

**Public Assessment Report**  
**FORMENING**

**INFORMASI PRODUK**

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Nama obat               | : <b>Formening</b>  |
| Bentuk sediaan          | : Injeksi   |
| Zat aktif               | : Tiap dosis (0,5 mL) mengandung Meningococcal polysaccharide group A, C, Y, W <sub>135</sub>   |
| Kemasan                 | : Dus, 1 vial @ 200 mcg + 1 vial pelarut @ 0,5 ml   |
| Pemilik Ijin Edar       | : PT. Mersifarma Tirmaku Mercusana, Sukabumi  |
| Produsen                | : Yuxi Walvax, Co., Ltd., Yuxi, Yunnan, China   |
| Kategori Registrasi     | : Produk Biologi Baru   |
| Indikasi yang diajukan: | : <i>After vaccination, it can make the body to produce humoral immune response to prevent meningococcal disease caused by epidemic Nisseria meningitidis serogroups A, C, Y, dan W<sub>135</sub></i>   |
| Posologi yang diajukan  | : <i>1. The vaccine must be reconstituted by mixing the supplied diluents and shaken properly. Administer immediately once reconstituted.<br/>2. The vaccine should be administered subcutaneously in the outer aspect of the deltoid.<br/>3. Vaccinated once with dose of 0.5 ml per person. Vaccination should be completed before epidemic cerebrospinal meningitis epidemic season.</i> |

**PENGANTAR**

**FORMENING** merupakan vaksin meningitis polisakarida yang mengandung 4 serotype, yaitu serotype A, C, Y, dan W<sub>135</sub>. Mengingat **FORMENING** merupakan vaksin meningitis ACYW baru, maka sesuai pedoman evaluasi yang berlaku untuk vaksin (pedoman WHO), evaluasi aspek efikasi dan keamanan untuk vaksin **FORMENING** akan difokuskan pada data nonklinik dan data klinik lengkap, termasuk data klinik fase III dengan menggunakan pembandingan vaksin meningitis ACYW<sub>135</sub> atau pembandingan yang terdiri dari masing-masing komponen vaksin meningitis. Evaluasi aspek mutu dilakukan secara menyeluruh pada zat aktif dan obat jadi.

**ASPEK MUTU**

Vaksin Formening disediakan dalam bentuk serbuk injeksi, mengandung masing-masing 50 mg Meningococcal polysaccharide group A, C, Y, W<sub>135</sub> yang dikemas pada vial gelas tipe I. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas Sodium chloride, Lactose dan Water for injection. Vaksin Formening didaftarkan dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 vial @ 200 mcg + 1 vial pelarut @ 0,5 ml.

Bulk zat aktif diproduksi Yuxi Walvax, Co., Ltd., Yuxi, Yunnan, China. Pembuatan zat aktif telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan menghasilkan bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities.

Vaksin Formening merupakan vaksin beku kering berwarna putih yang dapat larut sepenuhnya setelah ditambahkan air steril untuk injeksi, jernih, cairan tidak berwarna muncul setelah rekonstitusi. Formulasi, pengisian dan liofilisasi vaksin dilakukan di Yuxi Walvax, Co., Ltd., Yuxi, Yunnan, China. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai dan mencakup tahapan yang sesuai untuk menghasilkan obat jadi. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan dan menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan dengan prosedur uji yang telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Diserahkan analisis bets yang menunjukkan bahwa obat jadi memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Studi stabilitas vaksin liofilisasi yang diserahkan telah mendukung shelf-life yang diajukan selama 2 tahun pada kondisi penyimpanan 2-8°C.

**Kesimpulan**

Dari aspek mutu, produk Formening dapat dipertimbangkan untuk diterima.

## ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

### Studi Non Klinik

Studi nonklinik yang diserahkan terdiri dari satu ringkasan studi toksisitas akut dan satu laporan lengkap studi toksisitas berulang.

### Studi Klinik

Studi klinik yang diserahkan terdiri dari satu laporan lengkap studi klinik fase I (Studi 2006L00053), satu laporan lengkap studi klinik fase III (Studi 2006L00053), dan satu laporan lengkap studi *lot-to-lot consistency*. Studi *lot-to-lot consistency* tidak dievaluasi karena parameter penilaiannya merupakan parameter penilaian mutu dan bukan merupakan parameter penilaian efikasi dan keamanan. Walaupun tidak ada data yang menunjukkan konsistensi lot secara imunogenisitas, namun konsistensi vaksin didasarkan pada hasil uji potensi vaksin **FORMENING** secara in-vitro dimana hasilnya memenuhi syarat dan konsisten untuk 3 betas produksi. Di samping itu, dilakukan evaluasi terhadap AEFI *surveillance report for group ACYW135 meningococcal polysaccharide vaccine* (2013).

### Imunogenisitas

1. Efikasi dinilai berdasarkan parameter respon imun yang membandingkan vaksin Formening dengan vaksin meningitis ACYW135 atau pembanding yang terdiri dari masing-masing komponen vaksin meningitis.
2. Berdasarkan hasil studi yang telah dievaluasi disimpulkan bahwa hasil studi fase III **FORMENING** dibandingkan dengan vaksin meningitis AC produksi Lanzhou Institute – China menunjukkan pemberian vaksin **FORMENING** memberikan respon imun yang baik berdasarkan parameter :
  - a. persentase subjek dengan serokonversi dan peningkatan titer GMT lebih dari 4 kali:
    - o Subjek usia 2-6 tahun: 91,73 – 98,49% vs 47,62 - 100%
    - o Subjek usia 7-12 tahun: 97,12 – 100% vs 8,93 – 98,21%
    - o Subjek dewasa 18 tahun ke atas: 96,81 – 100% vs 12,12 -100%.
  - b. Titer GMT
    - o Subjek usia 2-6 tahun: 155,28 – 373,25 vs 48,5 – 411,1
    - o Subjek usia 7-12 tahun: 204,91 – 582,13 vs 31,24 – 588,13
    - o Subjek dewasa 18 tahun ke atas: 202,16 – 729,49 vs 18 – 713,91
  - c. Peningkatan antibodi
    - o Subjek usia 2-6 tahun: 16,75 – 68,09 vs 7,3 – 39,9
    - o Subjek usia 7-12 tahun: 12,53 – 101,12 vs 0 – 43,3
    - o Subjek dewasa 18 tahun ke atas: 25,57 – 114,05 vs 0 – 72,5
3. Tidak ada data pendukung penggunaan/posology **FORMENING** untuk booster/revaksinasi.

### Keamanan

1. Hasil studi nonklinik toksisitas akut dan toksisitas berulang menyebutkan bahwa pemberian vaksin **FORMENING** tidak menimbulkan efek samping pada mencit yang diberikan dosis hingga 20 kali dosis manusia dan pada *Guinea pigs* yang diberikan dosis hingga 2 kali dosis manusia.
2. Hasil studi klinik fase I dan fase III disebutkan bahwa profil keamanan vaksin **FORMENING** secara keseluruhan cukup baik.
3. Laporan PSUR yang diserahkan hanya menunjukkan jumlah total dosis yang diproduksi adalah 2.835.130 vial dengan *incidence rate* untuk efek samping 0,32/100.000.

## EVALUASI

### Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin FORMENING merupakan vaksin meningitis polisakarida yang mengandung serotype A, C, Y, dan W135. Vaksin ini bertujuan untuk menghasilkan respons imun humoral dalam mencegah penyakit meningokokus yang disebabkan oleh *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y, dan W135. Dengan mempertimbangkan bahwa FORMENING adalah vaksin baru, evaluasi manfaat dan risikonya dilakukan

berdasarkan data nonklinis dan klinik yang tersedia, termasuk studi fase III yang membandingkan FORMENING dengan vaksin meningitis ACYW135 yang telah ada.

- a) Aspek yang menguntungkan:
1. Respon imun memadai
    - Studi fase III menunjukkan bahwa FORMENING memberikan respons imun yang baik, dengan parameter serokonversi dan peningkatan titer GMT lebih dari 4 kali dibandingkan vaksin meningitis AC produksi Lanzhou Institute, China.
    - Data uji potensi secara in-vitro menunjukkan hasil yang konsisten dan memenuhi syarat untuk tiga bets produksi.
  2. Profil keamanan yang relatif baik
    - Studi nonklinis menunjukkan bahwa vaksin ini tidak menimbulkan efek samping serius pada hewan uji, bahkan pada dosis hingga 20 kali dosis manusia pada mencit dan 2 kali dosis manusia pada guinea pigs.
    - Studi klinik fase I dan III menyebutkan bahwa profil keamanan secara keseluruhan cukup baik.
    - Efek samping yang sering dilaporkan yaitu reaksi lokal antara lain nyeri di tempat injeksi, pembengkakan ringan kemerahan, gatal dan reaksi sistemik antara lain demam ringan, kelelahan, mengantuk
  3. Data uji potensi secara in-vitro menunjukkan hasil yang konsisten dan memenuhi syarat untuk tiga bets produksi.
  4. Kualitas produk yang dikontrol dengan baik
    - FORMENING telah memenuhi spesifikasi mutu berdasarkan parameter kritis dan atribut mutu kritis yang ditetapkan selama proses produksi.
    - Studi stabilitas mendukung shelf-life selama 2 tahun pada kondisi penyimpanan 2-°C.
- b) Aspek yang tidak menguntungkan
- Efek samping yang sering dilaporkan yaitu reaksi lokal antara lain nyeri di tempat injeksi, pembengkakan ringan kemerahan, gatal dan reaksi sistemik antara lain demam ringan, kelelahan, mengantuk
- c) Ketidakpastian dan keterbatasan
- Belum ada data untuk mendukung klim revaksinasi
  - Belum ada data pada populasi diatas 60 tahun.

**Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:**

Secara keseluruhan, FORMENING menunjukkan manfaat dalam menghasilkan respons imun yang baik terhadap *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y, dan W135, serta memiliki profil keamanan yang dapat diterima berdasarkan studi yang telah dilakukan. Pemantauan pasca-pemasaran dan penelitian lanjutan sangat dianjurkan untuk memperkuat bukti manfaat-risiko vaksin FORMENING.

**KEPUTUSAN**  
  
Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan di atas, maka registrasi produk biologi baru FORMENING Injeksi **diterima** dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:  
  
**Indikasi:**  
*After vaccination, it can make the body to produce humoral immune response to prevent meningococcal disease caused by epidemic Naisseria meningitides serogroups A, C, Y, dan W<sub>135</sub>.*  
  
**Posologi:**

1. *The vaccine must be reconstituted by mixing the supplied diluents and shaken properly. Administer immediately once reconstituted.*
2. *The vaccine should be administered subcutaneously in the outer aspect of the deltoid.*
3. *Vaccinated once with dose of 0.5 ml per person. Vaccination should be completed before epidemic cerebrospinal meningitis epidemic season.*