

เอกสารกำกับยา

RCN000027167 -TH

การ์ดาสิล 9

GARDASIL 9

[วัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์เพื่อป้องกันเชื้อ Human Papillomavirus 9 สายพันธุ์]
[รูปแบบน้ำยาชีววัตถุแขวนตะกอนสำหรับฉีด]

1. ประเภทของยา

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

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสําคัญ

การ์ดาสิล 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

การ์ดาสิล 9 เป็นน้ำยาชีววัตถุแขวนตะกอนสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ บรรจุในขวดและหลอดฉีดยาชนิดใช้ครั้งเดียว 0.5 มิลลิลิตร

ก่อนเขย่า **การ์ดาสิล 9** มีลักษณะเป็นของเหลวใส มีตะกอนสีขาว หลังจากเขย่าให้เข้ากัน **การ์ดาสิล 9** จะเป็นของเหลว สีขาว ขุ่น

4. เกสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Pharmacotherapeutic group: Viral Vaccine

ATC code: J07BM03

กลไกการออกฤทธิ์

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

การศึกษาทางคลินิก

การฉีดวัคซีน 9 ประกอบด้วยเชื้อ HPV 4 สายพันธุ์ เหมือนกับที่มีอยู่ในวัคซีน**การฉีดวัคซีน 9** (HPV 6, 11, 16, 18) และ HPV อีก 5 สายพันธุ์ (31, 33, 45, 52 และ 58) ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งศึกษาในเด็กหญิงและสตรี **การฉีดวัคซีน 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 ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน

การทดลองทางคลินิกของการฉีดวัคซีน 9

ประสิทธิภาพและ/หรือความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ตามแผนการฉีด 3 เข็ม ได้ทำการประเมินใน 9 การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ**การฉีดวัคซีน 9** เปรียบเทียบกับวัคซีนหลอกนั้น ไม่สามารถกระทำได้ เนื่องจากการฉีดวัคซีน HPV เป็นมาตรฐานทางการแพทย์ในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และโรคที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีในวัคซีนในหลายประเทศ ดังนั้น การศึกษาทางคลินิก (Protocol 001) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ**การฉีดวัคซีน 9** ในการป้องกัน cervical, vulvar และ vaginal ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV จึงได้เปรียบเทียบกับ**การฉีดวัคซีน 9**

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

Protocol 001 ประเมินประสิทธิภาพและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ต่อการป้องกันการติดเชื้อและโรคที่มีสาเหตุจาก HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 14,204 คน: 7,099 คนที่ได้รับการฉีดวัคซีน 9; 7,105 คน ที่ได้รับการฉีดวัคซีน)

Protocol 002 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9 ถึง 15 ปี และ สตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 3,066 คน: เด็กหญิง 1,932 คน; เด็กชาย 666 คน และสตรี 468 คนที่ได้รับการฉีดวัคซีน 9)

Protocol 003 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 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 คนได้รับการฉีดวัคซีน 9)

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

Protocol 006 ประเมินการใช้**การฉีดวัคซีน 9** ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 12 ถึง 26 ปี ที่ได้รับการฉีดวัคซีนมาก่อน (จำนวน 921 คน: 615 คน ได้รับการฉีดวัคซีน 9 และ 306 คน ได้รับยาหลอก)

Protocol 009 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ในเด็กหญิงอายุ 9 ถึง 15 ปี (จำนวน 600 คน: 300 คนได้รับการฉีดวัคซีน 9 และ 300 คน ได้รับการฉีดวัคซีน)

มีการศึกษาเกี่ยวกับวิทยาภูมิคุ้มกันแบบเชื่อมโยงข้อมูล (immunological bridging studies) เพิ่มเติม 2 การศึกษา ได้แก่ Protocol 020 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** เทียบกับ**การฉีดวัคซีน 9** ในเด็กชาย

และผู้ชายอายุ 16-26 ปี (จำนวน 500 คน: 249 คน ได้รับการฉีด 9 และ 251 คน ได้รับการฉีด) Protocol 004 ประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ **การฉีด 9** ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี เปรียบเทียบกับสตรีอายุ 27 ถึง 45 ปี (จำนวน 1,210 คน: เป็นสตรีอายุ 27 ถึง 45 ปี จำนวน 640 คน และเป็น เด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี จำนวน 570 คน)

จากการทดลองทางคลินิก 1 การศึกษา (Protocol 010) ที่ทำการประเมินผลของ **การฉีด 9** ตามแผนการฉีด 2 เข็ม โดยประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ **การฉีด 9** ตามแผนการฉีด 2 เข็ม ในเด็กหญิงและ เด็กชายอายุ 9 ถึง 14 ปี และ **การฉีด 9** ตามแผนการฉีด 3 เข็ม ในเด็กหญิงอายุ 9 ถึง 14 ปี และเด็กหญิงและ สตรีอายุ 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 ส่วนค่าเฉลี่ยอายุของเด็กหญิงและสตรีที่มี อายุ 16 ถึง 26 ปี เท่ากับ 21.0 ปี

การตัดสินใจว่าจะให้วัคซีนในแต่ละบุคคลควรคำนึงถึงความเสี่ยงจากการได้รับเชื้อ HPV มาก่อนและประโยชน์ที่จะได้รับจากการฉีดวัคซีน

การศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของ **การฉีด 9 ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18**

การเปรียบเทียบความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ **การฉีด 9** และ **การฉีด** ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ได้ทำการศึกษาในสตรีอายุ 16-26 ปี จาก Protocol 001 เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี จาก Protocol 009 และ เด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี จาก Protocol 020 Primary analyses ได้ทำการศึกษาโดยใช้ per-protocol immunogenicity population ในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม ภายในช่วงเวลาที่วางแผนไว้ล่วงหน้า ผ่านเกณฑ์คัดเลือกที่กำหนดไว้ล่วงหน้าสำหรับช่วงเวลาระหว่างเดือนที่ 6 และ เดือนที่ 7 ของการฉีด ไม่มีความ เบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษาและไม่เคยได้รับเชื้อ [PCR negative (ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี; Protocol 001) และ seronegative (Protocol 001, 009 และ 020) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรก] ที่เกี่ยวข้องกับ เชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา และ ผู้ที่ยังคงมี PCR-negative (ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี; Protocol 001) ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษาตลอด 7 เดือน

การวิเคราะห์ทางสถิติของ non-inferiority ระหว่างผู้ที่ได้รับ **การฉีด 9** และ **การฉีด** ได้ทำการประเมินจาก ข้อมูล ณ เดือนที่ 7 ถึงระดับ GMT ของ anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 และ anti-HPV 18 ด้วยวิธี cLIA การตอบสนองของภูมิคุ้มกันวัดโดย GMT ของ **การฉีด 9** ไม่ได้ด้อยกว่า **การฉีด** (ตารางที่ 1) ดังนั้น ประสิทธิภาพของ **การฉีด 9** ต่อ persistent infection และโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 สามารถนำมาอนุมานได้ว่าให้ผลเทียบเท่า **การฉีด**

ตารางที่ 1: การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (วิธี cLIA) ระหว่าง **การฉีด 9 และ **การฉีด** 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 _s /mL	N† (n‡)	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU _s /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)
เด็กหญิงและ สตรีอายุ 16- 26 ปี	6792 (399 3)	99.8 (99.6, 99.9)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (397 5)	99.8 (99.7, 99.9)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) [¶]
เด็กชายและ ผู้ชายอายุ 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)
เด็กหญิงและ สตรีอายุ 16- 26 ปี	6792 (399 5)	100 (99.9, 100)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (398 2)	99.9 (99.8, 100)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) [¶]
เด็กชายและ ผู้ชายอายุ 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) [¶]
เด็กหญิงและ สตรีอายุ 16- 26 ปี	6792 (4032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (406 2)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) [¶]
เด็กชายและ ผู้ชายอายุ 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) [¶]
เด็กหญิงและสตรีอายุ 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) [¶]
เด็กชายและผู้ชายอายุ 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 ภายในช่วงเวลาที่วางแผนไว้ล่วงหน้า ไม่มีการเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษา ผ่านเกณฑ์คัดเลือกที่กำหนดไว้ล่วงหน้าสำหรับช่วงเวลาระหว่างเดือนที่ 6 และเดือนที่ 7 ของการนัด และไม่เคยได้รับเชื้อ (PCR negative [ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี] และ seronegative) HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา (สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรก และในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี ที่ PCR negative ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ไปจนถึง 1 เดือน หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (เดือนที่ 7) ข้อมูลสำหรับเด็กหญิงและสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี มาจาก Protocol 001 และ ข้อมูลสำหรับเด็กหญิงอายุ 9-15 ปีมาจาก Protocol 009 ข้อมูลสำหรับเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี มาจาก Protocol 020

[†]N=จำนวนผู้ที่ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมในกลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 เข็ม

[‡]จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์

[§]mMU=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

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

ประสิทธิภาพของการ์ดาสิล 9 ในสตรีอายุ 16-26 ปี ได้ทำการประเมินในการศึกษาแบบ active comparator-controlled, double-blind, randomized clinical study (Protocol 001) ซึ่งมีสตรีทั้งหมด 14,204 คน (การ์ดาสิล 9 = 7,099; การ์ดาสิล = 7,105) เข้าร่วมการศึกษาและได้รับการฉีดวัคซีนโดยไม่ได้ผ่านการตรวจคัดกรองก่อนว่ามีการติดเชื้อ HPV หรือไม่ ระยะเวลาการติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษานจนถึง 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 การศึกษายังได้ประเมินถึงผลกระทบของการ์ดาสิล 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 **การตัดสินใจ 9** มีประสิทธิภาพในการป้องกัน persistent infection และโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 (ตารางที่ 2) **การตัดสินใจ 9** สามารถลดอุบัติการณ์ความผิดปกติของโรคจากการตรวจ Pap tests, cervical procedures (เช่น biopsy) และ cervical definitely therapy procedures ที่เกี่ยวกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 (รวมถึง การใช้ห่วงลวดไฟฟ้าตัดชั้นเนื้อปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย, LEEP หรือ conization) ดูตารางที่ 2

ตารางที่ 2: การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการ์ดาสิล 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 ^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 ^b	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months ^a	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 ^b 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 ^d	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

[°]การใช้ห่วงลวดไฟฟ้าตัดชั้นเนื้อปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย (LEEP) หรือ conization

[§]Persistent infection ที่พบในตัวอย่างจากการติดตามอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ครั้ง หลังจาก 6 เดือน (ช่วงระหว่างของการติดตาม ± 1) [¶]Persistent infection ที่พบในตัวอย่างจากการติดตามอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 3 ครั้ง หลังจาก 6 เดือน (ช่วงระหว่างของการติดตาม ± 1)

[°]Papanicolaou test

CI=Confidence Interval

ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance

HR=High Risk

การศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของการ์ดาซิล 9 ในการป้องกันมะเร็งคอหอยส่วนบน และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV

ประสิทธิภาพของการ์ดาซิล 9 ต่อมะเร็งคอหอยส่วนบน (Oropharyngeal Cancer) และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ (Head and Neck Cancer) นั้นเป็นการอนุมานจากประสิทธิภาพของการ์ดาซิล และการ์ดาซิล 9 ในการป้องกัน persistent infection และรอยโรคบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนักที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่วัคซีนครอบคลุมได้

การศึกษาประสิทธิภาพระยะยาว

ผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 3 ครั้ง บางส่วนได้รับการติดตามเป็นเวลา 10-14 ปี หลังจากได้รับวัคซีนการ์ดาซิล 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 วันที่ได้รับวัคซีนการ์ดาซิล 9 ในเด็กหญิงและเด็กชาย อัตราการเกิดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อระยะยาวหรือถาวรที่เกี่ยวข้องกับสายพันธุ์ของ HPV เป็นเวลา 6 เดือน ที่สังเกตการณ์ในระหว่าง

การศึกษา เท่ากับ 52.4 และ 54.6 ต่อ 10,000 คน-ปี ตามลำดับ และอยู่ภายในช่วงของอัตราการเกิดอุบัติการณ์ ตามที่คาดการณ์ไว้ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนที่อายุเท่ากัน (อ้างอิงจากผลการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนการดำสี 9 และการดำสี)

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการดำสี 9

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการดำสี 9 ณ เดือนที่ 7 ในการศึกษาทางคลินิก

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

การดำสี 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 ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ที่ได้รับการดำสี 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 ประสิทธิภาพของการดำสี 9 ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี สามารถนำมาอนุมานผลได้เช่นเดียวกัน

สตรีอายุ 27 ปี และมากกว่า

ประสิทธิภาพของการดำสี 9 ต่อการติดเชื้อระยะยาวหรือถาวร และโรคที่สัมพันธ์กับวัคซีน HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ในสตรีอายุ 27-45 ปี นั้นสรุปจาก non-inferiority GMTs หลังได้รับวัคซีนการดำสี 9 ในสตรีอายุ 27-45 ปี เทียบกับเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี และการแสดงประสิทธิภาพของวัคซีนการดำสี ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-45 ปี ใน Protocol 004, การดำสี 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 ผลลัพธ์เหล่านี้สนับสนุนประสิทธิภาพของการดำสี 9 ในสตรีอายุ 27-45 ปี

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

ประชากร	N†	n‡	GMT mMUs/mL	GMT ratio ที่ สัมพันธ์กับ เด็กหญิงและสตรี อายุ 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 ไม่มีการเบี่ยงเบนมากนัก จากแผนการศึกษา 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.

จาก Protocol 006 ซึ่งประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ในเด็กหญิงและสตรี 921 คน (อายุ 12-26 ปี) ที่เคยได้รับวัคซีน**การฉีดวัคซีน 9** ก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา มีผู้ที่เคยได้รับวัคซีน**การฉีดวัคซีน 9** ครบ 3 เข็ม ภายใน 1 ปี มากกว่าร้อยละ 99 ช่วงระยะห่างของการฉีดระหว่าง**การฉีดวัคซีน 9** เข็มสุดท้ายและ**การฉีดวัคซีน 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 ในผู้ที่ได้รับ**การฉีดวัคซีน 9** ค่า GMTs ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 ต่ำกว่าในผู้ที่ไม่เคยได้รับ**การฉีดวัคซีน 9** ใน Protocol 001, 002, 005, 007 และ 009 ยังไม่มีการประเมินประสิทธิภาพของ**การฉีดวัคซีน 9** ในการป้องกันการติดเชื้อและโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 ในผู้ที่เคยฉีด**การฉีดวัคซีน 9** มาก่อน

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ตามแผนการฉีด 2 เข็ม ในผู้ที่มีอายุ 9-14 ปี

Protocol 010 ซึ่งวัดการตอบสนองของ HPV แอนติบอดีต่อเชื้อ HPV 9 สายพันธุ์หลังจากฉีด**การฉีดวัคซีน 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 สายพันธุ์ในวัคซีนในเด็กหญิงและเด็กชายที่ได้รับ**การฉีดวัคซีน 9** 2 เข็ม (ไม่ว่าที่ 0, 6 เดือน หรือ 0, 12 เดือน) ไม่ได้ด้อยกว่า GMTs ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี ที่ได้รับ**การฉีดวัคซีน 9** 3 เข็ม (ที่ 0, 2, 6 เดือน) โดยหลักการของ immunogenicity bridging ประสิทธิภาพของแผนการฉีด**การฉีดวัคซีน 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 ภายหลังจากได้รับเข็มสุดท้ายของแผนการฉีด 2 เข็ม ต่ำกว่าในเด็กหญิงอายุ 9-14 ปี หลังจากได้แผนการฉีด 3 เข็ม (เช่น HPV สายพันธุ์ 18, 31, 45 และ 52 ภายหลังจาก 0, 6 เดือน และ HPV สายพันธุ์ 45 ภายหลังจาก 0, 12 เดือน) ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความเกี่ยวข้องกันทางคลินิก

ความคงอยู่ของการตอบสนองของแอนติบอดีต่อ**การฉีดวัคซีน 9** ตรวจพบได้เป็นเวลา 3 ปีในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปีที่ได้รับวัคซีน 2 เข็มระยะห่าง 6 เดือน หรือ 12 เดือน ณ เดือนที่ 36 GMTs ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-14 ปีที่ได้รับวัคซีน 2 เข็มระยะห่าง 6 เดือน (+/- 1 เดือน) ไม่ได้ด้อยกว่า GMTs ในสตรีอายุ 16-26 ปี ที่ได้รับ**การฉีดวัคซีน 9** 3 เข็ม

ยังไม่มีการศึกษาถึงระยะเวลาในการคุ้มกันของ**การฉีดวัคซีน 9** ตามแผนการฉีด 2 เข็ม

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ไม่มีความจำเป็นในการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับวัคซีน

5. ข้อบ่งใช้

การดาสิล 9 เป็นวัคซีนที่มีข้อบ่งชี้ในเด็กหญิงและสตรีที่มีอายุตั้งแต่ 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 มีข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันโรค 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 มีข้อบ่งชี้ในเด็กชายและผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 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 มีข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันโรคอื่นๆดังต่อไปนี้

- 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 แนะนำให้ฉีดครั้งที่สองห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 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

แนะนำให้ฉีด**การดาสิล 9** เข้ากล้ามเนื้อ บริเวณกล้ามเนื้อเนื้อหัวไหล่ (deltoid) หรือส่วนบนของหน้าขาส่วนหน้าถึงด้านข้าง

ห้ามฉีด**การดาสิล 9** เข้าหลอดเลือดโดยเด็ดขาด ยังไม่มีการศึกษาการบริหารโดยการฉีดชั้นใต้ผิวหนังหรือภายในผิวหนัง จึงไม่แนะนำการฉีดในแบบดังกล่าว

6.2 การบริหารการดาสิล 9 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนการดาสิล

แนะนำให้ผู้ที่ฉีด**การดาสิล 9** เข็มที่ 1 ให้ฉีด**การดาสิล 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 การเริ่มฉีด**การดาสิล 9** ใหม่

คำแนะนำในการใช้

ให้ฉีดวัคซีนให้หมดตามที่บรรจุมา ห้ามผสมหรือทำให้เจือจางหรือเปลี่ยนแปลงใดๆ ควรใช้วัคซีนในขนาดยาที่แนะนำตามแผนการฉีด

กรุณาเขย่าผลิตภัณฑ์ก่อนใช้ การเขย่าก่อนฉีดมีความจำเป็น เพื่อคงการแขวนลอยของวัคซีนให้สม่ำเสมอ

หลังการเขย่าผลิตภัณฑ์แล้ว จะพบว่าการ**คาร์ดาสิล 9** เป็นของเหลว สีขาวขุ่น ควรตรวจสอบด้วยตาอีกครั้งก่อนฉีด หากพบว่าส่วนผสมเป็นตะกอนหรือมีสีเปลี่ยนไป ให้ทิ้งผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

การใช้ขวดยาบรรจุวัคซีน 1 dose

ใช้กระบอกฉีดยาและเข็มที่ปราศจากเชื้อดูดวัคซีน 0.5 มล. จากขวดบรรจุวัคซีน กระบอกฉีดยาต้องไม่มีสารกันบูด, สารฆ่าเชื้อโรค และสารชะล้างอยู่ด้วย เมื่อดูดวัคซีนออกจากขวดบรรจุแล้ว ต้องฉีดวัคซีนทันที แล้วทิ้งขวดบรรจุวัคซีนไป

การใช้หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีน (Prefilled Syringe)

หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีน (Prefilled Syringe) สำหรับใช้เพียงครั้งเดียวเท่านั้นและไม่ควรแบ่งใช้ในผู้รับวัคซีนมากกว่า 1 ราย ให้ฉีดวัคซีนให้หมดหลอดฉีดยาตามที่บรรจุมา

7. ข้อห้ามใช้

การคาร์ดาสิล 9 มีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มึประวัติแพ้ไม่ว่าจะเป็น**การคาร์ดาสิล 9** หรือ **การคาร์ดาสิล** หรือ ส่วนประกอบที่ผสมในวัคซีน

ผู้ที่เคยมีอาการที่บ่งว่าเป็นอาการแพ้หลังจากฉีด**การคาร์ดาสิล 9** หรือ **การคาร์ดาสิล** มาแล้ว ไม่ควรได้รับการฉีด**การคาร์ดาสิล 9** อีก

8. ข้อควรระวัง

เช่นเดียวกับวัคซีนอื่นๆ การฉีดวัคซีน**การคาร์ดาสิล 9** อาจไม่เป็นผลให้เกิดการป้องกันได้ในผู้ที่ได้รับวัคซีนทั้งหมด

วัคซีนนี้**ไม่ได้มีจุดประสงค์เพื่อการรักษา**ต่อโรค 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) ภายหลังจากฉีดวัคซีน

อาการเป็นลมอาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการฉีดวัคซีนใดๆ ก็ตามโดยเฉพาะในวัยรุ่นและหนุ่มสาว อาการเป็นลมซึ่งบางครั้งทำให้เกิดการหกล้มเกิดขึ้นได้ภายหลังการฉีดวัคซีน HPV ดังนั้น ผู้ที่ได้รับวัคซีน ควรได้รับการสังเกตอย่างระมัดระวังประมาณ 15 นาที หลังได้รับวัคซีน**การคาร์ดาสิล 9**

การตัดสินใจว่าจะบริหารหรือเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปในผู้ที่กำลังมีไข้หรือมีไข้เร็วๆ นี้ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการและสาเหตุการเกิด ในผู้ที่มีไข้ต่ำและมีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนไม่รุนแรง ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการฉีดวัคซีน

ผู้ที่มึปัญหาในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือเกิดจากทางพันธุกรรม หรือ การติดเชื้อ HIV หรือจากสาเหตุอื่น อาจทำให้ระดับภูมิคุ้มกันสูงขึ้นไม่มากเท่าผู้ที่มึระบบภูมิคุ้มกันปกติ [ดูหัวข้อ 9. ปฏิกริยาต่อกันของยา, 9.3 การให้ร่วมกับสเตียรอยด์และ 14. การใช้วัคซีนในผู้ที่มึภูมิคุ้มกันบกพร่อง]

ควรระมัดระวังในการฉีดวัคซีนนี้ในผู้ที่มึภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือมึปัญหาในระบบแข็งตัวของเลือด เนื่องจากอาจมี ภาวะเลือดออกภายหลังการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในผู้มึภาวะดังกล่าว

9. ปฏิกริยาต่อกันของยา

9.1 การให้ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสามารถให้ **การ์ดาสิล 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 การให้ร่วมกับฮอว์โมนคุมกำเนิด

ในสตรี 7,269 คน (อายุ 16-26 ปี จาก Protocols 001 และ 002) ร้อยละ 60.2 มึการใช้ฮอว์โมนคุมกำเนิดระหว่างการได้รับวัคซีนในการศึกษาทางคลินิก พบว่าการใช้ฮอว์โมนคุมกำเนิดไม่มีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันของ **การ์ดาสิล 9**

9.3 การให้ร่วมกับสเตียรอยด์

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

10. สตรีมีครรภ์

สตรีมีครรภ์

การศึกษาในหนูแรทเพศเมีย

มีการศึกษาถึงการสืบพันธุ์ในหนูแรทเพศเมียที่ขนาดยาประมาณ 240 เท่า ของขนาดยาที่ใช้ในคน (มิลลิกรัม/ กิโลกรัม) และไม่พบหลักฐานถึงการเจริญพันธุ์ของหนูแรทเพศเมียที่ผิดปกติหรือเป็นอันตรายต่อลูกอ่อนในท้องอัน เนื่องมาจาก **การ์ดาสิล 9**

การศึกษาในหนูแรทเพื่อประเมินผลของ **การ์ดาสิล 9** ต่อการพัฒนาของตัวอ่อน-ลูกอ่อนในท้อง ภาวะก่อนหรือหลัง หย่านม ไม่พบผลข้างเคียงต่อการผสมพันธุ์ การเจริญพันธุ์ การตั้งท้อง การตกูก การให้นมลูก การพัฒนาของตัว อ่อน ลูกอ่อนในท้องหรือ ภาวะก่อนและหลังหย่านม ไม่พบวัคซีนมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด fetal malformations หรือ teratogenesis นอกจากนี้ ไม่พบว่ามี developmental signs พฤติกรรม สมรรถภาพของการสืบพันธุ์ หรือ การเจริญพันธุ์ของลูกหลานที่เป็นผลเกี่ยวข้องกับการให้วัคซีน **การ์ดาสิล 9** กระตุ้นภูมิต้านทานเฉพาะต่อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 ในหนูแรททดลองที่ตั้งท้องภายหลังจากการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ

จำนวนหนึ่งครั้งหรือหลายครั้ง ภูมิต้านทานต่อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ดังกล่าว สามารถส่งผ่านต่อไปยังลูกหลานในระหว่างตั้งครรภ์ และระหว่างการให้นม

การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและความคมชัดในสตรีตั้งครรภ์ ข้อมูลจากสตรีตั้งครรภ์มากกว่า 1,000 คนที่ได้รับวัคซีน **การตัดสินใจ 9** จากการศึกษาทางคลินิกและรายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นอันเนื่องมาจากวัคซีนต่อความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรงและการแท้งบุตรเมื่อได้รับการ **การตัดสินใจ 9** ระหว่างการตั้งครรภ์ โดยกลุ่มที่ตั้งครรภ์นี้ปรากฏในสตรีที่ตั้งครรภ์แล้ว ณ เวลาที่ได้รับวัคซีน หรือตั้งครรภ์ในระหว่างการติดตามในการศึกษาทางคลินิก ดังนั้น ตามมาตรการในการเฝ้าระวัง จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ **การตัดสินใจ 9** ระหว่างการตั้งครรภ์ สตรีที่กำลังจะตั้งครรภ์หรือวางแผนที่จะตั้งครรภ์ในระหว่างได้รับการฉีดวัคซีนควรได้รับคำแนะนำให้หยุดหรือเลื่อนแผนการให้วัคซีนจนกว่าการตั้งครรภ์จะเสร็จสิ้น

ในการศึกษาทางคลินิก สตรีทุกคนต้องได้รับการตรวจเลือดหรือการตรวจปัสสาวะทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนให้ **การตัดสินใจ 9** หากตรวจพบว่าตั้งครรภ์ก่อนการฉีดวัคซีนครบ 3 ครั้ง แนะนำให้งดฉีดวัคซีนที่เหลือไว้ก่อนจนคลอดบุตรแล้วจึงฉีดต่อ

อัตราส่วนของการตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาและเกิดผลที่ผิดปกติ ซึ่งหมายถึง ผลรวมของจำนวนการแท้งตามธรรมชาติ ทารกในระหว่างตั้งครรภ์เสียชีวิต และความพิการแต่กำเนิด

เทียบจากผลรวมของผลการตั้งครรภ์ทั้งหมดที่ทราบผล (ยกเว้นการหยุดการตั้งครรภ์ด้วยความสมัครใจ) คือ ร้อยละ 12.9 (174/1,353) ในสตรีที่ได้รับวัคซีน **การตัดสินใจ 9** และร้อยละ 14.4 (187/1,303) ในสตรีที่ได้รับวัคซีน **การตัดสินใจ 9** อัตราส่วนของผลข้างเคียงที่สังเกตได้เหมือนกับที่พบในสตรีมีครรภ์ทั่วไป

เมื่อทำการวิเคราะห์รายละเอียดต่อไปโดยการประเมินกลุ่มที่เกิดการตั้งครรภ์ภายใน 30 วันหรือมากกว่า 30 วัน หลังฉีดวัคซีน **การตัดสินใจ 9** หรือ **การตัดสินใจ 9** พบว่ากลุ่มที่ตั้งครรภ์ภายใน 30 วัน หลังฉีดวัคซีน ไม่พบความพิการแต่กำเนิดในสตรีที่ได้รับวัคซีน **การตัดสินใจ 9** หรือ **การตัดสินใจ 9** ในขณะที่กลุ่มที่ตั้งครรภ์ภายหลัง 30 วัน พบความพิการแต่กำเนิด 30 และ 24 ราย ในสตรีที่ได้รับวัคซีน **การตัดสินใจ 9** หรือ **การตัดสินใจ 9** ตามลำดับ ชนิดของความพิการแต่กำเนิดที่พบ (โดยไม่คำนึงถึงเวลาที่ตั้งครรภ์อยู่ระหว่างการฉีดวัคซีนหรือไม่) เหมือนกับในสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป

รายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

การศึกษาสำหรับสตรีตั้งครรภ์ตลอด 6 ปีของ **การตัดสินใจ 9** มีสตรีทั้งหมด 185 คน ที่ได้รับการ **การตัดสินใจ 9** โดยไม่ได้ตั้งใจภายใน 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 ความถี่ในการแท้งบุตรและความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรง เท่ากับ 4.3% ของสตรีตั้งครรภ์ (3/69) และ 4.5% ของทารกแรกเกิด

ที่มีชีวิต (3/67) ตามลำดับ ความถี่ของผลการประเมินในประชากรที่ติดตามเหล่านี้สอดคล้องกับความถี่พื้นฐานที่ประมาณไว้

ข้อมูลผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์ของสตรีตั้งครรภ์สำหรับการ**คาร์ดาซิล** ถูกรวมอยู่ด้านล่าง เนื่องจากประสบการณ์ไม่พึงประสงค์หลังออกสู่ตลาดของ**คาร์ดาซิล** สามารถใช้ได้กับ**คาร์ดาซิล 9** เนื่องจากวัคซีนทั้งสองมีส่วนประกอบเหมือนกันและมีโปรตีน HPV L1 ที่เหมือนกัน 4 สายพันธุ์

การศึกษาสำหรับสตรีตั้งครรภ์ตลอด 5 ปีของ**คาร์ดาซิล** มีสตรีเข้าร่วมทั้งหมด 2,942 คน ที่ได้รับ**คาร์ดาซิล** โดยไม่ได้ตั้งใจภายใน 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 การศึกษาภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาดของ**คาร์ดาซิล** (1 การศึกษาดำเนินการในประเทศสหรัฐอเมริกา และอีก 1 การศึกษาดำเนินการในประเทศแถบยุโรปตอนเหนือ) การตั้งครรภ์ในผู้ที่ได้รับ**คาร์ดาซิล** ภายใน 1 เดือน ก่อนรอบประจำเดือนล่าสุด หรือ ณ เวลาใดๆ ระหว่างตั้งครรภ์ ถูกนำมาประเมินย้อนหลัง จากฐานข้อมูลการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา มีสตรีตั้งครรภ์ 2,678 คนที่ถูกประเมินว่าเป็นการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ ในบรรดาคนตั้งครรภ์ที่ได้รับ**คาร์ดาซิล** (n = 1,740) ผลลัพธ์ที่ทราบพบว่า ความถี่โดยประมาณของการแท้งบุตรที่ได้รับการยืนยันไม่เกิน 8% ความถี่ของความพิการแต่กำเนิดที่สำคัญคือ 3.6% ของทารกที่เกิดมามีชีวิต (24/665) จากการศึกษาการติดตามการตั้งครรภ์ในประเทศแถบยุโรปตอนเหนือ ทารกแรกเกิดที่มีชีวิต 499 คนที่ถูกประเมินว่ามี ความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรง จากทั้ง 2 การศึกษา พบว่า ความถี่ของผลลัพธ์ที่ถูกประเมินไม่สามารถแนะนำได้ว่าความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจากการฉีดวัคซีน**คาร์ดาซิล** ภายใน 1 เดือนก่อนรอบประจำเดือนล่าสุด หรือ ณ เวลาใดๆ ระหว่างตั้งครรภ์

ดังนั้น ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า **คาร์ดาซิล 9** มีผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์, การตั้งครรภ์หรือทารก

11. สตรีให้นมบุตร

วัคซีน**คาร์ดาซิล 9** อาจให้ได้ระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าส่วนประกอบของวัคซีนหรือภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นสามารถผ่านออกมาทางน้ำนมมารดาหรือไม่

สตรีที่มีอายุ 16-26 ปี ทั้งหมด 92 คน กำลังให้นมบุตรระหว่างการได้รับวัคซีน**คาร์ดาซิล 9** ในการศึกษาทางคลินิก ในการศึกษา นี้ วัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้พอๆ กัน หากเปรียบเทียบระหว่างสตรีให้นมบุตรและสตรีที่ไม่ได้ให้นมบุตร นอกจากนี้ อัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ในสตรีที่ให้นมบุตรเทียบเท่ากับสตรีทั่วไปในประชากรที่

ได้รับการประเมินความปลอดภัยโดยรวม ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่เกิดจากวัคซีนในทารกที่ได้รับนมจากมารดาที่อยู่ระหว่างการฉีดวัคซีน

12. การใช้วัคซีนในเด็ก

ยังไม่มีผลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการ์ดาสิล 9 ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี

13. การใช้วัคซีนในผู้สูงอายุ

ยังไม่มีผลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการ์ดาสิล 9 ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

14. การใช้วัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

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

15. อาการไม่พึงประสงค์

15.1 ประสพการณ์จากการศึกษาทางคลินิก

ประสพการณ์จากการศึกษาทางคลินิกของการ์ดาสิล 9 และ การ์ดาสิลมาก่อน

การศึกษาทางคลินิก 7 การศึกษา (Protocol 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) ถึงความปลอดภัยของการ์ดาสิล 9 ในอาสาสมัคร 15,776 ราย ที่ได้รับการ์ดาสิล 9 อย่างน้อย 1 เข็ม และได้รับการติดตามความปลอดภัย Protocol 001 และ 009 มีอาสาสมัครจำนวน 7,378 ราย ซึ่งได้รับการ์ดาสิลอย่างน้อย 1 เข็ม และได้รับการติดตามความปลอดภัย โดยให้วัคซีน ณ วันที่เข้าร่วมโครงการและเข็มต่อไปให้ถัดมาหลังจากเข็มแรกประมาณ 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) ที่ได้รับการ์ดาสิล 9 ณ วันเข้าร่วมโครงการ; และเทียบกับกลุ่มเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 7,078 ราย และเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี จำนวน 300 ราย ที่ได้รับการ์ดาสิล ณ วันเข้าร่วมโครงการ

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

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายและปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดในการศึกษาทางคลินิกของการ์ดาสิล 9 อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนที่พบอย่างน้อยร้อยละ 1 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนไม่ว่าจะเป็นการ์ดาสิล 9 หรือ การ์ดาสิล ได้แสดงในตารางที่ 4 และ 5 มีจำนวนน้อย (การ์ดาสิล 9 = 0.1% vs การ์ดาสิล <0.1%) ที่ต้องหยุดยาเนื่องจาก

อาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับวัคซีนไม่ว่าจะเป็นชนิดใด ความปลอดภัยระหว่างการฉีด 9 หรือ การฉีด คล้ายคลึงกันในสตรี ผู้ชาย เด็กหญิงและเด็กชาย

ตารางที่ 4: ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดและอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิดจากวัคซีนที่พบ \geq ร้อยละ 1 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนการฉีด 9 จากการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด*

อาการไม่พึงประสงค์	ผู้ที่ได้รับวัคซีน อายุระหว่าง 9-26 ปี
	การฉีด 9 (N=15,776) %
ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (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 ๒ ร้อย
ละ 1 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนการดำลิล 9 เทียบกับ การดำลิล จาก 2 การศึกษาทางคลินิก*

อาการไม่พึงประสงค์	สตรีอายุ 16-26 ปี		เด็กหญิงอายุ 9-15 ปี	
	การดำลิล 9 (N=7071) %	การดำลิล (N=7078) %	การดำลิล 9 (N=299) %	การดำลิล (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
ห้อเลือด	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
ไข้	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
ติดเชื้ที่ทางเดินหายใจ ส่วนบน	0.1	0.1	0.3	1.0

*ข้อมูลสตรีจาก Protocol 001 และ ข้อมูลเด็กหญิงจาก Protocol 009.

†อาการไม่พึงประสงค์ที่คัดเลือก

‡ไม่พบรายงานการฟกช้ำหรือก้อนเนื้อบริเวณที่ฉีดในเด็กหญิง

N=จำนวนผู้ได้รับวัคซีน

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่ถูกคัดเลือกและปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดที่พบในการศึกษาทาง คลินิกของการดำลิล 9

จากการศึกษาทางคลินิก อุณหภูมิและอาการปวด บวม และรอยแดงบริเวณที่ฉีด ถูกคัดเลือกในการติดตามเป็นเวลา
5 วัน ใน VRC-aided surveillance หลังจากการฉีดการดำลิล 9 แต่ละเข็ม อุบัติการณ์และความรุนแรงของอาการ

ไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่ถูกคัดเลือกซึ่งเกิดภายใน 5 วัน หลังการฉีดการ์ดาสิล 9 แต่ละครั้ง ได้แสดงในตารางที่ 6

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

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่ถูกคัดเลือก	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
ปฏิบัติการบริเวณที่ฉีดที่ถูกคัดเลือก	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

ประสบการณ์การทดลองทางคลินิกของการ์ดาสิล 9 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนการ์ดาสิล

จากการศึกษาทางคลินิก (Protocol 006) เพื่อประเมินความปลอดภัยของการ์ดาสิล 9 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 12-26 ปี ซึ่งเคยได้รับการฉีดการ์ดาสิล 3 เข็ม ช่วงเวลาระหว่างการฉีดการ์ดาสิลเข็มสุดท้ายกับการ์ดาสิล 9 เข็มแรกห่างกันประมาณ 12-36 เดือน ผู้ที่ได้รับการ์ดาสิล 9 หรือน้ำเกลือที่ใช่เป็นยาหลอก และได้รับการประเมินความปลอดภัยด้วย VRC-aided surveillance เป็นเวลา 14 วัน หลังจากฉีดแต่ละเข็มของการ์ดาสิล 9 หรือน้ำเกลือที่ใช่

เป็นยาหลอก มีผู้ที่ได้รับการคาร์ดาสิล 9 จำนวน 608 ราย และ น้ำเกลือที่ใช้เป็นยาหลอก 305 ราย มีผู้ที่ได้รับการคาร์ดาสิล 9 จำนวนน้อย (ร้อยละ 0.5) ที่หยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนในผู้ที่ได้รับการคาร์ดาสิล 9 ที่พบอย่างน้อยร้อยละ 1.0 และพบบ่อยกว่าผู้ที่ได้รับน้ำเกลือเป็นยาหลอก แสดงผลดังตารางที่ 7 ความปลอดภัยโดยภาพรวมเหมือนกันในผู้ที่ได้รับการฉีดคาร์ดาสิล 9 ทั้งที่เคยได้รับการคาร์ดาสิลและไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกัน HPV

ตารางที่ 7: ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดและอาการไม่พึงประสงค์ของระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิดจากวัคซีนที่พบ >ร้อยละ 1 และพบมากกว่าในผู้ที่ได้รับน้ำเกลือเป็นยาหลอกของการคาร์ดาสิล 9 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 12-26 ปี ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนการคาร์ดาสิล*

อาการไม่พึงประสงค์	การคาร์ดาสิล 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
ไข้มัดใหญ่	1.2	1.0

*ข้อมูลของการคาร์ดาสิล 9 และยาหลอกจาก Protocol 006.

†อาการไม่พึงประสงค์ที่คัดเลือก

N=จำนวนผู้ได้รับวัคซีน

ประสบการณ์การทดลองทางคลินิกของการใช้การคาร์ดาสิล 9 ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่นๆ

มีการศึกษาทางคลินิกถึงความปลอดภัยในการใช้การคาร์ดาสิล 9 ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่นๆ

พบอาการบวมบริเวณที่ฉีดเพิ่มขึ้นเมื่อให้การคาร์ดาสิล 9 ร่วมกับวัคซีนป้องกันคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน (acellular, component) และวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดทำให้อ่อนกำลัง (adsorbed, reduced antigen(s) content) (dTap-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

ความปลอดภัยโดยภาพรวมของ**การ์ดาซิล 9** และ**การ์ดาซิล**คล้ายคลึงกัน ประสบการณ์ไม่พึงประสงค์หลังออกสู่ตลาดของ**การ์ดาซิล**สามารถใช้ได้กับ**การ์ดาซิล 9** เนื่องจากวัคซีนทั้งสองมีส่วนประกอบเหมือนกันและมีโปรตีน HPV L1 ที่เหมือนกัน 4 สายพันธุ์

การ์ดาซิล 9

นอกจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทางคลินิก มีรายงานประสบการณ์ไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจภายหลัง**การ์ดาซิล 9** ได้รับอนุมัติทะเบียนดังต่อไปนี้

ความผิดปกติของระบบประสาท: เป็นลม บางครั้งมีอาการของ tonic-clonic movements ร่วมด้วย

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: อาเจียน

ความผิดปกติโดยทั่วไปและตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน: มีตุ่มบริเวณที่ฉีด

การ์ดาซิล

ประสบการณ์ไม่พึงประสงค์ของ**การ์ดาซิล**หลังยาออกสู่ตลาดซึ่งได้รับการรายงานโดยสมัครใจมีดังนี้ :

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 สิ้น รุ้สึกไม่สบายตัว

16. การใช้ยาเกินขนาด

ไม่มีรายงานการได้รับการคัดลิส 9 ขนาดมากกว่าที่แนะนำ

17. การเก็บรักษา

ข้อควรระวังสำหรับการเก็บรักษา

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

การบริหารการคัดลิส 9 ทันทีหลังจากนำออกจากตู้เย็น การคัดลิส 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 กรกฎาคม 2567