

เอกสารกำกับยา

S-THL-V501-I-072024

RCN000027166

การดาสิล®  
GARDASIL®

[วัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์เพื่อป้องกันไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา 4 สายพันธุ์ (สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18)]  
[ยาแขวนตะกอนปราศจากเชื้อ สำหรับฉีด]

ประเภทของยา

การดาสิล® เป็นวัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมาจำนวน 4 สายพันธุ์

ข้อบ่งใช้

การดาสิล เป็นวัคซีนที่มีข้อบ่งใช้ในเด็กหญิงและสตรีที่มีอายุระหว่าง 9–45 ปีสำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก, มะเร็งปากช่องคลอด, มะเร็งช่องคลอดและมะเร็งทวารหนัก; ภาวะก่อนมะเร็ง (precancerous) หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia; หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ และการติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา

การดาสิล มีข้อบ่งใช้เพื่อการป้องกันโรค ดังนี้

- มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งปากช่องคลอด, มะเร็งช่องคลอดและมะเร็งทวารหนักที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา สายพันธุ์ 16 และ 18
- หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (Condyloma acuminata) ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา สายพันธุ์ 6 และ 11

และป้องกันการติดเชื้อและภาวะก่อนมะเร็ง (precancerous) หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ดังนี้

- ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Cervical intraepithelial neoplasia : CIN) ระดับ 2/3 และ มะเร็งปากมดลูกระยะก่อนเป็นมะเร็งลุกลามชนิด adenocarcinoma (Adenocarcinoma *in situ* : AIS)
- ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Cervical intraepithelial neoplasia : CIN) ระดับ 1
- ภาวะปากช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Vulvar intraepithelial neoplasia : VIN) ระดับ 2 และ 3
- ภาวะช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Vaginal intraepithelial neoplasia : VaIN) ระดับ 2 และ 3
- ภาวะปากช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Vulvar intraepithelial neoplasia : VIN) ระดับ 1 และ ภาวะช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Vaginal intraepithelial neoplasia : VaIN) ระดับ 1
- ภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Anal intraepithelial neoplasia : AIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการดาสิลในผู้หญิงอายุ 26 ปีขึ้นไป (ดูหัวข้อ **อาการอันไม่พึงประสงค์** และ **เภสัชวิทยาคลินิก การศึกษาทางคลินิก**)

**การดาสิล**มีข้อบ่งชี้ในเด็กชายและผู้ชายที่มีอายุระหว่าง 9–26 ปี สำหรับป้องกันการติดเชื้อและรอยโรคที่อวัยวะสืบพันธุ์บริเวณภายนอกและโรคอื่นๆ ดังต่อไปนี้ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมาสายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีน

- มะเร็งทวารหนักที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา สายพันธุ์ 16 และ 18
- หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (Condyloma acuminata) ที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา สายพันธุ์ 6 และ 11

และป้องกันภาวะก่อนมะเร็ง (precancerous) หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia ที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ดังนี้:

- ภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (Anal intraepithelial neoplasia : AIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

### **ข้อจำกัดของประสิทธิผลและการใช้วัคซีนการดาสิล**

บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย บิดามารดา หรือผู้ปกครอง ว่าการฉีดวัคซีนไม่ได้เป็นการให้ละเอียดถึงความจำเป็นของสตรีที่จะเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก สตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีนการดาสิลแล้ว ควรจะเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกต่อไปตามมาตรฐานของการดูแล (ดูหัวข้อ **คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย**)

**การดาสิล**ยังไม่ได้มีการแสดงถึงการป้องกันโรคอันเนื่องมาจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมาสายพันธุ์ทั้งที่เป็นและไม่ได้เป็นองค์ประกอบของวัคซีนในผู้ที่เคยได้รับเชื้อสายพันธุ์นั้นมาแล้วผ่านการมีเพศสัมพันธ์

**การดาสิล**ไม่ได้มีจุดประสงค์ในการรักษาโรคที่อวัยวะสืบพันธุ์บริเวณภายนอกที่อาการกำลังดำเนินอยู่; มะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอดหรือมะเร็งทวารหนัก; ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง; ภาวะปากช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง; ภาวะช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็งหรือภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง

**การดาสิล**ไม่ได้แสดงถึงการป้องกันโรคอันเนื่องมาจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมาสายพันธุ์ที่ไม่ได้เป็นองค์ประกอบของวัคซีน

ไม่ทั้งหมดของมะเร็งปากช่องคลอดและมะเร็งช่องคลอดที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา และ**การดาสิล**ป้องกันมะเร็งปากช่องคลอดและมะเร็งช่องคลอดที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมาสายพันธุ์ 16 และ 18 เท่านั้น

**การดาสิล**ไม่ได้ป้องกันโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมา

การฉีดวัคซีน**การดาสิล**อาจไม่เป็นผลให้เกิดการป้องกันได้ในผู้ที่ได้รับวัคซีนทั้งหมด

การตัดสินใจที่จะฉีดวัคซีนให้สตรีแต่ละคนควรคำนึงถึงความเสี่ยงของการเคยได้รับเชื้อ HPV มาก่อน และประโยชน์ที่จะได้รับจากการฉีดวัคซีน

## ขนาดและการบริหารยา

### ขนาดยา

**การดาสิล** ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.5 มล. เป็นจำนวน 3 ครั้ง ดังต่อไปนี้

ครั้งแรก : ในวันตัดลิ้นใจฉีดวัคซีน

ครั้งที่สอง : 2 เดือน นับจากฉีดครั้งแรก

ครั้งที่สาม : 6 เดือน นับจากฉีดครั้งแรก

โดยทั่วไปแนะนำให้ฉีดวัคซีนในเดือนที่ 0, 2 และ 6 อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่าเมื่อได้รับวัคซีนต่อเนื่องกัน 3 ครั้งภายในระยะเวลา 1 ปี จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันไวรัสดังกล่าวได้ แนะนำให้ฉีดครั้งที่สองห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 1 เดือน และฉีดครั้งที่สามห่างจากครั้งที่สองอย่างน้อย 3 เดือน ควรให้วัคซีนต่อเนื่องกัน 3 ครั้งภายในระยะเวลา 1 ปี

อีกทางเลือกหนึ่ง ในผู้ที่มีอายุ 9-13 ปี สามารถให้**การดาสิล**ตามตารางการฉีด 2 เข็ม (เดือนที่ 0, 6 หรือ เดือนที่ 0, 12)

ควรรี**การดาสิล**ตามคำแนะนำที่เป็นทางการ

แนะนำให้ผู้ที่ฉีด**การดาสิล**เข็มที่ 1 ให้ฉีด**การดาสิล**ให้ครบตามแผนการฉีด

ยังไม่มีการศึกษาถึงความจำเป็นของเข็มกระตุ้น

### วิธีการบริหารยา

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

ห้ามฉีด**การดาสิล**เข้าหลอดเลือดโดยเด็ดขาด ยังไม่มีการศึกษาการบริหารโดยการฉีดชั้นใต้ผิวหนังหรือภายในผิวหนัง จึงไม่แนะนำการฉีดในแบบดังกล่าว

หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีน (Prefilled Syringe) สำหรับใช้เพียงครั้งเดียวเท่านั้น และไม่ควรแบ่งใช้ในผู้รับวัคซีนมากกว่า 1 ราย

สำหรับการใช้ขวดยาบรรจุวัคซีน 1 dose ให้ใช้กระบอกฉีดยาและเข็มที่ปราศจากเชื้อแยกสำหรับผู้รับวัคซีนแต่ละราย

ให้ฉีดวัคซีนให้หมดตามที่บรรจุมา ห้ามผสมหรือทำให้เจือจางหรือเปลี่ยนแปลงใดๆ ควรรี**การดาสิล**ในขนาดยาที่แนะนำตามแผนการฉีด

### กรณายาผลัดกันก่อนใช้

การเขย่าก่อนฉีดมีความจำเป็นเพื่อคงการแขวนลอยของวัคซีนให้สม่ำเสมอ

หลังการเขย่าผลิตภัณฑ์แล้ว จะพบว่า**การดาสิล**เป็นของเหลวสีขาวขุ่น ควรตรวจสอบด้วยตาอีกครั้งก่อนฉีด หากพบว่าส่วนผสมเป็นตะกอนหรือมีสีเปลี่ยนไปให้ทิ้งผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

### การใช้ขวดยาบรรจุวัคซีน 1 dose

ใช้กระบอกฉีดยาและเข็มที่ปราศจากเชื้อ ดูดวัคซีน 0.5 มล. จากขวดบรรจุวัคซีน กระบอกฉีดยาต้องไม่มีสารกันบูด, สารฆ่าเชื้อโรค และสารชะล้างอยู่ด้วย เมื่อดูดวัคซีนออกจากขวดบรรจุแล้วต้องฉีดวัคซีนทันที แล้วทิ้งขวดบรรจุวัคซีนไป

### การใช้หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีน (Prefilled Syringe)

ให้ฉีดวัคซีนให้หมดหลอดฉีดยาตามที่บรรจุมา

## **ข้อห้ามใช้**

ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบที่ผสมในวัคซีน

ผู้ที่เคยมีอาการที่บ่งว่าเป็นอาการแพ้หลังจากฉีด **คาร์ตาสิล** มาแล้ว ไม่ควรได้รับการฉีด **คาร์ตาสิล** อีก

## **ข้อควรระวัง**

### *ข้อควรระวังทั่วไป*

เช่นเดียวกับวัคซีนที่ใช้ฉีดอื่นๆ ต้องมีการเตรียมพร้อมทางการแพทย์เสมอในกรณีเกิดการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic reaction) ภายหลังการฉีดวัคซีน

อาการเป็นลมอาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการฉีดวัคซีนใดๆ ก็ตามโดยเฉพาะในวัยรุ่นและหนุ่มสาว อาการเป็นลมซึ่งบางครั้งเกี่ยวข้องกับอาการหกล้มเกิดขึ้นได้ภายหลังการฉีดวัคซีน **คาร์ตาสิล** ดังนั้น ผู้ที่ได้รับวัคซีน **คาร์ตาสิล** ควรได้รับการสังเกตอย่างระมัดระวังประมาณ 15 นาทีหลังได้รับวัคซีน **คาร์ตาสิล** (ดูหัวข้อ **อาการข้างเคียง, รายงาน ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด**)

การตัดสินใจว่าจะบริหารหรือเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปในผู้ที่กำลังมีไข้หรือมีไข้เร็วๆ นี้ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการและสาเหตุการเกิด ในผู้ที่มีไข้ต่ำและมีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนไม่รุนแรง ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการฉีดวัคซีน

ผู้ที่มีปัญหาในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ว่าเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือเกิดจากทางพันธุกรรม หรือการติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV) หรือจากสาเหตุอื่น อาจทำให้ระดับภูมิคุ้มกันสูงขึ้นไม่มากเท่าผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันปกติ (ดูหัวข้อ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

ควรระมัดระวังในการฉีดวัคซีนนี้ในผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือมีปัญหาในระบบแข็งตัวของเลือด เนื่องจากอาจมีภาวะเลือดออกภายหลังการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในผู้ที่มีภาวะดังกล่าว

## **สตรีมีครรภ์**

### การศึกษาในหนูเพศเมีย

การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่ได้บ่งชี้ว่ามีผลทั้งโดยตรงและโดยอ้อมต่อการตั้งครรภ์, การพัฒนาของตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์, การคลอดหรือภาวะหลังคลอด **คาร์ตาสิล** กระตุ้นภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อไวรัสฮิวแมนแปปิลโลมา สายพันธุ์

6, 11, 16 และ 18 ในหนูทดลองที่ตั้งครรภ์หลังจากการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อจำนวนหนึ่งครั้งหรือหลายครั้ง ภูมิ ต้านทานต่อไวรัสทั้ง 4 สายพันธุ์ดังกล่าว สามารถส่งผ่านต่อไปยังบุตรในครรภ์ และอาจส่งผ่านไปสู่ทารกระหว่างการให้นมบุตร

### การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์

อย่างไรก็ดี ยังไม่มีข้อมูลที่รัดกุมเพียงพอจากการศึกษาการใช้วัคซีนนี้ในสตรีตั้งครรภ์ เนื่องจากการศึกษาใน สัตว์ทดลองไม่สามารถนำมาทำนายการตอบสนองในมนุษย์ได้ทั้งหมด จึงควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนนี้ระหว่าง ตั้งครรภ์

จากการศึกษาการฉีดวัคซีนนี้ในทางคลินิก สตรีทุกคนต้องได้รับการตรวจปัสสาวะทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนให้ **การ์ ดาลิส** หากตรวจพบว่าตั้งครรภ์ก่อนการฉีดวัคซีนครบ 3 ครั้ง แนะนำให้งดฉีดวัคซีนที่เหลือไว้ก่อนจนคลอดบุตร แล้วจึงฉีดต่อ การฉีดวัคซีนในลักษณะดังกล่าวพบว่าเมื่อฉีดครบ 3 ครั้งภายหลังคลอด ปรากฏว่ามีภูมิต้านทานต่อ ไวรัสทั้ง 4 สายพันธุ์ เทียบเคียงได้กับสตรีปกติที่ไม่ตั้งครรภ์ซึ่งได้รับวัคซีนในเวลามาตรฐานที่ 0, 2, 6 เดือน (ดู หัวข้อ **ขนาดและการบริหารยา**)

ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกในสตรี 3,819 ราย (กลุ่มวัคซีน 1,894 ราย เทียบกับกลุ่มยาหลอก 1,925 ราย) พบว่ามีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นอย่างน้อย 1 ราย โดยภาพรวมพบว่า อัตราส่วนของการตั้งครรภ์ที่ผิดปกติ ซึ่งหมายถึง ผลรวมของจำนวนการแท้งตามธรรมชาติ, ทารกในระหว่างที่ยายของการตั้งครรภ์เสียชีวิต และความพิการแต่กำเนิด จากผลรวมของผลการตั้งครรภ์ทั้งหมดที่ทราบผล (ยกเว้นการหยุดการตั้งครรภ์ด้วยความสมัครใจ) คือ ร้อยละ 22.6 (446/1,973) ในผู้ที่ได้รับวัคซีน **การ์ดาลิส** และร้อยละ 23.1 (460/1,994) ในผู้ที่ได้รับยาหลอก

เมื่อทำการวิเคราะห์รายละเอียดต่อไปโดยการประเมินกลุ่มที่เกิดการตั้งครรภ์ภายใน 30 วันหรือมากกว่า 30 วันหลัง ฉีดวัคซีน **การ์ดาลิส** หรือยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ตั้งครรภ์ภายใน 30 วันหลังฉีดวัคซีน มีความพิการแต่กำเนิด 5 ราย เทียบกับกลุ่มยาหลอกซึ่งพบมีความพิการแต่กำเนิด 1 ราย ในทางกลับกันกลุ่มที่ตั้งครรภ์ภายหลัง 30 วัน พบมีความ พิการแต่กำเนิด 40 ราย เทียบกับ 33 รายในกลุ่มยาหลอก ชนิดของความพิการแต่กำเนิดไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ที่ตั้งครรภ์หลังฉีดภายในหรือภายหลัง 30 วัน ตลอดจนชนิดของความพิการก็ไม่แตกต่างกันหากเทียบกับสตรี ตั้งครรภ์ทั่วไปที่มีอายุ 16-45 ปี

ดังนั้นยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า **การ์ดาลิส** มีผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์, การตั้งครรภ์และการ มีบุตร จึงไม่แนะนำให้ใช้ **การ์ดาลิส** ในหญิงตั้งครรภ์

### **สตรีให้นมบุตร**

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าส่วนประกอบของวัคซีนหรือภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นสามารถผ่านออกมาทางน้ำนมมารดาหรือไม่

วัคซีน **การ์ดาลิส** อาจให้ได้ระหว่างให้นมบุตร

ในการศึกษาทางคลินิก phase III มีการฉีดวัคซีน **การ์ดาลิส** หรือยาหลอกในสตรีให้นมบุตรจำนวน 1,133 คน ใน การศึกษานี้อัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ในมารดาและบุตรที่ได้รับนมเทียบเท่ากันระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและ

ยาหลอก ทั้งยังพบว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้พอๆ กันหากเทียบระหว่างสตรีระหว่างให้นมบุตรเทียบกับ สตรีที่ไม่ได้ให้นมบุตร

### **การใช้ยาในเด็ก**

ยังไม่มีผลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ**การ์ดาสิล**ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี

### **การใช้ยาในผู้สูงอายุ**

ยังไม่มีผลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ**การ์ดาสิล**ในผู้ใหญ่อายุมากกว่า 45 ปี

### **การใช้ยาในกลุ่มประชากรเฉพาะ**

ยังไม่มีผลการประเมินอย่างสมบูรณ์ในด้านความปลอดภัย, การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และประสิทธิภาพของ**การ์ดาสิล**ในผู้ ติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง

### **ปฏิกริยาต่อกันของยา**

#### *การใช้ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น*

จากการศึกษาทางคลินิก พบว่าสามารถให้**การ์ดาสิล** (โดยการฉีดคนละบริเวณ) ร่วมกับ HBVAXPRO™ [วัคซีน ป้องกันตับอักเสบนชนิดบีชนิดรีคอมบิแนนท์], 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)]

#### *การใช้ร่วมกับยาทั่วไป*

ในการศึกษาทางคลินิกในเด็กหญิงและสตรี (อายุ 16-26 ปี) พบว่าร้อยละ 11.9, 9.5, 6.9, และ 4.3 ของอาสาสมัคร มีการใช้ยาแก้ปวด, ยาต้านการอักเสบ, ยาปฏิชีวนะและวิตามิน ตามลำดับ และจากการศึกษาทางคลินิกในสตรี (อายุ 24-45 ปี) พบว่าร้อยละ 30.6, 20.2, 11.6, และ 7.5 ของอาสาสมัคร มีการใช้ยาแก้ปวด, ยาต้านการอักเสบ, ยาปฏิชีวนะและวิตามิน ตามลำดับ ในทางกลับกันของการศึกษาทางคลินิกในเด็กชายและผู้ชาย (อายุ 16-26 ปี) พบว่าร้อยละ 10.3, 7.8, 6.8, 3.4 และ 2.6 ของอาสาสมัคร มีการใช้ยาแก้ปวด, ยาต้านการอักเสบ, ยาปฏิชีวนะ, ยา แก่แพ้และวิตามิน ตามลำดับ พบว่ายาที่ใช้เหล่านี้ไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพ, การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ตลอดจน ความปลอดภัยของวัคซีน

#### *การใช้ร่วมกับฮอร์โมนคุมกำเนิด*

จากการศึกษาทางคลินิก ร้อยละ 50.2 ของสตรีอายุ 16-45 ปี ที่ได้รับ**การ์ดาสิล** มีการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิด พบว่า การใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดไม่มีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การ์ดาสิล**

#### *การใช้ร่วมกับสเตียรอยด์*

จากการศึกษาทางคลินิกในเด็กหญิงและสตรี (อายุ 16-26 ปี) ร้อยละ 1.7 (จำนวน 158 ราย), 0.6 (จำนวน 56 ราย) และ 1.0 (จำนวน 89 ราย) มีการใช้ยากดภูมิต้านทานในรูปแบบของการสูดดม, ไข่เฉพาะที่ทางผิวหนัง และการฉีด ตามลำดับ ในการศึกษาทางคลินิกในสตรี (อายุ 24-45 ปี) ร้อยละ 1.4 (จำนวน 27 ราย) มีการใช้คอร์ติโคส

เตียรอยด์ที่ให้เข้ากระแสโลหิตทั่วร่างกาย ในการศึกษาทางคลินิกในเด็กชายและผู้ชาย (อายุ 16-26 ปี) ร้อยละ 1 (จำนวน 21 ราย) ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ให้เข้ากระแสโลหิตทั่วร่างกาย คอร์ติโคสเตียรอยด์สำหรับอาสาสมัครทั้งหมดจะให้อายุในช่วงเวลาใกล้เคียงกับการให้**การดาสิล** พบว่าการให้ยาดังกล่าวไม่มีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ**การดาสิล** อาสาสมัครจำนวนน้อยในการศึกษานี้มีการใช้สเตียรอยด์ตลอดจนขนาดของยาที่ใช้ก็มีขนาดต่ำ

*การให้ร่วมกับยากดภูมิต้านทานที่ให้เข้ากระแสโลหิตทั่วร่างกาย*

ยังไม่มีข้อมูลการให้**การดาสิล**ร่วมกับยากดภูมิต้านทานชนิดความแรงสูง ผู้ที่ได้รับยากดภูมิต้านทาน (สเตียรอยด์ที่ให้เข้ากระแสโลหิตทั่วร่างกาย, เคมีบำบัดต่างๆ) อาจทำให้มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่เต็มที่ (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง ข้อควรระวังทั่วไป**)

## อาการอันไม่พึงประสงค์

*การศึกษาทางคลินิก*

จากการศึกษาทางคลินิก 7 การศึกษา (เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก 6 การศึกษา) อาสาสมัครได้รับการ**ดาสิล**หรือยาหลอกในวันลงทะเบียนเข้าศึกษาและ 2 กับ 6 เดือนต่อมา พบว่า**การดาสิล**มีความปลอดภัยในระดับที่น่าพอใจเมื่อเทียบกับยาหลอก (ซึ่งประกอบด้วยสารที่มีลูมินัมหรือไม่มีลูมินัมเป็นส่วนประกอบ) อาสาสมัครจำนวนน้อย (ร้อยละ 0.2) ขอหยุดยาเนื่องจากมีอาการอันไม่พึงประสงค์ ในการศึกษาทางคลินิกเกือบทั้งหมดยกเว้น 1 การศึกษา ความปลอดภัยจากการได้รับวัคซีนได้รับการประเมินโดยใช้ใบรายงานผลการได้รับวัคซีน (Vaccination report card : VRC) เป็นเวลา 14 วันหลังการฉีด**การดาสิล**หรือยาหลอก อาสาสมัครที่ได้รับการตรวจประเมินโดยใช้ VRC ดังกล่าวเป็นจำนวน 10,088 ราย (เด็กหญิงและสตรีอายุ 9-45 ปี จำนวน 6,995 ราย และเด็กชายและชายอายุ 9-26 ปี จำนวน 3,093 ราย) ที่ได้รับการ**ดาสิล**เทียบกับ 7,995 รายที่ได้รับยาหลอก

อาการอันไม่พึงประสงค์จากวัคซีนที่พบมากกว่าร้อยละ 1.0 ขึ้นไปและพบมากกว่ากลุ่มยาหลอก มีดังต่อไปนี้โดยแบ่งตามอุบัติการณ์และระบบอวัยวะของร่างกาย

แบ่งตามอุบัติการณ์ดังต่อไปนี้ :

พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ) ; พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ,  $< 1/10$ ) ; พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ,  $< 1/100$ ) ; พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ,  $< 1/1,000$ ) ; พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ )

*อาการข้างเคียงทางคลินิกที่เกิดจากวัคซีนในเด็กหญิงและสตรีอายุ 9-45 ปี*

ระบบประสาทผิดปกติ

พบบ่อยมาก: *ปวดศีรษะ*

พบบ่อย: *มึนงง*

ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ

พบบ่อย: *คลื่นไส้*

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อย: *ปวดตามแขนขา*

อาการผื่นปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีด

พบบ่อยมาก: *อาการไข้*

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดวัคซีนที่มีอุบัติการณ์สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ*คาร์ดาสิล*เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่มี amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant เป็นส่วนประกอบหรือกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ: พบบ่อยมากได้แก่ *รอยแดงบริเวณที่ฉีด (erythema), ปวด และบวม* พบบ่อยได้แก่ *คันและห่อเลือด*

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดส่วนใหญ่มีอาการค่อนข้างน้อยถึงปานกลาง

นอกจากนั้น ยังพบมีการหดตัวของหลอดลม (bronchospasm) ซึ่งเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง แต่พบน้อย

*อาการข้างเคียงทางคลินิกที่เกิดจากวัคซีนในเด็กชายและผู้ชายอายุ 9-26 ปี*

ระบบประสาทผิดปกติ

พบบ่อย: *ปวดศีรษะ*

อาการผื่นปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีด

พบบ่อย: *อาการไข้*

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดวัคซีนที่มีอุบัติการณ์สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ*คาร์ดาสิล*เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่มี amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant เป็นส่วนประกอบหรือกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ: พบบ่อยมากได้แก่ *รอยแดงบริเวณที่ฉีด (erythema), ปวด และบวม*

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดวัคซีนที่มีอุบัติการณ์สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ*คาร์ดาสิล*เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่มี amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant เป็นส่วนประกอบ: พบบ่อยได้แก่ *ห่อเลือด*

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดส่วนใหญ่มีอาการค่อนข้างน้อยถึงปานกลาง

*การให้ร่วมกับวัคซีนอื่นๆ*

มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความปลอดภัยของ*คาร์ดาสิล*เมื่อให้ร่วมกับวัคซีนอื่นๆ

อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่สังเกตได้จากการให้ร่วมกับวัคซีนป้องกันตับอักเสบบี B ชนิดรีคอมบิแนนท์ มีอัตราการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ใกล้เคียงกับการให้*คาร์ดาสิล*อย่างเดียว

พบอาการปวดศีรษะและบวมบริเวณที่ฉีดเพิ่มขึ้นเมื่อให้*คาร์ดาสิล*ร่วมกับวัคซีนป้องกันคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน (acellular, component) และวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดทำให้อ่อนกำลัง (adsorbed, reduced antigen(s) content)



พบอาการบวมบริเวณที่ฉีดเพิ่มขึ้นเมื่อให้**การ์ดาสิล**ร่วมกับ Meningococcal (Groups A, C, Y และ W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine และ Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid และ Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเมื่อให้ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่นๆ เหล่านี้ส่วนใหญ่มีความรุนแรงค่อนข้างน้อยถึงปานกลาง

รายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

อาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้ได้รับรายงานเข้ามาภายหลังจากที่**การ์ดาสิล**ได้รับอนุมัติทะเบียนแล้ว เนื่องจากอาการอื่นไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้รับจากการรายงานโดยสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวนที่แน่นอน จึงไม่สามารถประเมินได้อย่างน่าเชื่อถือถึงความถี่ของอาการอื่นไม่พึงประสงค์ หรือความสัมพันธ์กับการได้รับวัคซีน

การติดเชื้อ: เซลล์อักเสบ (cellulitis)

ความผิดปกติของระบบเลือดและต่อมน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic system): idiopathic thrombocytopenic purpura, ต่อมน้ำเหลืองผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบประสาท: acute disseminated encephalomyelitis อาการมึนงง Guillain-Barré syndrome ปวดศีรษะ เป็นลมบางครั้งมีอาการของ tonic-clonic movements ร่วมด้วย

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ อาเจียน

ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อ: ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ

ความผิดปกติโดยทั่วไปและตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน: อ่อนเพลีย สั่น เมื่อยล้า รู้สึกไม่สบายตัว มีตุ่มบริเวณที่ฉีด

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reaction) รวมทั้งภาวะการแพ้อย่างรุนแรง (Anaphylactic/anaphylactoid reactions) หลอดลมหดเกร็ง ลมพิษ (Urticaria)

### **การใช้ยาเกินขนาด**

มีรายงานการได้รับ**การ์ดาสิล** ขนาดมากกว่าที่แนะนำ โดยทั่วไปพบว่าเมื่ออัตราการเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์เทียบเคียงเท่ากับกลุ่มที่ได้ขนาดมาตรฐาน

### **การเก็บรักษา**

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

ควรบริหาร**การ์ดาสิล**ทันทีหลังจากนำออกจากตู้เย็น

**การ์ดาสิล**สามารถอยู่นอกตู้เย็น (ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส/ 77 องศาฟาเรนไฮต์หรือต่ำกว่า) ได้ทั้งหมดไม่เกิน 72 ชั่วโมง

## เภสัชวิทยาคลินิก

### *กลไกการออกฤทธิ์*

**การดามัล**ประกอบด้วย L1 VLPs ซึ่งโปรตีนนี้คล้ายคลึงกับไวรัสชนิด wild-type เพราะว่ามีอนุภาคที่เลียนแบบไวรัส (virus-like particle) นี้ไม่มีสายพันธุกรรมดีเอ็นเอของไวรัส จึงไม่สามารถทำให้เซลล์ติดเชื้อหรือสืบพันธุ์ได้

ในการศึกษาก่อนคลินิก การเหนี่ยวนำให้เกิด antibody ต่อเชื้อไวรัสแปปิโลมาด้วยวัคซีน L1 VLP ทำให้เกิดการป้องกันต่อการติดเชื้อได้ การให้ซีรัมของสัตว์ที่ได้รับการฉีดวัคซีนไปยังสัตว์ที่ไม่ได้รับ พบว่าการป้องกันการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแปปิโลมาสามารถถ่ายโอนไปยังสัตว์ที่ไม่ได้รับวัคซีนได้ ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของวัคซีน L1 VLP สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ humoral immune

### *การศึกษาทางคลินิก*

#### *ประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี*

**การดามัล**มีประสิทธิภาพสูงในการลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูก, มะเร็งปากช่องคลอดและมะเร็งช่องคลอด; CIN (ไม่ว่าระดับใดก็ตาม); AIS; non-invasive cervical cancer (CIN 3 และ AIS); และ external genital lesions ซึ่งรวมถึง หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (condyloma acuminata), VIN (ไม่ว่าระดับใดก็ตาม) และ VaIN (ไม่ว่าระดับใดก็ตาม) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 จากข้อมูล pre-specified analysis ของ lesion ซึ่งเริ่มนับที่ 30 วันหลังได้รับวัคซีนเข็มแรก พบว่าวัคซีนได้มีประสิทธิภาพแล้วในระหว่างการได้รับวัคซีน 3 เข็มตามแบบแผน

การวิเคราะห์ primary analyses ของประสิทธิภาพต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ได้ทำการศึกษาใน per-protocol efficacy (PPE) population ในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็มภายใน 1 ปีของการเข้าร่วมโครงการ ซึ่งไม่มีความเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษา และไม่เคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่จะทำการศึกษาก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรกไปจนถึง 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (เดือนที่ 7) เริ่มประเมินประสิทธิภาพหลังจากเดือนที่ 7 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การวิเคราะห์ประสิทธิผลของการคัดกรองใน PPE Population ของเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี

Population	การคัดกรอง		Placebo		% ประสิทธิภาพ (95% CI)
	n	Number of Cases	n	Number of Cases	
<b>HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS</b>					
Protocol 005*	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Protocol 007	231	0	230	1	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,201	0	2,222	36	100.0 (89.2, 100.0)
FUTURE II	5,306	2**	5,262	63	96.9 (88.2, 99.6)
Combined Protocols***	8,493	2**	8,464	112	98.2 (93.5, 99.8)
<b>HPV 16-related CIN 2/3 or AIS</b>					
Combined Protocols***	7,402	2	7,205	93	97.9 (92.3, 99.8)
<b>HPV 18-related CIN 2/3 or AIS</b>					
Combined Protocols***	7,382	0	7,316	29	100.0 (86.6, 100.0)
<b>HPV 16- or 18-related VIN 2/3</b>					
Protocol 007	231	0	230	0	Not calculated
FUTURE I	2,219	0	2,239	6	100.0 (14.4, 100.0)
FUTURE II	5,322	0	5,275	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Combined Protocols***	7,772	0	7,744	10	100.0 (55.5, 100.0)
<b>HPV 16- or 18-related VaIN 2/3</b>					
Protocol 007	231	0	230	0	Not calculated
FUTURE I	2,219	0	2,239	5	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE II	5,322	0	5,275	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Combined Protocols***	7,772	0	7,744	9	100.0 (49.5, 100.0)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS</b>					
Protocol 007	235	0	233	3	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,241	0	2,258	77	100.0 (95.1, 100.0)
FUTURE II	5,388	9	5,374	145	93.8 (88.0, 97.2)
Combined Protocols***	7,864	9	7,865	225	96.0 (92.3, 98.2)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Lesions (Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer )</b>					
Protocol 007	235	0	233	3	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,261	0	2,279	74	100.0 (94.9, 100.0)
FUTURE II	5,404	2	5,390	150	98.7 (95.2, 99.8)

Combined Protocols***	7,900	2	7,902	227	99.1 (96.8, 99.9)
<b>HPV 6- or 11-related Genital Warts</b>					
Combined Protocols***	6,932	2	6,856	189	99.0 (96.2, 99.9)

\*ประเมินเฉพาะ HPV 16 L1 VLP ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน**การดาสิล**

\*\*พบ CIN 3 จำนวน 2 cases ในกลุ่มที่ได้รับการ**การดาสิล** รายแรกตรวจพบ HPV 16 และ 52 อาสาสมัครรายนี้พบการติดเชื้ออย่างเรื้อรังของ HPV 52 จำนวน 8 ใน 11 specimens (พบการติดเชื้อ ณ วันแรก, และเดือนที่ 32.5 และ 33.6) รวมถึงเนื้อเยื่อที่ตัดระหว่าง LEEP (Loop Electro-excision Procedure) พบ HPV 16 จำนวน 1 ใน 11 specimens ณ เดือนที่ 32.5 ไม่พบ HPV 16 ในเนื้อเยื่อที่ตัดระหว่าง LEEP ในรายที่สอง พบ HPV 16, HPV 51, และ HPV 56 อาสาสมัครรายนี้พบการติดเชื้อ HPV 51 (ตรวจพบการติดเชื้อโดย PCR ณ วันแรก) จำนวน 2 ใน 9 specimens พบ HPV 56 (ในเนื้อเยื่อที่ตัดระหว่าง LEEP) จำนวน 3 ใน 9 specimens ณ เดือนที่ 52 พบ HPV 16 จำนวน 1 ใน 9 specimens ของการทำ biopsy ณ เดือนที่ 51 จากการที่ cases เหล่านี้เป็นการติดเชื้อแบบผสม โดยเชื้อที่โดดเด่นเป็น HPV สายพันธุ์ที่ไม่ได้เป็นองค์ประกอบของวัคซีน จึงมีความน่าจะเป็นที่ HPV สายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนไม่ได้เป็นสาเหตุ เมื่ออาศัยการประเมินนี้ จะสามารถสรุปได้ว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพ 100% ต่อ CIN 2/3 หรือ AIS ที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 16/18

\*\*\*การวิเคราะห์ห้วงของการศึกษาเหล่านี้ได้มีการวางแผนล่วงหน้าและใช้หลักเกณฑ์ในการเข้าร่วมการศึกษาแบบเดียวกัน

n = จำนวนผู้ที่ได้รับการติดตามอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากเดือนที่ 7

CI = Confidence Interval

Note 1: Point estimates และ confidence intervals ได้รับการปรับสำหรับ person-time of follow-up

Note 2: P-values ได้รับการคำนวณเพื่อการทดสอบ pre-specified primary hypothesis ทุกค่าของ p-values มีค่า <0.001 ซึ่งเป็นการสนับสนุนข้อสรุปดังต่อไปนี้: ประสิทธิภาพต่อ CIN 2/3 ที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 16/18 >0% (FUTURE II); ประสิทธิภาพต่อ CIN 2/3 ที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 16/18 >25% (Combined Protocols); ประสิทธิภาพต่อ CIN ที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18 >20% (FUTURE I); และ ประสิทธิภาพต่อ external genital lesions (EGL) ที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18 >20% (FUTURE I)

ในการศึกษาส่วนขยายระยะยาวของ FUTURE II มีการติดตามผลในสตรีอายุ 16-23 ปี จำนวน 2,536 ราย ที่ได้รับการฉีด**การดาสิล**ในการศึกษาหลัก ใน PPE population ไม่พบโรคของ HPV (HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18 ที่สัมพันธ์กับ high grade CIN) จากการติดตามจนถึงประมาณ 14 ปี (ค่ามัธยฐานของการติดตามคือ 11.9 ปี) ใน การศึกษานี้ นัยสำคัญของระยะเวลาในการป้องกันคือประมาณ 12 ปี

### ประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี

การศึกษาทางคลินิกในเด็กชายและผู้ชาย ได้ทำการประเมินประสิทธิภาพโดยใช้ endpoints ดังนี้: external genital warts; penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grade 1/2/3 หรือ penile/perineal/perianal cancer; และ persistent infection High grade PIN มีความสัมพันธ์กับ penile/perineal/perianal cancer บางชนิด persistent infection บ่งบอกถึงโรคทางคลินิก

การวิเคราะห์ primary analyses ของประสิทธิภาพ ได้ทำการศึกษาใน PPE population ในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็มภายใน 1 ปีของการเข้าร่วมโครงการ ซึ่งไม่มีความเบี่ยงเบนมากนักจากแผนการศึกษาและไม่เคยได้รับเชื้อ

(PCR negative และ seronegative) HPV สายพันธุ์ที่จะทำการศึกษา (สายพันธุ์ 6, 11, 16, และ 18) ก่อนที่จะได้รับวัคซีนเข็มแรกไปจนถึง 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (เดือนที่ 7) เริ่มประเมินประสิทธิภาพหลังจากเดือนที่ 7

**การดาสิล**มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของ external genital lesions (Condyloma และ PIN grade 1/2/3) และ persistent infection ที่สัมพันธ์กับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ในผู้ที่มี PCR negative และ seronegative ที่เริ่มต้น (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการดาสิลใน PPE Population ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี สำหรับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน**

Endpoint	การดาสิล		AAHS Control		% ประสิทธิภาพ (95% CI)
	N	Number of Cases	N	Number of Cases	
<b>External Genital Lesions HPV 6-, 11-, 16-, or 18- related</b>					
External Genital Lesions	1,394	3	1,404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condyloma	1,394	3	1,404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1,394	0	1,404	4	100.0 (<0.0, 100.0)
<b>Persistent Infection</b>					
HPV 6, 11, 16, or 18-related	1,390	21	1,402	140	85.5 (77.0, 91.3)
HPV 6-related	1,238	5	1,242	50	90.1 (75.3, 96.9)
HPV 11-related	1,238	1	1,242	18	94.4 (64.7, 99.9)
HPV 16-related	1,288	13	1,268	61	79.3 (61.9, 89.6)
HPV 18-related	1,327	2	1,350	33	93.9 (76.3, 99.3)

N = จำนวนผู้ที่ได้รับการติดตามอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากเดือนที่ 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*ประสิทธิภาพการป้องกันมะเร็งทวารหนักที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี ในการศึกษาวิจัย MSM*

การศึกษาย่อยของ Protocol 020 ได้ประเมินถึงประสิทธิภาพของ**การดาสิล**ในการป้องกันโรคทางทวารหนัก (ภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็งและมะเร็งทวารหนัก) ในประชากร MSM 598 คน การศึกษาย่อยนี้ จำนวน cases ของการเกิด AIN 2/3 เป็น endpoint ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งทวารหนักที่เกี่ยวกับเชื้อ HPV การวิเคราะห์ประสิทธิภาพเริ่มแรกได้ทำการประเมินในประชากรของการศึกษา Protocol 020 แบบ PPE

การดาสิลมีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็งระดับที่ 1 (ทั้งชนิด condyloma และ non-acuminate), ระดับที่ 2 และระดับที่ 3 ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีน HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ในเด็กชายและผู้ชายที่มี PCR negative และ seronegative ที่เริ่มต้น (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการดาสิลสำหรับมะเร็งทวารหนักใน PPE Population ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี ของการศึกษาย่อย MSM สำหรับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน

HPV 6, 11, 16, or 18-related Endpoint	การดาสิล		AAHS Control		% ประสิทธิภาพ (95% CI)
	N	Number of Cases	N	Number of Cases	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)

N = จำนวนผู้ที่ได้รับการติดตามอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากเดือนที่ 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงระยะเวลาในการป้องกันมะเร็งทวารหนัก ในการศึกษาส่วนขยายระยะยาวของ Protocol 020 มีการติดตามผลในผู้ชายอายุ 16-26 ปี จำนวน 917 ราย ที่ได้รับการฉีดการดาสิลในการศึกษาหลัก ใน PPE population ไม่พบหูดหงอนไก่ที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 6/11, รอยโรคที่อวัยวะสืบพันธุ์บริเวณภายนอกที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18 หรือ high grade AIN ที่สัมพันธ์กับ HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18 ใน MSM จากการติดตามผลเป็นระยะเวลา 11.5 ปี (ค่ามัธยฐานของการติดตามคือ 9.5 ปี)

ประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ในสตรีอายุ 24-45 ปี

ยังไม่มีผลการระบุถึงระดับ anti-HPV ที่ต่ำที่สุดที่สามารถป้องกันการติดเชื้อและโรคที่เกิดจาก HPV การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนในผู้ที่อายุมากก็มักจะต่ำกว่าผู้ที่อายุน้อย ดังนั้น เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของการดาสิลในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก, มะเร็งปากช่องคลอดและมะเร็งช่องคลอดและโรคที่เกิดจากเชื้อสายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนในผู้ที่ได้รับวัคซีนที่มีอายุจนถึง 45 ปี จึงได้มีโครงการศึกษาถึงประสิทธิภาพ FUTURE III

การดาสิลมีประสิทธิภาพสูงในการลดอุบัติการณ์ของ persistent infection; CIN (ไม่ว่าระดับใด); และ external genital lesion (EGL) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 การดาสิลยังมีประสิทธิภาพสูงในการลดอุบัติการณ์ของการพบผลการตรวจ pap test เป็น ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) ที่เป็นบวกต่อ high-risk HPV ที่สัมพันธ์กับ HPV 16/18 การวิเคราะห์ primary analyses ของประสิทธิภาพต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ได้ทำการศึกษาใน PPE population เริ่มประเมินประสิทธิภาพหลังจากเดือนที่ 7 (ตารางที่ 4)

จากการศึกษาประสิทธิภพนี้ อนุมานได้ว่าการฉีดวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก, มะเร็งปากช่องคลอดและมะเร็งช่องคลอดและโรคที่เกิดจากเชื้อสายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนในผู้ที่ได้รับวัคซีนที่มีอายุจนถึง 45 ปี

**ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ประสิทธิภพของการฉีดวัคซีนใน PPE Population ของสตรีอายุ 24-45 ปี**

Endpoint	การฉีดวัคซีน		Placebo		% ประสิทธิภาพ (95% CI)
	n	Number of Cases	n	Number of Cases	
HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), Persistent Infection, or EGL	1,601	10*	1,599	86	88.7 (78.1, 94.8)
HPV 16- or 18-related CIN (any grade), Persistent Infection, or EGL	1,587	8	1,571	51	84.7 (67.5, 93.7)
HPV 6- or 11-related CIN (any grade), Persistent Infection, or EGL	1,316	2	1,316	38	94.8 (79.9, 99.4)
HPV 16/18-related Pap Diagnosis of ASC-US Positive for High-risk HPV	1,565	1	1,557	27	96.3 (77.7, 99.9)

\*พบ CIN 2 จำนวน 1 case (พิสูจน์ได้ว่าเป็น HPV 16 and HPV 51) ใน PPE group พบ HPV 16 และ 51 positive ใน CIN 2 ของการทำ biopsy ณ เดือนที่ 18 ที่เหลืออีก 9 cases ใน PPE group เป็น persistent infection

CI = Confidence Interval

ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

ในการศึกษาส่วนขยายระยะยาวของ FUTURE III มีการติดตามผลในสตรีอายุ 24-45 ปี จำนวน 685 ราย ที่ได้รับการฉีดวัคซีนในการศึกษาหลัก ใน PPE population ไม่พบโรคของ HPV (CIN ไม่ว่าจะระดับใดและหูดหงอนไก่ที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์ 6/11/16/18) จากการติดตามผลเป็นระยะเวลา 10.1 ปี (ค่ามัธยฐานของการติดตามคือ 8.7 ปี)

#### ผลกระทบต่อประชากรเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี

ประสิทธิผลของการฉีดวัคซีนในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ที่สัมพันธ์กับโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี โดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่

การศึกษาทางคลินิกได้รวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเด็กหญิงและสตรีโดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่ และมีการวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อประเมินถึงผลกระทบของการฉีดวัคซีนต่อโรคของปากมดลูกและอวัยวะสืบพันธุ์ที่สัมพันธ์กับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ในเด็กหญิงและสตรีเหล่านี้ การวิเคราะห์จะรวมถึงเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในเด็กหญิงและสตรีโดยไม่คำนึงถึง PCR status และ serostatus ที่จุดเริ่มต้น ซึ่งจะรวมถึงการติดเชื้อ HPV ที่พบตั้งแต่แรกของการฉีดวัคซีนและการติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลังจากเริ่มฉีดวัคซีน

ผลกระทบของการฉีดวัคซีนในเด็กหญิงและสตรีโดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5 โดยเริ่มประเมินที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 1 ประสิทธิภาพในการป้องกันจะพิจารณาจากประสิทธิภพของวัคซีนในเด็กหญิงและสตรีที่ไม่เคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่วัคซีนครอบคลุมได้ ณ วันแรก (PCR negative และ seronegative) ผลกระทบของวัคซีนในเด็กหญิงและสตรีซึ่งมีการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ในวัคซีน และผลกระทบของวัคซีนในเด็กหญิงและสตรีโดยไม่คำนึงถึง vaccine HPV PCR status และ serostatus ที่จุดเริ่มต้น ก็ได้แสดงไว้ด้วย ส่วนใหญ่ของ CIN และ genital warts, VIN และ VaIN ที่สัมพันธ์กับเชื้อ

HPV ที่เป็นองค์ประกอบในวัคซีนที่พบในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน เกิดขึ้นเป็นผลเนื่องมาจากการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ดังกล่าวที่พบตั้งแต่วันแรก

ไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดถึงการป้องกันโรคที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV ในเด็กหญิงและสตรีที่ PCR positive ที่จุดเริ่มต้น โดยไม่คำนึงถึง serostatus

**ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพของการ์ดาซิลในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ที่สัมพันธ์กับโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ ในเด็กหญิงและสตรีอายุ 16-26 ปี โดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่อยู่ในวัคซีนหรือไม่**

Endpoint	การวิเคราะห์	GARDASIL or HPV 16 L1 VLP Vaccine		AAHS Control		% การลดลง (95% CI)
		N	Cases	N	Cases	
HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS	Prophylactic Efficacy*	9346	4	9407	155	97.4 (93.3, 99.3)
	HPV 16 and/or HPV 18 Positive at Day 1	2870	142	2898	148**	--***
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to HPV 16 or 18†	9836	146	9904	303	51.8 (41.1, 60.7)‡
HPV 16- or 18-related VIN 2/3 or VaIN 2/3	Prophylactic Efficacy*	8642	1	8673	34	97.0 (82.4, 99.9)
	HPV 16 and/or HPV 18 Positive at Day 1	1880	8	1876	4	--***
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to HPV 16 or 18†	8955	9	8968	38	76.3 (50.0, 89.9)‡
HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS	Prophylactic Efficacy*	8630	16	8680	309	94.8 (91.5, 97.1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1	2466	186#	2437	213#	--***
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types†	8819	202	8854	522	61.5 (54.6, 67.4)‡
HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts	Prophylactic Efficacy*	8761	10	8792	252	96.0 (92.6, 98.1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1	2501	51§	2475	55§	--***
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types†	8955	61	8968	307	80.3 (73.9, 85.3)‡
HPV 6- or 11-related Genital Warts	Prophylactic Efficacy*	7769	9	7792	246	96.4 (93.0, 98.4)
	HPV 6 and/or HPV 11 Positive at Day 1	1186	51	1176	54	--***
	Girls and Women Regardless of	8955	60	8968	300	80.1 (73.7, 85.2)‡



	Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types†					
--	-------------------------------------------------	--	--	--	--	--

\*รวมผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 ครั้งและไม่เคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ/หรือ 18 ณ วันแรก (PCR negative และ seronegative) เริ่มนับรายงานที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 1

\*\*ในจำนวน 148 CIN 2/3 cases ที่สัมพันธ์กับสายพันธุ์ 16/18 ที่อยู่ในกลุ่ม AAHS control, สตรี 2 รายไม่มีผล serology หรือ PCR ณ วันแรก

\*\*\*ไม่ได้คาดหวังถึงประสิทธิภาพเนื่องจากการดาสิลไม่ได้ป้องกันโรคจาก HPV สายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนในผู้ที่เคยได้รับเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์

†รวมทั้งหมดของผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 ครั้ง (โดยไม่คำนึงถึงสถานะการติดเชื้อ HPV เมื่อแรกเริ่ม) เริ่มนับรายงานที่ 1 เดือนหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 1

‡เปอร์เซ็นต์การลดรวมถึงประสิทธิภาพในการป้องกันของการดาสิลและผลกระทบของการดาสิลต่อการติดเชื้อที่พบตั้งแต่เริ่มฉีดวัคซีน

#รวมสตรี 2 รายในกลุ่ม AAHS control ที่ไม่มีผล serology/PCR ณ วันแรก

§รวมสตรี 1 รายที่ไม่มีผล serology/PCR ณ วันแรก

CI = ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval), N = จำนวนของผู้ที่เข้ารับการติดตามผลอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากวันแรก

หมายเหตุ 1: CIN 2/3 หรือ AIS composite endpoint ที่สัมพันธ์กับสายพันธุ์ 16 และ 18 รวมข้อมูลจากการศึกษาที่ 1, 2, 3 และ 4 ในขณะที่ endpoint อื่นๆ รวมข้อมูลจากการศึกษาที่ 2, 3 และ 4 เท่านั้น

หมายเหตุ 2: Positive status ณ วันแรก แสดงถึง PCR positive และ/หรือ seropositive ต่อสายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ณ วันแรก

หมายเหตุ 3: ตารางที่ 5 ไม่รวมโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ไม่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

### ผลกระทบต่อประชากรเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี

ประสิทธิผลของการดาสิลในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ที่สัมพันธ์กับโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี โดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่

การศึกษาทางคลินิกในเด็กชายและผู้ชายซึ่งรวมเด็กชายและผู้ชายโดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่และจากการวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อประเมินผลกระทบของการดาสิลต่อโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ที่สัมพันธ์กับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ในเด็กชายและผู้ชายเหล่านี้ การวิเคราะห์จะรวมถึงเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในเด็กชายและผู้ชายโดยไม่คำนึงถึง PCR status และ serostatus ที่จุดเริ่มต้น ซึ่งรวมทั้งการติดเชื้อ HPV ที่พบตั้งแต่แรกของการฉีดวัคซีนและการติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลังจากเริ่มฉีดวัคซีน

ผลกระทบของการดาสิลในเด็กชายและผู้ชายโดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 6 โดยผลกระทบจะถูกประเมินตั้งแต่วันแรก ประสิทธิภาพในการป้องกันแสดงถึงประสิทธิภาพของวัคซีนในเด็กชายและผู้ชายที่ไม่เคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ทำการศึกษา ณ วันแรก (PCR negative และ seronegative) ผลกระทบของวัคซีนในเด็กชายและผู้ชายที่ติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ในวัคซีนและผลกระทบของวัคซีนในเด็กชายและผู้ชายโดยไม่คำนึงถึง PCR status และ serostatus ต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ในวัคซีนที่จุดเริ่มต้น ก็ได้แสดงไว้ด้วย ส่วนใหญ่ของโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ที่สัมพันธ์กับเชื้อ HPV ที่เป็นองค์ประกอบ

ในวัคซีนที่พบในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน เกิดขึ้นอันเป็นผลเนื่องมาจากการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ดังกล่าวซึ่งพบตั้งแต่วันแรก

ไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดถึงการป้องกันโรคที่มีสาเหตุจากเชื้อ HPV ในเด็กชายและผู้ชายที่ PCR positive ที่จุดเริ่มต้น โดยไม่คำนึงถึง serostatus

**ตารางที่ 6 ประสิทธิภาพของการตัดสินใจในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 หรือ 18 ที่สัมพันธ์กับโรคของอวัยวะสืบพันธุ์ ในเด็กชายและผู้ชายอายุ 16-26 ปี โดยไม่คำนึงว่ากำลังมีเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีอยู่ในวัคซีนหรือไม่**

Endpoint	การวิเคราะห์	การตัดสินใจ		AAHS Control		% การลดลง (95% CI)
		N	Cases	N	Cases	
External Genital Lesions	Prophylactic Efficacy*	1775	13	1770	52	75.5 (54.3, 87.7)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1	460	14	453	25	--**
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types***	1943	27	1937	77	65.5 (45.8, 78.6) <sup>†</sup>
Condyloma	Prophylactic Efficacy*	1775	10	1770	48	79.6 (59.1, 90.8)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1	460	14	453	24	--**
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types***	1943	24	1937	72	67.2 (47.3, 80.3) <sup>†</sup>
PIN 1/2/3	Prophylactic Efficacy*	1775	4	1770	4	1.2 (-430.5, 81.6)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1	460	2	453	1	--**
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types***	1943	6	1937	5	-19.2 (-393.8, 69.7) <sup>†</sup>

\*รวมทั้งหมดของผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 ครั้งและที่ ณ วันแรก ไม่พบเชื้อ HPV (ซึ่งได้แก่ seronegative และ PCR negative) สายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนที่ถูกวิเคราะห์ เริ่มนับรายงานตั้งแต่วันแรก

\*\*ไม่ได้คาดหวังถึงประสิทธิภาพเนื่องจากการ**คาร์ดาสิล**ไม่ได้ป้องกันโรคจาก HPV สายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนในผู้ที่เคยได้รับเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์

\*\*\*รวมทั้งหมดของผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 ครั้ง เริ่มนับรายงานตั้งแต่วันแรก

†เปอร์เซ็นต์การลดสำหรับการวิเคราะห์เหล่านี้ รวมถึงประสิทธิภาพในการป้องกันของ**การคาร์ดาสิล**และผลกระทบของ**การคาร์ดาสิล**ต่อการติดเชื้อที่พบตั้งแต่เริ่มฉีดวัคซีน

#### การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของ**การคาร์ดาสิล** ตามแผนการฉีด 2 เข็ม

จากการศึกษาทางคลินิกการศึกษาหนึ่ง แสดงให้เห็นว่า ณ เดือนที่ 7 การตอบสนองของภูมิคุ้มกันในเด็กหญิงที่มีอายุ 9-13 ปี (จำนวน 259 ราย) ที่ได้รับการ**คาร์ดาสิล**ตามแผนการฉีด 2 เข็ม (ที่ 0, 6 เดือน) นั้นไม่ได้ด้อยไปกว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในสตรีอายุ 16 ถึง 26 ปี (จำนวน 310 ราย) ที่ได้รับการ**คาร์ดาสิล**จำนวน 3 เข็ม (ที่ 0, 2, 6 เดือน)

ณ เดือนที่ 36 ของการติดตามผล พบว่าค่า GMT (Geometric Mean Titer) ที่พบในเด็กหญิงที่ได้รับการ**คาร์ดาสิล**ตามแผนการฉีด 2 เข็ม ไม่ได้ด้อยกว่า GMT ในสตรีที่ได้รับการ**คาร์ดาสิล** 3 เข็ม สำหรับ HPV ทั้ง 4 สายพันธุ์

จากการติดตามผลเป็นเวลานาน 10 ปี เพื่อตรวจหาระยะเวลาในการสร้างภูมิคุ้มกันหลังจากให้วัคซีนตามแผนการฉีด 2 เข็ม ณ เดือนที่ 120 ของการติดตาม พบว่า GMT ที่พบในเด็กหญิงที่ได้รับวัคซีนตามแผนการฉีด 2 เข็ม (จำนวน 35 ราย) ไม่ได้ด้อยกว่า GMT ในสตรีที่ได้รับวัคซีน 3 เข็ม (จำนวน 30 ราย) สำหรับ HPV ทั้ง 4 สายพันธุ์ ทั้งนี้ในกลุ่มของเด็กหญิงที่ได้รับวัคซีนตามแผนการฉีด 2 เข็ม มีอัตราการตรวจพบภูมิคุ้มกัน (seropositivity rates) อยู่ที่ มากกว่า 95% สำหรับเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, และ 16 ส่วนเชื้อ HPV สายพันธุ์ 18 อยู่ที่ มากกว่า 80% จากการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันโดยใช้วิธี cLIA (competitive Luminex immunoassays)

**คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยโปรดแจ้งแก่ผู้ป่วย บิดามารดาหรือผู้ปกครอง ดังนี้:**

- การฉีดวัคซีนไม่ได้เป็นการให้ละเลยถึงความจำเป็นของสตรีที่จะเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก สตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีน**การคาร์ดาสิล**แล้ว ควรจะเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกต่อไปตามมาตรฐานของการดูแล
- **การคาร์ดาสิล**ยังไม่ได้มีการแสดงถึงการป้องกันโรคอื่นเนื่องจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปิลโลมาสายพันธุ์ทั้งที่เป็นและไม่ได้เป็นองค์ประกอบของวัคซีนในผู้ที่เคยได้รับเชื้อสายพันธุ์นั้นมาแล้วผ่านการมีเพศสัมพันธ์
- เนื่องจากอาจเกิดอาการเป็นลมได้ภายหลังการฉีดวัคซีน บางครั้งเป็นเหตุให้หกล้มและได้รับอันตราย ดังนั้น ควรได้รับการสังเกตอย่างระมัดระวังประมาณ 15 นาทีหลังได้รับวัคซีน
- ข้อมูลของวัคซีน ผู้ป่วย บิดามารดาหรือผู้ปกครองควรได้รับทุกครั้งที่มีการฉีดวัคซีน
- ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับประโยชน์และความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการฉีดวัคซีน
- ไม่แนะนำให้ฉีด**การคาร์ดาสิล**ในสตรีมีครรภ์
- ความสำคัญของการได้รับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ครบ เว้นแต่ว่ามีข้อห้ามใช้
- รายงานอาการข้างเคียงแก่บุคลากรทางการแพทย์

### **ขนาดบรรจุ**

ขวดแก้วละ 0.5 มิลลิลิตร บรรจุกล่องละ 1, 10 ขวด

หลอดฉีดยาบรรจุวัคซีนขนาด 0.5 มิลลิลิตร พร้อมเข็มขนาด 1 นิ้ว บรรจุกล่องละ 1, 10 ชุด

**นำส่งโดย บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด**  
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

**วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสารกำกับยา** กรกฎาคม 2567