

**การ์ดาซิล 9
GARDASIL 9**

[วัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์เพื่อป้องกันเชื้อ Human Papillomavirus 9 สายพันธุ์]
[รูปแบบน้ำยาชีววัตถุแขวนตะกอนสำหรับฉีด]

1. ประเภทของยา

การ์ดาซิล 9 เป็นวัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์ เพื่อป้องกันการติดเชื้อ Human Papillomavirus (HPV) จำนวน 9 สายพันธุ์

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสําคัญ

การ์ดาซิล 9 เป็นยาเตรียมปราศจากเชื้อสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่ละ 0.5 มิลลิลิตร ประกอบด้วย HPV 6 L1 protein 30 ไมโครกรัม, HPV 11 L1 protein 40 ไมโครกรัม, HPV 16 L1 protein 60 ไมโครกรัม, HPV 18 L1 protein 40 ไมโครกรัม, HPV 31 L1 protein 20 ไมโครกรัม, HPV 33 L1 protein 20 ไมโครกรัม, HPV 45 L1 protein 20 ไมโครกรัม, HPV 52 L1 protein 20 ไมโครกรัม และ HPV 58 L1 protein 20 ไมโครกรัม

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

การ์ดาซิล 9 เป็นน้ำยาชีววัตถุแขวนตะกอนสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ บรรจุในขวดและหลอดฉีดยาชนิดใช้ครั้งเดียว 0.5 มิลลิลิตร

ก่อนเขย่า **การ์ดาซิล 9** มีลักษณะเป็นของเหลวใส มีตะกอนสีขาว หลังจากเขย่าให้เข้ากัน **การ์ดาซิล 9** จะเป็นของเหลว สีขาว ชุ่น

4. เกสซ์พลาสตาตร์/เกสซ์จลนตาสตาตร์**คุณสมบัติทางเกสซ์พลาสตาตร์**

Pharmacotherapeutic group: Viral Vaccine

ATC code: J07BM03

กลไกการออกฤทธิ์

การติดเชื้อ HPV พบได้เฉพาะในคน การศึกษาในสัตว์ด้วย analogous animal papillomaviruses แสดงให้เห็นว่า ประสิทธิภาพของวัคซีน L1 VLP อาจเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของ humoral immune responses ดังนั้น ในคน วัคซีนสามารถกระตุ้น humoral immune responses ได้เช่นกัน ถึงแม้ว่ายังไม่ทราบกลไกการป้องกันที่แท้จริง

การศึกษาทางคลินิก

การ์ดาซิล 9 ประกอบด้วยเชื้อ HPV 4 สายพันธุ์ เหมือนกับที่มีอยู่ในวัคซีนการ์ดาซิล (HPV 6, 11, 16, 18) และ HPV อีก 5 สายพันธุ์ (31, 33, 45, 52 และ 58) ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งศึกษาในเด็กหญิงและสตรี **การ์ดาซิล 9** สามารถลดอุบัติการณ์ของ Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) (ไม่ว่าระดับใดก็ตาม รวมถึง CIN 2/3); AIS; หูดหงอนไก่; Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) 2/3 และ Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) 2/3 ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน

การทดลองทางคลินิกของการด้าสลิ 9

ประสิทธิภาพและ/หรือความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ตามแผนการฉีด 3 เข็ม ได้ทำการประเมินใน 9 การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการด้าสลิ 9 เปรียบเทียบกับวัคซีนหลอกนั้น ไม่สามารถกระทำได้ เนื่องจากการฉีดวัคซีน HPV เป็นมาตรฐานทางการแพทย์ในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และโรคที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีในวัคซีนในหลายประเทศ ดังนั้น การศึกษาทางคลินิก (Protocol 001) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการด้าสลิ 9 ในการป้องกัน cervical, vulvar และ vaginal ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV จึงได้เปรียบเทียบกับการด้าสลิ

การประเมินประสิทธิภาพต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 โดยใช้ bridging strategy แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (วัดจาก Geometric Mean Titers [GMT]) ของการด้าสลิ 9 เทียบเท่ากับการด้าสลิ (Protocol 001, 009 และ 020)

Protocol 001 ประเมินประสิทธิภาพและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ต่อการป้องกันการติดเชื้อ และโรคที่มีสาเหตุจาก HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 14,204 คน: 7,099 คนที่ได้รับการด้าสลิ 9; 7,105 คน ที่ได้รับการด้าสลิ)

Protocol 002 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9 ถึง 15 ปี และสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 3,066 คน: เด็กหญิง 1,932 คน; เด็กชาย 666 คน และสตรี 468 คนได้รับการด้าสลิ 9)

Protocol 003 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16 ถึง 26 ปี และในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 2,515 คน: ชายรักต่างเพศ 1,103 คน; ชายรักชาย 313 คน และสตรี 1,099 คนได้รับการด้าสลิ 9)

Protocol 005 และ 007 เพื่อประเมินการใช้การด้าสลิ 9 ร่วมกับวัคซีนอื่นที่แนะนำให้ฉีดเป็นประจำในเด็กชายอายุ 11 ถึง 15 ปี (จำนวน 2,295 คน)

Protocol 006 ประเมินการใช้การด้าสลิ 9 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 12 ถึง 26 ปี ที่ได้รับการด้าสลิมาก่อน (จำนวน 921 คน: 615 คน ได้รับการด้าสลิ 9 และ 306 คน ด้รับยาหลอก)

Protocol 009 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ในเด็กหญิงอายุ 9 ถึง 15 ปี (จำนวน 600 คน: 300 คนได้รับการด้าสลิ 9 และ 300 คน ด้รับการด้าสลิ)

มีการศึกษาเกี่ยวกับวิทยาภูมิคุ้มกันแบบเชื่อมโยงข้อมูล (immunological bridging studies) เพิ่มเติม 2 การศึกษา ได้แก่ Protocol 020 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 เทียบกับการด้าสลิ ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี (จำนวน 500 คน: 249 คน ด้รับการด้าสลิ 9 และ 251 คน ด้รับการด้าสลิ) Protocol 004 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี เปรียบเทียบกับสตรีอายุ 27 ถึง 45 ปี (จำนวน 1,210 คน: เป็นสตรีอายุ 27 ถึง 45 ปี จำนวน 640 คน และ เป็นเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี จำนวน 570 คน)

จากการทดลองทางคลินิก 1 การศึกษา (Protocol 010) ที่ทำการประเมินผลของการด้าสลิ 9 ตามแผนการฉีด 2 เข็ม โดยประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 ตามแผนการฉีด 2 เข็ม ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9 ถึง 14 ปี และ การด้าสลิ 9 ตามแผนการฉีด 3 เข็ม ในเด็กหญิงอายุ 9 ถึง 14 ปี และเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 1,516 คน: เป็นเด็กหญิง 751 คน; เป็นเด็กชาย 451 คน และเป็นสตรี 314 คน) ค่าเฉลี่ยอายุของเด็กหญิงและเด็กชายที่มีอายุ 9 ถึง 14 ปี เท่ากับ 11.5 ปี ส่วนค่าเฉลี่ยอายุของเด็กหญิงและสตรีที่มีอายุ 16 ถึง 26 ปี เท่ากับ 21.0 ปี

การตัดสินใจว่าจะให้วัคซีนในแต่ละบุคคลควรคำนึงถึงความเสี่ยงจากการได้รับเชื้อ HPV มาก่อนและประโยชน์ที่จะได้รับจากการฉีดวัคซีน

การศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของการด้าสลิ 9 ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18

การเปรียบเทียบความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการด้าสลิ 9 และการด้าสลิต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ได้ทำการศึกษาในสตรีอายุ 16-26 ปี จาก Protocol 001 เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี จาก Protocol 009 และเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี จาก Protocol 020 Primary analyses ได้ทำการศึกษาโดยใช้ per-protocol immunogenicity population ในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายในช่วงเวลาที่ยาวนานไว้ล่วงหน้า ผ่านเกณฑ์คัดเลือกที่กำหนดไว้ล่วงหน้าสำหรับช่วงเวลาระหว่างเดือนที่ 6 และ เดือนที่ 7 ของการฉีด ไม่มีความเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษา

และไม่เคยได้รับเชื้อ [PCR negative (ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี; Protocol 001) และ seronegative (Protocol 001, 009 และ 020) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรก] ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา และ ผู้ที่ยังคงมี PCR-negative (ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี; Protocol 001) ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ตลอด 7 เดือน

การวิเคราะห์ทางสถิติของ non-inferiority ระหว่างผู้ที่ได้รับการดาสิล 9 และการดาสิล ได้ทำการประเมินจากข้อมูล ณ เดือนที่ 7 ถึงระดับ GMT ของ anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 และ anti-HPV 18 ด้วยวิธี cLIA การตอบสนองของภูมิคุ้มกันวัดโดย GMT ของการดาสิล 9 ไม่ได้ต่อกว่าการดาสิล (ตารางที่ 1) ดังนั้น ประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ต่อ persistent infection และโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 สามารถนำมาอนุมานได้ว่าให้ผลเทียบเท่าการดาสิล

ตารางที่ 1: การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (วิธี cLIA) ระหว่างการดาสิล 9 และการดาสิล ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 9-26 ปี ของการศึกษา Per Protocol Immunogenicity (PPI)* และในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี

POPULATION	การดาสิล 9			การดาสิล			การดาสิล 9/ การดาสิล	
	N† (n‡)	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU [§] /mL	N† (n‡)	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU [§] /mL	GMT Ratio	(95% CI)
Anti-HPV 6								
เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี	300 (273)	100 (98.7, 100)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
เด็กหญิงและสตรี อายุ 16-26 ปี	6792 (3993)	99.8 (99.6, 99.9)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	99.8 (99.7, 99.9)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) [¶]
เด็กชายและผู้ชาย อายุ 16-26 ปี	249 (228)	98.2 (95.6, 99.5)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	98.7 (96.2, 99.7)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) [¶]
Anti-HPV 11								
เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี	300 (273)	100 (98.7, 100)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
เด็กหญิงและสตรี อายุ 16-26 ปี	6792 (3995)	100 (99.9, 100)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	99.9 (99.8, 100)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) [¶]
เด็กชายและผู้ชาย อายุ 16-26 ปี	249 (228)	100 (98.4, 100)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	100 (98.4, 100)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) [¶]
Anti-HPV 16								
เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี	300 (276)	100 (98.7, 100)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	100 (98.6, 100)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) [¶]
เด็กหญิงและสตรี อายุ 16-26 ปี	6792 (4032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) [¶]
เด็กชายและผู้ชาย อายุ 16-26 ปี	249 (234)	100 (98.4, 100)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	100 (98.5, 100)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) [¶]
Anti-HPV 18								
เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี	300 (276)	100 (98.7, 100)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	100 (98.6, 100)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) [¶]
เด็กหญิงและสตรี อายุ 16-26 ปี	6792 (4539)	99.8 (99.7, 99.9)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	99.7 (99.5, 99.8)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) [¶]
เด็กชายและผู้ชาย อายุ 16-26 ปี	249 (234)	99.6 (97.6, 100)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	99.6 (97.7, 100)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) [¶]

*ประชากรใน PPI ประกอบด้วยผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายในช่วงเวลาที่ย่างแผนไว้ล่วงหน้า ไม่มีการเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษา ผ่านเกณฑ์คัดเลือกที่กำหนดไว้ล่วงหน้าสำหรับช่วงเวลาระหว่างเดือนที่ 6 และเดือนที่ 7 ของการฉีด และไม่เคยได้รับเชื้อ (PCR negative [ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี] และ seronegative) HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา (สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรก และในเด็กหญิงและ

สตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี ที่ PCR negative ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ไปจนถึง 1 เดือน หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (เดือนที่ 7) ข้อมูลสำหรับ เด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี มาจาก Protocol 001 และ ข้อมูลสำหรับเด็กหญิงอายุ 9-15 ปีมาจาก Protocol 009 ข้อมูลสำหรับเด็กชายและผู้ชาย อายุ 16-26 ปี มาจาก Protocol 020

[†]N=จำนวนผู้ที่ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 เข็ม

[‡]จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์

gIU=milli-Merck units

[†]p-value <0.001

[#]การแสดงให้เห็น non-inferiority ต้องมีขีดจำกัดล่างของ 95% CI ของ GMT ratio มากกว่า 0.67

CI=Confidence Interval

GMT=Geometric Mean Titers

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay

การศึกษาที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58

ประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ในสตรีอายุ 16-26 ปี ได้ทำการประเมินในการศึกษาแบบ active comparator-controlled, double-blind, randomized clinical study (Protocol 001) ซึ่งมีสตรีทั้งหมด 14,204 คน (**การดาสิล 9 = 7,099; การดาสิล = 7,105**) เข้าร่วมการศึกษาและได้รับการฉีดวัคซีนโดยไม่ได้ผ่านการตรวจคัดกรองก่อนว่ามีการติดเชื้อ HPV หรือไม่ ระยะเวลาการติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษานานถึง 67 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาคือ 43 เดือน

การประเมิน primary efficacy จะวัดจาก composite clinical endpoint ของการเกิด cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, CIN 2/3 หรือ AIS, VIN 2/3 และ VaIN 2/3 ที่เกี่ยวกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 การประเมินถึงประสิทธิภาพยังได้รับการยืนยันต่อไปอีกจากการประเมินการเกิด cervical, vulvar และ vaginal disease ไม่ว่าจะระดับใดก็ตาม และ persistent infection ที่เกี่ยวกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 นอกจากนี้ การศึกษายังได้ประเมินถึงผลกระทบของการดาสิล 9 ต่ออัตราความผิดปกติของ Pap tests, cervical และ external genital procedures (เช่น biopsy) และ cervical definitely therapy procedures ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58

มีการประเมินประสิทธิภาพในการศึกษา Per Protocol Efficacy (PPE) ในสตรีอายุ 16-26 ปี ที่ไม่เคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่จะทำการศึกษา ก่อนการได้รับวัคซีนเข็มแรกไปจนถึงเดือนที่ 7 เริ่มวัดประสิทธิภาพหลังเดือนที่ 7 การดาสิล 9 มีประสิทธิภาพในการป้องกัน persistent infection และโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 (ตารางที่ 2) การดาสิล 9 สามารถลดอุบัติการณ์ความผิดปกติของโรคจากการตรวจ Pap tests, cervical procedures (เช่น biopsy) และ cervical definitely therapy procedures ที่เกี่ยวกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 (รวมถึง การใช้ห้วงลวดไฟฟ้าตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย, LEEP หรือ conization) ดูตารางที่ 2

ตารางที่ 2: การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 ใน PPE* population ซึ่งเป็นสตรีอายุ 16-26 ปี

Disease Endpoint	GARDASIL 9 N [†] =7099		GARDASIL N [†] =7105		%Efficacy (95% CI) [¶]
	n [‡]	Number of cases [§]	n [‡]	Number of cases [§]	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS [#]	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 1	5949	1	5943	87	98.9 (94.1, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Vulvar or Vaginal Disease [ⓑ]	6009	1	6012	18	94.4 (67.7, 99.7)
VIN2/3 [#] and VaIN2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months [ⓑ]	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months [ⓐ]	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap [ⓐ] Abnormality	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Cervical Biopsy	6013	6	6014	253	97.7 (95.1, 99.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Cervical Definitive Therapy Procedure [ⓐ]	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

*ประชากรใน PPE ประกอบด้วยผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายใน 1 ปี ไม่มีการเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษา และไม่เคยได้รับเชื้อ (PCR negative และ seronegative) HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา (สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรก และผู้ที่ยังคงมี PCR negative ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ไปจนถึง 1 เดือน หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (เดือนที่ 7) ข้อมูลจาก Protocol 001

[†]N=จำนวนผู้ที่ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 เข็ม

[‡]n = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์

[§]Number of cases= จำนวนผู้ที่ได้รับการติดตามอย่างน้อย 1 ครั้ง หลังจากเดือนที่ 7

[#]ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการติดตามจนถึง 67 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามคือ 43 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3)

[ⓐ]ไม่พบ cervical cancer, VIN2/3, vulvar และ vaginal cancer ในกลุ่มประชากร PPE

[ⓑ]รวมถึง VIN1/2/3, VaIN1/2/3, condyloma

[ⓐ]การใช้ห้วงลวดไฟฟ้าตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย (LEEP) หรือ conization

[ⓑ]Persistent infection ที่พบในตัวอย่างจากการติดตามอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ครั้ง หลังจาก 6 เดือน (ช่วงระยะห่างของการติดตาม ±1) [ⓐ]Persistent infection ที่พบในตัวอย่างจากการติดตามอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 3 ครั้ง หลังจาก 6 เดือน (ช่วงระยะห่างของการติดตาม ±1)

[ⓐ]Papanicolaou test

CI=Confidence Interval

ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance

HR=High Risk

การศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ในการป้องกันมะเร็งคอหอยส่วนบน และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV

ประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ต่อมะเร็งคอหอยส่วนบน (Oropharyngeal Cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (Head and Neck Cancer) นั้นเป็นการอนุมานจากประสิทธิภาพของการดาสิล และการดาสิล 9 ในการป้องกัน persistent infection และรอยโรคบริเวณอวัยวะเพศและหวารหนักที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่วัคซีนครอบคลุมได้

การศึกษาประสิทธิภาพระยะยาว

ผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 3 ครั้ง บางส่วนได้รับการติดตามเป็นเวลา 10-14 ปี หลังจากได้รับวัคซีน**การดาสิล 9** เพื่อติดตามความปลอดภัย การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน และประสิทธิภาพในการป้องกันโรคที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18/31/33/45/52/58

พบผลการป้องกันโรคในกลุ่มประชากร PPE ที่เข้าร่วมการศึกษาระยะยาว Protocol 001 ทั้งหมด ไม่พบ high-grade CIN ภายใน 13.6 ปี หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามคือ 10.4 ปี) ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี ณ วันที่ได้รับวัคซีน

ในการศึกษาระยะยาว Protocol 002 ในประชากร PPE ไม่พบ high-grade intraepithelial neoplasia (CIN) หรือ genital warts ภายใน 11 ปี หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามคือ 10.0 ปี) ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี และภายใน 10.6 ปี หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามคือ 9.9 ปี) ในเด็กชายที่มีอายุ 9-15 ปี ณ วันที่ได้รับวัคซีน**การดาสิล 9** ในเด็กหญิงและเด็กชาย อัตราการเกิดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อระยะยาวหรือถาวรที่เกี่ยวข้องกับสายพันธุ์ของ HPV เป็นเวลา 6 เดือน ที่สังเกตการณ์ในระหว่างการศึกษานี้ เท่ากับ 52.4 และ 54.6 ต่อ 10,000 คน-ปี ตามลำดับ และอยู่ภายในช่วงของอัตราการเกิดอุบัติการณ์ตามที่คาดการณ์ไว้ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนที่อายุเท่ากัน (อ้างอิงจากผลการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน**การดาสิล 9** และ**การดาสิล**)

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การดาสิล 9**

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อ**การดาสิล 9** ณ เดือนที่ 7 ในการศึกษาทางคลินิก

การวัดความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทำได้โดยวัดจาก (1) ร้อยละของผู้ที่พบ antibodies ในเลือด ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา และ (2) Geometric Mean Titer (GMT)

การดาสิล 9 กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 และ anti-HPV 58 โดยวัด ณ เดือนที่ 7 ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ที่ได้รับ**การดาสิล 9** ตรวจพบ antibodies ในเลือดต่อเชื้อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีน ณ เดือนที่ 7 ของทุกกลุ่มที่ทำการทดสอบ เป็นจำนวนร้อยละ 99.2-100 ค่า GMTs ในเด็กหญิงและเด็กชายสูงกว่าในสตรีอายุ 16-26 ปี และ เด็กชายสูงกว่าในเด็กหญิงและสตรี ตามที่คาดไว้ ค่า GMT ที่พบในสตรีอายุ 27-45 ปี (Protocol 004) นั้นต่ำกว่าที่พบในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี

โดยหลักการของ immunogenicity bridging ประสิทธิภาพของ**การดาสิล 9** ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี สามารถนำมาอนุมานผลได้เช่นเดียวกัน

สตรีอายุ 27 ปี และมากกว่า

ประสิทธิภาพของ**การดาสิล 9** ต่อการติดเชื้อระยะยาวหรือถาวร และโรคที่สัมพันธ์กับวัคซีน HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ในสตรีอายุ 27-45 ปี นั้นสรุปจาก non-inferiority GMTs หลังได้รับวัคซีน**การดาสิล 9** ในสตรีอายุ 27-45 ปี เทียบกับเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี และการแสดงประสิทธิภาพของวัคซีน**การดาสิล 9** ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-45 ปี ใน Protocol 004, **การดาสิล 9** ทำให้อัตรา seroconversion ของวัคซีน HPV ทั้ง 9 ชนิดมีค่ามากกว่าร้อยละ 99 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-45 ปี anti-HPV antibody GMTs ณ เดือนที่ 7 ของสตรีอายุ 27-45 ปีไม่ด้อยไปกว่า anti-HPV antibody GMTs ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี สำหรับ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58 ด้วย GMT ratios 0.66 และ 0.73 และจาก post hoc analysis ของ HPV สายพันธุ์ 6 และ 11 พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ non-inferiority ด้วย GMT ratios 0.81 และ 0.76 ตามลำดับ ผลลัพธ์เหล่านี้สนับสนุนประสิทธิภาพของ**การดาสิล 9** ในสตรีอายุ 27-45 ปี

ตารางที่ 3 : การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (วิธี cLIA) ระหว่างสตรีอายุ 27-45 ปี และ เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี ในประชากรกลุ่ม PPI* ที่ได้รับวัคซีนการดาซิล 9 ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ต่างๆ

ประชากร	N [†]	n [‡]	GMT mMU [§] /mL	GMT ratio ที่สัมพันธ์กับ เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี (95% CI) [#]
Anti-HPV 6				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	448	638.4	0.81 (0.73, 0.90)
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	421	787.8	1
Anti-HPV 11				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	448	453.5	0.76 (0.69, 0.83)
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	421	598.7	1
Anti-HPV 16				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	436	3075.8	1
Anti-HPV 18				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	421	744.5	1
Anti-HPV 31				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	447	596.1	1
Anti-HPV 33				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	457	354.5	1
Anti-HPV 45				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	470	214.9	1
Anti-HPV 52				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	456	346.5	1
Anti-HPV 58				
สตรีอายุ 27-45 ปี	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี	570	451	428.0	1

*ประชากรกลุ่ม PPI ประกอบด้วยผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายในเวลาที่ระบุไว้ ไม่มีการเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษา และ เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ในระหว่างเดือนที่ 6 และเดือนที่ 7 และ seronegative ต่อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา (สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรก ข้อมูลจาก Protocol 004.

[†]จำนวนผู้ที่ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 เข็ม

[‡]จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์

[§]mMU=milli-Merck Units

[¶]p-value <0.001

[#]การแสดงถึง non-inferiority ต้องมีขีดจำกัดล่างของ 95% CI ของ GMT ratio มากกว่า 0.50

cLIA=Competitive Luminex Immunoassay

CI=Confidence Interval

GMT=Geometric Mean Titers

ผู้ชายอายุ 27 ปี และมากกว่า

ยังไม่มีการศึกษาการดาซิล 9 ในผู้ชายอายุ 27 ปี และมากกว่า ในผู้ชายอายุ 27 ปี หรือมากกว่า ประสิทธิภาพของการดาซิล 9 สรุปได้จาก (1) การดาซิลมีประสิทธิภาพสูงในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-45 ปี และ (2) ประสิทธิภาพและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เทียบเท่าของการดาซิล และการดาซิล 9 ในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 27 ปี และ (3) การดาซิลมีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ดีในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16- 45 ปี

ความคงอยู่ของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของการดาสิล 9

ความคงอยู่ของการตอบสนองของแอนติบอดีหลังจากได้รับการฉีดวัคซีนการดาสิล 9 ครบ 3 เข็ม ภายใน 1 ปี อยู่ระหว่างการศึกษารวมถึงความปลอดภัย ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และประสิทธิภาพในกลุ่มย่อยแต่ละกลุ่ม ซึ่งจะได้รับการติดตามอย่างน้อย 10 ปี

ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี (Protocol 002) ความคงอยู่ของการตอบสนองของแอนติบอดี พบได้อย่างน้อย 10 ปี ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของ HPV โดยพบร้อยละ 81 ถึง 98 ของผู้ที่มี seropositive ต่อเชื้อ HPV

ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี (Protocol 001) ความคงอยู่ของการตอบสนองของแอนติบอดี พบได้อย่างน้อย 5 ปี ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของ HPV โดยพบร้อยละ 78 ถึง 100 ของผู้ที่มี seropositive ต่อเชื้อ HPV ประสิทธิภาพยังคงอยู่ในผู้ที่มี seropositive ต่อเชื้อ HPV ไม่ว่าจะสายพันธุ์ใดๆทุกรายจนสิ้นสุดการศึกษา (จนถึง 67 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3; ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามคือ 43 เดือน)

ค่า GMTs ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 เปรียบเทียบเป็นตัวเลขในผู้ที่ได้รับ การดาสิล และการดาสิล 9 อย่างน้อย 3.5 ปี

หลักฐานการตอบสนองครั้งที่สอง (Anamnestic response) หรือ Immune Memory

หลักฐานการตอบสนองครั้งที่สองพบในสตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีนซึ่งมี seropositive ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษาก่อนได้รับวัคซีน สตรีจำนวน 150 คนที่ได้รับการดาสิล 9 จำนวน 3 เข็มในการศึกษา Protocol 001 และต่อมาได้รับการกระตุ้นโดย challenge dose (booster dose) หลังจากได้รับวัคซีนชุดแรกมา 5 ปี พบว่าการตอบสนองครั้งที่สอง (Anamnestic response) ของระดับภูมิคุ้มกันที่รวดเร็วและสูงกว่าค่า GMTs ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษาในช่วงที่ 1 เดือนภายหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3

การบริหารการดาสิล 9 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนการดาสิล

จาก Protocol 006 ซึ่งประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการดาสิล 9 ในเด็กหญิงและสตรี 921 คน (อายุ 12-26 ปี) ที่เคยได้รับวัคซีนการดาสิล ก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา มีผู้ที่เคยได้รับวัคซีนการดาสิลครบ 3 เข็ม ภายใน 1 ปี มากกว่าร้อยละ 99 ช่วงระยะห่างของการฉีดระหว่างการดาสิลเข็มสุดท้ายและการดาสิล 9 เข็มแรก คือ ประมาณ 12-36 เดือน

การศึกษาพบว่า seropositive ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ใน per protocol population อยู่ระหว่างร้อยละ 98.3-100 ณ เดือนที่ 7 ในผู้ที่ได้รับการดาสิล 9 ค่า GMTs ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 ต่ำกว่าในผู้ที่ไม่เคยได้รับการดาสิลใน Protocol 001, 002, 005, 007 และ 009 ยังไม่มีการประเมินประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ในการป้องกันการติดเชื้อและโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 ในผู้ที่เคยฉีดการดาสิลมาก่อน

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของการดาสิล 9 ตามแผนการฉีด 2 เข็ม ในผู้ที่มีอายุ 9-14 ปี

Protocol 010 ซึ่งวัดการตอบสนองของ HPV แอนติบอดีต่อเชื้อ HPV 9 สายพันธุ์หลังจากฉีดการดาสิล 9 โดยทำการศึกษาดังนี้: เด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี ได้รับวัคซีน 2 เข็ม ระยะห่าง 6 เดือน หรือ 12 เดือน (+/- 1 เดือน); เด็กหญิงอายุ 9-14 ปี ได้รับวัคซีน 3 เข็ม (ที่ 0, 2, 6 เดือน); และสตรีอายุ 16-26 ปี ได้รับวัคซีน 3 เข็ม (ที่ 0, 2, 6 เดือน) GMTs ของแต่ละเชื้อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ในวัคซีนในเด็กหญิงและเด็กชายที่ได้รับการดาสิล 9 2 เข็ม (ไม่ว่าที่ 0, 6 เดือน หรือ 0, 12 เดือน) ไม่ได้ด้อยกว่า GMTs ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี ที่ได้รับการดาสิล 9 3 เข็ม (ที่ 0, 2, 6 เดือน) โดยหลักการของ immunogenicity bridging ประสิทธิภาพของแผนการฉีดการดาสิล 9 2 เข็ม ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี สามารถนำมาอนุมานผลได้เช่นเดียวกัน 1 เดือนหลังจากเข็มสุดท้ายของแผนการฉีดที่ได้รับ 97.9% และ 100% ของผู้ที่ได้รับวัคซีนทั้งหมด พบ seropositive ของแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ในวัคซีน

ในการศึกษาเดียวกัน ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี ค่า GMTs ของวัคซีนบางสายพันธุ์ ที่ 1 เดือน ภายหลังได้รับเข็มสุดท้ายของแผนการฉีด 2 เข็ม ต่ำกว่าในเด็กหญิงอายุ 9-14 ปี ภายหลังได้แผนการฉีด 3 เข็ม (เช่น HPV สายพันธุ์ 18, 31, 45 และ 52 ภายหลัง 0, 6 เดือน และ HPV สายพันธุ์ 45 ภายหลัง 0, 12 เดือน) ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความเกี่ยวข้องกันทางคลินิก

ความคงอยู่ของการตอบสนองของแอนติบอดีต่อการดาสิล 9 ตรวจพบได้เป็นเวลา 3 ปีในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี ที่ได้รับวัคซีน 2 เข็มระยะห่าง 6 เดือน หรือ 12 เดือน ณ เดือนที่ 36 GMTs ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปี ที่ได้รับวัคซีน 2 เข็มระยะห่าง 6 เดือน (+/- 1 เดือน) ไม่ได้ด้อยกว่า GMTs ในสตรีอายุ 16-26 ปี ที่ได้รับการดาสิล 9 3 เข็ม

ยังไม่มีการศึกษาถึงระยะเวลาในการคุ้มกันของ**การดาสิล 9** ตามแผนการฉีด 2 เข็ม

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ไม่มีความจำเป็นในการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับวัคซีน

5. ข้อบ่งใช้

การดาสิล 9 เป็นวัคซีนที่มีข้อบ่งใช้ในเด็กหญิงและสตรีที่มีอายุตั้งแต่ 9 ปีขึ้นไป สำหรับการป้องกัน cervical, vulvar, vaginal, และ anal cancers, มะเร็งคอหอยส่วนบน (oropharyngeal cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (other head and neck cancer); precancerous หรือ dysplastic lesions; genital warts และ persistent infection ที่มีสาเหตุจาก Human Papillomavirus (HPV)

การดาสิล 9 มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการป้องกันโรค ดังนี้

- Cervical, vulvar, vaginal, anal cancers, มะเร็งคอหอยส่วนบน (oropharyngeal cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (other head and neck cancer) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58
- Genital warts (condyloma acuminata ; หูดหงอนไก่) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6 และ 11

และ persistent infections และ precancerous หรือ dysplastic lesions ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ดังนี้

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 และ Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 และ grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 และ grade 3
- VIN grade 1 และ VaIN grade 1
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2 และ 3

การดาสิล 9 มีข้อบ่งใช้ในเด็กชายและผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 9 ปีขึ้นไป สำหรับป้องกัน มะเร็งทวารหนัก, มะเร็งคอหอยส่วนบน (oropharyngeal cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (other head and neck cancer), ระยะก่อนเป็นมะเร็งทวารหนัก (anal precancerous) หรือ dysplastic lesions; external genital lesions (รวมถึงหูดอวัยวะเพศ genital warts) และ persistent infections ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV

การดาสิล 9 มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันโรคอื่น ๆ ดังต่อไปนี้

- Anal cancer, มะเร็งคอหอยส่วนบน (oropharyngeal cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (other head and neck cancer) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58
- Genital warts (condyloma acuminata ; หูดหงอนไก่) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6 และ 11

และ persistent infections และป้องกัน precancerous หรือ dysplastic lesions ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ดังนี้:

- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grade 1, 2 และ 3

6. ขนาดและการบริหารยา

6.1 ทัวไป

ขนาดยา

การดาสิล 9 ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.5 มล. เป็นจำนวน 3 ครั้ง ดังต่อไปนี้

ครั้งแรก:	ในวันตัดสินใจฉีดวัคซีน
ครั้งที่สอง:	2 เดือน นับจากฉีดครั้งแรก
ครั้งที่สาม:	6 เดือน นับจากฉีดครั้งแรก

โดยทั่วไปแนะนำให้ฉีดวัคซีนในเดือนที่ 0, 2 และ 6 ตามแผนการฉีด อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาทางคลินิก พบว่าเมื่อได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายในระยะเวลา 1 ปี จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันไวรัสดังกล่าวได้ แนะนำให้ฉีดครั้งที่สองห่างจากครั้ง

แรกอย่างน้อย 1 เดือน และฉีดครั้งที่สามห่างจากครั้งที่สองอย่างน้อย 3 เดือน ควรได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายในระยะเวลา 1 ปี

อีกทางเลือกหนึ่ง ในผู้ที่มีอายุ 9-14 ปี สามารถให้**การดาสิล 9** ตามตาราง โดยการฉีด 2 เข็ม ควรให้เข็มที่ 2 ภายในช่วงระหว่าง 5 และ 13 เดือน หลังจากเข็มแรก หากจำเป็นต้องฉีดเข็มที่สอง ก่อน 5 เดือนหลังจากเข็มแรก ควรพิจารณาฉีดเข็มที่ 3 ด้วยเสมอ

ควรใช้**การดาสิล 9** ตามคำแนะนำที่เป็นทางการ

วิธีการบริหารยา

แนะนำให้**ฉีดการดาสิล 9** เข็มกล้ามเนื้อ บริเวณกล้ามเนื้อหัวไหล่ (deltoid) หรือส่วนบนของหน้าขาส่วนหน้าถึงด้านข้าง

ห้าม**ฉีดการดาสิล 9** เข้าหลอดเลือดโดยเด็ดขาด ยังไม่มีการศึกษาการบริหารโดยการฉีดชั้นใต้ผิวหนังหรือภายในผิวหนัง จึงไม่แนะนำการฉีดในแบบดังกล่าว

6.2 การบริหารการดาสิล 9 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนการดาสิล

แนะนำให้ผู้ที่**ฉีดการดาสิล 9** เข็มที่ 1 ให้**ฉีดการดาสิล 9** ให้ครบตามแผนการฉีด

ยังไม่มีการศึกษา**การดาสิล 9** ถึงแผนการฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อ HPV แบบสลับไปมา (interchangeability) กับวัคซีนป้องกันเชื้อ HPV ชนิดอื่นๆ

หากจำเป็นต้องใช้**การดาสิล 9** หลังจากที่ได้รับ**การดาสิล**ครบ 3 เข็ม ควรเว้นช่วงห่างอย่างน้อย 12 เดือน ระหว่างการได้รับ**การดาสิล**ครบ 3 เข็ม กับ การเริ่ม**ฉีดการดาสิล 9** ใหม่

คำแนะนำในการใช้

ให้**ฉีดวัคซีน**ให้หมดตามที่บรรจุมา ห้ามผสมหรือทำให้เจือจางหรือเปลี่ยนแปลงใดๆ ควรใช้**วัคซีน**ในขนาดยาที่แนะนำตามแผนการฉีด

กรุณาอย่าผลิตภักณ์ช้ก่อนใช้ การเขย่าก่อน**ฉีด**ยามีความจำเป็น เพื่อคงการแขวนลอยของ**วัคซีน**ให้สม่ำเสมอ

หลังการเขย่าผลิตภักณ์ช้แล้ว จะพบว่า**การดาสิล 9** เป็นของเหลว สีขาวขุ่น ควรตรวจสอบด้วยตาอีกครั้งก่อน**ฉีด** หากพบว่ามีส่วนผสมเป็นตะกอนหรือมีสีเปลี่ยนไป ให้ทิ้งผลิตภักณ์ช้ดังกล่าว

การใช้ขวดยาบรรจุ**วัคซีน 1 dose**

ใช้**กระบอกฉีดยา**และเข็มที่ปราศจากเชื้อ**ดูดวัคซีน 0.5 มล.**จากขวดบรรจุ**วัคซีน** **กระบอกฉีดยา**ต้องไม่มีสารกันบูด, สารฆ่าเชื้อโรค และสารชะล้างอยู่ด้วย เมื่อ**ดูดวัคซีน**ออกจากขวดบรรจุแล้ว ต้อง**ฉีดวัคซีน**ทันที แล้วทิ้งขวดบรรจุ**วัคซีน**ไป

การใช้**หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีน (Prefilled Syringe)**

หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีน (Prefilled Syringe) สำหรับใช้เพียงครั้งเดียวเท่านั้นและไม่ควรแบ่งใช้ในผู้รับ**วัคซีน**มากกว่า 1 ราย ให้**ฉีดวัคซีน**ให้หมดหลอดฉีดยาตามที่บรรจุมา

7. ข้อห้ามใช้

การดาสิล 9 มีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ไม่ว่าจะเป็น**การดาสิล 9** หรือ **การดาสิล** หรือ ส่วนประกอบที่ผสมใน**วัคซีน**

ผู้ที่เคยมีอาการที่บ่งว่าเป็นอาการแพ้หลังจาก**ฉีดการดาสิล 9** หรือ **การดาสิล** มาแล้ว ไม่ควรได้รับการ**ฉีดการดาสิล 9** อีก

8. ข้อควรระวัง

เช่นเดียวกับวัคซีนอื่นๆ การฉีดวัคซีนการดาสิล 9 อาจไม่เป็นผลให้เกิดการป้องกันได้ในผู้ที่ได้รับวัคซีนทั้งหมด

วัคซีนนี้ไม่ได้มีจุดประสงค์เพื่อการรักษาต่อโรค active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, anal cancers, มะเร็งคอหอยส่วนบน (oropharyngeal cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (other head and neck cancer); CIN, VIN, VaIN หรือ AIN

วัคซีนนี้ไม่ได้ป้องกันโรคอื่นเนื่องจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ไม่อยู่ในวัคซีน

เช่นเดียวกับวัคซีนที่ใช้ฉีดอื่นๆ ต้องมีการเตรียมพร้อมทางการแพทย์เสมอในกรณีเกิดการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic reaction) ภายหลังจากการฉีดวัคซีน

อาการเป็นลมอาจเกิดขึ้นได้ภายหลังจากการฉีดวัคซีนใดๆ ก็ตาม โดยเฉพาะในวัยรุ่นและหนุ่มสาว อาการเป็นลมซึ่งบางครั้งทำให้เกิดการหกล้มเกิดขึ้นได้ภายหลังจากการฉีดวัคซีน HPV ดังนั้น ผู้ที่ได้รับวัคซีน ควรได้รับการสังเกตอย่างระมัดระวังประมาณ 15 นาที หลังได้รับวัคซีนการดาสิล 9

การตัดสินใจว่าจะบริหารหรือเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปในผู้ที่กำลังมีไข้หรือมีไข้เร็วๆ นี้ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการและสาเหตุการเกิด ในผู้ที่มีไข้ต่ำและมีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนไม่รุนแรง ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการฉีดวัคซีน

ผู้ที่มีปัญหาในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือเกิดจากทางพันธุกรรม หรือ การติดเชื้อ HIV หรือจากสาเหตุอื่น อาจทำให้ระดับภูมิคุ้มกันสูงขึ้นไม่มากเท่าผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันปกติ [ดูหัวข้อ 9. ปฏิบัติการต่อกันของยา, 9.3 การให้ร่วมกับสเตียรอยด์และ 14. การใช้วัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง]

ควรระมัดระวังในการฉีดวัคซีนนี้ในผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือมีปัญหาในระบบแข็งตัวของเลือด เนื่องจากอาจมีภาวะเลือดออกภายหลังจากการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในผู้ที่มีภาวะดังกล่าว

9. ปฏิบัติการต่อกันของยา

9.1 การให้ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสามารถให้การดาสิล 9 (โดยการฉีดคนละบริเวณ) ร่วมกับ Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine], Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)], และ Repevax [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) และ Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content)] (dTdap-IPV)

9.2 การให้ร่วมกับฮอร์โมนคุมกำเนิด

ในสตรี 7,269 คน (อายุ 16-26 ปี จาก Protocols 001 และ 002) ร้อยละ 60.2 มีการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดระหว่างการได้รับวัคซีนในการศึกษาทางคลินิก พบว่าการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดไม่มีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันของการดาสิล 9

9.3 การให้ร่วมกับสเตียรอยด์

การรักษาด้วยการกดภูมิคุ้มกัน รวมถึง การฉายรังสี การให้ antimetabolite, alkylating agents, cytotoxic drugs และ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (ใช้ขนาดยาที่สูงกว่า physiologic doses) อาจลดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน [ดูหัวข้อ 14 การใช้วัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง]

10. สตรีมีครรภ์

สตรีมีครรภ์

การศึกษาในหนูแรทเพศเมีย

มีการศึกษาถึงการสืบพันธุ์ในหนูแรทเพศเมียที่ขนาดยาประมาณ 240 เท่า ของขนาดยาที่ใช้ในคน (มิลลิกรัม/กิโลกรัม) และไม่พบหลักฐานถึงการเจริญพันธุ์ของหนูแรทเพศเมียที่ผิดปกติหรือเป็นอันตรายต่อลูกอ่อนในห้องอันเนื่องมาจากการดาสิล 9 การศึกษาในหนูแรทเพื่อประเมินผลของการดาสิล 9 ต่อการพัฒนาของตัวอ่อน-ลูกอ่อนในห้อง ภาวะก่อนหรือหลังหย่านม ไม่พบผลข้างเคียงต่อการผสมพันธุ์ การเจริญพันธุ์ การตั้งท้อง การตกเลือด การให้นมลูก การพัฒนาของตัวอ่อน ลูกอ่อนในห้องหรือ ภาวะก่อนและหลังหย่านม ไม่พบวัคซีนมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด fetal malformations หรือ teratogenesis นอกจากนี้ ไม่พบว่ามี developmental signs พฤติกรรม สมรรถภาพของการสืบพันธุ์ หรือการเจริญพันธุ์ของลูกหลานที่เป็นผลเกี่ยวข้องกับการให้วัคซีน การดาสิล 9 กระตุ้นภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ในหนูแรททดลองที่ตั้งท้องภายหลังจากการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อจำนวนหนึ่งครั้งหรือหลายครั้ง ภูมิคุ้มกันต่อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ดังกล่าว สามารถส่งผ่านต่อไปยังลูกหลานในระหว่างตั้งท้อง และระหว่างการให้นม

การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและควบคุมที่ดีในสตรีตั้งครรภ์

ข้อมูลจากสตรีตั้งครรภ์มากกว่า 1,000 คนที่ได้รับวัคซีนการดาสิล 9 จากการศึกษาทางคลินิกและรายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นอันเนื่องมาจากวัคซีนต่อความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรงและการแท้งบุตรเมื่อได้รับการดาสิล 9 ระหว่างการตั้งครรภ์ โดยกลุ่มที่ตั้งครรภ์นี้ปรากฏในสตรีที่ตั้งครรภ์แล้ว ณ เวลาที่ได้รับวัคซีน หรือตั้งครรภ์ในระหว่างการติดตามในการศึกษาทางคลินิก ดังนั้น ตามมาตรการในการเฝ้าระวัง จึงควรหลีกเลี่ยงการให้การดาสิล 9 ระหว่างการตั้งครรภ์ สตรีที่กำลังจะตั้งครรภ์หรือวางแผนที่จะตั้งครรภ์ในระหว่างได้รับการฉีดวัคซีนควรได้รับคำแนะนำให้หยุดหรือเลื่อนแผนการให้วัคซีนจนกว่าการตั้งครรภ์จะเสร็จสิ้น

ในการศึกษาทางคลินิก สตรีทุกคนต้องได้รับการตรวจเลือดหรือการตรวจปัสสาวะทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนให้การดาสิล 9 หากตรวจพบว่าตั้งครรภ์ก่อนการฉีดวัคซีนครบ 3 ครั้ง แนะนำให้งดฉีดวัคซีนที่เหลือไว้ก่อนจนคลอดบุตรแล้วจึงฉีดต่อ

อัตราส่วนของการตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาระหว่างการศึกษาและเกิดผลที่ผิดปกติ ซึ่งหมายถึง ผลรวมของจำนวนการแท้งตามธรรมชาติ ทารกในระหว่างของการตั้งครรภ์เสียชีวิต และความพิการแต่กำเนิด เทียบจากผลรวมของผลการตั้งครรภ์ทั้งหมดที่ทราบผล (ยกเว้นการหยุดการตั้งครรภ์ด้วยความสมัครใจ) คือ ร้อยละ 12.9 (174/1,353) ในสตรีที่ได้รับวัคซีนการดาสิล 9 และร้อยละ 14.4 (187/1,303) ในสตรีที่ได้รับวัคซีนการดาสิล อัตราส่วนของผลข้างเคียงที่สังเกตได้เหมือนกับที่พบในสตรีมีครรภ์ทั่วไป

เมื่อทำการวิเคราะห์รายละเอียดต่อไปโดยการประเมินกลุ่มที่เกิดการตั้งครรภ์ภายใน 30 วันหรือมากกว่า 30 วัน หลังฉีดวัคซีนการดาสิล 9 หรือ การดาสิล พบว่ากลุ่มที่ตั้งครรภ์ภายใน 30 วัน หลังฉีดวัคซีน ไม่พบความพิการแต่กำเนิดในสตรีที่ได้รับวัคซีนการดาสิล 9 หรือ การดาสิล ในขณะที่กลุ่มที่ตั้งครรภ์ภายหลัง 30 วัน พบความพิการแต่กำเนิด 30 และ 24 ราย ในสตรีที่ได้รับวัคซีนการดาสิล 9 หรือ การดาสิล ตามลำดับ ชนิดของความพิการแต่กำเนิดที่พบ (โดยไม่คำนึงถึงเวลาที่ตั้งครรภ์อยู่ระหว่างการฉีดวัคซีนหรือไม่) เหมือนกับในสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป

รายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

การศึกษาสำหรับสตรีตั้งครรภ์ตลอด 6 ปีของการดาสิล 9 มีสตรีทั้งหมด 185 คน ที่ได้รับการดาสิล 9 โดยไม่ได้ตั้งใจ ภายใน 1 เดือน ก่อนรอบประจำเดือนล่าสุด (Last menstrual period (LMP)) หรือ ณ เวลาใดๆ ระหว่างตั้งครรภ์ โดยที่ 180 คนได้รับการติดตามต่อ ซึ่งหลังจากคัด การยุติการตั้งครรภ์โดยตั้งใจ (n=1), การตั้งครรภ์นอกมดลูก (n=0) และกลุ่มที่สูญหายจากการติดตาม (n=110) ออก, มีสตรีตั้งครรภ์ 69 คนที่ทราบผลลัพธ์ ความถี่ในการแท้งบุตรและความผิดปกติโดย

กำเนิดที่รุนแรง เท่ากับ 4.3% ของสตรีตั้งครรภ์ (3/69) และ 4.5% ของทารกแรกเกิดที่มีชีวิต (3/67) ตามลำดับ ความถี่ของผลการประเมินในประชากรที่ติดตามเหล่านี้สอดคล้องกับความถี่พื้นฐานที่ประมาณไว้

ข้อมูลผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์ของสตรีตั้งครรภ์สำหรับการดาสิล ถูกรวมอยู่ด้านล่าง เนื่องจากประสบการณ์ไม่พึงประสงค์หลังออกสู่ตลาดของการดาสิล สามารถใช้ได้กับการดาสิล 9 เนื่องจากวัคซีนทั้งสองมีส่วนประกอบเหมือนกันและมีโปรตีน HPV L1 ที่เหมือนกัน 4 สายพันธุ์

การศึกษาสำหรับสตรีตั้งครรภ์ตลอด 5 ปีของการดาสิล มีสตรีเข้าร่วมทั้งหมด 2,942 คน ที่ได้รับการดาสิล โดยไม่ได้ตั้งใจ ภายใน 1 เดือน ก่อนรอบประจำเดือนล่าสุด หรือ ณ เวลาใดๆ ระหว่างตั้งครรภ์ โดยที่ 2,566 คนได้รับการติดตามต่อ ซึ่งหลังจากคัด การยุติการตั้งครรภ์โดยตั้งใจ (n=107), การตั้งครรภ์นอกมดลูก (n=5) และกลุ่มที่สูญหายจากการติดตาม (n=814) ออก, มีสตรีตั้งครรภ์ 1,640 คนที่ทราบผลลัพธ์ ความถี่ในการแท้งบุตรและความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรง เท่ากับ 6.8% ของสตรีตั้งครรภ์ (111/1,640) และ 2.4% ของทารกแรกเกิดที่มีชีวิต (37/1,527) ตามลำดับ ความถี่ของผลการประเมินในประชากรที่ติดตามเหล่านี้สอดคล้องกับความถี่พื้นฐานที่ประมาณไว้

ใน 2 การศึกษาภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาดของการดาสิล (1 การศึกษาดำเนินการในประเทศสหรัฐอเมริกา และอีก 1 การศึกษาดำเนินการในประเทศแถบยุโรปตอนเหนือ) การตั้งครรภ์ในผู้ที่ได้รับการดาสิล ภายใน 1 เดือนก่อนรอบประจำเดือนล่าสุด หรือ ณ เวลาใดๆ ระหว่างตั้งครรภ์ ถูกนำมาประเมินย้อนหลัง จากฐานข้อมูลการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา มีสตรีตั้งครรภ์ 2,678 คนที่ถูกประเมินว่าเป็นการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ ในบรรดาคนตั้งครรภ์ที่ได้รับการดาสิล (n = 1,740) ผลลัพธ์ที่ทราบพบว่า ความถี่โดยประมาณของการแท้งบุตรที่ได้รับการยืนยันไม่เกิน 8% ความถี่ของความพิการแต่กำเนิดที่สำคัญคือ 3.6% ของทารกที่เกิดมามีชีวิต (24/665) จากการศึกษาการติดตามการตั้งครรภ์ในประเทศแถบยุโรปตอนเหนือ ทารกแรกเกิดที่มีชีวิต 499 คนที่ถูกประเมินว่ามีความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรง จากทั้ง 2 การศึกษา พบว่าความถี่ของผลลัพธ์ที่ถูกประเมินไม่สามารถแนะนำได้ว่าความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจากการฉีดวัคซีนการดาสิล ภายใน 1 เดือนก่อนรอบประจำเดือนล่าสุด หรือ ณ เวลาใดๆ ระหว่างตั้งครรภ์

ดังนั้น ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การดาสิล 9 มีผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์, การตั้งครรภ์หรือทารก

11. สตรีให้นมบุตร

วัคซีนการดาสิล 9 อาจให้ไ้ระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าส่วนประกอบของวัคซีนหรือภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นสามารถผ่านออกมาทางน้ำนมมารดาหรือไม่

สตรีที่มีอายุ 16-26 ปี ทั้งหมด 92 คน กำลังให้นมบุตรระหว่างการได้รับวัคซีนการดาสิล 9 ในการศึกษาทางคลินิก ในศึกษานี้ วัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้พอๆ กัน หากเปรียบเทียบระหว่างสตรีให้นมบุตรและสตรีที่ไม่ได้ให้นมบุตร นอกจากนั้น อัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ในสตรีที่ให้นมบุตรเทียบเท่ากับสตรีทั่วไปในประชากรที่ได้รับการประเมินความปลอดภัยโดยรวม ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่เกิดจากวัคซีนในทารกที่ได้รับนมจากมารดาที่อยู่ระหว่างการฉีดวัคซีน

12. การใช้วัคซีนในเด็ก

ยังไม่มีผลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี

13. การใช้วัคซีนในผู้สูงอายุ

ยังไม่มีผลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการดาสิล 9 ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

14. การใช้วัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนการดาสิล 9 ไม่เต็มที่ [ดูหัวข้อ 9. ปฏิกริยาต่อกันของยา, 9.3 การให้ร่วมกับสเตียรอยด์]

15. อาการไม่พึงประสงค์

15.1 ประสบการณ์จากการศึกษาทางคลินิก

ประสบการณ์จากการศึกษาทางคลินิกของการ์ดาสิล 9 และ การ์ดาสิลมาก่อน

การศึกษาทางคลินิก 7 การศึกษา (Protocol 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) ถึงความปลอดภัยของการ์ดาสิล 9 ในอาสาสมัคร 15,776 ราย ที่ได้รับการดาสิล 9 อย่างน้อย 1 เข็ม และได้รับการติดตามความปลอดภัย Protocol 001 และ 009 มีอาสาสมัครจำนวน 7,378 ราย ซึ่งได้รับการดาสิลอย่างน้อย 1 เข็ม และได้รับการติดตามความปลอดภัย โดยให้วัคซีน ณ วันที่เข้าร่วมโครงการและเชื่อมต่อให้ถัดมาหลังจากเข็มแรกประมาณ 2 และ 6 เดือน ความปลอดภัยจากการได้รับวัคซีนได้รับการประเมินโดยใช้ใบรายงานผลการได้รับวัคซีน (Vaccination report card : VRC) เป็นเวลา 14 วัน หลังการฉีดการ์ดาสิล 9 หรือ การ์ดาสิล

อาสาสมัครที่ได้รับการตรวจประเมินโดยใช้ VRC ดังกล่าวเป็นเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 9,102 ราย เป็นเด็กชายและผู้ชายที่มีอายุ 16-26 ปี จำนวน 1,394 คน และเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี จำนวน 5,280 ราย (เด็กหญิง 3,481 ราย และ เด็กชาย 1,799 ราย) ที่ได้รับการดาสิล 9 ณ วันเข้าร่วมโครงการ; และเทียบกับกลุ่มเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 7,078 ราย และเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี จำนวน 300 ราย ที่ได้รับการดาสิล ณ วันเข้าร่วมโครงการ

มีการประเมินความปลอดภัยในการทดลองทางคลินิกอีกหนึ่งการทดลอง โดยมีสตรีอายุ 27-45 ปี จำนวน 640 ราย และเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 570 รายได้รับการดาสิล 9 พบว่าข้อมูลความปลอดภัยของการ์ดาสิล 9 ในอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายและปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดในการศึกษาทางคลินิกของการ์ดาสิล 9

อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนที่พบบ่อยน้อยร้อยละ 1 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนไม่ว่าจะเป็นการ์ดาสิล 9 หรือ การ์ดาสิล ได้แสดงในตารางที่ 4 และ 5 มีจำนวนน้อย (การ์ดาสิล 9 = 0.1% vs การ์ดาสิล <0.1%) ที่ต้องหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับวัคซีนไม่ว่าจะเป็นชนิดใด ความปลอดภัยระหว่างการ์ดาสิล 9 หรือ การ์ดาสิล คล้ายคลึงกันในสตรี ผู้ชาย เด็กหญิงและเด็กชาย

ตารางที่ 4: ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดและอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิดจากวัคซีนที่พบ ≥ร้อยละ 1 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนการ์ดาสิล 9 จากการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด*

อาการไม่พึงประสงค์	ผู้ที่ได้รับวัคซีน
	อายุระหว่าง 9-26 ปี การ์ดาสิล 9 (N=15,776) %
ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด (หลังฉีดวัคซีน 1-5 วัน)	
ปวด†	83.2
บวม†	36.1
รอยแดงบริเวณที่ฉีด†	30.8
คัน	4.0
ฟกช้ำ	1.6
อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกาย (หลังฉีดวัคซีน 1-15 วัน)	
ปวดศีรษะ	13.2
ไข้	6.1
คลื่นไส้	3.2
มีนงง	2.3
อ่อนล้า	1.9

*ข้อมูลจาก Protocols 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

†Designates a solicited adverse reaction

N=จำนวนผู้ที่ได้รับการติดตามเรื่องความปลอดภัยหลังจากฉีดวัคซีน

ตารางที่ 5: ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดและอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิดจากวัคซีนที่พบ \geq ร้อยละ 1 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนการดาสิล 9 เทียบกับ การดาสิล จาก 2 การศึกษาทางคลินิก*

อาการไม่พึงประสงค์	สตรีอายุ 16-26 ปี		เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี	
	การดาสิล 9 (N=7071) %	การดาสิล (N=7078) %	การดาสิล 9 (N=299) %	การดาสิล (N=300) %
ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (หลังฉีดวัคซีน 1-5 วัน)				
ปวด [†]	89.9	83.5	89.3	88.3
บวม [†]	40.0	28.8	47.8	36.0
รอยแดงบริเวณที่ฉีด [†]	34.0	25.6	34.1	29.3
คัน	5.5	4.0	4.0	2.7
ฟกช้ำ	1.9	1.9	‡	‡
ก้อนเนื้อ	1.3	0.6	‡	‡
เลือดออก	1.0	0.7	1.0	2.0
ห้อยเลือด	0.9	0.6	3.7	4.7
ร้อน	0.8	0.5	0.7	1.7
เนื้อเยื่อแข็งเป็นไต	0.8	0.2	2.0	1.0
Reaction	0.6	0.6	0.3	1.0
อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกาย (หลังฉีดวัคซีน 1-15 วัน)				
ปวดศีรษะ	14.6	13.7	11.4	11.3
ไอ	5.0	4.3	5.0	2.7
คลื่นไส้	4.4	3.7	3.0	3.7
มีนงง	3.0	2.8	0.7	0.7
อ่อนล้า	2.3	2.1	0.0	2.7
ท้องเสีย	1.2	1.0	0.3	0.0
ปวดกล้ามเนื้อ	1.0	0.7	0.7	0.7
ปวดคอหอย	1.0	0.6	2.7	0.7
ปวดท้องส่วนบน	0.7	0.8	1.7	1.3
ติดเชื้ที่ทางเดินหายใจส่วนบน	0.1	0.1	0.3	1.0

*ข้อมูลสตรีจาก Protocol 001 และ ข้อมูลเด็กหญิงจาก Protocol 009.

[†]อาการไม่พึงประสงค์ที่คัดเลือก

[‡]ไม่พบรายงานการฟกช้ำหรือก้อนเนื้อบริเวณที่ฉีดในเด็กหญิง

N=จำนวนผู้ได้รับวัคซีน

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่ถูกคัดเลือกและปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดที่พบในการศึกษาทางคลินิกของการดาสิล 9

จากการศึกษาทางคลินิก อุณหภูมิและอาการปวด บวม และรอยแดงบริเวณที่ฉีด ถูกคัดเลือกในการติดตามเป็นเวลา 5 วัน ใน VRC-aided surveillance หลังจากการฉีดการดาสิล 9 แต่ละเข็ม อุบัติการณ์และความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่ถูกคัดเลือกซึ่งเกิดภายใน 5 วัน หลังการฉีดการดาสิล 9 แต่ละครั้ง ได้แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6: อุบัติการณ์และความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่ถูกคัดเลือกและ
 ปฏิบัติบริเวณที่ฉีด โดยประเมินหลังจากฉีดวัคซีนของการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด* (หลังฉีดวัคซีน 1-5 วัน)

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่คัดเลือก	ความรุนแรง	เข็มที่ 1 N=15,614 %	เข็มที่ 2 N=15,243 %	เข็มที่ 3 N=15,062 %	เข็มใดๆ ก็ตาม N=15,676 %
อุณหภูมิ	< 37.8 °C (100.0 °F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37.8 °C (100.0 °F) < 38.9 °C (102.0 °F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38.9 °C (102.0 °F) < 39.9 °C (103.8 °F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39.9 °C (103.8 °F) < 40.9 °C (105.6 °F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40.9 °C (105.6 °F)	0.0	0.0	0.0	0.0
ปฏิบัติการบริเวณที่ฉีดที่คัดเลือก	ความรุนแรง	เข็มที่ 1 N=15,773	เข็มที่ 2 N=15,549	เข็มที่ 3 N=15,378	เข็มใดๆ ก็ตาม N=15,776
ปวด	น้อย	52.3	46.7	44.4	51.1
	ปานกลาง	10.8	15.1	16.7	28.5
	รุนแรง	0.6	1.4	2.1	3.5
บวม†	น้อย	9.6	14.7	17.9	24.8
	ปานกลาง	1.7	3.7	4.6	7.3
	รุนแรง	0.8	1.6	2.5	4.0
รอยแดงบริเวณที่ฉีด†	น้อย	8.7	13.6	16.1	24.7
	ปานกลาง	0.9	2.0	2.5	4.4
	รุนแรง	0.2	0.5	1.1	1.7

*ข้อมูลจาก Protocols 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†ระดับความรุนแรงของอาการบวมและรอยแดงบริเวณที่ฉีดวัดจากขนาด (นิ้ว); น้อย = 0 to ≤1; ปานกลาง = >1 to ≤2; รุนแรง = >2.

N=จำนวนผู้ได้รับการติดตามเรื่องความปลอดภัย

ประสบการณ์การทดลองทางคลินิกของการดาสิล 9 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนการดาสิล

จากการศึกษาทางคลินิก (Protocol 006) เพื่อประเมินความปลอดภัยของการดาสิล 9 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 12-26 ปี ซึ่งเคยได้รับการฉีดการดาสิล 3 เข็ม ช่วงเวลาระหว่างการฉีดการดาสิลเข็มสุดท้ายกับการดาสิล 9 เข็มแรกห่างกันประมาณ 12-36 เดือน ผู้ที่ได้รับการดาสิล 9 หรือน้ำเกลือที่ใช้เป็นยาหลอก และได้รับการประเมินความปลอดภัยด้วย VRC-aided surveillance เป็นเวลา 14 วัน หลังจากฉีดแต่ละเข็มของการดาสิล 9 หรือน้ำเกลือที่ใช้เป็นยาหลอก มีผู้ที่ได้รับการดาสิล 9 จำนวน 608 ราย และ น้ำเกลือที่ใช้เป็นยาหลอก 305 ราย มีผู้ที่ได้รับการดาสิล 9 จำนวนน้อย (ร้อยละ 0.5) ที่หยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนในผู้ที่ได้รับการดาสิล 9 ที่พบอย่างน้อยร้อยละ 1.0 และพบบ่อยกว่าผู้ที่ได้รับน้ำเกลือเป็นยาหลอก แสดงผลดังตารางที่ 7 ความปลอดภัยโดยภาพรวมเหมือนกันในผู้ที่ได้รับการฉีดการดาสิล 9 ทั้งที่เคยได้รับการดาสิลและไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกัน HPV

ตารางที่ 7: ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดและอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิดจากวัคซีนที่พบ ≥ ร้อยละ 1 และพบมากกว่าในผู้ที่ได้รับน้ำเกลือเป็นยาหลอกของการดาสิล 9 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 12-26 ปี ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนการดาสิล*

อาการไม่พึงประสงค์	การดาสิล 9 (N=608) %	น้ำเกลือเป็นยาหลอก (N=305) %
ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (หลังฉีดวัคซีน 1-5 วัน)		
ปวด†	90.3	38.0
บวม†	49.0	5.9
ผื่นแดงบริเวณที่ฉีด†	42.3	8.5
คัน	7.7	1.3
เลือดออก	4.8	2.3
Reaction	1.3	0.3
เป็นก้อนเนื้อ	1.2	0.7
อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกาย (หลังฉีดวัคซีน 1-15 วัน)		
ปวดศีรษะ	19.6	18.0
ไข้	5.1	1.6
คลื่นไส้	3.9	2.0
มีนงง	3.0	1.6
ปวดท้องส่วนบน	1.5	0.7
ไข้หวัดใหญ่	1.2	1.0

*ข้อมูลของการดาสิล 9 และยาหลอกจาก Protocol 006.

†อาการไม่พึงประสงค์ที่คัดเลือก

N=จำนวนผู้ได้รับวัคซีน

ประสบการณ์การทดลองทางคลินิกของการใช้การดาสิล 9 ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่นๆ

มีการศึกษาทางคลินิกถึงความปลอดภัยในการใช้การดาสิล 9 ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่นๆ

พบอาการบวมบริเวณที่ฉีดเพิ่มขึ้นเมื่อให้การดาสิล 9 ร่วมกับวัคซีนป้องกันคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน (acellular, component) และวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดทำให้อ่อนกำลัง (adsorbed, reduced antigen(s) content) (dTdap-IPV) หรือ Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid และ Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap) และ Meningococcal (Groups A, C, Y และ W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้วัคซีนร่วมกัน ส่วนใหญ่ของอาการบวมบริเวณที่ฉีดที่ได้รับรายงานในการใช้วัคซีนร่วมกัน มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

15.2 รายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

ประสบการณ์ไม่พึงประสงค์หลังยาออกสู่ตลาดได้รับการรายงานโดยสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวนที่แน่นอน จึงไม่สามารถประเมินความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ หรือความสัมพันธ์กับการได้รับวัคซีนได้อย่างน่าเชื่อถือ

ความปลอดภัยโดยภาพรวมของการดาสิล 9 และการดาสิลคล้ายคลึงกัน ประสบการณ์ไม่พึงประสงค์หลังออกสู่ตลาดของยาการดาสิลสามารถใช้ได้กับการดาสิล 9 เนื่องจากวัคซีนทั้งสองมีส่วนประกอบเหมือนกันและมีโปรตีน HPV L1 ที่เหมือนกัน 4 สายพันธุ์

การดาสิล 9

นอกจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทางคลินิก มีรายงานประสบการณ์ไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจภายหลังการดาสิล 9 ได้รับอนุมัติทะเบียนดังต่อไปนี้

ความผิดปกติของระบบประสาท: เป็นลม บางครั้งมีอาการของ tonic-clonic movements รวมด้วย

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: อาเจียน

การดาสิล

ประสบการณ์ไม่พึงประสงค์ของการดาสิลหลังยาออกสู่ตลาดซึ่งได้รับการรายงานโดยสมัครใจมีดังนี้ :

การติดเชื้อ: ผิวหนังอักเสบ (cellulitis)

ความผิดปกติของระบบเลือดและต่อมน้ำเหลือง: idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) ต่อมน้ำเหลืองผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) รวมทั้งภาวะการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic/anaphylactoid reactions) หลอดลมหดเกร็ง และ ลมพิษ (urticaria)

ความผิดปกติของระบบประสาท: acute disseminated encephalomyelitis Guillain-Barré syndrome

ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ

ความผิดปกติโดยทั่วไปและตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน: อ่อนเพลีย สัน รุ้สึกไม่สบายตัว

16. การใช้ยาเกินขนาด

ไม่มีรายงานการได้รับการดาสิล 9 ขนาดมากกว่าที่แนะนำ

17. การเก็บรักษายา

ข้อควรระวังสำหรับการเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส (36 ถึง 46 องศาฟาเรนไฮต์) ห้ามแช่แข็ง เก็บให้พ้นแสง

ควรบริหารการดาสิล 9 ทันทีหลังจากนำออกจากตู้เย็น การดาสิล 9 ยังสามารถใช้ได้หากเวลาทั้งหมดที่อยู่นอกตู้เย็น (ที่อุณหภูมิระหว่าง 8 ถึง 25 องศาเซลเซียส) ไม่เกิน 72 ชั่วโมง (ผลรวมเวลาทั้งหมดของอุณหภูมิที่เกินขอบเขตที่กำหนด) ผลรวมเวลาทั้งหมดของอุณหภูมิที่เกินขอบเขตที่กำหนดซึ่งเกิดขึ้นระหว่าง 0 ถึง 2 องศาเซลเซียส สามารถนำมารวมได้ตราบใดที่เวลาทั้งหมดระหว่าง 0 ถึง 2 องศาเซลเซียส ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้เก็บรักษา

ให้ทิ้งวัคซีนหากมีการแช่แข็ง พบอนุภาค หรือ สีเปลี่ยน

18. ขนาดบรรจุ

ขวดแก้วละ 0.5 มิลลิลิตร บรรจุกล่องละ 1ขวด

หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีนขนาด 0.5 มิลลิลิตร พร้อมเข็มขนาด 1 นิ้ว บรรจุกล่องละ 1 ชุด

นำส่งโดย บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร พฤศจิกายน 2566

GARDASIL 9
[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]
[Suspension for Injection]

I. THERAPEUTIC CLASS

GARDASIL 9 is a recombinant vaccine that protects against 9 genotypes of Human Papillomavirus (HPV).

II. NAME AND STRENGTH OF ACTIVE INGREDIENT(S)

GARDASIL 9 is a sterile preparation for intramuscular administration. Each 0.5-mL dose contains approximately 30 mcg of HPV 6 L1 protein, 40 mcg of HPV 11 L1 protein, 60 mcg of HPV 16 L1 protein, 40 mcg of HPV 18 L1 protein, 20 mcg of HPV 31 L1 protein, 20 mcg of HPV 33 L1 protein, 20 mcg of HPV 45 L1 protein, 20 mcg of HPV 52 L1 protein, and 20 mcg of HPV 58 L1 protein.

III. PRODUCT DESCRIPTION

GARDASIL 9 is a suspension for intramuscular administration available in 0.5-mL single-dose vials and prefilled syringes.

Prior to agitation, GARDASIL 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate. After thorough agitation, GARDASIL 9 is a white, cloudy liquid.

IV. PHARMACODYNAMIC/PHARMACOKINETICS

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Viral Vaccine

ATC code: J07BM03

Mechanism of Action

HPV only infects human beings. Animal studies with analogous animal papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines may involve the development of humoral immune responses. Human beings develop a humoral immune response to the vaccine, although the exact mechanism of protection is unknown.

CLINICAL STUDIES

GARDASIL 9 includes the same four HPV types contained in GARDASIL (HPV 6, 11, 16, 18) and five additional HPV types (31, 33, 45, 52, and 58). In clinical studies conducted in girls and women,

GARDASIL reduced the incidence of CIN (any grade including CIN 2/3); AIS; genital warts; VIN 2/3; and VaIN 2/3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, or 18.

Clinical Trials for GARDASIL 9

Efficacy and/or immunogenicity of the 3-dose regimen of GARDASIL 9 were assessed in nine clinical studies. Clinical studies evaluating the efficacy of GARDASIL 9 against placebo were not acceptable because HPV vaccination represents the standard of care for protection against HPV infection and disease in many countries. Therefore, the pivotal clinical study (Protocol 001) evaluated the efficacy of GARDASIL 9 to prevent HPV-related cervical, vulvar, and vaginal disease using GARDASIL as a comparator.

Efficacy against HPV Types 6, 11, 16, and 18 was primarily assessed using a bridging strategy that demonstrates comparable immunogenicity (as measured by Geometric Mean Titers [GMT]) of GARDASIL 9 compared with GARDASIL (Protocols 001, 009 and 020).

In the pivotal study Protocol 001 evaluated efficacy and immunogenicity of GARDASIL 9 to prevent infection and disease caused by HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in 16- through 26-year-old girls and women (N=14,204: 7,099 receiving GARDASIL 9; 7,105 receiving GARDASIL).

Protocol 002 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 in girls and boys 9 through 15 years of age and women 16 through 26 years of age (N=3,066: 1,932 girls; 666 boys; and 468 women receiving GARDASIL 9).

Protocol 003 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 in boys and men 16 through 26 years of age and in girls and women 16 through 26 years of age (N=2,515: 1,103 Heterosexual Men [HM]; 313 Men Who Have Sex with Men [MSM]; and 1,099 women receiving GARDASIL 9).

Protocol 005 and 007 evaluated GARDASIL 9 concomitantly administered with vaccines recommended routinely in girls and boys 11 through 15 years of age (N=2,295).

Protocol 006 evaluated administration of GARDASIL 9 to girls and women 12 through 26 years of age previously vaccinated with GARDASIL vaccine (N=921; 615 receiving GARDASIL 9 and 306 receiving placebo).

Protocol 009 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 in girls 9 through 15 years of age (N=600; 300 receiving GARDASIL 9 and 300 receiving GARDASIL).

Two additional immunological bridging studies were conducted. Protocol 020 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 compared to GARDASIL in boys and men 16 through 26 years of age (N=500: 249 receiving GARDASIL 9 and 251 receiving GARDASIL). Protocol 004 evaluated immunogenicity of

GARDASIL 9 in girls and women 16 through 26 years of age compared to women 27 through 45 years of age (N=1,210: 640 women 27 through 45 years and 570 girls and women 16 through 26 years).

One clinical trial (Protocol 010) assessed the 2-dose regimen of GARDASIL 9. Protocol 010 evaluated the immunogenicity of 2 doses of GARDASIL 9 in girls and boys 9 through 14 years of age and 3 doses of GARDASIL 9 in girls 9 through 14 years of age and girls and women 16 through 26 years of age (N=1,516; 751 girls; 451 boys and 314 women). The mean age for the girls and boys 9 through 14 years of age was 11.5 years; the mean age for girls and women 16 through 26 years of age was 21.0 years.

The decision to vaccinate an individual should take into account the risk for previous HPV exposure and potential benefit from vaccination.

Studies Supporting the Efficacy of GARDASIL 9 Against HPV Types 6, 11, 16, 18

Comparison of GARDASIL 9 with GARDASIL immunogenicity with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in a population of 16- through 26-year-old women from Protocol 001, 9- through 15-year-old girls from Protocol 009 and 16- through 26-year-old boys and men from Protocol 020. The primary analyses were conducted in the per-protocol immunogenicity population which included subjects who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, met pre-defined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve [PCR negative (in girls and women 16 through 26 years of age; Protocol 001) and seronegative (Protocols 001, 009 and 020) prior to dose one] to the relevant HPV type(s) and who remained PCR-negative (in girls and women 16 through 26 years of age; Protocol 001) to the relevant HPV type(s) through Month 7.

A statistical analysis of non-inferiority was performed based on Month 7 cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs between individuals administered GARDASIL 9 and individuals administered GARDASIL. Immune responses, measured by GMT, for GARDASIL 9 were non-inferior to immune responses for GARDASIL (Table 1). Therefore, efficacy for GARDASIL 9 against persistent infection and disease related to HPV Types 6, 11, 16, or 18 can be inferred to be comparable to that of GARDASIL.

Table 1: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between GARDASIL 9 and GARDASIL for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the Per Protocol Immunogenicity (PPI)* Population of 9- Through 26-Year-Old Girls and Women and 16- through 26-Year-Old Boys and Men

POPULATION	GARDASIL 9			GARDASIL			GARDASIL 9/ GARDASIL	
	N [†] (n [‡])	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU [§] /mL	N [†] (n [‡])	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU [§] /mL	GMT Ratio	(95% CI) #
Anti-HPV 6								
9- through 15- year-old girls	300 (273)	100 (98.7, 100)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
16- through 26-year-old girls and women	6792 (3993)	99.8 (99.6, 99.9)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	99.8 (99.7, 99.9)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) ¶
16- through 26-year-old boys and men	249 (228)	98.2 (95.6, 99.5)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	98.7 (96.2, 99.7)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) ¶
Anti-HPV 11								
9- through 15- year-old girls	300 (273)	100 (98.7, 100)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
16- through 26-year-old girls and women	6792 (3995)	100 (99.9, 100)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	99.9 (99.8, 100)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) ¶
16- through 26-year-old boys and men	249 (228)	100 (98.4, 100)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	100 (98.4, 100)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) ¶
Anti-HPV 16								
9- through 15- year-old girls	300 (276)	100 (98.7, 100)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	100 (98.6, 100)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) ¶
16- through 26-year-old girls and women	6792 (4032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) ¶
16- through 26-year-old boys and men	249 (234)	100 (98.4, 100)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	100 (98.5, 100)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) ¶
Anti-HPV 18								
9- through 15- year-old girls	300 (276)	100 (98.7, 100)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	100 (98.6, 100)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) ¶
16- through 26-year-old girls and women	6792 (4539)	99.8 (99.7, 99.9)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	99.7 (99.5, 99.8)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) ¶
16- through 26-year-old boys and men	249 (234)	99.6 (97.6, 100)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	99.6 (97.7, 100)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) ¶

*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, were naïve (PCR negative [among 16- through 26-year-old girls and women] and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and among 16- through 26-year old girls and women, were PCR negative to the relevant HPV type(s) through 1 month Postdose 3 (Month 7). The data for 16- through 26- year-old girls and women are from Protocol 001, and the data for 9- through 15-year-old girls are from Protocol 009. The data for 16- through 26-year-old boys and men are from Protocol 020.

† N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection

‡ Number of individuals contributing to the analysis

§ mMU=milli-Merck units

¶ p-value <0.001

Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67

CI=Confidence Interval

GMT=Geometric Mean Titers

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay

Studies Supporting Efficacy of GARDASIL 9 Against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58

The efficacy of GARDASIL 9 in 16- through 26-year-old women was assessed in an active comparator-controlled, double-blind, randomized clinical study (Protocol 001) that included a total of 14,204 women (GARDASIL 9 = 7,099; GARDASIL = 7,105), who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection. Subjects were followed up to 67 months postdose 3, with a median duration of 43 months.

The primary efficacy is based on evaluation of a composite clinical endpoint of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58- related cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, CIN 2/3 or AIS, VIN 2/3, and VaIN 2/3. The efficacy is further supported by evaluation of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related cervical, vulvar, and vaginal disease of any grade, and persistent infection. In addition, the study also evaluated the impact of GARDASIL 9 on the rates of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58- related abnormal Pap tests, cervical and external genital procedures (i.e., biopsies) and cervical definitive therapy procedures.

Efficacy was evaluated in the PPE population of 16- through 26-year-old women, who were naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose one and through Month 7. Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. GARDASIL 9 was efficacious in preventing HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58- related persistent infection and disease (Table 2). GARDASIL 9 also reduced the incidence of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58- related Pap test abnormalities, cervical procedures (i.e., biopsies), and cervical definitive therapy procedures (including loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or conization). See Table 2.

Table 2: Analysis of Efficacy of GARDASIL 9 Against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE* Population 16- Through 26-Year-old Women

Disease Endpoint	GARDASIL 9 N [†] =7099		GARDASIL N [†] =7105		%Efficacy (95% CI) [†]
	n [‡]	Number of cases [§]	n [‡]	Number of cases [§]	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS[#]	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 1	5949	1	5943	87	98.9 (94.1, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Vulvar or Vaginal Disease^b	6009	1	6012	18	94.4 (67.7, 99.7)
VIN2/3[#] and VaIN2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months^β	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months^α	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap^δ Abnormality	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Cervical Biopsy	6013	6	6014	253	97.7 (95.1, 99.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Cervical Definitive Therapy Procedure^δ	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1, and who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through 1 month postdose 3 (Month 7). The data are from Protocol 001.

[†]N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection

[‡]n=Number of individuals contributing to the analysis

[§]Number of cases= number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7

[¶]Subjects were followed for up to 67 months postdose 3 (median 43 months postdose 3)

[#]No cases of cervical cancer, VIN2/3, vulvar and vaginal cancer were diagnosed in the PPE population.

[¶]includes VIN1/2/3, VaIN1/2/3, condyloma

[°]loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or conization

[§]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits 6 months (± 1 month visit windows) apart

[§]Persistent infection detected in samples from three or more consecutive visits 6 months (± 1 month visit windows) apart

[°]Papanicolaou test

CI=Confidence Interval

ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance

HR=High Risk

Studies Supporting the Efficacy of GARDASIL 9 in Prevention of HPV-Related Oropharyngeal and Other Head and Neck Cancers

The efficacy of GARDASIL 9 against oropharyngeal and other head and neck cancers is inferred based on the efficacy of GARDASIL and GARDASIL 9 to prevent persistent infection and anogenital disease caused by HPV types covered by the vaccine.

Long-term Effectiveness Studies

A subset of subjects who received 3 doses is being followed up for 10 to 14 years after GARDASIL 9 vaccination for safety, immunogenicity, and effectiveness against clinical diseases related to the HPV types 6/11/16/18/31/33/45/52/58.

Clinical protection has been observed in all subjects in the long-term extension of Protocol 001 registry study in the PPE population. No cases of high-grade CIN were observed through 13.6 years postdose 3 (median duration of follow-up of 10.4 years) in girls and women who were 16 through 26 years of age at time of vaccination.

In the long-term extension of Protocol 002, in the PPE population, no cases of high-grade intraepithelial neoplasia or genital warts were observed through 11 years postdose 3 (median duration of follow-up of 10.0 years) in girls and through 10.6 years postdose 3 (median duration of follow-up of 9.9 years) in boys who were 9 through 15 years of age at time of vaccination with GARDASIL 9. In girls and boys, incidence rates of 6-month persistent infections related to vaccine HPV types observed during the study were 52.4 and 54.6 per 10,000 person-years, respectively, and within ranges of incidence rates

expected in vaccinated cohorts of similar age (based on results from previous efficacy studies of GARDASIL 9 and GARDASIL vaccine).

Immunogenicity of GARDASIL 9

Immune Response to GARDASIL 9 at Month 7 in Clinical Studies

Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titer (GMT).

GARDASIL 9 induced robust anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52, and anti-HPV 58 responses measured at Month 7. In clinical studies 99.2% to 100% who received GARDASIL 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested. GMTs were higher in girls and boys than in women 16 through 26 year of age, and higher in boys than in girls and women. As expected for women 27 through 45 years of age (Protocol 004), the observed GMTs were lower than those seen in girls and women 16 through 26 years of age.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of GARDASIL 9 in 9- through 15-year-old girls and boys is inferred.

Women 27 Years of Age and Older

Effectiveness of GARDASIL 9 against persistent infection and disease related to vaccine HPV types in 27- through 45-year-old women was inferred based on non-inferiority of GMTs following vaccination with GARDASIL 9 in 27- through 45-year-old women compared to 16- through 26-year-old girls and women and demonstration of efficacy of GARDASIL in girls and women 16 through 45 years of age. In Protocol 004, GARDASIL 9 elicited seroconversion rates for all nine vaccine HPV types greater than 99% in girls and women 16 through 45 years of age. Anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among women 27 through 45 years of age were non-inferior to anti-HPV antibody GMTs among girls and women 16 through 26 years of age for HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, with GMT ratios between 0.66 and 0.73. In a post hoc analysis for HPV 6 and 11, non-inferiority criteria were also met, with GMT ratios of 0.81 and 0.76, respectively. These results support the efficacy of GARDASIL 9 in women 27 through 45 years of age.

Table 3: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between the PPI* Populations of 27- through 45-Year-Old Women and 16- through 26-Year-Old Girls and Women for GARDASIL 9 Vaccine HPV Types

Population	N [†]	n [‡]	GMT mMU [§] /mL	GMT ratio relative to 16-through 26-year- old girls and women (95% CI) [#]
Anti-HPV 6				
27- through 45-year-old women	640	448	638.4	0.81 (0.73, 0.90)
16- through 26-year-old girls and women	570	421	787.8	1
Anti-HPV 11				
27- through 45-year-old women	640	448	453.5	0.76 (0.69, 0.83)
16- through 26-year-old girls and women	570	421	598.7	1
Anti-HPV 16				
27- through 45-year-old women	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	436	3075.8	1
Anti-HPV 18				
27- through 45-year-old women	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	421	744.5	1
Anti-HPV 31				
27- through 45-year-old women	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	447	596.1	1
Anti-HPV 33				
27- through 45-year-old women	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	457	354.5	1
Anti-HPV 45				
27- through 45-year-old women	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	470	214.9	1
Anti-HPV 52				
27- through 45-year-old women	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	456	346.5	1
Anti-HPV 58				
27- through 45-year-old women	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76) [¶]
16- through 26-year-old girls and women	570	451	428.0	1

*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1. The data are from Protocol 004.

[†] Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection

[‡] Number of individuals contributing to the analysis

[§] mMU=milli-Merck Units

[¶] p-value <0.001

[#]Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.50

cLIA=Competitive Luminex Immunoassay

CI=Confidence Interval

GMT=Geometric Mean Titers

Men 27 Years of Age and Older

GARDASIL 9 has not been studied in men 27 years of age and older. In men 27 years of age and older, efficacy of GARDASIL 9 is inferred based on (1) high efficacy of GARDASIL in girls and women 16 through 45 years of age and (2) comparable efficacy and immunogenicity of GARDASIL and GARDASIL 9 in individuals less than 27 years of age and (3) robust immunogenicity of GARDASIL in boys and men 16 through 45 years of age.

Persistence of Immune Response to GARDASIL 9

The persistence of antibody response following a complete schedule of vaccination with GARDASIL 9 is being studied in a subset of individuals who will be followed up for at least 10 years after vaccination for safety, immunogenicity and effectiveness.

In 9- through 15-year-old boys and girls (Protocol 002), persistence of antibody response has been demonstrated for at least 10 years; depending on HPV type, 81 to 98 % of subjects were seropositive.

In 16- through 26-year-old girls and women (Protocol 001), persistence of antibody response has been demonstrated for at least 5 years; depending on HPV type, 78 to 100% of subjects were seropositive. Efficacy was maintained in all subjects regardless of seropositivity status for any vaccine HPV type through the end of the study (up to 67 months postdose 3; median follow-up duration of 43 months).

GMTs for HPV-6, -11, -16 and -18 were numerically comparable in subjects who received GARDASIL or GARDASIL 9 for at least 3.5 years.

Evidence of Anamnestic (Immune Memory) Response

Evidence of an anamnestic response was seen in vaccinated women who were seropositive to relevant HPV type(s) prior to vaccination. In addition, women (n = 150) who received 3 doses of GARDASIL 9 in Protocol 001 and a challenge dose 5 years later, exhibited a rapid and strong anamnestic response that exceeded the anti-HPV GMTs observed 1 month postdose 3.

Administration of GARDASIL 9 to Individuals Previously Vaccinated with GARDASIL

Protocol 006 evaluated the immunogenicity of GARDASIL 9 in 921 girls and women (12 through 26 years of age) who had previously been vaccinated with GARDASIL. Prior to enrollment in the study, over 99% of subjects had received 3 injections of GARDASIL within a one year period. The time interval between the last injection of GARDASIL and the first injection of GARDASIL 9 ranged from approximately 12 to 36 months.

Seropositivity to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in the per protocol population ranged from 98.3 to 100% by Month 7 in individuals who received GARDASIL 9. The GMTs to HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 were lower than in the population who had not previously received GARDASIL in Protocols 001, 002, 005, 007 and 009. Efficacy of GARDASIL 9 in preventing infection and disease related to HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in individuals previously vaccinated with GARDASIL has not been assessed.

Immune Responses to GARDASIL 9 using a 2-dose schedule in individuals 9 through 14 years of age

Protocol 010 measured HPV antibody responses to the 9 HPV types after GARDASIL 9 vaccination in the following cohorts: girls and boys 9 through 14 years of age receiving 2 doses at 6-month or 12-

month interval (+/- 1 month); girls 9 through 14 years of age receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months); and women 16 through 26 years of age receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months).

GMTs were non-inferior in girls and boys who received 2 doses of GARDASIL 9 (at either 0, 6 months or 0, 12 months) to GMTs in 16- through 26-year-old girls and women who received 3 doses of GARDASIL 9 (at 0, 2, 6 months) for each of the 9 vaccine HPV types. On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of a 2-dose regimen of GARDASIL 9 in 9- through 14-year-old girls and boys is inferred. One month following the last dose of the assigned regimen, between 97.9% and 100% of subjects across all groups became seropositive for antibodies against the 9 vaccine HPV types.

In the same study, in girls and boys 9 through 14 years of age, GMTs at one month after the last vaccine dose were numerically lower for some vaccine types after a 2-dose schedule than in girls 9 through 14 years of age after a 3-dose schedule (i.e. HPV types 18, 31, 45 and 52 after 0, 6 months and HPV type 45 after 0, 12 months). The clinical relevance of these findings is unknown.

Persistence of antibody response to GARDASIL 9 was observed for 3 years in girls and boys who were 9 through 14 years of age at time of vaccination receiving 2 doses at 6-month or 12-month interval. At Month 36, non-inferiority criteria were also met for GMTs in girls and boys 9 through 14 years of age receiving 2 doses at a 6-month interval (+/-1 month) compared to GMTs in women 16 through 26 years of age receiving 3 doses of GARDASIL 9.

Duration of protection of a 2-dose schedule of GARDASIL 9 has not been established.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

V. INDICATIONS

GARDASIL 9 is a vaccine indicated in girls and women from 9 years of age onward for the prevention of cervical, vulvar, vaginal, and anal, oropharyngeal and other head and neck cancers; precancerous or dysplastic lesions; genital warts; and persistent infections caused by Human Papillomavirus (HPV).

GARDASIL 9 is indicated to prevent the following diseases:

- Cervical, vulvar, vaginal, anal, oropharyngeal and other head and neck cancers caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And persistent infections and the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- VIN grade 1 and VaIN grade 1
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3.

GARDASIL 9 is indicated in boys and men from 9 years of age onward for the prevention of anal, oropharyngeal and other head and neck cancers, anal precancerous or dysplastic lesions; external genital lesions (including genital warts); and persistent infections caused by HPV.

GARDASIL 9 is indicated to prevent the following diseases:

- Anal, oropharyngeal and other head and neck cancers caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And persistent infections and the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:

- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3.

VI. DOSAGE AND ADMINISTRATION

6.1 General

Dosage

GARDASIL 9 should be administered intramuscularly as 3 separate 0.5-mL doses according to the following schedule:

First dose: at elected date

Second dose: 2 months after the first dose

Third dose: 6 months after the first dose

Individuals are encouraged to adhere to the 0, 2, and 6 months vaccination schedule. However, in clinical studies, efficacy has been demonstrated in individuals who have received all 3 doses within a 1-year period. The second dose should be administered at least 1 month after the first dose, and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

Alternatively, in individuals 9 through 14 years of age, GARDASIL 9 can be administered according to a 2-dose schedule; the second dose should be administered between 5 and 13 months after the first dose. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.

The use of GARDASIL 9 should be in accordance with official recommendations.

Method of Administration

GARDASIL 9 should be administered intramuscularly in the deltoid region of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

GARDASIL 9 must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied. These methods of administration are not recommended.

6.2 Administration of GARDASIL 9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL.

It is recommended that individuals who receive a first dose of GARDASIL 9 complete the vaccination course with GARDASIL 9.

Studies using a mixed regimen (interchangeability) of HPV vaccines were not performed for GARDASIL 9.

If the decision is made to administer GARDASIL 9 after receiving 3 doses of GARDASIL, there should be an interval of at least 12 months between completion of vaccination with GARDASIL and the start of vaccination with GARDASIL 9.

Instruction for Use

The vaccine should be used as supplied; no dilution or reconstitution is necessary. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine.

After thorough agitation, GARDASIL 9 is a white, cloudy liquid. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Discard the product if particulates are present or if it appears discolored.

Single-dose Vial Use

For single-use vials a separate sterile syringe and needle must be used for each individual. Withdraw the 0.5-mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents. Once the single-dose vial has been penetrated, the withdrawn vaccine should be used promptly, and the vial must be discarded.

Prefilled Syringe Use

The prefilled syringe is for single use only and should not be used for more than one individual. Inject the entire contents of the syringe.

VII. CONTRAINDICATIONS

GARDASIL 9 is contraindicated in patients with hypersensitivity to either GARDASIL 9 or GARDASIL or any of the inactive ingredients in either vaccine.

Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of GARDASIL 9 or GARDASIL should not receive further doses of GARDASIL 9.

VIII. PRECAUTIONS

As for any vaccine, vaccination with GARDASIL 9 may not result in protection in all vaccine recipients.

This vaccine is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, anal, oropharyngeal and other head and neck cancers; CIN, VIN, VaIN, or AIN.

This vaccine will not protect against diseases that are not caused by HPV.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) may follow any vaccination, especially in adolescents and young adults. Syncope, sometimes associated with falling, has occurred after HPV vaccination. Therefore, vaccinees should be carefully observed for approximately 15 minutes after administration of GARDASIL 9.

The decision to administer or delay vaccination because of a current or recent febrile illness depends largely on the severity of the symptoms and their etiology. Low-grade fever itself and mild upper respiratory infection are not generally contraindications to vaccination.

Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may have reduced antibody response to active immunization. *[See 9 DRUG INTERACTIONS, 9.3 Use with Steroids and 14 IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS.]*

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

IX. DRUG INTERACTIONS

9.1 Use with Other Vaccines

Results from clinical studies indicate that GARDASIL 9 may be administered concomitantly (at a separate injection site) with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine], Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)], and Repevax [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content)] (dTdap-IPV).

9.2 Use with Hormonal Contraceptives

In 7,269 women (16 through 26 years of age, from Protocols 001 and 002), 60.2% used hormonal contraceptives during the vaccination period of the clinical studies. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the type specific immune responses to GARDASIL 9.

9.3 Use with Steroids

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune responses to vaccines. *[See 14 IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS.]*

X. PREGNANCY

Pregnancy

Studies in Female Rats

Reproduction studies have been performed in female rats at a dose approximately 240 times the human dose (mg/kg basis) and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to GARDASIL 9.

An evaluation of the effect of GARDASIL 9 on embryo-fetal, pre- and postweaning development was conducted in studies using rats. No adverse effects on mating, fertility, pregnancy, parturition, lactation, embryo-fetal or pre- and postweaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or other evidence of teratogenesis noted. In addition, there were no treatment-related effects on developmental signs, behavior, reproductive performance, or fertility of the offspring. GARDASIL 9 induced a specific antibody response against HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in pregnant rats following one or multiple intramuscular injections. Antibodies against all 9 HPV types were transferred to the offspring during the period of gestation and lactation.

Clinical Studies in Humans

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Data from more than 1,000 pregnancy exposures to GARDASIL 9 in clinical studies and post-marketing experience do not demonstrate vaccine-associated increase in risk of major birth defects and miscarriages when GARDASIL 9 is administered during pregnancy. These pregnancies occurred in women who were pregnant at time of vaccination or became pregnant during the follow-up period in clinical studies. As a precautionary measure, the administration of GARDASIL 9 during pregnancy should be avoided. Women who become or plan to become pregnant during the vaccination series should be advised to interrupt or postpone the vaccination regimen until completion of pregnancy.

In clinical studies, women underwent serum or urine pregnancy testing prior to administration of GARDASIL 9. Women who were found to be pregnant before completion of a 3-dose regimen of GARDASIL 9 were instructed to defer completion of their vaccination regimen until resolution of the pregnancy.

The overall proportion of pregnancies occurring at any time during the studies that resulted in an adverse outcome defined as the combined numbers of spontaneous abortion, late fetal death and congenital anomaly cases out of the total number of pregnancy outcomes for which an outcome was known (and excluding elective terminations), was 12.9% (174/1,353) in women who received GARDASIL 9 and 14.4% (187/1,303) in women who received GARDASIL. The proportions of adverse outcomes observed were consistent with pregnancy outcomes observed in the general population.

Further sub-analyses were conducted to evaluate pregnancies with estimated onset within 30 days or more than 30 days from administration of a dose of GARDASIL 9 or GARDASIL. For pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination, no cases of congenital anomaly were observed in women who have received GARDASIL 9 or GARDASIL. In pregnancies with onset more than 30 days following vaccination, 30 and 24 cases of congenital anomaly were observed in women who have received GARDASIL 9 and GARDASIL, respectively. The types of anomalies observed were consistent (regardless of when pregnancy occurred in relation to vaccination) with those generally observed in pregnancies in the general population.

Post-marketing Experience

A six-year pregnancy registry for GARDASIL 9 enrolled 185 women who were inadvertently exposed to GARDASIL 9 within one month prior to the last menstrual period (LMP) or at any time during pregnancy, 180 of whom were prospectively followed. After excluding elective terminations (n=1), ectopic pregnancies (n=0) and those lost to follow-up (n=110), there were 69 pregnancies with known outcomes. Frequencies of miscarriage and major birth defects were 4.3% of pregnancies (3/69) and 4.5% of live born infants (3/67), respectively. These frequencies of the assessed outcomes in the prospective population were consistent with estimated background frequencies.

Data for adverse pregnancy outcomes for GARDASIL are included below as they are relevant to GARDASIL 9 since the vaccines are similar in composition and contain HPV L1 proteins of 4 of the same HPV types.

A five-year pregnancy registry for GARDASIL enrolled 2,942 women who were inadvertently exposed to GARDASIL within one month prior to the LMP or at any time during pregnancy, 2,566 of whom were prospectively followed. After excluding elective terminations (n=107), ectopic pregnancies (n=5) and those lost to follow-up (n=814), there were 1,640 pregnancies with known outcomes. Frequencies of miscarriage and major birth defects were 6.8% of pregnancies (111/1,640) and 2.4% of live born infants (37/1,527), respectively. These frequencies of the assessed outcomes in the prospective population were consistent with estimated background frequencies.

In two post-marketing studies of GARDASIL (one conducted in the U.S., and the other in Nordic countries), pregnancy outcomes among subjects who received GARDASIL within one month prior to the LMP or at any time during pregnancy were evaluated retrospectively. In the U.S. study database, 2,678 pregnancies were assessed for adverse pregnancy outcomes. Among GARDASIL exposed pregnancies with known outcomes (n=1,740), the estimated frequency of confirmed miscarriages was no greater than 8%. The frequency of major birth defects was 3.6% of live born infants (24/665). In the Nordic registry study, 499 live born infants were assessed for major birth defects. The frequency of major birth defects was 5.4% (27/499). In both studies, frequencies of the assessed outcomes did not suggest an increased risk with the administration of GARDASIL within one month prior to the LMP or at any time during pregnancy.

Thus, there is no evidence to suggest that administration of GARDASIL 9 adversely affects fertility, pregnancy, or infant outcomes.

XI. NURSING MOTHERS

GARDASIL 9 may be administered to lactating women.

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

A total of 92 women were breast feeding during the vaccination period of the clinical studies for GARDASIL 9 in women aged 16 to 26 years. In these studies, vaccine immunogenicity was comparable between nursing women and women who did not nurse. In addition, the adverse experience profile for nursing women was comparable to that of the women in the overall safety population. There were no vaccine-related serious adverse experiences reported in infants who were nursing during the vaccination period.

XII. PEDIATRIC USE

The safety and efficacy of GARDASIL 9 have not been evaluated in children younger than 9 years.

XIII. GERIATRIC USE

The safety and efficacy of GARDASIL 9 have not been evaluated in individuals aged 65 years and over.

XIV. IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS

The immunologic response to GARDASIL 9 may be diminished in immunocompromised individuals [*see 9 DRUG INTERACTIONS, 9.3 Use with Steroids*].

XV. ADVERSE REACTIONS

15.1 Clinical Trials Experience

Clinical Trials Experience with GARDASIL 9 and GARDASIL

The safety of GARDASIL 9 was evaluated in 7 clinical studies (Protocols 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) that included 15,776 individuals who received at least one dose of GARDASIL 9 and had safety follow-up. Protocol 001 and Protocol 009 included 7,378 individuals who received at least one dose of GARDASIL and had safety follow-up. The vaccines were administered on the day of enrollment and the subsequent doses administered approximately 2 and 6 months thereafter. Safety was evaluated using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL 9 or GARDASIL.

The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 9,102 girls and women 16 through 26 years of age, 1,394 boys and men 16 through 26 years of age and 5,280 girls and boys 9 through 15 years of age (3,481 girls and 1,799 boys) at enrollment who received GARDASIL 9; and 7,078 girls and women 16 through 26 years of age and 300 girls 9 through 15 years of age at enrollment who received GARDASIL.

Safety was also evaluated in a clinical trial that included 640 women 27 through 45 years of age and 570 girls and women 16 through 26 years of age who received GARDASIL 9. The safety profile of GARDASIL 9 was comparable between the two age groups.

Systemic and Injection-Site Adverse Reactions in Clinical Trials of GARDASIL 9

The vaccine-related adverse experiences that were observed among recipients of either GARDASIL 9 or GARDASIL at a frequency of at least 1% are shown in Tables 4 and 5. Few individuals (GARDASIL 9 = 0.1% vs. GARDASIL <0.1%) discontinued due to adverse experiences after receiving either vaccine. The safety profile was similar between GARDASIL 9 and GARDASIL in women, men, girls and boys.

Table 4: Injection-Site and Vaccine-Related Systemic Adverse Reactions Reported at a Frequency of $\geq 1\%$ in Individuals Who Received GARDASIL 9 from All Clinical Studies*

Adverse Reaction	Subjects
	9 Through 26 Years of Age GARDASIL 9 (N=15,776) %
Injection-Site Adverse Reactions (1 to 5 Days Postvaccination)	
Pain [†]	83.2
Swelling [†]	36.1
Erythema [†]	30.8
Pruritus	4.0
Bruising	1.6
Systemic Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)	
Headache	13.2
Pyrexia	6.1
Nausea	3.2
Dizziness	2.3
Fatigue	1.9

*Data from Protocols 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

[†] Designates a solicited adverse reaction

N=number of subjects vaccinated with safety follow-up

Table 5: Injection-Site and Vaccine-Related Systemic Adverse Reactions Reported at a Frequency of $\geq 1\%$ for GARDASIL 9 Compared with GARDASIL from Two Clinical Studies*

Adverse Reaction	Women 16 Through 26 Years of Age		Girls 9 Through 15 Years of Age	
	GARDASIL 9 (N=7071) %	GARDASIL (N=7078) %	GARDASIL 9 (N=299) %	GARDASIL (N=300) %
Injection-Site Adverse Reactions (1 to 5 Days Postvaccination)				
Pain [†]	89.9	83.5	89.3	88.3
Swelling [†]	40.0	28.8	47.8	36.0
Erythema [†]	34.0	25.6	34.1	29.3
Pruritus	5.5	4.0	4.0	2.7
Bruising	1.9	1.9	‡	‡
Mass	1.3	0.6	‡	‡
Hemorrhage	1.0	0.7	1.0	2.0
Hematoma	0.9	0.6	3.7	4.7
Warmth	0.8	0.5	0.7	1.7
Induration	0.8	0.2	2.0	1.0
Reaction	0.6	0.6	0.3	1.0
Systemic Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)				
Headache	14.6	13.7	11.4	11.3
Pyrexia	5.0	4.3	5.0	2.7
Nausea	4.4	3.7	3.0	3.7
Dizziness	3.0	2.8	0.7	0.7
Fatigue	2.3	2.1	0.0	2.7
Diarrhea	1.2	1.0	0.3	0.0
Myalgia	1.0	0.7	0.7	0.7
Oropharyngeal pain	1.0	0.6	2.7	0.7
Abdominal pain upper	0.7	0.8	1.7	1.3
Upper respiratory tract infection	0.1	0.1	0.3	1.0

*The data for women are from Protocol 001 and data for girls are from Protocol 009.

[†]Designates a solicited adverse reaction

[‡]There are no reports of injection-site bruising or mass for girls.

N=number of subjects vaccinated

Solicited Systemic and Injection-Site Adverse Reactions in Clinical Trials of GARDASIL 9

Temperature and injection-site pain, swelling, and erythema were solicited using VRC-aided surveillance for 5 days after each injection of GARDASIL 9 during the clinical studies. The incidence and severity of solicited adverse reactions that occurred within 5 days following each dose of GARDASIL 9 are shown in Table 6.

Table 6: Postdose Evaluation of Solicited Systemic and Injection-Site Adverse Reactions by Incidence and Severity from All Clinical Studies* (1 to 5 Days Postvaccination)

Solicited Systemic Adverse Reaction	Severity	Dose 1 N=15,614 %	Dose 2 N=15,243 %	Dose 3 N=15,062 %	Any Dose N=15,676 %
Temperature	< 37.8° C (100.0° F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37.8° C (100.0° F) < 38.9° C (102.0° F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38.9° C (102.0° F) < 39.9° C (103.8° F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39.9° C (103.8° F) < 40.9° C (105.6° F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40.9° C (105.6° F)	0.0	0.0	0.0	0.0
Solicited Injection-site Adverse Reaction	Severity	Dose 1 N=15,773	Dose 2 N=15,549	Dose 3 N=15,378	Any Dose N=15,776
Pain	Mild	52.3	46.7	44.4	51.1
	Moderate	10.8	15.1	16.7	28.5
	Severe	0.6	1.4	2.1	3.5
Swelling [†]	Mild	9.6	14.7	17.9	24.8
	Moderate	1.7	3.7	4.6	7.3
	Severe	0.8	1.6	2.5	4.0
Erythema [†]	Mild	8.7	13.6	16.1	24.7
	Moderate	0.9	2.0	2.5	4.4
	Severe	0.2	0.5	1.1	1.7

*Data from Protocols 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009.

[†]Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): Mild = 0 to ≤1; Moderate = >1 to ≤2; Severe = >2.

N=Number of individuals with safety follow-up

Clinical Trials Experience for GARDASIL 9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL

A clinical study (Protocol 006) evaluated the safety of GARDASIL 9 in 12- through 26-year-old girls and women who had previously been vaccinated with 3 doses of GARDASIL. The time interval between the last injection of GARDASIL and the first injection of GARDASIL 9 ranged from

approximately 12 to 36 months. Individuals were administered GARDASIL 9 or saline placebo and safety was evaluated using VRC-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL 9 or saline placebo in these individuals. The individuals who were monitored included 608 individuals who received GARDASIL 9 and 305 individuals who received saline placebo. Few (0.5%) individuals who received GARDASIL 9 discontinued due to adverse reactions. The vaccine-related adverse experiences that were observed among recipients of GARDASIL 9 at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among saline placebo recipients are shown in Table 7. Overall, the safety profile was similar between individuals vaccinated with GARDASIL 9 who were previously vaccinated with GARDASIL and those who were naïve to HPV vaccination.

Table 7: Injection-Site and Vaccine-Related Systemic Adverse Reactions Reported at a Frequency of $\geq 1\%$ and Greater Than Saline Placebo for GARDASIL 9 in 12- Through 26-year-old Girls and Women Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL*

Adverse Reaction	GARDASIL 9 (N=608) %	SALINE PLACEBO (N=305) %
Injection-Site Adverse Reactions (1 to 5 Days Postvaccination)		
Pain [†]	90.3	38.0
Swelling [†]	49.0	5.9
Erythema [†]	42.3	8.5
Pruritus	7.7	1.3
Hematoma	4.8	2.3
Reaction	1.3	0.3
Mass	1.2	0.7
Systemic Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)		
Headache	19.6	18.0
Pyrexia	5.1	1.6
Nausea	3.9	2.0
Dizziness	3.0	1.6
Abdominal pain upper	1.5	0.7
Influenza	1.2	1.0

*The data for GARDASIL 9 and Placebo are from Protocol 006.

[†]Designates a solicited adverse reaction

N=number of subjects vaccinated

Clinical Trials Experience for Concomitant Administration of GARDASIL 9 with Other Vaccines

The safety of GARDASIL 9 when administered concomitantly with other vaccines was evaluated in clinical studies.

There was an increase in injection-site swelling reported at the injection site for GARDASIL 9 when GARDASIL 9 was administered concomitantly with Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content) (dTdap-IPV) or Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap) and Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine

as compared to non-concomitant vaccination. The majority of injection-site swelling seen with concomitant administration with other vaccines was reported as being mild to moderate in intensity.

15.2 Post-marketing Experience

The post-marketing adverse experiences were reported voluntarily from a population of uncertain size, therefore, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to vaccine exposure.

The safety profile of GARDASIL 9 and GARDASIL are similar. The post-marketing adverse experience with GARDASIL is relevant to GARDASIL 9 since the vaccines are similar in composition and contain HPV L1 proteins of 4 of the same HPV types.

GARDASIL 9

In addition to the adverse reactions reported in the clinical studies, the following adverse experiences have been spontaneously reported during post-approval use of GARDASIL 9:

Nervous system disorders: syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

Gastrointestinal disorders: vomiting.

GARDASIL

Additionally, the following post-marketing adverse experiences have been spontaneously reported for GARDASIL:

Infections and infestations: cellulitis.

Blood and lymphatic system disorders: idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm, and urticaria.

Nervous system disorders: acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, myalgia.

General disorders and administration site conditions: asthenia, chills, malaise.

XVI. OVERDOSAGE

There have been no reports of administration of higher than recommended doses of GARDASIL 9.

XVII. STORAGE

Precautions for Storage

Store refrigerated at 2 to 8° C (36 to 46° F). Do not freeze. Protect from light.

GARDASIL 9 should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration. GARDASIL 9 can be administered provided total (cumulative multiple excursion) time out of refrigeration (at temperatures between 8°C and 25° C) does not exceed 72 hours. Cumulative multiple excursions between 0°C and 2°C are also permitted as long as the total time between 0°C and 2°C does not exceed 72 hours. These are not, however, recommendations for storage.

Discard the product if it is frozen, particulates are present, or if it appears discolored.

XVIII. AVAILABILITY

GARDASIL 9 is available in a single-dose 0.5 mL vial.

GARDASIL 9 is available in a single-dose 0.5 mL prefilled syringe with needle size 1 inch.

Imported by MSD (THAILAND) LTD.

Bangkok, Thailand

Date of revision of package insert November 2023

Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.

All rights reserved.