quần thể theo đề cương. Trong thử nghiệm NCKP, tính hiệu quả của Prevenar (7 týp) đối với viêm tai giữa được đánh giá từ lúc thử nghiệm khởi đầu vào tháng 10/1995 đến hết tháng 04/1998. Việc phân tích viêm tai giữa được tiến hành trên 34.146 trẻ sơ sinh được phân bố ngẫu nhiên để nhận Prevenar (7 týp) (N=17.070) hay vắc xin đối chứng (N=17.076) ở 2, 4, 6, và 12-15 tháng tuổi. Trong thử nghiệm này, thủ thuật chọc màng nhĩ thường quy không được thực hiện và không có định nghĩa chuẩn nào về viêm tai giữa được các bác sĩ nghiên cứu sử dụng. Tiêu chí đánh giá chính về viêm tai giữa là tính hiệu quả đối với tất cả các đợt viêm tai giữa ở quần thể theo đề cương.

Tính hiệu quả của vắc xin chống lại các đợt viêm tai giữa cấp tính do các týp huyết thanh có trong vắc xin được đánh giá trong thử nghiệm Phần Lan là 57% (khoảng tin cậy (CI) 95%, 44-67%) ở quần thể theo đề cương và 54% (CI 95%, 41-64%) ở quần thể dự định điều trị. Tính hiệu quả của vắc xin đối với các đợt viêm tai giữa cấp tính do các týp huyết thanh liên quan đến vắc xin (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), cũng được đánh giá trong thử nghiệm Phần Lan là 51% (CI 95%, 27-67%) ở quần thể theo đề cương và 44% (CI 95%, 20-62%) ở quần thể dự định điều trị. Có sự tăng các đợt viêm tai giữa cấp tính không đáng kể do các týp huyết thanh không liên quan đến vắc xin gây ra trong quần thể theo đề cương, điều này cho thấy rằng trẻ em được tiêm Prevenar (7 týp) dường như có nguy cơ bị viêm tai giữa gia tăng do các týp huyết thanh phế cầu khuẩn không có trong vắc xin gây ra, so với trẻ em được tiêm vắc xin đối chứng. Tuy nhiên, việc tiêm chủng bằng Prevenar (7 týp) nói chung giảm các đợt viêm tai giữa

do phế cầu khuẩn gây ra. Trong thử nghiệm NCKP mà tiêu chí là tất cả các đợt viêm tai giữa bất kể nguyên nhân, tính hiệu quả của vắc xin lần lượt là 7% (CI 95%, 4-10%) và 6% (CI 95%, 4-9%), trong phân tích theo đề cương và phân tích theo dự định điều trị. Một số tiêu chí khác về viêm tai giữa cũng được đánh giá trong 2 thử nghiệm này. Bệnh viêm tai giữa cấp tính tái phát, được định nghĩa là 3 đợt trong 6 tháng hay 4 đợt trong 12 tháng giảm ở mức 9% trong cả quần thể theo đề cương và quần thể dự định điều trị (CI 95%, 3-15% trong quần thể theo đề cương và CI 95%, 4-14% trong quần thể dự định điều trị) trong thử nghiệm NCKP; xu hướng tương tự cũng được quan sát ở thử nghiệm Phần Lan. Thử nghiệm NCKP cũng cho thấy mức giảm 20% (CI 95%, 2, 35) các trường hợp cần đặt ống thông màng nhĩ trong quần thể theo đề cương và mức giảm 21% (CI 95%, 4, 34) trong quần thể dự định điều trị. Dữ liệu từ thử nghiệm NCKP tích lũy qua một thời gian theo dõi kéo dài đến ngày 20/04/1999, trong đó bao gồm tổng số 37.866 trẻ em (18.925 trong nhóm Prevenar (7 týp) và 18.941 trong nhóm đối chứng MnCC), cũng cho các kết quả tương tự về tính hiệu quả với viêm tai giữa đối với tất cả các tiêu chí đánh giá.

Tương tự như trải nghiệm với IPD, sự thuyên giảm viêm tai giữa cấp tính đã được quan sát ở Mỹ từ khi Prevenar (7 týp) được giới thiệu như một vắc xin dùng thường quy cho trẻ sơ sinh. Vì thủ thuật chọc màng nhĩ để chẩn đoán bệnh không được tiến hành thường quy tại Mỹ, có ít thông tin về sự thay đổi trong phân bố các týp huyết thanh phế cầu khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu gần đây cho thấy các týp huyết thanh không có trong vắc xin cộng hợp 7 dòng phế cầu khuẩn cũng là nguyên nhân ngày càng quan trọng gây ra bệnh viêm tai giữa cấp tính hay các biến chứng ở trẻ em (gồm có viêm xương chũm, hiện chiếm 12% trong tổng số tất cả các bệnh IPD trong nghiên cứu giám sát phế cầu khuẩn đa trung tâm trên trẻ em Mỹ, tất cả do týp huyết thanh 19A gây ra từ năm 2006 đến 2007, và các týp huyết thanh không có trong vắc xin cộng hợp 7 dòng phế cầu khuẩn này nhiều khả năng có thể kháng các kháng sinh thông thường. Một chuỗi các phế cầu khuẩn được phân lập từ các mẫu lấy từ thủ thuật chọc màng nhĩ được thu thập từ 5 trung tâm khắp nước Mỹ cho thấy tác nhân thông thường nhất là huyết thanh týp 3, ngoài ra có huyết thanh týp 1 và 7 chiếm tỷ lệ nhỏ hơn.

Gánh nặng bệnh tật ở người lớn

Streptococcus pneumoniae là một mối đe dọa lớn đối với sức khỏe thế giới. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính rằng mỗi năm 1,6 triệu người chết vì bệnh phế cầu khuẩn, trong đó có 600.000 đến 800.000 người lớn. Bệnh phế cầu khuẩn có thể được phân loại theo mức độ xâm lấn của vi khuẩn, giúp tiên đoán các biến chứng và tử vong. IPD được xác định bằng cách phân lập phế cầu khuẩn từ một nơi thường là vô trùng như máu, dịch não tủy, dịch màng phổi, hoặc dịch màng bụng. Ở người lớn, các biểu hiện lâm sàng chính của IPD là viêm màng não, nhiễm trùng huyết, hoặc viêm phổi nhiễm trùng huyết. Viêm phổi mà không bị nhiễm trùng huyết là biểu hiện nghiêm trọng thường gặp nhất của bệnh không phải là IPD.

Người lớn trên 50 tuổi, đặc biệt là những người trên 65 tuổi, có nguy cơ gia tăng nhiễm phế cầu khuẩn và có nhiều khả năng bị mắc IPD hơn với tỷ lệ tử vong, tỷ lệ mắc bệnh và biến chứng của IPD gia tăng. Các yếu tố nguy cơ khác của bệnh viêm phổi nghiêm trọng do phế cầu khuẩn bao gồm điều kiện sống và bệnh trạng tiềm ẩn vốn cũng có thể gặp ở những người trẻ hơn, ví dụ từ 18 tuổi trở lên. Điều kiện sống có thể gia tăng nguy cơ cá nhân mắc bệnh phế cầu khuẩn, đặc biệt là người cư trú tại nhà dưỡng lão hoặc cơ sở chăm sóc dài hạn khác. Các bệnh trạng có nguy cơ đáng kể bao gồm: suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải; bệnh tế bào hình lưỡi liềm; mất chức năng lá lách; nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người/hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV/AIDS); bệnh về máu ác tính,

bệnh tim mạch, bệnh phổi (bao gồm suyễn), bệnh thận, hoặc bệnh gan; ung thư; rò rỉ dịch não tủy (CSF); bệnh tiểu đường; nghiện rượu mãn tính hoặc hút thuốc lá; cấy ghép cơ quan hoặc tế bào tạo máu; và cấy ghép ốc tai. Trong số bệnh nhân nhập viện tại Mỹ, tỷ lệ tử vong trên tất cả các ca bị IPD vẫn còn cao (12%-16%) và cao hơn nhiều ở nhiều phân nhóm bao gồm người cao tuổi, có bệnh đi kèm, biến chứng của IPD và nhập viện ở phòng chăm sóc đặc biệt. Mặc dù có những tiến bộ trong khoa học y tế trong những thập kỷ qua, đã có rất ít thay đổi về tỷ lệ tử vong kể từ khi penicillin được đưa vào sử dụng.

Tỷ lệ mắc IPD được báo cáo trên toàn thế giới khoảng từ 45 đến 90 trên 100.000. Trước khi đưa Prevenar (7 týp) vào sử dụng trong Chương trình Tiêm chủng Quốc gia (NIP), tỷ lệ mắc IPD cho người lớn của Canada từ 65 tuổi trở lên dao động từ 16 đến 31 trên 100.000, trong khi ở người dân Mỹ cùng độ tuổi, tỷ lệ mắc IPD dao động từ 60 đến 65 trên 100.000 (với tỷ lệ 190/100.000 được ghi nhận trong các thành viên Navajo Nation). Tỷ lệ mắc IPD cho người châu Âu cao tuổi ở cùng nhóm tuổi dao động từ 41 ở Thụy Điển đến 66 trên 100.000 ở Đan Mạch, với tỷ lệ đặc biệt cao được ghi nhận trong các nhóm tuổi trên 65 tuổi, ví dụ, ở Hà Lan hoặc Anh. Tại Mỹ, tỷ lệ mắc bệnh ở người lớn giảm sau khi bắt đầu tiêm chủng ở trẻ em đã được ghi nhận, có lẽ do giảm tình trạng nhiễm phế cầu khuẩn ở trẻ sơ sinh và lây lan sang người lớn nhạy cảm (bảo vệ nhóm). Tuy nhiên, tỷ lệ mắc IPD ở người lớn, đặc biệt là người cao tuổi vẫn cao, dao động từ 23 trên 100.000 đến 29,4 trên 100.000. Mặc dù tỷ lệ ước tính ở người lớn dưới 65 tuổi là thấp hơn so với những người lớn tuổi trên 65 tuổi, IPD cũng là một gánh nặng sức khỏe cộng đồng đáng kể ở người lớn ở độ tuổi thấp hơn.

Viêm phổi là một trong các bệnh truyền nhiễm thường gặp nhất và biểu hiện lâm sàng của bệnh phế cầu khuẩn thường gặp nhất ở người lớn. *S. pneumoniae* là nguyên nhân thường gặp nhất của CAP, và được ước tính là chịu trách nhiệm cho khoảng 30% của tất cả các trường hợp CAP phải nhập viện ở người lớn ở các nước phát triển. Khó xác định tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi không nhiễm trùng huyết do *S. pneumoniae* do không xác định được mầm bệnh gây bệnh trong phần lớn các ca. Tại Mỹ, trong năm 2006, hơn 4 triệu trường hợp viêm phổi do tất cả các nguyên nhân đã được báo cáo ở người lớn. Tại châu Âu, tỷ lệ mắc CAP khác nhau tùy theo quốc gia và theo nhóm tuổi và môi trường nghiên cứu. Tỷ lệ mắc CAP cao hơn đã được ghi nhận ở các nước đang phát triển, trong các nhóm di truyền cụ thể, trong các quần thể với điều kiện kinh tế xã hội kém hơn và trong các nhóm với khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe kém hơn. Tỷ lệ tử vong do CAP do tất cả các nguyên nhân dao động từ 5% đến 15% và CAP đóng góp một tỷ lệ đáng kể trong các ca nhập viện tại phòng chăm sóc đặc biệt (ICU). Bệnh nhân bị viêm phổi do *S. pneumoniae* thường có bệnh nghiêm trọng hơn bao gồm cả khả năng nhiễm trùng huyết cao hơn, nằm viện lâu hơn, nhu cầu chăm sóc đặc biệt cao hơn, và tỷ lệ tử vong cao hơn. Đối với IPD, nguy cơ viêm phổi do phế cầu khuẩn gia tăng theo độ tuổi từ 50 tuổi và cao nhất ở những người ≥ 65 tuổi. Nguy cơ cũng gia tăng đối với các bệnh trạng tiềm ẩn mãn tính, cụ thể là thiếu lá lách hoặc mất chức năng lá lách, đái tháo đường, hen suyễn, bệnh tim mạch mãn tính, bệnh phổi, bệnh thận hoặc bệnh gan, và nguy cơ cao nhất ở những người có hệ miễn dịch bị ức chế như những người có bệnh về máu ác tính hoặc nhiễm HIV.

Trong khi các yếu tố của vật chủ như tuổi tác và bệnh kèm theo đóng góp vào khả năng mắc IPD và kết quả điều trị không tốt, có quan điểm ngày càng tăng rằng độc lực và tính kháng kháng sinh của mầm bệnh đóng một vai trò quan trọng. Mặc dù đã xác định được hơn 90 týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*, bệnh ở người được gây ra bởi một nhóm tương đối nhỏ các týp huyết thanh sở hữu các yếu tố độc lực chưa được xác định rõ cho phép chúng gây bệnh. Theo một phân tích tổng hợp về

kết quả bệnh do týp huyết thanh cụ thể cho bệnh nhân viêm phổi, huyết thanh týp 3, 6A, 6B, 9N, và 19F có liên quan một cách đáng kể về thống kê với tỷ lệ tử vong gia tăng khi so sánh với huyết thanh týp 14, được dùng để tham chiếu. Đối với huyết thanh týp 19A và 23F, có một xu hướng tỷ lệ tử vong gia tăng nhưng chưa đạt mức có ý nghĩa về mặt thống kê. Mặc dù có một số khác biệt theo vùng về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong, những quan sát này dường như là một đặc tính tương đối ổn định của các týp huyết thanh và dường như độc lập với tính kháng kháng sinh.

Tính kháng kháng sinh làm tăng mức độ khó khăn khi điều trị ban đầu cho một số týp huyết thanh *S. pneumoniae* bằng một kháng sinh hiệu quả. Mặc dù khác biệt lớn về địa lý trong phân bố týp huyết thanh và tỷ lệ kháng kháng sinh, huyết thanh týp 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 23F có khả năng cao nhất thể hiện khả năng kháng cả penicillin và erythromycin.

Prevenar 13 cung cấp đáp ứng miễn dịch chống lại các chủng *S. pneumoniae* phổ biến bao gồm các chủng có khả năng cao nhất gây bệnh, kháng kháng sinh, và dẫn đến kết quả không tốt.

Bảng 1. Khả năng tử vong và Tính kháng các Týp huyết thanh Chọn lọc ở Người lớn										
Týp huyết thanh	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Khả năng tử vong	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Tính kháng		+	+		+	+	+	+	+	+

Nghiên cứu lâm sàng về tính sinh miễn dịch với Prevenar 13 ở trẻ sơ sinh và trẻ em

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến cáo nồng độ kháng thể kháng polysaccharid vỏ phế cầu trong huyết thanh là 0,35 µg/ml, đo 1 tháng sau đợt tiêm chủng cơ bản cho trẻ em là nồng độ kháng thể đơn lẻ tham chiếu để ước lượng tính hiệu quả của các vắc xin cộng hợp mới chống phế cầu để phòng bệnh IPD. Khuyến cáo này phần lớn dựa trên sự tương quan quan sát thấy giữa tính sinh miễn dịch và tính hiệu quả đối với bệnh IPD từ 3 thử nghiệm có đối chứng giả dược với Prevenar (7 týp) hay vắc xin polysaccharid 9 dòng cộng hợp với CRM₁₉₇ dùng để nghiên cứu. Nồng độ tham chiếu này chỉ áp dụng cho quần thể và không thể sử dụng để dự đoán sự bảo vệ ngăn ngừa bệnh IPD cho từng cá nhân.

Đáp ứng miễn dịch sau đợt tiêm chủng cơ bản gồm 3 liều cho trẻ sơ sinh

Các thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành tại một số nước châu Âu, Canada và Mỹ sử dụng một loạt lịch trình tiêm chủng chính. Tỷ lệ phần trăm trẻ sơ sinh đạt nồng độ kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ phế cầu khuẩn $\geq 0,35$ µg/ml 1 tháng sau đợt tiêm chủng cơ bản 3 liều trong các nghiên cứu đại diện được trình bày ở dưới (Bảng 2).

Bảng 2. Tỷ lệ phần trăm các đối tượng có nồng độ kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ phế cầu khuẩn $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 tháng sau đợt tiêm chủng dành cho trẻ sơ sinh

Týp huyết thanh	2, 3, 4 tháng Đức (6096A1-006)	2, 3, 4 tháng Ba Lan (6096A1-3000 Sản xuất)	2, 4, 6 tháng Tây Ban Nha (6096A1-501)	2, 4, 6 tháng Mỹ (6096A1-004)	2, 4, 6 tháng Mỹ Lô 1 (6096A1-3005)	2, 4, 6 tháng Mỹ Lô 2 (6096A1-3005)	2, 4, 6 tháng Mỹ Lô 3 (6096A1-3005)	2, 4, 6 tháng Canada (6096A1-3008)
	N=282-285	N=106-128	N=261-273	N=249-252	N=387-399	N=398-413	N=387-404	N=272-277
1	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
3	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
4	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
5	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
6A	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
6B	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
7F	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
9V	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
14	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
18C	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	97,8	95,8	96,4
19A	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
19F	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
23F	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

Ở trẻ tiêm **Prevenar 13**, kháng thể IgG liên kết kháng polysaccharid đối với mỗi týp trong 13 týp huyết thanh được cho thấy là có mối tương quan với hoạt tính thực bào opsonin hoá (OPA) kháng khuẩn (một kháng thể có hoạt tính sinh học). Các thử nghiệm lâm sàng cũng cho thấy rằng đáp ứng với **Prevenar 13** không thua kém đáp ứng với Prevenar (7 týp) đối với tất cả 13 týp huyết thanh khi xét trên các tiêu chuẩn về tính không thua kém miễn dịch đã định nghĩa trước. Các đáp ứng miễn dịch do **Prevenar 13** tạo được đối với 6 týp huyết thanh thêm vào theo định lượng là cao hơn cho cả kháng thể liên kết với polysaccharid và kháng thể opsonin hoá so với các đáp ứng do Prevenar (7 týp) tạo ra.

Đáp ứng miễn dịch sau đợt tiêm chủng cơ bản gồm 2 liều

Tính sinh miễn dịch sau 2 liều ở trẻ sơ sinh đã được xác định trong 4 nghiên cứu. Tỷ lệ trẻ sơ sinh đạt nồng độ kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ phế cầu khuẩn $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 tháng sau liều thứ hai là từ 79,6% đến 98,5% cho 11 trong 13 týp huyết thanh trong vắc xin. Tỷ lệ đạt được nồng độ kháng thể này nhỏ hơn cho týp huyết thanh 6B (27,9% đến 58,4%) và 23F (55,8% đến 68,6%). So với đợt tiêm chủng 3 liều dành cho trẻ sơ sinh, nồng độ trung bình nhân của kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ phế cầu khuẩn thấp hơn sau đợt tiêm chủng 2 liều đối với đa số các týp huyết thanh. Tính hiệu quả lâm sàng của đợt tiêm chủng cơ bản gồm 2 liều đối với bệnh viêm tai giữa cấp tính hay viêm phổi chưa được xác định.

Đáp ứng của liều nhắc lại sau lịch trình cơ bản gồm 2 liều và 3 liều

Nồng độ kháng thể sau liều nhắc lại đối với 12 týp huyết thanh cao hơn nồng độ đạt được sau đợt tiêm chủng chính cho trẻ sơ sinh, điều này phù hợp với lý thuyết về sự miễn dịch thích hợp (sự kích thích trí nhớ miễn dịch). Đối với huyết thanh týp 3, nồng độ kháng thể sau đợt tiêm chủng chính cho trẻ sơ sinh và sau liều nhắc lại là tương tự nhau. Đáp ứng kháng thể đối với liều nhắc lại sau đợt tiêm chủng chính gồm 2 liều hay 3 liều cho trẻ sơ sinh là như nhau cho tất cả 13 týp huyết thanh trong vắc xin.

Đối với trẻ em từ 7 tháng đến 5 tuổi, lịch trình tiêm chủng điều chỉnh thích hợp theo tuổi (xem mục 4.2) tạo ra mức độ đáp ứng kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ bao đối với mỗi loại trong 13 týp huyết thanh ít nhất tương đương với đáp ứng của đợt tiêm chủng cơ bản gồm 3 liều ở trẻ sơ sinh.

Đáp ứng của liều nhắc lại Prevenar 13 sau đợt tiêm chủng cơ bản gồm 3 liều cho trẻ sơ sinh với Prevenar (7 týp) hay Prevenar 13

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với thuốc khác tại Pháp (6096A1-008), trẻ sơ sinh được phân bố ngẫu nhiên thành 3 nhóm theo tỉ lệ 2:1:1: (1) **Prevenar 13** ở 2, 3, 4 và 12 tháng hay (2) Prevenar (7 týp) ở 2, 3, và 4 tháng, tiếp theo là **Prevenar 13** ở 12 tháng hay (3) Prevenar (7 týp) ở 2, 3, 4 và 12 tháng. Các nồng độ trung bình nhân của đáp ứng kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ bao đối với mỗi týp trong 13 týp huyết thanh trong 3 nhóm được trình bày trong Bảng 3. Nồng độ trung bình nhân của các týp huyết thanh trong Prevenar (7 týp) không khác biệt giữa 3 nhóm. Mặc dù các nồng độ trung bình nhân đối với 6 týp huyết thanh bổ sung ở trẻ được tiêm Prevenar (7 týp) /**Prevenar 13** thấp hơn nồng độ được quan sát bằng chế độ 4 liều **Prevenar 13** (ngoại trừ týp huyết thanh 3), các nồng độ này đều ít nhất tương đương với đợt tiêm chủng chính gồm 3 liều cho trẻ sơ sinh trong nghiên cứu (6096A1-004) và (6096A1-3005). Sự so sánh với đáp ứng đợt tiêm chủng cho trẻ sơ sinh như thế này tương tự như đã thực hiện với Prevenar (7 týp) để thiết lập lịch trình tiêm chủng ở trẻ em và trẻ sơ sinh lớn hơn.

Bảng 3. Nồng độ trung bình nhân của kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ phẩy cầu khuẩn ($\mu\text{g/ml}$) 1 tháng sau khi tiêm chủng

Týp huyết thanh	13v/13v Sau lứa tuổi mới biết đi (6096A1-008) N=233-236	7v/13v Sau lứa tuổi mới biết đi (6096A1-008) N=108-113	7v/7v Sau lứa tuổi mới biết đi (6096A1-008) N=111-127	13v Sau lứa tuổi sơ sinh (6096A1-004) N=249-252	13v Sau lứa tuổi sơ sinh (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

Trẻ sơ sinh thiếu tháng (B1851037 [6096A1-4001])

Sự an toàn và tính sinh miễn dịch của **Prevenar 13** dùng ở 2, 3, 4 và 12 tháng được đánh giá ở 100 trẻ sơ sinh thiếu tháng (tuổi thai kỳ trung bình ước lượng (estimated gestational age [EGA]) là 31 tuần; phạm vi từ 26 đến 36 tuần) và so với 100 trẻ sơ sinh đủ tháng (EGA trung bình là 39 tuần; phạm vi từ 37 đến 42 tuần). Hơn 85% các đối tượng trong nhóm sinh thiếu tháng trong quần thể có tính sinh miễn dịch đánh giá được đã đạt nồng độ kháng thể IgG liên kết polysaccharid phẩy cầu khuẩn $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 tháng sau đợt tiêm chủng dành cho trẻ sơ sinh đối với tất cả các týp huyết thanh, ngoại trừ týp huyết thanh 5 (71,7%), 6A (82,7%), và 6B (72,7%) trong nhóm sinh thiếu tháng. Đối với 3 týp huyết thanh này, tỉ lệ đáp ứng ở trẻ sơ sinh thiếu tháng thấp hơn đáng kể so với trẻ sơ sinh đủ tháng. Một (1) tháng sau liều ở tuổi mới biết đi, bằng chứng cho sự miễn dịch được quan sát thấy là tỉ lệ các đối tượng trong mỗi nhóm có tính sinh miễn dịch được đánh giá đạt cùng ngưỡng nồng độ kháng thể là $>97\%$, ngoại trừ týp huyết thanh 3 (70,6% ở trẻ sơ sinh thiếu tháng và 79,3% ở trẻ sinh đủ tháng). Nói chung, các mức nồng độ IgG trung bình nhân đặc hiệu cho mỗi týp huyết thanh cho trẻ sơ sinh thiếu tháng thấp hơn so với trẻ sơ sinh đủ tháng.

Trẻ sơ sinh lớn hơn và trẻ em chưa được tiêm chủng

Trong một nghiên cứu nhãn mở về **Prevenar 13** tại Ba Lan (6096A1-3002), trẻ em ở lứa tuổi 7-11 tháng, 12-23 tháng và ≥ 24 tháng đến 5 tuổi (trước sinh nhật thứ 6) chưa được tiêm vắc xin cộng hợp phẩy cầu khuẩn, được tiêm 3, 2 hay 1 liều **Prevenar 13** theo lịch trình thích hợp với tuổi (xem **Mục 4.2- Liều dùng và cách dùng**). Nồng độ IgG trong huyết thanh được đo 1 tháng sau liều cuối cùng trong mỗi nhóm tuổi và dữ liệu được trình bày trong Bảng 4.

Lịch tiêm chủng điều chỉnh thích hợp theo tuổi này tạo ra mức độ đáp ứng kháng thể IgG kháng polysaccharid vỏ bao đối với mỗi loại trong 13 týp huyết thanh ít nhất tương đương với đáp ứng của đợt tiêm chủng chính gồm 3 liều ở trẻ sơ sinh.

Bảng 4. Nồng độ trung bình nhân của kháng thể IgG polysaccharid kháng vỏ phế cầu khuẩn (µg/ml) 1 tháng sau khi tiêm chủng (trong Nghiên cứu 6096A1-3002)			
Týp huyết thanh	Tuổi từ 7 đến 11 tháng (N=83-84)	Tuổi từ 12 đến 23 tháng (N=104-110)	Tuổi từ ≥ 24 tháng đến 5 tuổi (N=135-152)
1	2,88	2,74	1,78
3	1,94	1,86	1,42
4	3,63	4,28	3,37
5	2,85	2,16	2,33
6A	3,72	2,62	2,96
6B	4,77	3,38	3,41
7F	5,30	5,99	4,92
9V	2,56	3,08	2,67
14	8,04	6,45	2,24
18C	2,77	3,71	2,56
19A	4,77	4,94	6,03
19F	2,88	3,07	2,53
23F	2,16	1,98	1,55

Việc tiêm đồng thời với các vắc xin khác ở trẻ sơ sinh và trẻ em

Trong nghiên cứu 6096A1-004, 6096A1-3005 và 6096A1-3008, các vắc xin dùng thường quy cho trẻ em được dùng trong cùng đợt với **Prevenar 13**. Đáp ứng đối với kháng nguyên vắc xin khác dùng đồng thời được so sánh ở trẻ sơ sinh được tiêm Prevenar (7 týp) và **Prevenar 13**. Tỷ lệ những người đáp ứng ở mức độ kháng thể định trước được trình bày ở Bảng 5. Các đáp ứng cho tất cả kháng nguyên ở trẻ nhận **Prevenar 13** tương đương với đáp ứng của trẻ nhận Prevenar (7 týp) và thỏa mãn tiêu chuẩn chính thức về tính không thua kém. Đáp ứng thủy đậu đo bằng bộ kit ELISA tế bào toàn phần thương mại, được thiết kế để phát hiện tính miễn dịch sau khi nhiễm trùng tự nhiên, đều thấp trong cả hai nhóm, nhưng không có bằng chứng đáp ứng miễn dịch bị nhiễu do **Prevenar 13** tiêm đồng thời.

Bảng 5. Đối tượng đạt mức độ kháng thể định trước đối với kháng nguyên vắc xin dùng đồng thời (trong Nghiên cứu 6096A1-004, Nghiên cứu 6096A1-3005 và Nghiên cứu 6096A1-3008)		
Tên vắc xin/kháng nguyên trong vắc xin (Mức độ kháng thể định trước)	% người đáp ứng trong nhóm Prevenar 13 (n^a/N^b)	% người đáp ứng trong nhóm Prevenar (7 týp) (n^a/N^b)
Đáp ứng Pediarix (DTaP-IPV-HepB) sau đợt tiêm chủng 3 liều dành cho trẻ sơ sinh		
Bạch hầu (≥ 0,1 đơn vị quốc tế [IU]/ml)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Uốn ván (≥ 0,1 đơn vị quốc tế [IU]/ml)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
Ho gà (≥ 16,5 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
FHA (≥ 40,5 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN (≥ 26 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)
Bại liệt loại 1 (độ chuẩn ≥ 1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Bại liệt loại 2 (độ chuẩn ≥ 1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Bại liệt loại 3 (độ chuẩn ≥ 1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
Vi rút viêm gan B (≥ 10,0 mIU/ml)	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
Đáp ứng ActHIB (PRP) sau đợt tiêm chủng dành cho trẻ sơ sinh		
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)
Đáp ứng Pentacel (DTaP-IPV-Hib) sau đợt tiêm chủng dành cho trẻ sơ sinh		
Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/ml)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/ml)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
Ho gà (≥ 12,0 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
FHA (≥ 20,0 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN (≥ 7,0 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM (≥ 4,0 đơn vị nội độc tố [EU]/ml)	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
Đáp ứng PedvaxHIB (PRP-OMP) từ 12 đến 15 tháng sau đợt tiêm chủng ActHIB dành cho trẻ sơ sinh		

Bảng 5. Đối tượng đạt mức độ kháng thể định trước đối với kháng nguyên vắc xin dùng đồng thời (trong Nghiên cứu 6096A1-004, Nghiên cứu 6096A1-3005 và Nghiên cứu 6096A1-3008)		
Tên vắc xin/kháng nguyên trong vắc xin (Mức độ kháng thể định trước)	% người đáp ứng trong nhóm Prevenar 13 (n^a/N^b)	% người đáp ứng trong nhóm Prevenar (7 týp) (n^a/N^b)
Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/ml)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/ml)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
Đáp ứng ProQuad (MMR-thủy đậu) từ 12 đến 15 tháng		
Sởi (≥ 1,10 qua tĩnh mạch)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Quai bị (≥ 1,10 qua tĩnh mạch)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubella (sởi Đức) (≥ 15 đơn vị quốc tế/ml)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Thủy đậu (≥ 1,09 qua tĩnh mạch)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
^a Số đối tượng đạt mức độ kháng thể định trước. ^b Số đối tượng trong quần thể có tính sinh miễn dịch đánh giá được.		

Trẻ em và thiếu niên từ 5 đến 17 tuổi

Trong Nghiên cứu 6096A1-3011 tại Mỹ, ở trẻ em từ 5 đến <10 tuổi trước đó được tiêm chủng tối thiểu một liều Prevenar (7 týp), và ở trẻ em và thiếu niên chưa tiêm chủng vắc xin phế cầu khuẩn từ 10 đến 17 tuổi, 1 liều **Prevenar 13** đã kích thích đáp ứng miễn dịch với cả 13 týp huyết thanh.

Ở trẻ em từ 5 đến <10 tuổi, nồng độ IgG trong huyết thanh cho 7 týp huyết thanh thường gặp 1 tháng sau khi cho dùng một liều đơn **Prevenar 13** (Nghiên cứu 6096A1-3011) không kém hơn (ví dụ, giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên cho tỷ lệ trung bình nhân [GMR] là >0,5) so với nồng độ sinh ra bởi liều Prevenar (7 týp) thứ tư ở lúc từ 12 đến 15 tháng tuổi (Nghiên cứu 6096A1-3005). Ngoài ra, nồng độ IgG sinh ra bởi một liều đơn **Prevenar 13** đối với 6 týp huyết thanh bổ sung ở trẻ em từ 5 đến <10 tuổi không kém hơn so với nồng độ sinh ra bởi liều **Prevenar 13** thứ tư ở lúc từ 12 đến 15 tháng tuổi (Nghiên cứu 6096A1-3005) như thể hiện trong Bảng 6 và 7.

Bảng 2. So sánh nồng độ trung bình nhân (GMC) của IgG phẩy cầu khuẩn (µg/ml) cho 7 týp huyết thanh thường gặp sau một liều đơn Prevenar 13 (Nghiên cứu 6096A1-3011) với Prevenar (7 týp) sau liều thứ tư (Nghiên cứu 6096A1-3005)^a

Nhóm Vắc xin (theo Ghi danh/Chọn ngẫu nhiên)								
Prevenar 13 5 đến <10 tuổi (Nghiên cứu 6096A1-3011)				Prevenar (7 týp) 12-15 tháng tuổi (Nghiên cứu 6096A1-3005)				
Týp huyết thanh	n ^b	GMC ^c	(CI 95% ^d)	n ^b	GMC ^c	(CI 95% ^d)	Tỷ lệ ^e	(CI 95% ^f)
Thường gặp								
4	169	8,45	(7,24, 9,87)	173	2,79	(2,45, 3,18)	3,03	(2,48, 3,71)
6B	171	53,56	(45,48, 63,07)	173	9,47	(8,26, 10,86)	5,66	(4,57, 6,99)
9V	171	9,51	(8,38, 10,78)	172	1,97	(1,77, 2,19)	4,83	(4,10, 5,70)
14	169	29,36	(24,78, 34,78)	173	8,19	(7,31, 9,18)	3,58	(2,93, 4,39)
18C	171	8,23	(7,13, 9,51)	173	2,33	(2,05, 2,65)	3,53	(2,91, 4,29)
19F	171	17,58	(14,95, 20,67)	173	3,31	(2,87, 3,81)	5,31	(4,29, 6,58)
23F	169	11,26	(9,79, 12,95)	173	4,49	(3,86, 5,23)	2,51	(2,04, 3,08)

^a Quần thể sinh miễn dịch có thể đánh giá.

^b n = Số đối tượng có nồng độ kháng thể xác định cho týp huyết thanh quy định.

^c Nồng độ trung bình nhân (GMC) được tính toán bằng tất cả các đối tượng có sẵn dữ liệu cho đợt lấy máu quy định. GMC sau liều thứ tư đối với Prevenar (7 týp) (Nghiên cứu 6096A1-3005).

^d Khoảng tin cậy (CI) là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student với lô ga rít trung bình của nồng độ.

^e Tỷ lệ GMC: **Prevenar 13** (Nghiên cứu 6096A1-3011) so với Prevenar (7 týp) (Nghiên cứu 6096A1-3005).

^f CI đối với tỷ lệ là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student đối với chênh lệch trung bình của lô ga rít số đo (**Prevenar 13** [Nghiên cứu 6096A1-3011] – Prevenar (7 týp) [Nghiên cứu 6096A1-3005]).

Lưu ý – Các số NCT trên ClinicalTrials.gov là như sau: (Nghiên cứu 6096A1-3011) NCT00761631, (Nghiên cứu 6096A1-3005) NCT00444457.

Bảng 3. So sánh nồng độ trung bình nhân (GMC) của IgG phẩy cầu khuẩn (µg/ml) cho 6 týp huyết thanh bổ sung sau một liều đơn Prevenar 13 (Nghiên cứu 6096A1-3011) với Prevenar 13 trong Nghiên cứu 6096A1-3005 sau liều thứ tư (trong Nghiên cứu 6096A1-3005)^a

Nhóm Vắc xin (theo Ghi danh/Chọn ngẫu nhiên)								
Prevenar 13 (5 đến <10 tuổi) (Nghiên cứu 6096A1-3011)			Prevenar 13 (12-15 tháng) (Nghiên cứu 6096A1-3005)					
Týp huyết thanh	n ^b	GMC ^c	(CI 95% ^d)	n ^b	GMC ^c	(CI 95% ^d)	Tỷ lệ ^e	(CI 95% ^f)
Bổ sung								
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 Quần thể sinh miễn dịch có thể đánh giá.^b n = Số đối tượng có nồng độ kháng thể xác định cho týp huyết thanh quy định.^c Nồng độ trung bình nhân (GMC) được tính toán bằng tất cả các đối tượng có sẵn dữ liệu cho đợt lấy máu quy định. GMC sau liều thứ tư đối với **Prevenar 13** (Nghiên cứu 6096A1-3005).^d Khoảng tin cậy (CI) là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student với lô ga rít trung bình của nồng độ.^e Tỷ lệ GMC: **Prevenar 13** (Nghiên cứu 6096A1-3011) so với **Prevenar 13** (Nghiên cứu 6096A1-3005).^f CI đối với tỷ lệ là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student đối với chênh lệch trung bình của lô ga rít số đo (**Prevenar 13** [Nghiên cứu 6096A1-3011] – **Prevenar 13** [Nghiên cứu 6096A1-3005]).

Lưu ý – Các số NCT trên ClinicalTrials.gov là như sau: (Nghiên cứu 6096A1-3011) NCT00761631, (Nghiên cứu 6096A1-3005) NCT00444457.

Ở trẻ em và thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi, hiệu giá trung bình nhân (GMT) của hoạt tính opsonin hóa (OPA) 1 tháng sau khi tiêm chủng không kém hơn (ví dụ, giới hạn dưới cho khoảng tin cậy 95% 2 bên cho nồng độ trung bình nhân là >0,5) so với GMT của OPA ở nhóm từ 5 đến <10 tuổi cho 12 trên 13 týp huyết thanh (trừ huyết thanh týp 3), như thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 4. So sánh hiệu giá trung bình nhân (GMT) của OPA phẩy cầu khuẩn sau khi tiêm chủng, Prevenar 13 (10-17 tuổi) với Prevenar 13 (5 đến <10 tuổi) trong Nghiên cứu 6096A1-3011^a

		Nhóm Vắc xin							
		Prevenar 13 (10-17 tuổi)			Prevenar 13 (5 to <10 tuổi)				
Týp huyết thanh	n ^b	GMT ^c	(CI 95% ^d)	n ^b	GMT ^c	(CI 95% ^d)	Tỷ lệ ^e	(CI 95% ^f)	
Thường gặp									
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)	
Bổ sung									
1	189	319	(271,2, 376,0)	179	187	(160,4, 218,6)	1,7	(1,36, 2,13)	
3	181	114	(100,4, 129,4)	178	202	(180,9, 226,3)	0,6	(0,48, 0,67)	
5	183	336	(270,3, 417,6)	178	491	(426,3, 565,3)	0,7	(0,53, 0,89)	
6A	182	9928	(8457,0, 11654,8)	178	7514	(6350,8, 8890,7)	1,3	(1,05, 1,67)	
7F	185	6584	(5829,4, 7435,5)	178	10334	(9099,0, 11736,8)	0,6	(0,53, 0,76)	
19A	187	1276	(1131,7, 1439,0)	180	1180	(1047,5, 1329,4)	1,1	(0,91, 1,28)	

^a Quần thể sinh miễn dịch có thể đánh giá

^b n = Số đối tượng với nồng độ kháng thể xác định cho týp huyết thanh quy định.

^c Hiệu giá trung bình nhân (GMT) được tính toán bằng tất cả các đối tượng có sẵn dữ liệu cho đợt lấy máu quy định.

^d Khoảng tin cậy (CI) là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student với lô ga rít trung bình của hiệu giá.

^e Tỷ lệ GMT: **Prevenar 13** (10-17 tuổi) so với **Prevenar 13** (5 đến <10 tuổi).

^f CI đối với tỷ lệ là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student đối với chênh lệch trung bình của lô ga rít số đo [**Prevenar 13** (10-17 tuổi) – **Prevenar 13** (5 đến <10 tuổi)].

Công hiệu của Prevenar 13

Bệnh phẩy cầu khuẩn xâm lấn

Bốn năm sau khi đưa Prevenar (7 týp) vào sử dụng trong đợt tiêm chủng cơ bản hai liều và liều nhắc lại trong năm tuổi thứ hai, tại Anh và xứ Wales, với 94% tỷ lệ sử dụng vắc xin đã giúp giảm 98% (CI 95% 95; 99) bệnh gây ra bởi 7 týp huyết thanh trong vắc xin được báo cáo. Sau đó, bốn năm sau khi chuyển sang **Prevenar 13**, việc giảm thêm về tỷ lệ mắc IPD do 7 týp huyết thanh trong Prevenar (7 týp) dao động từ 76% ở trẻ em dưới 2 tuổi đến 91% ở trẻ em từ 5 đến 14 tuổi. Mức giảm bệnh đặc hiệu cho mỗi týp huyết thanh trong 5 týp huyết thanh bổ sung trong **Prevenar 13** (không quan sát thấy ca IPD týp huyết thanh 5 nào) theo nhóm tuổi được thể hiện trong Bảng 9 và dao động từ 68% (týp huyết thanh 3) đến 100% (týp huyết thanh 6A) cho trẻ em dưới 5 tuổi. Cũng quan sát thấy giảm tỷ lệ đáng kể ở nhóm tuổi cao hơn không được tiêm chủng bằng **Prevenar 13** (ảnh hưởng gián tiếp).

Bảng 9: Mức giảm số ca và tỷ lệ mắc IPD theo từng tốp huyết thanh trong 2013/14 so với 2008/09-2009/10 (2008/10) theo tuổi ở Anh và xứ Wales									
	<5 tuổi			5 đến 64 tuổi			≥65 tuổi		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% giảm tỷ lệ (CI 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% giảm tỷ lệ (CI 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% giảm tỷ lệ (CI 95%*)
Các tốp huyết thanh bổ sung có trong Prevenar 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%)**
[§] Hiệu chỉnh theo tỷ lệ mẫu lấy theo tốp huyết thanh, độ tuổi bỏ qua, mẫu số so với 2009/10, và theo xu hướng trong toàn bộ bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn tính đến 2009/10 (sau đó không có xu hướng nào được hiệu chỉnh nữa). [*] CI 95% cao lên do khoảng Poisson được tính theo độ phân tán quá mức 2·1 quan sát được từ mô hình của tất cả dữ liệu IPD trước khi dùng Prevenar (7 tốp) 2000-06. ^{**} p<0,005 để gộp cả 6A trong trường hợp p=0,002									

Viêm tai giữa (OM)

Trong đợt tiêm chủng chính hai liều và liều nhắc lại trong năm tuổi thứ hai, tác động của **Prevenar 13** lên OM được ghi lại trong hệ thống giám sát chủ động tại quần thể ở Israel với việc rút để nuôi cấy chất dịch trong tai giữa ở trẻ dưới 2 tuổi bị OM. Sau khi Prevenar (7 týp) và sau đó là **Prevenar 13** được đưa vào sử dụng, có giảm tỷ lệ 96% OM đối với các týp huyết thanh trong Prevenar (7 týp) và týp huyết thanh 6A và giảm tỷ lệ 85% đối với các týp huyết thanh bổ sung 1, 3, 5, 7F, và 19A trong **Prevenar 13**.

Trong một nghiên cứu tiền cứu dài hạn giám sát trên quần thể tiến hành ở Israel từ năm 2004 đến 2015 sau khi sử dụng Prevenar (7 týp) và sau đó là **Prevenar 13**, giảm các vi khuẩn không phải là phế cầu phân lập từ trẻ <3 tuổi với OM là 75% đối với tất cả các trường hợp NTHi, và 81% và 62% đối với các trường hợp OM do *M. catarrhalis* và *S. pyogenes* gây ra tương ứng.

Viêm phổi

Trong một nghiên cứu quan sát đa trung tâm tại Pháp so sánh các giai đoạn trước và sau khi chuyển từ Prevenar (7 týp) sang **Prevenar 13**, có giảm 16% trong tất cả các ca viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP) tại khoa cấp cứu ở trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi. Mức giảm là 53% ($p < 0,001$) cho các ca CAP bị tràn dịch màng phổi và 63% ($p < 0,001$) cho các ca CAP phế cầu khuẩn đã được xác nhận về vi sinh. Trong năm thứ hai sau khi đưa vào sử dụng **Prevenar 13**, tổng số các ca CAP do 6 týp huyết thanh vắc xin bổ sung trong **Prevenar 13** giảm 74% (27 xuống 7 chủng phân lập).

Trong một hệ thống giám sát liên tục (2004 đến 2013) để ghi lại tác động của Prevenar (7 týp) và sau đó là **Prevenar 13** lên CAP ở trẻ em dưới 5 tuổi ở miền Nam Israel sử dụng đợt tiêm chủng cơ bản 2 liều với một liều nhắc lại trong năm tuổi thứ hai, có giảm 68% (CI 95% 73; 61) về thăm khám ngoại trú và 32% (CI 95% 39; 22) về ca nằm viện đối với CAP phế nang sau khi **Prevenar 13** được đưa vào sử dụng khi so sánh với giai đoạn trước khi Prevenar (7 týp) được đưa vào sử dụng.

Giảm tính kháng kháng sinh (AMR)

Sau khi đưa vào sử dụng Prevenar (7 týp) và sau đó là **Prevenar 13**, giảm tính kháng kháng sinh đã được chứng minh là do giảm trực tiếp các týp huyết thanh và các dòng liên quan đến kháng kháng sinh trong dân số (bao gồm 19A), giảm lây truyền (hiệu ứng nhóm), và giảm sử dụng thuốc kháng khuẩn.

Trong một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, có đối chứng ở Israel so sánh Prevenar (7 týp) và **Prevenar 13** với những trường hợp báo cáo nhiễm *S. pneumoniae*, giảm các týp huyết thanh 19A, 19F và 6A không nhạy cảm với penicillin, erythromycin, clindamycin, penicillin kết hợp erythromycin, hoặc nhiều thuốc (≥ 3 kháng sinh) dao động trong khoảng từ 34% đến 62% tùy thuộc vào týp huyết thanh và loại kháng sinh.

Dữ liệu từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Bệnh (CDC) Mỹ cho thấy từ năm 2009 đến năm 2013, tỷ lệ IPD không kháng vi khuẩn đối với các týp huyết thanh bổ sung trong **Prevenar 13** so với Prevenar (7 týp) giảm 63%, 81% và 83% ở trẻ <5 tuổi và giảm 24%, 49% và 57% ở người > 65 tuổi đối với macrolid, cephalosporin và penicillin.

Ảnh hưởng của Prevenar 13 lên sự hiện diện kháng nguyên trong mũi hầu

Trong một nghiên cứu giám sát tại Pháp ở trẻ em mắc bệnh viêm tai giữa cấp tính, những thay đổi về sự hiện diện các týp huyết thanh phế cầu khuẩn trong mũi hầu (NP) được đánh giá sau khi cho dùng Prevenar (7 týp) tiếp theo là **Prevenar 13**. **Prevenar 13** giảm một cách đáng kể sự hiện diện của tổng thể 6 týp huyết thanh bổ sung trong mũi hầu (và týp huyết thanh 6C) và từng týp huyết thanh riêng lẻ là 6C, 7F, 19A khi so sánh với Prevenar (7 týp). Sự giảm hiện diện kháng nguyên cũng được quan sát thấy với týp huyết thanh 3 (2,5% so với 1,1%; $p=0,1$). Không có sự xuất hiện nào được quan sát với týp huyết thanh 1 hay 5.

Ảnh hưởng của việc tiêm chủng vắc xin cộng hợp phế cầu khuẩn lên sự hiện diện kháng nguyên trong mũi hầu được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi (6096A1-3006) trên trẻ sơ sinh được tiêm **Prevenar 13** hay Prevenar (7 týp) ở 2, 4, 6, và 12 tháng tuổi tại Israel. **Prevenar 13** giảm đáng kể tình trạng mắc mới các bệnh nhiễm khuẩn mũi hầu do tổng thể 6 týp huyết thanh bổ sung (và týp huyết thanh 6C) và các týp huyết thanh riêng lẻ bao gồm 1, 6A, 6C, 7F, 19A khi so sánh với Prevenar (7 týp). Sự giảm không được quan sát thấy ở týp huyết thanh 3 và týp huyết thanh 5, khuẩn lạc được tạo thành quá ít để đánh giá mức độ ảnh hưởng. Đối với 6 trong 7 týp huyết thanh thông thường còn lại, những tỉ lệ bệnh mũi hầu được quan sát ở cả hai nhóm vắc xin là tương tự nhau; đối với týp huyết thanh 19F, một sự giảm đáng kể được quan sát thấy.

Nghiên cứu về tính hiệu quả ở người lớn từ 65 trở lên

Tính hiệu quả đối với phòng tránh CAP và IPD phế cầu khuẩn týp có trong vắc xin (VT) được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng giả được, mù đôi, ngẫu nhiên, quy mô lớn (Thử nghiệm miễn dịch viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở người lớn-CAPiTA) tại Hà Lan. 84.496 đối tượng, từ 65 tuổi trở lên được tiêm một liều đơn vắc xin **Prevenar 13** hoặc giả được theo tỷ lệ chọn ngẫu nhiên 1:1.

Tính hiệu quả của **Prevenar 13** trong việc phòng ngừa đợt đầu tiên của CAP phế cầu khuẩn VT, tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu, là 45,56 % (CI 95,2%, 21,82-62,49; $p=0,0006$).

Tính hiệu quả cũng được thể hiện cho hai tiêu chí đánh giá phụ. Với các đợt đầu tiên CAP phế cầu khuẩn VT không nhiễm trùng huyết/không xâm lấn (NB/NI), tính hiệu quả là 45,00% (CI 95,2%, 14,21-65,31; $p=0,0067$) và với các đợt đầu tiên VT-IPD, tính hiệu quả là 75,00% (CI 95,2%, 41,06-90,87; $p=0,0005$).

Hiệu quả bảo vệ của **Prevenar 13** chống lại các đợt đầu tiên CAP phế cầu khuẩn VT, CAP phế cầu khuẩn VT không nhiễm trùng huyết, không xâm lấn, và VT-IPD được thấy rõ ngay sau khi tiêm chủng và được duy trì trong suốt thời gian nghiên cứu.

Thử nghiệm lâm sàng về tính sinh miễn dịch Prevenar 13 ở người lớn

Chưa xác định được nồng độ IgG kháng thể liên kết kháng polysaccharid để dự đoán khả năng bảo vệ chống IPD hoặc viêm phổi không nhiễm trùng huyết cho người lớn. Tuy nhiên dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy rằng kháng thể chức năng, đo bằng xét nghiệm OPA, là chất góp phần bảo vệ chống bệnh phế cầu khuẩn. OPA cho phép thực hiện một phép đo *in vitro* về khả năng của kháng thể trong huyết thanh tiêu diệt phế cầu bằng cách thúc đẩy hoạt động thực bào qua bề mặt trung gian và được cho rằng phản ánh cơ chế bảo vệ *in vivo* liên quan chống lại bệnh phế cầu khuẩn. Hiệu giá OPA được biểu thị dưới dạng nghịch đảo của độ pha loãng huyết thanh cao nhất làm giảm tỷ lệ sống sót của phế cầu ít nhất 50%. Thử nghiệm then chốt cho **Prevenar 13** được thiết kế để cho thấy đáp ứng kháng thể OPA

chức năng đối với các týp huyết thanh **Prevenar 13** là không kém hơn và với một số týp huyết thanh còn tốt hơn các týp huyết thanh thường gặp trong PPSV23 hiện đã có giấy phép.

Đã tính được hiệu giá trung bình nhân OPA đặc hiệu của týp huyết thanh (GMT) đo 1 tháng sau mỗi lần tiêm chủng. Không kém hơn giữa các vắc xin được định nghĩa là giới hạn dưới của khoảng tin cậy (CI) 95% 2 bên với tỷ lệ GMT (GMR) >0,5 (tiêu chí gấp 2 lần); đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê được định nghĩa là giới hạn dưới của CI 95% 2 bên với GMR >1.

Đáp ứng với týp huyết thanh 6A bổ sung, chỉ có trong **Prevenar 13** nhưng không trong PPSV23 được đánh giá bằng cách cho thấy hiệu giá OPA đặc hiệu tăng 4 lần so với nồng độ trước khi tiêm chủng. Độ mạnh hơn của đáp ứng với **Prevenar 13** được định nghĩa là giới hạn dưới của CI 95% 2 bên cho chênh lệch phần trăm người lớn có hiệu giá OPA tăng 4 lần lớn hơn 0. Để so sánh GMT của OPA, đáp ứng mạnh hơn về thống kê với týp huyết thanh 6A được định nghĩa là giới hạn dưới của CI 95% 2 bên với GMR >2.

Năm (5) thử nghiệm lâm sàng Pha 3 (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) được tiến hành tại một số nước Châu Âu và Mỹ đánh giá khả năng sinh miễn dịch của **Prevenar 13** trong các nhóm tuổi khác nhau, và ở những người trước đó chưa được tiêm chủng (chưa tiêm PPSV23) PPSV23 hoặc đã nhận tối thiểu 1 liều PPSV23 (trước tiêm chủng PPSV23).

Mỗi nghiên cứu bao gồm những người lớn khỏe mạnh và người lớn có hệ miễn dịch hoạt động với bệnh trạng tiềm ẩn ổn định bao gồm bệnh mạn tính về tim mạch, bệnh phổi mạn tính, rối loạn thận, đái tháo đường, bệnh gan mạn tính như bệnh gan do rượu, và nghiện rượu vì được biết rằng đây là những bệnh trạng thường gặp ở người lớn làm tăng nguy cơ mắc CAP và IPD phế cầu khuẩn nghiêm trọng.

Hai (2) thử nghiệm then chốt về tính không kém hơn được tiến hành trong đó đáp ứng **Prevenar 13** được so sánh với đáp ứng miễn dịch của PPSV23, 1 ở người lớn chưa tiêm chủng PPSV23 từ 50 đến 64 tuổi (6115A1-004), và 1 ở người lớn đã tiêm chủng PPSV23 từ 70 tuổi trở lên (6115A1-3005). Một (1) nghiên cứu (6115A1-3000) ở người lớn đã tiêm chủng PPSV23 chỉ thu thập dữ liệu về an toàn. Hai (2) nghiên cứu (6115A1-3001 và 6115A1-3008) đánh giá việc dùng đồng thời **Prevenar 13** với TIV theo mùa.

Thử nghiệm lâm sàng thực hiện ở người lớn trước đó chưa tiêm chủng PPSV23

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi điều chỉnh¹ đối chứng với thuốc khác (6115A1-004) sử dụng **Prevenar 13** ở Mỹ, người lớn chưa tiêm chủng PPSV23 từ 60 đến 64 tuổi được chia ngẫu nhiên (1:1) để nhận **Prevenar 13** hoặc PPSV23. Ngoài ra, người lớn từ 18 đến 49 tuổi (với các phân nhóm theo lứa tuổi 18-29 tuổi, 30-39 tuổi, 40-49 tuổi) và từ 50 đến 59 tuổi được ghi danh và nhận 1 liều **Prevenar 13** (nhấn mở).

Đáp ứng kháng thể OPA sinh ra bởi **Prevenar 13** không kém hơn đáp ứng sinh ra bởi PPSV23 với 12 týp huyết thanh có trong cả hai vắc xin. Ngoài ra, 8 týp huyết thanh chung thể hiện đáp ứng miễn dịch mạnh hơn đáng kể về thống kê sau khi dùng **Prevenar 13** so với sau khi dùng PPSV23.

¹ Mù đôi điều chỉnh nghĩa là nhân viên tại cơ sở phát và tiêm vắc xin không bị ẩn thông tin, nhưng tất cả các nhân viên nghiên cứu khác bao gồm nghiên cứu viên chính và đối tượng đều bị ẩn thông tin.

Với týp huyết thanh 6A, chỉ có trong **Prevenar 13**, tỷ lệ người lớn đạt mức tăng 4 lần đáp ứng sau khi dùng **Prevenar 13** (88,5%) cao hơn đáng kể so với sau khi dùng PPSV23 (39,2%) ở người lớn chưa tiêm chủng PPSV23 từ 60 đến 64 tuổi. GMT của OPA cho týp huyết thanh 6A cao hơn đáng kể về thống kê sau khi dùng **Prevenar 13** so với sau khi dùng PPSV23.

Đáp ứng OPA sinh ra bởi **Prevenar 13** ở người lớn từ 50 đến 59 tuổi không kém hơn đáp ứng **Prevenar 13** ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi với cả 13 týp huyết thanh. Ngoài ra, 9 trong 13 týp huyết thanh cho đáp ứng miễn dịch mạnh hơn đáng kể về thống kê ở người lớn từ 50 đến 59 tuổi so với ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi.

Thử nghiệm lâm sàng này chứng minh rằng đáp ứng miễn dịch sinh ra bởi **Prevenar 13** là không kém hơn và hầu hết các týp huyết thanh đều mạnh hơn đáng kể về thống kê so với PPSV23. Ngoài ra, đáp ứng miễn dịch ở người lớn từ 50 đến 59 tuổi cũng không kém hơn và hầu hết các týp huyết thanh đều mạnh hơn đáng kể về thống kê so với đáp ứng miễn dịch quan sát thấy ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi.

Ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi, nồng độ kháng thể 1 năm sau khi tiêm vắc xin cao hơn sau khi dùng **Prevenar 13** so với nồng độ kháng thể sau khi dùng PPSV23 đối với 7 trên 12 týp huyết thanh chung. Ở người lớn từ 50 đến 59 tuổi, nồng độ kháng thể 1 năm sau tiêm **Prevenar 13** cao hơn đối với 12 trên 13 týp huyết thanh so với tiêm **Prevenar 13** ở người từ 60 đến 64 tuổi.

Bảng 10. Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của OPA ở người lớn chưa tiêm PPSV23 từ 50 đến 59 tuổi được tiêm Prevenar 13; và ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi được tiêm Prevenar 13 hoặc PPSV23 (trong Nghiên cứu 6115A1-004)^{a,b}

	Prevenar 13 50-59 tuổi N=350-384	Prevenar 13 60-64 tuổi N=359-404	PPSV23 60-64 tuổi N=367-402	Prevenar 13, 50-59 so với 60-64 tuổi		Prevenar 13 so với PPSV23, 60-64 tuổi	
Týp huyết thanh	GMT	GMT	GMT	GMR	(CI 95%)	GMR	(CI 95%)
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, hiệu giá trung bình nhân.

GMR, tỷ lệ trung bình nhân.

[†] 6A là týp huyết thanh chỉ có trong **Prevenar 13** nhưng không có trong PPSV23.

^a Không kém hơn được định nghĩa là giới hạn dưới của CI 95% 2 bên với GMR lớn hơn 0.5. Đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê được định nghĩa là giới hạn dưới của CI 95% 2 bên với GMR lớn hơn 1.

^b Với týp huyết thanh 6A, chỉ có trong **Prevenar 13**, đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê được định nghĩa là giới hạn dưới của CI 95% 2 bên với GMR lớn hơn 2.

Bảng 11 hiển thị các giá trị GMT của OPA 1 tháng sau khi tiêm chủng cho các đối tượng từ 18 đến 29 tuổi, từ 30 đến 39 tuổi, và từ 40 đến 49 tuổi với một liều đơn **Prevenar 13**. Bảng này cũng cho thấy sự so sánh GMT của OPA ở các đối tượng từ 18 đến 49 tuổi và từ 60 đến 64 tuổi.

Bảng 11. GMT của OPA ở người lớn từ 18 đến 49 tuổi và người lớn từ 60 đến 64 tuổi (trong Nghiên cứu 6115A1-004) với Prevenar 13^{a,b}

	18-29 tuổi N=276-290	30-39 tuổi N=276-288	40-49 tuổi N=279-290	18-49 tuổi N=836-866	60-64 tuổi N=359-404	18-49 tuổi so với 60-64 tuổi	
Týp huyết thanh	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(CI 95% ^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 Không kém hơn được định nghĩa là giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên với độ trung bình nhân lớn hơn 0.5.

^b Đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê được định nghĩa là giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên với tỷ lệ trung bình nhân lớn hơn 1.

^c Khoảng tin cậy (CI) với tỷ lệ là phép biến đổi hồi quy của khoảng tin cậy dựa trên phân bố t của Student với logarit trung bình của số đo.

Ở người lớn từ 18 đến 29 tuổi, GMT của OPA với 13 týp huyết thanh trong **Prevenar 13** không kém hơn so với đáp ứng **Prevenar 13** ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi. Với 12 týp huyết thanh, đáp ứng miễn dịch có liên quan đến tuổi tác, với người lớn từ 18 đến 49 tuổi thể hiện đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê so với người lớn từ 60 đến 64 tuổi. Tương tự như vậy, đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê với 12 týp huyết thanh đã được quan sát thấy với người lớn trong các phân nhóm từ 18 đến 29 tuổi, từ 30 đến 39 tuổi và từ 40 đến 49 tuổi so với người lớn từ 60 đến 64 tuổi. GMT của OPA cao nhất ở người lớn từ 18 đến 29 tuổi và thấp nhất ở người lớn từ 60 đến 64 tuổi.

Một (1) năm sau khi tiêm chủng **Prevenar 13**, hiệu giá OPA đã giảm so với hiệu giá đo được 1 tháng sau khi tiêm chủng dao động từ 23 đến 2948; tuy nhiên hiệu giá OPA đối với tất cả các týp huyết thanh vẫn cao hơn nồng độ đo được ở mức cơ bản dao động từ 5 đến 186.

Đáp ứng miễn dịch ở các quần thể đặc biệt

Những người bị những tình trạng y tế mô tả dưới đây bị tăng nguy cơ mắc bệnh do phế cầu khuẩn gây ra.

Bệnh tế bào hình lưỡi liềm

Một nghiên cứu nhãn mở, đơn nhánh (6096A1-3014 [B1851013]) với 2 liều **Prevenar 13** được tiêm cách nhau 6 tháng được tiến hành ở 158 trẻ em và thiếu niên ≥ 6 đến <18 tuổi bị bệnh tế bào hình lưỡi liềm, đã được tiêm chủng trước đó tối thiểu 1 liều PPSV23 ít nhất 6 tháng trước khi ghi danh. Sau khi tiêm chủng lần đầu, **Prevenar 13** đã sinh ra nồng độ kháng thể được đo bằng cả nồng độ trung bình nhân (GMC) của IgG và hiệu giá trung bình nhân (GMT) của OPA, các giá trị này cao hơn đáng kể về thống kê khi so sánh với nồng độ trước khi tiêm chủng. Sau liều thứ hai đáp ứng miễn dịch tương đương với đáp ứng sau liều đầu tiên. Một (1) năm sau liều thứ hai, nồng độ kháng thể đo bằng cả GMC của IgG và GMT của OPA cao hơn so với nồng độ trước liều **Prevenar 13** đầu tiên, ngoại trừ GMC của IgG với tít huyết thanh 3 là tương đương.

Dữ liệu bổ sung trên Prevenar (7 tít): trẻ em có bệnh tế bào hình lưỡi liềm

Tính sinh miễn dịch của Prevenar (7 tít) đã được đánh giá trong một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm (0887X1-100722) ở 49 trẻ sơ sinh bị bệnh tế bào hình lưỡi liềm. Trẻ em được tiêm bằng Prevenar (7 tít) (3 liều cách nhau 1 tháng từ 2 tháng tuổi) và 46 trong số trẻ em này cũng được tiêm PPSV23 ở 15-18 tháng tuổi. Sau lần tiêm chủng chính, 95,6% các đối tượng có mức độ kháng thể $> 0,35 \mu\text{g/ml}$ cho tất cả 7 tít huyết thanh có trong Prevenar (7 tít). Một sự gia tăng đáng kể nồng độ kháng thể được quan sát thấy đối với 7 tít huyết thanh sau khi tiêm PPSV23, điều này cho thấy trí nhớ miễn dịch đã được thiết lập tốt.

Nhiễm HIV

Trẻ em và người lớn trước đó chưa được tiêm chủng vắc xin phế cầu khuẩn

Trong nghiên cứu 6115A1-3002 (B1851021), trẻ em và người lớn nhiễm HIV ($\text{CD4} \geq 200$ tế bào/ μL , nồng độ virus trong máu $<50,000$ phiên bản/ml và không có bệnh liên quan đến AIDS đang hoạt động) trước đây chưa được tiêm vắc xin phế cầu khuẩn được tiêm 3 liều **Prevenar 13**. Theo khuyến cáo chung, một liều đơn PPSV23 sau đó đã được cho dùng. Vắc xin được tiêm cách nhau 1 tháng. Đáp ứng miễn dịch được thăm định ở 259-270 đối tượng có thể đánh giá được khoảng 1 tháng sau mỗi liều vắc xin. Sau liều đầu tiên, **Prevenar 13** sinh ra nồng độ kháng thể, đo bằng cả GMC của IgG và GMT của OPA, các giá trị này cao hơn đáng kể về thống kê so với nồng độ trước khi tiêm chủng. Sau liều **Prevenar 13** thứ hai và thứ ba, đáp ứng miễn dịch tương tự hoặc cao hơn so với đáp ứng sau liều đầu tiên.

Người lớn trước đó đã được tiêm chủng vắc xin polysaccharid 23 dòng phế cầu khuẩn

Trong nghiên cứu 6115A1-3017 (B1851028), đáp ứng miễn dịch được thăm định ở 329 người lớn nhiễm HIV ≥ 18 tuổi (số tế bào T $\text{CD4}^+ \geq 200$ tế bào/ μL và nồng độ virus trong máu $<50,000$ phiên bản/ml) trước đây được tiêm phòng với PPSV23 ít nhất 6 tháng trước khi ghi danh. Đối tượng được nhận 3 liều **Prevenar 13**, khi ghi danh, 6 tháng và 12 tháng sau liều **Prevenar 13** đầu tiên. Sau lần tiêm chủng đầu tiên, **Prevenar 13** sinh ra nồng độ kháng thể đo bằng cả GMC của IgG và GMT của OPA, các giá trị này đều cao hơn đáng kể về thống kê khi so sánh với nồng độ trước khi tiêm chủng. Sau liều **Prevenar 13** thứ hai và thứ ba, đáp ứng miễn dịch tương đương hoặc cao hơn so với đáp ứng sau liều đầu tiên. Các đối tượng đã nhận tối thiểu 2 liều PPSV23 trước đây thể hiện đáp ứng miễn dịch tương tự so với các đối tượng nhận một liều đơn trước đây.

Cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT)

Trong nghiên cứu 6115A1-3003 (B1851022), trẻ em và người lớn với HSCT dị ghép lúc ≥ 2 tuổi nhận 3 liều **Prevenar 13**, các liều cách nhau ít nhất là 1 tháng. Liều đầu tiên được tiêm từ 3 đến 6 tháng sau HSCT. Liều **Prevenar 13** thứ tư (nhắc lại) được tiêm 6 tháng sau liều thứ ba. Theo khuyến cáo chung, một liều đơn PPSV23 được tiêm 1 tháng sau liều **Prevenar 13** thứ tư. Đáp ứng miễn dịch đo bằng GMC của IgG được thẩm định ở 168-211 đối tượng có thể đánh giá được khoảng 1 tháng sau khi tiêm. **Prevenar 13** kích thích nồng độ kháng thể gia tăng sau mỗi liều **Prevenar 13**. Đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm liều **Prevenar 13** thứ tư đã gia tăng đáng kể cho tất cả các týp huyết thanh so với sau liều thứ ba.

Nghiên cứu này chứng minh rằng 4 liều **Prevenar 13** sinh ra nồng độ IgG trong huyết thanh tương tự như nồng độ sinh ra bởi một liều đơn ở người khỏe mạnh trong cùng nhóm tuổi.

Thử nghiệm lâm sàng thực hiện ở người lớn trước đó đã tiêm PPSV23

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi điều chỉnh² đối chứng với thuốc khác Pha 3 (6115A1-3005) của **Prevenar 13** ở Mỹ và Thụy Điển, người ≥ 70 tuổi đã nhận 1 liều PPSV23 ≥ 5 năm trước đó được chia ngẫu nhiên (1:1) để nhận **Prevenar 13** hoặc PPSV23.

Đáp ứng kháng thể OPA sinh ra bởi **Prevenar 13** không kém hơn với 12 týp huyết thanh chung so với đáp ứng sinh ra bởi PPSV23 khi vắc xin được tiêm tối thiểu 5 năm sau khi dùng PPSV23. Ngoài ra, 10 trong các týp huyết thanh chung thể hiện đáp ứng miễn dịch mạnh hơn đáng kể về thống kê sau khi dùng **Prevenar 13** so với sau khi dùng PPSV23.

Với týp huyết thanh 6A, chỉ có trong **Prevenar 13**, tỷ lệ người lớn với mức tăng đáp ứng 4 lần sau khi tiêm **Prevenar 13** (71,1%) cao hơn đáng kể so với sau khi tiêm PPSV23 (27,3%) ở người lớn đã được tiêm PPSV23 ≥ 70 tuổi. GMT của OPA với týp huyết thanh 6A cao hơn đáng kể về thống kê sau khi dùng **Prevenar 13** so với sau khi dùng PPSV23.

Thử nghiệm lâm sàng này chứng minh rằng ở người lớn ≥ 70 tuổi và đã được tiêm PPSV23 ≥ 5 năm trước đó, tiêm chủng **Prevenar 13** cho đáp ứng miễn dịch tốt hơn so với tái tiêm chủng bằng PPSV23.

² Mù đôi điều chỉnh nghĩa là nhân viên tại cơ sở phát và tiêm vắc xin không bị ẩn thông tin, nhưng tất cả các nhân viên nghiên cứu khác bao gồm nghiên cứu viên chính và đối tượng đều bị ẩn thông tin.

Bảng 12. Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của OPA ở người lớn trước đó đã tiêm PPSV23 ≥ 70 tuổi (trong Nghiên cứu 6115A1-3005) được cho dùng Prevenar 13 hoặc PPSV23^{a,b}

Týp huyết thanh	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar 13 so với PPSV23	
	GMT	GMT	Tỷ lệ	(CI 95%)
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, hiệu giá trung bình nhân.

[†] 6A là một týp huyết thanh chỉ có trong **Prevenar 13** nhưng không có trong PPSV23.^a Không kém hơn được định nghĩa là giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên với tỷ lệ trung bình nhân (GMR) lớn hơn 0,5. Đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê được định nghĩa là giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên với GMR lớn hơn 1.^b Với týp huyết thanh 6A, chỉ có trong **Prevenar 13**, đáp ứng mạnh hơn đáng kể về thống kê được định nghĩa là giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên với GMR lớn hơn 2.**Thử nghiệm lâm sàng để đánh giá Prevenar 13 dùng cùng với TIV theo mùa ở người lớn**

Hai (2) thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên (6115A1-3001 và 6115A1-3008) đánh giá tính sinh miễn dịch của **Prevenar 13** dùng cùng với TIV (chủng A/H1N1, A/H3N2, và B) ở người lớn chưa được tiêm chủng PPSV23 từ 50 đến 59 tuổi và ở người lớn ≥ 65 tuổi.

Mỗi thử nghiệm lâm sàng so sánh việc cho dùng đồng thời **Prevenar 13** và TIV (tiêm vào cánh tay còn lại) với [1] TIV cho dùng với giả dược và [2] với **Prevenar 13** cho dùng một mình. Nhóm 1 nhận **Prevenar 13** cùng với TIV, và nhận giả dược 1 tháng sau đó; Nhóm 2 nhận TIV cùng với giả dược, và nhận **Prevenar 13** 1 tháng sau đó.

Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên Pha 3 (6115A1-3001) của **Prevenar 13** cho dùng cùng với TIV ở người lớn từ 50 đến 59 tuổi chưa được tiêm chủng PPSV23 ở Mỹ đánh giá đáp ứng miễn dịch của TIV khi cho dùng TIV với **Prevenar 13** so với khi cho dùng TIV với giả dược (sau đây gọi là chỉ TIV).

Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên (6115A1-3008) của **Prevenar 13** dùng cùng với TIV ở người lớn ≥ 65 tuổi chưa được tiêm chủng PPSV23 ở Châu Âu đánh giá đáp ứng miễn dịch của TIV khi cho dùng TIV với **Prevenar 13** so với khi cho dùng TIV với giả dược.

Đáp ứng miễn dịch sinh ra bởi TIV được đo bằng xét nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI) 1 tháng sau khi tiêm chủng TIV. Đáp ứng miễn dịch được đo dưới dạng tỷ lệ người lớn có mức tăng ≥ 4 lần ở hiệu giá HAI (người có đáp ứng) với mỗi chủng TIV 1 tháng sau khi tiêm chủng. Các tiêu chí của sự không kém hơn đạt được với mỗi kháng nguyên của vắc xin nếu giới hạn dưới của CI 95% cho sự chênh lệch về tỷ lệ người có đáp ứng $> -10\%$.

Các nghiên cứu cũng đánh giá đáp ứng miễn dịch của **Prevenar 13** khi **Prevenar 13** được cho dùng cùng với TIV so với khi cho dùng chỉ **Prevenar 13**. Đáp ứng miễn dịch sinh ra bởi **Prevenar 13** được đo bằng GMC của IgG trong xét nghiệm ELISA 1 tháng sau khi tiêm **Prevenar 13**. Các tiêu chí của sự không kém hơn đạt được nếu giới hạn dưới của CI 95% 2 bên cho tỷ lệ GMC của IgG (**Prevenar 13** và TIV so với chỉ **Prevenar 13**) $> 0,5$ (tiêu chí gấp 2 lần).

Đáp ứng miễn dịch TIV ở người từ 50 đến 59 tuổi: Đáp ứng miễn dịch tương tự sau khi **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với TIV so với chỉ TIV. Đạt được sự không kém hơn cho tất cả 3 chủng TIV sau khi **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với TIV so với chỉ TIV (Bảng 13).

Đáp ứng miễn dịch TIV ở người ≥ 65 tuổi: Đáp ứng miễn dịch tương tự sau khi **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với TIV so với chỉ TIV. Đạt được sự không kém hơn cho chủng A/H1N1, và B nhưng không cho A/H3N2 với giới hạn dưới của khoảng tin cậy (CI) 95% là $-10,4\%$ (Bảng 14).

Bảng 13. Tỷ lệ người tham gia từ 50 đến 59 tuổi có mức tăng ≥ 4 lần trong hiệu giá HAI sau TIV với Prevenar 13 và TIV với giả được (trong Nghiên cứu 6115A1-3001)

TIV HAI	TIV + Prevenar 13		TIV + Giả được		Chênh lệch % (CI 95%)
	n/N	% (CI 95%)	n/N	% (CI 95%)	
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)

Bảng 14. Tỷ lệ người tham gia ≥ 65 tuổi có mức tăng ≥ 4 lần trong hiệu giá HAI sau TIV với Prevenar 13 và TIV với giả được (trong Nghiên cứu 6115A1-3008)

TIV HAI	TIV + Prevenar 13		TIV + Giả được		Chênh lệch % (CI 95%)
	n/N	% (CI 95%)	n/N	% (CI 95%)	
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)

Đáp ứng miễn dịch **Prevenar 13** ở người từ 50 đến 59 tuổi: Đạt được sự không kém hơn cho tất cả các týp huyết thanh (Bảng 15).

Đáp ứng miễn dịch **Prevenar 13** ở người ≥ 65 tuổi: Đạt được sự không kém hơn cho tất cả các týp huyết thanh trừ týp huyết thanh 19F. Giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% cho tỷ lệ trung bình nhân đối với 19F là 0,49 [tiêu chí 0,5] (Bảng 16).

Bảng 15. Nồng độ trung bình nhân (GMC) của IgG phế cầu khuẩn 1 tháng sau Prevenar 13 và TIV; và 1 tháng sau Prevenar 13 (Cho dùng 1 tháng sau giả dược và TIV) cho người tham gia từ 50 đến 59 tuổi (trong Nghiên cứu 6115A1-3001)^{a,b}

	Sau liều 1 Prevenar 13 + TIV (N=247-294)	Sau liều 2 Prevenar 13* (N=247-289)	So sánh vắc xin
Týp huyết thanh	GMC, µg/ml	GMC, µg/ml	Tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%)
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, Nồng độ trung bình nhân.

* Cho dùng 4 tuần sau giả dược và TIV.

^a Kháng thể đo bằng ELISA chuẩn hóa.

^b Đạt được tiêu chí không kém hơn nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên cho nồng độ trung bình nhân GMC của IgG (**Prevenar 13** và TIV so với chỉ **Prevenar 13**) $> 0,5$ (tiêu chí gấp 2 lần).

Bảng 16. Nồng độ trung bình nhân (GMC) của IgG phẩy cầu khuẩn 1 tháng sau Prevenar 13 và TIV; và 1 tháng sau Prevenar 13 (Cho dùng 1 tháng sau giả được và TIV) cho người tham gia ≥ 65 tuổi (trong Nghiên cứu 6115A1-3008)^{a,b}

	Sau liều 1	Sau liều 2	So sánh vắc xin
	Prevenar 13 + TIV (N=247-294)	Prevenar 13* (N=247-289)	
Týp huyết thanh	GMC, $\mu\text{g/ml}$	GMC, $\mu\text{g/ml}$	Tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%)
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, Nồng độ trung bình nhân.

* Cho dùng 4 tuần sau giả được và TIV.

^a Kháng thể đo bằng ELISA chuẩn hóa.^b Đạt được tiêu chí không kém hơn nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên cho nồng độ trung bình nhân của IgG (**Prevenar 13** và TIV so với chỉ **Prevenar 13**) $> 0,5$ (tiêu chí gấp 2 lần).**Prevenar 13** có thể được cho dùng đồng thời với TIV theo mùa.

Khi **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với TIV, đáp ứng miễn dịch với TIV tương tự như đáp ứng khi chỉ cho dùng TIV.

Khi **Prevenar 13** được cho dùng đồng thời với TIV, đáp ứng miễn dịch với **Prevenar 13** thấp hơn so với khi chỉ cho dùng **Prevenar 13**. Tầm quan trọng về mặt lâm sàng của điều này là chưa biết.

Thử nghiệm lâm sàng để đánh giá Prevenar 13 dùng cùng với QIV theo mùa ở người lớn

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi sau khi lưu hành tại Mỹ đã đánh giá tính miễn dịch của **Prevenar 13** khi dùng cùng với QIV bất hoạt (Fall 2014 / Spring 2015 Flucone, A / H1N1, A / H3N2, B / Brisbane và B / Massachusetts) ở người trưởng thành ≥ 50 tuổi đã tiêm chủng với PPSV23 trước đó. Một nhóm được nhận **Prevenar 13** và QIV đồng thời, sau đó khoảng 1 tháng nhận giả được. Nhóm khác được nhận được QIV và giả được đồng thời, sau đó khoảng 1 tháng là **Prevenar 13**.

Các đáp ứng kháng thể gây ra bởi **Prevenar 13** được đo bằng OPA GMT 1 tháng sau khi tiêm **Prevenar 13**. tính không kém hơn được chứng minh nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên đối với tỷ lệ OPA GMT (**Prevenar 13** + QIV so với **Prevenar 13**) là $> 0,5$. Đáp ứng kháng thể **Prevenar**

13 mcOPA thỏa tiêu chí không kém hơn đối với tất cả 13 týp huyết thanh sau khi **Prevenar 13** được dùng đồng thời với QIV so với **Prevenar 13** dùng đơn độc (Bảng 17).

Bảng 17. Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của OPA 1 tháng sau khi tiêm Prevenar 13 và QIV và 1 tháng sau khi dùng Prevenar 13 (tiêm 1 tháng sau khi tiêm QIV + giả được)			
	Prevenar 13 + QIV (n ^a =412-425)	Prevenar 13 (n ^a =405-419)	So sánh vắc xin
Týp huyết thanh	GMT ^b	GMT ^b	Tỷ lệ ^c (khoảng tin cậy 95% ^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)

Viết tắt: GMT = hiệu giá trung bình nhân; OPA = hoạt tính thực bào opsonin hóa.
 a. n = Số đối tượng có hiệu giá OPA xác định đối với týp huyết thanh tương ứng.
 b. GMT được tính toán dựa trên tất cả các đối tượng với số liệu sẵn có được lấy máu theo chỉ định.
 c. Tỷ lệ GMT (**Prevenar 13** + QIV / giả được so với giả được + QIV / **Prevenar 13**) được tính bằng cách chuyển dạng trở lại khác biệt trung bình giữa các trình tự vắc xin theo thang lô ga rít.
 d. Các khoảng tin cậy đối với tỷ lệ này là giá trị chuyển dạng trở lại của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student cho sự khác biệt trung bình của lô ga rít của các giá trị này (**Prevenar 13** + QIV / giả được – giả được + QIV / **Prevenar 13**).

Các đáp ứng kháng thể bởi QIV được đo bằng HAI 1 tháng sau khi tiêm QIV. Đáp ứng miễn dịch được đo bằng HAI GMT cho mỗi týp QIV 1 tháng sau khi chủng ngừa. Tính không kém hơn đã được chứng minh đối với mỗi loại kháng nguyên vắc xin nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% 2 bên đối với tỷ lệ GMT của hiệu giá HAI là > 0,5. Tính không kém hơn cũng đã được chứng minh cho mỗi týp trong 4 týp QIV sau khi **Prevenar 13** được dùng đồng thời với QIV so với QIV dùng riêng biệt (Bảng 18).

Bảng 18. Hiệu giá trung bình nhân (GMT) HAI 1 tháng sau khi tiêm Prevenar 13 với PIV và Giả được với QIV

Týp huyết thanh	Prevenar 13+QIV n ^a =427 GMT ^b	Placebo+QIV n ^a =430 GMT ^b	Vaccine Comparison Ratio ^c (95% CI ^d)	
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)

Viết tắt: GMT = Hiệu giá trung bình nhân; HAI = định lượng ức chế ngưng kết hồng cầu

a. n = Số lượng đối tượng có hiệu giá HAI xác định đối với týp huyết thanh tương ứng.

b. GMT được tính toán dựa trên tất cả các đối tượng với số liệu sẵn có được lấy máu theo chỉ định.

c. Tỷ lệ GMT (Prevenar 13 + QIV / giả được so với giả được + QIV / Prevenar 13) được tính bằng cách chuyển dạng trở lại khác biệt trung bình giữa các trình tự vắc xin theo thang lô ga rít.

d. Các khoảng tin cậy đối với tỷ lệ này là giá trị chuyển dạng trở lại của khoảng tin cậy dựa trên phân phối t Student cho sự khác biệt trung bình của lô ga rít của các giá trị này (Prevenar 13 + QIV / giả được – giả được + QIV / Prevenar 13).

5.2 Đặc tính dược động học

Không áp dụng

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Một nghiên cứu về độc tính của **Prevenar 13** trên thỏ dùng liều tiêm bắp lặp lại (5 liều tiêm vào bắp) tạo ra sự đáp ứng kháng thể đặc hiệu cho từng týp huyết thanh và không cho thấy các phản ứng bất lợi đáng kể tại chỗ hay toàn thân. Ngoài ra, không quan sát thấy phản ứng bất lợi đáng kể nào trong nghiên cứu tiêm bắp đơn liều về tính dung nạp tại chỗ ở thỏ.

Trong các nghiên cứu dược lý học về tính an toàn khi dùng liều đơn **Prevenar 13** tiêm dưới da ở chuột cống hay khi, không có ảnh hưởng nào lên thần kinh trung ương, hô hấp hay hệ tim mạch. Trong các nghiên cứu độc tính dùng liều lặp lại tiêm dưới da (7 liều dưới da) ở chuột cống và khi, không có phản ứng bất lợi đáng kể nào được quan sát thấy. Ngoài ra, trong một nghiên cứu về độc tính dùng liều lặp lại tiêm dưới da (5 liều dưới da) ở chuột cống non, không có phản ứng bất lợi đáng kể nào được quan sát thấy.

Một nghiên cứu về độc tính sinh sản ở thỏ cái cho thấy việc tiêm bắp **Prevenar 13** trước khi giao cấu và suốt thai kỳ không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phát triển phôi thai/thai nhi hay phát triển sau khi sinh.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

6.1 Danh sách tá dược

Natri clorid
 Acid succinic

Polysorbat 80
Nước cất pha tiêm
Nhôm phosphat

6.2 Tương kỵ

Khi chưa có nghiên cứu về tính tương hợp, không được trộn lẫn vắc xin này với các dược phẩm khác.

6.3 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C–8°C). Không làm đông đá.

Loại bỏ nếu vắc xin đã bị đông đá. Bảo quản thuốc nguyên trong hộp.

6.5 Tính chất và thành phần của bao bì đóng gói

Hộp 50 lọ thuốc tiêm đơn liều 0,5 ml

6.6 Thận trọng đặc biệt khi thải bỏ và các xử lý khác

Trong khi bảo quản, có thể thấy cặn lắng đọng màu trắng và vàng trong suốt nổi trên bề mặt. Hiện tượng này không phải là dấu hiệu hư hỏng.

Nên lắc kỹ vắc xin để có được hỗn dịch màu trắng đồng nhất và phải kiểm tra bằng mắt để xem có bất kỳ chất hạt/vẩn đục nào và/hoặc biến đổi về mặt vật lý nào hay không trước khi sử dụng. Không sử dụng nếu quan sát thấy có thay đổi.

Không có yêu cầu đặc biệt khi thải bỏ.

Bất kỳ dược phẩm chưa sử dụng hoặc rác thải nào đều phải được thải bỏ theo quy định địa phương.

Nhà sản xuất: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, 2870, Bỉ

®Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD date: 05 Dec 2017
Reference EU SmPC effective date: 20 Mar 2017
Reference CDS date: 13 Jul 2017



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh