

**DRAFT**  
per 12 September 2017

**REVISI ANEKS 2 PEDOMAN CPOB**  
**Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan**  
**Manusia**

***REVISION OF ANNEX 2 OF THE GUIDELINE ON GMP***  
***Manufacture of Biological Medicinal Substances and***  
***Products for Human Use***

**Badan Pengawas Obat dan Makanan**  
**Republik Indonesia**  
**2017**

## ANEKS 2

### PEMBUATAN BAHAN DAN PRODUK BIOLOGI UNTUK PENGGUNAAN MANUSIA

#### RUANG LINGKUP

Metode yang digunakan dalam pembuatan bahan dan produk biologi adalah faktor kritis dalam penyusunan peraturan pengawasan yang tepat. Oleh sebab itu, mutu bahan dan produk biologi dapat ditentukan terutama oleh metode pembuatannya. Aneks ini memberikan pedoman mengenai berbagai bahan dan produk obat yang ditetapkan sebagai bahan dan produk biologi.

Aneks ini dibagi menjadi dua bagian utama:

- a) Bagian A berisi pedoman tambahan dalam pembuatan bahan dan produk biologi, mulai dari pengendalian terhadap lot benih dan bank sel atau bahan awal hingga kegiatan penyelesaian dan pengujian.
- b) Bagian B berisi pedoman lebih lanjut mengenai beberapa jenis bahan dan produk biologi tertentu.

Aneks ini, beserta beberapa aneks lain dari Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), memberikan pedoman yang melengkapi baik bagian utama Pedoman CPOB, Aneks 1 Pembuatan Produk Steril maupun Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. Terdapat dua aspek dalam ruang lingkup aneks ini:

- a) Tahap pembuatan - untuk bahan aktif biologi hingga langkah akhir sebelum bahan tersebut dinyatakan steril, sumber pedoman utama yang digunakan adalah Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. Pedoman untuk tahap pembuatan produk biologi berikut tertera pada bagian utama Pedoman CPOB. Untuk beberapa jenis produk (misal Produk Terapeutik Tingkat Tinggi/PTTT seperti produk berbasis sel), semua tahap pembuatan harus dilakukan secara aseptik.
- b) Jenis produk – Aneks ini memberikan pedoman tentang berbagai bahan dan produk obat yang ditetapkan sebagai bahan dan produk biologi.

Kedua aspek tersebut ditunjukkan pada Tabel 1; perlu diperhatikan bahwa tabel ini adalah hanya sebagai ilustrasi dan tidak dimaksudkan untuk menjelaskan ruang lingkup secara tepat. Selain itu hendaklah juga dipahami bahwa sesuai dengan dengan tabel serupa yang tertera pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, tingkat penerapan CPOB dalam pembuatan bahan biologi akan meningkat dengan lebih rinci dari tahap awal menuju tahap selanjutnya, tetapi prinsip CPOB hendaklah selalu

## ANNEX 2

### MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE

#### SCOPE

The methods employed in the manufacture of biological medicinal substances and products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal substances and products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.

This annex is divided into two main parts:

- a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological medicinal substances and products, from control over seed lots and cell banks or starting material through to finishing activities and testing.
- b) Part B contains further guidance on selected types of biological medicinal substances and products.

This annex, along with several other annexes of the Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP), provides guidance which supplements that in the main part of the Guidelines on GMP, Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products and Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients. There are two aspects to the scope of this annex:

- a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Annex 8 GMP for Active Pharmaceutical Ingredients. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in main part of the Guidelines on GMP. For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products/ATMP i.e. cell-based products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.
- b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.

These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Annex 8 GMP for Active Pharmaceutical Ingredients, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of the annex does not imply that those steps will

dipatuhi. Pemasukan beberapa tahap awal pembuatan dalam ruang lingkup aneks ini tidak berarti bahwa tahap tersebut akan secara rutin diperiksa oleh otoritas pengawas obat. Antibiotik tidak ditetapkan atau dimasukkan sebagai produk biologi, namun di mana tahap biologis dalam proses pembuatan dilakukan, pedoman dalam aneks ini hendaklah digunakan. Pedoman untuk produk obat yang berasal dari fraksionasi plasma atau darah manusia dicakup dalam Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia sementara pedoman untuk produk tanaman nontransgenik diatur dalam ketentuan Pemerintah.

Dalam kasus tertentu, peraturan lain dapat berlaku untuk bahan awal produk biologi:

- a) Untuk jaringan dan sel yang digunakan untuk pembuatan produk skala industri (misal pada industri farmasi), donasi, pengadaan dan pengujian jaringan dan sel tersebut diatur dalam ketentuan yang berlaku di Indonesia.
- b) Di mana darah atau komponen darah digunakan sebagai bahan awal untuk PTTT, persyaratan teknis untuk pemilihan donor, pengambilan, serta pengujian darah dan komponen darah mengacu pada ketentuan yang berlaku di Indonesia.
- c) Pembuatan dan pengendalian organisme hasil rekayasa genetika harus mematuhi ketentuan Pemerintah. Pengungkungan yang tepat hendaklah ditetapkan dan dirawat pada fasilitas yang menangani mikroorganisme hasil rekayasa genetika. *Biological Safety Level* yang sesuai termasuk tindakan untuk pencegahan kontaminasi silang hendaklah mengikuti ketentuan Pemerintah, sehingga tidak terjadi pertentangan antara persyaratan CPOB dan persyaratan terkait *Biological Safety Level*.

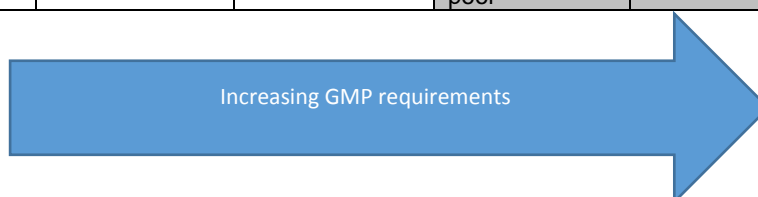
be routinely subject to inspection by the authorities. Antibiotics are not defined or included as biological products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex should be used. Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 5 Manufacture of Products Derived from Human Blood or Plasma and for non-transgenic plant products in national regulation.

In certain cases, other regulation may be applicable to the starting materials for biologicals:

- a) For tissue and cells used for industrially manufactured products (such as pharmaceuticals), the donation, procurement and testing of tissue and cells may be covered by national legislation.
- b) Where blood or blood components are used as starting materials for ATMPs, should refer to the national legislation for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components.
- c) The manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate *Biological Safety Level* including measures to prevent cross contamination. There should be no conflicts with GMP requirements.

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2

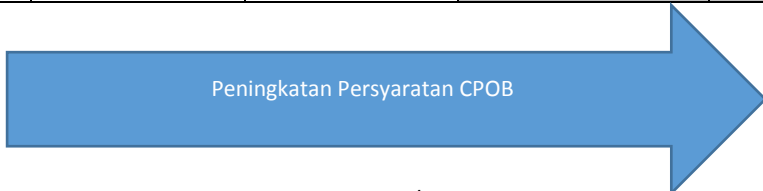
Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera	Collection of plant, organ, tissue or fluid	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB, WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines gene therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and /or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and/or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting*	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and/or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Manufacture vector and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or primary cell lot	Formulation, filling
	Cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Establish MCB, WCB or primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill



\* relevant control applied

Tabel 1. Pedoman ilustrasi untuk kegiatan pembuatan yang sesuai dengan ruang lingkup Aneks 2

Jenis dan sumber bahan	Contoh produk	Penerapan pedoman ini dalam tahap pembuatan ditunjukkan dalam kotak abu-abu			
1. Sumber hewan atau tanaman: nontransgenik	Heparin, insulin, enzim, protein, ekstrak alergen, PTTT immunosera	Pengambilan tanaman, organ, jaringan atau cairan	Pemotongan, pencampuran, dan / atau pengolahan awal	Isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
2. Virus atau bakteri/ fermentasi/ kultur sel	Vaksin virus atau bakteri; enzim, protein	Pembentukan dan pemeliharaan BSI, BSK, BVI, BVK	Kultur sel dan/ atau fermentasi	Inaktivasi jika memungkinkan, isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
3. Fermentasi bioteknologi/ kultur sel	Produk rekombinan, antibodi monoklonal, alergen, vaksin terapi gen (vektor virus dan non-virus, plasmid)	Pembentukan dan pemeliharaan BSI dan BSK, LBI, LBK	Kultur sel dan/ atau fermentasi	Isolasi, pemurnian, modifikasi	Formulasi, pengisian
4. Sumber hewan: transgenik	Protein rekombinan, PTTT	Bank transgenic induk dan bank transgenic kerja	Pengambilan, pemotongan, pencampuran, dan/ atau pengolahan awal	Isolasi, pemurnian dan modifikasi	Formulasi, Pengisian
5. Sumber tanaman: transgenik	Protein rekombinan, vaksin, alergen	Bank transgenic induk dan bank transgenic kerja	Penanaman, panen	Ekstraksi awal, isolasi, pemurnian, modifikasi	Formulasi, pengisian
6. Sumber Manusia	Enzim turunan urin, hormon	Pengambilan cairan	Pencampuran, dan / atau pengolahan awal	Isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
7. Sumber manusia dan/ atau hewani	Terapi gen: sel rekayasa genetika	Donasi, pengadaan dan pengujian jaringan/ sel awal	Pembuatan vektor serta pemurnian sel dan pengolahan,	Modifikasi genetik sel ex-vivo, pembentukan BSI, BSK, atau lot sel primer	Formulasi, pengisian
	Terapi sel	Donasi, pengadaan dan pengujian jaringan/ sel awal	Pembentukan BSI, BSK atau lot sel primer atau pool sel	Isolasi sel, pemurnian kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian
	Produk rekayasa jaringan	Donasi, pengadaan dan pengujian jaringan/ sel awal	Pengolahan awal, isolasi dan pemurnian, pembentukan BSI, BSK, lot sel primer atau <i>pool</i> sel	Isolasi sel, pemurnian kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian



## PRINSIP

Pembuatan produk biologi memerlukan pertimbangan khusus karena sifat alami produk dan proses pembuatannya. Cara yang digunakan untuk pembuatan, pengendalian dan penggunaan produk biologi menuntut perhatian khusus.

Tidak seperti obat konvensional yang dibuat menggunakan teknik kimia dan fisika yang dapat menjaga tingkat konsistensi yang tinggi, pembuatan bahan dan produk biologi melibatkan proses dan bahan biologi, seperti kultivasi sel atau ekstraksi bahan dari organisme hidup. Proses biologi ini dapat menimbulkan variabilitas yang nyata, sehingga sifat dan jenis produk sampingannya dapat bervariasi. Oleh karena itu, prinsip manajemen risiko mutu (MRM) sangat penting diterapkan untuk bahan berkategori ini dan hendaklah prinsip tersebut digunakan untuk mengembangkan strategi pengendalian di semua tahap pembuatan demi meminimalkan variabilitas dan mengurangi potensi kontaminasi dan kontaminasi silang.

Karena bahan dan kondisi pengolahan yang digunakan untuk proses kultivasi didesain untuk mendukung kondisi pertumbuhan sel dan mikroorganisme spesifik, hal tersebut dapat memberi kesempatan bagi cemaran mikroba asing untuk tumbuh. Selain itu, banyak produk yang memiliki keterbatasan untuk tahan terhadap berbagai teknik pemurnian terutama teknik yang dirancang untuk menginaktivasi atau menghilangkan cemaran virus adventif (*adventitious viral contaminants*). Desain proses, peralatan, fasilitas, utilitas, kondisi pada saat persiapan dan penambahan dapar dan reagen, pengambilan sampel dan pelatihan operator adalah pertimbangan utama untuk meminimalkan kejadian kontaminasi tersebut.

Spesifikasi yang berhubungan dengan produk (seperti yang tertera pada monografi farmakope, Izin Edar, dan Persetujuan Uji Klinik) akan menentukan apa dan sampai tahap mana zat dan bahan dapat memiliki level *bioburden* tertentu atau harus steril. Untuk bahan biologi yang tidak bisa disterilkan (misal dengan filtrasi), pengolahan harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalkan masuknya cemaran. Penerapan pengendalian lingkungan dan pemantauan yang tepat serta, jika memungkinkan, sistem pembersihan dan sterilisasi in-situ serta penggunaan sistem tertutup dapat secara signifikan mengurangi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

Pengendalian pada umumnya melibatkan teknik analisis biologi, yang mempunyai variabilitas lebih tinggi dibanding dengan penentuan fisika-kimia. Oleh karena itu, proses pembuatan yang tangguh serta pengawasan selama-proses berperan penting pada proses pembuatan bahan dan produk biologi.

Produk biologi yang mengandung jaringan atau sel manusia, seperti PTTT tertentu harus mematuhi ketentuan yang berlaku pada tahap donasi,

## PRINCIPLE

The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological medicinal substances and products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction of material from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop their control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.

Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, many products are limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.

Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.

Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological medicinal substances and products.

Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells, such as certain ATMPs must comply with national requirements for the donation,

pengadaan dan pengujian. Pengambilan dan pengujian bahan ini harus dilakukan sesuai dengan sistem mutu yang sesuai dan sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Selain itu, peraturan nasional terkait dengan ketertelusuran donor berlaku mulai dari donor (dengan tetap menjaga kerahasiaan donor) sampai tahapan proses di Unit Penyedia Jaringan dan dilanjutkan sampai produk digunakan sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bahan dan produk biologi harus mematuhi ketentuan yang berlaku untuk meminimalkan risiko penularan agen spongiform encephalopathy hewan melalui produk obat manusia dan hewan.

## **BAGIAN A. PEDOMAN UMUM**

### **MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)**

1. Prinsip MRM hendaklah digunakan untuk mengembangkan strategi pengendalian di seluruh tahap pembuatan dan pengawasan - termasuk pengadaan dan penyimpanan bahan, alur personil dan material, pembuatan dan pengemasan, pengawasan mutu, pemastian mutu, kegiatan penyimpanan dan distribusi, seperti dijelaskan dalam pedoman yang relevan. Karena variabilitas yang melekat pada proses biologi dan bahan awal, analisis tren yang sedang berlangsung dan tinjauan berkala merupakan bagian penting dari Sistem Mutu. Dengan demikian, perhatian khusus hendaklah diberikan pada pengawasan bahan awal, pengendalian perubahan, analisis tren dan manajemen penyimpangan dalam rangka memastikan konsistensi produksi. Sistem pemantauan hendaklah didesain sehingga memberikan deteksi dini terhadap faktor yang tidak diinginkan atau tak terduga yang dapat memengaruhi mutu, keamanan dan efikasi produk. Efektivitas strategi pengendalian dalam pemantauan, pengurangan dan manajemen risiko-risiko tersebut hendaklah ditinjau secara rutin dan sistem diperbarui sesuai persyaratan dengan mempertimbangkan perkembangan ilmiah dan teknis.

### **PERSONIL**

2. Personil (termasuk yang menangani pembersihan, pemeliharaan atau pengawasan mutu) yang dipekerjakan di area di mana produk biologi dibuat dan diuji hendaklah mendapat pelatihan, dan pelatihan ulang secara periodik, yang spesifik terhadap produk yang dibuat dan terhadap tugas mereka, termasuk tindakan khusus untuk melindungi produk, personil dan lingkungan.
3. Personil yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengawasan hendaklah memiliki latar belakang yang memadai dalam disiplin ilmu yang relevan seperti mikrobiologi, biologi, biometri, kimia, kedokteran, farmasi, farmakologi, virologi, imunologi, bioteknologi dan kedokteran hewan, serta memiliki pengalaman praktis yang memadai untuk melaksanakan tugas.
4. Untuk keamanan produk, status kesehatan personil hendaklah dipertimbangkan dengan seksama. Jika diperlukan, personil yang terlibat

procurement and testing stages. Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements. Furthermore, national requirements on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.

Biological medicinal substances and products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

## **PART A. GENERAL GUIDANCE**

### **QUALITY RISK MANAGEMENT (QRM)**

1. QRM principles should be used to develop the control strategy across all manufacturing and control stages – including materials sourcing and storage, personnel and materials flow, manufacture and packaging, quality control, quality assurance, storage and distribution activities, as described in relevant guidelines and other documents. Due to the inherent variability of biological processes and starting materials, ongoing trend analysis and periodic review are particularly important elements of Pharmaceutical Quality System (PQS). Thus, special attention should be paid to starting material controls, change control, trend analysis and deviation management in order to ensure production consistency. Monitoring systems should be designed so as to provide early detection of any unwanted or unanticipated factors that may affect the quality, safety and efficacy of the product. The effectiveness of the control strategy in monitoring, reducing and managing such risks should be regularly reviewed and the systems updated as required taking into account scientific and technical progress.

### **PERSONNEL**

2. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific measures to protect product, personnel and the environment.
3. Personnel responsible for production and control should have an adequate background in relevant scientific disciplines such as microbiology, biology, biometry, chemistry, medicine, pharmacy, pharmacology, virology, immunology, biotechnology and veterinary medicine, together with sufficient practical experience to enable them to perform their duties.
4. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production,

dalam produksi, pemeliharaan, pengujian dan penanganan hewan (dan inspeksi) hendaklah divaksinasi dengan vaksin spesifik yang sesuai dan diperiksa kesehatannya secara reguler.

5. Personil yang mengalami perubahan status kesehatan yang dapat merugikan mutu produk, hendaklah dilarang bekerja di area produksi dan catatannya disimpan dengan baik. Produksi vaksin BCG dan produk tuberkulin hendaklah dibatasi pada petugas yang secara reguler dipantau status imunologi atau pemeriksaan sinar X paru-paru. Pemantauan kesehatan petugas hendaklah mempertimbangkan risiko, saran medis hendaklah diberikan kepada personil yang terlibat dengan organisme berbahaya.
  6. Di mana diperlukan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personil (termasuk personil pengawasan mutu, pemeliharaan dan pembersihan) hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Secara umum, personil hendaklah tidak keluar dari area yang terpapar mikro-organisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau hewan menuju area di mana produk lain, produk inaktivasi atau organisme yang berbeda sedang ditangani. Jika hal ini tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian kontaminasi hendaklah didasarkan pada prinsip MRM.
5. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.
  6. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.

#### **BANGUNAN DAN PERALATAN**

7. Sebagai bagian dari strategi pengendalian, tingkat pengendalian lingkungan terhadap kontaminasi oleh partikulat dan mikroba di sarana produksi hendaklah diterapkan pada produk dan tahap produksi, dengan pertimbangan tingkat kontaminasi bahan awal dan risiko terhadap produk. Program pemantauan lingkungan selain yang dinyatakan pada Aneks 1 hendaklah dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan mikroorganisme spesifik (misal organisme inang, anaerob, dll) berdasarkan MRM.
8. Fasilitas pembuatan dan penyimpanan serta proses dan klasifikasi lingkungan, hendaklah didesain untuk mencegah kontaminasi dari luar terhadap produk. Meskipun kontaminasi kemungkinan besar akan terjadi selama proses seperti pada fermentasi dan kultur sel, pencegahan terhadap kontaminasi lebih tepat dilakukan dibandingkan deteksi dan penghilangan cemaran. Dalam hal ini, program pemantauan lingkungan dan pengujian *bioburden* bertujuan untuk memverifikasi bahwa keadaan terkendali. Apabila terdapat proses yang tidak tertutup sehingga terjadi paparan produk terhadap lingkungan sekitar (misal pada saat penambahan excipien, media, dapar, gas, atau manipulasi selama pembuatan PTTT) tindakan pencegahan kontaminasi hendaklah tersedia, termasuk pengendalian teknik dan lingkungan berdasarkan prinsip MRM. Prinsip MRM tersebut hendaklah juga memperhitungkan prinsip dan persyaratan yang sesuai dengan Aneks 1 pada saat pemilihan klasifikasi lingkungan kaskade dan pengendalian lain yang berhubungan.

#### **PREMISE AND EQUIPMENT**

7. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme in addition to Annex 1 should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.
8. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture, prevention of contamination is more appropriate than detection and removal. In fact, the environmental monitoring and material bioburden testing programs are intended to verify a state of control. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of excipients, media, buffers, gasses, manipulations during the manufacture of ATMPs) measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and requirements from the appropriate sections of Annex 1 when selecting environmental classification cascades and associated controls.



9. Area produksi terdedikasi hendaklah digunakan untuk penanganan sel hidup yang mampu bertahan dalam lingkungan pembuatan, sampai inaktivasi. Area produksi terdedikasi hendaklah digunakan untuk pembuatan organisme patogen yang mampu menyebabkan penyakit yang parah pada manusia.
10. Pembuatan pada fasilitas multi-produk dapat diterima jika pertimbangan dan tindakan pencegahan berikut, atau yang setara (sesuai dengan jenis produk yang terlibat) menjadi bagian dari strategi pengendalian yang efektif untuk mencegah kontaminasi silang berdasarkan prinsip MRM:
  - a) Pengetahuan mengenai karakteristik utama semua sel, organisme dan setiap *adventitious agent* (misal patogenisitas, kemampuan deteksi, ketahanan, dan kerentanan terhadap inaktivasi) dalam fasilitas yang sama.
  - b) Di mana proses produksi dapat dicirikan dengan adanya beberapa betas kecil yang berasal dari bahan awal yang berbeda (misal produk berbasis sel), faktor seperti status kesehatan donor dan risiko kerugian total dari produk dan/atau untuk pasien tertentu hendaklah menjadi bahan pertimbangan dalam penerimaan hasil kerja selama proses pengembangan strategi pengendalian.
  - c) Organisme hidup dan spora (di mana relevan) agar dicegah untuk memasuki area atau peralatan yang tidak terkait. Tindakan pengendalian untuk menghilangkan organisme dan spora sebelum pembuatan produk berikutnya hendaklah tersedia. Tindakan pengendalian tersebut hendaklah juga memperhitungkan sistem HVAC. Pembersihan dan dekontaminasi untuk menghilangkan organisme dan spora hendaklah divalidasi.
  - d) Pemantauan lingkungan yang spesifik untuk mikro-organisme yang diproduksi, juga dilakukan di area yang berdekatan selama proses produksi berlangsung dan setelah selesai pembersihan dan dekontaminasi. Perhatian juga hendaklah diberikan pada risiko yang timbul akibat penggunaan peralatan pemantauan tertentu (misal alat pemantauan partikel udara) di area dimana dilakukan penanganan organisme hidup dan/atau organisme pembentuk spora.
  - e) Produk, peralatan, peralatan pendukung (misal untuk kalibrasi dan validasi) serta bahan sekali pakai hanya boleh dipindahkan di dalam dan dipindahkan dari area tersebut sedemikian rupa sehingga mencegah kontaminasi ke area lain, produk lain dan tahap produk yang berbeda (misal mencegah kontaminasi produk inaktivasi atau toxoid dengan produk non-inaktivasi).
  - f) Proses pembuatan berbasis kampanye hendaklah dilengkapi dengan prosedur pembersihan dan prosedur dekontaminasi yang divalidasi.
11. Untuk kegiatan penyelesaian (formulasi, pengisian dan pengemasan), kebutuhan terhadap fasilitas terdedikasi akan bergantung pada pertimbangan di atas dan pertimbangan tambahan seperti
  - a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.
  - b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products), factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from and/or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.
  - c) Live organisms and spores (where relevant) are prevented from entering non-related areas or equipment. Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the HVAC system into account. Cleaning and decontamination for the removal of the organisms and spores should be validated.
  - d) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, is also conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.
  - e) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).
  - f) Campaign-based manufacturing followed by validated cleaning and decontamination procedures.
9. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells capable of persistence in the manufacturing environment, until inactivation. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms capable of causing severe human disease.
10. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination using QRM principles:
  - a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.
  - b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products), factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from and/or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.
  - c) Live organisms and spores (where relevant) are prevented from entering non-related areas or equipment. Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the HVAC system into account. Cleaning and decontamination for the removal of the organisms and spores should be validated.
  - d) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, is also conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.
  - e) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).
  - f) Campaign-based manufacturing followed by validated cleaning and decontamination procedures.
11. For finishing operations (formulation, filling and packaging), the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific

- kebutuhan spesifik dari produk biologi dan karakteristik produk lainnya, termasuk produk non-biologis. Tindakan pengendalian lain untuk kegiatan penyelesaian dapat mencakup perlunya proses penambahan dalam urutan tertentu, kecepatan pencampuran, pengendalian waktu dan suhu, batas paparan cahaya dan pengungkungan serta prosedur pembersihan bila terjadi tumpahan.
- needs of the biological product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.
12. Tindakan dan prosedur yang diperlukan untuk pengungkungan (yaitu keamanan lingkungan dan operator) hendaklah tidak bertentangan dengan keamanan produk.
  12. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product safety.
  13. Sistem tata udara hendaklah dirancang, dibangun dan dipelihara untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang antara area pembuatan yang berbeda dan dapat dibuat spesifik untuk area tertentu. Pertimbangan berdasarkan prinsip-prinsip MRM, hendaklah diberikan pada penggunaan sistem tata udara single pass.
  13. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.
  14. Area bertekanan positif hendaklah digunakan untuk pengolahan produk steril, namun untuk area tertentu yang digunakan untuk mikroba patogen hendaklah bertekanan negatif untuk mencegah penyebaran mikroba patogen keluar dari area tersebut. Apabila area bertekanan negatif atau lemari pengaman digunakan untuk memproses bahan secara aseptik dengan risiko tertentu (misal mikroba patogen), area tersebut hendaklah dikelilingi area bersih bertekanan positif sesuai dengan kelasnya. Kaskade tekanan ini hendaklah didefinisikan secara jelas dan dipantau terus-menerus dengan pengaturan alarm yang sesuai.
  14. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.
  15. Peralatan yang digunakan untuk menangani organisme hidup dan sel, termasuk peralatan untuk pengambilan sampel, hendaklah didesain untuk mencegah kontaminasi organisme hidup atau sel selama proses.
  15. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination of the live organism or cell during processing.
  16. Pengungkung primer hendaklah didesain dan diuji secara berkala untuk memastikan pencegahan agen biologi keluar ke lingkungan kerja.
  16. Primary containment should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.
  17. Penggunaan sistem 'bersihkan di tempat' dan 'uapkan di tempat' ('sterilisasi di tempat') hendaklah digunakan jika memungkinkan. Katup pada tangki fermentasi hendaklah dapat disterilisasi dengan uap air secara sempurna.
  17. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.
  18. Filter ventilasi udara hendaklah hidrofobis dan jangka waktu pemakaiannya divalidasi pada interval yang sesuai melalui uji integritas berdasarkan prinsip MRM yang tepat.
  18. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.
  19. Sistem drainase hendaklah didesain agar limbah dapat dinetralkan atau didekontaminasi secara efektif untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang. Kepatuhan terhadap peraturan lokal diperlukan untuk meminimalkan risiko kontaminasi ke lingkungan eksternal sesuai dengan risiko yang terkait dengan sifat biohazard dari bahan limbah.
  19. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Compliance with local regulations is required to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.
  20. Karena keanekaragaman produk atau proses biologi, beberapa bahan aditif atau bahan baku yang relevan / kritis harus diukur atau ditimbang
  20. Due to the variability of biological products or processes, relevant/critical additives or ingredients may have to be measured or weighed during the

selama proses produksi. Dalam hal ini, bahan dapat disimpan di area produksi selama periode tertentu berdasarkan kriteria yang ditentukan seperti durasi pembuatan satu betas atau kampanye. Bahan tersebut harus disimpan dengan tepat.

## HEWAN

21. Berbagai spesies hewan digunakan dalam pembuatan sejumlah produk biologi atau bahan awal yang secara garis besar dapat dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

- a) kelompok hewan hidup, ternak, dan kawanan hewan: mencakup vaksin polio (monyet), immunosera untuk bisa ular dan tetanus (kuda, domba dan kambing), alergen (kucing), vaksin rabies (kelinci, mencit dan hamster), produk transgenik (kambing, sapi).
- b) Jaringan dan sel hewan yang berasal dari hewan yang sudah mati atau didapatkan dari rumah potong hewan misal sel *feeder* untuk mendukung pertumbuhan beberapa PTTT, sumber enzim, antikoagulan dan hormon (domba dan babi).

Selain itu, hewan juga dapat digunakan untuk pengawasan mutu misal dalam pengujian secara umum seperti pirogenitas, atau uji potensi spesifik, seperti vaksin pertusis (mencit), pirogenitas (kelinci), dan vaksin BCG (marmot).

22. Untuk mematuhi regulasi TSE, *adventitious agents* lain yang menjadi perhatian (penyakit *zoonotic*, yaitu penyakit yang bersumber dari hewan) hendaklah dipantau melalui program kesehatan berkala dan didokumentasikan. Dalam menyusun program kesehatan tersebut hendaklah mempertimbangkan saran dari spesialis. Kejadian gangguan kesehatan yang bersumber hewan hendaklah diselidiki sehubungan dengan kecocokan dan kesesuaian kontak dengan hewan yang digunakan secara berkesinambungan (dalam produksi sebagai sumber bahan awal, pengawasan mutu dan pengujian keamanan), semua keputusan hendaklah didokumentasikan. Hendaklah tersedia prosedur penelusuran kembali (*look-back*) yang mencakup proses pengambilan keputusan terhadap kesesuaian yang berkesinambungan dari bahan biologi atau produk yang telah digunakan atau dimasukkan. Proses pengambilan keputusan dapat mencakup pengujian kembali sampel tertinggal dari pengambilan sebelumnya donor yang sama (bila berlaku) untuk menetapkan donasi negatif terakhir. Periode penarikan agen terapi yang digunakan untuk mengobati hewan sumber harus didokumentasikan dan digunakan untuk menentukan penghilangan binatang-binatang dari program selama periode tertentu.

23. Perhatian khusus hendaklah diambil untuk mencegah dan memantau infeksi pada hewan sumber / donor. Tindakan hendaklah mencakup sumber, fasilitas, peternakan, prosedur keamanan biologi, sistem pengujian, pengawasan bahan pakan dan *bedding* hewan. Hal ini merupakan relevansi khusus untuk hewan bebas patogen tertentu di mana persyaratan monografi farmakope harus dipenuhi. Pemantauan kandang

production process. In these cases, stocks of these substances may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign. Materials must be stored appropriately.

## ANIMALS

21. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products or starting materials. These can be divided into 2 broad types of sources:

- a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).
- b) Animal tissues and cells derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include feeder cells to support the growth of some ATMPs, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).

In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).

22. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the medicinal substance(s) or product(s) in which the materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.

23. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source / donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health

dan kesehatan hendaklah ditetapkan untuk kategori hewan lain (misal ternak dan kawanan hewan yang sehat).

24. Untuk produk yang dibuat dari hewan transgenik, proses produksi hewan tersebut dari hewan sumber hendaklah tertelusur.
25. Pencatatan hendaklah mengacu pada persyaratan nasional tentang pemeliharaan, pengamanan, perawatan, dan karantina hewan. Kandang hewan yang digunakan untuk produksi dan pengawasan produk biologi hendaklah terpisah dari area produksi dan pengawasan mutu.
26. Untuk spesies hewan yang berbeda, kriteria utama hendaklah ditentukan, dipantau, dan dicatat. Pencatatan mencakup umur, berat badan dan status kesehatan hewan.
27. Hewan, agen biologis, dan pengujian yang dilakukan hendaklah diidentifikasi dengan baik untuk mencegah risiko kecampurbauran dan mengendalikan bahaya yang teridentifikasi.

#### **DOKUMENTASI**

28. Spesifikasi bahan awal biologi dapat memerlukan dokumentasi tambahan tentang sumber, asal, rantai distribusi, metode pembuatan, dan pengawasan yang dilakukan, untuk memastikan tingkat pengawasan yang tepat termasuk mutu mikrobiologi.
29. Beberapa jenis produk dapat memiliki definisi khusus tentang bahan apa saja yang membentuk bets, terutama sel somatik dalam PTTT. Untuk kondisi autologus dan kecocokan-donor, produk yang diproduksi hendaklah dipandang sebagai bets.
30. Apabila digunakan donor sel atau jaringan dari manusia, ketertelusuran penuh diperlukan dari bahan awal dan bahan baku, termasuk semua zat yang kontak dengan sel atau jaringan melalui konfirmasi penerimaan produk pada titik penggunaan dengan tetap menjaga kerahasiaan individu dan informasi kesehatan. Catatan penelusuran hendaklah disimpan selama 30 tahun setelah tanggal kedaluwarsa produk. Perhatian khusus hendaklah diambil untuk menjaga ketertelusuran produk untuk kasus penggunaan khusus, seperti sel kecocokan-donor. Persyaratan nasional diberlakukan untuk komponen darah ketika digunakan sebagai bahan baku atau pendukung dalam proses pembuatan produk obat. Untuk PTTT, persyaratan ketertelusuran mengenai sel manusia termasuk sel haematopoietic harus sesuai dengan prinsip-prinsip yang ditetapkan dalam perundang-undangan nasional. Rencana yang diperlukan untuk mencapai ketertelusuran dan periode penyimpanan hendaklah tercakup dalam perjanjian teknis antar pihak yang bertanggung jawab.

#### **PRODUKSI**

31. Mengingat banyaknya variabilitas pada bahan dan produk biologis, langkah-langkah untuk meningkatkan ketahanan/kehandalan proses

monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).

24. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.
25. Note should be taken of national requirements for animal quarters, care and quarantine. Housing for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas.
26. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.
27. Animals, biological agents, and tests carried out should be appropriately identified to prevent any risk of mix up and to control all identified hazards.

#### **DOCUMENTATION**

28. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.
29. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly somatic cells in the context of ATMPs. For autologous and donor-matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.
30. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information. Traceability records must be retained for 30 years after the expiry date of the product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements apply to blood components when they are used as supportive or raw material in the manufacturing process of medicinal products. For ATMPs, traceability requirement regarding human cells including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in national legislation. The arrangements necessary to achieve the traceability and retention period should be incorporated into technical agreements between the responsible parties.

#### **PRODUCTION**

31. Given the variability inherent in many biological substances and products, steps to increase process robustness thereby reducing process

sehingga mengurangi variasi proses dan meningkatkan reproduktibilitas pada berbagai tahap siklus hidup produk seperti proses desain hendaklah dinilai kembali sewaktu diadakan Pengkajian Mutu Produk.

32. Sejak dilakukannya kultivasi, media dan reagen dirancang untuk meningkatkan pertumbuhan sel atau organisme mikroba, dalam kondisi murni (aksenik), perhatian khusus hendaklah diberikan pada strategi pengendalian untuk memastikan adanya langkah-langkah handal yang mencegah atau mengurangi munculnya *bioburden*, dan metabolit atau endotoksin yang tidak diinginkan. Untuk PTTT di mana betas produksi biasanya dilakukan dalam jumlah kecil, risiko kontaminasi silang antara persiapan sel dari donor yang berbeda dengan berbagai status kesehatan hendaklah dikendalikan melalui prosedur dan persyaratan yang ditetapkan.

#### BAHAN AWAL

33. Sumber, asal dan kesesuaian bahan awal dan bahan baku biologis (misal bahan pengawet (*cryoprotectant*), sel *feeder*, reagen, media kultur, dapar, serum, enzim, sitokin, faktor pertumbuhan) hendaklah ditetapkan dengan jelas. Jika pengujian penting yang dilakukan membutuhkan waktu yang lama, bahan awal dapat diproses terlebih dahulu sebelum hasil pengujian diperoleh, risiko penggunaan bahan yang berpotensi gagal dan dampak potensial pada betas lain hendaklah dipahami dengan jelas dan dinilai menurut prinsip MRM. Pada kasus-kasus tersebut, syarat pelulusan produk jadi tergantung pada hasil-hasil pengujian yang memuaskan. Identifikasi semua bahan awal hendaklah memenuhi persyaratan yang sesuai dengan tingkatan pembuatannya. Untuk produk biologi panduan lebih lanjut dapat mengacu pada Pedoman CPOB Aneks 8: Pedoman CPBBAOB Bab 18.

34. Risiko kontaminasi bahan awal saat perpindahan sepanjang rantai pasokan hendaklah dinilai, khususnya terhadap TSE. Bahan yang bersentuhan langsung dengan peralatan produksi atau produk (misal media yang digunakan dalam uji pengisian media (*media fill*) dan pelumas yang dapat bersentuhan dengan produk) hendaklah juga dikaji risikonya.

35. Mengingat banyaknya risiko yang berasal dari paparan kontaminasi dan konsekuensinya terhadap produk adalah sama terlepas dari tahapan produksi, penyusunan strategi pengendalian untuk melindungi produk dan persiapan larutan, dapar dan bahan tambahan lainnya hendaklah didasarkan pada prinsip dan pedoman yang terkandung dalam bagian sesuai Aneks 1. Pengendalian sangat diperlukan untuk mutu bahan awal dan proses produksi aseptis, khususnya untuk produk berbasis sel, di mana sterilisasi akhir umumnya tidak mungkin dilakukan dan kemampuan untuk menghilangkan hasil sampingan mikroba terbatas. Bilamana izin edar atau persetujuan uji klinik mencantumkan jenis dan tingkat *bioburden* yang diijinkan, misal pada tahap bahan aktif, strategi pengendalian

variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.

32. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For cell based ATMPs where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be controlled under defined procedures and requirements.

#### STARTING MATERIALS

33. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological substances further guidance can be found in Guidelines on GMP Annex 8: Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients Chapter 18.

34. The risk of contamination of starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.

35. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting materials and on the aseptic manufacturing process, particularly for cell-based products, where final sterilisation is generally not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, assume greater importance. Where an MA or CTA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.

hendaklah menunjukkan bahwa batas-batas yang ditentukan dapat dipertahankan.

36. Apabila bahan awal perlu disterilisasi, hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan cara panas. Jika diperlukan, metode lain yang sesuai juga dapat digunakan untuk inaktivasi bahan biologis (misal iradiasi dan filtrasi).
37. Pengurangan *bioburden* yang terkait dengan pengadaan sel dan jaringan hidup mungkin membutuhkan tindakan lain seperti penggunaan antibiotik pada tahap awal produksi. Langkah ini hendaklah dihindari, tetapi jika diperlukan maka langkah tersebut diambil dengan justifikasi dan diawasi dengan cermat, dan bahan-bahan tersebut hendaklah dihilangkan dari proses produksi pada tahap tertentu seperti tercantum dalam izin edar atau persetujuan uji klinik.
38. Untuk sel dan jaringan manusia yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi:
- Pengadaan, donasi dan pengujiannya diatur di beberapa negara. Pihak pemasok harus mendapat persetujuan yang tepat dari otoritas regulatori nasional dan hendaklah dilakukan verifikasi terhadap hal ini sebagai bagian dari manajemen pemasok bahan awal.
  - Sel atau jaringan manusia yang diimpor harus memenuhi standar nasional terkait mutu dan keamanan. Ketertelusuran dan persyaratan pelaporan efek samping serius dan kejadian tak diinginkan yang serius dapat diatur dalam peraturan yang ditetapkan.
  - Terdapat kejadian di mana pengolahan sel dan jaringan yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi dilakukan di Lembaga penyedia jaringan, misal, untuk mendapatkan sel lestari awal atau bank sel sebelum membangun Bank Sel Induk, BSI
  - Jaringan dan sel diluluskan dahulu oleh Penanggung jawab mutu dalam lembaga penyedia jaringan sebelum dikirimkan ke tempat produksi produk obat, setelah itu pengawasan mutu standar terhadap bahan awal produk obat hendaklah dilakukan. Hasil pengujian terhadap semua sel/jaringan yang dilakukan oleh lembaga penyedia jaringan hendaklah tersedia untuk produsen produk obat. Informasi tersebut harus digunakan untuk membuat keputusan penyimpanan dan pemisahan bahan yang tepat. Apabila proses produksi harus dimulai sebelum hasil pengujian diterima dari lembaga penyedia jaringan, sel dan jaringan dapat dikirim ke produsen produk obat apabila tersedia pengendalian untuk pencegahan kontaminasi silang terhadap sel dan jaringan yang telah diluluskan penanggung jawab mutu lembaga penyedia jaringan.
  - Pengangkutan sel dan jaringan manusia ke tempat produksi harus dikendalikan dengan
36. Where sterilization of starting materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).
37. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified and carefully controlled, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the MA or CTA.
38. For human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products:
- Their procurement, donation and testing is regulated in some countries. Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.
  - Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation.
  - There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments, e.g. to derive early cell lines or banks prior to establishing a Master Cell Bank, MCB.
  - Tissue and cells are released by the Responsible Person in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.
  - The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by

perjanjian tertulis antara pihak-pihak yang bertanggung jawab. Pabrik hendaklah memiliki bukti yang terdokumentasi terkait kepatuhan kondisi penyimpanan dan transportasi yang telah ditetapkan.

- f) Persyaratan ketertelusuran berkesinambungan yang dimulai dari lembaga penyedia jaringan hingga penerima, dan sebaliknya, termasuk bahan yang kontak dengan sel atau jaringan, hendaklah dipertahankan.
- g) Perjanjian teknis hendaklah tersedia antara pihak-pihak yang bertanggung jawab (misal produsen, lembaga penyedia jaringan, sponsor, pemegang izin edar) yang menjelaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk penanggung jawab mutu.

39. Berkenaan dengan terapi gen:

- a) Untuk produk yang terdiri dari vektor virus, bahan awal adalah komponen dari mana vektor virus tersebut diperoleh, yaitu benih virus induk atau plasmid untuk transfeksi *packaging cell* dan BSI dari *packaging cell line*.
- b) Untuk produk yang terdiri dari plasmid, vektor non-viral dan mikroorganisme hasil rekayasa genetika selain virus atau vektor virus, bahan awal adalah komponen yang digunakan untuk menghasilkan *producing cell*, yaitu plasmid, bakteri inang dan BSI dari sel mikroba rekombinan.
- c) Untuk sel hasil rekayasa genetika, bahan awal adalah komponen yang digunakan untuk mendapatkan sel hasil rekayasa genetika, yaitu bahan awal untuk memproduksi vektor dan persiapan sel manusia atau hewan.
- d) Prinsip-prinsip CPOB berlaku dari sistem bank yang digunakan untuk memproduksi vektor atau plasmid yang digunakan untuk transfer gen.

40. Apabila sel manusia atau hewan digunakan dalam proses produksi sebagai sel *feeder*, pengawasan yang tepat terhadap sumber, pengujian, transportasi dan penyimpanan hendaklah tersedia, termasuk kepatuhan terhadap persyaratan nasional untuk sel manusia.

#### **SISTEM LOT BENIH DAN BANK SEL**

41. Untuk mencegah perubahan sifat yang tidak diinginkan akibat subkultur berulang atau pelipatgandaan generasi, maka pembuatan bahan biologi dan produk yang diperoleh dari kultur mikroba, kultur sel atau propagasi pada embrio dan hewan hendaklah didasarkan pada sistem lot benih induk dan benih kerja virus dan/atau bank sel kerja. Sistem seperti ini mungkin tidak berlaku untuk semua jenis PTMT.

42. Jumlah generasi (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel, bahan obat dan produk jadi hendaklah konsisten dengan spesifikasi pada izin edar atau persetujuan uji klinik.

43. Sebagai bagian dari manajemen siklus hidup produk, penyediaan lot benih dan bank sel,

a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.

- f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.

- g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines responsibilities of each party, including the RP.

39. With regard to gene therapy:

- a) For products consisting of viral vectors, the starting materials are the components from which the viral vector is obtained, i.e. the master virus seed or the plasmids to transfect the packaging cells and the MCB of the packaging cell line.
- b) For products consisting of plasmids, non-viral vectors and genetically modified micro-organisms other than viruses or viral vectors, the starting materials are the components used to generate the producing cell, i.e. the plasmid, the host bacteria and the MCB of the recombinant microbial cells.
- c) For genetically modified cells, the starting materials are the components used to obtain the genetically modified cells, i.e. the starting materials to manufacture the vector and the human or animal cell preparations.
- d) The principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.

40. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place, including compliance with national requirements for human cells.

#### **SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM**

41. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks. Such a system may not be applicable to all types of ATMPs.

42. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the drug substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.

43. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks,

termasuk generasi induk dan kerja, hendaklah dilakukan di bawah kondisi yang telah terbukti sesuai. Kondisi tersebut hendaklah mencakup lingkungan terkendali yang sesuai untuk melindungi lot benih dan bank sel serta personil yang menanganinya. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, hendaklah tidak ada bahan hidup maupun bahan infeksius lain (misal virus, sel lestarsi atau strain sel) yang ditangani bersamaan di area yang sama atau oleh orang yang sama. Untuk tahapan sebelum menghasilkan benih induk dan bank sel, prinsip CPOB dapat diterapkan, hendaklah tersedia dokumentasi untuk mendukung ketertelusuran termasuk permasalahan yang berkaitan dengan komponen yang digunakan selama pengembangan dan berdampak terhadap keamanan produk (misal reagen asal biologis) dari sumber awal dan pengembangan genetik bila ada. Untuk vaksin, berlaku persyaratan yang tercantum dalam monografi Farmakope.

including master and working generations, should be performed under circumstances which are demonstrably appropriate. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For stages prior to the master seed or cell bank generation, where only the principles of GMP may be applied, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply.

44. Setelah pembuatan bank sel induk dan sel kerja dan lot benih induk maupun lot benih kerja, hendaklah diikuti prosedur karantina dan pelulusan. Prosedur hendaklah mencakup karakterisasi yang memadai dan pengujian cemaran. Kesesuaian penggunaan *on-going* hendaklah lebih ditunjukkan oleh konsistensi karakteristik dan mutu betas produk berturut-turut. Bukti stabilitas dan pemulihan lot benih dan bank sel hendaklah didokumentasikan dan catatan hendaklah disimpan agar memungkinkan dilakukan evaluasi tren.
  45. Lot benih dan bank sel hendaklah disimpan dan digunakan sedemikian rupa sehingga dapat meminimalkan risiko kontaminasi atau perubahan (misal disimpan dalam fase uap nitrogen cair dalam wadah tertutup). Tindakan pengendalian untuk penyimpanan benih dan/atau sel yang berbeda di area atau peralatan yang sama hendaklah mencegah kecampurbauran dan memperhitungkan sifat infeksi bahan untuk mencegah kontaminasi silang.
  46. Produk obat berbasis sel sering dihasilkan dari stok sel yang diperoleh dari tingkat pasase yang terbatas. Berbeda dengan dua sistem berjenjang dari bank sel induk dan sel kerja, jumlah produksi yang berjalan dari stok sel dibatasi oleh jumlah *aliquot* yang diperoleh setelah ekspansi dan tidak termasuk siklus hidup produk. Perubahan stok sel hendaklah tercakup dalam protokol validasi.
  47. Wadah penyimpanan hendaklah disegel, diberi label dengan jelas dan disimpan pada suhu yang tepat. Inventarisasi stok harus dijaga. Suhu penyimpanan hendaklah direkam terus-menerus dan, di mana ditempatkan, tingkat nitrogen cair dipantau. Penyimpangan dari batas dan tindakan korektif dan preventif yang diambil hendaklah dicatat.
  48. Disarankan untuk membagi stok dan menyimpan stok yang terbagi tersebut pada lokasi yang berbeda untuk meminimalkan risiko kehilangan total. Pengendalian di lokasi tersebut hendaklah
44. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.
  45. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.
  46. Cell based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be covered by a validation protocol.
  47. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.
  48. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.



memberikan jaminan sebagaimana yang diuraikan pada alinea sebelumnya.

49. Kondisi penyimpanan dan penanganan stok di tempat berbeda hendaklah dikendalikan sesuai dengan prosedur dan parameter yang sama. Sekali wadah dikeluarkan dari sistem manajemen lot benih / bank sel, wadah hendaklah tidak dikembalikan ke stok semula.

#### PRINSIP KERJA

50. Manajemen perubahan hendaklah secara periodik mempertimbangkan akibat termasuk akibat kumulatif dari perubahan (misal pada proses) terhadap mutu produk akhir.
51. Parameter (proses) operasional kritis, atau parameter masukan lain yang berdampak pada mutu produk hendaklah diidentifikasi, divalidasi, didokumentasikan dan dapat dijaga agar selalu berada di dalam persyaratan.
52. Strategi pengendalian masuknya barang dan bahan ke area produksi hendaklah didasarkan pada prinsip MRM untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Untuk proses aseptik, masuknya barang dan bahan tahan panas ke area bersih atau area bersih/terkungkung hendaklah melalui otoklaf atau oven berpintu ganda. Barang dan bahan tidak tahan panas hendaklah dimasukkan melalui ruang penyangga dengan pintu *interlock* yang tercakup dalam prosedur sanitasi permukaan yang efektif. Sterilisasi barang dan bahan di tempat lain dapat diterima selama terbungkus berlapis-lapis, yang jumlah lapisannya sesuai dengan jumlah tahap memasuki area bersih, dan masuk melalui ruang penyangga dengan tindakan sanitasi permukaan yang sesuai.
53. Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan hendaklah dibuktikan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jika memungkinkan, media biakan hendaklah disterilisasi di tempat. Jika memungkinkan penambahan gas, media, asam atau basa, bahan pengurang busa, dan lain-lain ke dalam fermentor hendaklah melalui filter sterilisasi yang terpasang di lini proses.
54. Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel hendaklah dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindari kontaminasi. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel hendaklah dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.
55. Proses produksi tertentu (misal fermentasi) mungkin perlu dipantau terus-menerus; data yang terkumpul hendaklah menjadi bagian dari catatan bets. Bilamana menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus hendaklah diberikan terhadap persyaratan pengawasan mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.
56. Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan pembatasan penyebaran

49. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.

#### OPERATING PRINCIPLES

50. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality of the final product.
51. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.
52. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles to minimise the risk of contamination. For aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.
53. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. Inline sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.
54. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.
55. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.
56. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such

- (*containment*) perlu dilakukan untuk memperkecil kontaminasi silang.
57. Tumpahan, terutama organisme hidup, hendaklah ditangani dengan cepat dan aman. Tindakan dekontaminasi yang divalidasi hendaklah tersedia untuk tiap organisme atau kelompok organisme terkait. Bilamana terdapat galur berbeda dari spesies bakteri tunggal atau virus yang sangat mirip terlibat, proses dekontaminasi dapat divalidasi dengan satu galur perwakilan, kecuali terdapat alasan untuk menganggap bahwa mereka mungkin berbeda bermakna dalam hal ketahanan terhadap agen yang terlibat.
58. Jika terkontaminasi nyata, seperti karena tumpahan atau aerosol, atau jika terdapat keterlibatan organisme yang berpotensi membahayakan, maka produksi dan pengawasan bahan, termasuk dokumen kerja, hendaklah didesinfeksi secara cukup atau informasi dikirim keluar dengan cara lain.
59. Metode yang digunakan untuk sterilisasi, desinfeksi, penghilangan atau inaktivasi virus hendaklah divalidasi.
60. Tindakan khusus hendaklah dilakukan pada saat proses inaktivasi atau penghilangan virus untuk mencegah risiko kontaminasi ulang produk yang sudah ditangani dengan produk yang belum ditangani.
61. Untuk produk yang diinaktivasi dengan penambahan reagen (seperti mikroorganisme dalam proses pembuatan vaksin), proses hendaklah menjamin inaktivasi organisme hidup telah sempurna. Selain pencampuran kultur dan inaktivasi, hendaklah dipertimbangkan untuk mengenai semua produk dan permukaan yang bersinggungan dengan biakan hidup dan, bila diperlukan, memindahkan ke tangki kedua.
62. Terdapat berbagai macam peralatan yang digunakan untuk kromatografi. Prinsip MRM hendaklah digunakan untuk merancang strategi pengendalian pada matriks, *housing* dan peralatan terkait yang digunakan pada sarana pembuatan secara kampanye dan multi produk. Penggunaan kembali matriks yang sama untuk tahap proses yang berbeda tidak dianjurkan. Kriteria penerimaan, kondisi penggunaan, metode regenerasi, masa pakai, dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi hendaklah ditetapkan.
63. Bilamana radiasi ionisasi digunakan dalam pembuatan produk obat, Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat hendaklah digunakan sebagai pedoman lebih lanjut.
64. hendaklah tersedia sistem untuk memastikan integritas dan penutupan wadah setelah diisi, bila produk akhir atau produk antara menunjukkan risiko khusus dan tersedia prosedur untuk menangani kebocoran atau tumpah. Pada kegiatan pengisian dan pengemasan hendaklah tersedia prosedur untuk menjaga produk berada
- activities to minimise cross-contamination is necessary.
57. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.
58. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potentially hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.
59. The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated.
60. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.
61. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. micro-organisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.
62. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilization methods of columns should be defined.
63. Where ionising radiation is used in the manufacture of medicinal products, Annex 10 Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products should be consulted for further guidance.
64. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.

dalam batas yang ditetapkan, seperti waktu dan/atau suhu.

65. Kegiatan penanganan wadah yang mengandung agen biologis hidup, hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi produk lain atau lepasnya agen hidup ke dalam lingkungan kerja atau lingkungan eksternal. Pengkajian risiko hendaklah mempertimbangkan viabilitas dan klasifikasi biologis organisme tersebut.
  66. Harap berhati-hati saat persiapan, pencetakan, penyimpanan, dan penggunaan label, untuk ditempelkan pada wadah primer dan kemasan sekunder termasuk tulisan khusus untuk produk spesifik pasien atau yang menandakan penggunaan rekayasa genetika. Dalam hal produk digunakan untuk penggunaan autologus, hendaklah label langsung yang memuat pengenal unik pasien dan pernyataan "hanya untuk penggunaan autologus".
  67. Kompatibilitas label dengan suhu penyimpanan sangat rendah, di mana suhu tersebut digunakan, hendaklah diverifikasi.
  68. Bilamana informasi kesehatan donor dan/atau hewan tersedia setelah pengadaan, yang memengaruhi mutu produk, hal tersebut hendaklah diperhitungkan dalam prosedur penarikan kembali.
65. Activities in handling containers, which have live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. This risk assessment should take into consideration the viability of such organisms and their biological classification.
  66. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific products or signifying the use of genetic engineering of the contents on the primary container and secondary packaging. In the case of products used for autologous use, the unique patient identifier and the statement "for autologous use only" should be indicated on the immediate label.
  67. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.
  68. Where donor and/or animal health information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.

#### **PENGAWASAN MUTU**

69. Pengawasan selama-proses pada produk biologi berperan lebih besar dalam menjamin konsistensi mutu dibandingkan pada produk konvensional. Pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan pada tahap produksi yang tepat untuk mengawasi kondisi yang berpengaruh terhadap mutu produk akhir.
70. Bilamana produk antara dapat disimpan untuk waktu yang lama (hari, minggu atau lebih), hendaklah dipertimbangkan pencakupan bets produk akhir yang terbuat dari bahan yang disimpan pada waktu terlama selama-proses dalam program stabilitas *on-going*.
71. Beberapa jenis sel (misal sel autologus yang digunakan pada PTTT) mungkin tersedia dalam jumlah terbatas dan, jika dibolehkan dalam izin edar atau persetujuan uji klinik, perubahan metode pengujian dan strategi sampel pertinggal dapat dikembangkan dan didokumentasikan.
72. Untuk PTTT berbasis sel, uji sterilitas hendaklah dilakukan pada kultur sel atau bank sel yang bebas antibiotik untuk membuktikan bahwa tidak ada kontaminasi bakteri dan jamur dan agar dapat mendeteksi organisme-organisme lain bila perlu.
73. Untuk produk dengan masa simpan pendek, yang membutuhkan sertifikasi bets sebelum menyelesaikan seluruh pengujian pengawasan mutu produk akhir (misal uji sterilitas), hendaklah tersedia strategi pengendalian yang sesuai. Pengawasan tersebut hendaknya didasarkan

#### **QUALITY CONTROL**

69. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.
70. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of final product batches made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.
71. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented.
72. For cell-based ATMPs, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detect fastidious organisms where appropriate.
73. For products with a short shelf life, which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process

pada pemahaman yang tinggi tentang produk dan kinerja proses dengan memperhitungkan aspek pengawasan dan atribut bahan awal. Deskripsi yang tepat dan rinci dari seluruh prosedur pelulusan, termasuk tanggung jawab personil berbeda yang terlibat dalam penilaian produksi dan analisis data adalah penting. Penilaian berkesinambungan terhadap efektivitas sistem pemastian mutu hendaklah tersedia, termasuk catatan disimpan sedemikian rupa untuk memungkinkan evaluasi tren. Bilamana pengujian produk akhir tidak memungkinkan karena masa simpan pendek, metode alternatif untuk memperoleh data yang ekuivalen untuk mengizinkan sertifikasi bets hendaklah dipertimbangkan (misal metode mikrobiologi cepat). Prosedur sertifikasi dan pelulusan bets hendaklah dapat dilakukan pada dua tahap atau lebih –sebelum dan sesudah hasil pengujian analisis proses akhir tersedia:

- a) Penilaian catatan pengolahan bets dan hasil pemantauan lingkungan (jika tersedia) oleh personil yang ditunjuk hendaklah mencakup kondisi produksi, seluruh penyimpangan dari prosedur normal dan hasil analisis yang tersedia untuk diperiksa dan mendapatkan sertifikasi oleh Penanggung Jawab.
- b) Penilaian pengujian analisis akhir dan informasi lain yang tersedia sebelum pengiriman produk akhir untuk sertifikasi produk akhir oleh Penanggung Jawab.
- c) Hendaklah tersedia prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil (termasuk menghubungi staf klinis) bilamana hasil uji di luar spesifikasi (HULS) diperoleh setelah pengiriman produk. Kejadian tersebut hendaklah diinvestigasi secara menyeluruh dan tindakan korektif dan tindakan preventif yang relevan yang diambil untuk mencegah perulangan didokumentasikan. Prosedur hendaklah menjelaskan tindakan yang diambil oleh Penanggung Jawab jika hasil tes yang tidak memuaskan diperoleh setelah pengiriman.

## **BAGIAN B. PEDOMAN SPESIFIK UNTUK JENIS PRODUK TERTENTU**

### **B1. PRODUK BERASAL DARI HEWAN**

Pedoman ini berlaku untuk bahan dari hewan termasuk bahan yang berasal dari lembaga seperti rumah potong hewan. Karena rantai pasokan dapat luas dan kompleks, maka pengendalian berdasarkan prinsip MRM perlu dilakukan, lihat juga persyaratan pada monografi farmakope yang sesuai, termasuk kebutuhan untuk pengujian khusus pada tiap tahap. Dokumentasi untuk menunjukkan ketertelusuran rantai pasokan dan peran yang jelas dari pelaku rantai pasokan, termasuk peta proses yang rinci dan terkini, hendaklah tersedia.

1. Program pemantauan penyakit hewan yang berhubungan dengan kesehatan manusia hendaklah tersedia. Organisasi hendaklah mempertimbangkan laporan dari sumber terpercaya mengenai prevalensi penyakit nasional dan tindakan pengendalian ketika mengkompilasi penilaian faktor risiko dan

performance and take into account the controls and attributes of input materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation. Where end product tests are not possible due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages -before and after full end process analytical test results are available:

- a) Assessment by designated person(s) of batch processing records and results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review and conditional certification by the Responsible Person.
- b) Assessment of the final analytical tests and other information available before end product dispatch for final product certification by the Responsible Person.
- c) A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after product dispatch. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventative actions taken to prevent recurrence documented.

A procedure should describe those measures which will be taken by the Responsible Person if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.

## **PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES**

### **B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS**

This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.

1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence and control measures when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World

mitigasi. Organisasi tersebut antara lain Badan Kesehatan Hewan Dunia (OIE). Hal ini hendaklah dilengkapi dengan informasi tentang program pemantauan kesehatan dan pengendalian kesehatan pada tingkat nasional dan lokal, di mana pada program pengendalian hendaknya disertakan sumber (seperti peternakan atau area penggemukan) dari mana hewan tersebut didatangkan dan tindakan pengendalian di tempat selama pengiriman ke rumah potong hewan.

2. Bilamana rumah potong hewan digunakan sebagai sumber jaringan hewan, maka rumah potong hewan tersebut hendaklah beroperasi sesuai standar yang ketat. Hendaklah diambil laporan dari regulatori nasional yang memverifikasi pemenuhan persyaratan makanan, keamanan, mutu, dan undang-undang kesehatan hewan dan tanaman.
3. Tindakan pengendalian bahan baku farmasi di fasilitas seperti rumah potong hewan hendaklah mencakup unsur-unsur yang sesuai dengan Sistem Manajemen Mutu untuk memastikan kesesuaian pelatihan operator, ketertelusuran bahan, pengawasan, dan konsistensi. Tindakan ini dapat diambil dari sumber-sumber di luar Pedoman CPOB tetapi hendaklah menunjukkan kesetaraan tingkat pengawasan.
4. Tindakan pengendalian untuk bahan hendaklah tersedia untuk mencegah intervensi yang dapat memengaruhi mutu bahan atau setidaknya mampu memberikan bukti kegiatan tersebut, selama perkembangan proses pembuatan dan rantai pasokan. Hal ini termasuk perpindahan bahan antara lokasi pengumpulan awal, pemurnian sebagian dan akhir, lokasi penyimpanan, tempat transit (*hub*), penampung, dan perantara. Rincian dari pengaturan tersebut hendaklah dicatat dalam sistem yang tertelusur dan setiap pelanggaran dicatat, diinvestigasi, dan dilakukan tindakan.
5. Audit berkala untuk pemasok bahan baku hendaklah dilakukan untuk memverifikasi pemenuhan terhadap ketentuan pengawasan bahan pada berbagai tahap pembuatan. Masalah hendaklah diinvestigasi hingga tingkat kedalaman yang sesuai, di mana hendaklah tersedia dokumentasi yang lengkap. Hendaklah tersedia sistem untuk memastikan bahwa tindakan korektif dan tindakan preventif yang efektif telah diambil.

## B2. PRODUK ALERGEN

Bahan dapat dibuat dengan ekstraksi dari sumber alami atau dibuat dengan teknologi DNA rekombinan.

1. Sumber bahan hendaklah dijelaskan secara rinci untuk memastikan konsistensi pasokan, misal nama umum dan ilmiah, asal, sifat, batas cemaran, metode pengumpulan. Bahan yang bersumber dari hewan hendaklah berasal dari hewan yang sehat. Pengawasan keamanan biologis yang sesuai hendaklah tersedia untuk koloni (misal tungau, hewan) yang digunakan untuk ekstraksi alergen. Alergen hendaklah

Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.

2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations which verify compliance with the requirements of food, safety, quality and veterinary and plant health legislation.
3. Control measures for the pharmaceutical raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside Guidelines on GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.
4. Control measures for materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.
5. Regular audits of the raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.

## B2. ALLERGEN PRODUCTS

Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.

1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen should be

disimpan dalam kondisi yang ditetapkan untuk meminimalkan kerusakan.

2. Tahap proses produksi meliputi perlakuan awal, ekstraksi, filtrasi, dialysis, tahap konsentrasi atau beku-kering hendaklah dijelaskan secara rinci dan divalidasi.
3. Proses modifikasi untuk pembuatan ekstrak alergen termodifikasi (misal alergoid, konjugat) hendaklah dijelaskan. Produk antara dalam proses pembuatan hendaklah diidentifikasi dan diawasi.
4. Campuran ekstrak alergen hendaklah disiapkan dari ekstrak individu dari sumber bahan tunggal. Tiap ekstrak individu hendaklah ditetapkan sebagai satu bahan aktif.

### B.3. PRODUK IMUNOSERA HEWAN

1. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pengendalian antigen sumber biologis untuk memastikan mutu, konsistensi, dan bebas dari *adventitious agent*. Persiapan bahan yang digunakan untuk imunisasi hewan sumber (misal antigen, *hapten carriers*, adjuvan, penstabil), penyimpanan bahan tersebut yang dilakukan segera sebelum imunisasi hendaklah sesuai dengan prosedur yang terdokumentasi.
2. Imunisasi, pengujian darah dan jadwal panen darah hendaklah sesuai dengan persetujuan uji klinik atau izin edar.
3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab atau F(ab')) dan modifikasi lebih lanjut hendaklah sesuai dengan parameter yang divalidasi dan disetujui. Bilamana enzim terdiri dari beberapa komponen, konsistensinya hendaklah dipastikan.

### B.4. VAKSIN

1. Bilamana telur digunakan, status kesehatan seluruh ternak sumber yang digunakan dalam produksi telur (apakah bebas patogen spesifik atau ternak yang sehat) hendaklah dipastikan/dijamin.
2. Keutuhan/integritas wadah yang digunakan untuk menyimpan produk antara dan waktu tunggu hendaklah divalidasi.
3. Tangki yang berisi produk yang telah diinaktivasi hendaklah tidak dibuka atau diambil sampelnya di area yang mengandung agen biologi hidup.
4. Urutan penambahan bahan aktif, adjuvan, dan bahan tambahan selama proses formulasi produk antara atau produk akhir hendaklah sesuai dengan instruksi pembuatan atau catatan bets.
5. Bilamana menggunakan organisme dengan *biological safety level* tinggi (misal galur vaksin pandemik) untuk pembuatan atau pengujian, hendaklah tersedia pengaturan pengungkungan yang tepat. Persetujuan pengaturan hendaklah

stored under defined conditions to minimise deterioration.

2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.
3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.
4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.

### B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS

1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.
2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab')) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.

### B.4 VACCINES

1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.
2. The integrity of containers used to store intermediate product and the hold times must be validated.
3. Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.
4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with the manufacturing instructions or the batch record.
5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national

diperoleh dari otoritas nasional dan dokumen persetujuan tersedia untuk verifikasi.

#### **B.5. PRODUK REKOMBINAN**

1. Kondisi selama proses pertumbuhan sel, ekspresi protein dan pemurnian hendaklah dijaga agar berada dalam parameter yang divalidasi untuk memastikan produk yang konsisten dengan rentang impuritas yang didefinisikan yang berada dalam kemampuan proses untuk mengurangi batas yang dapat diterima. Jenis sel yang digunakan dalam produksi mungkin membutuhkan peningkatan tindakan yang harus diambil untuk memastikan bebas dari virus. Untuk produksi yang melibatkan beberapa kali panen, periode penanaman berkelanjutan hendaklah berada dalam batas tertentu.
2. Proses pemurnian untuk menghilangkan protein sel inang yang tidak diinginkan, asam nukleat, karbohidrat, virus dan impuritas lain hendaklah berada dalam batas yang didefinisikan dan divalidasi.

#### **B6. PRODUK ANTIBODI MONOKLONAL**

1. Antibodi monoklonal dapat dibuat dari hibridoma *murine*, hibridoma manusia atau dengan teknologi DNA rekombinan. Tindakan pengendalian yang tepat untuk sel sumber berbeda (termasuk sel feeder jika digunakan) dan bahan yang digunakan untuk menyusun hibridoma / sel lestari hendaklah tersedia untuk memastikan keamanan dan mutu produk. Hendaklah diverifikasi bahwa pengawasan tersebut berada dalam batas yang disetujui. Bebas dari virus hendaklah diberikan perhatian khusus. Hendaklah dicatat bahwa data yang berasal dari produk yang dihasilkan oleh platform teknologi pembuatan yang sama dapat diterima untuk menunjukkan kesesuaian.
2. Kriteria yang dipantau pada akhir siklus produksi dan untuk terminasi dini siklus produksi hendaklah diverifikasi bahwa kriteria tersebut berada dalam batas yang disetujui.
3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab, F(ab') scFv) dan tiap modifikasi lebih lanjut (misal pelabelan radio, konjugasi, pertautan kimia) hendaklah sesuai dengan parameter yang divalidasi.

#### **B7. PRODUK HEWAN TRANSGENIK**

Konsistensi bahan awal yang berasal dari sumber transgenik cenderung lebih bermasalah dibandingkan sumber bioteknologi non-transgenik. Akibatnya, terdapat peningkatan persyaratan dalam semua hal untuk menunjukkan konsistensi produk setiap betas.

1. Berbagai spesies dapat digunakan untuk menghasilkan produk biologi, yang dapat diekspresikan ke dalam cairan tubuh (seperti susu) untuk pengumpulan dan pemurnian. Hewan hendaklah diidentifikasi secara jelas dan unik dan pengaturan cadangan/*backup* hendaklah tersedia bila terjadi kehilangan penanda primer.

authority(ies) and the approval documents be available for verification.

#### **B.5 RECOMBINANT PRODUCTS**

1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvests, the period of continuous cultivation should be within specified limits.
2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.

#### **B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS**

1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.
2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycle should be verified that these are within approved limits.
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab, F(ab') scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.

#### **B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS**

Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.

1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.

2. Pengaturan kandang dan perawatan hewan hendaklah didefinisikan sedemikian rupa sehingga meminimalkan paparan hewan ke agen patogenik dan zoonosis. Tindakan yang tepat untuk melindungi dari lingkungan eksternal hendaklah ditetapkan. Program pemantauan kesehatan hendaklah ditetapkan dan seluruh hasilnya didokumentasikan, tiap insiden hendaklah diinvestigasi dan dampak terhadap kelanjutan dari hewan dan produk bets sebelumnya hendaklah ditentukan. Hendaklah diperhatikan untuk memastikan bahwa produk terpetik yang digunakan untuk mengobati hewan tidak mengontaminasi produk.
3. Silsilah mulai dari *founder animal* hingga hewan untuk produksi hendaklah didokumentasikan. Ketika jalur transgenik berasal dari *founder animal* genetik tunggal, bahan dari jalur transgenik berbeda hendaklah dipisahkan.
4. Kondisi ketika produk dipanen hendaklah sesuai dengan kondisi izin edar atau persetujuan uji klinik. Jadwal dan kondisi panen ketika hewan dapat dikeluarkan dari produksi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur dan batas penerimaan yang disetujui.
2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.
3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.
4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with MA or CTA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.

#### **B8. PRODUK TANAMAN TRANSGENIK**

Konsistensi bahan awal yang berasal dari sumber transgenik cenderung lebih bermasalah dibandingkan sumber bioteknologi non-transgenik. Akibatnya, terdapat peningkatan persyaratan dalam semua hal untuk menunjukkan konsistensi produk setiap bets.

1. Langkah-langkah tambahan yang diberikan dalam Bagian A, dapat diperlukan untuk mencegah kontaminasi terhadap bank transgenik induk dan bank transgenik kerja oleh bahan tanaman asing dan *adventitious agent* yang relevan. Stabilitas gen dalam nomor generasi yang ditetapkan hendaklah dipantau.
2. Tanaman hendaklah diidentifikasi dengan jelas dan unik, adanya fitur utama tanaman, termasuk status kesehatan keseluruhan tanaman hendaklah diverifikasi pada interval tertentu melalui periode kultivasi untuk menjamin konsistensi hasil antar tanaman hasil panen.
3. Pengaturan keamanan untuk perlindungan tanaman hasil panen hendaklah ditetapkan, sedapat mungkin, sehingga meminimalkan paparan kontaminasi oleh agen mikrobiologis dan kontaminasi silang dengan tanaman yang tidak terkait. Hendaklah tersedia tindakan untuk mencegah kontaminasi produk dari bahan-bahan seperti pestisida dan pupuk. Program pemantauan hendaklah ditetapkan dan semua hasil didokumentasikan, insiden apapun hendaklah diinvestigasi dan dampak terhadap keberlangsungan tanaman hasil panen dalam program produksi hendaklah ditentukan.
4. Kondisi di mana tanaman dapat dikeluarkan dari produksi hendaklah ditetapkan. Batas penerimaan hendaklah ditetapkan untuk bahan (misal protein inang) yang dapat mengganggu

#### **B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCT**

Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.

1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.
2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.
3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.
4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification



proses pemurnian. Hendaklah diverifikasi bahwa hasil berada dalam batas yang disetujui.

5. Kondisi lingkungan (suhu, hujan), yang dapat memengaruhi atribut mutu dan hasil protein rekombinan, mulai dari masa penanaman, sepanjang kultivasi sampai pemanenan, serta penyimpanan sementara bahan yang dipanen, hendaklah didokumentasikan.

#### **B9. PRODUK TERAPI GEN**

Terdapat 2 jenis produk Terapi Gen (vektor dan sel hasil rekayasa genetika) dan keduanya masuk dalam lingkup petunjuk pada bagian ini. Untuk produk Terapi Gen berbasis sel, beberapa aspek dari pedoman bagian B10 dapat diterapkan.

1. Karena sel-sel yang digunakan dalam pembuatan produk terapi gen diperoleh dari manusia (autologus atau alogenik), ada risiko potensi kontaminasi oleh *adventitious agents*. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi. Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian terhadap bahan awal, bahan pengawet (*cryoprotectant*), media kultur, sel dan vektor hendaklah didasarkan pada prinsip-prinsip MRM dan selaras dengan izin edar atau persetujuan uji klinik. Sel lestari yang digunakan untuk produksi vektor virus serta tindakan pengendalian dan pengujiannya hendaklah juga didasarkan pada prinsip-prinsip MRM. Sistem lot bibit virus dan bank sel hendaklah digunakan jika relevan.
2. Faktor-faktor seperti sifat materi genetik, jenis vektor (virus atau nonvirus) dan jenis sel memiliki hubungan dengan rentang impuritas potensial, *adventitious agents* dan kontaminasi silang yang hendaklah diperhitungkan sebagai bagian pengembangan strategi keseluruhan untuk meminimalkan risiko. Strategi ini hendaklah digunakan sebagai dasar untuk desain proses, fasilitas dan peralatan pembuatan dan penyimpanan, prosedur pembersihan dan dekontaminasi, pengemasan, pelabelan dan distribusi.
3. Pembuatan dan pengujian produk obat terapi gen menimbulkan isu spesifik mengenai keamanan dan mutu produk akhir dan keselamatan bagi resipien dan staf. Pendekatan berbasis risiko untuk operator, lingkungan dan keselamatan pasien serta pelaksanaan pengendalian berdasarkan *biological hazard class* hendaklah diterapkan. Tindakan pengamanan hendaklah diterapkan.
4. Alur personil (termasuk pengawasan mutu dan staf pemeliharaan) dan alur material, termasuk untuk penyimpanan dan pengujian (misal bahan awal, sampel produk antara dan produk akhir serta sampel pemantauan lingkungan), hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip-prinsip MRM, jika memungkinkan menggunakan alur searah (*unidirectional flows*). Hal ini hendaklah memperhitungkan pergerakan antara daerah yang mengandung aneka organisme hasil rekayasa genetika dan daerah yang mengandung organisme non - rekayasa genetik.

process. It should be verified that the results are within approved limits.

5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented.

#### **B9. GENE THERAPY PRODUCTS**

There are potentially 2 types of Gene Therapy products (vectors and genetically modified cells) and both are within the scope of the guidance in this section. For cell based Gene Therapy products, some aspects of guidance in section B10 may be applicable.

1. Since the cells used in the manufacture of gene therapy products are obtained from humans (autologous or allogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors. The robustness of the control and test measures for such starting materials, cryoprotectants, culture media, cells and vectors should be based on QRM principles and in line with the MA or CTA. Established cell lines used for viral vector production and their control and test measures should similarly be based on QRM principles. Virus seed lots and cell banking systems should be used where relevant.
2. Factors such as the nature of the genetic material, type of (viral or non-viral) vector and type of cells have a bearing on the range of potential impurities, adventitious agents and cross-contaminations that should be taken into account as part of the development of an overall strategy to minimise risk. This strategy should be used as a basis for the design of the process, the manufacturing and storage facilities and equipment, cleaning and decontamination procedures, packaging, labelling and distribution.
3. The manufacture and testing of gene therapy medicinal products raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. Safety measures should be applied.
4. Personnel (including QC and maintenance staff) and material flows, including those for storage and testing (e.g. starting materials, in-process and final product samples and environmental monitoring samples), should be controlled on the basis of QRM principles, where possible utilising unidirectional flows. This should take into account movement between areas containing different genetically modified organisms and areas containing non-genetically-modified organisms.

5. Metode pembersihan dan dekontaminasi khusus yang diperlukan untuk aneka organisme yang sedang ditangani hendaklah dipertimbangkan dalam mendesain fasilitas dan peralatan. Bila memungkinkan, program pemantauan lingkungan hendaklah dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan organisme tertentu yang dibiakkan.
6. Jika vektor replikasi terbatas digunakan, hendaklah tersedia tindakan untuk mencegah masuknya virus tipe liar (*wild type viruses*), yang dapat menyebabkan pembentukan vektor rekombinan yang mampu bereplikasi (*replication competent*).
7. Hendaklah tersedia rencana darurat untuk menangani terlepasnya organisme hidup yang tidak disengaja. Hal ini hendaklah mencakup metode dan prosedur untuk pembatasan penyebaran, perlindungan operator, pembersihan, dekontaminasi dan penggunaan kembali yang aman. Penilaian dampak pada produk langsung dan lain-lain di daerah yang terkena dampak juga hendaklah dilakukan.
8. Fasilitas pembuatan vektor virus hendaklah dipisahkan dari daerah lain dengan tindakan spesifik. Pengaturan untuk pemisahan hendaklah terbukti efektif. Jika memungkinkan, sistem tertutup hendaklah digunakan, penambahan pengambilan sampel dan transfer hendaklah mencegah pelepasan material virus.
9. Pembuatan bersamaan vektor terapi gen virus yang berbeda di area yang sama tidak dapat diterima. Produksi bersamaan vektor non-viral di area yang sama hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Prosedur peralihan antar pekerjaan kampanye hendaklah dibuktikan efektif.
10. Deskripsi produksi vektor dan sel hasil rekayasa genetika hendaklah tersedia secara cukup rinci untuk menjamin ketertelusuran produk dari bahan awal (plasmid, gen yang diinginkan dan sekuens regulator [*regulatory sequences*], bank sel, dan persediaan vektor virus atau nonvirus) sampai produk jadi.
11. Pengiriman produk yang mengandung dan/atau terdiri dari GMO hendaklah sesuai dengan peraturan yang berlaku.
12. Pertimbangan berikut berlaku untuk transfer gen ex-vivo ke sel resipien:
  - a) Kegiatan tersebut hendaklah dilakukan di fasilitas yang didedikasikan untuk kegiatan tersebut di mana tersedia pengaturan pembatasan penyebaran (*containment*) yang layak.
  - b) Tindakan (termasuk pertimbangan yang diuraikan dalam paragraf 10 Bagian A) diperlukan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang dan kecampurbauran antara sel dari pasien yang berbeda. Hal ini hendaklah mencakup penggunaan prosedur pembersihan yang telah divalidasi. Penggunaan bersamaan vektor virus yang
5. Any special cleaning and decontamination methods required for the range of organisms being handled should be considered in the design of facilities and equipment. Where possible, the environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of the specific organisms being cultivated.
6. Where replication limited vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors.
7. An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. An assessment of impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.
8. Facilities for the manufacture of viral vectors should be separated from other areas by specific measures. The arrangements for separation should be demonstrated to be effective. Closed systems should be used wherever possible, sample collection additions and transfers should prevent the release of viral material.
9. Concurrent manufacture of different viral gene therapy vectors in the same area is not acceptable. Concurrent production of non-viral vectors in the same area should be controlled on the basis of QRM principles. Changeover procedures between campaigns should be demonstrated to be effective.
10. A description of the production of vectors and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non viral vector stock) to the finished product.
11. Shipment of products containing and/or consisting of GMO should conform to appropriate legislation.
12. The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:
  - a) These should take place in facilities dedicated to such activities where appropriate containment arrangements exist.
  - b) Measures (including considerations outlined under paragraph 10 in Part A) to minimise the potential for cross-contamination and mix-up between cells from different patients are required. This should include the use of validated cleaning procedures. The concurrent use of different viral vectors should be subject to controls based on QRM

berbeda hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Beberapa vektor virus (misal Retrovirus atau Lentivirus) tidak dapat digunakan dalam proses pembuatan sel hasil rekayasa genetika sampai mereka telah terbukti bebas dari kontaminasi vektor yang mampu bereplikasi (*replication-competent*).

- c) Persyaratan ketertelusuran harus dijaga. Hendaklah tersedia definisi yang jelas mengenai betas, mulai dari sumber sel sampai wadah produk jadi.
- d) Produk yang menggunakan cara non-biologis dalam memasukkan gen, sifat fisiko-kimianya hendaklah didokumentasikan dan diuji.

#### **B.10 PRODUK TERAPI BERBASIS SEL MANUSIA DAN REKAYASA JARINGAN MANUSIA**

Untuk produk berbasis sel hasil rekayasa genetika yang tidak diklasifikasikan sebagai produk Terapi Gen, beberapa aspek pedoman pada bagian B9 dapat digunakan.

1. Jika tersedia, hendaklah menggunakan zat tambahan (seperti produk seluler, biomolekul, bahan biologi, perancah [*scaffolds*], matriks dari sumber resmi (misal produk obat berlisensi atau perangkat medis yang telah melalui prosedur penilaian kesesuaian).
2. Bila perangkat, termasuk perangkat yang dibuat khusus, dimasukkan sebagai bagian dari produk :
  - a) Hendaklah tersedia kesepakatan tertulis antara produsen produk obat dan produsen perangkat medis, yang hendaklah memberikan informasi yang cukup pada perangkat medis untuk menghindari perubahan sifat-sifatnya selama pembuatan PTTT. Hal ini hendaklah mencakup persyaratan pengendalian perubahan yang diusulkan untuk perangkat medis.
  - b) Perjanjian teknis hendaklah juga mensyaratkan adanya pertukaran informasi tentang penyimpangan dalam pembuatan perangkat medis
3. Karena sel somatik diperoleh dari manusia (autologus atau alogenic), terdapat potensi risiko kontaminasi oleh *adventitious agents*. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi atau yang terkait dengan *pooling sel (cell pooling)*. Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian untuk sumber bahan ini hendaklah dijamin. Hewan yang jaringan dan selnya diambil hendaklah dipelihara dan diproses sesuai dengan prinsip yang ditetapkan dalam pedoman yang relevan.
4. Perhatian hendaklah diberikan untuk persyaratan spesifik pada tiap tahap kriopreservasi (*cryopreservation*), misal laju perubahan temperatur selama pembekuan atau pencairan. Jenis ruang penyimpanan, proses penempatan dan pengambilan hendaklah meminimalkan risiko kontaminasi silang, mempertahankan mutu produk dan memfasilitasi pengambilan yang akurat. Prosedur terdokumentasi hendaklah tersedia untuk penanganan dan penyimpanan yang aman untuk produk bertanda serologi positif.

principles. Some viral vectors (e.g. Retro- or Lenti-viruses) cannot be used in the manufacturing process of genetically modified cells until they have been shown to be devoid of replication-competent contaminating vector.

- c) Traceability requirements must be maintained. There should be a clear definition of a batch, from cell source to final product container(s).
- d) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.

#### **B.10 HUMAN CELL BASED THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS**

For genetically modified cell based products that are not classified as Gene Therapy products, some aspects of guidance in section B9 may be applicable.

1. Use should be made, where they are available, of authorised sources (i.e. licensed medicinal products or medical devices which have gone through a conformity assessment procedure) of additional substances (such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices).
2. Where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the products:
  - a) There should be written agreement between the manufacturer of the medicinal product and the manufacturer of the medical device, which should provide enough information on the medical device to avoid alteration of its properties during manufacturing of the ATMP. This should include the requirement to control changes proposed for the medical device.
  - b) The technical agreement should also require the exchange of information on deviations in the manufacture of the medical device.
3. Since somatic cells are obtained either from humans (autologous or allogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors or related to cell pooling. The robustness of the control and test measures put in place for these source materials should be ensured. Animals from which tissues and cells are collected should be reared and processed according to the principles defined in the relevant guidelines.
4. Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.

5. Uji sterilitas hendaklah dilakukan pada kultur atau atau bank sel tanpa antibiotik untuk memberikan bukti bahwa tidak terdapat kontaminasi bakteri dan jamur serta mempertimbangkan deteksi organisme yang membutuhkan medium kultur khusus.
6. Jika relevan, program pemantauan stabilitas hendaklah tersedia bersama dengan sampel referensi dan sampel tertinggal dalam jumlah yang cukup untuk memungkinkan pemeriksaan lebih lanjut.

## GLOSARIUM ANEKS 2

Catatan hanya disertakan untuk istilah yang digunakan dalam Aneks 2 dan memerlukan penjelasan lebih lanjut. Definisi yang sudah ada dalam peraturan hanya merupakan referensi silang.

### Adjuvan

Zat kimia atau biologi yang dapat meningkatkan respon imun terhadap antigen

**Produk Terapeutik Tingkat Tinggi (PTTT)** *PTTT* merupakan produk terapeutik tingkat tinggi untuk pengobatan manusia: produk untuk terapi gen, produk untuk terapi berbasis sel manusia dan produk rekayasa jaringan.

**Adventitious agents.** Mikroorganisme yang mengontaminasi sel kultur atau sumber bahan, termasuk bakteri, jamur, *mycoplasma*/ spiroplasma, *mycobacteria*, rickettsia, protozoa, parasit, agen *transmissible spongiform encephalopathy* (TSE) dan virus yang tidak diharapkan terpapar pada proses pembuatan produk biologi. Sumber kontaminasi dapat berasal dari peninggalan sel lestari atau bahan baku yang digunakan dalam media kultur untuk propagasi sel (dalam bank, produksi atau peninggalan), lingkungan, personil, peralatan atau tempat lainnya.

**Allergoid.** Alergen yang dimodifikasi secara kimia untuk mengurangi reaktivitas IgE.

**Antigen.** Zat (misal racun, protein asing, bakteri, sel jaringan) yang mampu merangsang respon imun spesifik.

**Antibodi.** Protein yang diproduksi oleh limfosit B dan berikatan dengan antigen spesifik. Antibodi dapat dibagi menjadi 2 jenis berdasarkan perbedaan kunci dalam metode pembuatannya.

**Antibodi monoklonal (MAb).** Populasi antibodi homogen yang diperoleh dari klon tunggal limfosit atau dengan teknologi rekombinan, yang berikatan dengan epitop tunggal.

**Antibodi Poliklonal.** Berasal dari berbagai klon limfosit, diproduksi pada manusia dan hewan melalui respon terhadap epitop pada kebanyakan molekul '*non-self*'.

**Area.** Ruang spesifik dalam bangunan, yang terkait dengan pembuatan salah satu atau beberapa produk dan memiliki unit pengendali udara.

5. Sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and consider the detection of fastidious organism.

6. Where relevant, a stability-monitoring programme should be in place together with reference and retain samples in sufficient quantity to permit further examination.

## GLOSSARY TO ANNEX 2

Entries are only included where the terms are used in Annex 2 and require further explanation. Definitions which already exist in legislation are cross-referenced only.

### Adjuvant

A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.

**Advance Therapeutic Medicinal Products (ATMP).** ATMP means any of the following medicinal products for human use: gene therapy medicinal products, cell therapy medicinal products and tissue engineered medicinal products.

**Adventitious agents:** contaminating microorganisms of the cell culture or source materials, including bacteria, fungi, mycoplasmas/spiroplasmas, mycobacteria, rickettsia, protozoa, parasites, transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and viruses that have been unintentionally introduced into the manufacturing process of a biological product. The source of these contaminants may be the legacy of the cell line, or the raw materials used in the culture medium to propagate the cells (in banking, in production or in their legacy), the environment, personnel, equipment or elsewhere.

**Allergoids.** Allergens which are chemically modified to reduce IgE reactivity.

**Antigens.** Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.

**Antibody.** Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may be divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture:

**Monoclonal antibodies (MAb)** – homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.

**Polyclonal antibodies** – derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most '*non-self*' molecules.

**Area.** A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit.

**Bioburden.** Tingkat dan jenis (misal keberatan atau tidak) mikroorganisme yang muncul dalam bahan baku, media, bahan biologi, produk intermediet atau produk. Dianggap sebagai kontaminasi ketika tingkat dan/atau jenisnya melebihi spesifikasi.

**Produk biologi.** Produk biologi adalah produk yang bahan aktifnya berupa bahan biologis. Bahan biologis adalah zat yang dihasilkan oleh atau diekstrak dari sumber biologis dan perlu dikarakterisasi serta penentuan mutu kombinasi pengujian fisiko-kimiabiologi, bersama-sama dengan proses produksi dan pengawasannya.

**Biosafety level (BSL).** Kondisi pengungkupan yang diperlukan untuk keamanan dalam menangani organisme dari tingkat bahaya yang berbeda mulai dari BSL1 (risiko terendah, tidak menyebabkan penyakit pada manusia) ke BSL4 (risiko tertinggi, menyebabkan penyakit parah, mungkin untuk menyebar dan tidak ada profilaksis yang efektif atau pengobatan yang tersedia).

**Pembuatan secara kampanye.** Pembuatan serangkaian betas produk yang sama secara berurutan dalam jangka waktu tertentu diikuti dengan ketaatan terhadap tindakan pengendalian yang diterima sebelum beralih ke produk lain. Produk ini tidak berjalan pada waktu yang sama tetapi dapat dijalankan dengan peralatan yang sama.

**Bank sel.** Sekumpulan wadah yang layak yang terdiri dari komposisi yang merata dan disimpan dalam kondisi yang ditetapkan. Setiap wadah mewakili aliquot dari *pool* tunggal sel.

**Sistem tertutup.** Sistem dimana bahan obat atau produk tidak terpapar lingkungan secara langsung selama pembuatan.

**Contained use.** Pengerjaan, di mana organisme hasil rekayasa genetika dikultur, disimpan, digunakan, diangkut, dimusnahkan atau dibuang, serta hambatan (fisik / kimia / biologi) digunakan untuk membatasi kontak mereka dengan populasi dan lingkungan.

**Pembebasan disengaja.** Pembebasan organisme hasil rekayasa genetika dengan sengaja ke lingkungan.

**Eksvivo.** Prosedur dilakukan pada jaringan atau sel di luar tubuh makhluk hidup, kemudian dikembalikan ke tubuh yang hidup.

**Sel Feeder.** Sel yang digunakan dalam co-kultur untuk menjaga sel punca pluripoten. Untuk kultur sel punca dari embrio manusia, lapisan feeder bersifat khas termasuk *mouse embryo fibroblast (MEFs)* atau fibroblast embrio manusia yang telah diberi perlakuan untuk mencegah pembelahan.

**Fermentor.** Pada sel lestari (mamalia), istilah fermentor dipahami sebagai bioreaktor.

**Gen.** Urutan DNA yang mengkode satu atau lebih protein.

**Bioburden.** The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.

**Biological medicinal product.** A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemical/biological testing, together with the production process and its control.

**Biosafety level (BSL).** The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).

**Campaigned manufacture.** The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.

**Cell bank.** A collection of appropriate containers whose contents are of uniform composition and stored under defined conditions. Each container represents an aliquot of a single pool of cells.

**Closed system.** Where a drug substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.

**Contained use.** An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.

**Deliberate release.** The deliberate release into the environment of genetically modified organisms.

**Ex-vivo.** Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.

**Feeder cells.** Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.

**Fermentor.** In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.

**Gene.** A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).

**Transfer gen.** Proses untuk mentransfer gen ke dalam sel, melibatkan sistem ekspresi dalam sistem penghantar yang dikenal sebagai Vektor, yang dapat berasal dari virus atau nonvirus. Setelah transfer gen, sel yang telah dimodifikasi secara genetik disebut sebagai sel transduksi.

**Organisme hasil rekayasa genetika (Genetically modified organism / GMO).** Suatu organisme, dengan pengecualian manusia, di mana bahan genetik telah diubah dengan cara yang tidak terjadi secara alami melalui perkawinan dan/atau rekombinasi alami.

**Hapten.** Molekul dengan berat molekul rendah yang tidak memiliki sifat antigenik dengan sendirinya kecuali jika dikonjugasi dengan molekul 'pembawa'.

**Hibridoma.** Sel lestar yang diabadikan, yang dapat mensekresi antibodi (monoklonal) yang diinginkan dan biasanya berasal dari penggabungan limfosit B dengan sel-sel tumor.

**In vivo.** Prosedur yang dilakukan di dalam organisme hidup.

**Look back.** Prosedur terdokumentasi untuk melacak bahan biologis atau produk yang mungkin terpengaruh oleh penggunaan bahan dari hewan atau manusia ketika bahan-bahan tersebut tidak lulus pengujian karena adanya kontaminasi, atau ketika kondisi penggunaan sumber hewan atau manusia menjadi perhatian.

**Bank sel induk (BSI).** *Aliquot* dari *pool* tunggal sel yang umumnya telah disiapkan dari klon sel yang dipilih dalam kondisi yang ditentukan, dibagi ke beberapa wadah dan disimpan di bawah kondisi yang telah ditetapkan. BSI digunakan untuk menurunkan semua bank sel kerja.

**Benih virus induk (BVI)** - sama seperti BSI tetapi dalam kaitannya dengan virus;

**Bank transgenik induk** - sama seperti BSI tetapi untuk tanaman transgenik atau hewan

**Monosepsis (aksenik).** Organisme tunggal dalam kultur yang tidak terkontaminasi dengan organisme lain.

**Fasilitas multi-produk.** Fasilitas yang memproduksi, baik secara bersamaan atau dalam sistem kampanye, berbagai bahan atau produk biologi yang berbeda dalam rangkaian peralatan baik dikhususkan maupun tidak dikhususkan untuk bahan atau produk tertentu.

**Plasmid.** Plasmid adalah bagian dari DNA yang biasanya terdapat dalam sel bakteri berbentuk sirkular terpisah dari sel kromosom; dapat dimodifikasi dengan teknik biologi molekuler, dimurnikan dari sel bakteri dan digunakan untuk mentransfer DNA ke sel lain.

**Lot sel primer** – *pool* sel primer yang diekspansi minimal untuk mencapai jumlah yang cukup untuk sejumlah penggunaan.

**Penanggung Jawab (PJ).** Seseorang yang bertanggung jawab untuk menjamin bahwa setiap

**Gene transfer.** A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as nonviral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed *transduced cells*.

**Genetically modified organism (GMO)** – means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.

**Hapten.** A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a 'carrier' molecule.

**Hybridoma.** An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.

**In-vivo.** Procedures conducted in living organisms.

**Look-back:** documented procedure to trace biological medicinal substances or products which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials when either such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent(s) or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.

**Master cell bank (MCB).** An aliquot of a single pool of cells which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.

**Master virus seed (MVS)** – as above, but in relation to viruses;

**Master transgenic bank** – as above but for transgenic plants or animals.

**Monosepsis (axenic).** A single organism in culture which is not contaminated with any other organism.

**Multi-product facility.** A facility that manufactures, either concurrently or in campaign mode, a range of different biological medicinal substances and products and within which equipment train(s) may or may not be dedicated to specific substances or products.

**Plasmid.** A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.

**Primary cell lot** – a pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications.

**Responsible Person (RP).** A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been

batch bahan aktif atau produk obat (biologi) telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan peraturan yang berlaku dan sesuai dengan spesifikasi dan / atau persyaratan izin edar.

**Penanggung Jawab (PJ) untuk lembaga penyedia darah atau jaringan.** Istilah ini setara dengan istilah "Responsible Person" pada EU<sup>42</sup>.

**Lot benih.** Sejumlah sel hidup atau virus yang berasal dari kultur tunggal (meski tidak harus klonal), memiliki komposisi yang merata dan mengandung *aliquot* di dalam wadah penyimpanan yang layak dimana seluruh produk akan diturunkan, baik secara langsung atau melalui sistem lot benih.

**Perancah** - pendukung, alat penghantar atau matriks yang mungkin memberikan struktur untuk atau memfasilitasi migrasi, mengikat atau memindahkan sel dan/atau molekul bioaktif.

**Sel somatik.** Sel, selain sel reproduksi (garis germinal), yang membentuk tubuh manusia atau hewan. Sel-sel ini dapat berupa sel hidup somatik autologus (dari pasien), alogenik (dari manusia lain), yang telah dimanipulasi atau diubah secara *ex vivo*, untuk diberikan pada manusia untuk memperoleh efek terapeutik, diagnostik atau preventif.

**Bebas patogen tertentu (BPT)** - bahan hewan (misal ayam, embrio atau kultur sel) yang digunakan untuk produksi atau pengawasan mutu produk biologi turunan kelompok hewan (misal ternak atau kawanan hewan) bebas patogen tertentu (BPT). Ternak atau kawanan hewan diartikan sebagai hewan yang berbagi lingkungan yang sama dan dijaga oleh personil yang tidak kontak dengan kelompok non-BPT.

**Transgenik.** Organisme yang memiliki gen asing dalam komponen genetiknya untuk ekspresi bahan biologi farmasetis.

**Vektor.** Agen transmisi, yang mentransmisikan informasi genetik dari satu sel atau organisme ke sel atau organisme lain, misal plasmid, liposom, virus.

**Vektor virus.** Vektor berasal dari virus dan dimodifikasi dengan teknik biologi molekuler dengan cara mempertahankan beberapa, tetapi tidak semua, gen virus induk; apabila gen yang bertanggung jawab terhadap kapasitas replikasi virus dihilangkan, vektor dibuat menjadi tidak mampu bereplikasi.

**Bank sel kerja (BSK).** *pool* homogen dari mikroorganisme atau sel, yang terdistribusi secara merata ke sejumlah wadah yang berasal dari BSI yang disimpan sedemikian rupa untuk memastikan stabilitas dan untuk digunakan dalam produksi.

**Benih virus kerja (BVK).** sama seperti BSK tetapi dalam kaitannya dengan virus, **bank transgenik kerja**- sama seperti BSK tetapi untuk tanaman transgenik atau hewan.

**Zoonosis.** Penyakit hewan yang dapat menular ke manusia.

manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation.

**Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment.** This term is equivalent to the EU term "Responsible Person"<sup>42</sup>.

**Seed lot.** A quantity of live cells or viruses which has been derived from a single culture (though not necessarily clonal), has a uniform composition and is aliquoted into appropriate storage containers from which all future products will be derived, either directly or via a seed lot system.

**Scaffold** – a support, delivery vehicle or matrix that may provide structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.

**Somatic cells.** Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) somatic living cells, that have been manipulated or altered *ex vivo*, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effects.

**Specified pathogen free (SPF)** – animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.

**Transgenic.** An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.

**Vector.** An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.

**Viral vector.** A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.

**Working cell bank (WCB)** – a homogeneous pool of micro-organisms or cells, that are distributed uniformly into a number of containers derived from a MCB that are stored in such a way to ensure stability and for use in production.

**Working virus seed (WVS)** – as above but in relation to viruses, **working transgenic bank** – as above but for transgenic plants or animals.

**Zoonosis.** Animal diseases that can be transmitted to humans