

Public Assessment Report

MENVEO

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: MENVEO
Bentuk sediaan	: Serbuk injeksi dan larutan injeksi
Zat aktif	: Tiap 0,5 mL mengandung: <ul style="list-style-type: none">- Meningococcal group A oligosaccharide 10 µg conjugated to <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM₁₉₇ protein 16,7 to 33,3 µg- Meningococcal group C oligosaccharide 5 µg conjugated to <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM₁₉₇ protein 7,1 to 12,5 µg- Meningococcal group W135 oligosaccharide 5 µg conjugated to <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM₁₉₇ protein 3,3 to 8,3 µg- Meningococcal group Y oligosaccharide 5 µg conjugated to <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM₁₉₇ protein 5,6 to 10,0 µg
Kemasan	: Dus, 1 dosis @ (1 vial serbuk injeksi + 1 vial larutan injeksi @ 0,6 mL) Dus, 5 dosis @ (1 vial serbuk injeksi + 1 vial larutan injeksi @ 0,6 mL)
Pendaftar	: PT SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Produsen	: GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., Bellaria Rosia, Siena, Italia untuk GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., via Florentina, Siena, Italia
Kategori Registrasi	: Perubahan pendaftar dan indikasi – posologi baru
Indikasi yang diajukan	: <i>Menveo is indicated for active immunization of children and adults (from 2 years and older) at risk of exposure to Neisseria meningitis serogroups A, C, W135 and Y to prevent invasive disease.</i> <i>The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Adults</i> <i>Menveo should be administered as a single 0.5 mL injection</i> <i>Paediatric population</i> <i>Menveo is indicated from the age of 2 years and above and should be administered intramuscularly as single 0.5 mL injection. For children 2 through 5 years of age at continues high risk of meningococcal disease a second dose may be administered 2 months after the first dose. The duration of protection following immunization is not known. Menveo in children under 2 years old is not recommended.</i> <i>Elderly</i> <i>There are limited data in individuals aged 56-65 and there are no date in individuals aged >65 years.</i> <i>The need for, and timing of, a booster dose of Menveo has not yet been determined.</i>

PENGANTAR

Penyakit meningokokus merupakan penyebab utama meningitis bakterial dan sepsis yang disebabkan oleh bakteri gram negatif: *Neisseria meningitidis*. Di Eropa, tingkat kejadian penyakit meningokokus ditemukan dalam kisaran 0,4 hingga 4,9 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Tanda-tanda lain meningitis meningokokus dapat meliputi sakit kepala, leher kaku, demam, menggigil, *malaise*, dan syok. Angka kematian kasus untuk penyakit meningokokus berkisar antara 2% hingga 40%, tertinggi pada pasien dengan meningokokus dan terendah pada pasien dengan bentuk bakteremia ringan atau meningitis tanpa komplikasi.

Vaksin Menveo merupakan vaksin meningitis konjugat polisakarida yang terdiri dari 4 strain yaitu A, C, W, dan Y dengan konjugat CRM197. Vaksin ini didaftarkan dalam bentuk satu vial berisi Komponen Konjugat MenA yang dibekukan ditambah eksipien, dan satu sputis berisi Komponen Konjugat MenCWY cair ditambah eksipien. Formulasi akhir yang dipilih dibuat dari 10-5-5-5 µg per oligosakarida dari serogrup *N. meningitidis* A, C, W, dan Y, yang dikonjugasikan dengan protein *Cross-Reactive Material* (CRM197) dari *Corynebacterium diphtheriae* per dosis (0,5 ml).

ASPEK MUTU

Menveo (Vaksin Konjugat Meningokokus Grup A, C, W135 dan Y) terdiri dari satu vial, yang berisi Komponen Konjugat MenA yang dibekukan, dan satu vial yang berisi Komponen Konjugat MenCWY cair. Formulasi akhir

yang dipilih mengandung 10-5-5-5 µg per oligosakarida dari *N. meningitidis* serogroup A, C, W, dan Y, tanpa adjuvan. Bentuk sediaan berupa serbuk injeksi dan larutan injeksi dengan dosis 0,5 ml (setelah dilarutkan). Menveo terdiri dari 4 zat aktif: Oligosakarida meningokokus grup A, C, W135, Y) yang dikonjugasikan ke protein *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 (disingkat menjadi Konjugat MenA-CRM, MenC-CRM, MenW-CRM atau MenY-CRM). Setiap zat obat disiapkan dari dua zat antara yang dimurnikan yang berasal dari fermentasi bakteri: *Corynebacterium diphtheriae Cross Reactive Material* 197 (CRM197) dan polisakarida kapsul yang diperoleh dari serogrup *Neisseria meningitidis* A, C, W135 atau Y.

Zat Aktif

Vaksin konjugat MenACWY tetravalen terdiri dari oligosakarida yang berasal dari polisakarida kapsul *Neisseria meningitidis* serogrup A, C, W dan Y, yang masing-masing terkonjugasi dengan protein pembawa CRM197.

CRM₁₉₇

Proses produksi CRM₁₉₇ yang dimurnikan dimulai dengan fermentasi *Corynebacterium diphtheriae* C7β197M8. CRM₁₉₇ disekresikan ke dalam supernatan. Supernatan dikumpulkan dengan sentrifugasi berkelanjutan dan disaring. Filtrat dipekatkan diikuti dengan penyaringan. Pemurnian lebih lanjut dilakukan dan konsentrasi massal CRM yang dimurnikan disaring dan disimpan pada suhu < -15°C.

Spesifikasi untuk *master seed* dan *working seed* sesuai dengan persyaratan. Proses produksi untuk pemurnian CRM dikontrol dengan baik dan telah divalidasi. Kontrol kualitas CRM memenuhi syarat. dan dilakukan dengan metode yang divalidasi. Hasil dari analisis bets untuk CRM yang dimurnikan menunjukkan bahwa semua bets berada dalam spesifikasi yang telah ditetapkan sebelumnya dan menunjukkan tingkat konsistensi yang tinggi. Data stabilitas yang diajukan untuk CRM mendukung masa simpan yang diusulkan selama 30 bulan.

Meningococcal Polysaccharides and conjugates

Proses produksi polisakarida meningokokus dan konjugat dari berbagai serotipe sangat mirip dan hanya berbeda dalam beberapa aspek. Secara umum, proses produksi terdiri dari fermentasi polisakarida, pemurnian polisakarida, preparasi Men-CRM, konjugasi dengan protein CRM197, pengisian, dan penyimpanan pada suhu < -15°C.

Terdapat diagram alur yang merinci sejarah produksi master seed dan working seed sejak awal organisme untuk keempat *seed Meningococcal*. Secara umum, *control testing* MCB dan WCB dianggap dapat diterima. Spesifikasi kompendial (Ph. Eur., USP atau ACS) berlaku untuk sebagian besar bahan baku yang digunakan dalam produksi rutin.

Secara keseluruhan produksi semua polisakarida, CRM, dan konjugat Men-CRM konsisten. Hasil proses diidentifikasi sebagai kritis dan non-kritis. Proses pembuatan polisakarida murni pada sebagian besar tahapan dikontrol dan telah divalidasi dengan ukuran bets komersial. Spesifikasi yang diajukan telah sesuai untuk konjugat MenA-CRM, MenC-CRM, MenW-CRM dan MenY-CRM.

Data stabilitas yang tersedia hingga 36 bulan untuk zat aktif mendukung usulan masa simpan 36 bulan pada suhu ≤ -15°C. Protokol untuk stabilitas jangka panjang dianggap dapat diterima. Data stabilitas yang tersedia untuk oligosakarida aktif hingga 24 bulan pada suhu < -15°C tidak menunjukkan tren negatif untuk parameter yang diuji (kandungan gugus ester aktif, N-hidroksisuksimida bebas, kandungan O-asetil, dan berat kering).

Obat jadi

Menveo terdiri dari satu vial yang mengandung komponen konjugat liofilisasi MenA (MenA Lyo) dan satu vial yang mengandung komponen konjugat cair MenCWY (MenCWY Liquid). Satu dosis Menveo mengandung 10 µg sakarida MenA, dan 5 µg masing-masing sakarida MenC, MenW, dan MenY, sedangkan kandungan proteininya berkisar antara 32,7 dan 64,1 µg protein CRM197/dosis. Eksipienya adalah sukrosa dan kalium dihidrogen fosfat dari komponen MenA lyo dan natrium klorida, natrium dihidrogen fosfat monohidrat, dan dinatrium fosfat dihidrat dari komponen cair MenCWY. Produk ini bebas pengawet dan tidak mengandung adjuvan. MenCWY Liquid adalah larutan steril, tidak berwarna, dan jernih untuk injeksi, tersedia dalam vial kaca dosis tunggal 0,6 mL. MenA Lyo adalah serbuk steril berwarna putih hingga pucat dalam vial kaca dengan penutup *butyl rubber*. Setelah dilarutkan, larutan tampak bening dan tidak berwarna hingga agak kuning.

Pembuatan MenCWY Liquid terdiri dari formulasi dan *filling* ke dalam vial kaca. Sementara pembuatan MenA Lyo terdiri dari formulasi dan filtrasi steril serta *filling* dan liofilisasi. Proses pembuatan dijelaskan dengan baik. Semua eksipien yang digunakan dalam Menveo telah sesuai dengan syarat kompendial (Ph. Eur./USP). Proses pembuatan telah tervalidasi.

Spesifikasi produk untuk perilisan vaksin meliputi perilisan untuk MenCWY Liquid, termasuk: Identitas, total dan sakarida bebas dari MenC-CRM, MenW-CRM dan MenY-CRM, pemerian, volume, pH, osmolalitas, endotoksin dan sterilitas; dan untuk MenA Lyo, termasuk: Identitas, total dan sakarida bebas, pemerian, pemerian setelah rekonstitusi, sisa kelembapan, kandungan protein (BCA), pH (setelah rekonstitusi), sukrosa, endotoksin dan sterilitas. Validasi metode pengujian dengan hasil yang sesuai telah diberikan.

Masa simpan untuk MenCWY Liquid dan MenA Lyo selama 24 bulan pada suhu 2 - 8°C dapat diterima. Data stabilitas untuk data lot validasi proses Men A dan MenCWY hingga 18/24 bulan telah tersedia. Untuk

MenCWY Liquid, semua data stabilitas berada dalam batas spesifikasi. Semua data stabilitas yang disediakan untuk MenA Lyo berada dalam batas spesifikasi dan tidak menunjukkan atau sedikit perubahan pada total dan sakarida bebas, pH, dan kelembapan sisa. Data stabilitas yang diserahkan untuk vaksin yang dilarutkan mendukung masa simpan 24 jam pada suhu 2-8°C dan 36-38°C.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Diserahkan 4 studi imunogenisitas pada mencit, 1 studi imunogenisitas pada kelinci, 1 studi toksisitas dosis tunggal, 3 studi toksisitas berulang, dan studi toksisitas reproduksi dan *developmental*. Hasil evaluasi terhadap studi non klinik yang diserahkan sebagai berikut.

- a. Studi imunogenisitas pada tikus dan kelinci dilakukan dengan menggunakan formula dengan dan tanpa adjuvan dengan hasil studi menunjukkan respons imun terhadap antigen meningokokus A, C, W, dan Y. Penggunaan adjuvan aluminium memiliki pengaruh bervariasi terhadap respons imun. Namun demikian, studi dengan adjuvan tidak sejalan dengan formula vaksin yang didaftarkan saat ini (tanpa adjuvan).
- b. Studi toksisitas dosis tunggal pada kelinci menunjukkan tidak ada efek spesifik yang teramat.
- c. Studi toksisitas dosis berulang pada kelinci menunjukkan tidak ada toksisitas sistemik yang terkait dengan pemberian vaksin. Terjadi penurunan *reversible* jumlah sel darah putih dan peningkatan *reversible* fibrinogen yang dijelaskan terkait dengan aktivasi sistem imun. Reaksi di tempat suntikan bersifat ringan dan *reversible*. Pengamatan mikroskopis setelah pemberian dosis berulang mencakup inflamasi ringan dan perubahan degeneratif di lokasi suntikan, dengan tingkat keparahan dan/atau insidensi yang sedikit lebih besar pada hewan yang diberi vaksin dengan tingkat keparahan minimal atau ringan. Perdarahan fokal sesekali pada dermis, jaringan subkutan, atau pada lapisan otot di bawahnya terlihat pada semua kelompok. Insidensi dan tingkat keparahan temuan menurun setelah periode pemulihan 14 hari.
- d. Studi toksisitas reproduksi dan *developmental* pada kelinci menunjukkan vaksin ditoleransi dengan baik dan tidak ada efek maternal terkait pengobatan, tidak ada toksisitas embrio-janin yang diamati, dan tidak ada efek perkembangan pada janin yang dilahirkan selama 4 minggu pengamatan pascanatal.

Studi Klinik

Diserahkan 6 studi klinik fase II dan 5 studi klinik fase III sebagai berikut.

- a. Studi V59P2 merupakan studi klinik fase II dengan desain *oberserver-blind, randomized, active controlled, multi-centre trial* untuk menilai keamanan, imunogenisitas dan rentang dosis pada anak usia 12-16 bulan (N= 620).
- b. Studi V59P4 merupakan studi kinik fase II dengan desain *double-blind, randomixed, active controlled, multi-centre trial* untuk menilai keamanan, imunogenisitas dan rentang dosis pada anak usia 12-16 bulan dan anak 3 -5 tahun (N= 315).
- c. Studi V59P7 merupakan studi klinik fase II dengan desain *oberserver-blind, randomized, active controlled, multi-centre trial* untuk menilai keamanan dan respon imun Menveo dengan dan tanpa adjuvan pada anak usia 12 – 59 bulan (N= 617).
- d. Studi V59P6 merupakan studi klinik fase II dengan desain *single-blind, randomized, active controlled, multi-centre trial* untuk menilai keamanan dan respon imun Menveo adjuvant dan non adjuvant dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS) pada anak usia 11 – 17 tahun (N= 524)
- e. Studi VP5913 merupakan studi pivotal fase III dengan desain *observer-blind, randomized, controlled, multi-centre trial* untuk menilai konsistensi lot Menveo, keamanan, dan respon imun Menveo dibandingkan dengan pembanding (ACWY-D) pada anak remaja 11-18 tahun dan dewasa 19-55 tahun (N= 3.524).
- f. Studi V59P17 merupakan studi fase III dengan desain *observer-blind, randomized, controlled, multi-centre trial* untuk menilai keamanan dan respon imun Menveo dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS) atau (ACWY-D) pada dewasa usia 19 – 65 tahun (N= 2.825).
- g. Studi V59P18 merupakan studi fase III dengan desain *open-label, randomized, active controlled, single-centre trial* untuk menilai keamanan dan respon imun Menveo yang diberikan bersamaan dengan DTPa dan HPV pada remaja usia 11-18 tahun (N= 1.620).
- h. Studi V59P11 merupakan studi fase III dengan desain *observer-blind, randomized, controlled, multi-centre trial* untuk menilai keamanan dan respon imun Menveo dengan atau tanpa pemberian DTPa pada remaja usia 11-18 tahun dan dewasa 19-25 tahun (N= 1.072).
- i. Studi V59P20 merupakan studi fase III dengan desain *randomized, observer-blind, multi-center trial* untuk membandingkan imunogenisitas dan keamanan vaksin Menveo dengan pembanding (ACWY-D) pada subjek usia 2 – 5 tahun dan subjek usia 6 – 10 tahun.

- j. Studi V59P17 merupakan studi fase II dengan desain *randomized, observer-blind, multi-center, active-controlled trial* untuk membandingkan imunogenisitas dan keamanan setelah vaksinasi Menveo tanpa adjuvant dengan pembanding (MenACWY-PS) pada subjek usia 56 – 65 tahun.
- k. Studi V59P8 merupakan studi fase II dengan desain *randomized, single-blind, single-center, active-controlled trial* untuk membandingkan imunogenisitas dan keamanan vaksin Menveo dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS) pada subjek usia 2 – 10 tahun.

Hasil evaluasi terhadap studi yang diserahkan sebagai berikut.

Imunogenisitas

- a. Studi V59P2 yang melibatkan 620 balita 12-16 bulan menunjukkan kombinasi dosis terbaik untuk Menveo (dengan adjuvan) adalah 10 µg-5 µg-5 µg (MenA, C, W₁₃₅, dan Y).
- b. Studi V59P4 dan V59P7 menunjukkan bahwa penambahan adjuvan aluminium fosfat hanya memberikan peningkatan imunogenisitas jangka pendek yang marginal, sehingga formulasi tanpa adjuvan (10-5-5-5) dipilih sebagai yang terbaik. Data lanjutan dari studi V59P4 mengonfirmasi bahwa setelah 12 bulan, tidak ada perbedaan signifikan dalam respon antibodi terhadap MenC antara formulasi dengan dan tanpa adjuvan. Sementara itu, studi V59P7 menunjukkan respon yang lebih rendah terhadap MenC dibandingkan V59P4, dengan persentase subjek yang memiliki titer antibodi $\geq 1:4$ (49%) dan $\geq 1:8$ (36%) lebih rendah. Selain itu, ditemukan inkonsistensi dalam hasil, di mana titer setelah 6 bulan justru lebih tinggi dibandingkan 1 bulan pasca-vaksinasi. Inkonsistensi hasil studi diduga disebabkan oleh faktor-faktor seperti variasi formulasi vaksin dan karakteristik populasi peserta.
- c. Studi V59P6, pemberian 1 dosis Menveo+adjuvan (Menveo+) atau Menveo-adjuvant (Menveo-) dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS) pada remaja usia 11-17 menunjukkan:
 - i. Satu bulan setelah vaksinasi, baik kelompok Menveo+ maupun Menveo- menunjukkan persentase subjek yang secara signifikan lebih tinggi dengan titer hSBA $\geq 1:4$ untuk keempat serogroup dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS).
 - ii. % subjek dengan hSBA $\geq 1:8$ satu bulan pasca vaksinasi lebih tinggi untuk semua serogroup untuk Menveo. Setelah penghapusan subjek seropositif pada *baseline* (didefinisikan sebagai hSBA $\geq 1:4$) dari analisis, persentase subjek dengan hSBA $\geq 1:8$ satu bulan pasca vaksinasi untuk semua serogroup tetap tinggi secara konsisten. Tidak ada perbedaan yang berarti antara Menveo+ dan Menveo- (81% vs 81%, 84% vs 80%, 95% vs 89% dan 92% vs 93% untuk MenA, C, W, dan Y)
 - iii. Hasil studi ini mendukung pilihan formulasi non-adjuvan dibandingkan dengan vaksin Menveo adjuvan (yaitu perbedaan respons pada satu bulan antara Menveo- dan Menveo+ minimal).
- d. Studi V59P13, pemberian Menveo 1 dosis (10-5-5-5) secara IM pada subjek usia 11-55 tahun dibandingkan dengan pembanding (ACWY-D) menunjukkan:
 - i. Respon imun Menveo non-inferior terhadap pembanding (ACWY-D) pada populasi remaja 11-18 tahun dan dewasa 19-55 tahun (*lower limit* 95%CI two-sided untuk perbedaan persentase subjek dengan serorespons (Menveo – pembanding (ACWY-D)) $> -10\%$).
 - ii. Konsistensi lot antara tiga lot Menveo menunjukkan hasil yang sesuai, rasio GMT 95%CI hSBA GMT pada remaja 11-18 tahun untuk semua serogrup berada dalam kisara 0,5 – 2,0.
 - iii. Persentase subjek berusia 11-55 tahun dengan titer hSBA awal $\geq 1:8$ pada hari ke-1 serupa antara kedua kelompok vaksin. Pada hari ke-29, persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:8$ menunjukkan peningkatan besar untuk keempat serogroup di kedua kelompok vaksin tetapi secara konsisten lebih tinggi pada kelompok Menveo (A: 72% vs. 69%, C: 83% vs. 79%, W: 95% vs. 89%, Y: 85% vs. 70%).
 - iv. Hasil untuk tujuan sekunder mengonfirmasi temuan untuk tujuan primer; untuk seluruh populasi studi non-inferioritas dapat dibuktikan. Proporsi subjek dengan titer hSBA $\geq 1:8$ satu bulan setelah vaksinasi cukup tinggi, meskipun proporsi subjek seropositif yang relatif tinggi diamati pada *baseline*, terutama untuk serogroup W₁₃₅.
- e. Studi V59P17, pemberian 1 dosis Menveo dibandingkan dengan pembanding (ACWY-D) pada kelompok usia 19 – 55 tahun dan Menveo dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS) pada lansia 56 – 65 tahun menunjukkan:
 - i. Pada kelompok usia 19 – 55 tahun, % subjek dengan hSBA *seroresponse* pada kelompok Menveo non inferior terhadap kelompok pembanding (ACWY-D) untuk semua serogrup A, C, W, Y.

- Selain itu, % subjek dengan titer hSBA $\geq 1:8$ terhadap serogrup A dan C menunjukkan hasil yang sebanding dengan pembanding (ACWY-D) dan terhadap serogrup W dan Y menunjukkan hasil yang lebih baik pada kelompok Menveo.
- ii. Pada kelompok usia 56 – 65 tahun, % subjek dengan hSBA *seroresponse* pada kelompok Menveo non inferior terhadap kelompok pembanding (ACWY-PS) untuk semua serogrup A, C, W, Y. Selain itu, % subjek dengan titer hSBA $\geq 1:8$ terhadap serogrup C dan W menunjukkan hasil yang sebanding dengan pembanding (ACWY-PS), dan terhadap serogrup A dan Y menunjukkan hasil yang lebih baik pada kelompok Menveo.
 - f. Studi V59P18 menunjukkan pemberian Menveo bersamaan dengan Tdap dan HPV secara bersamaan tidak mempengaruhi respon imun terhadap imunogenisitas Menveo dan Tdap. Namun pemberian Tdap sebelum Menveo sedikit merunkan respon imun terhadap MenW. Terhadap respon imun HPV, serokonversi tetap tinggi ($>98\%$), tetapi titer antibodi lebih rendah jika HPV diberikan bersamaan dengan Menveo dan Tdap.
 - g. Studi V59P11 menunjukkan tidak ada pengaruh signifikan dari pemberian bersamaan dengan Tdap terhadap respon imun Menveo.
 - h. Studi V59P20, pemberian Menveo 1 dosis dibandingkan dengan pembanding (ACWY-D) pada kelompok usia 2-10 tahun menunjukkan:
 - i. 1 bulan setelah vaksinasi persentase subjek dengan hSBA *seroresponse* pada kelompok Menveo lebih tinggi dibandingkan dengan pembanding untuk serogroup C, W135 dan Y. Sedangkan untuk serogroup A lebih rendah dan tidak memenuhi kriteria *non-inferiority*.
 - ii. Pada hari ke-29 setelah vaksinasi, persentase subjek dengan *seroresponse* menunjukkan bahwa untuk serogroup C, W135 dan Y persentase subjek dengan seroresponse pada kelompok Menveo lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding, sedangkan untuk serogroup A prosentase subjek dengan seroresponse pada kelompok Menveo lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pembanding, tetapi masih memenuhi kriteria *non-inferiority*.
 - iii. Pada hari ke-29 setelah vaksinasi prosentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:8$ untuk serogroup C, W135 dan Y terlihat lebih tinggi pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding, sedangkan untuk serogroup A persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:8$ lebih rendah pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding, tetapi masih memenuhi kriteria *non-inferiority*.
 - iv. Pengukuran hSBA GMT pada hari ke-29 setelah vaksinasi menunjukkan hasil yang lebih tinggi pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding untuk serogroup C, W135 dan Y, sedangkan untuk serogroup A hasilnya sebanding antara kedua kelompok.
 - i. Studi V59P17, pemberian Menveo 1 dosis dibandingkan dengan pembanding (MenACWY PS) pada subjek berusia 56 – 65 tahun menunjukkan:
 - i. Pada hari ke-29 setelah vaksinasi, persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ pada kelompok Menveo Ad- lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding untuk semua serogroup.
 - ii. Persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ pada 6 bulan dan 12 bulan setelah vaksinasi terlihat lebih rendah untuk serogroup A dan C dibandingkan dengan 28 hari setelah vaksinasi. Sedangkan untuk serogroup W dan Y persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ sebanding antara 28 hari setelah vaksinasi, dengan 6 bulan dan 12 bulan setelah vaksinasi.
 - iii. Persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ pada kelompok, 6 bulan setelah vaksinasi tampak sebanding dengan kelompok 12 bulan setelah vaksinasi untuk semua serogroup.
 - iv. Pada 21 hari setelah pemberian dosis kedua Menveo Ad- pada 6 bulan dan 12 bulan setelah vaksinasi pertama persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ mengalami peningkatan yang cukup signifikan.
 - j. Studi V59P8, pemberian Menveo 1 dosis dibandingkan dengan pembanding (ACWY-PS) pada subjek usia 2 – 10 tahun menunjukkan:
 - i. Pada hari ke-29 setelah vaksinasi persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ lebih tinggi pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding untuk semua serogroup dan perbedaannya bermakna secara statistik.
 - ii. Pengukuran hSBA GMT pada hari ke-29 setelah vaksinasi menunjukkan hasil yang lebih tinggi pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding untuk semua serogroup perbedaannya bermakna secara statistik.
 - iii. Pada 12 bulan setelah vaksinasi, persentase subjek dengan titer hSBA $\geq 1:4$ terlihat lebih tinggi pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding untuk semua serogroup dan

- perbedaannya bermakna secara statistik.
- iv. Pengukuran hSBA GMT pada 12 bulan setelah vaksinasi menunjukkan hasil yang lebih tinggi pada kelompok Menveo dibandingkan dengan kelompok pembanding untuk semua serogroup dan perbedaannya bermakna secara statistik kecuali untuk serogroup C dimana hasilnya sebanding antara kelompok Menveo dan kelompok pembanding.

Keamanan

Subjek usia 11-65 tahun

Keamanan vaksin MenACWY (Menveo) dievaluasi dalam studi fase 2 dan 3, yaitu V59P6, V59P11, V59P13, V59P17, dan V59P18. Total 6.185 subyek berusia 11–65 tahun menerima MenACWY, dibandingkan dengan 1.757 subyek yang menerima pembanding (ACWY-D), 209 subyek dengan pembanding (ACWY-PS), dan 892 subyek dengan Tdap.

- a. *Solicited adverse events* baik lokal maupun sistemik yang dilaporkan pada 5 studi sebanding antara Menveo dan pembanding (ACWY-D), dengan AE yang paling banyak dilaporkan adalah nyeri lokal dan sakit kepala.

Reaction	Category	Total MenACWY N=6185 n (%)	Menactra N=1757 n (%)
LOCAL REACTIONS			
Pain	Any	2524 (41)	816 (46)
	Severe	100 (2)	36 (2)
Erythema	Any	926 (15)	231 (13)
	>50 mm	97 (2)	17 (1)
Induration	Any	775 (13)	203 (12)
	>50 mm	86 (1)	15 (1)
SYSTEMIC REACTIONS			
Chills	Any	545 (9)	120 (7)
	Severe	53 (1)	6 (<1)
Nausea	Any	625 (10)	142 (8)
	Severe	47 (1)	9 (1)
Malaise	Any	961 (16)	285 (16)
	Severe	107 (2)	22 (1)
Myalgia	Any	1130 (18)	280 (16)
	Severe	104 (2)	17 (1)
Arthralgia	Any	580 (9)	130 (7)
	Severe	61 (1)	10 (1)
Headache	Any	1881 (30)	491 (28)
	Severe	203 (3)	38 (2)
Rash	Any	160 (3)	42 (2)
Fever	38°C - 38.9°C	125 (2)	27 (2)
	39°C - 39.9°C	30 (<1)	8 (<1)
	≥ 40°C	6 (<1)	2 (<1)
OTHER REACTIONS			
Stayed home	Yes	268 (4)	63 (4)
Analgesic/ antipyretic use	Yes	1066 (17)	326 (19)

- b. Tidak ada kematian yang dilaporkan selama dan setelah studi yang berkaitan dengan indikasi vaksin. Dilaporkan 2 kematian karena syok hipovolemik setelah pemasangan stent J ganda dan infeksi paru-paru, kejadian ini dinilai tidak terkait dengan vaksin.
- c. Dari 6.185 peserta, 40 orang (0,6%) mengalami SAE dalam 6 bulan setelah vaksinasi. SAE yang paling banyak dilaporkan adalah keguguran spontan (4 kasus), usus buntu (3 kasus), kecelakaan lalu lintas (3 kasus), percobaan bunuh diri (2 kasus). Satu SAE dianggap mungkin atau mungkin terkait dengan vaksin yang diteliti: aborsi spontan pada subjek berusia 19 hingga 34 tahun dalam penelitian V59P17, namun diperlukan penelitian lebih lanjut. Semua SAE lainnya dianggap tidak terkait dengan vaksin.

Subjek Usia 2-10 tahun

- a. Studi V59P20, profil keamanan pada anak usia 2-10 sebagai berikut.
 - i. Tidak ada kematian yang dilaporkan selama studi.
 - ii. Secara keseluruhan SAE dilaporkan terjadi pada 17 subjek, yaitu 2 subjek pada kelompok Menveo 1 dosis, 8 subjek pada kelompok Menveo 1 dosis, dan 7 subjek pada kelompok pembanding. Tidak ada SAE yang dinyatakan terkait dengan vaksinasi.
 - iii. Sebagian besar SAE terjadi paling cepat 6 minggu setelah vaksinasi kecuali 4 kasus, yaitu *streptococcal infection, bronchopneumonia, dehydration*, dan *inguinal hernia* yang memburuk.
 - iv. Sebagian besar SAE terjadi selama 6 hari atau kurang dan sembuh kecuali beberapa kasus, yaitu *pneumonia* pada satu subjek kelompok pembanding, *shigella infection* pada satu subjek kelompok Menveo, *pneumonia* pada satu subjek kelompok Menveo, *Bronchopneumonia* pada satu subjek kelompok Menveo 2 dosis, dan *bacterial arthritis* pada *bacterial arthritis* pada satu subjek kelompok pembanding. Dua kasus, yaitu *parovirus infection* pada subjek kelompok Menveo 2 closis dan *psychiatric symptoms* pada subjek kelompok pembanding tidak mengalami perbaikan hingga studi berakhir.
- b. Studi V59P8, profil keamanan pada anak usia 2 – 10 tahun sebagai berikut.
 - i. Tidak ada kematian yang dilaporkan selama studi.
 - ii. SAE dilaporkan terjadi pada 3 subjek usia 2 – 10 tahun, yaitu 2 subjek pada kelompok Menveo dan 1 subjek pada kelompok Menomune. Tidak ada SAE yang dinyatakan terkait dengan vaksinasi.
 - iii. AE terjadi pada 4% subjek usia 2 - 5 tahun dan 10% subjek usia 6 - 10 tahun pada kelompok Menveo. Pada kelompok pembanding, AE terjadi pada 5% subjek usia 2 - 5 tahun dan 6% subjek usia 6-10 tahun.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Menveo merupakan vaksin meningitis konjugat polisakarida yang terdiri dari 4 strain yaitu A, C, W, dan Y dengan konjugat CRM197. Penyakit meningokokus merupakan penyebab utama meningitis bakterial dan sepsis yang disebabkan oleh bakteri gram negatif: *Neisseria meningitidis*. Di Eropa, tingkat kejadian penyakit meningokokus ditemukan dalam kisaran 0,4 hingga 4,9 kasus per 100.000 penduduk per tahun.

Berdasarkan data mutu yang telah dievaluasi sebelumnya, produksi zat aktif dan produk jadi Menveo serbuk injeksi dan larutan injeksi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas yang tersedia mendukung stabilitas vaksin pada penyimpanan 2-8°C selama 36 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, vaksin Menveo memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Respon imun Menveo non-inferior terhadap pembanding (ACWY-D) pada populasi remaja 11-18 tahun dan dewasa 19-55 tahun (*lower limit* 95%CI *two-sided* untuk perbedaan persentase subjek dengan serorespons (Menveo – pembanding (ACWY-D)) > -10%).
 - ii. Pada kelompok usia 56 – 65 tahun, % subjek dengan hSBA seroresponse pada kelompok Menveo non inferior terhadap kelompok pembanding (ACWY-PS) untuk semua serogrup A, C, W, Y.
 - iii. Konsistensi lot antara tiga lot Menveo menunjukkan hasil yang sesuai, rasio GMT 95%CI hSBA GMT pada remaja 11-18 tahun untuk semua serogrup berada dalam kisara 0,5 – 2,0.
 - iv. Hasil studi pada subjek usia 2 – 10 tahun menunjukkan secara keseluruhan Menveo *non-inferior* terhadap ACWY-D dan ACWY-PS dan *booster* dapat diberikan setelah 6 bu
 - v. Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - i. Dilaporkan efek samping yang paling sering yaitu nyeri lokal dan sakit kepala.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
 - i. Belum ada data efikasi dan keamanan vaksin pada lansia >65 tahun
 - ii. Belum ada data keamanan yang cukup pada populasi khusus wanita hamil dan menyusui.

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan penyakit meningokokus pada usia dari 2 tahun. Risiko efek samping termasuk efek samping serius perlu dikomunikasikan dan dicantumkan dalam Informasi Produk; Pendaftar wajib melakukan pemantauan farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat ke Badan POM. Dengan demikian, vaksin Menveo dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Menveo serbuk injeksi dan larutan injeksi diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan:

Indications

Menveo is indicated for active immunization of children and adults (from 2 years and older) at risk of exposure to Neisseria meningitis serogroups A, C, W135 and Y to prevent invasive disease. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

Posology

Adults

Menveo should be administered as a single 0.5 mL injection.

Paediatric population

Menveo is indicated from the age of 2 years and above and should be administered intramuscularly as a single 0.5 mL injection. For children 2 through 5 years of age at continues high risk of meningococcal disease a second dose may be administered 2 months after the first dose. The duration of protection following immunization is not known. Menveo is children under 2 years old is not recommended.

Elderly

There are limited data in individuals aged 56-65 and there are no data in individuals aged >65 years.

The need for, and timing of, a booster dose of Menveo has not yet been determined.