

Masukan dapat kami terima selambat-lambatnya tanggal 13 November 2019 melalui email standardterapeutik@yahoo.com dan subditskko@gmail.com

RANCANGAN TANGGAL 28 OKTOBER 2019
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk menjamin Obat Berbasis Sel Manusia telah memenuhi aspek khasiat, keamanan dan mutu, perlu menetapkan pedoman sebagai panduan dalam melaksanakan tata cara penilaian Obat Berbasis Sel Manusia;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia;
- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. 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 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat;
3. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 Tahun 2011 tentang

- Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi;
4. 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);
 5. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1987);
 6. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan POM Nomor 15 Tahun 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2019 Nomor 825);
 7. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 32 Tahun 2018 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Sel Punca dan/atau Sel (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 993); dan
 8. Peraturan Badan POM No 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 1600).

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan 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. Obat Berbasis Sel Manusia adalah obat yang berasal dari sel somatik dan/atau produk rekayasa jaringan manusia.
3. Pendaftar adalah Industri Farmasi yang telah mendapatkan izin Industri Farmasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
4. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berdasarkan surat penunjukan dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh Pendaftar.
5. Organisasi Riset adalah seseorang atau suatu organisasi (komersial atau lainnya) yang melakukan pengembangan Obat Berbasis Sel Manusia.

Pasal 2

- (1) Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia merupakan panduan bagi:
 - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian Obat Berbasis Sel Manusia;
 - b. Pendaftar dalam memenuhi persyaratan pendaftaran Obat Berbasis Sel Manusia; dan
 - c. Organisasi Riset dalam melakukan pengembangan Obat Berbasis Sel Manusia.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dalam rangka registrasi Obat.
- (3) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) memuat persyaratan teknis yang terdiri atas:
 - a. Analisis Risiko;
 - b. Pengembangan Nonklinik;
 - c. Pengembangan Klinik;
 - d. Aspek Mutu dan Proses Pembuatan; dan
 - e. Farmakovigilans dan Rencana Manajemen Risiko.
- (4) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (3) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

Pelaksanaan Pedoman ini harus memperhatikan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. Kriteria dan tata laksana registrasi obat;
- b. Penilaian obat pengembangan baru; dan/atau
- c. Tata laksana persetujuan uji klinik.

Pasal 4

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2019 NOMOR

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR TAHUN
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN OBAT
BERBASIS SEL MANUSIA

PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Pesatnya perkembangan teknologi di bidang biologi, bioteknologi dan kedokteran telah mendorong pengembangan dan inovasi obat baru, termasuk obat berbasis sel manusia. Obat tersebut mempunyai potensi yang tinggi untuk terapi berbagai penyakit yang pengobatannya belum terpenuhi (*unmet medical need*).

Saat ini terdapat beragam obat berbasis sel manusia berdasarkan sumber dan tipe sel, serta kompleksitas produk. Terapi dengan obat berbasis sel tersebut umumnya menggunakan sel somatik. Terapi sel somatik adalah pemberian sel hidup dewasa yang telah dimanipulasi atau diproses secara *ex vivo*. Sel somatik tersebut diperoleh secara autologus atau alogenik. Pembuatan produk terapi sel somatik meliputi pembiakan secara *ex vivo*, perbanyakan, seleksi, atau perlakuan farmakologi terhadap sel atau perubahan lain terhadap karakteristik biologisnya.

Contoh terapi sel somatik adalah implantasi sel sebagai sumber molekul yang diproduksi dalam tubuh manusia, seperti enzim, sitokin, atau faktor koagulasi; infus sel limfoid teraktivasi seperti *lymphokine activated killer cells* dan *tumor-infiltrating lymphocytes*; serta implantasi populasi sel yang dimanipulasi, seperti hepatosit, mioblas, atau sel islet pankreatik, yang ditujukan untuk menjalankan fungsi biologis yang kompleks.

Sel untuk tujuan terapi dapat diberikan dengan berbagai cara. Sebagai contoh, sel tersebut dapat diberikan melalui infus, disuntikkan ke berbagai tempat atau diimplantasi dalam bentuk agregat atau bersamaan dengan pendukung berbentuk padat atau bahan terenkapsulasi. Matriks,

serat, butiran, atau bahan lain yang digunakan bersama sel dapat dikategorikan sebagai zat tambahan, komponen aktif tambahan, atau alat kesehatan. Karena kompleksitas interaksi antara sel dan konstituen lain, penggunaan komponen tambahan harus dipertimbangkan sebagai bagian dari produk jadi pada saat evaluasi.

Salah satu komponen seluler dalam terapi sel adalah sel punca. Sel tersebut memiliki dua kemampuan, yaitu memperbarui diri (menghasilkan anak sel yang tidak berdiferensiasi) dan kemampuan berdiferensiasi sehingga memiliki potensi sebagai sumber terapi sel untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti penyakit degeneratif, kanker, gangguan metabolisme, inflamasi, serta untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan yang rusak maupun hilang.

Berbagai jenis sel punca dapat diisolasi dari berbagai macam jaringan tubuh manusia, diperbanyak dan/atau didiferensiasi secara *in vitro*, untuk selanjutnya dapat diberikan pada pasien. Sel punca dapat digunakan dengan atau tanpa kombinasi dengan biomolekul, bahan kimia lain atau alat kesehatan.

Sel punca terdiri dari beberapa jenis, yaitu:

1. Sel punca embrionik yang berasal dari blastosis.

Sel punca embrionik memiliki sifat pluripoten dan mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel manusia. Sel punca embrionik dapat dikarakterisasi berdasarkan jenis penanda, misalnya penanda sel permukaan atau penanda gen untuk pluripotensi.

2. Sel punca dewasa atau somatik meliputi:

a. Sel punca hematopoetik

Sel punca hematopoetik adalah sel punca spesifik jaringan. Sel tersebut dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis hematopoetik, mieloid dan limfoid, baik di sumsum tulang atau timus. Sel punca ini juga dapat ditemukan pada plasenta dan darah tali pusat pada saat kelahiran dalam jumlah yang sama dengan jumlah pada sumsum tulang orang dewasa. Pada tubuh orang dewasa, sel punca hematopoetik terdapat pada sumsum tulang merah dan pada sirkulasi pembuluh darah tepi dengan jumlah yang rendah.

b. Sel punca mesenkimal/stromal

Sel punca mesenkimal/stromal terutama berasal dari sel stroma sumsum tulang atau jaringan adiposa. Sel punca tersebut

diisolasi dari berbagai macam jaringan, seperti retina, hati, epitel lambung, tendon, membran sinovial, plasenta, tali pusat dan darah. Sel punca mesenkimal/stromal ditentukan berdasarkan sifat melekat pada *plastic*, ekspresi antigen permukaan yang spesifik dan potensi diferensiasi multipoten. Sel tersebut juga dapat berdiferensiasi menjadi sel mesenkimal yang utamanya menjadi sel adiposa, sel tulang, dan sel tulang rawan.

- c. Sel progenitor yang spesifik dari jaringan dengan kemampuan diferensiasi yang lebih ketat yang bertanggung jawab terhadap pembaruan dan penggantian jaringan normal seperti neuron, usus, paru-paru, dan otot. Sel punca spesifik jaringan memiliki kelemahan dalam hal kemampuan untuk berdiferensiasi dan pada umumnya menghasilkan satu jenis sel atau beberapa jenis sel yang spesifik untuk jaringan tersebut (misalnya tenosit, miosit, astrosit).

Selain jenis sel punca di atas, terdapat *induced pluripotent stem cells* (iPSCs) yang dihasilkan secara buatan. iPSC merupakan sel terdiferensiasi yang diprogram ulang sehingga dapat memperoleh kemampuan pembaruan maupun diferensiasi seperti sel punca embrionik. Sel tersebut mengalami pemrograman ulang dari sel somatik dewasa, seperti fibroblas. Sel tersebut memiliki kemampuan pembaruan diri, pluripoten dan dapat membentuk teratoma. Kemampuan diferensiasi iPSCs bergantung pada tipe sel dan umur sel yang mengalami pemrograman ulang.

Saat ini obat berbasis sel manusia mulai dikembangkan di banyak negara termasuk Indonesia. Obat ini berpotensi untuk diproduksi dan digunakan secara massal. Oleh karena itu, diperlukan ketentuan dan regulasi khusus terkait penilaian obat berbasis sel manusia dalam rangka memperoleh izin edar untuk memberikan jaminan khasiat, keamanan, dan mutu.

Pedoman ini disusun untuk memberikan panduan kepada industri atau lembaga penelitian dan Badan POM dalam rangka pemberian izin edar obat berbasis sel manusia. Pedoman ini akan terus dikembangkan untuk mengakomodasi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

B. TUJUAN

1. Memberikan panduan tentang persyaratan pendaftaran obat berbasis sel manusia di Indonesia.
2. Memberikan panduan evaluasi obat berbasis sel manusia.

C. RUANG LINGKUP

Pedoman ini mencakup panduan mulai dari pengembangan, proses pembuatan termasuk kontrol mutu, serta pengembangan nonklinik dan klinik obat berbasis sel manusia untuk memperoleh izin edar. Pedoman ini tidak mencakup penilaian produk sel punca autologus dan embrionik.

BAB II

PERSYARATAN TEKNIS

A. ANALISIS RISIKO

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

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

Secara khusus, hasil analisis risiko digunakan untuk:

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

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

1. sumber (autologus – alogenik);
2. kemampuan untuk proliferasi dan diferensiasi;
3. kemampuan untuk menimbulkan respons imun (sebagai target atau efektor);

4. tingkat manipulasi sel (ekspansi *in vitro/ex vivo*/aktivasi/diferensiasi/manipulasi genetik/*cryo-conservation*);
5. teknik pemberian (misalnya perfusi *ex vivo*, bedah lokal atau sistemik);
6. durasi paparan atau kultur (pendek hingga permanen) atau masa hidup sel;
7. produk kombinasi (sel dan molekul bioaktif atau material terstruktur); dan
8. ketersediaan data klinis atau pengalaman dengan produk yang sejenis.

B. ASPEK MUTU DAN PROSES PEMBUATAN

Bagian ini menjelaskan kegiatan yang dilakukan produsen setelah memperoleh sel dan jaringan. Produksi obat berbasis sel harus sejalan dengan prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), sebagaimana diatur dalam pedoman CPOB yang berlaku.

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

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

1. Bahan Awal dan Bahan Baku

Proses pembuatan obat berbasis sel secara umum tidak mencakup sterilisasi akhir, tahap purifikasi, penghilangan virus dan atau tahap inaktivasi. Karena itu persyaratan dan kriteria keberterimaan yang ketat untuk semua sumber bahan dari manusia

atau hewan harus ditetapkan secara memadai sesuai tujuan penggunaannya.

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

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

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

a. Sel

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

- 1) Isolat sel primer tunggal yang digunakan langsung untuk obat berbasis sel manusia.
- 2) Sel primer yang dikultur untuk beberapa pasase sebelum digunakan untuk obat berbasis sel.
- 3) Sel dari sistem bank sel yang terdiri atas bank sel induk dan bank sel kerja.

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

1) Sel primer

Persyaratan spesifik donasi, pengadaan dan pengujian harus memenuhi ketentuan yang berlaku. Prosedur dan

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

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

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

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

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

2) Sistem bank untuk sel lestari

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

b. Bahan lain, reagen dan bahan tambahan

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

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

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

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

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

Informasi berikut harus ditambahkan untuk bahan bersumber hewan atau manusia:

1) Bahan bersumber manusia

Bahan bersumber manusia (misalnya albumin, immunoglobulin) harus dievaluasi kesesuaiannya dengan cara yang sama seperti yang direkomendasikan untuk produk plasma sesuai pedoman yang berlaku secara

nasional dan/atau internasional. Penggunaan alternatif bahan sintetik harus dievaluasi. Bila serum diperlukan dalam media pembiakan, bila memungkinkan, disarankan menggunakan serum yang diisolasi dari donor yang sama dengan donor sel.

2) Bahan bersumber hewan

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

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

3) Pertimbangan khusus

Rekomendasi khusus untuk bahan awal produk terapi gen berbasis sel

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

Rekomendasi khusus untuk komponen matriks/alat/perancah produk kombinasi

Obat berbasis sel dapat dikombinasikan dengan komponen struktur yang secara terpisah berupa alat kesehatan atau alat kesehatan aktif yang dapat diimplantasi.

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

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

2. Proses Pembuatan

Proses pembuatan obat berbasis sel harus dirancang secara hati-hati dan divalidasi untuk memastikan konsistensi produk. Persyaratan harus dijelaskan dan dijustifikasi.

Penjelasan rinci tentang pembuatan zat aktif dan produk jadi harus ada. Jenis manipulasi yang diperlukan untuk memproses sel dan fungsi fisiologis sel harus diuraikan. Diagram alur seluruh proses mulai dari cairan biologi/jaringan/organ atau dari bank sel harus dibuat; tahapan kritis dan produk antara (misalnya betas sel antara), serta parameter operasi, pengawasan-selama-proses dan kriteria keberterimaan harus dapat ditunjukkan. Produksi obat kombinasi yang terdiri dari sel-sel dan matriks/alat/perancah memerlukan pertimbangan tambahan terkait interaksi sel-matriks/perancah dan masalah mutu yang mungkin muncul akibat interaksi tersebut. Perhatian lebih perlu diberikan untuk bahan *biodegradable* yang

memiliki potensi menyebabkan perubahan lingkungan (misalnya peningkatan pH) terhadap sel selama pembuatan atau setelah pemberian pada pasien.

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

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

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

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

Perbanyak dan diferensiasi *ex vivo* populasi sel punca dianggap sebagai manipulasi yang substansial. Sel punca yang diperbanyak umumnya diberikan kepada pasien dalam bentuk yang terdiferensiasi. Namun, sel punca multipoten dapat diberikan dalam bentuk yang belum terdiferensiasi dan mampu membelah diri setelah perbanyak sel dan mempunyai *lineage commitment*. Dalam kasus tersebut, diperlukan pengujian tambahan selama pengembangan produk untuk

mengetahui potensi pembentukan tumor. Pengujian yang tepat harus dilakukan untuk meminimalkan risiko transformasi dan pembentukan tumor, khususnya ketika menggunakan sel punca iPSC.

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

a. Prosedur Penyiapan Sel

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

Penanganan yang tidak sesuai dan pengolahan yang tidak tepat pada sel/jaringan harus dihindari karena dapat merusak atau menghancurkan integritas dan/atau fungsi sel dan dapat menyebabkan kegagalan terapi. Pengawasan secara mikrobiologis merupakan aspek penting pada pengawasan proses dan evaluasi mutu semua penyiapan sel. Pemantauan pembiakan sel secara *in vitro* pada tahap produksi tertentu harus dilakukan jika memungkinkan. Kultur harus diuji terhadap kontaminasi semua mikroba sesuai dengan prosedur pembiakan dan karakteristik pertumbuhan sel.

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

1) Disosiasi organ/jaringan

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

2) Isolasi populasi sel yang diinginkan

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

3) Kultur sel

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

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

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

4) Modifikasi sel

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

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

Jika sel ditumbuhkan secara langsung di dalam atau pada matriks/alat/perancah, mutu obat berbasis sel manusia dalam bentuk kombinasi tergantung terutama pada proses pembuatan yang dikontrol dengan baik. Untuk produk tersebut, proses kultivasi sel harus divalidasi secara menyeluruh dan pengaruh alat terhadap pertumbuhan, fungsi, dan integritas sel harus diperhitungkan. Pengaruh sel terhadap alat (misalnya pada tingkat degradasi) juga

harus dipertimbangkan (lihat juga bagian Pengembangan Farmasetik).

b. Pengawasan-Selama-Proses

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

c. Deskripsi Bets

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

d. Sistem Kemasan

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

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

3. Karakterisasi

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

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

Fungsi biologi obat berbasis sel yang diharapkan mencakup interaksi yang kompleks mulai dari aksi/kerja biokimia, metabolik atau imunologis sampai penggantian struktur jaringan atau organ yang rusak. Oleh karena itu, persyaratan karakterisasi lengkap fungsi biologi zat aktif sangat ketat. Molekul tertentu yang berperan terhadap mekanisme kerja spesifik obat berbasis sel seringkali sulit ditentukan, karena mekanisme kerjanya tergantung pada fungsi beberapa komponen seluler yang bekerja seperti jaringan secara utuh. Dalam hal mempertimbangkan karakterisasi lebih lanjut, perlu diperhitungkan: i) sel autologus vs. sel alogenis, ii) manipulasi *in vitro* secara ekstensif atau minimum, iii) aktif atau netral secara imunologi, iv) kemampuan proliferasi sel, v) organisasi seperti-sel atau seperti-jaringan dan interaksi dinamis antar sel dan dengan komponen struktural, vi) tujuan penggunaan.

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

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

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

a. Identitas

Komponen seluler

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

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

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

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

Beberapa penanda seluler yang mengindikasikan jenis sel punca, pluripotensi, *lineage commitment*, diferensiasi terminal dan/atau uji fungsi dapat digunakan untuk menetapkan identitas. Penanda identitas sel atau kombinasinya harus spesifik untuk populasi sel yang dimaksud dan harus didasarkan pada pemahaman mengenai mekanisme kerja obat secara biologis atau molekuler. Idealnya kombinasi penanda yang digunakan dapat membedakan tipe dan status diferensiasi sel. Penggunaan penanda berbasis mRNA dapat digunakan jika tersedia validasi mengenai korelasi antara penanda protein dan mRNA.

Komponen nonseluler zat aktif

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

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

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

Produk Kombinasi

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

b. Kemurnian Sel

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

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

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

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

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

Spesifikasi kemurnian ditetapkan berdasarkan studi karakterisasi saat pengembangan produk. Kemurnian tidak selalu menggambarkan homogenitas. Sebagai contoh, sel punca mungkin tidak mengalami pemisahan/pengayaan sel karena terbatasnya penanda permukaan sel yang selektif. Namun, persyaratan minimum yang utama harus dipenuhi adalah konsistensi produk. Strategi yang komprehensif diperlukan untuk mencapai tujuan ini, termasuk pemilihan dan persiapan bahan awal serta pengembangan dan pemilihan pengujian untuk pengawasan-selama-proses dan pelulusan.

c. Cemaran

Cemaran terkait produk atau proses

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

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

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

Agens adventitious

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

d. Potensi

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

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

Pada dasarnya, ada dua jenis uji potensi, yaitu: 1) uji *in vitro* menggunakan sel dan 2) uji *in vivo* menggunakan model hewan. Fungsi sel utama seperti viabilitas, kemampuan memperbarui diri, kematian dan diferensiasi merupakan hal penting untuk mutu, fungsi dan keberlanjutan obat berbasis sel dan perlu dipantau selama produksi dan pada saat pelulusan menggunakan penanda dan teknologi yang sesuai (misalnya profil

ekspresi gen dengan *microarray*, analisis *cytometric immunofluorescent*, kloning sel, PCR dan lainnya). Uji *in vivo* untuk potensi juga berguna terutama jika model hewan percobaan tersedia.

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

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

Contoh aktivitas/potensi biologis meliputi:

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

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

Perbaikan jaringan dan Regenerasi

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

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

Aktivitas metabolisme atau farmakologi

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

Jika fungsi biologi obat berbasis sel utamanya terkait kemampuan sel mensekresi molekul tertentu misalnya untuk memperbaiki gangguan metabolisme, mendukung pertumbuhan, mensekresi metabolit, maka uji potensinya harus mampu mendeteksi molekul aktif yang diproduksi dan aktivitas biologi yang diharapkan. Hal ini dapat dilakukan menggunakan metode analisis konvensional kualitatif dan kuantitatif yang dapat

dipercaya (analisis protein, identifikasi asam nukleat, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), dan lain-lain). Molekul yang sama juga dapat ditentukan fungsinya pada sistem model hewan dengan mengasumsikan bahwa zat aktif disekresikan oleh obat berbasis sel ke dalam cairan biologis (plasma, jaringan serebrospinal, urin, atau cairan antar sel di jaringan).

Imunoterapi

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

e. Tumorigenisitas

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

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

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

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

4. Pengawasan Mutu

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

a. Kriteria Pelulusan

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

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

- 1) Beberapa uji pelulusan mungkin tidak dapat dilakukan pada kombinasi zat aktif atau produk jadi dengan alasan tertentu.

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

b. Uji Stabilitas

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

- 1) semua bahan antara yang disimpan, jika memungkinkan,
- 2) semua komponen dari obat berbasis sel kombinasi,
- 3) zat aktif,
- 4) produk jadi.

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

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

c. Persyaratan Mutu Khusus Obat Berbasis Sel Mengandung Sel Hasil Modifikasi Genetik

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

d. Persyaratan Mutu Khusus untuk Produk Kombinasi

Spesifikasi komponen struktural produk harus ditetapkan. Cemaran dan produk degradasi komponen struktur (matriks, perancah, alat) harus dideskripsikan dan spesifikasi cemaran terkait harus ditetapkan. Pengujian sifat struktural/mekanik dan aktivitas biologi sesuai kondisi yang diprediksi saat penggunaan dan potensi terjadinya degradasi mungkin sulit dilakukan sebagai bagian dari uji pelulusan. Dengan demikian, diharapkan parameter ini dapat diperoleh melalui pengujian bahan baku dan karakterisasi produk jadi yang sesuai. Pada kondisi sangat terbatas (misalnya untuk produk dengan jumlah sel sedikit), analisis karakteristik struktural/fungsional produk kombinasi dapat menggunakan produk model yang terdiri dari komponen nonselular yang sama dikombinasikan dengan komponen sel dengan karakter yang setara disertai dengan bukti yang memadai.

5. Validasi Proses Pembuatan

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

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

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

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

6. Pengembangan Farmasetik

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

a. Komponen Seluler

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

Integritas komponen selular merupakan parameter paling kritis untuk obat berbasis sel dan harus dinilai dari kemampuan sel untuk bertahan hidup, dan mempertahankan genotip atau fenotip yang diperlukan untuk fungsi yang dimaksud. Namun, deteksi perubahan yang mungkin terjadi pada sifat sel yang dapat memengaruhi fungsi dimaksud, dapat dilakukan dengan analisis antigen permukaan sel, proteomik dan analisis genom fungsional (misalnya *microassay* untuk profil ekspresi gen, *flow cytometry*, dll). Viabilitas sel dapat dengan mudah diuji dalam kultur dengan menerapkan uji yang digunakan secara umum. Untuk produk kombinasi, dimana komponen struktural

merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari zat aktif, uji tersebut mungkin lebih sulit dilakukan. Jika diperlukan, pendekatan lain dapat dilakukan, seperti kombinasi uji lain yang sesuai (misalnya deteksi pH dan O₂/CO₂).

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

b. Komponen Nonseluler

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

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

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

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

digunakan untuk evaluasi keamanan dan kesesuaian saat digunakan dalam obat berbasis sel, jika dijustifikasi.

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

Diferensiasi dan fungsi jaringan sangat tergantung pada lingkungan lokal dan juga pada pemilihan bahan biologi dan molekul biologi pemberi sinyal sel (misalnya faktor pertumbuhan). Oleh karena itu, harus dilakukan studi untuk memverifikasi aspek kritis karakter dan kinerja bahan biologi dan komponen nonselular lain yang digunakan dalam obat berbasis sel, seperti kompatibilitas biologi dan kekuatan mekanik.

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

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

Untuk menetapkan kompatibilitas biologi, sifat respons biologi perlu ditentukan terkait bahan biologi yang diperlukan untuk menstimulasi berasal dari jaringan inang atau komponen

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

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

c. Produk jadi

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

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

7. Ketertelusuran

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

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

8. Komparabilitas

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

Bahan yang digunakan dalam studi klinik harus dikarakterisasi secara memadai agar konsistensi produksi dapat ditunjukkan. Produsen harus mempertimbangkan parameter kritis yang diperoleh

dari karakterisasi produk yang dibuat untuk menetapkan metode analisis untuk studi komparabilitas yang diperlukan pada setiap tahap pengembangan. Untuk produk yang mengalami perubahan, studi komparabilitas produk harus dilakukan dalam kaitannya dengan tests uji klinik yang digunakan. Studi komparabilitas dapat mengacu pada pedoman komparabilitas produk bioteknologi/biologi yang berlaku.

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

C. PENGEMBANGAN NONKLINIK

Pelaksanaan pengujian nonklinik harus mempertimbangkan sifat obat berbasis sel dan risiko pada penggunaan klinis.

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

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

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

Untuk persyaratan studi nonklinik harus mengacu pada Lampiran VIII tentang Dokumen Nonklinik pada Peraturan Kepala Badan POM nomor 24 tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat. Agar dapat mendeteksi kemungkinan terjadinya efek samping, maka penetapan jumlah hewan, jenis kelamin, frekuensi dan durasi pemantauan harus tepat dan sesuai dengan pedoman tersebut.

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

1. Farmakologi

a. Farmakodinamik Primer

Studi nonklinik harus memadai agar dapat menunjukkan pembuktian prinsip dari obat berbasis sel manusia. Berbagai efek utama harus dapat diidentifikasi pada studi nonklinik menggunakan model *in vitro* atau *in vivo* yang sesuai.

Untuk mengidentifikasi reaksi farmakodinamik obat berbasis sel manusia pada inang yang dituju, harus digunakan penanda aktivitas biologi yang sesuai dan terjustifikasi.

Jika tujuan penggunaan dari obat berbasis sel manusia adalah untuk mengembalikan fungsi sel/jaringan yang rusak (regenerasi jaringan), maka uji fungsi harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa fungsi tersebut dapat dikembalikan. Jika tujuan penggunaan adalah untuk imunoterapi adoptif pada pasien kanker, maka efek biologinya harus didukung dengan data yang dapat menjelaskan mekanisme imunologi obat berbasis sel manusia.

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

Studi harus dilakukan dalam rangka menetapkan jumlah obat berbasis sel manusia optimal yang dibutuhkan untuk mencapai efek yang diinginkan.

Untuk produk berbasis sel punca, model hewan yang mencerminkan indikasi terapi, misalnya model penyakit, merupakan hal yang ideal, namun dalam praktiknya ketersediaannya terbatas. Pemilihan model hewan dan spesiesnya harus dapat dijustifikasi secara ilmiah. Pada keadaan tertentu, model hewan kecil mungkin tidak dapat digunakan untuk produk sel yang diimplantasi, untuk evaluasi jangka panjang dalam studi regenerasi dan perbaikan serta keamanan. Pada kasus tersebut, penggunaan model hewan besar lebih sesuai. Model hewan besar diperlukan jika ukuran, sistem fisiologi atau imun hewan tersebut relevan untuk menguji efek klinis tertentu (misalnya regenerasi jaringan).

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

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

Beberapa pertimbangan keamanan pada produk berbasis sel punca harus diperhatikan. Untuk pengujian terkait potensi pembentukan teratoma dan/atau tumor terkait produk sel

punca, hewan model yang secara genetik bersifat imunokompromi atau model hewan seperti manusia (misalnya hewan model dengan sistem imun seperti manusia) lebih sesuai digunakan. Penggunaan immunosupresan dapat mempengaruhi terbentuknya tumor (sifat yang melekat dari immunosupresan), sedangkan pada model hewan immunokompeten sistem imun inang dapat menolak/membunuh produk sel punca yang diberikan sehingga menyebabkan kegagalan dalam penempelan produk dan dapat menyebabkan studi yang hasilnya negatif palsu.

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

b. Farmakologi Sekunder

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

c. Farmakologi Keamanan

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

Untuk pedoman tambahan, lihat Lampiran VIII tentang Dokumen Nonklinik pada Peraturan Kepala Badan POM nomor 24 tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat, jika sesuai.

d. Kinetik, Migrasi dan Persistensi

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

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

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

Untuk obat berbasis sel manusia yang menghasilkan biomolekul aktif secara sistemik, perlu dilakukan pengkajian terhadap distribusi, durasi dan tingkat ekspresi molekul tersebut, serta kesintasan dan stabilitas fungsional sel pada daerah target.

Mengingat keterbatasan metodologi saat ini, informasi yang memadai terkait biodistribusi pada manusia sulit diperoleh. Oleh karena itu, studi biodistribusi nonklinik sel punca menjadi hal yang penting. Desain studi biodistribusi harus memperhatikan banyaknya tahapan proses sel punca, meliputi migrasi, *niche*, penempelan, diferensiasi, dan persistensi. Metode yang sesuai untuk pelacakan sel punca harus diaplikasikan jika tersedia, misalnya penggunaan gen penanda atau pelabelan sel.

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

Pembentukan jaringan ektopik adalah risiko potensial yang berhubungan dengan potensi diferensiasi dan biodistribusi produk berbasis sel punca. Risiko ini akan meningkat secara

potensial setelah penggunaan sel secara sistemik, yang memungkinkan distribusi ke lokasi yang jauh. Selain pembentukan jaringan ektopik, efek lokal nonfisiologis atau efek toksik dapat dimediasi oleh sel yang terdistribusi. Ketika jaringan ektopik terbentuk, jenis dan insidensi, lokasi anatomi dan asal harus dipertimbangkan.

e. Interaksi

Perlu dilakukan pemantauan terhadap interaksi antara sel yang digunakan atau jaringan di sekitarnya dengan komponen struktur nonselular dan molekul bioaktif lainnya, serta integrasi obat berbasis sel manusia dengan jaringan sekitarnya.

2. Toksikologi

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

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

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

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

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

a. Studi Toksisitas Dosis Tunggal dan Berulang

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

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

b. Studi Toleransi Lokal

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

c. Studi Toksisitas Lain

Risiko terjadinya induksi tumorigenesis akibat transformasi neoplastik sel inang dan sel dari obat berbasis sel manusia harus diperhatikan secara kasus per kasus. Studi karsinogenesis konvensional mungkin tidak dapat diterapkan. Studi tumorigenesis sebaiknya dilakukan pada kultur sel secara rutin dengan batas tertentu atau melebihi batas tersebut. Jaringan yang mengandung sel yang diaplikasikan atau mengandung produk yang diekspresikan selama studi biodistribusi juga harus dianalisis.

Risiko pembentukan tumor dapat beragam bergantung pada sumber sel, tingkat manipulasi dan lokasi/rute administrasi. Tahapan diferensiasi, pluripotensi atau *lineage commitment* dan

kondisi kultur dari sel yang diharapkan memiliki implikasi yang penting untuk identifikasi risiko potensial (misalnya potensi tumorigenesis).

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

Penyiapan sel punca yang mengalami manipulasi ekstensif *in vitro*, begitu juga untuk iPSCs, sangat penting untuk dievaluasi baik dari segi tumorigenitas maupun stabilitas kromosomnya sebelum penggunaan klinis awal. Pemilihan model yang paling tepat dan peka untuk studi tumorigenitas harus mempertimbangkan karakteristik biologis, kondisi manipulasi *in vitro*, persistensi sel, rute pemberian, dan tujuan penggunaan klinis produk berbasis sel punca. Evaluasi tumorigenitas dapat diintegrasikan dengan studi toksisitas kronik. Ketika sel pluripoten residual diberikan pada pasien, data yang dikumpulkan pada studi nonklinis harus diintegrasikan. Selain itu, perlu disusun strategi klinis untuk meminimalkan risiko pembentukan tumor dan mencegah keganasan.

Studi genotoksisitas tidak diperlukan pada obat berbasis sel manusia, kecuali jika sifat produk yang diekspresikan mengindikasikan terjadinya interaksi langsung dengan DNA atau material kromosom lainnya.

Kebutuhan untuk melakukan studi pada sistem reproduksi bergantung pada jenis obat berbasis sel manusia dan harus dipertimbangkan secara kasus per kasus.

D. PENGEMBANGAN KLINIK

1. Aspek umum

Secara umum, jika obat berbasis sel manusia memasuki fase pengembangan klinik, persyaratan yang diperlukan sama seperti obat

yang lain. Rencana pengembangan klinik harus mencakup studi farmakokinetik, farmakodinamik, penetapan mekanisme kerja, penentuan dosis dan studi klinik secara acak yang sesuai dengan pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia.

Mengingat obat berbasis sel manusia memiliki karakteristik biologis yang spesifik, pendekatan alternatif studi klinik fase I sampai fase III mungkin diperlukan dan dapat diterima dengan justifikasi untuk pengembangan klinik. Studi nonklinik yang relevan, penggunaan klinik sebelumnya pada suatu kondisi patologis, dan studi klinik awal dapat diterapkan untuk menunjukkan *proof of principle* dan pemilihan parameter endpoint klinik yang bermakna untuk evaluasi efikasi dan keamanan.

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

1. Farmakodinamik

Walaupun mekanisme kerja belum diketahui secara rinci, efek utama obat berbasis sel manusia harus sudah diketahui. Uji efektifitas obat berbasis sel manusia harus dilakukan bila produk tersebut mempunyai indikasi untuk memperbaiki fungsi atau mengatasi kerusakan sel/jaringan. Jika tujuan dari penggunaan obat berbasis sel manusia adalah untuk mengembalikan atau mengganti sel/jaringan (yang diharapkan dapat berfungsi untuk jangka panjang), maka hasil pengujian struktur/ histologis dapat digunakan sebagai penanda farmakodinamika. Penanda farmakodinamika yang sesuai, seperti yang diperoleh secara mikroskopik, histologis, teknik pencitraan atau aktivitas enzimatik, dapat digunakan.

Pada obat berbasis sel punca, penanda yang dipilih harus memungkinkan delineasi status diferensiasi saat pemberian produk tersebut pada pasien serta memfasilitasi pemantauan *in vitro* setelah diberikan.

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

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

Bila obat berbasis sel manusia mengandung komponen nonselular, kombinasi keduanya harus dinilai secara klinis untuk mengetahui kompatibilitas, laju degradasi dan fungsi.

2. Farmakokinetik

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

Jika obat berbasis sel manusia dipertimbangkan untuk diberikan secara berulang, penentuan waktu pemberian harus memperhatikan masa hidup *in vivo* obat tersebut.

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

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

Untuk *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) berbasis sel punca, sangat penting untuk mengevaluasi waktu untuk mencapai

hasil klinis dan waktu penempelan agar populasi sel yang dibutuhkan untuk munculnya efek *in vivo* dapat ditentukan, jika relevan.

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

3. Studi Penentuan Dosis

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

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

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

4. Efikasi Klinik

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

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

Mengingat pedoman yang ada masih terbatas, maka untuk tujuan terapeutik baru dari suatu obat berbasis sel manusia direkomendasikan untuk konsultasi dengan Badan POM.

Penggunaan *surrogate endpoint* dimungkinkan mengingat variabel ini dapat juga mewakili efikasi obat berbasis sel manusia. Pada kondisi tertentu, parameter *endpoint* klinik yang diinginkan, seperti pencegahan arthrosis, dapat diobservasi melalui pemantauan jangka panjang. Pada kasus seperti ini, izin edar dapat diberikan berdasarkan evaluasi *surrogate markers*. Untuk produk yang efikasinya hanya dapat diperoleh dalam jangka panjang, maka diperlukan rencana pemantauan pasien jangka panjang. Dengan demikian, penggunaan parameter *endpoint* klinik yang baru maupun yang lain dapat diterima dengan pertimbangan tertentu.

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

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

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

5. Keamanan klinik

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

Risiko prosedur terapeutik secara menyeluruh, misalnya prosedur bedah yang diperlukan untuk pemberian obat berbasis sel manusia atau penggunaan terapi immunosupresif, harus dievaluasi dan digunakan untuk menjustifikasi studi klinik dan pilihan populasi target.

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

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

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

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

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

Pertimbangan keamanan lain adalah karakteristik pembaruan diri iPSCs dapat menyebabkan beberapa sel dengan plastisitas yang cukup terdapat pada produk berbasis sel punca, tanpa dipengaruhi oleh efisiensi proses yang digunakan untuk menginduksi sel tersebut untuk berdiferensiasi menjadi populasi sel dengan karakteristik yang

diinginkan atau efektivitas metode yang digunakan untuk menghilangkan sel yang tidak diharapkan pada produk jadi.

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

Diperlukan perhatian khusus jika produk sel punca dikembangkan hanya menggunakan model homolog nonklinik dan ketika seluruh interaksi seluler dan molekuler diketahui fungsional berdasarkan pengaturan homolog. Pada studi di manusia pertama kali, pengamatan keamanan spesifik perlu ditentukan berdasarkan pertimbangan teoritis dan untuk deteksi dini toksisitas yang mungkin muncul akibat kontaminan pada produk jadi.

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

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

E. FARMAKOVIGILANS DAN RENCANA MANAJEMEN RISIKO

Farmakovigilans rutin dan ketertelusuran suatu produk harus dijelaskan dalam Rencana Manajemen Risiko (RMP). Obat berbasis sel manusia mungkin membutuhkan studi jangka panjang untuk memantau isu keamanan spesifik, termasuk penurunan potensi/efikasi.

Isu keamanan jangka panjang, seperti infeksi, imunogenisitas/imunosupresi dan transformasi keganasan selama penggunaan *in vivo* terkait peralatan medis/komponen biomaterial harus tercantum dalam RMP. Studi farmakoepidemiologi khusus diperlukan. Persyaratan khusus ditentukan berdasarkan karakteristik biologis obat berbasis sel manusia. Ketertelusuran lini donor-obat berbasis sel manusia-penerima untuk produk alogenik atau obat berbasis sel manusia-penerima untuk produk otologus dibutuhkan untuk semua kondisi sesuai ketentuan yang berlaku.

Pemantauan keamanan obat berbasis sel manusia dilakukan berdasarkan ketentuan peraturan perundang-undangan terkait farmakovigilans.