



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 17 TAHUN 2015
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa kriteria dan tata laksana registrasi produk biologi sejenis atau produk biosimilar telah ditetapkan dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2013;
- b. bahwa untuk pelaksanaan penilaian atas registrasi produk biologi sejenis atau produk biosimilar diperlukan Pedoman Penilaian Produk Biosimilar;
- c. bahwa pedoman penilaian produk biosimilar hasil kerja Tim Penyusun Pedoman Umum Penilaian Produk Biosimilar yang dibentuk berdasarkan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.04.1.31.01.13.140 Tahun 2013 telah memenuhi ketentuan untuk ditetapkan sebagai sebuah pedoman;
- d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, huruf b, dan huruf c perlu menetapkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Produk Biosimilar;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
2. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Kedudukan, Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

-2-

Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 3 Tahun 2013;

3. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 4 Tahun 2013;
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/Menkes/Per/XII/2010 tentang Industri Farmasi sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 16 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 442);
6. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.21.4231 Tahun 2004;
7. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 540);
8. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 122);
9. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 16 Tahun 2015 tentang Tata Laksana dan Penilaian Obat Pengembangan Baru (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1854);

MEMUTUSKAN:



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

-3-

Menetapkan : PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR.

**BAB I
KETENTUAN UMUM**

Pasal 1

Dalam Peraturan ini, yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi yang merupakan bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Produk Biologi adalah vaksin, imunosera, antigen, hormon, enzim, produk darah dan produk hasil fermentasi lainnya (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari teknologi rekombinan DNA) yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan.
3. Produk Biosimilar atau *Similar Biotherapeutic Product* (SBP) atau Produk Biologi Sejenis (PBS), yang untuk selanjutnya disebut Produk Biosimilar, adalah produk biologi dengan profil khasiat, keamanan, dan mutu yang *similar*/serupa dengan produk biologi yang telah disetujui.

**BAB II
PENERAPAN PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR**

Pasal 2

Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

-4-

Pasal 3

Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 digunakan sebagai panduan dalam melakukan penilaian Produk Biosimilar.

Pasal 4

Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2, tidak berlaku untuk penilaian produk sebagai berikut:

- a. vaksin;
- b. produk yang berasal dari darah/plasma;
- c. produk darah rekombinan;
- d. produk terapi gen; dan
- e. sel punca.

Pasal 5

Khusus untuk penilaian proses Produk Biosimilar pengembangan baru, selain dilakukan penilaian berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 16 Tahun 2015 tentang Tata Laksana dan Penilaian Proses Obat Pengembangan Baru, juga dilakukan penilaian berdasarkan Peraturan ini.

**BAB III
KETENTUAN PERALIHAN**

Pasal 6

Pada saat Peraturan ini mulai berlaku, permohonan registrasi Produk Biosimilar yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan ini dan belum diterbitkan izin edarnya, tetap dilakukan penilaian berdasarkan ketentuan sebelumnya.

**BAB IV
KETENTUAN PENUTUP**

Pasal 7

Peraturan Kepala Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

-5-

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 10 Desember 2015
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

ROY A. SPARRINGA

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 15 Desember 2015
DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2015 NOMOR 1855

LAMPIRAN
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 17 TAHUN 2015
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

PEDOMAN UMUM PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Perkembangan teknologi kedokteran telah memberikan banyak harapan baru bagi manusia. Berbagai jenis penyakit yang sebelumnya tidak dapat disembuhkan karena keterbatasan terapi, saat ini telah dapat diatasi. Bioteknologi sebagai salah satu cabang ilmu yang berkembang dalam 10 tahun terakhir memberi andil cukup besar dalam penyediaan produk biologi untuk kepentingan terapi, pencegahan (preventif), maupun penatalaksanaan berbagai jenis penyakit keganasan. Hingga saat ini, terdapat sekitar 150 obat dan vaksin yang termasuk dalam kategori produk bioteknologi yang telah secara ilmiah terbukti mampu menyembuhkan ataupun mencegah berbagai jenis penyakit. Produk biologi umumnya digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit serius, termasuk *multiple sclerosis*, penyakit genetik yang jarang, anemia, dan defisiensi hormon pertumbuhan.

Pengembangan produk biologi tidaklah sederhana dan tidak seperti obat kimia sintesis. Jika obat kimia sintesis telah melampaui masa patennya, tentu akan tersedia produk generik yang memiliki sifat-sifat yang sama dengan originatornya. Hal ini tidak berlaku untuk produk biologi. Produk biologi merupakan molekul yang sangat kompleks yang diproduksi menggunakan sel hidup dan secara intrinsik sangat bervariasi. Mempertahankan konsistensi antar batch menjadi sebuah tantangan dalam memproduksi produk biologi. Perubahan sangat kecil dalam produksi, transportasi atau bahkan dalam penyimpanan, dapat mengakibatkan perubahan profil keamanan dan khasiat (efikasi) produk akhir pada beberapa kasus. Didasarkan pada teknik analisis yang ada saat ini, dua produk biologi sejenis tidak selalu bisa dibuktikan sebagai produk yang identik.

Setelah masa paten produk biologi originator habis, industri farmasi lain dapat mendaftarkan produk biologi tersebut yang biasanya dikenal dengan produk biosimilar. Saat ini berbagai produk biosimilar sedang dalam pengembangan atau sudah mendapat izin edar di banyak negara. Berbagai produk biosimilar diperkirakan akan didaftarkan untuk diedarkan di

Indonesia. Oleh karena itu, diperlukan ketentuan dan regulasi khusus terkait dengan produk biosimilar dalam upaya perlindungan masyarakat terhadap produk biosimilar.

Dokumen ini dimaksudkan untuk memberikan panduan evaluasi produk biosimilar. Seiring dengan dinamika kemajuan teknologi dan analisis, pedoman ini akan dikembangkan lebih lanjut untuk mengakomodasi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

B. Tujuan Pedoman

Pedoman ini disusun untuk:

1. Menjelaskan konsep produk biosimilar dan prinsip-prinsip umum pendaftaran produk biosimilar.
2. Memberikan panduan tentang persyaratan pendaftaran produk biosimilar di Indonesia.
3. Memberikan panduan evaluasi produk biosimilar.

C. Manfaat Pedoman

Manfaat pedoman ini adalah untuk menjamin mutu, keamanan dan efikasi produk biosimilar yang diedarkan di Indonesia.

D. Ruang Lingkup

1. Panduan ini berlaku untuk produk biosimilar yang akan didaftarkan di Indonesia dan menjelaskan aspek mutu, keamanan dan efikasi.
2. Panduan ini tidak berlaku untuk vaksin, produk yang berasal dari darah/plasma, produk darah rekombinan, serta produk biologi lain misalnya produk untuk terapi gen dan sel punca.

E. Definisi

Berikut adalah definisi yang digunakan dalam panduan ini:

Obat

Obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.

Produk biologi

Vaksin, imunoserum, antigen, hormon, enzim, produk darah dan produk hasil fermentasi lainnya (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari teknologi rekombinan DNA) yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan.

Produk biosimilar

Produk bioterapeutik yang memiliki kemiripan/kesetaraan mutu, keamanan, dan efikasi dengan pembanding. Istilah lain untuk produk biosimilar adalah *follow-on biologicals*.

Produk pembanding

Produk biologi yang digunakan sebagai pembanding langsung (*head-to-head*) dengan produk biosimilar dalam uji komparabilitas untuk menunjukkan kemiripan/kesetaraan dalam hal mutu, keamanan dan efikasi.

Uji komparabilitas

Perbandingan langsung (*head to head*) produk biologi dengan produk originator yang sudah terdaftar dengan tujuan untuk melihat kemiripan/kesetaraan dalam mutu, efikasi, dan keamanan dalam penelitian yang menggunakan rancangan dan prosedur yang sama.

Zat aktif

Komponen obat yang mempunyai efek farmakologis.

Imunogenisitas

Kemampuan suatu zat untuk memicu respon atau reaksi imun (misalnya, menghasilkan antibodi spesifik, respon sel T, reaksi alergi atau anafilaksis).

Cemaran (*impurities*)

Setiap komponen dalam zat aktif atau obat yang tidak dapat dihindarkan, bahan tidak aktif terkait produk. Cemaran mungkin terkait dengan proses atau produk.

Produk originator

Produk biologi yang dikembangkan untuk pertama kalinya oleh suatu produsen dan terdaftar berdasarkan data lengkap mutu, keamanan dan efikasi serta telah memiliki hak paten.

Farmakovigilans

Ilmu pengetahuan dan kegiatan yang berkaitan dengan penemuan, penilaian, pemahaman dan pencegahan terhadap efek samping atau setiap masalah terkait obat lain.

Sistem ekspresi

Sistem pada sel yang ke dalamnya diintroduksi vektor ekspresi dan mengandung semua sistem enzim yang diperlukan untuk translasi mRNA.

Sel inang (*host cell*)

Sel yang digunakan untuk memperbanyak dan mengekspresikan DNA sisipan.

Studi klinik pivotal

Studi spesifik yang menunjukkan kekhususan dalam membuktikan efikasi dan keamanan untuk indikasi tertentu.

II. PERSYARATAN UMUM

A. Bingkai Kerja Administratif

Registrasi produk biosimilar dilakukan mengikuti peraturan mengenai kriteria dan tata laksana registrasi obat yang berlaku.

B. Prinsip Evaluasi

1. Pendaftaran produk biosimilar

Berbeda dengan obat yang disintesis secara kimiawi, produk biosimilar bersifat sangat kompleks, rumit, dan melalui proses produksi yang sangat khusus. Oleh sebab itu cara penilaian produk biosimilar tidak dapat disamakan dengan konsep obat *copy* yang disintesis secara kimiawi. Sebagai gantinya, produk biosimilar harus mengadopsi pendekatan berdasarkan studi komparabilitas.

Syarat keamanan dan efikasi bersifat mutlak. Oleh karena itu, kebutuhan akan informasi dari studi non-klinik dan klinik diperlukan. Mengingat hingga saat ini teknologi yang ada belum bisa secara spesifik mengidentifikasi perbedaan antara produk biosimilar dengan originatornya, maka produsen produk biosimilar harus melakukan studi farmakovigilans.

Pemilihan produk pembanding untuk studi komparabilitas harus didasarkan pada prinsip-prinsip sebagai berikut:

- (1) Zat aktif suatu produk biosimilar harus mirip (baik molekuler maupun efek biologik) dengan zat aktif produk pembanding yang sudah disetujui untuk diedarkan di Indonesia.
- (2) Produk obat pembanding terpilih harus digunakan sebagai acuan pada seluruh studi komparabilitas untuk aspek mutu, keamanan, dan efikasi, agar dihasilkan data dan kesimpulan yang koheren.
- (3) Bentuk sediaan, kekuatan dan cara pemberian produk biosimilar harus sama dengan produk pembanding.
- (4) Bila terdapat perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding, perbedaannya harus dijustifikasi dengan studi yang sesuai atas dasar kasus-per-kasus. Pertimbangan faktor keamanan lebih diprioritaskan.

2. Studi komparabilitas yang memperkuat kemiripan/kesetaraan biologis

Studi komparabilitas untuk produk biosimilar dirancang untuk menunjukkan bahwa produk biosimilar memiliki atribut mutu yang sangat mirip bila dibandingkan dengan produk pembanding, termasuk data non-klinik dan klinik untuk menyediakan data komparatif dalam sebuah paket terpadu. Data mutu komparatif dapat dianggap sebagai paket tambahan dari data melebihi apa yang biasanya diperlukan oleh produk originator untuk dikembangkan sebagai produk baru dan independen. Ini adalah dasar untuk mengurangi persyaratan data non-klinik dan klinik.

Meskipun fokus utama studi komparabilitas adalah mutu sebuah produk biosimilar, aspek keamanan dan efikasi juga harus dipertimbangkan. Pendekatan langkah-demi-langkah harus dilakukan secara rinci untuk menjelaskan adanya perbedaan pada aspek mutu produk biosimilar terhadap produk pembanding untuk meminimalkan kekhawatiran tentang keamanan dan efikasi produk biosimilar. Beberapa aspek mutu produk biosimilar mungkin tidak identik dengan produk pembanding. Misalnya, biasanya terdapat perbedaan kecil secara struktural pada zat aktif. Variabilitas modifikasi pasca-translasi masih bisa diterima, tetapi harus dijustifikasi.

Perbedaan antara profil cemaran produk biosimilar dan produk pembanding harus dijelaskan atas dasar kasus-per-kasus dan didukung oleh data studi komparabilitas untuk menjustifikasi aspek mutu, keamanan dan efikasi. Perbedaan profil cemaran dan perbedaan bermakna dalam zat aktif terkait produk dapat memengaruhi keamanan dan efikasi produk biosimilar, sehingga jumlah data non-klinik dan klinik yang diperlukan mungkin bervariasi juga.

Meskipun perbandingan mutu dilakukan di berbagai bagian dokumen mutu, perbedaan harus dibuat antara persyaratan data mutu yang biasa dengan yang disajikan sebagai bagian dari studi komparabilitas. Mungkin berguna untuk menyajikan ini sebagai bagian terpisah dalam dokumen mutu.

3. Produk pembanding untuk produk biosimilar

Produk pembanding adalah produk yang sudah memperoleh izin edar berdasarkan pada data mutu, keamanan, dan efikasi lengkap. Oleh karena itu, suatu produk biosimilar tidak layak dipertimbangkan sebagai pilihan untuk produk pembanding. Di samping itu, produk standar yang

terdapat dalam farmakope, seperti USP, BP, Ph. Eur atau WHO mungkin bukan produk pembanding yang tepat untuk studi komparabilitas bahan aktif produk biosimilar karena data klinik keamanan dan efikasi tidak diketahui atau tidak dapat disimpulkan. Pendaftar produk biosimilar harus memberikan bukti-bukti ilmiah untuk menjustifikasi pemilihan produk pembanding dengan perhatian khusus pada aspek mutu. Produk pembanding yang sama harus digunakan ketika membandingkan mutu, keamanan, dan efikasi.

Produk pembanding yang digunakan dalam uji komparabilitas produk biosimilar sedapat mungkin menggunakan produk pembanding yang sudah disetujui di Indonesia. Namun bila hal ini tidak memungkinkan, maka pemilihan produk pembanding dapat dilakukan berdasarkan kriteria sebagai berikut:

1. Produk originator tidak ada di Indonesia

Dalam kondisi produk originator tidak ada di Indonesia, maka perlu dilihat dulu status peredaran produk originatornya. Jika produk originatornya sudah disetujui di negara-negara dengan sistem evaluasi yang *established*, maka dapat digunakan sebagai produk pembanding. Namun, jika produk originatornya sudah pernah ditolak pendaftarannya di Indonesia, maka harus dilihat dulu alasan penolakannya. Apabila alasan penolakan produk originator tersebut karena terkait dengan aspek mutu, keamanan dan efikasi, maka produk tersebut tidak dapat digunakan sebagai produk pembanding.

2. Produsen produk originator tidak lagi memproduksi produk awalnya

Dalam kondisi produsen produk originator sudah tidak memproduksi produk awalnya, maka produk pembanding yang digunakan adalah produk biologi yang paling *established*. Produk biologi yang dinyatakan paling *established* adalah produk biologi yang sudah disetujui berdasarkan data mutu, keamanan, dan efikasi lengkap, serta telah lama beredar tanpa adanya isu terkait aspek mutu, keamanan dan efikasi.

Komparabilitas produk biosimilar dengan produk pembanding terpilih harus didiskusikan, baik untuk produk obat akhirnya maupun zat aktifnya. Nama paten, bentuk sediaan, formulasi dan besar sediaan produk pembanding harus diidentifikasi dengan jelas, termasuk diskusi mengenai waktu paruh produk pembanding terhadap profil mutu. Untuk meyakinkan bahwa struktur molekuler produk biosimilar dapat dibandingkan dengan produk pembanding, studi komparabilitas yang tepat terhadap zat aktifnya harus dilakukan. Perbandingan cemaran juga

harus dipertimbangkan. Dalam hal di mana analisis aspek mutu zat aktif produk pembanding dapat dilakukan pada stadium produk akhir, pengujian zat aktif terisolasi mungkin tidak diperlukan.

Pendaftar produk biosimilar harus menunjukkan, dengan menggunakan metode analisis yang dapat dipercaya, bahwa zat aktif yang digunakan dalam studi komparabilitas telah mewakili zat aktif dalam produk pembanding. Bila metode analisis tidak bisa membandingkan zat aktif produk biosimilar, pendaftar produk biosimilar harus mengadopsi pendekatan lain yang sesuai untuk mendapat zat aktif yang representatif dari produk pembanding dan kemudian melakukan analisis komparatif. Pendekatan ini harus divalidasi dengan benar untuk menunjukkan kecocokan proses persiapan sampel, termasuk uji komparatif dan data tentang zat aktif produk pembanding.

III. PERSYARATAN KHUSUS

A. Evaluasi Mutu

Perbandingan mutu yang menunjukkan kemiripan pada tingkat molekuler antara produk biosimilar dan produk pembanding sangat penting sebagai dasar untuk memprediksi keamanan klinik dan profil efikasi produk pembanding terhadap produk biosimilar sehingga banyaknya data non-klinik dan klinik yang diperlukan untuk produk biosimilar dapat dikurangi.

Secara ideal, pengembangan produk biosimilar melibatkan karakterisasi menyeluruh sejumlah lot produk pembanding yang representatif dan kemudian merekayasa proses produksi yang akan mereproduksi produk yang sangat mirip produk pembanding di semua atribut penting mutu produk yang terkait klinik, yaitu atribut produk yang dapat memengaruhi kinerja klinik. Suatu produk biosimilar umumnya berasal dari bank sel induk yang terpisah dan independen menggunakan proses produksi dan kontrol yang independen. Ini harus dipilih dan dirancang untuk memenuhi kriteria perbandingan yang dibutuhkan.

Dokumen mutu lengkap untuk kandungan obat dan produk obat selalu diperlukan, yang memenuhi standar yang diperlukan oleh Otoritas Regulatori Nasional untuk produk originator.

Peningkatan pengetahuan tentang hubungan antara sifat biokimia, fisikokimia, dan biologi suatu produk dan hasil klinik akan mempercepat pengembangan produk biosimilar. Karena sifat heterogen protein (terutama protein dengan modifikasi pasca-translasi yang kompleks seperti glikoprotein), keterbatasan beberapa teknik analisis, dan sifat konsekuensi klinik yang umumnya tidak dapat diprediksi dari perbedaan kecil dalam sifat struktural/fisiko-kimia protein, evaluasi komparabilitas harus dilakukan secara independen untuk setiap produk. Misalnya, oksidasi residu metionin (Met) tertentu dalam satu protein mungkin tidak berdampak pada aktivitas klinik sedangkan pada protein lain secara bermakna dapat menurunkan aktivitas biologis intrinsik protein, atau dapat meningkatkan imunogenisitasnya. Dengan demikian, perbedaan dalam tingkat oksidasi Met pada produk pembanding dan produk biosimilar perlu dievaluasi dan jika ada, relevansi klinik perlu dievaluasi dan didiskusikan.

Untuk mengevaluasi komparabilitas, produsen harus melakukan karakterisasi fisikokimia dan biologi yang komprehensif untuk produk biosimilar dalam perbandingan langsung (*head-to-head*) dengan produk pembanding. Semua aspek mutu produk dan heterogenitas harus dinilai (lihat bagian karakterisasi).

Derajat kemiripan yang tinggi antara produk biosimilar dan produk pembanding merupakan dasar untuk mengurangi persyaratan non-klinik dan klinik untuk memperoleh ijin edar. Namun, beberapa perbedaan mungkin akan ditemukan, misalnya, karena perbedaan dalam cecair atau eksipien. Perbedaan tersebut harus dinilai terhadap dampaknya yang mungkin terjadi terhadap keamanan dan efikasi klinik produk biosimilar dan harus diberikan justifikasi, misalnya, data hasil uji sendiri atau data literatur, bila perbedaan tersebut diperbolehkan. Perbedaan relevansi klinik yang tidak diketahui, khususnya mengenai keamanan, mungkin harus dibahas dalam uji pra-atau pasca-pemasaran tambahan. Perbedaan dalam atribut mutu diketahui memiliki dampak yang mungkin terjadi terhadap aktivitas klinik yang akan memengaruhi pertimbangan apakah produk tersebut dapat digolongkan sebagai produk biosimilar. Sebagai contoh, jika perbedaan ditemukan pada pola glikosilasi yang mengubah biodistribusi produk dan dengan demikian mengubah skema dosis, maka produk ini tidak dapat dianggap suatu produk biosimilar.

Perbedaan lain antara produk biosimilar dan produk pembanding mungkin dapat diterima, dan tidak akan membutuhkan evaluasi non-klinik dan/atau klinik tambahan. Sebagai contoh, suatu protein terapeutik mempunyai kandungan agregat protein lebih rendah, dalam banyak kasus, diprediksi memiliki profil keamanan lebih baik dari pada produk pembanding dan tidak perlu evaluasi klinik tambahan. Demikian juga, jika heterogenitas pada ujung amino produk pembanding diketahui, dan didokumentasikan dengan baik, tidak memengaruhi bioaktivitas, distribusi, atau imunogenisitas produk pembanding atau produk mirip di golongannya, maka mungkin tidak perlu ada studi keamanan atau efikasi klinik berdasarkan heterogenitas produk pembanding dan produk biosimilar ini.

Karena tidak tersedianya senyawa obat untuk produk pembanding, produsen produk biosimilar biasanya akan menggunakan produk obat komersial untuk uji komparabilitas. Produk obat komersial didefinisikan sebagai bentuk sediaan akhir yang mengandung senyawa obat dan diformulasikan dengan eksipien. Verifikasi harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa eksipien tidak memengaruhi metode analisis dan hasil uji. Jika senyawa obat dalam produk pembanding tersebut perlu dimurnikan dari formula produk pembanding agar cocok untuk karakterisasi, studi harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa heterogenitas produk dan aktivitas biologi tidak dipengaruhi oleh proses isolasi. Pendekatan yang digunakan untuk mengisolasi dan membandingkan produk biosimilar dan produk pembanding, harus dijustifikasi dan ditunjukkan dengan data, sesuai untuk tujuan yang dimaksudkan. Bila memungkinkan, produk harus diuji dengan dan tanpa manipulasi.

1. Proses pembuatan

Produksi suatu produk biosimilar harus berdasarkan pada proses produksi yang dirancang secara komprehensif dengan mempertimbangkan semua pedoman terkait. Produsen harus menunjukkan konsistensi dan kehandalan proses produksi dengan menerapkan Cara Produksi Obat yang Baik (CPOB) terkini, prosedur pengujian dan pemastian mutu terkini, uji IPC dan validasi proses.

Proses produksi harus memenuhi standar yang sama dengan yang dipersyaratkan Otoritas Regulatori Nasional untuk produk originator. Proses produksi harus dioptimasi untuk meminimumkan perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding agar (a) memaksimumkan untuk mengurangi persyaratan uji klinik untuk produk biosimilar berdasarkan sejarah klinik produk pembanding, dan (b) meminimumkan pengaruh yang dapat diprediksi terhadap keamanan dan efikasi produk. Beberapa perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding diprediksi tetap ada dan mungkin dapat diterima, jika, selama ada justifikasi yang menunjukkan bahwa perbedaan tidak memengaruhi efek klinik.

Telah dipahami bahwa produsen yang sedang mengembangkan produk biosimilar tidak memiliki akses terhadap informasi yang dirahasiakan mengenai proses pembuatan produk pembanding sehingga proses pembuatan produk biosimilar akan berbeda dengan proses pembuatan produk pembanding (kecuali bila terdapat perjanjian kontrak dengan produsen produk pembanding). Proses pembuatan produk biosimilar harus menggunakan ilmu pengetahuan dan teknologi mutakhir untuk mencapai produk biosimilar dengan kualitas tinggi yang semirip mungkin dengan produk pembanding. Ini akan melibatkan evaluasi produk pembanding secara lengkap sebelum mengembangkan proses pembuatan produk biosimilar. Produsen produk biosimilar harus menggunakan semua pengetahuan yang ada tentang produk pembanding terkait jenis sel inang, formulasi dan sistem kemasan yang digunakan untuk produk pembanding.

Bila dapat dilakukan, produsen produk biosimilar kemudian harus menetapkan pengaruh perubahan yang mungkin terjadi terhadap unsur mutu, keamanan dan efikasi berdasarkan bukti yang ada dari informasi publik, dan pengalaman penggunaan produk pembanding sebelumnya. Produsen produk biosimilar didorong untuk menerapkan pengetahuan ini untuk merancang proses pembuatan. Alasan untuk menerima perbedaan ini harus dijustifikasi berdasarkan pengalaman ilmiah dan klinik yang kuat, baik pada produk biosimilar atau produk pembanding.

Sebagai aturan umum, produk harus diekspresikan dan diproduksi dalam tipe sel inang yang sama dengan produk pembanding (contoh: *E. Coli* dan sel CHO.) untuk meminimumkan kemungkinan perubahan terhadap atribut mutu protein yang penting dan untuk menghindari munculnya cemaran terkait proses tipe tertentu (contoh: protein sel inang, endotoksin, manan ragi) yang dapat memengaruhi hasil uji klinik dan imunogenisitas. Tipe sel inang untuk produksi produk biosimilar hanya dapat diubah bila produsen dapat menunjukkan secara meyakinkan bahwa struktur molekul tidak dipengaruhi atau bahwa profil klinik produk tidak berubah. Sebagai contoh, somatropin yang dibuat dalam sel ragi tampak memiliki karakteristik yang mirip dengan somatropin yang diekspresikan dalam *E. coli*. Namun demikian, pada kebanyakan kasus, penggunaan tipe sel inang yang berbeda tidak mungkin dilakukan untuk glikoprotein karena pola glikosilasi bervariasi secara bermakna antara tipe sel inang yang berbeda.

Uraian dan paket data lengkap harus disediakan yang menguraikan proses pembuatan, dimulai dari pengembangan vektor ekspresi dan bank sel, kultur sel/fermentasi, panen, purifikasi dan modifikasi reaksi, pengisian ke dalam wadah ruahan atau kemasan akhir, dan penyimpanan. Studi pengembangan dilakukan untuk menentukan dan memvalidasi bentuk sediaan, formulasi dan sistem kemasan (termasuk integritas untuk mencegah kontaminasi mikroba) dan cara penggunaan harus didokumentasi (lihat pedoman yang relevan seperti ICH).

2. Karakterisasi

Karakterisasi lengkap untuk kedua produk pembanding dan produk biosimilar harus dilakukan menggunakan teknik analisis biologi, biofisika, biokimia yang sesuai. Untuk zat aktif (yaitu produk yang diinginkan), rincian struktur primer dan tingkat yang lebih tinggi, modifikasi pasca translasi (termasuk tetapi tidak terbatas pada glikoform), aktivitas biologi, kemurnian, cemaran, senyawa terkait produk (aktif maupun variannya), dan sifat imunokimia, bila relevan, harus diberikan.

Ketika melakukan uji komparabilitas, pengujian karakterisasi langsung diperlukan untuk membandingkan produk biosimilar dan produk pembanding. Struktur primer produk biosimilar dan produk pembanding harus identik.

Bila ditemukan perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding, pengaruh yang mungkin terjadi terhadap keamanan dan

efikasi produk biosimilar harus dievaluasi. Batas yang sudah ditetapkan sebelumnya harus dipertimbangkan di awal. Penilaian hasil harus mencakup investigasi perbedaan yang ditemukan antara produk biosimilar dan produk pembanding. Penetapannya akan berdasarkan pengetahuan mengenai hubungan antara atribut mutu produk dengan aktivitas klinik produk pembanding dan produk terkait, sejarah klinik produk pembanding, dan perbedaan antara lot komersial produk pembanding. Sebagai contoh, atribut mutu seperti komposisi dan profil glikosilasi, aktivitas biologi yang diketahui terkait aktivitas klinik, dan aktivitas ikatan reseptor harus dijustifikasi.

Pengetahuan mengenai keterbatasan analisis dari setiap teknik yang digunakan untuk mengkarakterisasi produk (contohnya batas sensitivitas, kemampuan resolusi (*resolving power*)) harus digunakan saat menentukan kemiripan. Data mentah yang mewakili harus tersedia untuk semua metode analisis yang kompleks (contoh: reproduksi gel yang berkualitas tinggi, kromatogram, dan lain-lain) sebagai tambahan dari data dalam tabel yang meringkas serangkaian data lengkap dan menunjukkan hasil dari semua analisis pelulusan dan karakterisasi yang dilakukan pada produk biosimilar dan produk pembanding.

Kriteria berikut harus dipertimbangkan ketika melaksanakan pengujian komparabilitas:

a. Sifat fisikokimia

Karakterisasi fisikokimia harus mencakup penentuan struktur primer dan tingkat yang lebih tinggi menggunakan metode analisis yang sesuai, contohnya spektrometri massa, *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) dan sifat biofisika lain. Heterogenitas struktur dengan derajat yang kompleks terjadi pada protein akibat proses biosintesis sehingga produk pembanding dan produk biosimilar akan memiliki campuran bentuk termodifikasi pasca-translasi. Usaha yang tepat perlu dilakukan untuk mempelajari, identifikasi dan mengkuantitasi bentuk-bentuk ini.

b. Aktivitas biologi

Aktivitas biologi adalah kemampuan atau kapasitas spesifik produk untuk mencapai efek biologi yang ditetapkan. Aktivitas biologi memiliki banyak kegunaan dalam menilai kualitas produk dan dipersyaratkan untuk karakterisasi dan analisis beta. Idealnya, uji biologi akan mencerminkan mekanisme kerja protein yang diketahui yang dapat dikaitkan dengan aktivitas klinik. Uji biologi adalah ukuran kualitas 'fungsi' produk protein dan dapat digunakan untuk menentukan apakah varian produk memiliki tingkat aktivitas yang sesuai (yaitu senyawa

terkait produk) atau tidak aktif (dan karenanya ditetapkan sebagai cemaran). Uji biologi juga melengkapi analisis fisikokimia dengan mengkonfirmasi struktur molekul tingkat lebih tinggi yang tepat. Maka penggunaan uji biologi yang relevan dengan akurasi dan presisi yang sesuai menjadi alat penting dalam mengkonfirmasi bahwa tidak terdapat perbedaan fungsional yang bermakna antara produk biosimilar dan produk pembanding.

Untuk produk dengan aktivitas biologi lebih dari satu, sebagai bagian dari karakterisasi produk, produsen harus melakukan serangkaian uji fungsional yang relevan yang dirancang untuk mengevaluasi rentang aktivitas produk. Sebagai contoh, protein tertentu memiliki domain fungsional lebih dari satu yang mengekspresi aktivitas enzimatik dan pengikatan reseptor. Dalam situasi tersebut, produsen harus mengevaluasi dan membandingkan semua aktivitas fungsional yang relevan dari produk biosimilar dan produk pembanding.

Potensi adalah ukuran kuantitatif aktivitas biologi. Uji potensi tervalidasi yang relevan harus menjadi bagian dari spesifikasi senyawa aktif dan/atau obat jadi. Hasil uji potensi harus ada dan dinyatakan dalam unit aktivitas. Bila memungkinkan (contohnya untuk uji biokimia *in vitro* seperti uji enzim atau uji pengikatan), hasilnya dapat dinyatakan sebagai aktivitas spesifik (contohnya unit/mg protein). Uji harus dikalibrasi terhadap baku internasional /nasional atau reagen pembanding, bila ada dan sesuai. WHO menyediakan baku internasional dan reagen pembanding yang menjadi sumber referensi aktivitas biologi yang ditetapkan yang dinyatakan dalam unit internasional (UI) atau unit (U). Baku internasional dan reagen pembanding dimaksudkan untuk kalibrasi baku pembanding nasional (http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/).

Untuk itu, baku nasional atau internasional dan reagen pembanding harus digunakan untuk menetapkan potensi dan untuk menyatakan hasil dalam IU atau U. Baku tersebut tidak dimaksudkan untuk digunakan sebagai produk pembanding selama pengujian komparabilitas.

Uji biologi dapat digunakan untuk tujuan lain selain untuk menetapkan potensi. Sebagai contoh, uji biologi yang relevan penting untuk menentukan apakah antibodi yang muncul sebagai respons terhadap produk memiliki aktivitas netralisasi yang memengaruhi aktivitas biologi produk dan/atau protein endogennya, bila ada (lihat bagian Imunogenisitas, C.6).

c. Sifat imunokimia

Bila sifat imunokimia adalah bagian dari karakterisasi (contohnya untuk antibodi atau produk berbasis antibodi), produsen harus mengkonfirmasi bahwa produk biosimilar sebanding dengan produk pembanding dalam hal spesifisitas, afinitas, kinetika pengikatan dan aktivitas fungsional Fc, bila relevan.

d. Cemarkan

Karena terbatasnya akses ke semua informasi yang diperlukan mengenai proses pembuatan dan zat aktif dari produk originator, diakui bahwa evaluasi kemiripan profil cemarkan antara produk biosimilar dan produk pembanding umumnya akan sulit. Namun demikian, cemarkan terkait proses dan produk harus diidentifikasi, dikuantifikasi menggunakan teknologi termutakhir dan dibandingkan antara produk biosimilar dan produk pembanding. Beberapa perbedaan mungkin diharapkan karena protein diproduksi dengan proses produk yang berbeda. Bila terdapat perbedaan bermakna dalam profil cemarkan antara produk biosimilar dan produk pembanding, yang mungkin memengaruhi efikasi dan keamanan, termasuk imunogenisitas, harus dievaluasi. Uji yang sesuai untuk cemarkan terkait proses, spesifik terhadap lini sel yang digunakan untuk produksi harus ada.

3. Spesifikasi

Spesifikasi digunakan lebih untuk memverifikasi kualitas rutin senyawa aktif dan obat dari pada untuk mengkarakterisasi secara lengkap. Sama seperti untuk semua produk bioterapeutik, spesifikasi produk biosimilar harus ditetapkan sebagaimana dijelaskan dalam pedoman dan monografi, bila ada. Harus dicatat bahwa monografi farmakope mungkin hanya memberikan serangkaian persyaratan minimum untuk produk tertentu dan parameter uji tambahan yang mungkin diperlukan. Pustaka metode analisis yang digunakan dan kriteria keberterimaan untuk setiap parameter uji produk biosimilar harus tersedia dan dijustifikasi. Semua metode analisis yang diacu dalam spesifikasi harus divalidasi; validasi terhadap metode yang digunakan harus didokumentasi.

Spesifikasi produk biosimilar tidak akan sama dengan produk pembanding karena proses pembuatannya akan berbeda dan digunakan metode analisis dan laboratorium yang berbeda untuk pengujian. Namun demikian, spesifikasi harus menangkap dan mengendalikan atribut mutu produk yang penting yang diketahui untuk produk pembanding

(contoh identitas yang benar, kemurnian, potensi, heterogenitas molekul dalam hal ukuran, muatan dan hidrofobisitas, bila relevan; derajat sialisasi; jumlah rantai polipeptida individual; glikosilasi domain fungsional; tingkat agregat; cemaran seperti protein sel inang dan DNA).

Penetapan spesifikasi harus didasarkan pada pengalaman produsen dengan produk biosimilar (contoh: sejarah produksi, kemampuan uji, profil keamanan dan efikasi produk) dan hasil eksperimen yang diperoleh melalui pengujian dan perbandingan produk biosimilar dan produk pembanding. Spesifikasi harus ditetapkan menggunakan lot dengan jumlah yang memadai. Produsen harus menunjukkan, bila mungkin, bahwa batas yang ditetapkan untuk suatu spesifikasi tidak lebih lebar secara bermakna dibandingkan dengan rentang variabilitas produk pembanding selama masa edar produk, kecuali ada justifikasi.

4. Teknik analisis

Walaupun kemampuan metode analisis untuk mengkarakterisasi protein telah meningkat pesat dalam beberapa dekade terakhir, masih ditemukan hambatan untuk dapat secara lengkap mengkarakterisasi produk bioterapeutik yang kompleks. Serangkaian metode analisis terbaik diperlukan untuk dapat menetapkan struktur, fungsi, kemurnian dan heterogenitas produk.

Metode yang digunakan harus memisahkan dan menganalisis varian berbeda dari produk berdasarkan adanya perbedaan sifat kimia, fisika dan biologi dari molekul protein. Sebagai contoh, *polyacrilamide gel electrophoresis* (PAGE), kromatografi pertukaran ion, *isoelectric focusing*, dan elektroforesis kapiler memisahkan protein berdasarkan muatan. Tetapi masing-masing metode tersebut bekerja di bawah kondisi yang berbeda dan berdasarkan sifat fisikokimia yang berbeda sehingga satu metode dapat mendeteksi varian yang tidak terdeteksi oleh metode lain.

Tujuan uji komparabilitas adalah untuk sekomprehensif mungkin dapat meminimalkan kemungkinan adanya perbedaan yang tidak terdeteksi antara produk pembanding produk biosimilar yang dapat memengaruhi aktivitas klinik. Keterbatasan kemampuan analisis dari setiap teknik (contoh: batas sensitivitas, kemampuan resolusi (*resolving power*)) harus dipertimbangkan dalam menetapkan kemiripan antara produk biosimilar dan produk pembanding.

Pengukuran atribut mutu dalam studi karakterisasi (vs dalam spesifikasi), tidak selalu memerlukan penggunaan uji yang sudah tervalidasi, tetapi uji tersebut harus dapat diterima secara ilmiah dan

terkualifikasi; yaitu uji tersebut harus memberikan hasil yang bermakna dan dapat diandalkan.

Metode yang digunakan untuk menguji atribut mutu untuk pelulusan bets harus divalidasi menurut pedoman yang relevan. Uraian lengkap teknis analisis yang digunakan untuk pelulusan dan karakterisasi produk harus diserahkan pada saat pengajuan ijin edar.

5. Stabilitas

Uji stabilitas harus mengikuti pedoman yang relevan sebagaimana direkomendasikan oleh Badan POM. Ada uji yang harus dilakukan untuk menunjukkan metode pelulusan dan karakterisasi mana yang mengindikasikan stabilitas produk. Secara umum, uji stabilitas harus diringkas dalam format yang sesuai seperti bentuk tabel, dan harus mencakup hasil dari uji degradasi dipercepat dan uji pada kondisi stress yang bervariasi (contoh: suhu, cahaya, kelembaban, pengocokan mekanis).

Studi stabilitas dipercepat merupakan elemen penting dalam penetapan kemiripan antara produk biosimilar dan produk pembanding karena studi ini dapat mengungkapkan sifat yang mungkin tersembunyi dari suatu produk, dan jika hal ini terjadi, mungkin diperlukan evaluasi tambahan. Studi ini juga penting untuk mengidentifikasi jalur degradasi produk protein. Hasil yang diperoleh dari studi stabilitas dipercepat mungkin memerlukan kontrol tambahan dalam proses produksi dan selama transportasi dan penyimpanan produk untuk menjamin integritas produk.

Studi stabilitas dipercepat yang langsung membandingkan produk biosimilar dengan produk pembanding akan berguna dalam menetapkan kemiripan produk dengan menunjukkan profil degradasi yang sebanding. Namun demikian, sekarang ini, uji stress yang dilakukan secara komparatif tidak memberikan nilai tambah.

Data mentah yang mewakili yang menunjukkan profil degradasi produk harus diberikan saat pengajuan ijin edar. Data stabilitas harus mendukung kesimpulan mengenai kondisi penyimpanan dan transportasi yang direkomendasikan dan periode masa simpan/edar untuk zat aktif, obat dan produk antara yang mungkin disimpan pada periode waktu yang signifikan.

Uji stabilitas terhadap zat aktif harus dilakukan menggunakan kemasan dan kondisi yang mewakili kondisi dan wadah penyimpanan aktual. Studi stabilitas obat jadi harus dilakukan pada sistem wadah-

tutup yang dimaksud. Studi stabilitas *real-time/real-temperature* akan menentukan kondisi penyimpanan dan masa edar yang disetujui. Kondisi penyimpanan dan masa edar dapat berbeda dengan produk pembandingan.

B. Evaluasi Non-klinik

Bagian non-klinik dari pedoman ini berisi penilaian farmakotoksikologik produk biosimilar. Pembuktian efikasi dan keamanan produk biosimilar mensyaratkan adanya data non-klinik produk biosimilar.

1. Pertimbangan umum

Adanya bukti tingkat kemiripan yang tinggi antara produk biosimilar dan produk pembandingan akan secara bermakna mengurangi studi non-klinik yang diperlukan, karena produk pembandingan sudah memiliki riwayat klinik yang bermakna. Studi non-klinik, harus dilakukan menggunakan formulasi akhir produk biosimilar yang dimaksudkan untuk penggunaan klinik, kecuali ada justifikasi lain.

Rancangan uji non-klinik yang sesuai memerlukan pemahaman yang baik mengenai karakteristik produk. Hasil dari studi karakterisasi fisikokimia dan biologi harus dikaji dari sudut pandang pengaruh potensialnya terhadap efikasi dan keamanan. Saat mengembangkan produk biosimilar, beberapa pedoman yang relevan harus diperhitungkan; contohnya *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals* (ICH S6).

Oleh karena zat aktifnya berupa protein, maka untuk menilai keamanan uji non-klinik produk biosimilar perlu mempertimbangkan hal-hal berikut:

- Perlu diidentifikasi spesies yang relevan untuk evaluasi farmakodinamik dan toksikologi; dan/atau
- Perlu diperhatikan bahwa sebagai suatu protein asing, produk biosimilar dapat membangkitkan respon pembentukan antibodi pada studi hewan jangka panjang. Ini dapat menimbulkan kesulitan dalam menafsirkan hasil studi. Sebagai contoh hasil dari uji dosis berulang kronik dan subkronik mungkin tidak cukup untuk menyimpulkan keamanannya karena potensi terbentuknya kompleks antibodi dengan zat aktif.

2. Pertimbangan khusus

Evaluasi non-klinik terhadap produk bioterapeutik baru biasanya meliputi uji farmakodinamik, farmakokinetik dan toksikologi. Jumlah data non-klinik tambahan yang diperlukan untuk membuktikan keamanan dan efikasi suatu produk biosimilar sangat tergantung pada produk dan kelas terapinya. Uji non-klinik tambahan yang diperlukan antara lain:

- Aspek mutu:
 - o Perbedaan dalam sistem ekspresi sel dibandingkan dengan produk pembanding
 - o Perbedaan dalam metode purifikasi
 - o Adanya cemaran terkait produk dan/atau proses yang kurang terkarakterisasi baik.
- Aspek farmakotoksikologi zat aktif:
 - o Mekanisme kerja obat tidak diketahui atau kurang dipahami
 - o Zat aktif terkait memiliki indeks terapeutik yang sempit
 - o Data klinik produk pembanding yang terbatas.

Tergantung pada faktor di atas, uji yang diperlukan untuk memastikan keamanan dan efikasi produk biosimilar cukup bervariasi dan harus ditetapkan kasus per kasus. Sebagai contoh, produk biosimilar yang sangat kompleks, sulit dikarakterisasi dan memiliki indeks terapeutik yang sempit, memerlukan uji non-klinik yang lebih luas. Sebaliknya, untuk produk biosimilar dengan zat aktif dan profil cemaran yang terkarakterisasi baik, memiliki indeks terapeutik lebar dan data klinik yang memadai, hanya memerlukan uji non-klinik yang lebih terbatas. Uji toksisitas dosis berulang *head-to-head* menjadi persyaratan minimal untuk evaluasi non-klinik terhadap produk biosimilar pada spesies yang relevan. Uji non-klinik harus bersifat komparatif dan dirancang untuk mendeteksi perbedaan respons antara produk biosimilar dan produk pembanding.

Studi *in vitro*:

Uji ikatan reseptor atau uji berbasis sel (misalnya: uji proliferasi sel atau uji sitotoksitas) dapat dilakukan untuk memastikan kesetaraan aktivitas biologi/farmakodinamik produk biosimilar dan produk pembanding. Data tersebut biasanya sudah ada dari uji biologi yang

diuraikan dalam bagian mutu dari dokumen registrasi (lihat bagian III.A.2.b).

Studi *in vivo*

Studi pada hewan harus bersifat komparatif dan menggunakan spesies yang relevan (yaitu spesies di mana produk pembanding telah menunjukkan adanya aktivitas farmakodinamik dan/atau aktivitas toksikologi) dan menerapkan metodologi terbaik. Bila model hewan yang digunakan telah sesuai maka harus dilakukan pemantauan terhadap *endpoint* berikut:

- Aktivitas biologi/farmakodinamik yang relevan dengan aplikasi klinik. Data ini dapat diperoleh dari uji biologi pada bagian mutu dari dokumen registrasi (lihat bagian III.A.2.b) dan referensi terhadap studi ini dapat dibuat pada bagian non-klinik dari dokumen registrasi. Jika dapat dilakukan, aktivitas biologi dapat dievaluasi sebagai bagian dari studi toksisitas berulang non-klinik (diuraikan di bawah). Evaluasi *in vivo* terhadap aktivitas biologi/farmakodinamik tidak diperlukan bila ada uji *in vitro* yang dianggap dapat, mewakili aktivitas farmakodinamik yang relevan secara klinik dari produk pembanding.
- Diperlukan uji toksisitas non-klinik pada minimal satu uji toksisitas dosis berulang pada spesies hewan yang relevan dan mencakup pengukuran toksikokinetik. Pengukuran ini harus mencakup penetapan dan karakterisasi respons antibodi, termasuk titer antibodi anti-produk, reaktivitas silang dengan protein endogen, dan kapasitas netralisasi produk. Lama uji harus cukup panjang untuk dapat mendeteksi perbedaan potensial dalam toksisitas dan respons antibodi antara produk biosimilar dan produk pembanding.

Selain sebagai bagian studi komparabilitas, uji toksisitas dosis berulang komparatif dapat memberikan kepastian bahwa tidak ada toksisitas yang tidak diharapkan selama penggunaan klinik produk biosimilar. Bila digunakan formulasi akhir, studi toksisitas dosis berulang memungkinkan deteksi potensi toksisitas terkait zat aktif dan/atau cemaran terkait proses atau produk.

Walaupun nilai prediktif model hewan untuk imunogenisitas pada manusia dipandang rendah, hasil pengukuran antibodi harus disertakan dalam uji toksisitas dosis berulang. Data tersebut dapat membantu menjelaskan adanya perbedaan pada struktur atau cemaran imunogenik antara produk biosimilar dan produk pembanding. Respons imunologi

mungkin sensitif terhadap perbedaan yang tidak terdeteksi oleh prosedur analisis laboratorium.

Tergantung pada rute pemberian, uji toleransi lokal mungkin perlu dievaluasi. Evaluasi ini dapat dilakukan sebagai bagian dari uji toksisitas dosis berulang yang ada.

Dengan dasar bukti kemiripan dari studi komparabilitas mutu, antara produk biosimilar dan produk pembanding, uji toksikologi rutin tidak perlu dilakukan, kecuali bila dipicu oleh hasil studi toksisitas berulang atau studi toleransi lokal dan/atau oleh sifat toksikologi lain yang diketahui pada produk pembanding (contoh: diketahui adanya efek tidak diinginkan (*adverse effect*) produk pembanding terhadap fungsi reproduktif). (lihat Bagian III.A.2 dan Bagian III.B.2)

C. Evaluasi Klinik

Studi klinik pivotal harus menggunakan produk dari produksi akhir (yang dimintakan izin edar). Jika tidak, perlu justifikasi atau data tambahan, misalnya studi *bridging* farmakokinetik.

Studi komparabilitas klinik terdiri dari studi farmakokinetik, uji farmakodinamik dan uji klinik (studi efikasi). Jika ditemukan perbedaan yang relevan antara produk biosimilar dengan produk pembanding, maka harus dijelaskan alasannya. Jika tidak mungkin, maka produk baru ini bukan produk biosimilar dan diperlakukan sebagai obat baru yang memerlukan dokumen registrasi lengkap. (lihat Bagian II.A)

1. Studi farmakokinetik (PK)

Studi PK harus dilakukan dengan cara pemberian dan dosis dalam rentang terapi yang sama dengan produk pembanding. Studi PK sebaiknya dilakukan dengan desain menyilang dosis tunggal pada relawan sehat. Jika produk biosimilar yang diteliti diketahui menimbulkan risiko yang tidak dapat diterima untuk relawan sehat, maka studi PK dilakukan pada populasi pasien yang sesuai dengan indikasi. Dosis dipilih yang paling sensitif untuk mendeteksi perbedaan. Misalnya, untuk obat yang absorpsinya mengalami kejenuhan, dipilih dosis terapi yang terendah yang masih dapat diukur kadarnya dengan akurat dalam plasma.

Studi PK komparatif dosis berulang juga diperlukan jika farmakokinetik bahan obat yang diteliti bergantung pada dosis atau waktu, sehingga menghasilkan kadar *steady-state* yang jauh lebih tinggi dari yang diharapkan dari data dosis tunggal. Karena perbedaan

absorpsi pada keadaan *steady-state* mungkin lebih besar, maka diperlukan tambahan studi dosis berulang, dan dalam hal ini dipilih dosis lazim yang tertinggi.

Desain menyilang tidak dapat digunakan untuk produk biosimilar yang mempunyai waktu paruh yang panjang atau untuk protein yang membentuk antibodi anti-produk. Dalam studi paralel, harus diperhatikan faktor yang dapat memengaruhi PK bahan obat, misalnya faktor etnis, status merokok, fenotipe pemetabolisme dari populasi studi.

Perbandingan PK ini tidak boleh hanya mencakup absorpsi/bioavailabilitas, tetapi juga eliminasi, yakni klirens dan/atau waktu paruh eliminasi. Kriteria penerimaan untuk menunjukkan kesetaraan PK harus ditetapkan sebelumnya. Kriteria studi bioekivalensi (80–125%) yang berlaku untuk produk kimia yang diberikan secara oral mungkin tidak cocok untuk produk biologi yang memiliki variabilitas yang lebih besar. Namun, kriteria ini sering digunakan karena tidak adanya kriteria penerimaan yang disepakati untuk itu. Jika 90% CI dari rerata geometrik (*test/reference*) untuk kecepatan dan banyaknya absorpsi berada di luar rentang ini, kemiripan/kesetaraan biosimilar mungkin masih dapat diterima bila ada bukti kemiripan/kesetaraan yang cukup dari perbandingan mutu, uji non-klinik, uji farmakodinamik, efikasi dan keamanan. Studi PK interaksi atau pada populasi khusus tidak diperlukan untuk produk biosimilar. Harus diingat, bahwa adanya protein endogen dapat memengaruhi pengukuran kadar produk biologi yang berupa protein.

2. Uji Farmakodinamik (PD)

Uji PD disarankan dilakukan jika terdeteksi adanya perbedaan profil PK yang relevansi kliniknya tidak diketahui. Dalam studi PD komparatif, dosisnya dipilih di bagian kurva dosis-respons yang curam, dan penanda PD dipilih berdasarkan relevansi kliniknya.

3. Studi PK/PD konfirmasi

Studi PK/PD komparatif dapat menggantikan uji klinik untuk menilai efikasi jika:

- Sifat-sifat PK dan PD dari produk pembanding terkarakterisasi dengan baik
- Paling sedikit ada satu penanda PD terkait dengan efikasi

- Hubungan antara dosis/paparan, penanda PD yang relevan dan respons/efikasi dari produk pembanding sudah *established*.

Misalnya: studi *euglycaemic clamp* untuk insulin, atau hitung neutrofil absolut dan hitung sel CD34+ pada relawan sehat untuk G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*).

Harus dipilih populasi studi dan dosis yang diketahui sensitif untuk mendeteksi perbedaan antara produk biosimilar dengan produk pembandingnya. Misalnya, untuk insulin, populasi studi adalah relawan sehat tidak obes atau pasien diabetes tipe 1, bukan pasien diabetes tipe 2 yang obes dan resisten terhadap insulin.

Rentang penerimaan untuk menunjukkan kesetaraan parameter PK dan PD harus ditetapkan sebelumnya. Studi PK/PD yang baik seringkali lebih sensitif untuk mendeteksi perbedaan efikasi dibandingkan uji klinik.

4. Studi Efikasi

Studi *dose-finding* tidak diperlukan untuk produk biosimilar. Jika telah ditunjukkan bahwa potensinya sebanding dalam studi PK dan PD, posologi produk pembanding digunakan dalam uji klinik.

Efikasi yang setara antara produk biosimilar dengan produk originator harus ditunjukkan dalam uji klinik yang langsung (*head-to-head*) pada populasi studi yang sesuai (sensitif), dengan desain ekivalensi atau non-inferioritas, acak, tersamar ganda atau paling tidak penilainya tersamar, dan dengan *power* yang cukup. Populasi studi yang sesuai adalah yang sensitif untuk menunjukkan perbedaan. Misalnya, untuk hormon pertumbuhan (GH), populasi yang sesuai adalah anak dengan defisiensi GH, dan bukan anak pendek (*short stature*) tanpa defisiensi GH. Juga pasien dewasa dengan defisiensi GH kurang sensitif karena *endpoint* yang diukur pada pasien dewasa (komposisi tubuh) kurang sensitif dibandingkan dengan yang diukur pada anak (tinggi badan).

Desain ekivalensi maupun non-inferioritas mengasumsikan bahwa tidak ada perbedaan antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Kedua desain tersebut juga mempunyai *power* yang tinggi (90% atau lebih).

Desain ekivalensi mempunyai batas atas dan bawah, sedangkan desain non-inferioritas hanya mempunyai batas bawah, sehingga desain ekivalensi memerlukan jumlah sampel yang lebih besar dibandingkan desain non-inferioritas. Selain itu, juga harus diperhitungkan jumlah

pasien yang *dropout*. Batas ekivalensi/non-inferioritas harus ditetapkan terlebih dahulu dan merupakan perbedaan terbesar dalam efikasi yang tidak mempunyai makna klinik. Secara umum, desain ekivalensi lebih disukai dari pada desain non-inferioritas, karena produk biosimilar yang ekivalen dengan produk pembandingnya berarti produk biosimilar tersebut secara klinik tidak kurang atau tidak lebih efektif dibandingkan produk pembandingnya jika digunakan pada dosis yang sama. Untuk produk biosimilar yang mempunyai batas keamanan yang luas, uji non-inferioritas juga dapat diterima. Akan tetapi, efikasi yang noninferior (hanya ada batas bawah) tidak mengeluarkan kemungkinan efikasi yang superior (karena tidak ada batas atas) dibandingkan dengan produk pembandingnya, sehingga jika relevan secara klinik, berarti benar-benar superior. Jika semua data komparatif yang dihasilkan sebelum uji klinik (sifat-sifat fisikokimia, potensi dan profil PK/PD) menunjukkan kesetaraan antara produk biosimilar dengan produk pembandingnya, maka sangat kecil kemungkinannya akan diperoleh hasil efikasi yang superior.

Desain ekivalensi maupun non-inferioritas, jika hasilnya menunjukkan perbedaan yang bermakna secara klinik, maka produk baru tersebut bukan produk biosimilar dan harus dikembangkan sebagai obat baru.

Suatu keuntungan besar yang hanya ada pada desain ekivalensi dan tidak ada pada desain non-inferioritas adalah kemungkinan ekstrapolasi efikasi ke indikasi lain dari produk pembanding tanpa harus dilakukan uji klinik yang khusus untuk indikasi tersebut.

5. Keamanan

Data keamanan suatu produk biosimilar sebelum mendapat izin edar harus diperoleh dari jumlah pasien yang memadai. Tidak setiap uji klinik efikasi dikatakan cukup untuk *database* keamanan, kecuali uji klinik tersebut dilakukan dalam jangka panjang dan dengan jumlah sampel yang besar.

Perbandingan dengan produk pembanding harus mencakup jenis, frekuensi dan keparahan kejadian/reaksi yang tidak diinginkan. Dalam hal kesetaraan efikasi sudah ditunjukkan dengan studi-studi PK/PD tetapi data keamanan yang relevan pada populasi target belum dapat disimpulkan, maka data keamanan pada populasi target masih diperlukan. Misalnya, untuk 2 insulin yang larut, studi *euglycaemic clamp* saat ini dianggap sebagai metode yang paling sensitif untuk

mendeteksi perbedaan dalam aspek efikasi. Namun perlu diingat bahwa imunogenisitas dan toleransi lokal dari produk biosimilar yang diberikan secara subkutan tidak dapat dinilai dari uji demikian sehingga harus dievaluasi pada populasi target.

Data keamanan harus komparatif. Perbandingan dengan kelompok kontrol eksternal biasanya dipengaruhi oleh perbedaan dalam populasi pasien yang diteliti, terapi yang diberikan secara bersamaan, periode observasi dan/atau pelaporan.

Data keamanan yang diperoleh dari uji klinik diharapkan terutama untuk mendeteksi kejadian/reaksi tidak diinginkan yang sering timbul dan terjadi dalam jangka pendek. Data demikian biasanya dinyatakan cukup sebelum mendapatkan izin edar, tetapi pemantauan ketat lebih lanjut dari keamanan klinik produk biosimilar diperlukan dalam fase pasca pemasaran (lihat bagian D.).

6. Imunogenisitas

Imunogenisitas produk biologi harus selalu diteliti sebelum mendapat persetujuan izin edar. Bahkan jika efikasi dan keamanan dari suatu produk biosimilar dan produk pembanding telah ditunjukkan setara, mungkin imunogenisitasnya masih berbeda. Respons imun terhadap suatu produk biologi dipengaruhi oleh banyak faktor seperti sifat alami bahan obat, cemaran yang berasal dari produk dan proses, eksipien dan stabilitas produk, cara pemberian, regimen dosis, dan faktor terkait pasien, penyakit dan/atau terapi. Akibat dari imunogenisitas yang tidak diinginkan dapat sangat bervariasi, mulai dari tidak relevan secara klinik hingga serius dan mengancam jiwa. Meskipun antibodi yang menetralkan langsung mengubah efek farmakodinamik suatu produk (yaitu dengan langsung memblok situs aktif dari protein yang bersangkutan), antibodi yang mengikat produk biosimilar dapat memengaruhi farmakokinetik sehingga juga memengaruhi farmakodinamik. Dengan demikian, perubahan efek dari produk akibat pembentukan antibodi anti-produk mungkin merupakan gabungan efek farmakokinetik, farmakodinamik dan keamanan.

Imunogenisitas suatu produk biologi harus selalu diteliti pada manusia karena data hewan biasanya tidak dapat memprediksi respon imun pada manusia. Frekuensi dan jenis antibodi yang ditimbulkan maupun konsekuensi klinik yang mungkin timbul dari respons imun harus dibandingkan antara produk biosimilar dan produk pembanding. Perbandingan dengan kelompok kontrol eksternal dianggap tidak tepat

karena hal ini biasanya dipengaruhi oleh perbedaan populasi pasien yang diteliti, periode pengamatan, waktu *sampling*, metode analisis yang digunakan, dan interpretasi hasilnya.

Umumnya, jumlah data imunogenisitas yang diperoleh dari uji efikasi komparatif (yaitu uji klinik dengan *power* yang cukup untuk *endpoint* efikasi primernya) akan memungkinkan deteksi peningkatan imunogenisitas yang besar dari produk biosimilar dibandingkan dengan produk pembanding dan hal tersebut akan cukup untuk persyaratan pengajuan izin edar. Dalam hal pembentukan antibodi yang bermakna secara klinis atau bahkan serius telah ditemukan pada produk pembanding atau produk lain dalam kelas yang sama (*substance class*), tetapi terlalu jarang untuk dapat dideteksi sebelum produk diedarkan (misalnya antibodi anti-epoetin yang menyebabkan aplasia sel darah merah), maka diperlukan suatu rencana manajemen risiko (RMP) yang khusus bagi produk biosimilar untuk menilai risiko spesifik ini pasca pemasaran (lihat bagian D).

Jika produsen berniat untuk mengekstrapolasi data efikasi dan keamanan ke indikasi lain yang disetujui dari produk pembanding (lihat bagian III.C.7), harus dipastikan bahwa imunogenisitas diteliti pada populasi pasien yang mempunyai risiko tertinggi dalam timbulnya respon imun dan kejadian tidak diinginkan (KTD) yang berhubungan dengan respons imun.

Produsen perlu menjustifikasi strategi pengujian antibodi termasuk seleksi, penilaian, dan karakterisasi metode penetapan antibodi; waktu pengambilan sampel yang tepat, termasuk waktu awal. Faktor yang juga harus dipertimbangkan adalah volume sampel dan pengolahan/penyimpanan sampel serta pemilihan metode statistik untuk analisis data. Metode penetapan antibodi perlu divalidasi untuk tujuan yang diinginkan. Metode penetapan untuk skrining dengan sensitivitas yang cukup harus digunakan untuk deteksi antibodi. Metode penetapan netralisasi juga harus tersedia untuk karakterisasi antibodi lebih lanjut, jika ada. Kemungkinan adanya pengaruh dari antigen yang beredar pada metode penetapan antibodi harus diperhitungkan. Antibodi yang terdeteksi perlu dikarakterisasi lebih lanjut dan implikasi klinik potensialnya terkait keamanan, efikasi, dan farmakokinetiknya perlu dievaluasi. Sebagai contoh, isotipe antibodi harus ditentukan apabila dapat memprediksi keamanan (misalnya timbulnya antibodi IgE berkorelasi dengan terjadinya respons alergi dan anafilaksis). Jika insidens terbentuknya antibodi lebih tinggi dengan penggunaan produk biosimilar dibandingkan produk pembandingnya, maka harus diteliti dan dilaporkan faktor penyebabnya. Respon imun dapat saja memengaruhi

secara serius protein endogen dan fungsi biologisnya yang unik. Oleh karena itu, faktor ini harus dipertimbangkan.

Periode pengamatan yang dibutuhkan untuk pengujian imunogenisitas tergantung pada lama terapi yang diinginkan dan waktu yang diharapkan untuk terbentuknya antibodi. Hal ini harus dinyatakan dan dijelaskan alasannya oleh produsen. Dalam hal pemberian kronik, data satu tahun umumnya cukup memadai untuk memperoleh izin edar dalam menilai insidens terbentuknya antibodi dan implikasi klinik yang mungkin terjadi. Untuk produk yang mengandung somatotropin, terbentuknya antibodi biasanya terjadi dalam 6-9 bulan pertama pengobatan tetapi efeknya terhadap pertumbuhan hanya akan terlihat setelah itu. Periode pengamatan pra-pemasaran yang lebih pendek mungkin cukup, misalnya untuk insulin. Pada keadaan ini, pasien yang paling rentan akan membentuk antibodi dalam 6 bulan pertama pengobatan dan konsekuensi kliniknya (jika ada) biasanya akan teramati pada periode yang sama dengan waktu pembentukan antibodi. Jika dianggap relevan secara klinik, perkembangan titer antibodi, kesesuaiannya dengan waktu, potensi perubahan dalam karakter respons antibodi dan kemungkinan implikasi kliniknya harus dinilai sebelum dan sesudah pemasaran.

Karena data imunogenisitas pra-pemasaran seringkali terbatas, karakterisasi lebih lanjut dari profil imunogenisitas mungkin diperlukan pasca-pemasaran. Ini khususnya dilakukan jika KTD serius terkait antibodi yang jarang timbul tidak terdeteksi pada tahap pra-pemasaran.

7. Ekstrapolasi data efikasi dan keamanan ke indikasi klinik lain

Jika efikasi dan keamanan untuk indikasi klinik tertentu telah ditunjukkan setara antara produk biosimilar dan produk pembandingnya, maka ekstrapolasi data tersebut ke indikasi lain dari produk pembanding (tidak diteliti dalam studi klinik independen menggunakan produk biosimilar) dimungkinkan jika semua kondisi berikut dipenuhi:

- Produk biosimilar telah menggunakan model uji klinik yang sensitif untuk mendeteksi potensi perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding, namun tidak ditemukan perbedaan;
- Mekanisme kerja untuk indikasi klinik yang dimaksud dan/atau reseptor yang terlibat adalah sama, misalnya epoetin menstimulasi pembentukan eritrosit pada kondisi yang berbeda (yang berhubungan dengan anemia atau untuk tujuan donor darah otolog). Jika

mekanisme kerjanya berbeda atau tidak diketahui, maka dibutuhkan alasan ilmiah yang kuat dan data klinik tambahan (misalnya "*PD fingerprint*");

- Keamanan dan imunogenisitas produk biosimilar telah diketahui secara memadai dan tidak ada isu keamanan tambahan/unik diharapkan akan timbul pada indikasi yang diekstrapolasi. Misalnya data imunogenisitas pada pasien immunosupresi tidak boleh diekstrapolasi ke indikasi pada subyek sehat atau pasien dengan penyakit autoimun, sedangkan hal sebaliknya dibenarkan;
- Jika uji efikasi menggunakan desain studi non-inferioritas dan menunjukkan efikasi dan keamanan produk biosimilar yang dapat diterima dibandingkan dengan produk pembandingnya, pendaftar harus memberikan argumen yang meyakinkan bahwa temuan ini dapat diterapkan pada indikasi yang diekstrapolasi. Misalnya jika uji non-inferioritas untuk indikasi yang diajukan menggunakan dosis rendah, maka hal ini tidak dapat diekstrapolasi untuk indikasi lain yang memerlukan dosis lebih tinggi.

D. Farmakovigilans

Reaksi merugikan yang jarang terjadi tidak mungkin dijumpai pada populasi uji klinik produk biosimilar. Oleh karena itu, diperlukan pemantauan lebih lanjut dan ketat terhadap keamanan klinik produk biosimilar untuk semua indikasi yang disetujui dalam upaya menilai manfaat-risiko yang berkelanjutan dalam fase pasca-pemasaran.

Produsen harus menyerahkan spesifikasi keamanan dan rencana farmakovigilans pada saat pengajuan ijin edar. Prinsip-prinsip perencanaan farmakovigilans dapat ditemukan dalam pedoman yang relevan seperti ICH E2E. Spesifikasi keamanan harus menggambarkan isu keamanan potensial atau yang penting diidentifikasi untuk produk pembanding, kelas zat aktif dan/atau setiap hal yang spesifik untuk produk biosimilar tersebut. Rencana farmakovigilans harus menggambarkan kegiatan dan metode pasca-pemasaran yang terencana berdasarkan spesifikasi keamanan. Dalam beberapa kasus dibutuhkan tindakan untuk meminimalkan risiko, misalnya memberikan pendidikan untuk pasien dan/atau dokter yang merawat.

Setiap upaya pemantauan untuk menilai keamanan produk pembanding atau kelas produknya harus dicantumkan dalam rencana farmakovigilans produk biosimilar tersebut. Terkait risiko tambahan yang teridentifikasi selama pengkajian, maka pemegang ijin edar wajib melakukan pemantauan keamanan

lebih lanjut dan dilakukan secara khusus (misalnya peningkatan imunogenisitas yang mungkin timbul dari perbedaan dalam profil glikosilasi).

Laporan keamanan pasca-pemasaran harus memuat semua informasi tentang tolerabilitas produk yang disetujui oleh Badan POM. Informasi keamanan harus dievaluasi secara ilmiah dan harus mencakup evaluasi terhadap frekuensi dan kausalitas efek yang tidak diinginkan.

Saat mendapat izin edar, produsen harus memastikan telah memiliki sistem farmakovigilans sesuai yang ditetapkan oleh Badan POM (Peraturan Kepala Badan POM Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 Tahun 2011 tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi dan peraturan lain yang terkait).

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

ROY A. SPARRINGA