



PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR 8 TAHUN 2025  
TENTANG  
PEDOMAN PENILAIAN PRODUK TERAPI *ADVANCED*

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa untuk memastikan produk terapi *advanced* telah sesuai dengan standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, dan mutu, perlu dilakukan pengawasan sebelum dan selama beredar;

b. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan selama beredar;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Produk Terapi *Advanced*;

Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN PRODUK TERAPI *ADVANCED*.

#### Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Produk Terapi *Advanced* adalah produk sel, produk rekayasa jaringan, dan terapi gen yang mengalami manipulasi melebihi minimal dan/atau tujuan penggunaan nonhomolog yang menunjukkan fungsi dasar atau fungsi yang berbeda pada penerima (resipien) dibandingkan pada donor.
3. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan dan/atau tim penilai khasiat dan keamanan Obat yang berdasarkan surat penunjukan dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh pendaftar.
4. Pelaku Usaha adalah setiap orang perseorangan atau badan usaha, baik yang berbentuk badan hukum maupun bukan badan hukum, yang didirikan dan berkedudukan atau melakukan kegiatan dalam wilayah hukum negara Republik Indonesia, baik sendiri maupun bersama-sama menyelenggarakan kegiatan usaha dalam bidang Obat.

#### Pasal 2

- (1) Pedoman penilaian Produk Terapi *Advanced* digunakan sebagai panduan bagi:
  - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian Produk Terapi *Advanced*; dan
  - b. Pelaku Usaha dalam memenuhi persyaratan registrasi Obat dan melakukan pengembangan Produk Terapi *Advanced*.
- (2) Pelaku Usaha sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b meliputi industri farmasi dan sarana pengolahan Produk Terapi *Advanced* sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Sarana pengolahan Produk Terapi *Advanced* sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan badan usaha berbentuk badan hukum milik pemerintah atau swasta yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan pengembangan, pengolahan, perbanyakan, diferensiasi, dan penyimpanan Produk Terapi *Advanced*.
- (4) Pedoman penilaian Produk Terapi *Advanced* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdiri atas:
  - a. persyaratan teknis; dan
  - b. perencanaan manajemen risiko.
- (5) Penerapan pedoman penilaian Produk Terapi *Advanced* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan dalam rangka registrasi Produk Terapi *Advanced* yang memenuhi kriteria sebagai berikut:
  - a. telah mengalami manipulasi melebihi minimal; dan/atau

- b. ditujukan untuk penggunaan nonhomolog.
- (6) Pedoman penilaian Produk Terapi *Advanced* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

#### Pasal 3

Dalam hal standar dan/atau persyaratan penilaian Produk Terapi *Advanced* tidak tercantum dalam pedoman sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2, Evaluator dan Pelaku Usaha mengacu pada standar dan/atau persyaratan penilaian Produk Terapi *Advanced* yang berlaku secara internasional.

#### Pasal 4

Penilaian Produk Terapi *Advanced* sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. penilaian Obat pengembangan baru;
- b. standar cara pembuatan Obat yang baik;
- c. cara pembuatan Obat yang baik di sarana pengolahan produk berbasis sel dan jaringan manusia;
- d. tata laksana persetujuan pelaksanaan uji klinik;
- e. kriteria dan tata laksana registrasi Obat; dan/atau
- f. penerapan farmakovigilans.

#### Pasal 5

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 18 Tahun 2020 tentang Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 812), dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

#### Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.



Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 6 Maret 2025

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

☞

TARUNA IKRAR

Diundangkan di Jakarta  
pada tanggal ☞

DIREKTUR JENDERAL  
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN  
KEMENTERIAN HUKUM REPUBLIK INDONESIA,

☞

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2025 NOMOR ☞



LAMPIRAN  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR 8 TAHUN 2025  
TENTANG  
PEDOMAN PENILAIAN PRODUK TERAPI *ADVANCED*

PEDOMAN PENILAIAN PRODUK TERAPI *ADVANCED*

BAB I  
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

1. Umum

Pesatnya perkembangan teknologi di bidang biologi dan kedokteran telah mendorong pengembangan dan inovasi Obat baru, termasuk Produk Terapi *Advanced*. Bidang biomedis ini memiliki potensi tinggi untuk terapi berbagai penyakit yang pengobatannya belum terpenuhi (*unmet medical need*).

Produk Terapi *Advanced* dapat mengobati atau mencegah penyakit pada manusia, atau dapat diberikan dalam rangka mengembalikan, *memperbaiki*, atau memodifikasi fungsi fisiologis melalui mekanisme farmakologi, imunologi atau metabolik.

Produk Terapi *Advanced* dapat diklasifikasikan ke dalam 3 (tiga) kelompok utama, yaitu sebagai produk Obat terapi sel somatik, produk *rekayasa* jaringan, dan produk Obat terapi gen yang secara keseluruhan sebagai produk biologi. Produk Biologi adalah produk yang mengandung bahan biologi yang berasal dari manusia, hewan, atau mikroorganisme yang dibuat dengan cara konvensional atau melalui metode bioteknologi. Produk Biologi dapat berupa enzim, antibodi monoklonal, hormon, Produk Terapi *Advanced*, vaksin, produk darah, produk rekombinan DNA, immunosera, sekretom, vesikel ekstraseluler dan produk turunan sel yang tidak mengandung sel. Tiga (3) klasifikasi Produk Terapi *Advanced*, yaitu sebagai berikut:

- a. Produk Obat terapi sel somatik, merupakan produk biologi yang memenuhi karakteristik sebagai berikut:
  - 1) mengandung atau terdiri dari sel atau jaringan yang mengalami manipulasi melebihi minimal sehingga karakteristik biologis, fungsi fisiologis atau sifat struktural yang relevan untuk tujuan penggunaan klinisnya telah mengalami perubahan, dan/atau sel atau jaringan tersebut tidak ditujukan untuk memiliki fungsi dasar yang sama antara donor dengan resipien; dan
  - 2) memiliki sifat atau digunakan atau diberikan pada manusia dengan maksud untuk mengobati, mencegah atau mendiagnosis penyakit melalui aktivitas farmakologi, imunologi, atau metabolik sel atau jaringannya;
- b. Produk *rekayasa* jaringan, merupakan produk biologi yang memenuhi karakteristik sebagai berikut:
  - 1) mengandung atau terdiri dari sel atau jaringan yang telah direkayasa; dan
  - 2) memiliki sifat atau digunakan atau diberikan dengan maksud untuk memperbaiki, meregenerasi atau menggantikan jaringan manusia;

c. Produk Obat terapi gen, merupakan produk biologi yang memenuhi karakteristik berikut ini:

- 1) mengandung zat aktif yang terdiri dari asam nukleat rekombinan yang digunakan atau diberikan kepada manusia untuk meregulasi, memperbaiki, mengganti, menambah, atau menghapus urutan genetik; dan
- 2) memiliki efek terapeutik, profilaksis, atau diagnostik yang berhubungan langsung dengan urutan asam nukleat rekombinan yang dikandungnya, atau produk ekspresi genetik dari urutan ini.

Produk Obat terapi gen tidak termasuk vaksin untuk mencegah penyakit menular.

Selain itu, beberapa Produk Terapi *Advanced* dapat mengandung satu atau lebih alat kesehatan sebagai bagian integral (kesatuan) dari produk, yang disebut dengan Produk Terapi *Advanced* kombinasi. Misal, sel tertanam dalam matriks yang dapat terbiodegradasi atau *scaffold*.

Saat ini Produk Terapi *Advanced* mulai dikembangkan di banyak negara termasuk Indonesia. Badan Pengawas Obat dan Makanan juga mengakomodir dinamisnya perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi kesehatan, serta ketentuan internasional sehingga memungkinkan adanya produk lain yang dapat diklasifikasikan atau ditetapkan sebagai Produk Terapi *Advanced* di kemudian hari.

Mengingat kebaruan, kompleksitas dan spesifisitas dari Produk Terapi *Advanced*, maka diperlukan ketentuan dan regulasi khusus terkait penilaian Produk Terapi *Advanced* dalam rangka memperoleh izin edar untuk memberikan jaminan khasiat, keamanan, dan mutu pada saat pengembangan, produksi, distribusi, dan penggunaannya di masyarakat.

## 2. Izin Edar Produk Terapi *Advanced*

Tata cara pengajuan izin edar produk mengacu pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat. Produk Terapi *Advanced* harus memenuhi prinsip regulatori yang sama dengan produk bioteknologi lainnya. Namun persyaratan teknis, terutama tipe dan jumlah data mutu, nonklinik, dan klinik yang dibutuhkan untuk menunjukkan mutu, khasiat, dan efikasi produk dapat sangat spesifik.

Sehubungan dengan hal tersebut, mengingat kekhasan dari Produk Terapi *Advanced*, pendekatan berbasis risiko dapat diterapkan untuk menentukan data mutu, non-klinik, dan klinik sepanjang pengembangan produk yang harus diserahkan pada pengajuan izin edar.

Faktor risiko yang dipertimbangkan dapat berupa: sumber sel (autologus, alogenik, xenogenik), kemampuan berproliferasi dan/atau berdiferensiasi serta menginisiasi respons imun, tingkat manipulasi sel, kombinasi sel dengan molekul bioaktif atau bahan struktural, sifat produk terapi gen, tingkat kemampuan replikasi virus atau mikroorganisme yang digunakan secara *in vivo*, tingkat integrasi urutan asam nukleat atau gen ke dalam genom, fungsionalitas jangka panjang, risiko onkogenisitas, dan cara pemberian atau penggunaan. Data studi nonklinik dan klinik relevan yang tersedia atau pengalaman dengan lainnya terkait dengan Produk Terapi *Advanced* juga dapat dipertimbangkan dalam analisis risiko.

Analisis risiko tersebut, harus dicantumkan dan dijelaskan pada dossier. Dalam hal ini, sifat risiko yang teridentifikasi dan dampak

risiko berdasarkan pendekatan pengembangan dan program evaluasi harus dibahas dan setiap deviasi dari persyaratan dalam pengajuan izin edar yang didasarkan dari analisis risiko harus dijelaskan.

## B. TUJUAN

Pedoman Penilaian Produk Terapi *Advanced* bertujuan untuk memberikan panduan bagi:

1. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian Produk Terapi *Advanced*; dan
2. Pelaku Usaha (industri farmasi dan sarana pengolahan Produk Terapi *Advanced*) dalam memenuhi persyaratan pendaftaran dan melakukan pengembangan Produk Terapi *Advanced*.

Badan Pengawas Obat dan Makanan menyadari dinamisnya perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, hasil studi, serta regulasi dalam pengembangan Produk Terapi *Advanced*. Oleh karena itu, pedoman ini akan terus dikaji dan diperbarui secara berkala untuk mengakomodasi perkembangan tersebut di masa mendatang.

## C. RUANG LINGKUP

Pedoman ini mencakup panduan mulai dari pengembangan, proses pembuatan, termasuk kontrol mutu, serta pengembangan nonklinik dan klinik serta perencanaan manajemen risiko dan farmakovigilans Produk Terapi *Advanced* untuk memperoleh izin edar. Namun, prinsip yang tertera pada pedoman ini sebaiknya juga dipertimbangkan oleh Pelaku Usaha yang akan mengajukan uji klinik.

Adapun produk yang wajib memiliki izin edar harus memenuhi salah satu kriteria sebagai berikut:

- a. produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan
  - 1) Sel atau jaringan telah mengalami manipulasi melebihi minimal sehingga karakteristik biologis, fungsi fisiologis atau sifat struktural yang relevan telah dimodifikasi untuk mencapai fungsi yang diharapkan.  
Manipulasi melebihi minimal termasuk ekspansi sel (kultur) yang mengubah karakteristik biologis sel yang relevan, modifikasi genetik sel, diferensiasi/aktivasi dengan faktor pertumbuhan. Adapun prosedur yang dimaksud sebagai manipulasi minimal di antaranya:
    - a. pemotongan;
    - b. penggilingan;
    - c. perubahan bentuk;
    - d. sentrifugasi;
    - e. perendaman di dalam larutan antibiotik atau antimikroba;
    - f. sterilisasi;
    - g. iradiasi;
    - h. pemisahan sel;
    - i. pemekatan atau purifikasi;
    - j. penyaringan;
    - k. liofilisasi;
    - l. pembekuan;
    - m. *cryopreservation*, termasuk vitrifikasi; dan
    - n. ekspansi dan kultur sel yang tidak mengubah karakteristik biologis sel yang relevan.
  - 2) Sel atau jaringan memiliki fungsi dasar yang berbeda (penggunaan non-homolog) antara resipien dan donor.  
Perbedaan utama produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan ditentukan berdasarkan fungsi penggunaan yang

diklaim oleh Pendaftar. Produk Obat terapi sel somatik ditujukan untuk pencegahan, diagnosis dan/atau pengobatan penyakit berdasarkan mekanisme aksi farmakologi atau metabolik, sedangkan produk rekayasa jaringan digunakan untuk meregenerasi, memperbaiki, atau menggantikan jaringan manusia.

b. produk Obat terapi gen

- 1) terapi gen mengandung rekombinasi urutan asam nukleat atau mikroorganisme atau virus yang mengalami modifikasi secara genetik; dan
- 2) rekombinan asam nukleat tersebut harus secara langsung terlibat dalam mekanisme kerja.

Pedoman ini tidak mencakup panduan penilaian untuk:

- a. sekretom, vesikel ekstraseluler, dan produk turunan sel yang tidak mengandung sel;
- b. produk sel punca embrionik;
- c. produk darah; dan/atau
- d. vaksin untuk mencegah penyakit menular.

Namun demikian prinsip umum yang ada pada pedoman ini tetap dapat diaplikasikan dalam proses pengembangan dan penilaian sekretom, vesikel ekstraseluler, dan produk turunan sel yang tidak mengandung sel.

Untuk produk Obat terapi gen, pedoman ini dapat digunakan untuk menilai komponen sel yang mengalami modifikasi genetik. Sedangkan persyaratan umum penilaian produk Obat terapi gen dapat mengacu pada ketentuan internasional yang berlaku.



## BAB II PERSYARATAN TEKNIS

### A. RUANG LINGKUP PEMBAHASAN

Bab ini menjelaskan panduan mulai dari pengembangan, proses pembuatan, termasuk kontrol mutu, serta pengembangan nonklinik dan klinik produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan yang merupakan bagian dari Produk Terapi *Advanced* dalam rangka memperoleh izin edar. Namun, prinsip yang tertera pada pedoman ini sebaiknya juga dipertimbangkan oleh Pelaku Usaha yang akan mengajukan uji klinik.

Untuk produk Obat terapi gen, pedoman ini dapat digunakan untuk menilai komponen sel yang mengalami modifikasi genetik. Sedangkan persyaratan umum penilaian produk Obat terapi gen dapat mengacu pada ketentuan internasional yang berlaku.

### B. ANALISIS RISIKO

Risiko yang disebabkan oleh pemberian produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan sangat bergantung pada sumber sel dan jaringan, proses pembuatan, komponen nonselular, serta penggunaan terapeutik khusus. Variasi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat mengakibatkan berbagai risiko untuk pasien, personil medis, maupun populasi umum. Oleh karena itu, rencana pengembangan dan persyaratan evaluasi harus disesuaikan secara kasus per kasus dengan analisis risiko multifaktorial.

Pada awal pengembangan produk, analisis risiko awal dapat dilakukan berdasarkan pengetahuan yang ada mengenai jenis produk dan tujuan penggunaannya. Hal ini harus diperbarui oleh Pendaftar selama siklus hidup produk sebagai data yang selanjutnya digunakan untuk mengkarakterisasi risiko. Analisis risiko secara menyeluruh digunakan untuk menjustifikasi pengembangan produk dan sebagai dasar untuk persiapan rencana manajemen risiko sesuai ketentuan Perencanaan Manajemen Risiko yang berlaku.

Secara khusus, hasil analisis risiko digunakan untuk:

1. mengidentifikasi faktor risiko yang terkait dengan mutu dan keamanan produk;
2. menentukan tingkat dan fokus dari data yang diperlukan selama pengembangan nonklinik dan klinik;
3. menetapkan langkah-langkah yang dibutuhkan untuk meminimalkan risiko, seperti kemungkinan timbulnya respons imun yang tidak diinginkan; dan
4. menentukan kegiatan manajemen risiko pasca pemasaran (farmakovigilans).

Kriteria risiko umum berikut ini dapat digunakan untuk mengestimasi risiko secara keseluruhan:

- a. sumber (autologus – alogenik);
- b. proses/metode pengolahan;
- c. kemampuan untuk proliferasi dan diferensiasi;
- d. kemampuan untuk menimbulkan respons imun (sebagai target atau efektor);
- e. tingkat manipulasi sel (ekspansi *in vitro/ex vivo*/aktivasi/diferensiasi/manipulasi genetik/*cryo-conservation*);
- f. teknik pemberian (misalnya perfusi *ex vivo*, bedah lokal atau sistemik);
- g. durasi paparan atau kultur (pendek hingga permanen) atau masa hidup sel;

- h. produk kombinasi (sel dan molekul bioaktif atau material terstruktur); dan
- i. ketersediaan data klinis atau pengalaman dengan produk yang sejenis.

### C. ASPEK MUTU DAN PROSES PEMBUATAN

Bagian ini menjelaskan kegiatan yang dilakukan produsen setelah memperoleh sel dan jaringan. Produksi Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus sejalan dengan prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) misalnya Aneks 2A Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik dan Cara pembuatan Obat yang baik di sarana pengolahan produk berbasis sel dan jaringan manusia serta dibuktikan dengan sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara.

Zat aktif produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan terdiri atas sel dan/atau jaringan yang dimanipulasi. Bahan tambahan (misalnya: perancah (*scaffold*), matriks, alat, biomaterial, biomolekul dan/atau komponen lain) bila dicampurkan sebagai bagian yang tidak terpisahkan dengan sel yang dimanipulasi dianggap sebagai zat aktif dan dianggap sebagai bahan awal, walaupun tidak berasal dari makhluk hidup.

Produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan seringkali mengandung atau terdiri atas sel dengan jumlah terbatas dan kebanyakan ditujukan untuk penggunaan yang spesifik bagi tiap pasien. Hal ini akan memunculkan isu spesifik terkait desain uji pengawasan mutu untuk setiap produk yang sedang dikembangkan. Karena pedoman ini mencakup berbagai produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, rangkaian proses dapat bervariasi dari yang sangat sederhana sampai sangat kompleks. Untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan tertentu, bahan awal, zat aktif dan Obat dapat sangat berkaitan atau hampir identik sehingga persyaratan di bawah ini mungkin tidak memadai atau hanya sebagian yang relevan.

#### 1. Bahan Awal dan Bahan Baku

Proses pembuatan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan secara umum tidak mencakup sterilisasi akhir, tahap purifikasi, penghilangan virus dan atau tahap inaktivasi. Karena itu persyaratan dan kriteria keberterimaan yang ketat untuk semua sumber bahan dari manusia atau hewan harus ditetapkan secara memadai sesuai tujuan penggunaannya.

Jika terkait dengan produk sel punca, paragraf berikut harus diperhatikan.

Sel dan bahan baku yang berasal dari atau berpotensi mengandung unsur hewan dan turunannya harus dipastikan keamanannya terhadap kontaminasi virus dan *Transmissible Spongiform Encephalopathies* (TSE) pada saat mulai dari pengambilan jaringan dan/atau berada di *bank* sel sampai saat proses kualifikasi bahan awal baku atau pada awal proses produksi untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

Sumber dan pengadaan bahan awal untuk mengisolasi sel punca merupakan faktor kritis yang dapat mempengaruhi hasil dan identitas/kemurnian populasi sel akhir. Pemilihan penanda yang tepat menjadi dasar untuk memperoleh kondisi isolasi dan untuk mengendalikan populasi sel, heterogenitas dan hasil yang terstandar.

##### a. Sel

Bahan sel berasal dari donor tunggal atau berbagai donor yang dikumpulkan. Bahan sel tersebut setelah diproses (lihat butir 2. a. Prosedur Penyiapan Sel) dapat berupa:

- a) Isolat sel primer tunggal yang digunakan langsung untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan.

- b) Sel primer yang dikultur untuk beberapa pasase sebelum digunakan untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan.
- c) Sel dari sistem bank sel yang terdiri atas bank sel induk dan bank sel kerja.

Sistem penyimpanan sel yang terkontrol secara memadai harus dibuat secara mapan untuk pemeliharaan dan pengambilan sel tanpa terjadi perubahan karakteristik akhir yang diinginkan. Kondisi penyimpanan harus dioptimasi untuk menjamin viabilitas, densitas, kemurnian, sterilitas dan fungsi sel. Identitas harus diverifikasi menggunakan penanda genotip dan/atau fenotip yang relevan dan proporsi sel dengan penanda identitas ini dievaluasi sebagai indikator populasi sel yang diinginkan.

1) Sel primer

Persyaratan spesifik donasi, pengadaan dan pengujian harus memenuhi ketentuan yang berlaku. Prosedur dan standar yang digunakan untuk seleksi donor yang sesuai dan eksklusi calon donor yang berisiko tinggi atau tidak cocok harus dijelaskan dan dijustifikasi. Bila diperlukan pengumpulan sel dari donor berbeda, analisis risiko harus menekankan terjadinya kemungkinan bahwa pengumpulan populasi sel alogenik dapat meningkatkan risiko respons imunologi tidak diinginkan pada pasien dan menurunkan aktivitas terapeutiknya.

Selain itu, pengumpulan sel dari donor berbeda dapat meningkatkan risiko penularan penyakit. Bergantung pada sifat sumber sel dan jaringan, faktor risiko lain seperti paparan radiasi sebelumnya juga harus dipertimbangkan dan diperhatikan.

Pada saat penerimaan sel yang digunakan untuk Obat, program penapisan secara mikrobiologi spesifik harus dilakukan, disesuaikan dengan tipe sel, menggunakan uji tervalidasi yang dapat mendeteksi agens infeksi manusia dengan sensitivitas memadai dan mempertimbangkan komponen medium yang dapat mengganggu pengujian (misalnya antibiotik). Bila sel dari jaringan tidak sehat, kriteria keberterimaan spesifik produk harus ditetapkan sesuai tujuan penggunaan.

Parameter mutu untuk penetapan kriteria keberterimaan suatu organ atau jaringan harus ditetapkan dengan mempertimbangkan aspek umum seperti kondisi pengiriman dan penyimpanan.

Bila sel primer alogenik dikumpulkan dan diperbanyak untuk digunakan pada banyak pasien, lot sel harus dikarakterisasi secara tepat. Program karakterisasi yang sama harus diterapkan untuk setiap lot sel baru.

2) Sistem bank untuk sel lestari

Bila digunakan sel lestari, harus dibuat bank sel induk dan bank sel kerja yang terkarakterisasi dengan baik, bila memungkinkan. Bank sel dan karakterisasi serta uji bank sel yang telah mapan harus sesuai dengan pedoman yang diakui secara internasional, seperti pedoman *International Council for Harmonisation (ICH) Q5D*.

b. Bahan lain, reagen dan bahan tambahan

Berbagai bahan dibutuhkan untuk pengumpulan, seleksi, kultur atau modifikasi genetik atau fenotip sel, seperti sel lain, enzim, antibodi, sitokin, sera, dan antibiotik. Pemaparan terhadap bahan tersebut dapat mempengaruhi mutu, keamanan dan efikasi Obat. Sebagai konsekuensi, setiap zat yang digunakan dalam prosedur harus dicantumkan dan dievaluasi dengan jelas kesesuaiannya dengan tujuan penggunaan. Kemurnian mikroba dan tingkat endotoksin yang rendah dari bahan-bahan ini harus dijamin.

Bahan, termasuk sel yang berfungsi sebagai pendukung pertumbuhan dan adhesi, contohnya sel *feeder* harus dievaluasi dan/atau divalidasi kesesuaiannya dengan tujuan penggunaan.

Mutu zat tambahan yang aktif secara biologi dalam media kultur seperti faktor pertumbuhan, sitokin dan antibodi, harus didokumentasikan dalam hal identitas, kemurnian, sterilitas dan aktivitas biologi, dan bebas agens *adventitious*. Sebaiknya penggunaan zat tersebut diminimalkan dan penggunaan reagen yang dapat menimbulkan sensitisasi dihindarkan, misalnya antibiotik beta laktam. Untuk aspek keamanan terhadap virus, dapat mengacu kepada pedoman yang tersedia (misalnya ICH Q5A).

Tindakan untuk mengurangi risiko TSE harus dilakukan sesuai ketentuan yang berlaku. Perlu dipertimbangkan juga pedoman yang terkait dengan pengawasan mutu dan proses produksi produk yang berasal dari teknologi DNA rekombinan dan antibodi monoklonal.

Bila bahan baku, reagen dan/atau bahan pembantu memiliki izin edar atau tertera dalam farmakope, referensi yang sesuai harus disediakan.

Informasi berikut harus ditambahkan untuk bahan bersumber hewan atau manusia:

1) Bahan bersumber manusia

Bahan bersumber manusia (misalnya albumin, immunoglobulin) harus dievaluasi kesesuaiannya dengan cara yang sama seperti yang direkomendasikan untuk produk plasma sesuai pedoman yang berlaku secara nasional dan/atau internasional. Penggunaan alternatif bahan sintetik harus dievaluasi. Bila serum diperlukan dalam media pembiakan, bila memungkinkan, disarankan menggunakan serum yang diisolasi dari donor yang sama dengan donor sel.

2) Bahan bersumber hewan

Penggunaan sel atau jaringan hewan tidak diperbolehkan. Bahan bersumber hewan dapat mengandung agens penginfeksi dan dapat meningkatkan respons imunologi yang tidak diinginkan pada resipien. Penggunaan bahan bersumber hewan sebaiknya dihindarkan dan diganti dengan bahan yang bukan berasal dari hewan dengan komposisi jelas.

Bila digunakan serum sapi, harus mengikuti pedoman yang berlaku secara nasional dan/atau internasional. Sebaiknya menggunakan serum yang diradiasi dan/atau medium sintetik alternatif. Terkait uji bebas virus untuk bahan bersumber spesies hewan lain, jenis kontaminan yang harus diuji dilakukan sesuai pedoman umum dan pedoman

spesifik spesies untuk produksi dan pengujian yang berlaku secara nasional dan/atau internasional.

3) Pertimbangan khusus

a) Rekomendasi khusus untuk bahan awal produk Obat terapi gen berbasis sel

Bila sel sebagai bahan aktif dimodifikasi secara genetik harus mengikuti pedoman yang berlaku secara nasional dan/atau internasional yang mengandung informasi rinci mengenai kontrol mutu secara rinci, karakterisasi dan uji praklinik pengujian vektor transfer gen. Populasi sel yang ditransformasi harus diuji ekspresi karakteristik baru yang memadai dan reproduibel. Perhatian khusus harus diberikan pada tingkat dan lama ekspresi serta mutu produk gen yang dihasilkan oleh sel tersebut. Sejauh dapat diterapkan dan dipraktekkan, karakteristik sel yang baru harus dikuantifikasi dan dikontrol.

b) Rekomendasi khusus untuk komponen matriks/alat/perancah produk kombinasi

Produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat dikombinasikan dengan komponen struktur yang secara terpisah berupa alat kesehatan atau alat kesehatan aktif yang dapat diimplantasi.

Alat tersebut harus memenuhi syarat sesuai ketentuan yang berlaku secara nasional dan/atau internasional terkait alat kesehatan dan informasi ini harus disertakan dalam dokumen registrasi. Jika badan yang berwenang telah mengevaluasi komponen alatnya, hasil evaluasi ini harus disertakan dalam dokumen registrasi. Produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan juga dapat mengkombinasikan komponen struktur yang penggunaannya sama atau tidak sama dengan peruntukannya jika digunakan secara terpisah. Semua komponen struktur harus dikarakterisasi secara tepat dan dievaluasi kesesuaiannya dengan tujuan penggunaan (Lihat bagian Karakterisasi dan Pengembangan Farmasetik).

Setiap matriks, serat, butiran, atau bahan lain yang digunakan sebagai tambahan atau dalam kombinasi dengan sel harus diuraikan dan fungsinya didukung oleh sifat kimia, biologi, fisik (misalnya struktur dan degradasi), dan sifat mekanik. Penambahan molekul bioaktif juga harus diuraikan dan pengaruhnya harus dievaluasi.

2. Proses Pembuatan

Proses pembuatan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus dirancang secara hati-hati dan divalidasi untuk memastikan konsistensi produk. Persyaratan harus dijelaskan dan dijustifikasi.

Penjelasan rinci tentang pembuatan zat aktif dan produk jadi harus ada. Jenis manipulasi yang diperlukan untuk memproses sel dan fungsi fisiologis sel harus diuraikan. Diagram alur seluruh proses mulai dari cairan biologi/jaringan/organ atau dari bank sel harus dibuat; tahapan kritis dan produk antara (misalnya *batch* sel antara), serta parameter operasional, pengawasan-selama-proses dan kriteria keberterimaan harus dapat ditunjukkan. Produksi Obat kombinasi yang terdiri dari sel-sel dan matriks/alat/perancah memerlukan

pertimbangan tambahan terkait interaksi sel-matriks/perancah dan masalah mutu yang mungkin muncul akibat interaksi tersebut. Perhatian lebih perlu diberikan untuk bahan *biodegradable* yang memiliki potensi menyebabkan perubahan lingkungan (misalnya peningkatan pH) terhadap sel selama pembuatan atau setelah pemberian pada pasien.

Informasi tentang prosedur yang digunakan untuk transportasi bahan selama proses pembuatan produk, termasuk transportasi dan kondisi penyimpanan serta waktu penyimpanan harus diserahkan.

Area pembuatan harus memenuhi persyaratan CPOB. Jika berbagai jaringan dan produk seluler diproses dan disimpan di area pembuatan yang sama, maka peningkatan risiko kontaminasi silang di tiap langkah prosedur dapat terjadi, misalnya melalui peralatan pemrosesan atau dalam wadah penyimpanan seperti tangki nitrogen cair. Oleh karena itu, langkah-langkah pengendalian yang memadai untuk mencegah kontaminasi silang harus dilakukan. Peralatan dan fasilitas yang digunakan untuk pembuatan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus sesuai dan memenuhi syarat untuk produksi secara aseptik. Bila memungkinkan, disarankan untuk menggunakan peralatan sekali pakai atau spesifik produk.

Untuk sel punca, proses pembuatan produk pada umumnya melalui langkah-langkah sebagai berikut, bergantung pada bahan awal:

- 1) Pengadaan jaringan atau sel dan pemrosesan pada berbagai tahap untuk menghasilkan suspensi sel yang telah diketahui/dikarakterisasi dengan baik;
- 2) Pemrograman ulang sel yang terdiferensiasi secara terminal (iPSC);
- 3) Perbanyak sel dalam kondisi yang mendukung pertumbuhan sel yang tidak berdiferensiasi;
- 4) Diferensiasi sel secara *in vitro*;
- 5) Pemurnian populasi sel yang aktif secara biologis sesuai keinginan (misalnya penghilangan sel pluripoten yang tidak terdiferensiasi, seleksi imun).

Perbanyak dan diferensiasi *ex vivo* populasi sel punca dianggap sebagai manipulasi yang substansial. Sel punca yang diperbanyak umumnya diberikan kepada pasien dalam bentuk yang belum berdiferensiasi dan mampu membelah diri setelah perbanyak sel dan mempunyai *lineage commitment*. Namun, sel punca multipoten dapat diberikan dalam bentuk yang sudah terdiferensiasi. Dalam kasus tersebut, diperlukan pengujian tambahan selama pengembangan produk untuk mengetahui potensi pembentukan tumor. Pengujian yang tepat harus dilakukan untuk meminimalkan risiko transformasi dan pembentukan tumor, khususnya ketika menggunakan sel punca iPSC.

Pada saat pembuatan produk sel punca, diperlukan langkah-langkah kritis untuk memastikan tahap diferensiasi tertentu menggunakan penanda yang sesuai. Pada proses pembuatan juga harus mempertimbangkan profil risiko yang terkait dengan produk.

a. Prosedur Penyiapan Sel

Semua prosedur penyiapan sel harus dijustifikasi sesuai dengan tujuan yang diinginkan.

Penanganan yang tidak sesuai dan pengolahan yang tidak tepat pada sel/jaringan harus dihindari karena dapat merusak atau menghancurkan integritas dan/atau fungsi sel dan dapat menyebabkan kegagalan terapi. Pengawasan secara mikrobiologis

merupakan aspek penting pada pengawasan proses dan evaluasi mutu semua penyiapan sel. Pemantauan pembiakan sel secara *in vitro* pada tahap produksi tertentu harus dilakukan jika memungkinkan. Kultur harus diuji terhadap kontaminasi semua mikroba sesuai dengan prosedur pembiakan dan karakteristik pertumbuhan sel.

Setelah pengawasan yang tepat dilakukan, cairan biologis/jaringan/organ dapat mengalami satu atau lebih tahap berikut:

1) Disosiasi organ/jaringan

Prosedur untuk memperoleh sel dari organ/jaringan harus dijelaskan (terkait dengan jenis enzim, media, dll) dan divalidasi. Derajat kerusakan jaringan yang dapat terjadi harus dipertimbangkan untuk menjaga integritas fungsional dan untuk meminimalkan cemaran dari sel dalam produk (pecahan sel, kontaminasi silang dengan tipe sel lain).

2) Isolasi populasi sel yang diinginkan

Setiap prosedur yang digunakan untuk mengisolasi dan/atau memurnikan populasi sel yang diinginkan harus dijelaskan. Hubungan antara efektivitas prosedur dengan penggunaan yang diinginkan harus ditunjukkan dan metodenya harus divalidasi.

3) Kultur sel

Selama pembiakan sel secara *in vitro*, perhatian harus diberikan untuk memastikan pertumbuhan dan manipulasi sel yang diisolasi dapat diterima atau sesuai persyaratan. Tahapan proses harus dirancang dengan benar untuk menjaga integritas dan mengontrol fungsi sel. Prosedur setiap manipulasi harus didokumentasi secara rinci dan diawasi secara ketat sesuai dengan kontrol proses spesifik. Lama pembiakan sel dan jumlah maksimum pasase sel harus ditentukan dengan jelas dan divalidasi. Karakteristik genotip dan fenotip kultur sel primer yang relevan dari sel lestari mapan dan klon sel turunan harus didefinisikan dan stabilitasnya terkait dengan usia kultur ditentukan.

Konsistensi/pengulangan proses pembiakan sel harus dibuktikan dan kondisi pembiakan termasuk media dan lama pembiakan harus dioptimalkan sehubungan dengan fungsi klinis sel yang diinginkan.

Pertimbangan khusus harus diberikan terhadap potensi pertumbuhan sel sebagai respons terhadap faktor pertumbuhan karena sub populasi sel mungkin tumbuh lebih baik pada kondisi kultivasi *in vitro* yang ditentukan.

4) Modifikasi sel

Berbagai perlakuan (fisik, kimia atau genetik) dapat dilakukan pada sel. Metode yang digunakan untuk memodifikasi sel harus dijelaskan secara lengkap. Dalam kasus modifikasi sel secara genetik, aspek mutu, praklinik, dan klinik Obat hasil transfer gen harus memenuhi persyaratan.

5) Sel yang dikultur dalam atau pada matriks/alat/perancah (*scaffold*)

Jika sel ditumbuhkan secara langsung di dalam atau pada matriks/alat/perancah (*scaffold*), mutu produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dalam bentuk kombinasi tergantung terutama pada proses pembuatan yang dikontrol dengan baik. Untuk produk tersebut, proses

kultivasi sel harus divalidasi secara menyeluruh dan pengaruh alat terhadap pertumbuhan, fungsi, dan integritas sel harus diperhitungkan. Pengaruh sel terhadap alat (misalnya pada tingkat degradasi) juga harus dipertimbangkan (lihat juga bagian Pengembangan Farmasetik).

b. Pengawasan-Selama-Proses

Proses pembuatan perlu dikendalikan dengan pengawasan-selama-proses pada tahap kritis atau produk antara. Produk sel antara adalah produk yang dapat diisolasi selama proses. Spesifikasi produk ini harus ditetapkan untuk menjamin reproduktibilitas proses dan konsistensi produk jadi. Pengujian dan kriteria keberterimaan harus dijelaskan. Jika dilakukan penyimpanan, maka kondisi penyimpanan (misalnya waktu, suhu) harus divalidasi.

c. Deskripsi *Batch*

Deskripsi *batch* bertujuan untuk menjamin konsistensi dan ketertelusuran. Deskripsi *batch* produksi mulai dari penyiapan sel sampai penandaan pada kemasan akhir harus tersedia (meliputi jumlah, jumlah pasase/duplikasi sel, strategi pengumpulan, dan sistem penomoran *batch*).

d. Sistem Kemasan

Penjelasan mengenai sistem kemasan dan prosedur sterilisasi kemasan harus diberikan. Kompatibilitas dengan produk harus dibuktikan.

Pemilihan bahan kemasan harus menjadi bagian dari pengembangan farmasetik. Data tambahan mungkin diperlukan jika komponen kemasan digunakan dalam transportasi dan/atau prosedur penggunaan pada pasien.

3. Karakterisasi

Karakterisasi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus mencakup semua komponen yang ada dalam produk jadi. Karakterisasi merupakan tantangan untuk produk yang mengandung sel dan matriks, perancah (*scaffold*), dan alat inovatif. Data karakterisasi diperlukan baik untuk komponen tunggal maupun untuk produk jadi yang dikombinasikan. Data karakterisasi mencakup data yang diperoleh pada seluruh tahap pengembangan dan/atau proses pembuatan. Dalam produk kombinasi, karakteristik kedua komponen seluler dan nonseluler dapat berubah akibat proses integrasi.

Karakterisasi ekstensif komponen seluler harus jelas dalam hal identitas, kemurnian, potensi, viabilitas dan kesesuaian dengan penggunaan yang diinginkan, kecuali dijustifikasi.

Fungsi biologi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan yang diharapkan mencakup interaksi yang kompleks mulai dari aksi/kerja biokimia, metabolik atau imunologis sampai penggantian struktur jaringan atau organ yang rusak. Oleh karena itu, persyaratan karakterisasi lengkap fungsi biologi zat aktif sangat ketat. Molekul tertentu yang berperan terhadap mekanisme kerja spesifik produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan seringkali sulit ditentukan, karena mekanisme kerjanya tergantung pada fungsi beberapa komponen seluler yang bekerja seperti jaringan secara utuh. Dalam hal mempertimbangkan karakterisasi lebih lanjut, perlu diperhitungkan: i) sel autologus vs. sel alogenik, ii) manipulasi *in vitro* secara ekstensif atau minimum, iii) aktif atau netral secara imunologi,



iv) kemampuan proliferasi sel, v) organisasi seperti-sel atau seperti-jaringan dan interaksi dinamis antar sel dan dengan komponen struktural, serta vi) tujuan penggunaan.

Komponen nonseluler harus dikarakterisasi berdasarkan fungsi yang diperlukan dalam produk jadi. Karakterisasi ini termasuk komponen struktur yang dirancang untuk mendukung komponen sel seperti perancah atau membran yang harus diidentifikasi dan dikarakterisasi sifat kimia dan fisiknya seperti porositas, densitas, struktur mikroskopis dan ukuran partikel sesuai dengan jenis zat dan tujuan penggunaan.

Karakterisasi harus dirancang sedemikian rupa agar dapat diterapkan untuk pengujian rutin dalam rangka pelulusan zat aktif dan produk jadi serta pengawasan dalam proses untuk menjamin konsistensi *batch*.

Jika molekul biologi aktif (misalnya faktor pertumbuhan, sitokin, dan lain lain) terdapat sebagai komponen produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, maka molekul ini harus dijelaskan dengan memadai dan interaksinya dengan komponen lain dalam produk dan jaringan sekitarnya setelah pemberian pada pasien harus dikarakterisasi. Karakterisasi ini harus melibatkan metode *in vitro* dengan rentang yang memadai dan bila perlu digunakan metode *in vivo*.

a. Identitas

1) Komponen seluler

Identitas komponen seluler harus dikarakterisasi dalam hal profil fenotip dan/atau genotip, tergantung pada populasi dan sumber sel.

Ketika menentukan fenotip sel, penanda yang sesuai dapat digunakan disertai dengan justifikasi. Pemilihan penanda ini dapat berdasarkan pada ekspresi gen, presentasi antigen, aktivitas biokimia, respons terhadap stimulus eksogen, kemampuan untuk memproduksi molekul aktif biologis atau molekul yang terukur, dan lain-lain. Untuk sel *adherent*, analisis morfologi dapat menjadi parameter yang berguna berkaitan dengan uji lain. Apabila berlaku, deskripsi prosedur yang dapat menyebabkan modifikasi karakteristik produk, termasuk adhesi, absorpsi, degradasi, keberadaan komponen media kultivasi, harus diserahkan.

Untuk komponen seluler dari sumber alogenik, identitas harus mencakup penanda histokompatibilitas, apabila berlaku, dan identifikasi polimorfisme genetik terkait dengan tujuan penggunaan yang dimaksud.

Pada sel punca, identitas ditentukan oleh kemampuan pembaruan diri (proliferasi) dan ekspresi penanda spesifik. Bahan awal yang pada umumnya merupakan campuran populasi sel (seperti sumsum tulang, jaringan lemak, darah tali pusat), pengadaan dan produksi dapat memiliki dampak yang cukup besar pada populasi sel akhir. Oleh karena itu, identitas populasi sel yang diharapkan atau profil heterogenitas produk jadi yang diperlukan untuk efek terapi perlu ditentukan dan dikarakterisasi dengan cermat.

Beberapa penanda seluler yang mengindikasikan jenis sel punca, pluripotensi, *lineage commitment*, diferensiasi terminal dan/atau uji fungsi dapat digunakan untuk menetapkan identitas. Penanda identitas sel atau kombinasinya harus spesifik untuk populasi sel yang dimaksud dan harus didasarkan pada

pemahaman mengenai mekanisme kerja Obat secara biologis atau molekuler. Idealnya kombinasi penanda yang digunakan dapat membedakan tipe dan status diferensiasi sel. Penggunaan penanda berbasis mRNA dapat digunakan jika tersedia validasi mengenai korelasi antara penanda protein dan mRNA.

2) Komponen nonseluler zat aktif

Semua komponen nonseluler harus secara tepat dikarakterisasi sebagaimana mestinya dan parameter identitas ditetapkan.

Jika produk jadi mengandung komponen seluler dan zat aktif lain yang berbeda, maka zat aktif tersebut harus dikarakterisasi identitasnya berdasarkan pedoman yang relevan, tergantung asal zat aktif yaitu dari bahan kimia atau biologi.

Komposisi dan karakteristik komponen struktural yang dirancang untuk mendukung komponen sel seperti perancah atau membran harus diidentifikasi dan dikarakterisasi.

3) Produk Kombinasi

Pada produk kombinasi, zat aktif dapat dibuat dengan mengintegrasikan komponen seluler dan nonseluler untuk membentuk satu kesatuan. Dalam hal demikian, identitas komponen seluler dan nonseluler dapat berubah akibat proses penggabungan. Sebagai akibatnya, metode khusus untuk menentukan identitas harus ditetapkan untuk semua komponen dalam kombinasi, kecuali ada justifikasi.

b. Kemurnian Sel

Populasi seluler dapat mengandung sel-sel lain dari garis keturunan berbeda dan/atau tahap diferensiasi atau yang mungkin tidak berhubungan dengan populasi yang dimaksud.

Jika jenis sel tertentu diperlukan untuk indikasi produk, sel-sel yang tidak diinginkan harus ditentukan dan jumlahnya pada produk jadi harus dikendalikan berdasarkan spesifikasi yang sesuai, misalnya kriteria keberterimaan untuk jumlah sel yang mengkontaminasi harus ditetapkan.

Dalam hal aktivitas biologi yang diinginkan dan efikasi produk membutuhkan campuran sel yang kompleks, campuran sel perlu dikarakterisasi dan komposisinya dikontrol melalui uji yang sesuai untuk pengawasan-selama-proses dan pelulusan.

Apapun jenis selnya, populasi sel dapat terkontaminasi oleh sel nonviabel. Rasio antara sel nonviabel dan sel viabel harus ditentukan dan spesifikasi harus ditetapkan karena viabilitas sel merupakan parameter penting untuk integritas produk dan secara langsung berkorelasi dengan aktivitas biologi.

Terkait kemurnian produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, karakteristik yang tidak diinginkan harus diminimalkan, misalnya cemaran nonseluler yang mungkin hadir selama proses pembuatan dan puing sel atau sisa-sisa sel yang tidak diperlukan untuk fungsi keseluruhan dari produk Obat. Oleh karena itu, kemurnian diperlukan untuk memaksimalkan zat aktif dan meminimalkan karakter yang tidak diperlukan, atau dapat berdampak negatif pada kegiatan/keamanan terapi.

Spesifikasi kemurnian ditetapkan berdasarkan studi karakterisasi saat pengembangan produk. Kemurnian tidak selalu menggambarkan homogenitas. Sebagai contoh, sel punca

mungkin tidak mengalami pemisahan/pengayaan sel karena terbatasnya penanda permukaan sel yang selektif. Namun, persyaratan minimum yang utama harus dipenuhi adalah konsistensi produk. Strategi yang komprehensif diperlukan untuk mencapai tujuan ini, termasuk pemilihan dan persiapan bahan awal serta pengembangan dan pemilihan pengujian untuk pengawasan-selama-proses dan pelulusan.

c. Cemarkan

1) Cemarkan terkait produk atau proses

Selama produksi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, berbagai cemarkan baik pada produk atau terkait proses dapat ditemui pada Obat jadi. Setiap reagen yang diketahui berbahaya pada manusia harus dianalisis dalam produk jadi (atau dalam masing-masing komponen, jika tidak memungkinkan) dan kriteria keberterimaan harus ditetapkan. Batas spesifikasi harus dijustifikasi berdasarkan tingkat cemarkan yang terdeteksi dalam *batch* yang digunakan untuk studi toksikologi dan/atau klinik.

Setiap bahan yang dapat terdegradasi selama proses produksi, dan hasil degradasinya terkandung dalam produk jadi, misalnya bahan yang dapat terdegradasi secara biologi, harus dikarakterisasi secara lengkap, serta dampak produk degradasi pada komponen sel harus ditentukan.

Jika sel-sel hasil rekayasa genetika digunakan dalam produk, setiap protein tambahan yang diekspresikan vektor, misalnya faktor resistensi antibiotik, penandaan seleksi, harus dianalisis dan keberadaannya pada produk harus dijustifikasi.

2) Agens *adventitious*

Pembuatan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan yang terbebas dari agens mikroba *adventitious* (virus, mikoplasma, bakteri, jamur) merupakan salah satu aspek kritis. Kontaminasi dapat berasal dari bahan awal atau bahan baku, atau secara tidak sengaja masuk selama proses produksi. Penilaian risiko harus dilakukan untuk mengevaluasi kemungkinan reaktivasi bentuk *cryptic* (terintegrasi, *quiescent*) dari agens *adventitious*. Pengujian menyeluruh untuk menunjukkan bebas bakteri, jamur, dan mikoplasma harus dilakukan pada produk jadi. Pengujian ini harus dilakukan dengan metodologi terkini yang dijelaskan dalam pedoman atau monografi yang sesuai untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Apabila waktu simpan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan singkat sehingga tidak memungkinkan untuk menguji persyaratan bebas bakteri menurut pedoman atau monografi yang berlaku, metode uji alternatif yang tervalidasi dapat diterima jika dijustifikasi.

d. Potensi

Uji potensi yang sesuai sangat direkomendasikan untuk dikembangkan sedini mungkin. Uji potensi tersebut sebaiknya sudah tersedia ketika bahan untuk uji klinik fase I diproduksi dan harus divalidasi sebelum uji klinik pivotal, kecuali terdapat justifikasi lain. Spesifikasi pelulusan dan waktu simpan untuk potensi selama pengembangan produk harus ditentukan dan diubah, jika perlu.

Potensi adalah nilai kuantitatif aktivitas biologi berdasarkan karakter produk yang dikaitkan dengan sifat biologi yang relevan. Uji aktivitas biologi harus berdasarkan pada efek biologi yang dimaksud dimana secara ideal harus dikaitkan dengan respon klinik.

Pada dasarnya, ada dua jenis uji potensi, yaitu: 1) uji *in vitro* menggunakan sel dan 2) uji *in vivo* menggunakan model hewan. Fungsi sel utama seperti viabilitas, kemampuan memperbarui diri, kematian dan diferensiasi merupakan hal penting untuk mutu, fungsi dan keberlanjutan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan serta perlu dipantau selama produksi dan pada saat pelulusan menggunakan penanda dan teknologi yang sesuai (misalnya profil ekspresi gen dengan *microarray*, analisis *cytometric immunofluorescent*, kloning sel, PCR dan lainnya). Uji *in vivo* untuk potensi juga berguna terutama jika model hewan percobaan tersedia.

Penanda kemurnian dan penanda potensi tidak boleh digabungkan dalam uji yang sama. Uji potensi mengacu pada pedoman yang berlaku. Selama pengembangan kombinasi, beberapa metode mungkin diperlukan untuk menentukan potensi produk secara memadai. Uji tertentu mungkin diperlukan untuk mengontrol perubahan proses, sedangkan uji lain lebih sesuai untuk pengujian pelulusan.

Desain uji potensi dapat bervariasi tergantung pada produk dan dapat pula terdiri dari uji fungsional dan uji berbasis penanda. Idealnya, pengujian harus setidaknya semi-kuantitatif dan menunjukkan korelasi dengan efek terapi yang diinginkan. Dalam kasus dimana populasi sel campuran dengan plastisitas fungsional dan fenotip diperlukan, pengujian potensi harus dilengkapi dengan data profil fenotip dari populasi sel yang berbeda. Pemahaman terhadap mekanisme aksi/efek terapeutik biologis atau seluler akan memberikan dasar yang kuat dalam mengembangkan tes potensi yang dapat dipercaya.

Contoh aktivitas/potensi biologis meliputi:

- a) Ekspresi zat biologis yang relevan (misalnya protein rekombinan, gliko- atau lipoprotein, faktor pertumbuhan, enzim, sitokin);
- b) Pembentukan sel/matriks ekstra seluler/struktur;
- c) Interaksi sel (misalnya aktivasi/penghambatan imun);
- d) Pengukuran diferensiasi/kapasitas memperbarui diri/migrasi.

Uji fungsional *in vivo* dapat memberikan perspektif yang luas tentang aktivitas biologis produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, yang harus digunakan baik dalam pengembangan mutu dan nonklinik. Pengujian tersebut mungkin tidak selalu sesuai untuk pengujian pelulusan, karena keterbatasan waktu. Dengan demikian, kombinasi berbagai jenis pengujian mungkin diperlukan untuk mengkonfirmasi potensi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan.

#### 1) Perbaikan jaringan dan Regenerasi

Uji *in vivo* dapat dilakukan pada model hewan yang meniru perbaikan jaringan/regenerasi klinik yang dimaksud atau dapat berdasarkan mekanisme kerja (misalnya model ektopik). Uji *in*

*vitro* dapat didasarkan pada ekspresi penanda yang telah ditunjukkan secara langsung ataupun tidak langsung (penanda *surrogate*) yang berkorelasi dengan aktivitas biologi yang dimaksud, seperti penanda permukaan sel, penanda aktivasi, pola ekspresi gen spesifik. Selain itu, respons fisiologis pada kondisi tertentu seperti diferensiasi pada jenis sel tertentu dan/atau sekresi protein jaringan tertentu (misalnya komponen matriks ekstraseluler) dapat digunakan sebagai dasar uji potensi. Produsen harus memastikan bahwa metode karakterisasi harus relevan untuk efek biologi yang dimaksud pada kondisi *in vivo*.

Uji potensi harus dilakukan menggunakan sejumlah sel tertentu dan, jika memungkinkan, dikuantifikasi terhadap baku pembanding atau pembanding yang sudah distandardisasi. Potensi harus dinyatakan sebagai waktu yang dibutuhkan untuk memperoleh efek yang diinginkan (misalnya pemulihan fungsi atau perbaikan struktur anatomi) atau potensi dihitung dari efek yang dapat diukur dalam periode waktu yang ditentukan.

## 2) Aktivitas metabolisme atau farmakologi

Sel yang terkandung dalam produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat diperlakukan secara kimia atau dimodifikasi secara genetik *in vitro* untuk mengekspresikan protein yang diinginkan seperti faktor pertumbuhan, antigen permukaan sel atau molekul lain untuk mempertahankan respons biologi selama dibutuhkan pada lingkungan yang baru. Oleh karena itu, uji potensi yang dikembangkan harus dapat menilai aspek terkait aktivitas zat aktif yang mungkin tidak sepenuhnya berupa sel utuh viabel namun juga berupa komponen lain.

Jika fungsi biologi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan utamanya terkait kemampuan sel mensekresi molekul tertentu misalnya untuk memperbaiki gangguan metabolisme, mendukung pertumbuhan, mensekresi metabolit, maka uji potensinya harus mampu mendeteksi molekul aktif yang diproduksi dan aktivitas biologi yang diharapkan. Hal ini dapat dilakukan menggunakan metode analisis konvensional kualitatif dan kuantitatif yang dapat dipercaya (analisis protein, identifikasi asam nukleat, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), dan lain-lain). Molekul yang sama juga dapat ditentukan fungsinya pada sistem model hewan dengan mengasumsikan bahwa zat aktif disekresikan oleh produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan ke dalam cairan biologis (plasma, jaringan serebrospinal, urin, atau cairan antar sel di jaringan).

## 3) Imunoterapi

Uji potensi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan untuk penggunaan imunoterapeutik dilakukan berdasarkan pada mekanisme imun yang kompleks yang mungkin diperumit dengan formulasi multi-antigen dan variabilitas bahan awal. Pengujian potensi untuk Obat imunoterapi berbasis sel dapat mengacu pada pedoman yang berlaku.

e. Tumorigenisitas

Tumorigenisitas produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan berbeda dari Obat kimia yaitu dapat terjadinya transformasi pada komponen sel produk (misalnya ketidakstabilan kromosom) dan terjadinya tidak hanya pada pasien yang diterapi. Jika risiko transformasi sel dan potensi tumorigenisitas dapat diprediksi, komponen sel harus dievaluasi potensi tumorigenisitasnya dengan menganalisis misalnya kemampuan proliferasi, ketergantungan stimulus eksogen, respons terhadap stimulus apoptosis dan modifikasi genom. Oleh karena itu dibutuhkan pengujian integritas kromosom dan tumorigenisitas sel yang berasal dari kultur sel/sistem bank sel. Pedoman ICH Q5D dan monografi terkait sel substrat yang berlaku dapat dijadikan acuan.

Risiko pembentukan tumor dapat terjadi pada sel punca pluripoten dan somatik pada saat pembiakan sel dan akibat manipulasi saat pembiakan sel. Kondisi pembiakan, termasuk sel feeder dan eksipien, secara substansial dapat mempengaruhi stabilitas genom sel punca.

Sel-sel yang tidak terdiferensiasi dan proliferaif/pluripoten (iPSC) memiliki risiko yang relatif tinggi untuk pembentukan tumor, sehingga harus diperhatikan selama pengembangan produk.

Jumlah sel proliferaif dan pluripoten yang dapat ditoleransi dalam produk jadi harus dibatasi dan dijustifikasi. Oleh karena itu, preparasi sel punca yang mengalami manipulasi secara ekstensif *in vitro*, seperti kultur sel yang mengalami banyak pasase (*prolonged cell culture*) serta yang berasal dari iPSCs, sangat penting dievaluasi kemampuan tumorigenisitas dan stabilitas kromosomnya sebelum penggunaan klinis awal.

4. Pengawasan Mutu

Untuk pengawasan mutu yang tepat, bila memungkinkan maka zat aktif dan/atau produk jadi harus melewati pengujian pelulusan. Apabila ada justifikasi, pengurangan pengujian di satu tahap dapat diterima jika dilakukan pemantauan lengkap pada tahap lain. Semua pengujian pelulusan harus dilakukan menggunakan metode yang telah divalidasi setidaknya pada saat pengajuan aplikasi registrasi.

a. Kriteria Pelulusan

Spesifikasi pelulusan zat aktif dan produk jadi harus dipilih berdasarkan parameter yang ditetapkan selama studi karakterisasi. Uji yang dipilih harus spesifik produk dan dijelaskan oleh produsen. Kecuali dinyatakan lain, spesifikasi pelulusan uji harus mencakup identitas, kemurnian, potensi, cemaran, sterilitas, viabilitas dan jumlah sel total. Jika struktur merupakan karakteristik esensial produk, maka karakteristik struktur zat aktif atau produk jadi harus ditetapkan dan dijustifikasi. Jika fungsi utama produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan adalah berupa ekskresi protein spesifik, maka spesifikasi terkait dengan protein yang diekskresikan harus ditetapkan.

Jika suatu uji pelulusan tidak dapat dilakukan pada zat aktif atau produk jadi, tapi hanya dilakukan pada senyawa antara utama dan/atau seperti pada pengawasan selama-proses, maka hal ini perlu dijustifikasi. Pada kasus ini, kontrol kualitas yang memadai harus berdasarkan pada proses produksi, dengan

didukung oleh hasil dari studi klinik. Beberapa hal yang termasuk pengecualian:

- 1) Beberapa uji pelulusan mungkin tidak dapat dilakukan pada kombinasi zat aktif atau produk jadi dengan alasan tertentu.
- 2) Pengujian pelulusan lengkap tidak dapat diselesaikan sebelum produk diberikan kepada pasien karena keterbatasan waktu (misalnya pada kasus produk autologus, dimana pemberian dilakukan segera setelah produksi dan pengujian awal). Meskipun demikian, uji-uji esensial yang dapat dilakukan dalam waktu terbatas sebelum penggunaan klinik harus dijelaskan dan dijustifikasi. Jika mungkin, sampel sisa harus disimpan untuk analisis di masa mendatang.
- 3) Jumlah produk yang ada terbatas terhadap dosis klinis yang diperlukan (misalnya karena jumlah sel saat pengumpulan sangat sedikit atau laju proliferasi yang rendah). Pelulusan produk harus dijustifikasi dengan validasi proses manipulasi sel dan pengawasan selama-proses.

b. Uji Stabilitas

Masa simpan sel pada kondisi penyimpanan tertentu untuk bahan-bahan berikut harus ditentukan:

- 1) semua bahan antara yang disimpan, jika memungkinkan;
- 2) semua komponen dari produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan kombinasi;
- 3) zat aktif;
- 4) produk jadi.

Masa simpan yang valid untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dosis ganda setelah dibuka dari wadah pengemas (*in-use*) harus ditentukan. Selain itu, semua kondisi penyimpanan termasuk rentang suhu harus ditentukan. Kondisi pengiriman dan penyimpanan harus didukung oleh data pengujian terkait dengan integritas sel dan stabilitas produk selama periode yang ditetapkan. Jika relevan, metode yang tepat untuk pembekuan dan pencairan harus didokumentasikan.

Karena sifat zat aktif produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan yang kompleks, persyaratan stabilitas harus ditetapkan kasus per kasus. Jika memungkinkan, stabilitas selular dan komponen nonselular harus ditentukan sebelum diintegrasikan dan pada saat setelah diintegrasi sebagai produk jadi dalam kemasan akhir.

c. Persyaratan Mutu Khusus Produk Obat Terapi Sel Somatik dan Rekayasa Jaringan Mengandung Sel Hasil Modifikasi Genetik

Jika sel dimodifikasi secara genetik, kontrol mutu harus dilakukan sesuai dengan pedoman yang berlaku untuk produk Obat transfer gen. Informasi ini merupakan tambahan terhadap persyaratan bagi pengendalian sel yang telah disampaikan di bagian lain.

d. Persyaratan Mutu Khusus untuk Produk Kombinasi

Spesifikasi komponen struktural produk harus ditetapkan. Cemar dan produk degradasi komponen struktur (matriks, perancah, alat) harus dideskripsikan dan spesifikasi cemar terkait harus ditetapkan. Pengujian sifat struktural/mekanik dan aktivitas biologi sesuai kondisi yang diprediksi saat penggunaan

dan potensi terjadinya degradasi mungkin sulit dilakukan sebagai bagian dari uji pelulusan. Dengan demikian, diharapkan parameter ini dapat diperoleh melalui pengujian bahan baku dan karakterisasi produk jadi yang sesuai. Pada kondisi sangat terbatas (misalnya untuk produk dengan jumlah sel sedikit), analisis karakteristik struktural/fungsional produk kombinasi dapat menggunakan produk model yang terdiri dari komponen nonselular yang sama dikombinasikan dengan komponen sel dengan karakter yang setara disertai dengan bukti yang memadai.

#### 5. Validasi Proses Pembuatan

Seluruh proses pembuatan, termasuk pemanenan sel, proses manipulasi sel, jumlah maksimal pasase sel, kombinasi dengan komponen lain, pengisian, pengemasan, pengiriman, penyimpanan, dan lainnya, harus divalidasi. Validasi proses produksi produk kombinasi harus mencakup semua tahap mulai dari masing-masing komponen hingga kombinasi akhir untuk menjamin konsistensi produksi.

Setiap tahap proses pembuatan zat aktif, komponen pendukung dan produk jadi dapat dibuktikan terkontrol. Pemilihan dan kriteria keberterimaan parameter operasional dan pengawasan selama-proses harus dijustifikasi. Variabilitas yang dapat diprediksi, terkait dengan bahan awal dan proses biologi, harus diperhitungkan dalam validasi. Selain itu, tahapan kritis proses pembuatan harus ditetapkan dan divalidasi, terutama proses aseptik.

Setiap tahap pengawetan, waktu tunggu dan/atau transportasi zat aktif, produk jadi, struktur pendukung atau produk antara selama proses pembuatan harus divalidasi.

Dalam hal jumlah sampel terbatas (misalnya sediaan untuk pemberian dosis tunggal), disarankan untuk melakukan validasi lebih ekstensif dilakukan dengan preparasi sel dengan karakteristik setara namun tersedia dalam jumlah yang cukup untuk tujuan validasi. Validasi proses pembuatan seperti itu direkomendasikan untuk dilakukan dengan memperhatikan karakteristik produk, agens *adventitious*, identitas, potensi, viabilitas, kemurnian/cemaran dan parameter lain yang spesifik produk.

#### 6. Pengembangan Farmasetik

Prinsip umum pengembangan farmasetik yang tercantum dalam pedoman terkait produk bioteknologi/biologi yang berlaku dapat digunakan untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Potensi kompleksitas komposisi dan sifat dinamis produk yang mengandung sel hidup akan menghasilkan persyaratan farmasetik dan biofarmasetik sangat khusus untuk setiap tahap pengembangan mulai dari komponen sel tunggal hingga ke produk jadi.

##### a. Komponen Seluler

Dalam program pengembangan, dasar pemilihan bahan dan proses yang akan digunakan dalam produksi dari sisi fungsi biologi/terapeutik, pemeliharaan dan proteksi populasi sel harus ditentukan.

Integritas komponen selular merupakan parameter paling kritis untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan serta harus dinilai dari kemampuan sel untuk bertahan hidup, dan mempertahankan genotip atau fenotip yang diperlukan untuk fungsi yang dimaksud. Namun, deteksi perubahan yang mungkin



terjadi pada sifat sel yang dapat memengaruhi fungsi dimaksud, dapat dilakukan dengan analisis antigen permukaan sel, proteomik dan analisis genom fungsional (misalnya *microassay* untuk profil ekspresi gen, *flow cytometry*, dll). Viabilitas sel dapat dengan mudah diuji dalam kultur dengan menerapkan uji yang digunakan secara umum. Untuk produk kombinasi, dimana komponen struktural merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari zat aktif, uji tersebut mungkin lebih sulit dilakukan. Jika diperlukan, pendekatan lain dapat dilakukan, seperti kombinasi uji lain yang sesuai (misalnya deteksi pH dan  $O_2/CO_2$ ).

Kemampuan sel untuk terus memproduksi atau mengekspresikan produk harus dievaluasi sebagai bagian program stabilitas. Studi stabilitas tersebut harus dilakukan sepanjang periode yang ditetapkan.

b. Komponen Nonseluler

Produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat mengandung komponen nonseluler, seperti bahan biologi, molekul bioaktif, protein atau senyawa kimia. Komponen ini dapat berfungsi sebagai penunjang struktur, lingkungan yang sesuai untuk pertumbuhan, pemberi sinyal biologi atau fungsi lain. Selain itu, komponen ini juga dapat digunakan selama proses manipulasi *ex vivo*.

Matriks, perancah, alat, bahan biologi atau molekul biologi yang bukan merupakan bagian integral zat aktif, dianggap sebagai zat tambahan produk jadi. Untuk zat tambahan yang digunakan untuk pertama kali dalam kombinasi dengan sel dan/atau jaringan, persyaratan zat tambahan baru mengacu pada pedoman yang berlaku. Zat tambahan konvensional juga harus dikarakterisasi sehubungan dengan kombinasinya dengan sel.

Informasi pemilihan zat tambahan, sifat, karakteristik dan desain serta pengujian matriks/perancah (*scaffold*) harus tercantum dalam dokumen sebagai bagian pengembangan farmasetik.

Alasan ilmiah harus diberikan dan didukung dengan data pengembangan yang memadai jika produk jadi mengandung komponen yang memodifikasi pengantaran atau menyebabkan retensi lokal sel setelah pemberian pada pasien. Evaluasi setiap komponen nonseluler diperlukan meskipun evaluasi ini dapat dilakukan bersama studi yang dirancang untuk menilai produk secara keseluruhan. Bila keamanan komponen nonseluler sebelumnya sudah ada untuk aplikasi lain, misalnya digunakan untuk mendukung persetujuan bahan tertentu untuk registrasi alat kesehatan atau Obat, unsur evaluasi tersebut dapat digunakan untuk evaluasi keamanan dan kesesuaian saat digunakan dalam produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, jika dijustifikasi.

Relevansi antara karakteristik struktural dan fungsional komponen nonseluler dalam produk kombinasi harus dibahas. Interaksi komponen seluler dan komponen tambahan nonseluler dengan alat harus dievaluasi dan pengembangan serta karakteristik produk kombinasi secara keseluruhan harus diserahkan.

Diferensiasi dan fungsi jaringan sangat tergantung pada lingkungan lokal dan juga pada pemilihan bahan biologi dan molekul biologi pemberi sinyal sel (misalnya faktor pertumbuhan).

Oleh karena itu, harus dilakukan studi untuk memverifikasi aspek kritis karakter dan kinerja bahan biologi dan komponen nonseluler lain yang digunakan dalam produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, seperti kompatibilitas biologi dan kekuatan mekanik.

Secara khusus, untuk memastikan bahwa sifat bahan biologi mendukung pertumbuhan dan fungsi sel/jaringan yang tepat, dimana bahan ini kontak dengan produk dan mendukung kinerja produk secara keseluruhan, harus tersedia jaminan terkait hal di bawah ini:

- 1) bebas dari komponen atau *leachables* yang dapat bersifat toksik terhadap pertumbuhan sel dan/atau terhadap kinerja yang diinginkan;
- 2) karakterisasi sifat (misalnya topografi, kimia permukaan, kekuatan) yang penting untuk mendukung struktur, optimasi viabilitas dan pertumbuhan selular atau karakteristik fungsional lain;
- 3) kompatibilitas biologi bahan struktur dengan sel atau jaringan yang menjamin sistem mampu mempertahankan diferensiasi sel, fungsi dan genotipe yang diinginkan selama proses produksi sampai penggunaan;
- 4) kinetika pelepasan dan/atau laju degradasi setiap molekul biologi aktif, untuk memverifikasi bahan biologi tersebut sesuai untuk mencapai efek yang dimaksud.

Untuk menetapkan kompatibilitas biologi, sifat respons biologi perlu ditentukan terkait bahan biologi yang diperlukan untuk menstimulasi berasal dari jaringan inang atau komponen berbasis sel dan jaringan, serta perlu dibuktikan bahwa respons jaringan yang dimaksud dapat dicapai dengan menggunakan model yang relevan. Stabilitas komponen nonseluler harus ditentukan dengan dan tanpa komponen seluler untuk menentukan apakah komponen nonseluler mengalami degradasi atau perubahan fisiko-kimia (misalnya agregasi, oksidasi) yang dapat berdampak pada mutu produk dengan memengaruhi sifat dan ketahanan sel. Efek komponen seluler atau jaringan sekitar pada saat degradasi (laju dan, jika sesuai, produknya) atau kestabilan komponen struktural harus ditentukan dengan juga mempertimbangkan efek komponen nonseluler selama waktu simpan produk yang diharapkan.

Prinsip umum yang diterapkan untuk evaluasi biologi alat kesehatan juga dapat diterapkan terhadap evaluasi bahan biologi yang akan digunakan pada produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Evaluasi tersebut meliputi karakterisasi, pengujian dan kajian data yang ada untuk menilai potensi reaksi biologi yang tidak diinginkan sebagai akibat dari paparan bahan biologi. Prinsip mengenai kompatibilitas biologi yang ditetapkan pada standar nasional dan internasional dapat digunakan, misalnya terkait metode yang relevan untuk penilaian karakteristik bahan, keamanan biologi dan degradasi bahan biologi yang digunakan pada produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Studi tambahan (misalnya studi penempelan dan pertumbuhan sel) mungkin diperlukan untuk menunjukkan aspek kompatibilitas biologi khusus untuk penggunaan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan.

c. Produk jadi

Setelah “formulasi” (sistem penghantaran produk kombinasi) ditetapkan, parameter untuk menentukan fungsi setiap bahan dan kesesuaian komposisi harus menjadi bagian dari justifikasi komposisi produk.

Parameter penting pengujian kinerja produk jadi harus dijustifikasi sehubungan dengan data pengembangan dan persyaratan mutu akhir. Perlu disertakan pengujian *in vitro* dan *in vivo* formulasi/sistem pengantaran/produk kombinasi selama pengembangan.

7. Ketertelusuran

Sistem untuk penelusuran secara komprehensif terhadap pasien, produk dan bahan awal merupakan hal penting untuk memantau keamanan dan efikasi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Pembentukan dan pemeliharaan sistem tersebut harus dilakukan dengan cara yang dapat menjamin koherensi dan kompatibilitas dengan ketertelusuran dan persyaratan vigilans yang terdapat pada pedoman yang berlaku.

Untuk menjamin anonimitas, dalam sistem ketertelusuran dapat digunakan dua sistem berjenjang yang menghubungkan ketertelusuran donasi dan pengadaan sel ke produsen dan pengguna (rumah sakit atau praktisi). Pada fasilitas penyiapan jaringan, harus ada penghubung antara donor dan donasi. Dari sisi produsen harus ada penghubung antara donasi dan produk, sementara dari sisi rumah sakit/praktisi harus ada penghubung antara produk dan penerima. Sistem tersebut harus memungkinkan ketertelusuran penuh dari donor ke penerima melalui sistem pengkodean anonim. Produsen harus membuat sistem pengkodean sendiri yang rasional, dibangun dari sistem pengkodean pembuatan jaringan, dan dirancang untuk memfasilitasi penelusuran donasi ke produk dan ke pasien. Sistem pemberian *barcode* dan penghilangan label dapat menjadi sistem yang cocok untuk manajemen pasien.

8. Komparabilitas

Pengembangan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat mencakup perubahan proses produksi yang mungkin berdampak terhadap produk jadi. Mengingat sifat kompleks dan dinamis produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, sangatlah penting untuk mengevaluasi secara lengkap semua tahap pengembangan dan memastikan ketertelusurannya pada dokumen yang tersedia. Hal tersebut sangat penting terutama setelah studi klinik dilakukan. Data sifat dan karakteristik prototipe yang sedang dikembangkan harus disimpan karena dapat memberikan informasi terkait evaluasi produk jadi. Selama studi klinik, tidak boleh ada perubahan pada proses produksi dan produk jadi.

Bahan yang digunakan dalam studi klinik harus dikarakterisasi secara memadai agar konsistensi produksi dapat ditunjukkan. Produsen harus mempertimbangkan parameter kritis yang diperoleh dari karakterisasi produk yang dibuat untuk menetapkan metode analisis untuk studi komparabilitas yang diperlukan pada setiap tahap pengembangan. Untuk produk yang mengalami perubahan, studi komparabilitas produk harus dilakukan dalam kaitannya dengan *batch* uji klinik yang digunakan. Studi komparabilitas dapat mengacu pada pedoman komparabilitas produk bioteknologi/biologi yang berlaku.

Jika komparabilitas pada tahap analisis dan/atau nonklinik tidak dapat dilakukan, komparabilitas data klinik harus ditunjukkan.

#### D. PENGEMBANGAN NONKLINIK

Pelaksanaan pengujian nonklinik harus mempertimbangkan sifat produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan serta risiko pada penggunaan klinis.

Keragaman produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus tercermin pada studi nonklinik. Persyaratan umum yang diuraikan pada dokumen nonklinik untuk pengujian farmakologi dan toksikologi tidak selalu dapat diterapkan. Ketidakesesuaian terhadap persyaratan umum tersebut harus dijustifikasi. Jika sel dalam produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan telah dimodifikasi secara genetik, pengembangan nonklinik harus dilakukan sesuai dengan pedoman yang tersedia untuk Obat dengan transfer gen, seperti *EMA Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products* (CPMP/BWP/3088/99).

Tujuan dari studi nonklinik adalah untuk membuktikan prinsip, serta menjelaskan perkiraan efek farmakologi dan toksikologi terhadap respons manusia, baik sebelum maupun selama uji klinik. Sasaran dari berbagai studi ini antara lain: menyediakan informasi tentang 1) pemilihan dosis yang aman untuk uji klinis, 2) rute pemberian dan jadwal pemberian, 3) lama paparan dan lama waktu untuk *follow up* agar dapat mendeteksi efek samping, 4) mengidentifikasi toksisitas pada organ target, dan 5) mengidentifikasi parameter untuk memantau pasien yang menerima terapi.

Studi nonklinik harus dilakukan pada model hewan uji yang sesuai. Jika model hewan uji yang sesuai tidak tersedia, maka dapat digantikan dengan uji *in vitro*. Harus ada penjelasan dan alasan kuat yang mendasari studi nonklinik dan kriteria yang digunakan untuk memilih hewan uji. Tingkat ekspresi molekul biologi, rute pemberian dan dosis yang diujikan harus dapat mencerminkan penggunaan pada manusia.

Untuk persyaratan studi nonklinik harus mengacu pada ketentuan yang tercantum pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat. Agar dapat mendeteksi kemungkinan terjadinya efek samping, maka penetapan jumlah hewan, jenis kelamin, frekuensi dan durasi pemantauan harus tepat dan sesuai dengan pedoman tersebut.

Keamanan dan kesesuaian semua komponen struktur untuk fungsi yang diharapkan harus ditunjukkan, dengan mempertimbangkan sifat fisika, kimia, dan biologi (lihat bagian Pengembangan Farmasetik).

##### 1. Farmakologi

###### a. Farmakodinamik Primer

Studi nonklinik harus memadai agar dapat menunjukkan pembuktian prinsip dari produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Berbagai efek utama harus dapat diidentifikasi pada studi nonklinik menggunakan model *in vitro* atau *in vivo* yang sesuai.

Untuk mengidentifikasi reaksi farmakodinamik produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan pada inang yang dituju, harus digunakan penanda aktivitas biologi yang sesuai dan terjustifikasi.

Jika tujuan penggunaan dari produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan adalah untuk mengembalikan fungsi sel/jaringan yang rusak (regenerasi jaringan), maka uji fungsi harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa fungsi tersebut dapat dikembalikan. Jika tujuan penggunaan adalah untuk

imunoterapi adoptif pada pasien kanker, maka efek biologinya harus didukung dengan data yang dapat menjelaskan mekanisme imunologi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan.

Model hewan uji yang dipilih dapat meliputi hewan yang *immunocompromised*, *knock-out*, atau transgenik. Namun mengingat uji *in vivo* dengan model heterolog sangat dipengaruhi oleh *species-specific mismatches* maka penggunaan model homolog dapat digantikan dengan studi *in vitro* untuk analisis farmakodinamik primer melalui studi terhadap morfologi sel dan jaringan, proliferasi, fenotipe, heterogenitas dan tingkat diferensiasi.

Studi harus dilakukan dalam rangka menetapkan jumlah produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan optimal yang dibutuhkan untuk mencapai efek yang diinginkan.

Untuk produk berbasis sel punca, model hewan yang mencerminkan indikasi terapi, misalnya model penyakit, merupakan hal yang ideal, namun dalam praktiknya ketersediaannya terbatas. Pemilihan model hewan dan spesiesnya harus dapat dijustifikasi secara ilmiah. Pada keadaan tertentu, model hewan kecil mungkin tidak dapat digunakan untuk produk sel yang diimplantasi, untuk evaluasi jangka panjang dalam studi regenerasi dan perbaikan serta keamanan.

Pada kasus tersebut, penggunaan model hewan besar lebih sesuai. Model hewan besar diperlukan jika ukuran, sistem fisiologi atau imun hewan tersebut relevan untuk menguji efek klinis tertentu (misalnya regenerasi jaringan).

Pemilihan hewan model yang tepat dapat ditentukan dengan memperhatikan aspek keamanan spesifik yang akan dievaluasi. Jika memungkinkan, produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan yang diharapkan mengandung sel manusia harus digunakan dalam studi *proof-of-concept* dan keamanan. Hal tersebut seringkali mengharuskan penggunaan hewan yang imunokompromi dan/atau yang mengalami immunosupresi (imunokompromi secara genetik dan/atau diberi immunosupresan), namun dalam beberapa aspek seperti persistensi atau fungsionalitas mungkin tidak dapat diterjemahkan secara optimal untuk memprediksi perilaku *in vivo* sel yang ditranplantasi. Hewan model homolog seringkali memiliki sistem yang paling sesuai untuk *proof-of-concept*. Namun, ketidakpastian terkait kemiripan antara sel punca hewan dan manusia atau faktor-faktor yang terlibat dalam proses diferensiasi dapat membatasi prediksi dari model tersebut. Data dari model tersebut harus diinterpretasikan dengan hati-hati.

Jika hanya hewan homolog yang digunakan, perbedaan signifikan antara sel punca hewan dan manusia harus dipertimbangkan ketika menginterpretasikan hasil.

Beberapa pertimbangan keamanan pada produk berbasis sel punca harus diperhatikan. Untuk pengujian terkait potensi pembentukan teratoma dan/atau tumor terkait produk sel punca, hewan model yang secara genetik bersifat imunokompromi atau model hewan seperti manusia (misalnya hewan model dengan sistem imun seperti manusia) lebih sesuai digunakan. Penggunaan immunosupresan dapat mempengaruhi terbentuknya tumor (sifat yang melekat dari immunosupresan), sedangkan pada model hewan imunokompeten sistem imun inang dapat menolak/membunuh produk sel punca yang

diberikan sehingga menyebabkan kegagalan dalam penempelan produk dan dapat menyebabkan studi yang hasilnya negatif palsu.

Pemilihan model hewan dan durasi studi pada hewan harus cukup untuk mengevaluasi efek jangka panjang, terutama terkait persistensi dan fungsionalitas sel.

b. Farmakologi Sekunder

Potensi efek fisiologi yang tidak diinginkan dari produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, termasuk produk bioaktifnya, harus diinvestigasi menggunakan hewan uji yang sesuai. Sel dapat saja berpindah dari lokasi yang dituju dan setelah pemberian sistemik dapat juga menetap pada organ lain di luar lokasi yang dituju. Sel somatik dapat juga mensekresikan molekul yang aktif secara biologis selain protein yang diinginkan. Protein tersebut dapat mempunyai target lain di luar yang dituju.

c. Farmakologi Keamanan

Farmakologi keamanan harus dipertimbangkan kasus per kasus, tergantung pada karakteristik produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Berbagai sel mungkin mensekresikan senyawa yang aktif secara farmakologi yang dapat mengakibatkan disfungsi sistem saraf pusat, jantung, pernapasan, ginjal atau saluran cerna. Selain itu, sel tersebut dengan sendirinya diperkirakan dapat menginduksi kejadian tersebut misalnya sel punca atau sel otot yang ditransplantasikan ke daerah infark jantung.

Untuk pedoman tambahan, dapat mengacu pada ketentuan yang tercantum pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat, jika sesuai.

d. Kinetik, Migrasi dan Persistensi

Studi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) konvensional biasanya tidak relevan untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Namun, harus dilakukan studi untuk dapat mengetahui distribusi dalam jaringan, viabilitas, penghantaran, pertumbuhan, fenotipe dan setiap perubahan fenotipe yang disebabkan oleh berbagai faktor pada lingkungan baru.

Sel dapat bermigrasi di dalam inang, sehingga menimbulkan masalah klinis terkait efek samping akibat sel yang salah tempat dan dapat berdiferensiasi. Hal ini harus dievaluasi pada hewan menggunakan metode yang sesuai untuk identifikasi spesifik sel.

Berkaitan dengan biodistribusi, penggunaan hewan kecil memungkinkan deteksi sel secara teliti. Hal ini lebih sulit jika dilakukan pada hewan yang lebih besar.

Untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan yang menghasilkan biomolekul aktif secara sistemik, perlu dilakukan pengkajian terhadap distribusi, durasi dan tingkat ekspresi molekul tersebut, serta kesintasan dan stabilitas fungsional sel pada daerah target.

Mengingat keterbatasan metodologi saat ini, informasi yang memadai terkait biodistribusi pada manusia sulit diperoleh. Oleh karena itu, studi biodistribusi nonklinik sel punca menjadi hal yang penting. Disain studi biodistribusi harus memperhatikan

banyaknya tahapan proses sel punca, meliputi migrasi, *niche*, penempelan, diferensiasi, dan persistensi. Metode yang sesuai untuk pelacakan sel punca harus diaplikasikan jika tersedia, misalnya penggunaan gen penanda atau pelabelan sel.

Perbedaan dan fungsi sel punca dipengaruhi oleh lingkungan mikro (*niche*). Selain itu, biodistribusi sangat dipengaruhi oleh rute administrasi atau lokasi implantasi. Banyak tipe sel punca memiliki kecenderungan untuk menetap pada jaringan asal atau ke lokasi yang jauh, misalnya penggunaan sel punca mesenkimal dari sumsum tulang untuk lokasi cedera. Sel punca mesenkimal juga dapat menetap pada lokasi metastasis.

Pembentukan jaringan ektopik adalah risiko potensial yang berhubungan dengan potensi diferensiasi dan biodistribusi produk berbasis sel punca. Risiko ini akan meningkat secara potensial setelah penggunaan sel secara sistemik, yang memungkinkan distribusi ke lokasi yang jauh. Selain pembentukan jaringan ektopik, efek lokal nonfisiologis atau efek toksik dapat dimediasi oleh sel yang terdistribusi. Ketika jaringan ektopik terbentuk, jenis dan insidensi, lokasi anatomi dan asal harus dipertimbangkan.

e. Interaksi

Perlu dilakukan pemantauan terhadap interaksi antara sel yang digunakan atau jaringan di sekitarnya dengan komponen struktur nonselular dan molekul bioaktif lainnya, serta integrasi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dengan jaringan sekitarnya.

2. Toksikologi

Kebutuhan untuk dilakukannya studi toksikologi tergantung pada produk. Jika studi konvensional tidak memungkinkan, diperlukan model pengujian lain atau tanpa pengujian sepanjang didasarkan pada bukti ilmiah yang memadai.

Toksisitas dapat berkembang, misalnya karena terdapat perubahan selular yang belum diketahui selama proses pembuatan seperti perubahan pada pola ekskresi dan perilaku *in vivo* akibat diferensiasi sel. Faktor lain yang berpotensi menginduksi toksisitas diantaranya adalah penggunaan produk alogenik, keberadaan komponen yang digunakan pada proses pembuatan atau bagian dari komponen struktur, atau proliferasi sel yang digunakan dalam jumlah atau tempat yang tidak diinginkan.

Studi toksisitas konvensional mungkin tetap diperlukan, sebagai contoh untuk regimen kompleks yang mengombinasikan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dengan Obat atau terapi lainnya seperti ajuvan/sitokin atau iradiasi. Kebutuhan untuk studi interaksi Obat tergantung pada tujuan penggunaan dan jenis produk berbasis sel.

Induksi respon imun terhadap sel itu sendiri dan/atau terhadap senyawa yang aktif secara farmakologi dapat memengaruhi efikasi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Oleh karena itu, imunogenisitas yang mungkin ditimbulkan oleh produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus diperhatikan. Pedoman mengenai imunogenisitas dari senyawa yang dieksresikan dapat dilihat pada ICH S6.

Reaksi auto-imun dapat terjadi jika sel digunakan untuk tujuan imunoterapi, misalnya pada produk imunoterapeutik untuk kanker.

a. Studi Toksisitas Dosis Tunggal dan Berulang

Studi toksisitas harus dilakukan menggunakan hewan model yang sesuai. Jika penggunaan sel manusia tidak serta merta ditolak, studi dapat dilakukan bersamaan dengan uji keamanan secara farmakologis, toleransi lokal, atau *proof of concept* dan studi efikasi. Sel analog yang berasal dari hewan yang telah dikarakterisasi dengan baik dapat digunakan untuk beberapa produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan alogenik sepanjang tidak terjadi penolakan.

Lama observasi dapat lebih panjang dibandingkan dengan studi dosis tunggal, mengingat sel diperkirakan bekerja untuk waktu yang lama, atau menimbulkan efek jangka panjang, yang harus tercermin pada desain studi. Rute dan regimen dosis yang digunakan harus sesuai dengan penggunaan klinis yang diinginkan. Studi toksisitas dosis berulang hanya relevan jika pemberian klinisnya menggunakan berbagai dosis.

b. Studi Toleransi Lokal

Studi toleransi lokal harus dilakukan menggunakan spesies yang sesuai. Pada umumnya, toleransi lokal, kompatibilitas jaringan dan toleransi terhadap zat/senyawa yang disekresikan dapat dievaluasi dengan studi toksisitas dosis tunggal atau berulang.

c. Studi Toksisitas Lain

Risiko terjadinya induksi tumorigenesis akibat transformasi neoplastik sel inang dan sel dari produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus diperhatikan secara kasus per kasus. Studi karsinogenesis konvensional mungkin tidak dapat diterapkan. Studi tumorigenesis seharusnya dilakukan pada kultur sel yang mencapai batas kultivasi rutin atau melewati batas tersebut. Jaringan yang mengandung sel yang diaplikasikan atau mengandung produk yang diekspresikan selama studi biodistribusi juga harus dianalisis.

Risiko pembentukan tumor dapat beragam bergantung pada sumber sel, tingkat manipulasi dan lokasi/rute administrasi. Tahapan diferensiasi, pluripotensi atau *lineage commitment* dan kondisi kultur dari sel yang diharapkan memiliki implikasi yang penting untuk identifikasi risiko potensial (misalnya potensi tumorigenesis).

Risiko pembentukan tumor pada sel punca pluripoten (misalnya iPSCs) dan sel punca somatik (misalnya MSCs, HSCs) berbeda. Pembentukan teratoma merupakan karakteristik intrinsik sel punca pluripoten (misalnya iPSCs) yang dapat mempengaruhi keamanan ketika terbentuk pada lokasi yang sensitif (misalnya sistem saraf pusat). Sel punca pluripoten yang tidak terdiferensiasi juga dapat menimbulkan teratokarsinoma yang ganas.

Penyiapan sel punca yang mengalami manipulasi ekstensif *in vitro*, begitu juga untuk iPSCs, sangat penting untuk dievaluasi baik dari segi tumorigenesis maupun stabilitas kromosomnya sebelum penggunaan klinis awal. Pemilihan model yang paling tepat dan peka untuk studi tumorigenesis harus mempertimbangkan karakteristik biologis, kondisi manipulasi *in vitro*, persistensi sel, rute pemberian, dan tujuan penggunaan klinis produk berbasis sel punca. Evaluasi tumorigenesis dapat



diintegrasikan dengan studi toksisitas kronik. Ketika sel pluripoten residual diberikan pada pasien, data yang dikumpulkan pada studi nonklinis harus diintegrasikan. Selain itu, perlu disusun strategi klinis untuk meminimalkan risiko pembentukan tumor dan mencegah keganasan.

Studi genotoksitas tidak diperlukan pada produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan, kecuali jika sifat produk yang diekspresikan mengindikasikan terjadinya interaksi langsung dengan DNA atau material kromosom lainnya.

Kebutuhan untuk melakukan studi pada sistem reproduksi bergantung pada jenis produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan serta harus dipertimbangkan secara kasus per kasus.

## E. PENGEMBANGAN KLINIK

### 1. Aspek umum

Secara umum, jika produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan memasuki fase pengembangan klinik, persyaratan yang diperlukan sama seperti Obat yang lain. Rencana pengembangan klinik harus mencakup studi farmakokinetik, farmakodinamik, penetapan mekanisme kerja, penentuan dosis dan studi klinik secara acak yang sesuai dengan pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia.

Mengingat produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan memiliki karakteristik biologis yang spesifik, pendekatan alternatif studi klinik fase I sampai fase III untuk pengembangan klinik dapat diterima apabila terjustifikasi. Beberapa data pendukung seperti, namun tidak terbatas pada, studi nonklinis yang relevan, penggunaan klinik obat yang relevan pada suatu kondisi patologis, dan studi klinik awal dapat digunakan untuk menunjukkan *proof of principle* dari obat tersebut dan digunakan sebagai dasar penentuan parameter *endpoint* klinik yang bermakna untuk evaluasi efikasi dan keamanan.

Pemberian produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat melalui prosedur bedah tertentu atau bersamaan dengan terapi lain untuk memperoleh efek terapi yang diinginkan. Efek biologis produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan sangat tergantung pada lingkungan *in vivo*, dan dapat dipengaruhi oleh prosedur bedah atau reaksi imun baik dari pasien maupun produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Berbagai faktor tersebut harus dipertimbangkan untuk penetapan penggunaan produk tersebut. Standardisasi dan optimasi harus menjadi bagian integral dari studi pengembangan klinik. Prosedur terapi secara keseluruhan, termasuk rute pemberian dan pengobatan yang dilakukan bersamaan, seperti regimen imunosupresif harus dijelaskan pada informasi produk, terutama pada Ringkasan Karakteristik Produk.

### 2. Farmakodinamik

Walaupun mekanisme kerja belum diketahui secara rinci, efek utama produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus sudah diketahui. Uji efektifitas produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan harus dilakukan bila produk tersebut mempunyai indikasi untuk memperbaiki fungsi atau mengatasi kerusakan sel/jaringan. Jika tujuan dari penggunaan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan adalah untuk mengembalikan atau mengganti sel/jaringan (yang diharapkan dapat berfungsi untuk

jangka panjang), maka hasil pengujian struktur/ histologis dapat digunakan sebagai penanda farmakodinamika. Penanda farmakodinamika yang sesuai, seperti yang diperoleh secara mikroskopik, histologis, teknik pencitraan atau aktivitas enzimatis, dapat digunakan.

Penanda biologis yang dipilih harus dapat menunjukkan status diferensiasi produk berbasis sel punca saat pemberian pada pasien serta memfasilitasi pemantauan *in vitro* setelah diberikan.

Perlu diperhatikan bahwa pemantauan lebih lanjut atas efikasi dan keamanan sangat bergantung pada cara kerja yang terkait dengan efek farmakologi, imunologi dan/atau metabolik (untuk produk Obat terapi sel somatik) atau efek regeneratif, perbaikan dan/atau penggantian (untuk produk rekayasa jaringan).

Dalam kasus dimana hewan model homolog atau model nonklinis relevan lain tidak tersedia, pengamatan klinis tambahan untuk mengetahui efek lingkungan mikro yang berubah (misalnya dengan inflamasi, iskemia) pada produk sel punca mungkin diperlukan.

Bila produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan mengandung komponen nonselular, kombinasi keduanya harus dinilai secara klinis untuk mengetahui kompatibilitas, laju degradasi dan fungsi.

### 3. Farmakokinetik

Studi ADME konvensional biasanya tidak relevan untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Perlu dilakukan pengkajian terhadap persyaratan studi, terhadap viabilitas, proliferasi/diferensiasi, distribusi/ metodologi yang tepat dan kesesuaian, dengan juga memperhatikan pemantauan migrasi dan fungsi selama viabilitas yang diinginkan dari produk tersebut.

Jika produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dipertimbangkan untuk diberikan secara berulang, penentuan waktu pemberian harus memperhatikan masa hidup *in vivo* Obat tersebut.

Metode noninvasif untuk studi biodistribusi pada manusia disarankan untuk dikembangkan dan divalidasi untuk dapat melacak sel selama studi klinik. Penanda yang memungkinkan harus dievaluasi dan dijustifikasi.

Perlu dilakukan investigasi jika terdapat sel punca pada lokasi selain lokasi yang dituju. Efek prosedur pemberian yang berbeda, dosis/jumlah sel harus diperhatikan selama fase nonklinis dan dikonfirmasi selama studi klinik.

Untuk Produk Terapi *Advanced* berbasis sel punca, sangat penting untuk mengevaluasi waktu untuk mencapai hasil klinis dan waktu penempelan agar populasi sel yang dibutuhkan untuk munculnya efek *in vivo* dapat ditentukan, jika relevan.

Fitur tertentu Obat berbasis sel punca adalah jumlah sel dapat meningkat sejalan dengan waktu karena adanya potensi pembaruan. Sejalan dengan hal tersebut, terdapat teori substansif bahwa kontaminasi minor, bahkan beberapa sel yang berproliferasi dan memiliki sifat merusak, dapat berdampak penting secara klinis dan perlu dipelajari secara nonklinis menggunakan model hewan yang sistem imunnya ditekan atau immunodefisien dan/atau melalui tindakan klinis yang sesuai.

#### 4. Studi Penentuan Dosis

Pemilihan dosis harus berdasarkan hasil pengembangan mutu dan nonklinik suatu produk, serta harus dikaitkan dengan potensi produk. Walaupun dosis untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan dapat ditentukan oleh karakteristik individu dari pasien yang dituju (yaitu kerapatan massa sel per kilogram berat badan atau volume dari jaringan/permukaan yang hilang), dosis yang diuji pada studi konfirmasi harus didukung dengan bukti dari studi fase I/II.

Studi fase I/II harus dirancang untuk dapat mengidentifikasi dosis efektif minimal atau rentang dosis efektif optimal. Dosis efektif minimal didefinisikan sebagai dosis terendah yang dapat menimbulkan efek yang diinginkan. Rentang dosis efektif optimal didefinisikan sebagai rentang dosis tertinggi yang diperlukan untuk memperoleh efek yang diinginkan berdasarkan hasil klinis untuk efikasi dan tolerabilitas. Jika memungkinkan, dilakukan juga identifikasi dosis maksimal yang aman didefinisikan sebagai dosis maksimal yang masih dapat diterima tanpa disertai efek samping berdasarkan hasil studi klinik.

Ketika penentuan dosis formal tidak memungkinkan, misalnya pada indikasi yang memerlukan pemberian produk pada lokasi rawan (misalnya sistem saraf pusat, miokardium), sebaiknya uji klinik awal pada manusia dimulai menggunakan dosis yang memiliki efek terapi sepanjang dapat dijustifikasi berdasarkan bukti keamanan nonklinik yang tersedia.

#### 5. Efikasi Klinik

Studi efikasi klinik harus memadai untuk: 1) menunjukkan efikasi pada target populasi menggunakan parameter *endpoint* klinik yang bermakna; 2) untuk menentukan jadwal pemberian dosis agar diperoleh efek terapeutik yang optimal; 3) untuk mengevaluasi durasi efek terapeutik produk yang diberikan; dan 4) untuk menilai manfaat-risiko dengan mempertimbangkan terapi alternatif yang sudah diberikan pada pasien. Studi konfirmasi harus memenuhi ketentuan yang berlaku.

Jika terdapat deviasi dari yang sudah disebutkan sebelumnya, maka diperlukan justifikasi. Sebagai contoh, sifat dasar dan mekanisme kerja produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan mungkin sama sekali baru namun tidak berarti bahwa manfaat terapeutik harus diukur dengan parameter *endpoint* yang berbeda dari yang direkomendasikan pada pedoman khusus penyakit (misalnya Obat vs. implantasi sel untuk penyakit Parkinson's).

Mengingat pedoman yang ada masih terbatas, maka untuk tujuan terapeutik baru dari suatu produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan direkomendasikan untuk konsultasi dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Penggunaan *surrogate endpoint* dimungkinkan mengingat variabel ini dapat juga mewakili efikasi produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan. Pada kondisi tertentu, parameter *endpoint* klinik yang diinginkan, seperti pencegahan arthrosis, dapat diobservasi melalui pemantauan jangka panjang. Pada kasus seperti ini, izin edar dapat diberikan berdasarkan evaluasi *surrogate markers*. Untuk produk yang efikasinya hanya dapat diperoleh dalam jangka panjang, maka diperlukan rencana pemantauan pasien jangka panjang. Dengan demikian, penggunaan parameter *endpoint* klinik

yang baru maupun yang lain dapat diterima dengan pertimbangan tertentu.

Jika uji klinik pivotal berbeda signifikan dibandingkan dengan uji yang dilakukan untuk Obat lain dengan indikasi yang sama, Pendaftar disarankan untuk mendiskusikan desain dan pengamatan akhir studi dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk mengoptimalkan pengembangan Obat berbasis sel punca untuk tujuan memperoleh izin edar.

Perizinan hanya diberikan pada indikasi penyakit yang sudah diuji klinik dengan jumlah sampel memadai dan hasil yang menunjukkan keamanan.

Perlu tidaknya pemantauan keamanan setelah izin edar diterbitkan harus diidentifikasi saat studi klinik, dengan juga memperhatikan hasil uji nonklinik.

#### 6. Keamanan klinik

*Database* keamanan harus mampu mendeteksi efek samping secara umum. Besar *database* dapat ditentukan dengan mengacu pada pengalaman klinis produk sejenis sebelumnya.

Risiko prosedur terapeutik secara menyeluruh, misalnya prosedur bedah yang diperlukan untuk produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan atau penggunaan terapi imunosupresif, harus dievaluasi dan digunakan untuk menjustifikasi studi klinik dan pilihan populasi target.

Semua permasalahan keamanan yang timbul dari pengembangan nonklinik harus diperhatikan, terutama bila tidak ada model hewan untuk penyakit yang sesuai atau adanya perbedaan fisiologis yang membatasi ketepatan prediksi pada model hewan homolog.

Perhatian khusus harus ditujukan pada berbagai proses biologis termasuk respon imun, infeksi, transformasi keganasan dan terapi lain yang diberikan bersamaan selama fase pengembangan produk dan fase pasca pemasaran.

Untuk produk dengan viabilitas jangka panjang, maka pemantauan tindak lanjut pada pasien diperlukan untuk mengonfirmasi masalah efikasi dan keamanan jangka panjang.

Studi keamanan klinik pada pemberian berulang harus dilakukan berdasarkan analisis risiko. Definisi dari dosis maksimal yang aman perlu mempertimbangkan juga kemungkinan pemberian berulang.

Pada penggunaan Obat berbasis sel punca, harus dilakukan investigasi terhadap penyebab terbentuknya tumor yang teramati, apakah akibat Obat yang diberikan atau faktor endogen (misalnya melalui analisis genetik).

Pertimbangan keamanan lain dari sel hasil diferensiasi iPSC adalah tersisnya sel dengan karakteristik pembaruan diri dengan plastisitas yang cukup yang terdapat di dalam produk berbasis sel punca. Walaupun metode yang digunakan untuk mendiferensiasikan sel dan untuk menghilangkan sel yang tidak diharapkan dari produk jadi sudah sedemikian efisien, kemungkinan tersisnya sel iPSC tersebut masih tetap ada.

Jumlah sel punca yang bersirkulasi pada pasien dapat lebih tinggi dari level fisiologis dan hal tersebut dapat mempengaruhi keamanan karena distribusi dalam tubuh menjadi abnormal. Waktu pemberian untuk sediaan injeksi intra vena harus didasarkan pada hasil biodistribusi nonklinik dan dioptimasi agar keberadaan produk di jaringan/organ nontarget dapat diminimalkan.

Perhatian diperlukan untuk produk sel punca yang dikembangkan hanya menggunakan model homologus nonklinik dan yang menunjukkan interaksi seluler dan molekuler yang fungsional berdasarkan model homologus di atas. Pada uji klinik fase I, *endpoint* untuk keamanan spesifik perlu ditetapkan berdasarkan pertimbangan teoritis dan untuk deteksi dini toksisitas yang mungkin muncul dari kontaminan yang berpotensi berada dalam produk jadi.

Pemantauan lebih lanjut atas keamanan dapat dilakukan bersamaan dengan pemantauan efikasi. Pengamatan akhir sementara yang sesuai perlu divalidasi mengingat keamanan dan efikasi klinis mungkin baru muncul beberapa tahun kemudian.

Perizinan hanya diberikan pada indikasi penyakit yang sudah diuji klinik dengan jumlah sampel memadai dan hasil yang menunjukkan keamanan.

### BAB III PERENCANAAN MANAJEMEN RISIKO

#### A. UMUM

Produk Terapi *Advanced* mungkin membutuhkan studi jangka panjang untuk memantau isu keamanan spesifik, termasuk penurunan potensi/efikasi. Oleh karena itu, pelaksanaan kegiatan farmakovigilans dan ketertelusuran suatu produk harus dijelaskan dalam Perencanaan Manajemen Risiko (PMR).

Perencanaan manajemen risiko tersebut merupakan penjelasan terperinci dari sistem manajemen risiko, yang merupakan kegiatan dan intervensi farmakovigilans yang dirancang untuk mengidentifikasi, mengkarakterisasi, mencegah atau meminimalkan risiko yang berhubungan dengan Obat termasuk penilaian efektivitas kegiatan dan intervensi yang dilakukan.

Ketentuan penyusunan dokumen PMR dan penerapan kegiatan farmakovigilans, termasuk jadwal, *timeline*, dan *template* pelaporan untuk Obat juga berlaku untuk Produk Terapi *Advanced*. Dengan demikian, selain ketentuan spesifik yang berlaku pada pedoman ini, ketentuan umum pemantauan keamanan Produk Terapi *Advanced* harus dilakukan berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans.

#### B. PEMANTAUAN KEAMANAN

Produk Terapi *Advanced* memiliki potensi untuk mengembalikan, memperbaiki, atau memodifikasi fungsi fisiologis, atau diagnosis. Namun demikian, mengingat kebaruan, kompleksitas, dan spesifikasi Produk Terapi *Advanced* juga berpotensi menimbulkan risiko baru yang belum diketahui. Oleh karena itu, diperlukan upaya deteksi dini dan penyusunan kerangka mitigasi yang efektif melalui pelaksanaan perencanaan manajemen risiko (PMR).

Deteksi risiko harus dimulai sejak awal dan berkelanjutan selama pengembangan Produk Terapi *Advanced* untuk mencegah dan/atau meminimalisir risiko. Pendaftar harus menyerahkan dokumen perencanaan manajemen risiko pada saat pengajuan izin edar dan setiap terdapat perubahan yang memengaruhi profil keamanan produk. Dalam menyiapkan rencana manajemen risiko untuk Produk Terapi *Advanced*, diperlukan pertimbangan ilmiah yang komprehensif terhadap risiko penting yang teridentifikasi atau risiko potensial yang penting, dan informasi penting yang belum tersedia.

Informasi di bawah ini merupakan contoh risiko yang dapat menjadi bahan pertimbangan untuk dievaluasi dalam pembuatan, penanganan, penggunaan dan pemantauan klinis Produk Terapi *Advanced*:

- a. Risiko terhadap donor hidup, misal:
  - 1) Inventarisasi risiko donor (penggunaan imunosupresi, agens sitotoksik, faktor pertumbuhan, dll).
  - 2) Risiko terkait dengan prosedur pembedahan/ medis, terlepas apakah jaringan tersebut digunakan atau tidak.
- b. Risiko terhadap pasien terkait karakteristik mutu produk:
  - 1) Sumber dan karakteristik sel (dan cairan tubuh, biomaterial, biomolekul) yang digunakan selama pembuatan, dan pengujian keamanan yang dilakukan.
  - 2) Karakteristik vektor untuk produk Obat terapi gen.
  - 3) Substansi aktif biologis yang digunakan dalam proses pembuatan (misal enzim, antibodi, sitokin, serum, faktor pertumbuhan, antibiotik, factor transkripsi).

- 4) Karakteristik produk (misal jika proses pembuatan mencakup kultur yang ekstensif untuk memproliferasi sel (misal sel punca mesenkimal), hal tersebut dapat memengaruhi kapasitas diferensiasi sel yang berpotensi terhadap risiko tumorigenitas, risiko mutasi *off target* dan *on target* yang tidak diharapkan ketika teknik *editing* gen digunakan).
  - 5) Jaminan mutu dan karakteristik produk jadi dalam hal komposisi, stabilitas, aktivitas biologis, dan kemurnian dibandingkan terhadap standar protein dan fragmen nonfisiologis.
  - 6) Risiko terkait penyakit menular: sumber sel atau jaringan (autologus vs alogenik), karakteristik tipe sel yang digunakan dan kemampuan sel untuk berproliferasi dan berdiferensiasi (misal sel punca embrionik, iPSc, dll). Berdasarkan sumber sel/jaringan, kemungkinan terdapat risiko terkait penularan penyakit (infeksi virus, bakteri, infeksi dan infestasi parasit).
- c. Risiko terhadap pasien terkait penyimpanan dan distribusi produk:
- 1) Risiko terkait pengawetan, *freezing and thawing*.
  - 2) Risiko kegagalan rantai dingin/*cold chain* atau kondisi kontrol suhu lainnya.
  - 3) Risiko terkait stabilitas produk.
- d. Risiko terhadap pasien terkait prosedur rekonstitusi
- Kesalahan pemberian dosis dan/atau kesalahan pemberian yang terkait dengan prosedur rekonstitusi produk.
- e. Risiko terhadap pasien terkait prosedur pemberian terapi:
- 1) Substansi aktif biologis yang digunakan dalam penyiapan produk sebelum pemberian (misal enzim, antibodi, sitokin, serum, faktor pertumbuhan, antibiotik).
  - 2) Risiko terkait pengkondisian pasien.
  - 3) Risiko terkait prosedur medis atau pembedahan (misal tindakan anestesi, infus, transfusi, implantasi, transplantasi atau metode lainnya).
  - 4) Risiko terkait pemantauan klinis (imunosupresi sebagai ko-medikasi atau pengobatan yang dibutuhkan untuk komplikasi, prosedur diagnostik, dan rawat inap).
  - 5) Risiko terkait kesalahan atau pelanggaran terhadap prosedur standar untuk pemberian produk (misal prosedur pemberian berbeda yang digunakan oleh tenaga medis atau fasilitas kesehatan yang berbeda yang menyebabkan hasil berbeda).
- f. Risiko terkait interaksi produk dan pasien:
- 1) Reaksi imunogenisitas yang tidak diharapkan dan konsekuensinya (termasuk anafilaksis, *graft versus host disease*, penolakan *graft*, netralisasi antibodi, reaksi hipersensitivitas, defisiensi imun, *cytokine release syndrome*, inflamasi, dll).
  - 2) Reaksi terkait modifikasi genetik sel pasien yang diharapkan dan tidak diharapkan (apoptosis, perubahan fungsi, gangguan pertumbuhan dan/atau diferensiasi, keganasan).
  - 3) Konsekuensi dini dan ikutan yang muncul kemudian dari *homing*, *grafting*, diferensiasi, migrasi dan proliferasi.
- g. Risiko terkait dengan vektor yang digunakan dalam terapi gen (jenis vektor, sel target, persistensi, potensi terhadap latensi dan reaktivasi, potensi integrasi material genetik ke *genome host*, perpanjangan ekspresi transgen, perubahan ekspresi gen *host*).
- h. Risiko terkait *scaffolds*, matriks dan biomaterial (biodegradasi, faktor mekanik).

- i. Risiko terkait persistensi produk pada pasien:
  - 1) Ketersediaan prosedur keselamatan atau antidot dan risikonya
  - 2) Komplikasi ikutan yang muncul kemudian, khususnya keganasan dan autoimun.
  - 3) Pertimbangan dampak potensial terhadap pengobatan sebelumnya, saat bersamaan, atau selanjutnya untuk diagnosis atau pengobatan penyakit terkait produk, atau sebaliknya dampak produk terhadap terapi lain (misalnya, pengobatan immunoglobulin yang dapat berdampak pada ekspresi gen melalui interaksi antibodi).
  - 4) Risiko integrasi nonspesifik ke sel lain dengan potensi tumorigenisitas.
- j. Risiko terkait pemberian ulang
  - 1) Reaksi imun: reaksi anafilaksis, antibodi netralisasi.
  - 2) Risiko terkait prosedur pembedahan atau pemberian berulang (misal pemberian ke otak melalui *burr holes*).
- k. Risiko kontak erat

Berdasarkan penilaian risiko lingkungan, *virus shedding* dan konsekuensinya.
- l. Risiko spesifik orang tua-anak
  - 1) Risiko *germ line* mengalami integrasi melalui transgen atau transformasi genetik lainnya.
  - 2) Penularan terhadap janin (vektor, substansi aktif biologis, sel, agens penginfeksi).
  - 3) Paparan kepada anak melalui ASI (terhadap vektor, substansi aktif biologis, sel, agens penginfeksi).

#### C. PEMANTAUAN EFIKASI

Mempertimbangkan sifat Produk Terapi *Advanced* dan karakteristik penyakit yang diobati, data efikasi yang mungkin tersedia pada uji klinik tahap akhir masih terbatas (misal, dinamika penyakit dan efek terapi yang lambat, penyakit langka, dll). Oleh karena itu, penilaian efikasi secara menyeluruh memerlukan pemantauan selama beberapa tahun. Konsekuensinya, dipersyaratkan studi lanjutan untuk mengetahui profil efikasi dalam kondisi "*real life*" yaitu dalam fase pasca pemasaran, misal:

- 1. Banyak Produk Terapi *Advanced* mengandung organisme hidup. Efikasi Produk Terapi *Advanced* ini bergantung pada perubahan karakteristik pasca pemberian kepada pasien dalam jangka panjang (bulan, tahun, dekade). Hal ini dapat disebabkan oleh peningkatan (misal overekspresi gen) atau penurunan efikasi dan konsekuensi pada pasien yang tidak diketahui sepenuhnya selama fase uji klinik pra-pemasaran. Demikian pula, konsekuensi hilangnya efikasi Produk Terapi *Advanced* dalam perjalanan penyakit dan pilihan pengobatan di masa depan yang belum diketahui sepenuhnya. Kekebalan resipien terhadap vektor dan perubahannya seiring potensi pemberian berulang pada tahap selanjutnya (individual untuk setiap pasien) juga dapat mengubah perjalanan klinis dalam hal efikasi dan keamanan, serta menambah heterogenitas pada kelompok pasien. Oleh karena itu, pemantauan pasca pemasaran diperlukan.
- 2. Waktu yang diperlukan untuk jaringan baru menjadi berfungsi sepenuhnya akan bergantung pada produk dan dapat dihitung dalam beberapa tahun. Dalam situasi tersebut, *proof of concept* dan hasil klinis yang positif dalam uji klinik menggunakan metode pengganti (*surrogate*) yang dapat diterima untuk mengetahui efikasi mungkin memadai sebagai pembuktian efikasi yang diperlukan dalam pemberian izin edar. Namun demikian, profil efikasi, termasuk



*endpoint* klinis, mungkin perlu dikonfirmasi pada fase pasca pemasaran.

3. Pada kasus tertentu, penggunaan Produk Terapi *Advanced* diharapkan hanya sekali seumur hidup. Keberlanjutan efikasi dari waktu ke waktu hanya bisa diketahui melalui pemantauan efikasi jangka panjang. Bentuk dan lamanya pemantauan tersebut akan bergantung pada karakteristik produk.
4. Efikasi Produk Terapi *Advanced* sangat bergantung pada mutu cara pemberian, termasuk pengkondisian pasien, serta pemantauan pembedahan dan pemantauan klinis. Hal ini dapat berbeda secara signifikan antar kondisi uji klinik terkontrol pada fase pra-pemasaran dan pada kondisi pelayanan kesehatan setelah pemberian izin edar, serta antar pelayanan kesehatan yang bervariasi. Isu ini dapat diketahui dan dijelaskan hanya melalui sistem pemantauan efikasi pasca pemasaran yang baik.
5. Untuk produk Obat terapi sel somatik dengan masa simpan yang terbatas diperlukan sistem yang mampu memantau perubahan efikasi yang tertuang dalam dokumen PMR. Hal ini akan membantu menentukan informasi periode pemberian ulang produk.

#### D. PERSYARATAN TAMBAHAN SISTEM FARMAKOVIGILANS UNTUK PEMILIK IZIN EDAR

Sebagai bagian dari pengajuan izin edar Obat, Pendaftar diminta untuk menyediakan ringkasan sistem farmakovigilans sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans. Melalui penerapan farmakovigilans, pemilik izin edar wajib mempertahankan keseimbangan manfaat–risiko melalui evaluasi berkelanjutan terhadap Produk Terapi *Advanced* yang memperoleh izin edar sepanjang siklus hidupnya. Ketentuan tersebut dapat dipenuhi melalui:

1. Pelaksanaan aktivitas farmakovigilans tambahan dan sistem pemantauan efikasi pada dokumen perencanaan manajemen risiko.
2. Deskripsi elemen dari sistem farmakovigilans yang diperlukan untuk mendukung aktivitas farmakovigilans tambahan dan pemantauan efikasi. Hal ini harus dituliskan dalam deskripsi sistem farmakovigilans.

Selain itu, sistem farmakovigilans pemilik izin edar Produk Terapi *Advanced* harus mencakup:

1. Prosedur pemantauan efek samping yang dilaporkan yang memungkinkan identifikasi *batch* yang berhubungan dengan reaksi yang dilaporkan.
2. Perjanjian harus dibuat dengan pemilik registri (peneliti/institusi yang memiliki data studi) untuk memungkinkan penggunaan data pasien yang dikumpulkan dalam rangka tujuan regulatori. Dalam hal ini, harus terdapat persetujuan pasien (*informed consent*) untuk penggunaan data tersebut.
3. Pemilik izin edar dapat mengalihdayakan beberapa aktivitas farmakovigilans Kepada Badan hukum lainnya.
4. Inspeksi farmakovigilans dapat dilakukan untuk menjamin kepatuhan terhadap peraturan. Tanggung jawab untuk pelaksanaan inspeksi dilakukan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan sesuai dengan ketentuan pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans.

E. PERSYARATAN TAMBAHAN UNTUK SISTEM MANAJEMEN RISIKO PRODUK TERAPI *ADVANCED*

Mengacu pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans, pemilik izin edar harus menyusun dokumen perencanaan manajemen risiko yang mencakup perencanaan kegiatan farmakovigilans dan perencanaan minimalisasi risiko.

Saat ini, registrasi Obat baru, produk biologi termasuk biosimilar, Obat generik tertentu, dan Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan harus menyiapkan dokumen perencanaan manajemen risiko, kecuali dijustifikasi. Oleh karena itu, registrasi Produk Terapi *Advanced* dipersyaratkan untuk dilengkapi dengan dokumen perencanaan manajemen risiko. Mengingat jenis produknya yang bervariasi, kebaruan dan pesatnya perkembangan teknologi di area ini, Pendaftar didorong untuk berkonsultasi dalam rangka perencanaan manajemen risiko kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Penilaian efektivitas dari sistem manajemen risiko, serta hasil dari studi yang baru selesai harus secara berkala dicantumkan dalam Pelaporan Keamanan Berkala Pasca Pemasaran (PSUR) dan pembaruan PMR. Tata cara pelaporan, jadwal, dan *template* laporan PSUR dan dokumen PMR dilakukan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai Penerapan farmakovigilans.

Namun demikian, terdapat beberapa bagian pada *template* dokumen PMR yang tidak sesuai untuk Produk Terapi *Advanced*. Dalam hal ini, bagian yang kurang sesuai dapat dihilangkan dengan disertai justifikasi ilmiah. Namun demikian, jika terdapat analogi antara terminologi pada Obat kimia, produk biologi dan Produk Terapi *Advanced*, maka hal tersebut harus digunakan. Misal “Efek kelas farmakologi” dapat dijelaskan sebagai efek yang diketahui umum untuk tipe vektor, sel, jaringan, *scaffold*, atau matriks tertentu.

Isi dan ruang lingkup perencanaan manajemen risiko harus proporsional terhadap risiko dari produk tertentu, tidak sekedar menyalin isi dossier yang diajukan dalam persyaratan izin edar. Informasi yang dicantumkan dalam dokumen PMR, dan terutamanya dalam Spesifikasi Keamanan harus disajikan dalam bentuk ringkasan. Tujuannya adalah untuk menyediakan informasi yang memadai dalam dokumen PMR sehingga memungkinkan pengambilan keputusan terkait apakah aktivitas minimalisasi risiko tambahan diperlukan, dan apakah kegiatan rutin sudah memadai. PMR ditujukan untuk mengidentifikasi dan menangani isu keamanan serta perlu dirancang sedemikian rupa yang memungkinkan orientasi cepat pada isu keamanan yang penting dan penanganannya.

Ketika mengajukan dokumen PMR, pengalaman pasca pemasaran akan dimasukkan dalam bagian spesifikasi keamanan.

Untuk alasan praktis, pemantauan efikasi juga harus menggunakan sistem pelaporan yang sama kepada regulator.

Manajemen pemantauan efikasi juga harus menggunakan *tools* yang tersedia, misal perencanaan manajemen risiko. Pada waktu yang bersamaan, perlu diperjelas bahwa data efikasi yang positif tidak dilaporkan dengan mekanisme percepatan.

Dokumen perencanaan manajemen risiko harus menjelaskan aktivitas pemantauan keamanan dan efikasi. Untuk menjamin bahwa data keamanan dan efikasi sebanding dalam kualitas dan kehandalan ilmiah, sistem pemantauan efikasi jika memungkinkan harus menggunakan infrastruktur yang sama dengan pemantauan keamanan. Protokol studi dan deksripsi detail aktivitas lain untuk pemantauan efikasi harus dijadikan lampiran dokumen PMR. Hal tersebut bertujuan untuk menjamin

konsistensi dengan surveilans keamanan, dan untuk memfasilitasi penilaian yang tepat oleh Evaluator efikasi, keamanan, dan farmakovigilans.

Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran dan laporan evaluasinya harus membahas data efikasi dan keamanan kumulatif. Selain itu juga harus membahas data keamanan terkait dengan donor dan kontak erat.

Selain persyaratan PMR dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans, ketentuan di bawah ini harus juga disertakan dalam dokumen PMR untuk Produk Terapi *Advanced*:

1. Spesifikasi Keamanan

a. Ketentuan Tambahan

Risiko spesifik untuk Produk Terapi *Advanced*

Spesifikasi keamanan harus mempertimbangkan risiko spesifik untuk Produk Terapi *Advanced* sebagaimana tercantum dalam subab Pemantauan Keamanan dan Pemantauan Efikasi. Bagian ini menjelaskan peluang untuk membahas risiko yang tidak sesuai dengan bagian lain dari spesifikasi keamanan. Pembahasan ini harus disusun dengan urutan sebagai berikut:

- 1) Alur penyediaan terapi (misal pemanenan, transportasi, pengawasan mutu, manipulasi, *conditioning*, pemberian, pemantauan klinis);
- 2) Risiko terhadap donor hidup;
- 3) Risiko terhadap pasien terkait karakteristik mutu, penyimpanan dan distribusi produk;
- 4) Risiko terhadap pasien terkait prosedur pemberian;
- 5) Risiko terkait interaksi produk dan pasien;
- 6) Risiko terkait *scaffold*, matriks, dan biomaterial;
- 7) Risiko terkait persistensi produk pada pasien;
- 8) Risiko kepada tenaga medis, perawat, keturunan, dan kontak erat lainnya dengan produk atau komponennya, atau dengan pasien, disajikan dalam bentuk ringkasan dan berdasarkan penilaian risiko lingkungan.

b. Ringkasan spesifikasi keamanan

Untuk berbagai Produk Terapi *Advanced*, contoh di bawah ini mencerminkan isu keamanan penting:

- 1) Penularan agens penginfeksi kepada pasien dan kontak erat;
- 2) Kegagalan pengobatan (misal disfungsi *graft* dan/atau penolakan), ketidakmungkinan pengobatan ulang;
- 3) Bahaya akibat kesalahan pengobatan/pemberian yang salah;
- 4) Induksi autoimunitas atau reaksi imunogenik;
- 5) Induksi keganasan/pembentukan tumor;
- 6) Ketidakmungkinan penghentian atau penghilangan produk pada kasus risiko *emerging*;
- 7) Potensi vektor terhadap latensi dan reaktivasi, integrasi materi genetik kepada genom *host*, perpanjangan ekspresi transgen, ekspresi gen *host* yang terganggu, potensi integrasi *germline*;
- 8) Pembentukan jaringan yang tidak diharapkan termasuk proliferasi sel abnormal.

2. Rencana farmakovigilans (termasuk pemantauan keamanan)

Selain farmakovigilans rutin, aktivitas farmakovigilans tambahan dapat dilakukan untuk mengidentifikasi, mengkarakterisasi atau mengkuantifikasi bahaya keamanan, mengukur efektivitas tindakan manajemen risiko atau melengkapi informasi yang belum tersedia.

Untuk Produk Terapi *Advanced*, rencana farmakovigilans harus mempertimbangkan:

- a. Aspek spesifik farmakovigilans rutin, misal peningkatan persyaratan pelaporan spontan, pemantauan laporan, metodologi spesifik untuk deteksi sinyal, dll.
  - b. Surveilans aktif harus lebih sering dilakukan oleh regulator dan pemilik izin edar sebagai tindak lanjut PMR, terutama ketika Produk Terapi *Advanced* diharapkan untuk digunakan pada beberapa *center of excellence* yang berperan sebagai lokasi sentinel. Surveilans berpotensi dapat diakomodir dalam pencatatan penyakit yang diselenggarakan oleh *sentra* tersebut. Hal ini memungkinkan produk dievaluasi dalam konteks pengobatan lain dan penyakit yang lebih luas.
  - c. Untuk Produk Terapi *Advanced*, pemantauan klinis spesifik termasuk pemeriksaan laboratorium dapat menjadi bagian dari praktik umum yang dijelaskan pada ringkasan karakteristik produk/brosur. Studi keamanan pasca pemasaran non-intervensional harus dirancang sedemikian rupa untuk memaksimalkan penggunaan data dari pemeriksaan laboratorium pada umumnya.
  - d. Penggunaan *expanded access* dan pemantauan terhadap pasien yang terpapar produk dalam uji klinik harus dijelaskan dan menjadi dasar dalam pengembangan surveilans jangka panjang/studi keamanan pasca pemasaran. Durasi dan bentuk pemantauan keamanan harus disesuaikan berdasarkan kasus per kasus.
  - e. Penggunaan data yang tertelusur untuk tujuan surveilans (misal registri untuk *batch* produk yang didistribusikan ke *sentra* tertentu dan pencatatannya terhubung dengan database laporan farmakovigilans yang diterima dari *sentra* tersebut).
  - f. Harus terdapat langkah-langkah yang diusulkan untuk memastikan tindak lanjut penjagaan keselamatan pasien yang penting, bahkan apabila pemilik izin edar sudah tidak lagi memasarkan produknya (misal, tautan yang terdapat pada *patient alert cards* yang dapat memberikan informasi tentang pemantauan klinis yang penting kepada dokter yang merawat, situs web dengan informasi lebih lanjut, dll).
3. Tindakan Minimalisasi Risiko
- a. Tindakan minimalisasi risiko rutin

Tindakan minimalisasi risiko adalah manajemen risiko yang dijelaskan dalam ringkasan karakteristik produk/brosur, informasi produk untuk pasien, label, ukuran dan disain kemasan serta status peresepan dari produk.
  - b. Tindakan minimalisasi risiko tambahan

Berdasarkan *tools* yang tersedia dan pendekatan yang memadai terhadap minimalisasi risiko, hal di bawah ini harus dipertimbangkan untuk mengurangi beberapa risiko:

    - 1) Lokasi pemberian tempat pasien diobati

Pembatasan penggunaan produk hanya untuk klinisi yang telah terlatih dan memiliki pengalaman yang memadai, termasuk sistem distribusi yang terkendali hanya terhadap *sentra* khusus sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Pemilihan *sentra* oleh pemilik izin edar dan perizinan oleh instansi yang berwenang, serta dimungkinkan adanya kolaborasi dengan organisasi profesi

kesehatan yang menjadi bagian dari rencana minimalisasi risiko.

2) Program edukasi

Program edukasi berdasarkan target komunikasi dapat dikembangkan untuk melengkapi informasi pada ringkasan karakteristik produk/brosur dan informasi produk untuk pasien.

a) Materi edukasi untuk dokter yang memberikan pengobatan terkait:

1. Pengkondisian pasien (misal pada onkologi, transplantasi sumsum tulang).
2. Penanganan, rekonstitusi produk, pemberian dan pembuangan sisa implant. Terkait hal ini, ceklis pembedahan dan prosedur standar yang memadai harus tersedia. Hal tersebut harus sesuai dengan informasi produk dan memberikan penjelasan lebih lanjut untuk menjamin penggunaan Produk Terapi *Advanced* yang efektif dan aman. Pelatihan berdasarkan materi edukasi dapat menjadi persyaratan akreditasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan terkait penggunaan produk.
3. Karakteristik produk dan efek samping yang diperkirakan berhubungan dengan pengkondisian, pemberian dan manajemen efek samping (misal pada kasus CAR-T *cell*, pemantauan ketat pada pasien harus tersedia untuk memonitor tanda sindrom pelepasan sitokin sehingga pengobatan segera dapat diberikan).
4. Pemantauan klinis (misal kebutuhan untuk rehabilitasi dan program yang rinci).
5. Aspek ketertelusuran (misal informasi nomor *batch* pada catatan medis pasien dan pada *patient alert cards*, menginformasikan nomor *batch* ketika melaporkan efek samping).
6. Tindakan perlindungan bagi tenaga medis berdasarkan *environmental risk assessment*.
7. Perlindungan pada pasien, termasuk mekanisme untuk menjamin bahwa pasien mendapatkan informasi terkait risiko dalam pelaporan informasi klinis pasien, keberhasilan terapi dan efek samping pada registri penyakit yang relevan.

b) Materi edukasi untuk apoteker terkait dengan:

Penerimaan dan penyimpanan produk, prosedur untuk rekonstitusi (misal ketika dilakukan pada instalasi farmasi), penanganan dan pembuangan Produk Terapi *Advanced*.

c) Materi edukasi untuk pasien dan/atau *caregiver* terkait dengan:

1. brosur harus menekankan risiko keamanan yang penting, misal kejadian tidak diinginkan dan risiko terhadap lingkungan (misal *shedding*) terkait Produk Terapi *Advanced*;
2. tersedianya pencatatan *batch* pada *patient alert card* untuk memfasilitasi pelaporan kejadian tidak diinginkan;
3. deskripsi proses pemberian dan pengobatan;

4. pentingnya pelaporan efek samping;
5. pentingnya pelaporan informasi lain yang bersumber dari registri penyakit yang terkait dengan Produk Terapi *Advanced*.
- d) Materi edukasi untuk mendukung personel, keluarga, dan *caregiver* terkait dengan:  
Gejala awal risiko penting yang teridentifikasi dan risiko penting yang potensial, prosedur pemantauan klinis dan perawatan serta rekomendasi pasca pengobatan, atau terkait penularan vektor secara tidak sengaja dari pasien ke kontak erat atau *caregiver* melalui *shedding*.
- c. Efektivitas tindakan minimalisasi risiko  
*Tools* spesifik untuk mengukur efektivitas minimalisasi risiko dengan menerapkan kriteria objektif dapat menyertai aktivitas minimalisasi risiko. Secara umum, seluruh data yang relevan yang dihasilkan dan diketahui terkait pasca pemasaran harus digunakan untuk mengevaluasi efektivitas perencanaan manajemen risiko. Misal dapat mencakup:
  - 1) Jika terdapat tren yang merefleksikan sejumlah besar kejadian tidak diinginkan yang mungkin berkaitan dengan prosedur pemberian, perlu dipertimbangkan apakah materi pelatihan sudah memadai atau harus diperbarui.
  - 2) Jika rencana edukasi tersedia, penilaian pemahaman pengetahuan dan keterampilan audiens target harus ditingkatkan melalui program edukasi tertentu yang terencana harus dilakukan dan dievaluasi secara berkala.
  - 3) Jika diterapkan suatu tindakan atau alat untuk mencegah suatu kesalahan (misal desain produk), maka surveilans aktif dapat digunakan sebagai alat ukur untuk menilai efektivitas dari tindakan atau alat tersebut.
  - 4) Jika dilakukan pengawasan distribusi, ketertelusuran data dapat digunakan untuk mengevaluasi penyaluran produk yang sebenarnya kepada pasien.

## F. STUDI EFIKASI DAN KEAMANAN

### 1. Pendahuluan

Data pemantauan keamanan dan efikasi yang dihasilkan selama pengembangan harus dapat mendukung pengajuan izin edar. Namun demikian, data efikasi dan keamanan jangka panjang yang memadai tetap diperlukan untuk penilaian manfaat–risiko produk. Ketidakpastian yang masih ada terkait efikasi dan keamanan pada saat penerbitan izin edar akan menentukan cakupan, tujuan, desain studi efikasi dan keamanan pasca pemasaran. Desain studi pasca pemasaran yang dapat terdiri dari lanjutan fase studi pra-pemasaran, uji klinik tambahan dan/atau studi observasional lainnya yang dapat dilakukan berdasarkan data registri.

Seluruh pengembang didorong untuk merencanakan pengembangan produk secara holistik, dengan mempertimbangkan data yang akan yang diperoleh dalam studi pasca pemasaran selain yang diperoleh selama prapemasaran. Pengembang Produk Terapi *Advanced* harus menjamin bahwa pasien yang diikutsertakan dalam uji klinik (sejak fase I) atau dalam program *expanded access* dilakukan pemantauan secara memadai untuk memperoleh data efikasi dan keamanan jangka panjang. Penggunaan registri penyakit atau sumber data lainnya untuk pengumpulan data efikasi dan keamanan harus dipertimbangkan sejak awal pada proses pengembangan sehingga

perencanaan manajemen risiko yang tepat tersedia pada saat izin edar diperoleh.

Dalam hal ini, perlu adanya perjanjian kerja sama antar berbagai pihak (misal rumah sakit, pemilik registri, pasien, dan pengembang Produk Terapi *Advanced*) untuk menjamin penggunaan yang legal dari data pasien yang dikumpulkan dalam uji klinik (sponsor yang berbeda), program *expanded access*, atau melalui registri untuk tujuan regulatori spesifik. Formulir *informed consent* harus ditandatangani oleh pasien untuk memungkinkan data tersebut tersedia untuk tujuan regulatori.

Pemantauan klinis dalam bentuk pemeriksaan laboratorium dan klinis pada pasien yang diobati harus dijelaskan dalam ringkasan karakteristik produk/brosur dan informasi produk untuk pasien (misal kunjungan tahunan direkomendasikan untuk pelaksanaan pemeriksaan laboratorium hitung darah lengkap dengan diferensial *count*, biokimia, dan *thyroid stimulating hormone* untuk mendeteksi pembentukan tumor).

Jika memungkinkan, studi pemantauan efikasi dan keamanan harus digabung. Rekomendasi ini harus selalu mempertimbangkan pedoman umum untuk pemantauan klinis pasien yang ikut serta dalam studi lanjutan dan studi pasca pemasaran. Oleh karena itu, ketika mendesain studi pasca pemasaran, harus selalu mempertimbangkan persyaratan dan pedoman yang ada untuk pemantauan subjek dalam uji klinik, serta sistem pemantauan yang sudah atau masih ada, untuk subjek uji klinik dengan Produk Terapi *Advanced* tertentu.

Tujuan pemantauan efikasi dan keamanan harus berdasarkan karakteristik Produk Terapi *Advanced* dan indikasi yang diharapkan. Untuk aspek keamanan, hal ini harus berdasarkan identifikasi risiko penting atau informasi yang tidak tersedia untuk Produk Terapi *Advanced*.

Tujuan pemantauan keamanan jangka panjang disusun sesuai kategori Produk Terapi *Advanced*, sementara isu efikasi keamanan lebih berkaitan dengan karakteristik spesifik produk dibandingkan dengan klasifikasi produk. Oleh karena itu, pengembang harus mempertimbangkan tindakan yang paling sesuai untuk produk tertentu. Misalnya, sebagian besar sel yang dimodifikasi secara genetik akan diklasifikasikan sebagai terapi gen, namun dalam beberapa kasus, sel tersebut dapat diklasifikasikan sebagai terapi sel, bila efek terapeutiknya tidak terkait dengan rangkaian nukleotida rekombinan. Namun, dalam kedua kasus tersebut, zat aktifnya didasarkan pada modifikasi genetik yang selanjutnya memerlukan pemantauan khusus untuk efikasi dan keamanan.

Saat menyusun desain studi pemantauan efikasi dan keamanan, Pendaftar harus mempertimbangkan pedoman ICH E9, E10 dan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans.

## 2. Hal yang perlu dipertimbangkan dalam mendesain studi

Pedoman ini tidak mencakup pertimbangan hal-hal terkait desain uji klinik dan studi observasional. Pada bagian ini hanya membahas isu tertentu berdasarkan pengalaman saat ini dan permasalahan yang ditemui oleh pengembang Produk Terapi *Advanced*.

Sebagaimana telah dibahas sebelumnya, secara umum, pada saat izin edar Produk Terapi *Advanced* diterbitkan, masih akan dilakukan pemantauan berkelanjutan terhadap subjek uji klinik prapemasaran.

Hal tersebut harus selalu dipertimbangkan ketika mendesain studi pasca pemasaran lebih lanjut.

Dalam penerapan farmakovigilans, pemilik izin edar harus mempertimbangkan langkah-langkah untuk menjamin pemantauan efikasi Produk Terapi *Advanced* dan efek sampingnya. Hal tersebut dapat dilakukan melalui studi pasca pemasaran yang didesain dan dilaksanakan untuk memberikan hasil yang dapat diinterpretasi karena akan memengaruhi status izin edar atau pelabelan produk.

Pemilihan desain studi efikasi pasca pemasaran harus dapat mengakomodir semua hal yang belum dapat dipastikan pada uji klinik pra-pemasaran. Selain itu, studi juga harus didesain dan mampu laksana dengan memperhatikan ketentuan etik sehingga dapat diperoleh hasil yang dapat dipercaya dan dapat diinterpretasikan sesuai dengan tujuan primer.

Pedoman ilmiah Studi Efikasi Pasca Pemasaran/*Post Authorisation Efficacy Study* (PAES) yang berlaku secara internasional dan mencakup berbagai aspek terkait metodologi, harus diikuti untuk mendesain studi efikasi. Justifikasi dan alur piker yang sistematis diperlukan dalam menentukan tujuan penelitian, desain studi yang sesuai dan tepat, misal *randomised controlled trial*, studi observasional (misal studi kasus kontrol, studi kohort, dll) dan sumber data yang akan digunakan, misal uji klinik, registri, database pelayanan kesehatan, penggunaan pembanding eksternal, dll), serta menetapkan rencana analisis statistik untuk memperoleh perkiraan *endpoint* klinis yang dapat dipercaya.

a. Besar sampel untuk pemantauan

Besar sampel dapat ditentukan dengan mempertimbangkan epidemiologi populasi target (penyakit), frekuensi risiko yang diantisipasi dan *endpoint* yang terpilih untuk pemantauan keamanan atau efikasi. Sampel dapat mengikutsertakan seluruh pasien yang terpapar atau subset pasien tertentu yang relevan dengan tujuan studi atau proporsi subjek yang terpapar. Hal tersebut bertujuan untuk pengumpulan data yang memadai dalam menjawab pertanyaan penelitian yang sudah diidentifikasi.

Ketika subset pasien yang terpapar digunakan, maka justifikasi ilmiah harus diberikan. Subset biasanya tidak dapat diberlakukan pada *orphan drugs* karena sedikitnya jumlah subjek yang terpapar. Pada berbagai kasus, Produk Terapi *Advanced* dikembangkan untuk indikasi tertentu dimana jumlah pasiennya terbatas. Untuk kasus ini, beberapa prinsip pada pedoman uji klinik dengan populasi kecil yang berlaku internasional harus dirujuk dengan kehati-hatian.

Apabila pemantauan jangka panjang diperlukan untuk menjawab tujuan studi, misal studi keamanan jangka panjang, upaya harus dilakukan untuk memastikan bahwa jumlah pasien yang terlibat telah mempertimbangkan potensi pasien tidak melanjutkan studi.

b. Durasi pemantauan

Durasi pemantauan efikasi dan keamanan ditetapkan berdasarkan kasus per kasus, misal durasi diperkirakan lebih lama jika persistensi efek harus ditunjukkan atau onset efek samping yang lama (misal onkogenesis insersional). Oleh karena itu, disarankan untuk memantau pasien pada uji klinik, uji klinik yang diperpanjang, atau *expanded access program* hingga izin edar diperoleh dan setelahnya, selama pasien tersebut dapat



memberikan kontribusi data terkait efikasi dan keamanan jangka panjang.

Untuk produk Obat terapi gen yang menggunakan vektor terintegrasi atau memiliki potensi latensi yang diikuti reaktivasi, biasanya diharapkan pasien dapat diikuti hingga 15 tahun. Durasi pemantauan efikasi dan keamanan akan ditetapkan pada saat izin edar dan kemudian ditinjau kembali ketika data dari studi pasca pemasaran tersedia.

Deteksi komplikasi dini (penyakit menular, komplikasi yang terkait dengan prosedur pembedahan) dan komplikasi ikutan yang muncul kemudian (penyakit keganasan, penyakit yang baru muncul) mungkin membutuhkan pendekatan yang berbeda. Selain itu, juga perlu dipertimbangkan kemungkinan peningkatan atau penurunan efikasi produk yang diberikan seiring berjalannya waktu. Desain penelitian perlu mempertimbangkan dinamika tersebut, dan praktik pengobatan yang baik yang mungkin memerlukan waktu spesifik untuk prosedur, penyesuaian pengobatan, dan pemeriksaan laboratorium yang disesuaikan untuk masing-masing pasien.

Alasan untuk penghentian terapi atau penghentian pemantauan dan kasus pemberian ulang atau pengulangan terapi merupakan hal yang penting dalam pemantauan efikasi. Jika relevan, pertanyaan penelitian harus dirumuskan secara jelas terkait dengan efek pengobatan yang menjadi perhatian dihubungkan dengan kondisi tersebut.

c. Pertimbangan dalam desain studi

Pendekatan metodologi yang digunakan pada uji klinik pra-pemasaran untuk memastikan estimasi efek yang dapat dipercaya, misal randomisasi dan pra-spesifikasi, juga relevan dalam kondisi pasca pemasaran. Studi efikasi dan keamanan harus menerapkan praktik klinis yang umum untuk pemantauan jika sesuai dengan tujuan studi dan desain metodologi, dalam upaya membatasi prosedur dan intervensi tambahan. Dengan demikian dapat dimungkinkan penggunaan uji pragmatik dan studi observasional yang lebih luas.

Pemilihan *endpoint* akan ditentukan oleh tujuan ilmiah studi yang disepakati dan bergantung pada sifat produk. Sebagai contoh, produk rekayasa jaringan, *endpoint* struktural seperti fungsionalitas jaringan dan aspek struktural dari regenerasi, perbaikan, dan/atau penggantian jaringan, serta persistensinya pada tubuh manusia merupakan atribut spesifik dan relevan dari produk tersebut.

Jika memungkinkan dan tepat, studi efikasi dan keamanan jangka panjang biasanya berupa desain komparatif (mengacu pada ICH E10 *Choice of Control Group in Clinical Trials*). Pilihan untuk menggunakan pembanding (misal pembedahan, pengobatan standar, dan *historical control*) atau tidak menggunakan pembanding harus dijustifikasi (misal dalam kasus produk Obat terapi gen yang diharapkan untuk efek kuratif). Perubahan standar terapi sepanjang waktu dapat memengaruhi pelaksanaan studi. Pada situasi ini, integrasi studi dalam registri penyakit dapat menjadi hal berharga dalam menjelaskan standar terapi, terutama jika hal tersebut berbeda antar negara, dalam menyediakan *historical control*, dan membolehkan hasil studi yang dihubungkan dengan inklusi pasien.

Serupa dengan Obat konvensional, aspek kelayakan, seperti desain dan durasi studi harus dipertimbangkan dalam mendesain studi pasca pemasaran. Studi observasional yang menggunakan database pelayanan kesehatan atau registri penyakit, lebih memungkinkan daripada uji klinik dengan pembanding untuk menginvestigasi insiden kejadian tidak diinginkan yang jarang atau luaran klinis jangka panjang atau untuk indikasi penyakit *orphan* dimana jumlah pasien terbatas.

Uji klinik *explanatory* lebih tepat dilakukan ketika dipersyaratkan validitas internal yang tinggi untuk meminimalisasi risiko kesalahan dan bias yang memengaruhi hasil, meskipun terdapat keterbatasan dalam pemilihan kelompok pembanding internal. Studi pragmatis akan lebih relevan untuk beberapa tujuan studi karena memberikan peluang lebih untuk menggunakan database atau registri penyakit sebagai sumber data dan memungkinkan pemantauan yang lebih panjang, dengan tetap memperoleh manfaat dari randomisasi.

d. Tujuan pemantauan efikasi jangka panjang

Harus ditekankan bahwa “hilangnya efikasi” atau “berkurangnya efikasi yang diharapkan” dari suatu Obat yang digunakan dalam penyakit mengancam jiwa merupakan bagian isu keamanan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans. Oleh karena itu, untuk isu tersebut, pemantauan keamanan saja mungkin sudah sesuai. Pemantauan efikasi hanya dipertimbangkan pada situasi yang memerlukan studi efikasi produk lebih lanjut pasca pemasaran dan bila penggunaan data pemantauan keamanan saja tidak sesuai untuk tujuan ini.

Pertimbangan spesifik untuk Produk Terapi *Advanced* dapat mencakup:

- 1) Bila sel atau jaringan diharapkan memberikan efek terapeutik setelah terimplantasi, studi untuk menilai durasi efek/efikasi pada pasien antara lain dapat dilihat dari persistensi sel atau efek metabolik sebagai hasil dari implantasi. Pemantauan lebih panjang diperlukan untuk menilai durasi efikasi secara penuh dan ketika jaringan pengganti sudah terbentuk/ berfungsi sepenuhnya.
- 2) Produk Obat terapi sel somatik dengan waktu paruh pendek memerlukan sistem yang dapat memantau dinamika efikasi. Selain itu, melalui sistem tersebut dapat diketahui informasi kebutuhan pemberian ulang.
- 3) Aspek imunogenisitas juga menjadi hal kritical untuk dipertimbangkan dalam penilaian efikasi produk Obat terapi sel somatik. Penolakan akut atau kronik perlu dipertimbangkan sebagai risiko, bergantung pada sumber dan manipulasi sel selama proses pembuatan. Respons imun dapat merugikan terhadap efek terapeutik jangka panjang atau memiliki manfaat terapeutik sehingga harus didokumentasikan.
- 4) Evaluasi efikasi jangka panjang juga merupakan isu penting untuk produk Obat terapi gen mengingat studi pra-pemasaran umumnya dilakukan dengan jumlah pasien dan durasi yang terbatas. Keberlanjutan efikasi hanya dapat disimpulkan melalui pemantauan efikasi jangka panjang

pasca pemasaran. Bentuk dan durasi pemantauan tersebut bergantung pada penyakit, cara pemberian produk dan respons imun terhadap protein terapeutik. Seluruh poin tersebut harus dipertimbangkan dalam menjawab isu efikasi dalam PAES.

- 5) Jika kombinasi Produk Terapi *Advanced* digunakan, efikasi dapat bergantung pada kesesuaian dan persistensi alat kesehatan yang merupakan bagian dari produk. Oleh karena itu, hal tersebut harus menjadi bagian dari evaluasi efikasi jangka panjang produk jika dibutuhkan. Dalam menetapkan efikasi jangka panjang, penggunaan pembanding harus dipertimbangkan dengan hati-hati sehingga evaluasi efek dari Produk Terapi *Advanced* dapat dilakukan dengan tepat. Biomarker dapat digunakan untuk mempelajari lebih jauh terkait efikasi diferensial atau manfaat-risiko lintas strata penyakit antara lain berdasarkan status mutasi atau klasifikasi penyakit lainnya atau berdasarkan mekanisme kerja Produk Terapi *Advanced* yang ditargetkan.

e. Tujuan Pemantauan Keamanan jangka panjang

Identifikasi dan evaluasi risiko pra-pemasaran harus menjadi dasar dalam menyusun tujuan pemantauan keamanan pasca pemasaran. Untuk membantu mengidentifikasi tujuan pemantauan keamanan jangka panjang, berikut beberapa contoh yang dapat digunakan.

1) Untuk produk Obat berbasis sel

Isu keamanan terkait dengan produk berbasis sel bergantung pada sumber dan tingkat manipulasi sel, misal:

- a) Pemantauan respons imun jangka panjang dan/atau penolakan terhadap sel xenogenetik dan alogenik. Dalam hal ini, respons imun jangka panjang untuk tipe sel spesifik atau halotipe spesifik harus mempertimbangkan kerentanan pasien dalam menerima organ, jaringan, atau sel untuk pengobatan selanjutnya.
- b) Pemantauan transformasi keganasan/mutagenesis pada sel yang mengalami manipulasi tingkat tinggi terutama pada sel yang berdiferensiasi menjadi *lineage* lainnya (misal sel punca mesenkimal, sel punca embrionik, iPSC). Hal ini menjadi pertimbangan untuk sel autologous tidak akan mengalami penolakan oleh tubuh setelah transplantasi.

2) Untuk produk Obat terapi gen

- a) Risiko potensial dari onkogenesis insersional setelah integrasi genom rekombinan menjadi isu keamanan utama yang harus dievaluasi pada produk Obat terapi gen ketika menggunakan vektor terintegrasi.
- b) Pemantauan respons imun terhadap ekspresi protein terapeutik dan vektor merupakan isu spesifik yang harus dipertimbangkan.
- c) Pemantauan pemberian produk Obat terapi gen *in vivo* secara langsung yang rumit (misal injeksi berulang secara langsung ke otak melalui *burr holes*) harus dipertimbangkan dalam rangka menilai pemberian dalam penggunaan rutin mengingat pemantauannya tidak seketat pada uji klinik.

3) Untuk Produk Terapi *Advanced* kombinasi

Untuk Produk Terapi *Advanced* kombinasi, isu yang teridentifikasi selama evaluasi izin edar yang membutuhkan pemantauan harus dicantumkan. Hal ini mencakup, misalnya, kapasitas alat kesehatan dalam mempertahankan fungsi terapeutik produk atau memelihara tingkat integritas yang diperlukan untuk menjamin keamanan Produk Terapi *Advanced* kombinasi (misal ketika sel alogenik/xenogenik terkandung di kompartemen tertutup di resipien). Perubahan prematur pada struktur alat kesehatan dapat menyebabkan isu keamanan terkait kebocoran sel atau jaringan pada tubuh resipien.

Sebagai catatan, bila sel atau jaringan dimodifikasi secara genetik, isu keamanan terkait produk berbasis terapi sel dan terapi gen berlaku.

f. Pertimbangan lain terkait pemantauan keamanan

Bila teridentifikasi kebutuhan pemantauan keamanan pada kontak erat dan keturunan, faktor kelayakan merupakan hal yang penting dalam desain studi.

1) Pertimbangan dalam pemantauan keamanan donor hidup

Pemantauan terhadap donor hidup jaringan, sel atau darah merupakan tanggung jawab hukum dari sarana donor jaringan atau darah. Namun demikian, ketika Produk Terapi *Advanced* tersebut memerlukan donasi dari donor hidup untuk proses produksinya, maka pemilik izin edar dari Produk Terapi *Advanced* tersebut harus mempertimbangkan risiko yang diidentifikasi bagi donor dan desain rencana farmakovigilans nya sedemikian rupa sehingga menjamin pertukaran data dengan lembaga yang melakukan pengadaan. Tujuannya adalah untuk memastikan bahwa produksi produk tidak menimbulkan risiko yang tidak semestinya bagi pendonor hidup, dan juga untuk memastikan bahwa jika penyakit menular dengan latensi panjang muncul pada pendonor, penerima juga dapat memperoleh skrining dan pengobatan yang sesuai (menggunakan sistem penelusuran).

Desain dan periode pemantauan harus diputuskan berdasarkan kasus per kasus, dan harus proporsional dengan sifat prosedur pengadaan, risiko yang teridentifikasi dan potensial bagi donor, serta karakteristik kesehatan donor.

Sebagaimana ketentuan farmakovigilans pada umumnya, aktivitas ini dapat dialihkan ke badan hukum lain berdasarkan perjanjian tertulis. Minimal, perjanjian tersebut harus merinci data yang akan dikumpulkan dan prosedur pertukaran data, sistem penjaminan mutu, durasi pemantauan donor, dan orang-orang yang bertanggung jawab di kedua belah pihak. Data ketertelusuran diharapkan dapat digunakan untuk memfasilitasi tindak lanjut tersebut.

G. MANAJEMEN DAN PELAPORAN EFEK SAMPING DAN PELAPORAN KEAMANAN BERKALA PASCA PEMASARAN (PSUR)

Hal di bawah ini harus dipertimbangkan untuk Produk Terapi *Advanced*:

1. Pelaporan efek samping yang tidak terdapat informasi nomor *batch* produk harus ditindaklanjuti untuk memperoleh informasi tersebut dalam rangka penelusuran laporan produk.
2. Deteksi sinyal dan pengawasan harus dioptimalisasi untuk identifikasi risiko baru dan perubahan terhadap risiko yang *existing*. Penularan dan paparan kerja harus dimonitor sebagaimana dijelaskan dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans.
3. Pemantauan sinyal harus mencakup deteksi sinyal keamanan untuk seluruh pengkondisian/ pra-pengobatan (misal kejadian tidak diinginkan yang terkait dengan regimen yang dipersyaratkan sebelum aspirasi sumsum tulang atau transplantasi sel punca).
4. Pemantauan sinyal juga harus mencakup kejadian tidak diinginkan terkait prosedur pemberian, pembedahan dan pengobatan selanjutnya (misal artroskopi).
5. Jika terdapat alat kesehatan yang bukan merupakan bagian dari produk dalam kemasan tetapi mengandung Obat, misal perangkat ekstrakorporeal yang mengandung terapi sel, maka efek samping terkait alat kesehatan juga harus dilaporkan.

#### BAB IV PENUTUP

Maraknya penelitian dan pengembangan Produk Terapi *Advanced* manusia mendorong Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk melakukan pengawasan Produk Terapi *Advanced* manusia sebelum dan selama beredar dalam rangka menjamin mutu, khasiat, dan keamanan. Di samping itu, Badan Pengawas Obat dan Makanan juga mendukung hilirisasi penelitian dan pengembangan produk Obat terapi sel somatik dan rekayasa jaringan sebagai upaya untuk mempercepat pengembangan industri farmasi di Indonesia. Oleh karena itu, Pedoman Penilaian Produk Terapi *Advanced* ini disusun untuk menjadi panduan bagi Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian, Pendaftar dalam memenuhi persyaratan pendaftaran, dan Sarana Pengolahan dalam melakukan pengembangan Produk Terapi *Advanced*.

Penelitian dan pengembangan Produk Terapi *Advanced* akan terus berkembang, oleh karenanya, pedoman ini akan dikaji secara berkala menyesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

TARUNA IKRAR