



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 18 TAHUN 2022
TENTANG
PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK
DI SARANA PENGOLAHAN PRODUK BERBASIS SEL DAN JARINGAN MANUSIA
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa pembuatan produk berbasis sel dan jaringan manusia di sarana pengolahan produk berbasis sel dan jaringan manusia harus memenuhi standar dan/atau persyaratan mutu sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik;
- b. bahwa untuk menjamin dan memastikan pemenuhan standar dan/atau persyaratan mutu produk berbasis sel dan jaringan manusia telah sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik, perlu diatur mengenai cara pembuatan obat yang baik di sarana pengolahan produk berbasis sel dan jaringan manusia;
- c. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;

- d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, huruf b, dan huruf c, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik di Sarana Pengolahan Produk Berbasis Sel dan Jaringan 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 Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI SARANA PENGOLAHAN PRODUK BERBASIS SEL DAN JARINGAN MANUSIA.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Cara Pembuatan Obat yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOB adalah cara pembuatan obat dan/atau bahan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat dan/atau bahan obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.

2. Sel adalah unit kehidupan struktural dan fungsional terkecil yang tidak memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi Sel lain (*differentiate*).
3. Jaringan adalah kumpulan Sel yang mempunyai bentuk dan faal/fungsi yang sama dan tertentu yang berdasarkan kemampuan regeneratifnya terdiri atas Jaringan yang dapat pulih kembali dan Jaringan yang tidak dapat pulih kembali.
4. Sarana Pengolahan Produk Berbasis Sel dan Jaringan Manusia yang selanjutnya disebut Sarana adalah badan usaha berbentuk badan hukum yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan pengolahan, perbanyakan, diferensiasi, dan penyimpanan Sel dan Jaringan manusia.
5. Sertifikat CPOB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi atau Sarana telah memenuhi persyaratan CPOB dalam membuat obat dan/atau bahan obat.
6. Petugas adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang diberi tugas melakukan pengawasan obat dan/atau bahan obat.
7. Pembuatan adalah seluruh tahapan kegiatan dalam menghasilkan obat dan/atau bahan obat, yang meliputi pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, produksi, pengemasan, pengawasan mutu, dan/atau pemastian mutu sampai diperoleh obat dan/atau bahan obat untuk didistribusikan.
8. Peredaran adalah setiap kegiatan atau serangkaian kegiatan distribusi atau penyerahan obat dan/atau bahan obat baik dalam rangka perdagangan, bukan perdagangan, atau pemindahtanganan.
9. Manajemen Risiko adalah aplikasi sistematis terhadap kebijakan manajemen mutu, prosedur, serta penerapan sampai tugas penilaian, pengendalian, komunikasi, dan peninjauan risiko.

10. Temuan adalah ketidaksesuaian (*non-conformities*) terhadap suatu ketentuan yang berlaku.
11. Temuan Sistemik di Sarana yang selanjutnya disebut Temuan Sistemik adalah Temuan yang terdapat pada seluruh aspek CPOB di Sarana yang dapat menyebabkan kegagalan sistem atau hanya di sebagian aspek CPOB di Sarana tetapi akan menyebabkan kegagalan beruntun.
12. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Pasal 2

- (1) Pedoman CPOB di Sarana wajib menjadi acuan bagi Sarana yang melakukan kegiatan pengolahan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk kepentingan pelayanan kesehatan dan uji klinik.
- (2) Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia sebagaimana dimaksud pada ayat (1) mencakup metabolit dan derivat Sel termasuk terapi gen, terapi Sel, dan produk rekayasa Jaringan sesuai dengan perkembangan teknologi.
- (3) Pedoman CPOB di Sarana sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. sistem mutu Sarana;
 - b. personalia;
 - c. bangunan dan fasilitas;
 - d. peralatan;
 - e. pengolahan;
 - f. penyimpanan dan pengiriman;
 - g. pengawasan mutu;
 - h. audit internal;
 - i. keluhan dan penarikan produk;
 - j. dokumentasi;
 - k. kegiatan alih daya; dan
 - l. kualifikasi dan validasi.
- (4) Pedoman CPOB di Sarana sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

- (1) Penerapan pedoman CPOB di Sarana sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dibuktikan dengan Sertifikat CPOB.
- (2) Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berlaku untuk Sarana yang melakukan pengolahan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dalam rangka pelaksanaan uji klinik dan/atau memperoleh izin edar.
- (3) Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diterbitkan oleh Kepala Badan.
- (4) Penerbitan Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 4

- (1) Pengawasan terhadap pemenuhan Pedoman CPOB di Sarana dilaksanakan melalui pemeriksaan oleh Petugas.
- (2) Pengawasan sebagaimana pada ayat (1) dilakukan oleh Petugas berdasarkan surat perintah tugas yang dikeluarkan oleh Kepala Badan atau pejabat yang berwenang.

Pasal 5

Tindak lanjut hasil pengawasan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (1) dapat berupa:

- a. pembinaan teknis; dan/atau
- b. sanksi administratif.

Pasal 6

- (1) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 huruf a merupakan tindakan yang dilaksanakan oleh Petugas dalam rangka pembinaan terhadap penyempurnaan pengelolaan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia di Sarana.
- (2) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenakan kepada Sarana apabila berdasarkan hasil

pengawasan ditemukan pelanggaran yang termasuk dalam Temuan minor (ringan) dan/atau kurang dari 6 (enam) Temuan mayor (sedang) sehingga diperlukan tindak lanjut pada Sarana.

- (3) Temuan minor (ringan) sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan Temuan ketidaksesuaian terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan baik secara teknis dan/atau administratif yang:
 - a. tidak menyebabkan penurunan mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia;
 - b. tidak menyebabkan potensi penyimpangan Peredaran produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dari dan/atau ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan;
 - c. bukan merupakan Temuan Sistemik; dan/atau
 - d. tidak menyebabkan risiko terhadap kesehatan.
- (4) Temuan mayor (sedang) sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan Temuan ketidaksesuaian terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan baik secara teknis dan/atau administratif yang:
 - a. menyebabkan potensi penurunan mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia;
 - b. menyebabkan potensi penyimpangan Peredaran produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dari dan/atau ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan; dan/atau
 - c. merupakan Temuan Sistemik yang mengakibatkan Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia menjadi tidak konsisten terhadap ketentuan, standar, dan persyaratan.

Pasal 7

- (1) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 huruf b dikenakan apabila berdasarkan pengawasan oleh Petugas ditemukan pelanggaran yang dilakukan oleh Sarana terhadap Pasal 2 ayat (1) yang tidak

termasuk dalam ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (2).

- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. penghentian sementara kegiatan;
 - d. pembekuan Sertifikat CPOB; dan/atau
 - e. pencabutan Sertifikat CPOB.
- (3) Sanksi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dikenakan oleh Kepala Badan.
- (4) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a dikenakan jika:
 - a. terdapat 6 (enam) atau lebih Temuan mayor (sedang); dan/atau
 - b. tidak ada perbaikan sesuai pembinaan teknis.
- (5) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b dikenakan jika:
 - a. terdapat Temuan kritis (berat) dan/atau penyimpangan peredaran dari/kepada pihak yang tidak memiliki kewenangan; dan/atau
 - b. tidak ada perbaikan terhadap sanksi peringatan sebelumnya.
- (6) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c dikenakan jika:
 - a. berdasarkan Manajemen Risiko diperlukan pengurangan risiko (*risk reduction*) mutu produk tertentu dan memerlukan perbaikan fisik/renovasi terhadap Sarana dengan mempertimbangkan riwayat kepatuhan Sarana terhadap sanksi yang pernah diberikan; dan/atau
 - b. tidak ada perbaikan terhadap sanksi peringatan keras sebelumnya.
- (7) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf d dikenakan jika:

- a. tidak ada perbaikan bermakna selama 60 (enam puluh) hari kerja sejak sanksi penghentian sementara kegiatan sebagaimana dimaksud pada ayat (6);
 - b. terbukti melakukan kegiatan pengolahan dalam masa pemberian sanksi perintah penghentian sementara kegiatan sebagaimana dimaksud pada ayat (6); dan/atau
 - c. terbukti melakukan pengolahan Sel dan Jaringan manusia tanpa nomor izin edar.
- (8) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf e dikenakan jika:
- a. tidak ada perbaikan bermakna selama 2 (dua) tahun sejak sanksi pembekuan Sertifikat CPOB;
 - b. terbukti melakukan tindak pidana di bidang pengolahan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia;
 - c. terbukti melakukan pengolahan dalam masa pemberian sanksi penghentian sementara kegiatan pengolahan sebagaimana dimaksud pada ayat (6);
 - d. pernah diberikan sanksi penghentian sementara kegiatan pengolahan dan melakukan kembali pelanggaran terhadap peraturan perundang-undangan; dan/atau
 - e. sepanjang data siklus hidup produk, terbukti data yang dimiliki tidak lengkap, tidak konsisten dan tidak akurat secara berulang.

Pasal 8

- (1) Temuan kritis (berat) sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (5) huruf a merupakan Temuan ketidaksesuaian terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan baik secara teknis dan/atau administratif yang:
- a. menyebabkan penurunan mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia;

- b. menunjukkan terjadinya penyimpangan Peredaran produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dari/ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan;
 - c. melakukan kegiatan Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia tanpa kewenangan;
 - d. menunjukkan adanya Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan ilegal termasuk palsu;
 - e. merupakan Temuan Sistemik yang menggambarkan situasi yang berpotensi menghasilkan produk yang tidak memenuhi syarat atau mengakibatkan produk yang tidak memenuhi syarat beredar;
 - f. merupakan Temuan Sistemik yang menggambarkan situasi yang dapat mengakibatkan risiko kesehatan segera atau tersembunyi; dan/atau
 - g. bersifat kecurangan, pemalsuan produk atau data dan informasi.
- (2) Selain harus memenuhi kriteria sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pasal 6 ayat (3), dan Pasal 6 ayat (4) kategori Temuan juga dapat ditentukan dengan mempertimbangkan kajian analisis risiko antara lain berupa tingkat keparahan/dampak dan tingkat intensitas/frekuensi/keberulangan suatu pelanggaran.

Pasal 9

Pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 tidak menghapuskan pengenaan sanksi keperdataan dan/atau sanksi pidana sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 10

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 1 Agustus 2022

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 2 Agustus 2022

MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA

ttd.

YASONNA H. LAOLY

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2022 NOMOR 734

Salinan Sesuai Dengan Aslinya
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
Kepala Biro Hukum dan Organisasi,



LAMPIRAN

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 18 TAHUN 2022

TENTANG

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI
SARANA PENGOLAHAN PRODUK BERBASIS SEL DAN
JARINGAN MANUSIA

**PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI SARANA PENGOLAHAN
PRODUK BERBASIS SEL DAN JARINGAN MANUSIA**

PENDAHULUAN

Pedoman ini merupakan panduan untuk Sarana agar dapat memenuhi prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

Ruang Lingkup

Pedoman ini berisi tentang persyaratan CPOB yang seharusnya diterapkan oleh Sarana pada Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang digunakan untuk pelayanan kesehatan atau produk yang akan digunakan dalam uji klinik.

Ruang lingkup produk berbasis Sel dan Jaringan manusia mencakup metabolit dan derivat Sel termasuk terapi gen, terapi Sel, dan produk rekayasa Jaringan sesuai perkembangan teknologi.

Prinsip

Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru. Pendekatan alternatif dapat diterapkan oleh Sarana jika terbukti pendekatan alternatif mampu memenuhi tujuan yang sama. Adaptasi apa pun yang diterapkan harus sesuai dengan kebutuhan untuk memastikan mutu, keamanan, khasiat, dan ketertelusuran produk.

Pada pedoman ini istilah “seharusnya” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut pedoman lain yang relevan dengan Pedoman CPOB atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu yang setara.

Agar Sarana dapat memenuhi persyaratan CPOB, kerja sama antara Sarana dengan pemegang Izin Edar (atau dengan sponsor, untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik) adalah penting.

Pemegang izin edar bertanggung jawab untuk memastikan bahwa Sarana memenuhi spesifikasi produk sesuai dengan persetujuan izin edar atau ketentuan pada Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK). Variasi yang dilakukan seharusnya segera diinformasikan.

Dalam hal terdapat permasalahan yang dapat berdampak pada mutu, keamanan dan khasiat dari berbasis Sel dan Jaringan manusia (misal sejarah dari *cell line*), seharusnya dilakukan komunikasi cepat yang menyeluruh antara pemegang izin edar/sponsor dengan Sarana mengenai semua informasi yang relevan dengan proses Pembuatan.

Sarana seharusnya menyampaikan informasi terkait mutu, keamanan dan khasiat produk yang diperoleh pada aktivitas Pembuatan kepada pemegang izin edar/sponsor.

Kewajiban pemegang izin edar/sponsor dan Sarana seharusnya disebutkan secara tertulis. Dalam hal produk uji klinik, perjanjian antara sponsor dan Sarana seharusnya secara spesifik mencantumkan kewajiban pertukaran informasi terkait laporan inspeksi dan masalah mutu.

BAB 1 SISTEM MUTU SARANA

Prinsip

Mutu memainkan peranan utama dalam profil keamanan dan khasiat produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Sarana bertanggung jawab untuk memastikan penerapan tindakan yang sesuai untuk menjaga mutu produk (disebut sistem mutu Sarana).

Sistem mutu Sarana

- 1.1 “Sistem mutu Sarana” adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa produk berbasis Sel dan Jaringan manusia memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan.
- 1.2 Luas fasilitas dan kompleksitas aktivitas perusahaan seharusnya dipertimbangkan saat merancang sistem mutu Sarana. Manajemen puncak seharusnya secara aktif terlibat dalam pemastian efektivitas sistem mutu Sarana. Meski beberapa aspek dapat berlaku di seluruh unit Sarana, efektivitas sistem mutu Sarana secara normal terjadi pada tingkat unit.
- 1.3 Kepatuhan pada CPOB merupakan bagian penting pada sistem mutu Sarana. Secara khusus, melalui sistem mutu Sarana seharusnya dipastikan bahwa:
 - i) personel mendapatkan pelatihan yang memadai dan terdapat pembagian tanggung jawab yang jelas;
 - ii) bangunan dan peralatan sesuai untuk tujuan penggunaan dan dilakukan pemeliharaan yang sesuai;
 - iii) terdapat sistem dokumentasi yang memadai yang memastikan bahwa terdapat spesifikasi yang sesuai untuk bahan, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bahwa proses produksi dapat dimengerti dengan jelas serta dilakukan penyimpanan terhadap catatan yang sesuai;
 - iv) proses Pembuatan memadai untuk memastikan konsistensi produksi (sesuai dengan tahapan produksi), mutu produk dan pemenuhan spesifikasi yang relevan;

- v) terdapat kepala laboratorium, penanggung jawab mutu dan penanggung jawab unit pengolahan. Penanggung jawab mutu harus independen dengan penanggung jawab unit pengolahan;
 - vi) tersedia mekanisme untuk evaluasi prospektif terhadap perubahan yang direncanakan, persetujuan terhadap perubahan sebelum diimplementasikan dan evaluasi terhadap implementasi perubahan untuk produk yang telah mendapatkan izin edar atau produk uji klinik dengan mempertimbangkan persyaratan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan.
 - vii) cacat mutu dan penyimpangan proses diidentifikasi sesegera mungkin, penyebabnya diinvestigasi dan dilakukan tindakan korektif dan/atau tindakan pencegahan yang sesuai; dan
 - viii) penerapan sistem yang memadai untuk memastikan ketertelusuran produk berbasis Sel dan Jaringan manusia serta bahan awal dan bahan baku yang kritis dari produk berbasis Sel dan Jaringan manusia tersebut.
- 1.4 Penilaian berkelanjutan terhadap efektivitas sistem pemastian mutu penting untuk dilakukan. Hasil dari parameter yang merupakan atribut mutu atau atribut mutu kritis seharusnya dibuat tren dan diperiksa untuk memastikan bahwa masing-masing hasil konsisten antara satu dengan yang lain. Audit internal seharusnya dilakukan oleh Sarana sebagai bagian dari sistem mutu Sarana pengolahan dengan tujuan untuk memantau pelaksanaan pemenuhan CPOB dan mengusulkan tindakan korektif dan/atau tindakan pencegahan. Seharusnya dilakukan pemeliharaan terhadap catatan audit internal dan tindakan korektif yang dilakukan.
- 1.5 Jika telah mendapat izin edar produk, pengkajian mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya dilakukan setiap tahun dengan tujuan untuk membuktikan kecukupan dan konsistensi proses, dan untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan terhadap produk dan/atau proses. Perluasan pengkajian mutu seharusnya ditentukan berdasarkan volume produk yang dibuat dan berdasarkan perubahan yang dilakukan terhadap proses Pembuatan (yaitu diperlukan pengkajian mutu yang lebih komprehensif

terhadap lot/produk yang diproduksi dalam jumlah tinggi dibanding dengan lot/produk yang diproduksi dalam jumlah rendah; pengkajian mutu juga seharusnya dilakukan lebih komprehensif apabila ada perubahan terhadap proses Pembuatan pada tahun berjalan dibanding dengan tidak ada perubahan pada proses Pembuatan). Pengkajian mutu dapat dikelompokkan berdasarkan jenis produk jika terdapat alasan ilmiah.

- 1.6 Sarana dan pemegang Izin Edar -apabila merupakan entitas yang berbeda-, seharusnya melakukan evaluasi terhadap hasil pengkajian dan menilai apakah diperlukan tindakan korektif dan/atau pencegahan.

Pendekatan Berbasis Risiko

- 1.7 Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia adalah produk yang kompleks dan memiliki risiko yang berbeda menurut jenis produk, karakteristik bahan awal dan tingkat kompleksitas dari proses Pembuatan. Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dapat mengandung berbagai tingkat variabilitas berdasarkan penggunaan materi biologi dan/atau langkah manipulasi yang kompleks (misal kultivasi Sel, manipulasi yang mengubah fungsi Sel). Sebagai tambahan, Pembuatan dan pengujian produk berbasis Sel dan Jaringan autologus (dan produk alogenk dengan skenario kesesuaian donor) memiliki tantangan yang spesifik dan diperlukan strategi implementasi untuk memastikan tingkat mutu yang tinggi harus disesuaikan untuk menghadapi hambatan pada proses Pembuatan, ukuran bets yang terbatas dan variabilitas yang melekat pada bahan awal.
- 1.8 Pendekatan berbasis risiko berlaku terhadap semua jenis produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, diterapkan dengan cara yang sama untuk semua jenis prosedur. Atribut mutu, keamanan dan khasiat produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dan kepatuhan dengan CPOB seharusnya dipastikan untuk semua produk berbasis Sel dan Jaringan manusia.

- 1.9 Sarana bertanggung jawab terhadap mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dibuat. Pendekatan berbasis risiko memungkinkan Sarana merancang tindakan terorganisasi, langkah-langkah teknis dan struktural untuk patuh terhadap CPOB dan memastikan mutu berdasarkan risiko spesifik produk dan proses Pembuatan. Meskipun pendekatan berbasis risiko memberikan fleksibilitas, hal tersebut juga mengandung arti bahwa Sarana bertanggung jawab untuk menerapkan tindakan pengendalian/mitigasi yang diperlukan untuk mengatasi risiko spesifik produk dan proses Pembuatan.
- 1.10 Risiko mutu yang dihubungkan dengan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia memiliki ketergantungan yang sangat tinggi dengan karakteristik biologis dan asal Sel/Jaringan, karakteristik biologis vektor (misal kemampuan replikasi atau transkripsi balik) dan transgenik, tingkat dan karakteristik ekspresi protein (untuk produk terapi gen), sifat komponen nonseluler lain (misal bahan awal, matriks), dan proses Pembuatan.
- 1.11 Saat mengidentifikasi tindakan pengendalian/tindakan mitigasi yang paling sesuai untuk setiap kasus, Sarana seharusnya mempertimbangkan semua risiko potensial yang berkaitan dengan produk atau proses Pembuatan berdasarkan semua informasi yang tersedia, termasuk penilaian terhadap potensi keterkaitan pada profil mutu, keamanan dan khasiat produk, serta risiko yang terkait dengan kesehatan masyarakat atau lingkungan. Saat muncul informasi baru dan dapat berdampak pada risiko, penilaian seharusnya dibuat untuk mengetahui apakah strategi pengendalian (yaitu keseluruhan pengendalian dan tindakan mitigasi yang diterapkan) memadai.
- 1.12 Evaluasi terhadap risiko dan efektivitas tindakan pengendalian/tindakan mitigasi seharusnya didasarkan pada pengetahuan ilmiah terkini dan akumulasi pengalaman dan pada akhirnya dikaitkan dengan perlindungan pasien.

- 1.13 Tingkat upaya dan dokumentasi seharusnya sepadan dengan tingkat risikonya. Tidak selalu perlu dan tepat menggunakan proses formal Manajemen Risiko (menggunakan metode yang telah diketahui dan/atau prosedur internal misal prosedur tetap). Penggunaan proses informal Manajemen Risiko (menggunakan metode empiris dan/atau prosedur internal) juga bisa dipertimbangkan untuk diterima.
- 1.14 Penggunaan pendekatan berbasis risiko dapat memberi kemudahan tetapi tidak meniadakan kewajiban Sarana untuk memenuhi persyaratan sesuai peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan dan untuk menunjukkan bahwa pendekatan berbasis risiko memadai dalam mengelola risiko produk/proses Pembuatan. Hal ini juga tidak dapat menggantikan komunikasi yang diperlukan antara Sarana dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik

- 1.15 Penerapan CPOB untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik ditujukan untuk melindungi subjek uji klinik dan juga penting untuk memastikan kehandalan hasil uji klinik, khususnya dengan memastikan konsistensi produk, bahwa hasil uji klinik tidak terpengaruh oleh hasil Pembuatan yang tidak memuaskan dan bahwa perubahan yang terjadi sepanjang proses pengembangan didokumentasikan secara memadai.
- 1.16 Penting untuk memastikan bahwa data yang diperoleh dari fase awal uji klinik dapat digunakan pada fase pengembangan berikutnya. Dengan demikian, sistem mutu seharusnya diterapkan dalam Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik.
- 1.17 Mutu dan keamanan produk perlu dipastikan sejak fase pertama pengembangan. Namun demikian, diakui bahwa ada peningkatan bertahap pada pengetahuan produk dan bahwa tingkat upaya dalam desain dan implementasi strategi untuk pemastian mutu akan meningkat secara bertahap. Oleh karena itu, prosedur Pembuatan dan metode pengendalian diharapkan menjadi lebih rinci dan disempurnakan pada fase uji klinik selanjutnya.

- 1.18 Meskipun tanggung jawab untuk penggunaan pendekatan berbasis risiko terletak pada produsen, namun dapat meminta saran dari Badan Pengawas Obat dan Makanan sehubungan dengan penerapan pendekatan berbasis risiko untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik dan, khususnya, mengenai fase awal uji klinik. Penggunaan pendekatan berbasis risiko seharusnya konsisten dengan kaidah Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB). Deskripsi proses Pembuatan dan pengendalian proses termasuk strategi mutu produsen, jika pendekatan berbasis risiko diterapkan, harus dijelaskan pada saat pengajuan PPUK.
- 1.19 Untuk aspek yang tidak secara khusus tercakup dalam PPUK, produsen seharusnya mendokumentasikan alasan pendekatan yang digunakan dan justifikasi bahwa keseluruhan tindakan yang diterapkan memadai untuk memastikan mutu produk. Sehubungan dengan hal ini, perlu diingat bahwa pendekatan alternatif untuk persyaratan yang dijelaskan dalam Pedoman ini hanya dapat diterima jika pendekatan alternatif tersebut mampu memenuhi tujuan yang sama.

Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dengan izin edar

- 1.20 Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dengan izin edar, penggunaan pendekatan berbasis risiko seharusnya konsisten dengan persyaratan izin edar. Saat memberikan deskripsi proses Pembuatan dan pengendalian proses dalam permohonan izin edar (atau dalam konteks permohonan variasi), karakteristik spesifik dari produk/proses Pembuatan dapat dipertimbangkan sebagai justifikasi penyesuaian/penyimpangan dari persyaratan standar. Dengan demikian, strategi untuk mengatasi keterbatasan spesifik yang mungkin terjadi sehubungan dengan proses Pembuatan, termasuk pengendalian bahan baku dan bahan awal, fasilitas Pembuatan dan peralatan, pengujian dan kriteria keberterimaan, validasi proses, spesifikasi pelulusan atau data stabilitas seharusnya disetujui sebagai bagian dari izin edar.

- 1.21 Sarana seharusnya mendokumentasikan alasan pendekatan yang digunakan dan justifikasi bahwa keseluruhan tindakan yang diterapkan memadai untuk memastikan mutu produk. Sehubungan dengan hal ini, perlu diingat bahwa pendekatan alternatif untuk persyaratan yang dijelaskan dalam Pedoman ini hanya dapat diterima jika pendekatan alternatif tersebut mampu memenuhi tujuan yang sama.

Contoh Penggunaan Pendekatan Berbasis Risiko

Pendekatan berbasis risiko sehubungan dengan bahan baku

- 1.22 Penggunaan pendekatan berbasis risiko dalam menentukan strategi pemastian mutu bahan baku dijelaskan dalam Bab 5 Bagian 1.
- 1.23 Penggunaan pendekatan berbasis risiko membutuhkan pemahaman yang baik dari Sarana mengenai peran bahan baku dalam proses Pembuatan, dan khususnya terkait sifat bahan baku yang merupakan kunci dari proses Pembuatan dan mutu akhir produk.
- 1.24 Sebagai tambahan, penting untuk mempertimbangkan tingkat risiko bahan baku akibat sifat intrinsiknya (misal faktor pertumbuhan versus media dasar, media kultur mengandung sitokin versus media basal tanpa sitokin, bahan baku dari hewan versus plasma autologus, dll.), atau penggunaannya dalam proses Pembuatan (risiko lebih tinggi jika bahan baku bersentuhan dengan bahan awal).
- 1.25 Strategi pengendalian (misal kualifikasi pemasok, kinerja pengujian fungsional yang sesuai, dll.) perlu dinilai apakah memadai untuk mengeliminasi atau memitigasi risiko ke tingkat yang dapat diterima.

Pendekatan berbasis risiko sehubungan dengan strategi pengujian

- 1.26 Dalam beberapa kasus, tidak dimungkinkan untuk melakukan pengujian pelulusan bahan aktif atau produk jadi, misal karena alasan teknis (misal tidak dimungkinkan untuk melakukan pengujian pelulusan pada komponen kombinasi pada produk kombinasi tertentu, keterbatasan waktu (yaitu produk harus diberikan segera setelah selesai dibuat), atau ketika jumlah produk yang tersedia terbatas pada

dosis klinis).

1.27 Untuk kasus ini, seharusnya dirancang strategi pengendalian yang memadai. Sebagai contoh, pertimbangan dapat diberikan untuk kondisi berikut:

- i) Pengujian produk antara yang menentukan atau pengawasan selama proses, jika relevansi antara hasil pengujian tersebut dan atribut mutu kritis dapat ditunjukkan (sebagai pengganti uji pada produk akhir dan uji pelulusan bets).
- ii) Pengujian *real time* untuk bahan/produk dengan masa simpan yang pendek.
- iii) Peningkatan kepercayaan pada validasi proses. Ketika kelangkaan bahan atau masa simpan yang pendek membatasi kemungkinan untuk pengendalian pelulusan, pembatasan tersebut harus diganti dengan validasi proses yang diperkuat (misal pengujian tambahan, seperti pengujian potensi atau pengujian proliferasi yang dapat dilakukan setelah pelulusan bets sebagai data pendukung untuk validasi proses). Ini mungkin juga relevan untuk produk uji klinik, karena validasi proses tidak dipersyaratkan untuk produk obat uji klinik (lihat Bab 1 bagian 1.33-1.34). Hal ini mungkin penting ketika pengawasan selama proses atau pengujian untuk pelulusan rutin tidak memungkinkan untuk dilaksanakan.

1.28 Ditekankan bahwa strategi pengujian untuk pelulusan seharusnya dilaksanakan sesuai dengan target profil produk yang telah ditetapkan. Contoh berikut juga dapat dipertimbangkan:

- i) Penerapan uji sterilitas pada produk jadi sesuai dengan Farmakope mungkin tidak selalu dapat dilakukan karena kelangkaan bahan yang tersedia, atau mungkin tidak dapat dilakukan untuk menunggu pelulusan produk karena masa simpan yang pendek atau terdapat kebutuhan medis. Dalam kasus ini, strategi terkait pemastian sterilitas harus tersedia digunakan. Misal, penggunaan metode alternatif untuk hasil pendahuluan, yang dikombinasi dengan uji sterilitas media atau produk antara pada waktu (relevan) berikutnya dapat dipertimbangkan.

- ii) Penggunaan metode alternatif mikrobiologi cepat yang tervalidasi juga dapat dipertimbangkan. Misal, alternatif metode mikrobiologi sesuai Farmakope dapat diterima jika hal ini memperhatikan karakteristik khusus produk dan risiko terkait, dan kesesuaian metode untuk produk tertentu telah dibuktikan.
- iii) Jika hasil uji sterilitas produk tidak tersedia saat pelulusan, tindakan mitigasi yang sesuai seharusnya diterapkan, termasuk memberikan informasi pada dokter yang merawat pasien (lihat Bab 5).
- iv) Karena Sel dalam larutan suspensi bukan merupakan larutan jernih, maka uji bahan partikulat dapat diganti dengan pemerian (misal warna), dengan syarat dilakukan tindakan alternatif, seperti pengendalian partikel dari bahan (misal penyaringan larutan bahan baku) dan peralatan yang digunakan selama Pembuatan, atau verifikasi kemampuan proses Pembuatan untuk menghasilkan produk partikel rendah dengan sampel simulasi (tanpa Sel).
- v) Dapat dibenarkan untuk mengabaikan program stabilitas pascapemasaran untuk produk dengan masa simpan yang lebih pendek.

Pertimbangan tambahan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang tidak dilakukan manipulasi substansial

1.29 Proses Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang tidak melibatkan manipulasi substansial Sel/Jaringan biasanya memiliki risiko lebih rendah dibanding Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang melibatkan manipulasi substansial yang kompleks. Namun, tidak dapat diartikan bahwa proses yang tidak masuk dalam kualifikasi “manipulasi substansial” adalah bebas risiko, terutama jika pemrosesan Sel memerlukan paparan yang lama antara Sel/Jaringan dengan lingkungan. Oleh karena itu, analisis risiko pada proses Pembuatan tertentu seharusnya dilakukan untuk mengidentifikasi tindakan yang diperlukan untuk memastikan mutu produk.

1.30 Dengan maksud untuk mengurangi beban administratif, dalam penerapan persyaratan CPOB untuk produk berbasis Sel dan Jaringan

manusia yang proses pembuatannya tidak melibatkan manipulasi substansial, dapat diambil pertimbangan dari standar yang setara yang diterapkan oleh Sarana, yang sesuai dengan peraturan lainnya. Misalnya, bangunan dan peralatan yang telah divalidasi untuk memproses Sel/Jaringan untuk tujuan transplantasi sesuai dengan standar yang dapat dianggap sebanding dengan yang ditetapkan dalam Pedoman ini, tidak perlu divalidasi lagi (untuk jenis proses Pembuatan yang sama).

- 1.31 Namun, ada unsur-unsur CPOB tertentu yang ditujukan untuk memastikan mutu, keamanan dan khasiat produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang tidak secara spesifik diatur di peraturan lain, maka seharusnya mengikuti persyaratan dalam Pedoman ini, juga ketika proses pembuatannya tidak melibatkan manipulasi substansial.
- 1.32 Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dibuat dan diterapkan selama prosedur medis yang sama tidak dikecualikan dari ketentuan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia (termasuk kepatuhan CPOB) sesuai peraturan perundang undangan.

Pertimbangan tambahan lain terhadap produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik

- 1.33 Penyesuaian tambahan di luar penerapan CPOB dapat diterima untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik tetapi harus dengan persetujuan Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 1.34 Berikut ini adalah contoh kemungkinan penyesuaian tambahan yang mungkin dapat diterima dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik:
Sementara produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik seharusnya dibuat di fasilitas dengan persyaratan kualitas udara sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan dalam Bab 3 dan Bab 5, dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik dalam fase sangat awal/uji coba konsep, sangat mungkin untuk membuat produk tersebut dalam sistem terbuka di area bersih kelas A dengan area bersih latar belakang kelas C jika kondisi berikut

(kumulatif) terpenuhi:

- a) Penilaian risiko telah dilakukan dan menunjukkan bahwa tindakan pengendalian yang diterapkan memadai untuk memastikan Pembuatan produk dengan mutu yang sesuai. Selain itu, strategi pengendalian seharusnya dijelaskan dalam dokumen Persetujuan produk obat uji klinik.
- b) Produk ini dimaksudkan untuk mengobati kondisi yang mengancam nyawa saat tidak ada alternatif pengobatan yang tersedia.
- c) Mendapatkan persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (persetujuan dari penilai uji klinik dan inspektur yang melakukan pemeriksaan).

Pada fase awal uji klinik (fase I dan I/II uji klinik) ketika aktivitas Pembuatan sangat rendah, kalibrasi, aktivitas pemeliharaan, inspeksi atau pemeriksaan fasilitas dan peralatan seharusnya dilakukan dengan jangka waktu yang sesuai, dapat berdasarkan analisis risiko. Kesesuaian penggunaan dari seluruh peralatan seharusnya diverifikasi sebelum digunakan.

Tingkat formalitas dan detail dokumentasi dapat disesuaikan dengan tahap pengembangan. Namun, persyaratan ketertelusuran seharusnya diterapkan secara penuh.

Selama fase awal pengembangan klinik (uji klinik fase I dan I/II) spesifikasi dapat berdasarkan kriteria keberterimaan yang lebih luas dengan mempertimbangkan pengetahuan terkini mengenai risiko dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Penyesuaian yang mungkin dilakukan terkait kualifikasi bangunan dan peralatan, validasi pembersihan, validasi proses, dan validasi metode analisa dijelaskan di Bab 12.

BAB 2 PERSONALIA

Prinsip Umum

- 2.1 Sarana seharusnya memiliki personel dalam jumlah yang memadai yang terqualifikasi dan berpengalaman sesuai dengan tugas yang dilaksanakan.
- 2.2 Tugas dan tanggung jawab personel harus jelas didefinisikan, dimengerti dan didokumentasikan. Seluruh personel seharusnya memiliki uraian tugas yang jelas, terdokumentasi dan mutakhir. Seharusnya tersedia bagan organisasi yang menjelaskan struktur organisasi dengan gambaran tanggung jawab dan garis pelaporan yang jelas.
- 2.3 Penanggung jawab pengawasan mutu, penanggung jawab pemastian mutu dan penanggung jawab unit pengolahan seharusnya memiliki latar belakang yang memadai dalam disiplin ilmu yang relevan seperti mikrobiologi, biologi, biometri, kimia, kedokteran, farmasi, farmakologi, virologi, imunologi, bioteknologi, kedokteran hewan, dan teknis biomedis yang mempunyai pengalaman atau telah mengikuti pelatihan di bidang pengolahan Sel dan/atau Jaringan.
- 2.4 Seluruh personel yang terlibat dalam Pembuatan atau pengujian produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya memahami tugas dan tanggung jawab masing-masing, termasuk pengetahuan tentang produk sesuai tugas yang diberikan.

Pelatihan

- 2.5 Seluruh personel seharusnya menerima pelatihan prinsip-prinsip CPOB, serta menerima pelatihan awal dan pelatihan berkala yang sesuai dengan tugasnya.
- 2.6 Kriteria seharusnya ditetapkan dan dipenuhi sebelum menyatakan personel memenuhi syarat untuk tugas tertentu atau pengolahan Sel dan/atau Jaringan.

- 2.7 Seharusnya dilaksanakan pelatihan yang sesuai (dan berkala) dan spesifik untuk Pembuatan, pengujian dan penelusuran produk.
- 2.8 Personel yang bekerja pada area bersih seharusnya diberikan pelatihan spesifik tentang Pembuatan secara aseptis, termasuk aspek dasar mikrobiologi.
- 2.9 Sebelum ikut serta dalam kegiatan Pembuatan rutin secara aseptis, personel seharusnya ikut dan berhasil dalam uji simulasi proses (lihat bagian 5.122-5.136). Pelatihan tentang pakaian yang dipersyaratkan pada bagian 2.16-2.29 juga diperlukan. Kompetensi personel yang bekerja di area kelas A/B untuk mematuhi persyaratan ganti pakaian seharusnya dikualifikasi ulang sekurang-kurangnya setahun sekali.
- 2.10 Permukaan tempat kerja dan personil seharusnya dipantau setelah suatu kegiatan kritis dilakukan dan saat meninggalkan area kelas A/B. Sistem diskualifikasi personel seharusnya ditetapkan berdasarkan hasil program pemantauan, serta parameter lain yang sesuai. Setelah didiskualifikasi, diperlukan pelatihan/kualifikasi ulang sebelum operator kembali terlibat dalam kegiatan aseptis. Disarankan pada pelatihan/kualifikasi ulang termasuk keberhasilan dalam uji simulasi proses.
- 2.11 Selain itu, seharusnya tersedia pelatihan yang sesuai untuk mencegah transfer penyakit menular dari bahan baku biologis atau bahan awal kepada operator dan sebaliknya. Personel yang menangani organisme hasil rekayasa genetika memerlukan pelatihan tambahan untuk mencegah risiko kontaminasi silang dan potensi dampak terhadap lingkungan.
- 2.12 Personel yang melakukan pembersihan dan perawatan seharusnya juga menerima pelatihan yang sesuai dengan tugas yang diberikan, khususnya tindakan untuk menghindari risiko terhadap produk, lingkungan dan risiko kesehatan.
- 2.13 Bila personel dari luar yang tidak pernah menerima pelatihan seperti di atas (misal kontraktor bangunan atau perawatan), yang harus masuk ke dalam area bersih, perhatian khusus seharusnya diberikan dengan instruksi dan pengawasan.

- 2.14 Pelatihan dapat dilaksanakan secara *in-house*. Efektivitas pelatihan seharusnya dinilai secara berkala. Catatan pelatihan seharusnya disimpan.
- 2.15 Program pelatihan seharusnya mencakup rencana pelatihan jangka menengah hingga jangka panjang, memiliki sumber daya yang memadai dan menargetkan semua personel yang mungkin terlibat dalam kegiatan apapun dalam ruang lingkup pedoman ini, baik kegiatan tersebut rutin atau sesekali.

Higiene

- 2.16 Standar higiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Program higiene seharusnya disiapkan.
- 2.17 Secara umum, seharusnya dilarang melakukan kegiatan yang tidak higienis di dalam area Pembuatan atau di area lain yang dapat mempengaruhi mutu produk.
- 2.18 Seharusnya dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan produk yang terbuka dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 2.19 Setiap orang yang memasuki area Pembuatan seharusnya mengenakan pakaian bersih yang sesuai kegiatan Pembuatan dan seharusnya pakaian diganti bila perlu. Pakaian pelindung tambahan yang sesuai untuk digunakan oleh operator (seperti penutup kepala, wajah dan/atau tangan) seharusnya digunakan bila perlu.
- 2.20 Deskripsi pakaian kerja yang dipersyaratkan untuk area bersih adalah sebagai berikut:
 - i) Kelas D: Rambut -dan jika relevan- janggut seharusnya ditutup. Pakaian pelindung reguler, sepatu yang sesuai atau penutup sepatu seharusnya dikenakan. Perlu diambil tindakan pencegahan yang sesuai untuk menghindari kontaminasi yang berasal dari bagian luar area bersih.
 - ii) Kelas C: Rambut dan -jika relevan- janggut dan kumis seharusnya ditutup. Pakaian model terusan atau model celana-baju, yang

bagian pergelangan tangannya dapat diikat, memiliki leher tinggi dan sepatu atau penutup sepatu yang sesuai seharusnya dikenakan. Pakaian kerja ini seharusnya tidak melepaskan serat atau bahan partikulat.

- iii) Kelas A/B: Penutup kepala seharusnya menutup seluruh rambut serta -jika relevan- janggut dan kumis; penutup kepala seharusnya diselipkan ke dalam leher baju; penutup muka seharusnya dipakai untuk mencegah penyebaran percikan. Model terusan atau model celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat dan memiliki leher tinggi, seharusnya dikenakan. Seharusnya dipakai sarung tangan plastik atau karet steril yang bebas serbuk dan penutup kaki steril atau didisinfeksi. Ujung celana seharusnya diselipkan ke dalam penutup kaki dan ujung lengan baju diselipkan ke dalam sarung tangan. Pakaian pelindung ini seharusnya tidak melepaskan serat atau bahan partikulat dan mampu menahan partikel yang dilepaskan dari tubuh.

- 2.21 Pakaian rumah seharusnya tidak dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang Kelas B dan C. Untuk setiap personel yang bekerja di Kelas A/B, pakaian kerja steril (termasuk penutup muka dan mata) seharusnya disediakan setiap kali memasuki area bersih; kebutuhan untuk masuk dan keluar kembali area bersih untuk langkah Pembuatan yang berbeda/bets yang berbeda seharusnya ditentukan berdasarkan risiko aktivitas. Sarung tangan seharusnya secara rutin didisinfeksi selama bekerja. Setelah keluar dari area bersih, seharusnya terdapat pemeriksaan visual untuk memeriksa integritas pakaian.
- 2.22 Pakaian untuk area bersih seharusnya dicuci dan ditangani sedemikian rupa sehingga tidak menyebabkan kontaminan tambahan yang kemudian akan terlepas. Saat bekerja di area terkungkung, pakaian pelindung seharusnya dibuang sebelum meninggalkan area terkungkung.
- 2.23 Arloji, kosmetika dan perhiasan tidak boleh dipakai di area bersih.
- 2.24 Dimana diperlukan tindakan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personel

seharusnya dikendalikan. Secara umum, personel (atau orang lain) tidak boleh keluar dari area yang terpapar mikroorganisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau hewan menuju area di mana produk lain, produk inaktivasi atau organisme yang berbeda sedang ditangani. Jika hal ini tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian yang sesuai (terkait dengan risiko) seharusnya didasarkan pada prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM). Ketika seseorang berpindah dari satu ruangan bersih ke ruangan bersih lainnya (kelas tinggi ke rendah, atau kelas rendah ke tinggi), tindakan disinfeksi yang sesuai seharusnya diterapkan. Persyaratan pakaian yang telah ditentukan untuk kelas yang sesuai seharusnya dipatuhi.

- 2.25 Kegiatan dalam area bersih, terutama saat berlangsung proses aseptis, seharusnya dibatasi. Penyebaran partikel dan mikroba secara berlebihan seharusnya dihindari.
- 2.26 Hanya personel dalam jumlah terbatas yang berada di area bersih. Inspeksi dan pengawasan seharusnya dilaksanakan sedapat sejauh mungkin dari luar area bersih.
- 2.27 Langkah-langkah seharusnya diambil untuk memastikan kondisi kesehatan personel yang mungkin sesuai dengan mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang telah ditetapkan dan tidak ada personel yang terkena penyakit menular yang dapat mempengaruhi mutu produk, atau memiliki lesi terbuka pada permukaan tubuh yang terpapar, terlibat dalam Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia.
- 2.28 Pemantauan kesehatan staf seharusnya sebanding dengan risikonya. Jika diperlukan, personel yang terlibat dalam produksi, pemeliharaan, pengujian dan penanganan hewan seharusnya divaksinasi. Tindakan lain mungkin diperlukan untuk melindungi personel sesuai dengan risiko produk dan bahan yang digunakan dalam pembuatannya.
- 2.29 Personel yang mengalami perubahan status kesehatan yang dapat merugikan mutu produk, seharusnya dilarang bekerja di area produksi dan catatannya disimpan dengan baik.

Personel Kunci

- 2.30 Adanya peran yang penting dalam sistem mutu, maka penanggung jawab pengawasan mutu, penanggung jawab pemastian mutu dan penanggung jawab unit pengolahan seharusnya ditunjuk oleh manajemen puncak. Jika produk berbasis Sel dan Jaringan manusia mengandung atau terdiri dari organisme hasil rekayasa genetika, personel yang bertanggung jawab terhadap *biosafety* seharusnya ditunjuk oleh manajemen puncak.
- 2.31 Peran dan tanggung jawab personel kunci seharusnya ditetapkan dan dikomunikasikan dalam organisasi.
- 2.32 Sebagai persyaratan minimal, penanggung jawab unit pengolahan seharusnya bertanggung jawab untuk memastikan bahwa Pembuatan dilakukan sesuai dengan spesifikasi/instruksi yang sesuai, untuk kualifikasi dan pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan yang digunakan dalam kegiatan Pembuatan, dan untuk memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan. Tanggung jawab pengawasan mutu dijelaskan secara rinci pada bagian 7.4.
- 2.33 Sesuai dengan kapasitas dan struktur organisasi, unit terpisah yang bertanggung jawab pada pemastian mutu dapat dibentuk. Dalam hal ini, tanggung jawab personel pada produksi dan personel pada pengawasan mutu dibagi dengan personel yang bertanggung jawab pada pemastian mutu.
- 2.34 Penanggung jawab pengawasan mutu, penanggung jawab pemastian mutu dan penanggung jawab unit pengolahan berbagi beberapa tanggung jawab mengenai rancangan dan implementasi sistem mutu Sarana, khususnya terkait pelatihan, dokumentasi, validasi proses, validasi transportasi dan proses rekonstitusi (bilamana sesuai), pengendalian lingkungan Pembuatan, pengendalian kegiatan kontrak, dan investigasi mutu.
- 2.35 Tugas personel kunci boleh didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk namun memiliki tingkat kualifikasi yang memadai. Seharusnya aspek penerapan CPOB tidak ada gap ataupun tumpang tindih tanggung

jawab yang tercantum pada uraian tugas.

- 2.36 Dalam situasi personel yang terbatas, bukan untuk produk yang mendapat izin edar, personel yang sama dapat melaksanakan tugas sebagai penanggung jawab pengawasan mutu dan pemastian mutu. Demikian juga dimungkinkan untuk tugas pemastian mutu dan produksi. Namun, tanggung jawab pada produksi dan pengawasan mutu tidak dapat dilaksanakan oleh personel yang sama. Dalam organisasi kecil, dimana tim memiliki beberapa keterampilan dan terlatih dalam pengawasan mutu dan kegiatan produksi, dapat diterima jika personel yang sama bertanggung jawab pada kedua peran tersebut (produksi dan pengawasan mutu) untuk bets yang berbeda. Untuk setiap bets, tanggung jawab untuk produksi dan pengawasan mutu harus dilaksanakan oleh personel yang berbeda. Independensi kegiatan pengawasan mutu dari kegiatan produksi untuk bets yang sama adalah hal yang penting, dan harus ditetapkan melalui prosedur tertulis yang sesuai.

BAB 3 BANGUNAN DAN FASILITAS

Prinsip Umum

- 3.1 Bangunan dan fasilitas harus sesuai untuk kegiatan yang akan dilaksanakan. Bangunan dan fasilitas seharusnya dirancang untuk memperkecil peluang kontaminasi eksternal, kontaminasi silang, risiko kesalahan, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat.
- 3.2 Penting agar prinsip-prinsip berikut diterapkan:
- i) Bangunan dan fasilitas seharusnya dijaga kebersihannya (disinfeksi yang tepat diterapkan).
 - ii) Bangunan dan fasilitas seharusnya dirawat dengan cermat, memastikan bahwa kegiatan perbaikan dan pemeliharaan tidak membahayakan mutu produk.
 - iii) Lampu penerangan, suhu, kelembapan, dan ventilasi seharusnya tepat untuk kegiatan yang dilaksanakan dan seharusnya tidak mempengaruhi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia atau fungsi dari peralatan.
 - iv) Tindakan yang tepat untuk memantau parameter kunci lingkungan seharusnya diterapkan.
 - v) Bangunan dan fasilitas seharusnya dirancang dan dilengkapi sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap masuknya serangga atau hewan lainnya.
 - vi) Tindakan pencegahan seharusnya diambil untuk mencegah personel yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur persinggahan bagi personel yang tidak bekerja di area tersebut. Apabila jalur tersebut tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian yang tepat seharusnya diterapkan.
- 3.3 Bangunan dan fasilitas untuk produksi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya dikualifikasi (lihat Bab 12).
- 3.4 Suhu dan kelembapan ruangan seharusnya dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personel berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.

- 3.5 Area Kelas A dan B seharusnya didesain sehingga semua kegiatan dapat diamati dari luar.
- 3.6 Kondisi “operasional” dan “nonoperasional” seharusnya ditetapkan untuk tiap ruang bersih. Keadaan “nonoperasional” adalah kondisi dimana fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personel. Kondisi “operasional” adalah kondisi dimana fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personel yang sedang bekerja.
- 3.7 Agar tercapai kondisi “operasional” maka area tersebut seharusnya didesain untuk mencapai tingkat kebersihan udara tertentu pada kondisi “nonoperasional”.
- 3.8 Pada Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dibedakan 4 Kelas kebersihan:
- i) Kelas A: zona untuk kegiatan yang berisiko tinggi dengan perlindungan aliran udara terlokalisasi, seperti aliran udara laminar, isolator atau sistem penghalang akses terbatas.
 - Sistem aliran udara searah seharusnya tersedia dengan kecepatan udara yang homogen dalam kisaran 0,36 – 0,54 m/detik (nilai acuan) pada posisi kerja dalam ruang bersih terbuka.
 - Keadaan laminar yang selalu terjaga seharusnya dibuktikan dan divalidasi.
 - Aliran udara searah berkecepatan lebih rendah dapat digunakan pada isolator tertutup dan kotak bersarung tangan.
 - ii) Kelas B: Untuk penyiapan dan pengisian secara aseptis, Kelas ini adalah lingkungan latar belakang untuk zona Kelas A.
 - iii) Kelas C dan D: Area bersih untuk melakukan tahap proses pengolahan yang mengandung risiko lebih rendah. Kelas kebersihan ini dapat dipertimbangkan sebagai tempat dimana teknologi isolator digunakan.

Fasilitas multi-produk

- 3.9 Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia pada fasilitas multi-produk dapat diterima jika tindakan mitigasi risiko yang tepat diterapkan untuk mencegah kecampurbauran dan kontaminasi silang. Penjelasan lebih lanjut terdapat pada bagian 5.57-5.64.
- 3.10 Jika fasilitas Pembuatan juga memproduksi produk obat selain produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, berdasarkan penilaian risiko, Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dilaksanakan pada fasilitas dengan area terdedikasi.
- 3.11 Area produksi terpisah seharusnya digunakan untuk Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang menunjukkan adanya risiko yang tidak dapat dikendalikan dengan memadai oleh operator dan/atau tindakan teknis. Jika tidak tersedia area produksi terpisah, seharusnya dilakukan prosedur pembersihan dan dekontaminasi secara menyeluruh dengan efektifitas yang tervalidasi sebelum Pembuatan berikutnya dilakukan di area yang sama (pemisahan waktu).
- 3.12 Tindakan pencegahan khusus seharusnya dilakukan dalam kegiatan Pembuatan yang melibatkan vektor virus (seperti virus onkolitik): kegiatan ini seharusnya dilakukan pada area terpisah.

Pembuatan bets/produk yang berbeda pada waktu yang sama

- 3.13 Kegiatan Pembuatan dengan bahan awal dan/atau produk jadi yang berbeda seharusnya dipisahkan, baik waktu atau tempat.

Pemisahan tempat

- 3.14 Proses produksi dua bets yang berbeda pada waktu bersamaan dalam sistem tertutup dan terkungkung dapat digunakan, namun jika tidak memungkinkan dilakukan pencegahan kontaminasi dapat dilakukan mitigasi misal dengan melakukan penilaian risiko. Sistem tertutup dan terkungkung dapat digunakan untuk memisahkan

kegiatan sebagai berikut:

- (a) Penggunaan lebih dari satu isolator tertutup (atau sistem tertutup lainnya) di ruangan yang sama pada waktu yang sama dapat diterima, selama tindakan mitigasi yang tepat dilakukan untuk menghindari kontaminasi silang atau kecampurbauran bahan, termasuk memisahkan udara keluar dari isolator dan pemeriksaan integritas isolator secara rutin.

Ketika dua isolator digunakan untuk mengolah vektor virus yang berbeda dalam ruangan yang sama, seharusnya terdapat 100% udara keluar dari ruangan dan fasilitas (seperti tidak ada resirkulasi). Pada kasus lain, penyaringan udara dapat diterima. Selain itu, pada produksi vektor virus pada waktu yang bersamaan, perlu disediakan penanganan limbah yang tertutup, terpisah dan searah.

- (b) Kemungkinan untuk menggunakan lebih dari satu lemari *biosafety* di ruangan yang sama hanya dapat diterima jika tindakan teknis dan pengaturan yang efektif diterapkan pada kegiatan terpisah (seperti penentuan alur material dan personel yang ketat, tidak ada penggunaan peralatan secara silang pada ruangan yang sama, dsb.). Ditekankan bahwa penggunaan lebih dari satu lemari *biosafety* secara bersamaan menyebabkan risiko tambahan, dan seharusnya ditunjukkan bahwa tindakan yang diterapkan efektif untuk menghindari risiko terhadap produk dan kecampurbauran.
- (c) Kegiatan Pembuatan di ruangan bersih, dimana ditempatkan inkubator yang digunakan untuk bets/produk yang berbeda, dapat diterima jika terdapat pengeluaran udara yang terpisah keluar dari inkubator atau kemasan dengan menggunakan filter. Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk mencegah kecampurbauran.
- (d) Inkubasi/penyimpanan secara bersama untuk bets yang berbeda dalam inkubator yang sama hanya dapat diterima jika terdapat pemisahan secara fisik (misal kultur Sel yang berbeda dalam wadah tertutup). Jika inkubasi/penyimpanan secara bersama dilakukan sesuai dengan penjelasan di atas, Sarana seharusnya mengevaluasi

kemungkinan risiko dan menerapkan tindakan yang tepat untuk menghindari kecampurbauran bahan.

Inkubasi/penyimpanan secara bersama produk/vektor yang mampu bereplikasi, atau bahan yang terinfeksi dengan bahan/produk lain tidak dapat diterima.

- (e) Mengingat profil risikonya lebih rendah, produksi vektor non virus pada waktu yang bersamaan dalam kap alur laminar terpisah yang diletakkan pada ruangan yang sama dapat diterima jika tindakan yang tepat diterapkan untuk menghindari kecampurbauran.

Pemisahan waktu

- 3.15 Seluruh fasilitas produksi atau area produksi terkungkung dapat didedikasikan untuk Pembuatan produk khusus berdasarkan kampanye diikuti dengan proses pembersihan dengan efektivitas yang tervalidasi (lihat Bab 12).

Area produksi

- 3.16 Direkomendasikan agar tata letak ruang produksi dilakukan di area yang saling berhubungan antara satu ruangan dengan ruangan lain mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan. Demikian juga pengaturan lingkungan kerja dan peralatan serta bahan seharusnya secara teratur untuk memperkecil risiko terjadi kekeliruan antara produk atau komponen obat yang berbeda, mencegah kontaminasi silang dan memperkecil risiko terlewat atau salah melaksanakan tahapan proses Pembuatan atau pengawasan.
- 3.17 Tata letak ruangan seharusnya memungkinkan pemisahan alur untuk bahan dan peralatan yang tidak steril dan bekas pakai dari bahan dan peralatan yang telah disterilkan. Jika tidak memungkinkan, penanganan bahan non steril dan bekas pakai seharusnya dilakukan pemisahan waktu dan tindakan pembersihan yang tepat seharusnya diterapkan.

- 3.18 Area produksi seharusnya diventilasi secara efektif dengan menggunakan sistem pengendali udara (termasuk suhu dan bila perlu, kelembapan dan filter udara) sesuai dengan kebutuhan produk yang ditangani, dengan kegiatan yang dilakukan di dalam ruangan dan dengan lingkungan luar.
- 3.19 Area bersih untuk kegiatan produksi steril tidak boleh digunakan untuk melaksanakan kegiatan pengujian sterilitas dan pengujian mikrobiologis lain.
- 3.20 Sistem tata udara seharusnya dirancang, dibangun dan dipelihara untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang antara area Pembuatan yang berbeda dan dapat dibuat spesifik untuk area tertentu. Tergantung pada risiko khusus produk, penggunaan sistem tata udara *single pass* seharusnya dipertimbangkan.
- 3.21 Sistem peringatan seharusnya tersedia untuk mengindikasikan kegagalan pasokan udara. Indikator perbedaan tekanan udara seharusnya dipasang di antara area dimana perbedaan tersebut sangat penting. Perbedaan tekanan udara ini seharusnya dicatat secara teratur atau didokumentasikan.
- 3.22 Di area bersih, semua permukaan yang terpapar seharusnya halus, kedap air dan tidak retak untuk mengurangi pelepasan atau akumulasi partikel atau mikroba dan untuk memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih dan bahan disinfektan.
- 3.23 Untuk mengurangi akumulasi debu dan memudahkan pembersihan tidak boleh ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari serta peralatan seharusnya dalam jumlah terbatas. Pintu seharusnya didesain untuk menghindarkan bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan; pintu sorong seharusnya dihindarkan karena alasan tersebut.
- 3.24 *False ceilings* seharusnya disegel untuk mencegah kontaminasi dari ruang di atasnya.
- 3.25 Pipa dan saluran serta Sarana penunjang lain seharusnya dipasang dengan tepat sehingga tidak membuat lekukan, bukaan yang tak

tersegel dan permukaan yang sukar dibersihkan.

- 3.26 Area bersih/terkungkung seharusnya dapat diakses melalui ruang penyangga dengan pintu *interlock* atau prosedur pengawasan yang ketat yang memastikan bahwa kedua pintu tidak terbuka secara bersamaan. Pada kondisi non operasional, kelas kebersihan ruang penyangga seharusnya sama dengan ruang yang dituju.
- 3.27 Sistem *interlocking* atau sistem peringatan visual dan/atau suara seharusnya dioperasikan untuk mencegah lebih dari satu pintu terbuka pada saat yang bersamaan.
- 3.28 Ruang ganti pakaian seharusnya hanya digunakan untuk personel dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan.
- 3.29 Ruang ganti pakaian seharusnya didesain seperti ruang penyangga udara dan digunakan sebagai pembatas fisik untuk berbagai tahap penggantian pakaian dan memperkecil kontaminasi mikroba dan partikulat terhadap pakaian pelindung. Ruang ganti tersebut seharusnya dibilas secara efektif dengan udara yang telah tersaring. Penggunaan ruang ganti terpisah untuk memasuki dan meninggalkan daerah bersih kadang-kadang diperlukan. Pada umumnya seharusnya fasilitas pencucian tangan disediakan hanya pada tahap awal ruang ganti pakaian.

Lingkungan aseptis

- 3.30 Bangunan dan fasilitas seharusnya sesuai dengan kegiatan yang dilakukan dan diawasi secara memadai untuk memastikan lingkungan aseptis. Tindakan yang diterapkan untuk memastikan lingkungan aseptis seharusnya memperhatikan seluruh risiko spesifik produk dan proses Pembuatan. Perhatian khusus seharusnya diberikan jika tidak terdapat sterilisasi akhir pada produk jadi.

Area bersih

- 3.31 Area bersih yang kritis merupakan area dimana produk terpapar dengan kondisi lingkungan dan seharusnya dirancang untuk

memastikan kondisi aseptiks Udara di sekitar area bersih yang kritis seharusnya diawasi secara memadai (area bersih sebagai latar belakang). Area bersih seharusnya disuplai dengan udara yang telah melewati filter yang sesuai. Tingkatan klasifikasi udara yang sesuai seharusnya ditentukan berdasarkan risiko spesifik dengan mempertimbangkan sifat bahan dan proses Pembuatan, khususnya jika proses dilaksanakan pada sistem tertutup atau terbuka (lihat Bab 5).

- 3.32 Keberadaan wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel seharusnya dibatasi jumlahnya di dalam area bersih.
- 3.33 Pembersihan/sanitasi yang sesuai untuk area bersih merupakan hal yang penting, termasuk menghilangkan sisa disinfektan/agen pembersih. Fumigasi dapat bermanfaat untuk mengurangi kontaminasi mikroba pada tempat yang tidak terjangkau. Bila disinfektan digunakan, seharusnya dilakukan pemeriksaan efektivitas. Disarankan untuk memakai lebih dari satu jenis untuk menghindari perkembangan resistensi galur serta mencapai spektrum yang luas untuk aktivitas biodekontaminasi. Disinfektan, deterjen dan bahan pembersih yang digunakan untuk area kelas A dan B seharusnya disterilkan.

Pemantauan lingkungan

- 3.34 Program pemantauan lingkungan merupakan Sarana yang penting karena efektivitas dari tindakan pengendalian terhadap kontaminasi dapat dinilai dan ancaman khusus terhadap kemurnian produk dapat diidentifikasi. Pemantauan lingkungan seharusnya mencakup parameter sebagai berikut: kontaminasi benda *viable/nonviable*, perbedaan tekanan udara, dan -bila diperlukan pengendalian yang tepat untuk proses- suhu dan kelembapan relatif, serta hasilnya seharusnya dibuat tren.
- 3.35 Lokasi pemantauan seharusnya ditentukan dengan memperhatikan risiko (misal pemantauan pada lokasi yang memiliki risiko kontaminasi yang tinggi) dan hasil yang diperoleh selama kualifikasi bangunan dan fasilitas.
- 3.36 Jumlah sampel, volume, frekuensi pemantauan, batas waspada

ataupun batas bertindak seharusnya memperhitungkan risiko dan strategi pengendalian pada area. Metode sampling tidak boleh menimbulkan risiko kontaminasi pada proses Pembuatan.

Pemantauan partikel *nonviable*

- 3.37 Sistem pemantauan partikel di udara seharusnya ditetapkan untuk memperoleh data guna menilai potensi risiko kontaminasi dan untuk memastikan lingkungan aseptis pada ruang bersih. Pemantauan lingkungan juga dilakukan untuk isolator dan lemari *biosafety*.
- 3.38 Tingkat pengendalian lingkungan *nonviable* dan pemilihan sistem pemantauan seharusnya disesuaikan dengan risiko khusus produk dan proses Pembuatan (misal organisme hidup). Frekuensi, volume atau durasi sampling, batas waspada dan tindakan perbaikan seharusnya ditetapkan kasus per kasus sesuai dengan risiko. Volume sampel tidak perlu sama dengan volume sampel yang digunakan untuk kualifikasi ruang bersih.
- 3.39 Batas waspada dan batas bertindak seharusnya ditetapkan. Untuk mengidentifikasi potensi perubahan yang mungkin merugikan proses, batas waspada untuk kelas B sampai dengan D seharusnya lebih rendah daripada spesifikasi batas bertindak dan ditetapkan berdasarkan area kinerja.
- 3.40 Sistem pemantauan seharusnya memastikan ketika batas waspada terlampaui dapat segera teridentifikasi (misal pengaturan alarm). Jika batas bertindak terlampaui, tindakan perbaikan seharusnya diambil. Seluruh tindakan seharusnya didokumentasikan.
- 3.41 Klasifikasi ruang bersih merupakan bagian dari kualifikasi ruang bersih dan merupakan metode untuk menilai tingkat kebersihan udara terhadap spesifikasi ruang bersih atau peralatan kebersihan udara dengan mengukur konsentrasi partikulat yang tidak dapat hidup di udara. Referensi untuk klasifikasi ruang bersih dan peralatan kebersihan udara tercantum dalam standar ISO 14644.
- 3.42 Untuk klasifikasi ruang bersih, partikel udara lebih dari atau sama dengan 0,5 dan 5 μm seharusnya diukur. Pengukuran ini seharusnya

dilakukan baik kondisi nonoperasional dan pada saat operasional. Jumlah maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan adalah sebagai berikut:

Kelas	Batas maksimum yang disarankan untuk partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}$		Batas maksimum yang disarankan $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}$	
	Operasional	Nonoperasional	Operasional	Nonoperasional
A	3.520	3.520	20	20
B	352.000	3.520	2 900	29
C	3.520.000	352.000	29 000	2 900
D	Tidak ditentukan	3.520.000	Tidak ditentukan	29 000

- 3.43 Untuk area kelas A, pemantauan partikel seharusnya dilakukan selama proses kritis berlangsung, termasuk perakitan alat, kecuali bila dijustifikasi (misal kontaminasi yang terjadi dalam proses dapat merusak alat penghitung partikel atau menimbulkan bahaya misal organisme patogen hidup). Pada kasus demikian, pemantauan selama kegiatan rutin penyiapan alat seharusnya dilakukan (misal sebelum produk terpapar bahaya). Pemantauan selama kegiatan proses yang disimulasikan seharusnya juga dilakukan.
- 3.44 Untuk area kelas B, pemantauan partikel seharusnya dilakukan selama proses kritis, meskipun pemantauan tidak perlu mencakup seluruh durasi proses kritis. Area kelas B seharusnya dipantau pada frekuensi yang sesuai dan dengan jumlah sampel yang sesuai untuk memungkinkan perubahan tingkat kontaminasi dapat diidentifikasi.
- 3.45 Strategi pemantauan untuk kelas C dan D ditetapkan dengan memperhatikan risiko dan khususnya sifat kegiatan yang dilakukan.
- 3.46 Jika tidak terdapat kegiatan kritis yang sedang berlangsung (misal saat kondisi nonoperasional), sampling pada interval yang sesuai seharusnya dilakukan. Pada kondisi nonoperasional, sistem tata udara

tidak boleh dihentikan, karena hal ini dapat memicu perlunya kualifikasi ulang. Jika terjadi gangguan, penilaian risiko seharusnya dilakukan untuk menentukan tindakan yang mungkin diperlukan dengan mempertimbangkan kegiatan yang dilakukan pada area yang terdampak (misal pemantauan tambahan).

- 3.47 Meskipun tidak diwajibkan untuk tujuan kualifikasi, pemantauan jumlah partikel ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ di area kelas A dan B diperlukan untuk tujuan pemantauan rutin karena merupakan Sarana untuk deteksi dini kegagalan. Partikel ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ kadang-kadang dapat terdeteksi yang merupakan pembacaan semu, pembacaan partikel dalam jumlah rendah yang terjadi secara berurutan ataupun terus-menerus merupakan indikasi kemungkinan terjadi pencemaran dan perlu diinvestigasi. Kejadian tersebut merupakan indikasi dini kegagalan pada sistem tata udara (pemanas, ventilasi dan sistem pendingin udara), mesin pengisi atau merupakan indikasi dari kebiasaan yang kurang sesuai selama perakitan alat dan kegiatan rutin.

Pemantauan mikroba

- 3.48 Pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan mikroorganisme tertentu pada ruang bersih (misal ragi, jamur, dll.) seharusnya dilakukan sebagaimana mestinya. Pemantauan mikroba juga dilakukan untuk isolator dan lemari *biosafety*.
- 3.49 Dimana berlangsung kegiatan aseptis, seharusnya sering dilakukan pemantauan misal dengan cawan papir, pengambilan sampel udara secara volumetris, dan pengambilan sampel permukaan (dengan menggunakan cara usap atau cawan kontak). Pengambilan sampel selama kegiatan berlangsung tidak boleh memengaruhi perlindungan zona. Hasil pemantauan seharusnya menjadi bahan pertimbangan ketika melakukan pengkajian catatan bets dalam rangka pelulusan produk jadi. Permukaan tempat kerja dan personel seharusnya dipantau setelah kegiatan kritis dilakukan. Metode pemantauan cepat untuk mikroba seharusnya dipertimbangkan dan diadopsi setelah validasi bangunan dan fasilitas.

- 3.50 Pemantauan berkelanjutan diperlukan selama proses kritis dimana produk terpapar lingkungan. Permukaan dan personel seharusnya dipantau setelah proses kritis. Pemantauan mikroba tambahan mungkin diperlukan di luar kegiatan produksi sesuai risikonya.
- 3.51 Batas rekomendasi maksimal untuk pemantauan mikroba pada area bersih sebagai berikut:

Kelas	Sampel udara cfu/m ³	Cawan papir (diameter 90 mm) cfu/4 jam*	Cawan kontak atau metode usap (diameter 55 mm) cfu/cawan
A**	Tidak ada pertumbuhan		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

*Cawan papir individu dapat terbuka kurang dari 4 jam. Dimana cawan papir terbuka selama kurang dari 4 jam batas dalam tabel seharusnya tetap digunakan. Cawan papir seharusnya terbuka selama kegiatan kritis dan diganti sesuai kebutuhan setelah 4 jam.

**Perlu dicatat bahwa untuk kelas A, hasil yang diharapkan seharusnya tidak ada pertumbuhan.

- 3.52 Batas waspada dan batas bertindak yang tepat seharusnya ditentukan. Untuk mengidentifikasi potensi perubahan yang mungkin merugikan proses, batas waspada untuk kelas B sampai dengan D seharusnya lebih rendah daripada spesifikasi batas bertindak dan ditetapkan berdasarkan area kinerja. Jika batas bertindak terlampaui, tindakan perbaikan yang sesuai seharusnya diambil dan didokumentasikan.
- 3.53 Jika mikroorganisme terdeteksi di area kelas A, seharusnya diidentifikasi hingga tingkat jenis dan dampaknya terhadap mutu produk dan kesesuaian bangunan dan fasilitas untuk kegiatan seharusnya dinilai.

Tekanan udara

- 3.54 Bagian penting dari pencegahan kontaminasi adalah pemisahan area kerja yang memadai. Untuk menjaga kualitas udara, penting untuk mencapai aliran udara yang sesuai dari area dengan kelas kebersihan yang lebih tinggi ke area yang kurang bersih. Sangat penting bagi ruang dengan kebersihan udara lebih tinggi untuk memiliki perbedaan tekanan udara positif dibandingkan dengan ruang dengan kebersihan udara lebih rendah. Kaskade tekanan ini seharusnya didefinisikan secara jelas dan dipantau terus-menerus dengan metode yang tepat (misal pengaturan alarm). Ruang bersebelahan dengan kelas kebersihan yang berbeda seharusnya mempunyai perbedaan tekanan berkisar 10 - 15 pascal (nilai acuan).
- 3.55 Tekanan negatif di area tertentu mungkin diperlukan untuk alasan pengungkungan (misal pada saat vektor kompeten replikasi atau bakteri patogen digunakan). Dalam kasus demikian, area bertekanan negatif seharusnya dikelilingi dengan area bersih bertekanan positif dengan kelas yang sesuai.

Drainase

- 3.56 Saluran pembuangan air seharusnya mempunyai ukuran yang memadai dan memiliki pencegahan alir balik. Sistem drainase harus didesain sehingga limbah dapat dinetralkan atau didekontaminasi secara efektif untuk memperkecil risiko kontaminasi silang. Sedapat mungkin saluran terbuka harus dihindari, tetapi bila perlu seharusnya dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi. Sarana diingatkan bahwa risiko yang berkaitan dengan limbah biohazard harus sesuai dengan regulasi.
- 3.57 Area bersih kelas A dan B seharusnya tidak terdapat bak cuci dan drainase.

Area penyimpanan

- 3.58 Area penyimpanan seharusnya memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk seperti bahan awal dan bahan baku, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak, produk yang dikembalikan atau produk yang ditarik dari Peredaran.
- 3.59 Area penyimpanan seharusnya bersih dan kering, serta dirawat dengan batas suhu yang dapat diterima. Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembapan) dibutuhkan seharusnya ditentukan dan dipantau.
- 3.60 Apabila status karantina dijamin dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut seharusnya diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personel yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik seharusnya memberi pengamanan yang setara.
- 3.61 Area terpisah seharusnya disediakan untuk penyimpanan produk yang ditarik kembali dari Peredaran dan bahan/produk kembalian, kecuali pengawasan produk/bahan dapat dipastikan secara elektronik. Bahan/produk yang ditolak seharusnya disimpan di area terlarang (misal terkunci).
- 3.62 Bahan/produk yang sangat reaktif seharusnya disimpan di area yang terjamin keamanannya.

Area pengawasan mutu

- 3.63 Laboratorium pengawasan mutu seharusnya didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang seharusnya memadai untuk mencegah kecampurbauran dan kontaminasi silang selama pengujian. Seharusnya disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang memadai untuk sampel dan catatan.
- 3.64 Laboratorium pengawasan mutu seharusnya terpisah dari area produksi. Namun pengawasan selama proses dapat dilakukan di dalam

area produksi selama tidak memiliki risiko terhadap produk. Rincian lebih lanjut terdapat pada Bab 7.

Sarana pendukung

- 3.65 Ruang istirahat dan kantin seharusnya dipisahkan dari area produksi, penyimpanan dan pengawasan mutu. Toilet dan tempat pembersihan tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi, penyimpanan dan pengawasan mutu.

BAB 4 PERALATAN

Prinsip umum

- 4.1 Peralatan untuk kegiatan Pembuatan atau pengawasan seharusnya sesuai dengan tujuannya dan tidak menimbulkan bahaya pada produk. Bagian peralatan produksi yang bersentuhan dengan produk seharusnya tidak menimbulkan reaksi, adisi, adsorpsi atau absorpsi yang tidak diinginkan, yang dapat mempengaruhi mutu produk. Selain itu, bagian peralatan yang bersentuhan dengan Sel/Jaringan seharusnya steril.
- 4.2 Peralatan utama (misal reaktor, tanki penyimpanan) dan jalur proses yang dipasang secara permanen handaklah diidentifikasi dengan tepat untuk mencegah kecampurbauran.
- 4.3 Integritas komponen peralatan seharusnya diverifikasi dengan memperhatikan risiko khusus dari produk dan proses Pembuatan yang dimaksud (misal memastikan integritas struktural selama pembekuan dan pencairan).
- 4.4 Pemasangan dan penempatan peralatan seharusnya memadai untuk memperkecil risiko kesalahan atau kontaminasi. Sambungan yang diperuntukkan untuk kondisi aseptis seharusnya diterapkan di area bersih kritis pada kelas A dengan latar belakang area bersih kelas B, kecuali jika kemudian disterilisasi dengan uap di tempat atau sambungan dibuat dengan sistem steril yang tervalidasi (misal dengan alat penyambung slang dua kantong plastik dengan sambungan aseptik dengan sekat steril).
- 4.5 Seharusnya tersedia alat timbang dan alat ukur dengan rentang dan ketelitian yang tepat untuk memastikan akurasi kegiatan penimbangan, jika diperlukan.
- 4.6 Kualifikasi peralatan yang relevan seharusnya dilakukan sesuai dengan prinsip yang terdapat pada Bab 12.
- 4.7 Peralatan yang rusak, jika memungkinkan, seharusnya dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

Perawatan, pembersihan, perbaikan

- 4.8 Peralatan seharusnya dirawat dengan memadai: (i) Peralatan seharusnya dikalibrasi, diperiksa (dengan tepat) pada interval waktu tertentu untuk memastikan kinerja yang memadai. Dalam hal penggunaan sistem terkomputerisasi, pemeriksaan seharusnya mencakup kemampuan sistem untuk memastikan integritas data. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut seharusnya dirawat. (ii) Filter ventilasi udara seharusnya dikualifikasi dan dirawat secara memadai serta seharusnya diganti dalam interval yang sesuai (untuk diatur sesuai dengan tingkat kekritisian filter). Kualifikasi dapat dilakukan oleh Sarana, atau oleh pemasok/produsen filter. Ketika diganti, seharusnya dilakukan uji integritas terhadap filter.
- 4.9 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang memadai sangat penting untuk mencegah risiko kontaminasi produk. Jika memungkinkan, bahan sekali pakai seharusnya digunakan. Prosedur pembersihan/dekontaminasi yang diterapkan untuk peralatan yang digunakan berkali-kali dan bersentuhan dengan produk seharusnya divalidasi seperti yang dijelaskan pada Bab 12.
- 4.10 Kegiatan perbaikan dan perawatan seharusnya tidak menimbulkan risiko terhadap mutu produk. Perawatan dan perbaikan, sejauh mungkin, seharusnya dilakukan di luar area bersih. Bila perbaikan dan perawatan dilakukan di area bersih, kegiatan produksi tidak boleh dimulai kembali hingga telah diverifikasi bahwa area tersebut telah dibersihkan secara memadai dan status lingkungan yang diperlukan telah dipenuhi kembali.
- 4.11 Jika diperlukan, untuk memperkecil risiko kontaminasi silang, pembatasan perpindahan peralatan seharusnya diterapkan. Secara umum, peralatan tidak boleh dipindahkan dari area risiko tinggi ke area lain, atau antara area yang berisiko tinggi (misal peralatan untuk penanganan Sel dari donor yang terinfeksi atau penanganan virus onkolitik). Jika hal ini terjadi, tindakan yang tepat perlu diterapkan untuk menghindari risiko kontaminasi silang. Status kualifikasi perpindahan peralatan seharusnya dipertimbangkan kembali.

BAB 5 PENGOLAHAN

1) BAHAN AWAL DAN BAHAN BAKU

Prinsip Umum

- 5.1 Mutu bahan awal dan bahan baku merupakan faktor kunci yang perlu dipertimbangkan dalam produksi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menghindari kontaminasi dan untuk meminimalkan sebanyak mungkin variabilitas bahan awal dan bahan baku. Spesifikasi yang terkait dengan produk (seperti yang ada dalam monografi Farmakope, izin edar/uji klinik), akan menentukan apakah dan pada tahap apa zat dan bahan dapat memiliki tingkat *bioburden* yang ditentukan atau harus steril. Sebelum digunakan dalam proses Pembuatan, kesesuaian dengan persyaratan yang relevan seharusnya diperiksa.
- 5.2 Penggunaan antimikroba mungkin diperlukan untuk mengurangi *bioburden* terkait pengadaan Jaringan dan Sel hidup. Namun, ditekankan bahwa penggunaan antimikroba tidak menggantikan persyaratan Pembuatan secara aseptis. Ketika antimikroba digunakan, antimikroba seharusnya dihilangkan secepat mungkin, kecuali jika keberadaannya dalam produk jadi secara spesifik telah sesuai persetujuan izin edar/uji klinik (misal antibiotik yang merupakan bagian dari matriks produk jadi). Selain itu, penting untuk memastikan bahwa antibiotik atau antimikroba tidak mengganggu pengujian sterilitas, dan bahwa mereka tidak ada dalam produk jadi (kecuali secara spesifik telah sesuai dengan persetujuan izin edar/uji klinik).

Bahan Baku

- 5.3 Bahan baku seharusnya memiliki mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan. Secara khusus, sifat-sifat yang mendorong pertumbuhan pada media kultur seharusnya ditunjukkan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya.
- 5.4 Sedapat mungkin, bahan baku yang digunakan dalam Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya mengacu pada Farmakope Indonesia Bab Umum tentang bahan baku yang berasal dari biologis untuk produksi produk obat uji klinik berbasis Sel dan terapi gen. Meskipun bahan baku harus *pharmaceutical grade*, diketahui bahwa, dalam beberapa kasus, hanya bahan dari *research grade* yang tersedia. Risiko penggunaan bahan *research grade* seharusnya dipahami (termasuk risiko kelanjutan pasokan ketika jumlah produk yang lebih besar diproduksi). Selain itu, kesesuaian bahan baku tersebut untuk penggunaan yang dimaksudkan seharusnya dipastikan, termasuk -jika sesuai- dengan cara pengujian (misalnya uji fungsional, uji keamanan).
- 5.5 Spesifikasi bahan baku seharusnya ditetapkan seperti yang dijelaskan dalam Bab 10 Dokumentasi bagian Spesifikasi dan Instruksi. Dalam hal bahan baku kritis, spesifikasi seharusnya mencakup persyaratan mutu untuk memastikan kesesuaian untuk penggunaan yang dimaksudkan, serta kriteria penerimaan. Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang ditetapkan, persyaratan mutu ini seharusnya disetujui dengan pemasok ("spesifikasi yang disepakati"). Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, spesifikasi teknis untuk bahan baku kritis seharusnya disepakati dengan pemasok bila memungkinkan. Penilaian apakah bahan baku tertentu adalah kritis seharusnya dilakukan oleh Sarana (atau, jika sesuai, sponsor atau pemegang izin edar) dengan mempertimbangkan risiko tertentu. Keputusan yang diambil seharusnya didokumentasikan. Spesifikasi yang disepakati seharusnya mencakup aspek produksi, pengujian dan

pengendalian, serta aspek penanganan dan distribusi lainnya yang sesuai. Spesifikasi yang ditetapkan seharusnya sesuai dengan persyaratan izin edar atau izin uji klinik.

- 5.6 Sarana seharusnya memverifikasi kepatuhan bahan pemasok dengan spesifikasi yang disepakati. Tingkat pengawasan dan pengujian lebih lanjut oleh Sarana seharusnya proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan. Ketergantungan pada sertifikat analisis pemasok dapat diterima jika semua risiko dipahami dengan baik dan langkah-langkah diterapkan untuk menghilangkan risiko atau mengurangnya ke tingkat yang dapat diterima (misalnya kualifikasi pemasok).
- 5.7 Risiko kontaminasi bahan baku biologis selama pasase di sepanjang rantai pasokan harus dinilai, dengan penekanan khusus pada keamanan virus dan mikroba dan *Transmissible Spongiform Encephalopathy* ("TSE"). Jika terdapat potensi risiko kontaminasi mikoplasma yang terkait dengan bahan baku, Sarana harus menyaring bahan sebelum digunakan (filter 0,1 μm), kecuali jika pemasok bahan baku telah menyatakan bahwa bahan baku tersebut telah diuji dan bebas mikoplasma.
- 5.8 Risiko kontaminasi dari bahan lain yang bersentuhan langsung dengan peralatan Pembuatan atau produk (seperti media yang digunakan untuk uji simulasi proses dan pelumas yang mungkin bersentuhan dengan produk) juga harus diperhitungkan.
- 5.9 Bahan baku di area penyimpanan seharusnya diberi label yang sesuai. Label untuk bahan baku kritis seharusnya memuat paling sedikit informasi berikut:
 - i) nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
 - ii) nomor bets yang diberikan pada saat penerimaan;
 - iii) kondisi penyimpanan;
 - iv) status bahan (misal karantina, pengujian, rilis, ditolak); dan
 - v) tanggal kedaluwarsa atau tanggal di mana pengujian ulang diperlukan.

- 5.10 Jika digunakan sistem penyimpanan terkomputerisasi penuh, maka semua informasi di atas tidak perlu ditampilkan dalam bentuk tulisan yang terbaca pada label. Penggunaan sistem otomatis (misalnya penggunaan *barcode*) diperbolehkan.
- 5.11 Hanya bahan baku yang telah diluluskan oleh pengangung jawab pengawasan mutu yang boleh digunakan.
- 5.12 Sarana seharusnya melakukan tindakan yang tepat untuk memastikan bahwa bahan baku kritis dapat ditelusur untuk memfasilitasi penarikan kembali produk jika diperlukan.

Bahan Awal

- 5.13 Sarana (atau, jika sesuai, sponsor atau pemegang izin edar) harus menetapkan persyaratan mutu untuk bahan awal (spesifikasi) yang seharusnya disepakati dengan pemasok. Spesifikasi yang disepakati ini harus mencakup aspek produksi, pengujian dan pengawasan, penyimpanan, dan aspek lain untuk penanganan dan distribusi yang sesuai. Spesifikasi yang disepakati seharusnya sesuai dengan persyaratan izin edar atau izin uji klinik.
- 5.14 Sarana seharusnya memverifikasi kepatuhan bahan pemasok dengan spesifikasi yang disepakati. Tingkat pengawasan dan pengujian lebih lanjut oleh Sarana seharusnya proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan.
- 5.15 Selain spesifikasi bahan awal, perjanjian antara Sarana (atau, jika sesuai, sponsor atau pemegang izin edar) dan pemasok (termasuk unit penyedia darah dan Jaringan) seharusnya memuat ketentuan yang jelas tentang transfer informasi mengenai bahan awal, khususnya, pada hasil pengujian yang dilakukan oleh pemasok, data ketertelusuran, dan transmisi informasi donor kesehatan yang mungkin tersedia setelah pasokan bahan awal dan yang mungkin berdampak pada mutu atau keamanan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang diproduksi.

- 5.16 Risiko kontaminasi bahan awal selama pasase di sepanjang rantai pasokan harus dinilai, dengan penekanan khusus pada keamanan virus dan mikroba dan *Transmissible Spongiform Encephalopathy* ("TSE").
- 5.17 Hanya bahan awal yang telah dirilis oleh penanggung jawab pengawasan mutu yang boleh digunakan.
- 5.18 Jika hasil pengujian yang diperlukan untuk meluluskan bahan awal membutuhkan waktu lama (misalnya uji sterilitas), bahan awal dapat diizinkan untuk diproses sebelum hasil pengujian tersedia. Risiko penggunaan material yang berpotensi gagal dan potensi dampaknya pada bets lain seharusnya dinilai dan dipahami dengan jelas. Dalam kasus seperti itu, produk jadi hanya boleh dirilis jika hasil pengujian ini memuaskan, kecuali tindakan mitigasi risiko yang tepat diterapkan.
- 5.19 Bahan awal di area penyimpanan seharusnya diberi label yang sesuai. Label seharusnya memuat paling sedikit informasi berikut:
- i) nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
 - ii) nomor bets yang diberikan pada saat penerimaan;
 - iii) kondisi penyimpanan;
 - iv) status konten (misalnya karantina, penujian, rilis, ditolak); dan
 - v) tanggal kedaluwarsa atau tanggal di mana pengujian ulang diperlukan.
- 5.20 Jika digunakan sistem penyimpanan terkomputerisasi penuh, semua informasi di atas tidak perlu ditampilkan dalam bentuk tulisan terbaca pada label. Penggunaan sistem otomatis (misalnya penggunaan *barcode*) diperbolehkan.

Pengolahan Bahan Awal

- 5.21 Mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia tergantung pada mutu bahan awal. Pengolahan/Pembuatan lebih lanjut seharusnya dilakukan di lingkungan CPOB.

5.22 Dalam kasus sangat terbatas, dapat diterima bahwa Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dimulai dari Sel atau Jaringan yang sudah tersedia di mana beberapa langkah pengolahan/Pembuatan awal dilakukan di luar lingkungan CPOB, meliputi donasi, pengadaan dan pengujian Jaringan/Sel awal pada terapi gen (Sel rekayasa genetika), terapi Sel, dan produk rekayasa Jaringan, sepanjang tidak memungkinkan untuk mengganti bahan tersebut dengan bahan yang sesuai dengan CPOB. Penggunaan Sel yang telah dipisahkan/diisolasi dan diawetkan di luar lingkungan CPOB untuk Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya tetap dikecualikan dan hanya mungkin jika analisis risiko dilakukan untuk mengidentifikasi persyaratan pengujian yang diperlukan untuk memastikan mutu bahan awal. Tanggung jawab keseluruhan atas mutu -serta pengaruhnya terhadap profil keamanan dan khasiat produk- terletak pada Sarana pengolahan (dan/atau, jika sesuai, sponsor atau pemegang izin edar), bahkan jika aktivitas tersebut telah dilakukan *outsourcing*. Perilisan Sel/Jaringan tersebut untuk digunakan dalam proses Pembuatan seharusnya dilakukan oleh penanggung jawab pengawasan mutu setelah memverifikasi mutu dan keamanannya. Selain itu, otoritas yang kompeten seharusnya menyetujui strategi pengawasan dalam hal penilaian terhadap permohonan izin edar/izin uji klinik.

2) LOT BENIH DAN SISTEM BANK SEL

5.23 Untuk mencegah perubahan sifat yang tidak diinginkan akibat subkultur berulang atau pelipatgandaan generasi, direkomendasikan untuk menggunakan sistem lot benih induk dan lot benih kerja/bank Sel bagi produk alogenik yang tidak membutuhkan kesesuaian antara donor dan pasien. Namun, sistem lot benih/bank Sel tidak wajib.

- 5.24 Ketika lot benih dan bank Sel, termasuk generasi induk dan kerja digunakan, mereka seharusnya dibentuk dalam kondisi yang sesuai, termasuk kepatuhan dengan CPOB sebagaimana diatur dalam Pedoman ini. Hal ini seharusnya mencakup lingkungan terkendali yang tepat untuk melindungi tempat benih dan bank Sel serta personel yang menanganinya. Selama Pembuatan lot benih dan bank Sel, seharusnya tidak ada bahan hidup atau infeksius lain (misalnya virus, *cell line* atau *strain* Sel) yang ditangani secara bersamaan di area yang sama.
- 5.25 Jumlah generasi (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank Sel, bahan obat dan produk jadi seharusnya konsisten dengan spesifikasi dalam izin edar/persetujuan uji klinik.
- 5.26 Untuk tahapan sebelum generasi benih induk atau bank Sel, dokumentasi seharusnya tersedia untuk mendukung ketertelusuran termasuk masalah terkait komponen yang digunakan selama pengembangan dengan dampak potensial pada keamanan produk (misalnya reagen yang berasal dari biologis) dari sumber awal dan pengembangan genetik jika berlaku.
- 5.27 Pengujian dan karakterisasi keamanan bank Sel penting untuk melihat konsistensi bets-ke-bets dan untuk mencegah kontaminasi dengan agen adventitif. Lot benih dan bank Sel seharusnya disimpan dan digunakan sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi (misalnya disimpan di fase uap nitrogen cair dalam wadah tersegel) atau perubahan. Tindakan pengendalian untuk penyimpanan benih/Sel yang berbeda di area atau peralatan yang sama seharusnya dapat mencegah kecampurbauran dan memperhitungkan sifat infeksi bahan untuk mencegah kontaminasi silang.
- 5.28 Wadah penyimpanan seharusnya disegel, diberi label dengan jelas dan disimpan pada suhu yang tepat. Inventarisasi stok harus dijaga. Suhu penyimpanan seharusnya direkam secara kontinu dan, di mana ditempatkan, tingkat nitrogen cair dipantau. Penyimpangan dari batas yang ditentukan dan tindakan korektif dan preventif yang diambil seharusnya dicatat.

- 5.29 Setelah Pembuatan bank Sel induk dan Sel kerja dan lot benih induk maupun lot benih kerja, seharusnya diikuti prosedur karantina dan pelulusan. Prosedur seharusnya mencakup karakterisasi yang memadai dan pengujian kontaminan. Kesesuaian ketika penggunaan secara kontinyu/*on-going* seharusnya ditunjukkan oleh konsistensi karakteristik dan mutu betas produk berturut-turut. Bukti stabilitas dan pemulihan lot benih dan bank Sel seharusnya didokumentasikan dan catatan seharusnya disimpan agar memungkinkan dilakukan evaluasi tren. Dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, pendekatan bertahap adalah dapat diterima. Dengan demikian, data stabilitas awal (misalnya dari fase pengembangan sebelumnya atau dari model Sel yang sesuai) harus tersedia sebelum produk digunakan dalam uji klinik, dan data stabilitas diperoleh dari data *real life* sebagaimana perkembangan uji klinik.
- 5.30 Wadah yang dikeluarkan dari unit cryostorage, hanya dapat dikembalikan ke penyimpanan jika bisa didokumentasikan bahwa kondisi yang memadai telah dipertahankan.
- 5.31 Akses ke bank Sel seharusnya dibatasi hanya untuk personel yang berwenang.

Stok Sel

- 5.32 Produk berbasis Sel sering kali dihasilkan dari stok Sel yang diperoleh dari tingkat pasase yang terbatas. Berbeda dengan dua sistem berjenjang dari bank Sel induk dan Sel kerja, jumlah produksi yang dijalankan dari stok Sel dibatasi oleh jumlah alikuot yang diperoleh setelah ekspansi dan tidak termasuk siklus hidup produk. Perubahan stok Sel seharusnya tercakup dalam protokol validasi. Perubahan stok Sel (termasuk penggunaan Sel dari donor baru) seharusnya disampaikan dalam perubahan izin edar/persetujuan uji klinik dan persyaratan yang harus dipenuhi.

- 5.33 Disarankan untuk membagi stok dan menyimpan stok yang terbagi tersebut pada lokasi yang berbeda untuk meminimalkan risiko kehilangan total. Pengendalian di lokasi tersebut seharusnya memberikan jaminan sebagaimana yang diuraikan pada alinea sebelumnya.
- 5.34 Kondisi penyimpanan dan penanganan stok di tempat berbeda seharusnya dikendalikan sesuai dengan prosedur dan parameter yang sama. Sekali wadah dikeluarkan dari sistem manajemen lot benih/bank Sel, wadah tidak boleh dikembalikan ke stok semula.

3) PRODUKSI

Prinsip Umum

- 5.35 Kegiatan produksi, termasuk pengisian, pengemasan dan kriopreservasi (jika ada) seharusnya mengikuti prosedur yang ditetapkan yang dirancang untuk memastikan mutu produk, produksi yang konsisten (sesuai dengan tahap pengembangan yang relevan), dan untuk mematuhi dengan persyaratan yang ditetapkan dalam Pembuatan dan izin edar/persetujuan uji klinik.
- 5.36 Dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, pengetahuan dan pemahaman tentang produk mungkin terbatas, terutama untuk fase awal uji klinik (fase I dan I/II). Oleh karena itu, proses Pembuatan (termasuk pengawasan mutu) mungkin perlu disesuaikan sejalan dengan peningkatan pengetahuan tentang proses. Pada tahap awal pengembangan, sangat penting untuk mengendalikan dan mendokumentasikan proses Pembuatan dengan cermat. Diharapkan proses Pembuatan dan pengawasan mutu menjadi lebih baik seiring dengan kemajuan pengembangan.

- 5.37 Proses Pembuatan dan strategi pengendaliannya seharusnya ditinjau secara teratur, dan seharusnya diperbaiki sebagaimana mestinya. Meskipun ini sangat relevan selama tahap awal uji klinik, penting juga untuk mempertimbangkan langkah-langkah yang diperlukan untuk mengurangi variabilitas proses dan untuk meningkatkan reproduktivitas pada berbagai tahap siklus hidup.
- 5.38 Ketika formula Pembuatan atau proses Pembuatan baru diadopsi, langkah-langkah seharusnya diambil untuk menunjukkan kesesuaiannya. Pengaruh perubahan produksi dalam kaitannya dengan mutu produk jadi dan produksi yang konsisten (sesuai dengan tahap pengembangan yang relevan) seharusnya dipertimbangkan sebelum penerapan. Setiap perubahan formula Pembuatan atau metode Pembuatan seharusnya dikelola sesuai dengan prinsip-prinsip yang ditetapkan dalam Bab 10 Dokumentasi bagian Spesifikasi dan Instruksi.
- 5.39 Setiap penyimpangan dari instruksi atau prosedur seharusnya dihindari sejauh mungkin. Jika sebuah penyimpangan terjadi, seharusnya disetujui secara tertulis oleh penanggung jawab (setelah menilai dampaknya terhadap mutu, keamanan dan kemanjuran), dengan keterlibatan dari penanggung jawab pemastian mutu. Penyimpangan seharusnya diselidiki dengan tujuan untuk mengidentifikasi akar penyebabnya dan untuk menerapkan tindakan korektif dan pencegahan yang sesuai.

Penanganan bahan dan produk yang masuk

- 5.40 Semua penanganan bahan dan produk (seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, pelabelan dan pengemasan) seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur atau instruksi tertulis dan dicatat sebagaimana mestinya. Strategi pengendalian seharusnya memadai dengan memperhatikan risiko.

- 5.41 Seluruh bahan yang diterima seharusnya diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya terhadap pesanan. Persyaratan khusus untuk bahan baku dan bahan awal dijelaskan pada bagian Bahan Baku dan Bahan Awal. Untuk bahan yang lain, penggunaan dokumentasi yang disediakan oleh pihak ketiga (misalnya pemasok) dapat diterima asalkan semua risiko dipahami dan langkah-langkah yang tepat diterapkan untuk menghilangkan risiko atau mengurangnya ke tingkat yang dapat diterima (misalnya kualifikasi pemasok). Jika perlu, verifikasi identitas dan/atau pengujian seharusnya dipertimbangkan.
- 5.42 Bahan yang diterima dan produk jadi seharusnya dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.
- 5.43 Produk antara dan produk ruahan yang diterima seharusnya diluluskan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap pengawasan mutu sebelum dapat digunakan dalam produksi, setelah dilakukan verifikasi kepatuhan terhadap spesifikasi yang relevan.
- 5.44 Semua bahan dan produk seharusnya disimpan dalam kondisi yang sesuai untuk memastikan mutu dan dengan cara yang teratur untuk memungkinkan pemisahan bets dan rotasi stok.
- 5.45 Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menerapkan langkah-langkah yang tepat untuk mencegah kecampurbauran terhadap produk autologus dan produk khusus lainnya (yaitu produk yang ditujukan untuk pasien tertentu).

- 5.46 Karena Sel somatik diperoleh dari manusia (autologus atau alogenis), terdapat potensi risiko kontaminasi oleh *adventitious agents*. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi atau yang terkait dengan pooling Sel (*cell pooling*). Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian untuk sumber bahan ini seharusnya dijamin.
- 5.47 Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai seharusnya diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor bets. Bila perlu, penandaan ini seharusnya juga menyebutkan tahap proses produksi.
- 5.48 Label pada wadah, alat atau ruangan seharusnya jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label berwarna sering kali sangat membantu untuk menandakan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain). Kompatibilitas label dengan suhu penyimpanan atau kondisi pengolahan (misalnya suhu penyimpanan sangat rendah, penangas air), di mana suhu tersebut digunakan, seharusnya diverifikasi.
- 5.49 Wadah seharusnya dibersihkan jika perlu. Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat mempengaruhi mutu bahan seharusnya diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada personel yang bertanggung jawab terhadap pengawasan mutu.

Penunjang

Air

- 5.50 Air yang digunakan dalam Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya memiliki mutu yang sesuai dan pemeriksaan rutin seharusnya dilakukan untuk memverifikasi tidak adanya kontaminasi (kimia dan biologis dan, jika sesuai, dari endotoksin).

- 5.51 Seharusnya diperhatikan pemeliharaan sistem air untuk mencegah risiko proliferasi mikroba. Dalam hal air untuk injeksi diproduksi sendiri, perhatian khusus seharusnya diberikan terhadap pencegahan pertumbuhan mikroba, misal disirkulasi secara konstan pada suhu di atas 70°C.
- 5.52 Air untuk pipa injeksi, pipa air yang dimurnikan dan, jika sesuai, pipa air lainnya seharusnya disanitasi sesuai dengan prosedur tertulis yang merinci batas tindakan untuk kontaminasi mikrobiologi dan tindakan yang harus diambil. Setelah sanitasi kimia bahan pada sistem air, prosedur pembilasan yang divalidasi seharusnya diikuti untuk memastikan bahwa bahan sanitasi telah dihilangkan secara efektif.
- 5.53 Penggunaan air untuk injeksi yang dikemas sesuai dengan Farmakope Indonesia tidak membutuhkan pengujian terhadap spesifikasi air untuk injeksi sebagaimana diatur dalam butir sebelumnya.

Gas medis

- 5.54 Gas yang digunakan dalam produksi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya memiliki mutu yang sesuai.
- 5.55 Jika memungkinkan, gas yang bersentuhan langsung dengan produk selama pemrosesan seharusnya sesuai dengan Farmakope Indonesia. Penggunaan gas *technical grade* seharusnya didukung oleh analisis risiko dan mutunya dijelaskan dalam dokumen uji klinik/izin edar.
- 5.56 Gas yang dibawa ke tempat kerja aseptik atau yang bersentuhan dengan produk seharusnya melewati filter sterilisasi. Uji integritas filter gas kritis seharusnya dipastikan pada interval yang sesuai yang seharusnya dibenarkan secara ilmiah. Untuk bets yang ditujukan untuk lebih dari satu pasien, umumnya filter gas kritis diharapkan akan diuji sebelum pelulusan bets. Nitrogen cair yang digunakan untuk penyimpanan Sel dalam wadah tertutup tidak perlu disaring.

Uap bersih

- 5.57 Air yang digunakan dalam Pembuatan uap bersih seharusnya memiliki mutu yang sesuai. Uap yang digunakan untuk sterilisasi seharusnya memiliki mutu yang sesuai dan bebas dari aditif pada tingkat yang dapat menyebabkan kontaminasi pada produk atau peralatan

Pencegahan kontaminasi silang dalam produksi

- 5.58 Sebelum proses Pembuatan dimulai, langkah-langkah seharusnya diambil untuk memastikan bahwa area kerja dan peralatan bersih dan bebas dari bahan awal, produk, residu produk, atau dokumen yang tidak diperlukan untuk pengolahan saat ini. Kecampurbauran bahan seharusnya dicegah; tindakan pencegahan khusus seharusnya dilakukan untuk menghindari pencampuran bahan autologus atau bahan khusus lainnya.
- 5.59 Pada setiap tahap produksi, produk dan bahan seharusnya dilindungi dari mikroba dan kontaminasi lainnya (misalnya pirogen/endotoksin serta bahan partikulat (kaca dan partikel lain yang terlihat dan tidak terlihat)). Tindakan yang tepat juga seharusnya dilakukan untuk melindungi penyiapan larutan, dapar dan tambahan lainnya dari risiko kontaminasi (atau dalam tingkat bioburden yang diterima sesuai izin edar/persetujuan uji klinik).
- 5.60 Risiko kontaminasi silang seharusnya dinilai dengan memperhatikan karakteristik produk (misalnya karakteristik biologis bahan awal, kemungkinan untuk tahan terhadap teknik pemurnian) dan proses Pembuatan (misalnya penggunaan proses yang menyebabkan pertumbuhan kontaminan mikroba asing). Jika sterilisasi produk jadi tidak memungkinkan, perhatian khusus seharusnya diberikan pada langkah-langkah Pembuatan yang terpapar lingkungan (misalnya pengisian).

- 5.61 Pada semua tahap Pembuatan yang dapat menyebabkan pembentukan aerosol yang tidak diinginkan (misalnya sentrifugasi, bekerja di bawah vakum, homogenisasi, sonikasi), tindakan mitigasi yang tepat seharusnya diterapkan untuk menghindari kontaminasi silang. Tindakan pencegahan khusus seharusnya dilakukan saat bekerja dengan bahan infeksius.
- 5.62 Tindakan untuk mencegah kontaminasi silang yang sesuai dengan risiko yang diidentifikasi seharusnya dilakukan. Tindakan yang dapat dipertimbangkan untuk mencegah kontaminasi silang meliputi:
- i) Bangunan terpisah.
 - ii) Mendedikasikan seluruh fasilitas Pembuatan atau area produksi terkungkung berdasarkan kampanye (pemisahan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang telah tervalidasi efektivitasnya.
 - iii) Penggunaan "sistem tertutup" untuk pemrosesan dan transfer bahan/produk antarperalatan.
 - iv) Penggunaan *air-lock* dan kaskade tekanan untuk membatasi kontaminan potensial yang terbawa udara dalam area tertentu.
 - v) Pemanfaatan teknologi sekali pakai.
 - vi) Prosedur pembersihan yang memadai. Prosedur pembersihan (teknik, jumlah langkah sanitasi, dll.) seharusnya disesuaikan dengan karakteristik khusus produk dan proses Pembuatan. Penilaian risiko seharusnya digunakan untuk menentukan prosedur pembersihan/dekontaminasi yang diperlukan, termasuk frekuensinya. Minimal, harus ada pembersihan/dekontaminasi yang sesuai antara setiap bets. Prosedur pembersihan/dekontaminasi seharusnya divalidasi seperti yang dijelaskan dalam Bab 12.
 - vii) Tindakan teknis lain yang sesuai, seperti dedikasi bagian tertentu dari peralatan (misalnya filter) pada jenis produk dengan profil risiko tertentu.

viii) Tindakan pengaturan lain yang sesuai, seperti menggunakan pakaian perlindungan khusus dalam area di mana produk dengan risiko kontaminasi tinggi sedang diproses, menerapkan tindakan yang memadai untuk menangani limbah, air bilasan yang terkontaminasi dan pakaian kotor.

ix) Pembatasan pergerakan semua personel (termasuk personel pengawasan mutu, pemeliharaan, dan pembersihan) seharusnya dikendalikan atas dasar prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM). Secara umum, personel seharusnya tidak boleh keluar dari area yang terpapar mikroorganisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau hewan menuju area di mana produk lain, produk inaktivasi atau organisme yang berbeda sedang ditangani. Jika hal ini tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian kontaminasi seharusnya didasarkan pada prinsip MRM.

5.63 Strategi pengendalian dilakukan terhadap semua aspek dan seharusnya mengatasi semua potensi risiko, mencakup tingkat fasilitas, peralatan dan personel, pengawasan bahan awal dan bahan baku, penerapan prosedur sterilisasi dan sanitasi yang efektif, dan sistem pemantauan yang memadai. Keseluruhan tindakan yang diterapkan seharusnya menjamin tidak adanya kontaminasi produk yang diproduksi di dalam lokasi Pembuatan. Pelaksanaan proses akhir atau pengujian produk jadi tidak dapat dijadikan sebagai satu-satunya andalan untuk menjamin mutu produk.

5.64 Efektivitas langkah-langkah yang diterapkan seharusnya ditinjau secara berkala sesuai dengan prosedur yang ditetapkan. Penilaian ini seharusnya mengarah pada tindakan korektif dan preventif yang diambil sesuai kebutuhan.

4) PRINSIP KERJA

5.65 Manajemen perubahan seharusnya secara berkala mempertimbangkan akibat termasuk akibat kumulatif dari perubahan (misal pada proses) terhadap mutu produk akhir.

- 5.66 Parameter (proses) operasional kritis, atau parameter masukan lain yang berdampak pada mutu produk seharusnya diidentifikasi, divalidasi, didokumentasikan dan dapat dipertahankan agar selalu berada di dalam persyaratan.
- 5.67 Strategi pengendalian masuknya barang dan bahan ke area produksi seharusnya didasarkan pada prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM) untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Untuk proses aseptik, masuknya barang dan bahan tahan panas ke area bersih atau area bersih/terkungkung seharusnya melalui otoklaf atau oven berpintu ganda. Barang dan bahan tidak tahan panas seharusnya dimasukkan melalui ruang penyangga udara dengan pintu *interlock* yang tercakup dalam prosedur sanitasi permukaan yang efektif. Sterilisasi barang dan bahan di tempat lain dapat diterima selama terbungkus berlapis-lapis, yang jumlah lapisannya sesuai dengan jumlah tahap memasuki area bersih, dan masuk melalui ruang penyangga dengan tindakan sanitasi permukaan yang sesuai.
- 5.68 Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan seharusnya dibuktikan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jika memungkinkan, media biakan seharusnya disterilisasi di tempat. Jika memungkinkan penambahan gas, media, asam atau basa, bahan pengurang busa, dan lain-lain ke dalam fermentor seharusnya melalui filter sterilisasi yang terpasang di lini proses.
- 5.69 Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel seharusnya dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindari kontaminasi. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel seharusnya dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.

- 5.70 Proses produksi tertentu (misal fermentasi) mungkin perlu dipantau secara kontinu; data yang terkumpul seharusnya menjadi bagian dari catatan bets. Bilamana menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus seharusnya diberikan terhadap persyaratan pengawasan mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.
- 5.71 Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan pengungkungan perlu dilakukan untuk memperkecil kontaminasi silang.
- 5.72 Tumpahan, terutama organisme hidup, seharusnya ditangani dengan cepat dan aman. Tindakan dekontaminasi yang divalidasi seharusnya tersedia untuk tiap organisme atau kelompok organisme terkait. Bilamana terdapat galur berbeda dari spesies bakteri tunggal atau virus yang sangat mirip terlibat, proses dekontaminasi dapat divalidasi dengan satu galur perwakilan, kecuali terdapat alasan untuk menganggap bahwa mereka mungkin berbeda bermakna dalam hal ketahanan terhadap agen yang terlibat.
- 5.73 Jika terkontaminasi secara nyata, seperti karena tumpahan atau aerosol, atau jika terdapat keterlibatan organisme yang berpotensi membahayakan, maka produksi dan pengawasan bahan, termasuk dokumen kerja, seharusnya didesinfeksi secara cukup atau informasi dikirim keluar dengan cara lain.
- 5.74 Metode yang digunakan untuk sterilisasi, desinfeksi, penghilangan atau inaktivasi virus seharusnya divalidasi.
- 5.75 Tindakan khusus seharusnya dilakukan pada saat proses inaktivasi atau penghilangan virus untuk mencegah risiko kontaminasi ulang produk yang sudah ditangani oleh produk yang belum ditangani.

- 5.76 Untuk produk yang diinaktivasi dengan penambahan reagen (seperti mikroorganisme dalam proses Pembuatan vaksin), proses seharusnya menjamin inaktivasi organisme hidup telah sempurna. Selain pencampuran kultur dan inaktivan, seharusnya dipertimbangkan untuk mengenai semua produk dan permukaan yang bersinggungan dengan biakan hidup dan, bila diperlukan, transfer ke tangki kedua.
- 5.77 Terdapat berbagai macam peralatan yang digunakan untuk kromatografi. Prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM) seharusnya digunakan untuk merancang strategi pengendalian pada matriks, housing dan peralatan terkait yang digunakan pada Sarana Pembuatan secara kampanye dan multiproduk. Penggunaan kembali matriks yang sama untuk tahap proses yang berbeda tidak dianjurkan. Kriteria keberterimaan, kondisi penggunaan, metode regenerasi, masa pakai, dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi seharusnya ditetapkan.
- 5.78 Seharusnya tersedia sistem untuk memastikan integritas dan penutupan wadah setelah diisi, bila produk akhir atau produk antara menunjukkan risiko khusus dan tersedia prosedur untuk menangani kebocoran atau tumpah. Pada kegiatan pengisian dan pengemasan seharusnya tersedia prosedur untuk menjaga produk berada dalam batas yang ditetapkan, seperti waktu dan/atau suhu.
- 5.79 Kegiatan penanganan wadah yang mengandung agen biologis hidup, seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi produk lain atau lepasnya agen hidup ke dalam lingkungan kerja atau lingkungan eksternal. Pengkajian risiko seharusnya mempertimbangkan viabilitas dan klasifikasi biologis organisme tersebut.

- 5.80 Harap berhati-hati saat persiapan, pencetakan, penyimpanan, dan penggunaan label, untuk ditempelkan pada wadah primer dan kemasan sekunder termasuk tulisan khusus untuk produk yang spesifik untuk pasien tertentu atau yang menandakan penggunaan rekayasa genetika. Dalam hal produk digunakan untuk penggunaan autologus, seharusnya label langsung yang memuat pengenalan unik pasien dan pernyataan “hanya untuk penggunaan autologus”.
- 5.81 Kompatibilitas label dengan suhu penyimpanan sangat rendah, di mana suhu tersebut digunakan, seharusnya diverifikasi.
- 5.82 Jika tersedia, seharusnya menggunakan zat tambahan (seperti produk seluler, biomolekul, bahan biologi, perancah *scaffolds*), matriks dari sumber resmi (misal produk obat uji klinik berlisensi atau perangkat medis yang telah melalui prosedur penilaian kesesuaian).
- 5.83 Bila perangkat, termasuk perangkat yang dibuat khusus, dimasukkan sebagai bagian dari produk:
- i) Seharusnya tersedia kesepakatan tertulis antara produsen produk obat uji klinik dan produsen perangkat medis, yang seharusnya memberikan informasi yang cukup pada perangkat medis untuk menghindari perubahan sifat-sifatnya selama Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Hal ini seharusnya mencakup persyaratan pengendalian perubahan yang diusulkan untuk perangkat medis.
 - ii) Perjanjian teknis seharusnya juga mensyaratkan adanya pertukaran informasi tentang penyimpangan dalam Pembuatan perangkat medis.

- 5.84 Perhatian seharusnya diberikan untuk persyaratan spesifik pada tiap tahap kriopreservasi (*cryopreservation*), misal laju perubahan temperatur selama pembekuan atau pencairan. Jenis ruang penyimpanan, proses penempatan dan pengambilan seharusnya meminimalkan risiko kontaminasi silang, mempertahankan mutu produk dan memfasilitasi pengambilan yang akurat. Prosedur terdokumentasi seharusnya tersedia untuk penanganan dan penyimpanan yang aman untuk produk bertanda serologi positif.

Pembuatan secara aseptis

Prinsip Umum

- 5.85 Sebagian besar produk berbasis Sel dan Jaringan manusia tidak dapat disterilisasi akhir. Dalam kasus seperti itu, proses Pembuatan seharusnya dilakukan secara aseptik (yaitu dalam kondisi yang mencegah kontaminasi mikroba). Secara khusus, hal ini mensyaratkan bahwa, untuk setiap aktivitas Pembuatan yang dapat memaparkan produk pada risiko kontaminasi, langkah-langkah berikut seharusnya diterapkan:
- 5.86 Pembuatan harus dilakukan di area bersih dengan tingkat kebersihan lingkungan yang sesuai. Secara khusus area tersebut seharusnya bersih, kering, dan mendapat pencahayaan yang cukup serta suhunya dipertahankan dalam batas yang ditetapkan.
- 5.87 Produksi dalam sistem tertutup, dalam isolator, atau isolator tekanan positif: area bersih latar belakang kelas D dapat diterima.
- 5.88 Isolator seharusnya digunakan hanya setelah dilakukan validasi yang sesuai. Validasi seharusnya mencakupi semua faktor kritis dari teknologi isolator, misal mutu udara di dalam dan di luar (latar belakang) isolator, sanitasi isolator, proses transfer dan kedap isolator
- 5.89 Pemantauan seharusnya dilakukan secara rutin dan mencakupi uji kebocoran isolator dan sistem sarung tangan/lengan yang sering.

- 5.90 Transfer bahan ke dalam dan ke luar unit merupakan sumber kontaminasi yang paling potensial. Kontrol yang memadai harus dilakukan.
- 5.91 Ketika bahan ditambahkan/ditarik dari sistem tertutup tanpa sambungan aseptik (misalnya penggunaan konektor steril, penggunaan filter), sistem tidak dapat lagi dianggap tertutup.
- 5.92 Dalam keadaan yang dikecualikan dan selama dibenarkan (misalnya Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan man usia dilakukan di ruang operasi dan tidak mungkin untuk memindahkan produksi ke ruang bersih di luar karena waktu antara donasi dan pemberian produk sangat singkat dan pasien juga berada di ruang operasi menunggu pemberian produk), sistem tertutup dapat ditempatkan di lingkungan yang terkontrol tetapi tidak diklasifikasikan. Kondisi ruang operasi tempat aktivitas produksi berlangsung harus memadai dan cukup untuk memastikan mutu dan keamanan produk. Ditekankan bahwa ini hanya dapat diterima dalam kasus luar biasa dan bahwa produk tidak boleh terpapar lingkungan setiap saat (misalnya, data pendukung dari pengujian kebocoran dan pemeriksaan tekanan peralatan). Selain itu, seharusnya ditunjukkan bahwa manfaat klinis yang diharapkan untuk pasien melebihi risiko yang terkait dengan tidak adanya latar belakang kelas kebersihan.
- 5.93 Produksi dalam sistem terbuka: Secara umum, ketika produk terpapar ke lingkungan (misalnya bekerja di bawah aliran udara laminar), diperlukan area kritikal bersih kelas A dengan latar belakang area bersih kelas B untuk proses persiapan dan pengisian aseptik.

5.94 Prinsip-prinsip berikut juga berlaku:

- i) Komponen, setelah dicuci, seharusnya ditangani di lingkungan minimal Kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya untuk disterilisasi atau disaring dengan menggunakan filter yang mampu menahan mikroorganisme, seharusnya dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.
- ii) Proses Pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi seharusnya dilakukan di lingkungan Kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk seharusnya dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.

5.95 Dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik yang digunakan dalam fase sangat awal/uji pembuktian konsep, pendekatan alternatif dapat dimungkinkan dalam kondisi yang dijelaskan dalam Bab 1 bagian 1.33-1.34).

5.96 Penggunaan teknologi seperti pemrosesan di dalam kit steril sekali pakai, inkubasi dalam labu tertutup, kantong atau fermentor di lingkungan kelas C dapat diterima jika tindakan pengendalian yang memadai diterapkan untuk menghindari risiko kontaminasi silang (misalnya pengendalian bahan yang tepat, arus personel dan kebersihan). Perhatian khusus seharusnya diberikan jika bahan-bahan tersebut kemudian dipindahkan ke area bersih dengan kelas yang lebih tinggi.

5.97 Semua komponen, wadah, peralatan dan barang lain yang diperlukan dalam area bersih, di mana proses aseptis berlangsung, seharusnya disterilkan dan dimasukkan ke area bersih melalui alat sterilisasi berpintu-ganda yang dipasang menyatu pada dinding, atau melalui suatu prosedur yang dapat mencapai tujuan yang sama yaitu tidak menimbulkan kontaminasi.

- 5.98 Sterilisasi barang dan bahan di tempat lain dapat diterima selama proses sterilisasi divalidasi dan ada beberapa pembungkus (jika mungkin, dalam jumlah -sama atau di atas- jumlah tahapan masuk ke area bersih), dan masuk melalui *airlock* dengan memperhatikan sanitasi permukaan yang sesuai.
- 5.99 Kecuali media kultur dikirimkan siap pakai (yaitu sudah disterilkan oleh pemasok), disarankan agar media disterilkan di tempat.
- 5.100 Jika sterilisasi barang, bahan atau peralatan tidak memungkinkan, proses terkontrol secara ketat seharusnya diterapkan untuk meminimalkan risiko (misalnya perlakuan biopsi dengan antibiotik, penyaringan bahan baku yang steril, desinfeksi yang sesuai bahan). Efektivitas proses seharusnya diperiksa pada interval yang sesuai.
- 5.101 Penambahan bahan atau biakan ke fermentor dan bejana lain serta pengambilan sampel seharusnya dilakukan dalam kondisi yang dikendalikan dengan hati-hati untuk mencegah kontaminasi. Perhatian seharusnya diberikan untuk memastikan bahwa bejana terhubung dengan benar saat penambahan atau pengambilan sampel dilakukan. Filter sterilisasi *in-line* untuk penambahan rutin gas, media, asam atau basa, bahan anti pembusaan/*foaming*, dll ke bioreaktor seharusnya digunakan jika memungkinkan.
- 5.102 Kondisi untuk pengumpulan sampel, penambahan dan transfer yang melibatkan replikasi vektor yang kompeten atau bahan dari donor yang terinfeksi dapat digunakan mengingat walaupun terdapat proses skrining untuk memastikan tidak ada donor yang terinfeksi namun harus dipertimbangkan untuk penyakit khusus yang pada saat di *skrining* masih pada masa inkubasi dan belum dapat terdeteksi oleh peralatan *skrining*.
- 5.103 Cemar mikroba bahan awal seharusnya minimal. Spesifikasi bahan awal seharusnya mencakup persyaratan kandungan mikroba bila kebutuhan untuk itu telah ditunjukkan melalui hasil pemantauan.

- 5.104 Wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel seharusnya dibatasi jumlahnya di dalam area bersih dan disingkirkan saat proses aseptis sedang berlangsung.
- 5.105 Dimana diperlukan seharusnya diambil tindakan untuk mengurangi kontaminasi partikulat terhadap produk akhir.
- 5.106 Komponen, wadah dan peralatan, setelah proses pembersihan/pencucian akhir, seharusnya ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terjadi rekontaminasi.
- 5.107 Interval antara pencucian dan pengeringan serta sterilisasi komponen, wadah dan peralatan maupun antara sterilisasi dan penggunaannya seharusnya sesingkat mungkin dan diberi batas waktu yang sesuai dengan kondisi penyimpanan tervalidasi.
- 5.108 Jarak waktu antara awal Pembuatan larutan dan sterilisasi atau filtrasi melalui filter yang mampu menahan mikroorganisme seharusnya sesingkat mungkin. Batas waktu maksimum seharusnya ditentukan dengan mempertimbangkan komposisinya dan metode penyimpanan yang ditentukan. Kecuali dilakukan tindakan khusus, volume larutan ruahan seharusnya tidak lebih besar daripada jumlah yang dapat diisi dalam satu hari dan seharusnya diisi ke dalam wadah akhir serta disterilisasi dalam satu hari kerja.
- 5.109 Tahap pengolahan komponen, wadah produk ruahan dan peralatan seharusnya diberi identitas yang benar.
- 5.110 Semua gas yang dialirkan ke dalam larutan atau digunakan untuk menyelimuti produk seharusnya dilewatkan melalui filter penyaring mikroba.

- 5.111 Bioburden seharusnya dipantau sebelum proses sterilisasi. Seharusnya ditetapkan batas bioburden segera sebelum proses sterilisasi yang dikaitkan dengan efisiensi metode sterilisasi yang digunakan. Penentuan bioburden seharusnya dilakukan terhadap tiap bets produk, baik yang diproses dengan sterilisasi akhir maupun secara aseptis. Untuk sistem pelulusan parametris, penentuan bioburden seharusnya dilakukan terhadap tiap bets dan dikategorikan sebagai pengujian selama proses. Bila dipersyaratkan, seharusnya dilakukan pemantauan terhadap cemaran endotoksin. Semua sediaan cair, khususnya larutan infus volume besar, seharusnya dilewatkan melalui filter mikroba yang, jika mungkin, dipasang sedekat mungkin sebelum proses pengisian.
- 5.112 Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan seharusnya dilindungi misal dengan filter udara mikroba hidrofobik.
- 5.113 Efikasi dari suatu prosedur baru seharusnya divalidasi. Validasi ini seharusnya diverifikasi pada interval yang dijadwalkan berdasarkan riwayat kinerja atau bila ada perubahan signifikan pada proses atau peralatan.

Validasi pemrosesan aseptik

- 5.114 Validasi pemrosesan aseptik seharusnya mencakup uji simulasi proses. Uji simulasi proses aseptik adalah kinerja proses Pembuatan dengan menggunakan suatu media pertumbuhan mikrobiologis steril dan/atau plasebo (misalnya media kultur Sel yang menunjukkan dapat mendukung pertumbuhan bakteri) untuk menguji apakah prosedur Pembuatan memadai untuk mencegah kontaminasi selama produksi. Hasil dan kesimpulan seharusnya dicatat. Uji simulasi proses seharusnya mengikuti sedekat mungkin proses Pembuatan rutin dan seharusnya dilakukan di lokasi yang sama dilaksanakan produksi. Simulasi proses seharusnya fokus pada semua operasi yang dilakukan oleh operator yang melibatkan langkah-langkah proses terbuka. Semua potensi intervensi dan tantangan pada proses (misalnya bekerja dalam semalam) seharusnya dipertimbangkan.

- 5.115 Model simulasi yang sesuai (misalnya, penggunaan alat alternatif untuk kit Pembuatan ("materi tiruan")) dapat diterima asalkan hal ini dijustifikasi.
- 5.116 Pendekatan alternatif juga dapat dikembangkan untuk langkah-langkah yang membutuhkan waktu lama. Simulasi pengurangan waktu untuk aktivitas tertentu (misalnya sentrifugasi, inkubasi) seharusnya disesuaikan dengan mempertimbangkan risikonya. Dalam beberapa kasus, mungkin juga dapat diterima untuk membagi proses menjadi tahapan kunci yang disimulasikan secara terpisah asalkan transisi antara setiap tahapan juga dievaluasi. Ketika sistem tertutup digunakan untuk Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, simulasi proses seharusnya fokus pada langkah-langkah yang terkait dengan koneksi ke sistem tertutup.
- 5.117 Dalam hal Pembuatan berbagai jenis produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, pertimbangan dapat diberikan pada pendekatan matriks dan/atau *bracketing*. Pada pendekatan *bracketing*, hanya sampel pada faktor ekstrem desain tertentu yang akan menjalani simulasi proses penuh. Pendekatan ini dapat diterima jika penanganan produk yang berbeda serupa (peralatan dan langkah pemrosesan yang sama). Pada pendekatan matriks, dimungkinkan untuk menggabungkan *media fill* untuk Sel dan Jaringan yang berbeda dengan langkah pengolahan serupa, asalkan kasus terburuk (worst case) tercakup dalam pendekatan matriks. Penggunaan *bracketing* dan matriks secara bersamaan seharusnya dijustifikasi.
- 5.118 Wadah yang sudah diisi seharusnya dibalik untuk memastikan media/plasebo menyentuh semua bagian wadah/penutup dan seharusnya diinkubasi. Pemilihan durasi inkubasi dan suhu seharusnya dijustifikasi dan sesuai untuk proses yang disimulasikan dan media/plasebo terpilih.

- 5.119 Semua kontaminan dari wadah yang diisi seharusnya diidentifikasi. Hasilnya seharusnya dinilai, khususnya dalam kaitannya dengan mutu produk secara keseluruhan dan kesesuaian proses produksi. Target seharusnya pertumbuhan nol. Setiap pertumbuhan yang terdeteksi seharusnya diselidiki. Jika pertumbuhan terdeteksi menunjukkan potensi kegagalan sistemik, potensi dampak pada bets yang diproduksi sejak terakhir uji simulasi *media fill* seharusnya dinilai dan tindakan korektif dan pencegahan yang memadai seharusnya diambil.
- 5.120 Uji simulasi proses sebagai validasi awal seharusnya dilakukan dengan tiga uji simulasi berturut-turut yang berhasil per *shift*, dan diulangi dengan interval yang ditetapkan dan bila ada perubahan signifikan pada sistem tata udara, peralatan, proses dan jumlah *shift*. Biasanya uji simulasi proses dilakukan dua kali setahun untuk tiap *shift* dan proses.
- 5.121 Jumlah wadah yang digunakan untuk *media fill* seharusnya cukup memungkinkan evaluasi absah. Untuk bets ukuran kecil, jumlah wadah untuk *media fill* seharusnya minimal sama dengan ukuran bets produk. Target seharusnya dengan pertumbuhan nol dan ketentuan berikut seharusnya diterapkan:
- i) Bila mengisi kurang dari 5.000 unit, tidak boleh ditemukan unit tercemar;
 - ii) Bila mengisi 5.000 sampai dengan 10.000 unit:
 - Satu (1) unit tercemar seharusnya diikuti dengan investigasi dan pertimbangan untuk mengulang *media fill*;
 - Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi;
 - iii) Bila mengisikan lebih dari 10.000 unit:
 - Satu (1) unit tercemar seharusnya diinvestigasi;
 - Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi.

- 5.122 Kontaminasi yang terjadi sesekali pada pengisian dengan jumlah berapapun, mungkin merupakan indikasi kontaminasi dalam konsentrasi rendah dan seharusnya dianggap mempunyai dampak pada pemastian sterilitas (*sterility assurance*) dari bets yang diproduksi setelah *media fill* terakhir yang dinyatakan sukses.
- 5.123 Perhatian seharusnya diberikan bahwa dengan melaksanakan validasi tidak berarti dapat melakukan kompromi terhadap proses.
- 5.124 Simulasi proses (sekali jalan) seharusnya diulang secara berkala untuk memberikan jaminan berkelanjutan atas kemampuan proses dan staf untuk memastikan Pembuatan aseptik.
- 5.125 Frekuensi seharusnya ditentukan berdasarkan penilaian risiko tetapi umumnya tidak boleh kurang dari sekali setiap enam bulan (untuk setiap proses produksi).
- 5.126 Namun, dalam kasus produksi yang jarang (yaitu jika interval antara produksi dari dua bets lebih dari enam bulan), dapat diterima bahwa uji simulasi proses dilakukan tepat sebelum Pembuatan bets berikutnya, asalkan hasil uji simulasi proses tersedia sebelum dimulainya produksi. Namun demikian, pada kasus ketidakaktifan dalam waktu lama (yaitu lebih dari satu tahun), validasi sebelum memulai kembali produksi seharusnya dilakukan tiga kali.
- 5.127 Saat mempertimbangkan frekuensi uji simulasi, produsen diharuskan mempertimbangkan juga relevansi uji *media fill* untuk pelatihan operator dan kemampuan mereka untuk beroperasi dalam lingkungan aseptik (lihat Bagian 2.5-2.15).
- 5.128 Simulasi proses juga seharusnya dilakukan jika ada perubahan signifikan pada proses (misalnya modifikasi sistem HVAC, peralatan, dll.). Dalam hal ini, diperlukan tiga kali proses.

Sterilisasi

- 5.129 Proses sterilisasi yang diterapkan seharusnya sesuai dengan memperhatikan karakteristik khusus produk. Khususnya, jika sterilisasi bahan awal (misalnya matriks kimia) dan bahan baku serta eksipien diperlukan, seharusnya dipastikan bahwa proses sterilisasi yang diterapkan (misalnya panas, iradiasi, filtrasi, atau inaktivasi kimiawi) efektif untuk menghilangkan kontaminan sekaligus menjaga aktivitas awal/bahan baku dan eksipien.
- 5.130 Semua proses sterilisasi seharusnya divalidasi. Perhatian khusus seharusnya diberikan bila metode sterilisasi yang digunakan tidak sesuai dengan standar farmakope atau standar nasional lain, atau bila digunakan untuk produk yang bukan merupakan larutan sederhana dalam air atau minyak.
- 5.131 Filtrasi saja dianggap tidak cukup apabila sterilisasi dalam wadah akhir dapat dilakukan. Merujuk pada metode yang ada saat ini, sterilisasi dengan uap adalah cara yang diutamakan. Bila produk tidak dapat disterilkan dalam wadah akhirnya, larutan atau cairan dapat difiltrasi ke dalam wadah yang telah disterilkan sebelumnya melalui filter steril dengan ukuran pori nominal 0,22 mikron (atau lebih kecil), atau paling tidak melalui filter yang mempunyai kemampuan menahan mikroorganisme yang ekuivalen. Filter tertentu dapat menghilangkan bakteri dan kapang, tapi tidak menghilangkan semua virus atau mikoplasma. Seharusnya dipertimbangkan untuk melakukan pemanasan pada suhu tertentu sebagai pelengkap proses filtrasi.
- 5.132 Karena metode filtrasi memiliki potensi risiko tambahan dibandingkan dengan proses sterilisasi lain, dianjurkan untuk melakukan filtrasi kedua dengan filter yang sudah disterilkan, yang mampu menahan mikroorganisme, segera sebelum pengisian. Filtrasi steril akhir seharusnya dilakukan sedekat mungkin ke titik pengisian.
- 5.133 Karakteristik filter seharusnya yang seminimal mungkin melepaskan serat (bahkan nol). Filter yang mengandung asbes sama sekali tidak boleh digunakan.

5.134 Integritas filter yang telah disterilisasi seharusnya diverifikasi sebelum digunakan dan dikonfirmasi segera setelah digunakan dengan metode yang sesuai, seperti uji bubble point, *diffusive flow* atau *pressure hold*. Waktu yang dibutuhkan untuk memfiltrasi larutan ruahan dengan volume tertentu dan perbedaan tekanan yang digunakan untuk melewati filter seharusnya ditetapkan pada saat validasi dan perbedaan yang signifikan pada proses Pembuatan rutin seharusnya dicatat dan diinvestigasi. Hasil pemeriksaan ini seharusnya dicantumkan dalam catatan bets. Integritas filter ventilasi udara dan gas yang kritis seharusnya dikonfirmasi sesudah digunakan. Integritas filter lain seharusnya dikonfirmasi pada interval waktu yang sesuai. Seharusnya dipertimbangkan untuk meningkatkan pemantauan integritas filter pada proses yang melibatkan kondisi berat, misal sirkulasi udara bersuhu tinggi.

5.135 Filter yang sama tidak boleh digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.

5.136 Filter tidak boleh memengaruhi mutu produk dengan menghilangkan bahan produk atau dengan melepaskan bahan filter ke dalam produk.

5) INDIKATOR BIOLOGIS DAN KIMIAWI

5.137 Penggunaan indikator biologis dan kimiawi saja tidak dapat diterima sebagai bukti bahwa proses sterilisasi telah efektif. Indikator tersebut hanya menunjukkan kegagalan proses sterilisasi tetapi tidak membuktikan bahwa proses sterilisasi berhasil dengan sempurna.

5.138 Penggunaan indikator biologis kurang dapat diandalkan dibandingkan dengan pemantauan cara fisika kecuali pada sterilisasi dengan gas etilen oksida.

5.139 Tindakan pengamanan ketat seharusnya dilakukan dalam penanganan indikator biologis karena potensi bahaya kontaminasi area bersih secara mikrobiologis. Indikator biologis seharusnya disimpan sesuai dengan spesifikasi dari produsennya.

Prinsip operasi lainnya

- 5.140 Parameter mutu kritis (seperti yang tercantum dalam izin edar/persetujuan uji klinik) seharusnya dipantau pada interval yang sesuai. Jika secara teknis memungkinkan, dilakukan pemantauan berkelanjutan terhadap parameter proses utama (misalnya dalam bioreaktor). Setiap penyimpangan seharusnya dicatat dan diselidiki, dan tindakan yang diambil juga seharusnya didokumentasikan.
- 5.141 Pengendalian lingkungan yang diperlukan (lihat Bagian 3.34-3.36) seharusnya dilakukan dan dicatat.
- 5.142 Jika peralatan kromatografi digunakan, strategi kontrol yang sesuai untuk matriks, rumah dan peralatan terkait (disesuaikan dengan risiko) seharusnya dilaksanakan saat Pembuatan secara kampanye dan dalam fasilitas multiproduk. Penggunaan kembali matriks yang sama pada tahap pemrosesan yang berbeda tidak disarankan. Setiap penggunaan ulang seharusnya didukung oleh data validasi yang sesuai. Kriteria penerimaan, kondisi operasi, metode regenerasi, masa hidup, dan sanitasi atau metode sterilisasi kolom kromatografi seharusnya ditentukan.
- 5.143 Dimana radiasi pengion digunakan dalam Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, CPOB Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat harus dikonsultasikan untuk panduan lebih lanjut.

6) PENYELESAIAN PRODUK STERIL

- 5.144 Vial setengah-tertutup dari produk beku kering seharusnya selalu ditangani di lingkungan Kelas A sampai *stopper* ditutupkan dengan sempurna.
- 5.145 Penutupan wadah seharusnya divalidasi dengan metode yang sesuai. Terhadap penutupan wadah dengan fusi, misal ampul kaca atau plastik, seharusnya dilakukan uji integritas 100%. Uji integritas wadah lain seharusnya dilakukan terhadap sampel dengan menggunakan prosedur yang sesuai.

- 5.146 Sistem penutupan wadah untuk vial yang diisikan secara aseptis belum dianggap sempurna sampai tutup dicengkeramkan pada vial yang sudah tertutup *stopper*. Pencengkeraman (crimping) tutup seharusnya dilakukan segera setelah *stopper* ditutupkan pada vial.
- 5.147 Karena alat yang digunakan untuk mencengkeramkan tutup alumunium pada vial dapat menyebarkan sejumlah besar partikel, maka alat tersebut seharusnya diletakkan di tempat terpisah dan dilengkapi dengan sistem penghisap udara yang memadai.
- 5.148 Penutupan vial dengan tutup alumunium dapat dilakukan sebagai proses aseptis dengan menggunakan tutup alumunium yang disterilkan atau sebagai proses higienis di luar lingkungan aseptis. Bila pendekatan kedua yang dilakukan, seharusnya vial selalu terlindung di bawah udara Kelas A mulai dari vial meninggalkan area proses aseptis sampai dengan tutup alumunium telah dicengkeramkan pada vial.
- 5.149 Vial tanpa *stopper* atau vial dengan posisi *stopper* yang tidak sempurna seharusnya disingkirkan sebelum *capping*. Bila diperlukan intervensi manusia pada lokasi *capping*, seharusnya diterapkan teknik yang sesuai untuk menghindarkan kontak langsung dengan vial sehingga meminimalkan kontaminasi mikroba.
- 5.150 *Restricted Access Barriers* (RAB) dan isolator dapat membantu dalam memastikan pencapaian kondisi yang dipersyaratkan dan meminimalkan intervensi langsung oleh manusia pada proses *capping*.
- 5.151 Sampel wadah yang ditutup dalam kondisi vakum seharusnya diambil dan diuji setelah periode yang ditentukan, untuk memastikan keadaan vakum dipertahankan.

Produk jadi

- 5.152 Sebagai prinsip umum, produk jadi seharusnya dikarantina sampai pelulusan dalam kondisi yang ditetapkan oleh produsen sesuai dengan persyaratan izin edar atau persetujuan uji klinik. Akan tetapi, karena masa simpan yang pendek, karantina fisik atau administratif produk Sel, Sel punca dan Jaringan mungkin tidak selalu memungkinkan. Pelulusan produk sebelum penyelesaian semua pengujian pengawasan mutu dibahas dalam Bab 7.
- 5.153 Wadah terisi produk parenteral seharusnya satu per satu diinspeksi terhadap kontaminasi oleh benda asing atau cacat lain. Bila inspeksi dilakukan dengan cara visual seharusnya dilakukan dalam kondisi pencahayaan dan latar belakang yang terkendali dan sesuai. Operator yang melakukan inspeksi seharusnya lulus pemeriksaan mata secara berkala, dengan menggunakan kacamata bila memakai, dan didorong untuk sering melakukan istirahat selama proses inspeksi.
- 5.154 Bila digunakan metode inspeksi lain, proses ini seharusnya divalidasi dan kinerja peralatan seharusnya diperiksa secara berkala. Hasil pemeriksaan seharusnya dicatat.
- 5.155 Setiap cacat yang terdeteksi seharusnya dicatat dan diselidiki. Persyaratan yang ditetapkan dalam Bab 9 juga berlaku jika kerusakan terdeteksi pada tahap ini.
- 5.156 Produk jadi seharusnya disimpan dalam kondisi yang memadai untuk menjaga mutu produk dan untuk mencegah kecampurbauran produk. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada penerapan langkah-langkah yang tepat untuk mencegah kecampurbauran produk autologus dan produk khusus lainnya (yaitu produk yang ditujukan untuk pasien tertentu).

Bahan yang ditolak, dipulihkan, dan dikembalikan

- 5.157 Bahan yang ditolak seharusnya diberi tanda yang jelas dan disimpan secara terpisah di area restriksi (mis. terkunci). Bahan awal dan bahan baku yang ditolak seharusnya dikembalikan ke pemasok atau dikeluarkan dari lingkungan produksi. Tindakan apa pun yang diambil, seharusnya disetujui dan dicatat oleh personel yang berwenang.
- 5.158 Pemrosesan ulang produk yang ditolak seharusnya sangat dibatasi. Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang telah disetujui oleh otoritas yang berwenang, pemrosesan ulang hanya diperbolehkan jika telah mendapatkan persetujuan dari otoritas yang berwenang.
- 5.159 Selain itu, penggunaan bahan yang diproses ulang hanya mungkin jika mutu akhir produk tidak terpengaruh dan spesifikasinya terpenuhi. Perlunya pengujian tambahan atas setiap produk jadi yang telah diproses ulang, atau dimana ada produk yang diproses ulang telah dimasukkan, seharusnya dievaluasi oleh penanggung jawab pengawasan mutu. Rekaman pemrosesan ulang seharusnya disimpan. Sertifikasi oleh pemastian mutu diperlukan sebelum produk dirilis.
- 5.160 Produk kembalian, di luar pengawasan produsen, seharusnya ditandai dan dipisahkan sehingga tidak dapat digunakan untuk penggunaan klinis lebih lanjut, kecuali mutunya memuaskan setelah dinilai secara kritis oleh penanggung jawab pengawasan mutu.

7) PENGEMASAN DAN PELABELAN

Pendahuluan

- 5.161 Mutu dan keamanan Sel dan Jaringan tidak hanya bergantung dari cara pengadaan atau pengolahannya, tapi termasuk juga kodifikasi, pengemasan, dan pelabelan sebelum dikirimkan pada lembaga yang bertanggung jawab untuk penggunaan pada manusia.

- 5.162 Memastikan ketertelusuran Sel dan Jaringan dari donor ke penerima adalah merupakan tanggung jawab bersama antara pusat pengadaan, Sarana dan lembaga yang bertanggung jawab untuk penggunaan pada manusia. Semua fasilitas tersebut berpartisipasi dan berkontribusi aktif untuk mengamankan, secara berkelanjutan, penelusuran Sel dan Jaringan dari pengadaan hingga penggunaan pada manusia. Keakuratan penelusuran Sel dan Jaringan menghasilkan data yang dapat diandalkan untuk menilai secara ilmiah potensi risiko donor, pengadaan dan pengolahan, hingga penyimpanan, transportasi dan penggunaan klinis dari material yang didonasikan. Aspek penting dari pemastian keakuratan penelusuran adalah tersedia label Sel dan Jaringan yang lengkap dan jelas pada semua tahapan. Sistem identifikasi donor dan penerima harus selaras dengan sistem pengemasan dan pelabelan Sel dan Jaringan sedemikian rupa sehingga Sel dan Jaringan, beserta sumber dan penerimanya saling terhubung.
- 5.163 Pengemasan Sel dan Jaringan memiliki peranan penting dalam seluruh prosedur, dimulai dari pengadaan, pengolahan, penyimpanan, hingga ke distribusi dan penggunaan pada manusia. Kemasan yang memadai akan meminimalkan risiko kontaminasi terhadap Sel dan Jaringan, melindungi personel yang terlibat dalam transportasi dan membantu mempertahankan fungsi biologis dan karakteristik yang diinginkan
- 5.164 Label harus ditempelkan pada kemasan yang telah tervalidasi yang menunjukkan bahwa kemasan tersebut dapat mempertahankan sifat yang diperlukan dari Sel dan Jaringan dan memastikan keutuhan kemasan.

Konsep umum

5.165 Kegiatan pengemasan dan pelabelan seharusnya dipertimbangkan sebagai bagian integral dari aktivitas fasilitas pengadaan dan Sarana. Kegiatan ini seharusnya dimasukkan dalam pelatihan personel dan dijelaskan dalam seluruh prosedur terkait. Rekomendasi ini seharusnya dapat digunakan juga pada fase antara, seperti fase selama proses, dimana semua bahan, wadah, peralatan, Sel dan Jaringan yang belum selesai seharusnya dapat diidentifikasi secara memadai. Sebagai tambahan, Sel dan Jaringan yang diterima atau diolah untuk keperluan penelitian seharusnya dapat dengan jelas diidentifikasi pada kemasan dan labelnya (misal '**HANYA UNTUK KEPERLUAN PENELITIAN**' atau '**TIDAK UNTUK PENGGUNAAN KLINIS**').

5.166 Pengemasan mencakup seluruh kegiatan, termasuk pengemasan primer dan sekunder, mencakup pengadaan atau pengolahan Sel dan Jaringan dari awal, selama pengolahan atau sebagai pengemasan akhir. Pengemasan bertujuan untuk melindungi Sel dan Jaringan: untuk diserahkan ke operator (pada pengemasan awal atau selama proses) atau ke pengguna akhir (dalam kemasan akhir). Tipe dari bahan yang bersumber dari manusia dan tujuan penggunaannya akan menentukan persyaratan yang diperlukan untuk melaksanakan kegiatan pengemasan secara aman.

- 5.167 Pertimbangan khusus seharusnya diberikan pada pengemas primer yang akan kontak langsung dengan Sel dan Jaringan. Wadah yang ditujukan untuk digunakan sebagai pengemas primer seharusnya diperiksa secara visual sebelum digunakan dan, jika wadah sekali pakai tidak tersedia, maka perlu diterapkan proses pembersihan memadai yang dinilai melalui metode sterilisasi yang sesuai seperti iradiasi atau otoklaf bahan dan wadah. Jika Sel/Jaringan disimpan dalam nitrogen cair, maka seharusnya dikemas ganda untuk mencegah kontaminasi silang selama penyimpanan atau disimpan dalam kemasan dengan keamanan tinggi yang sudah tervalidasi dan dirancang khusus untuk nitrogen cair. Bahan pengemas seharusnya disimpan dalam area bersih. Untuk kondisi ini, bahan dan kondisi dimana kegiatan pengemasan berlangsung seharusnya ditetapkan dengan cermat, dinilai dan disetujui sebelum digunakan. Fasilitas pengolahan seharusnya menetapkan dan mendokumentasikan protokol pengemasan yang tervalidasi.
- 5.168 Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, pengambilan sampel, pemeriksaan, pengujian dan pelulusan bahan kemas dan label, serta penanganan bahan tersebut.
- 5.169 Bangunan dan fasilitas serta prosedur pengemasan dan pelabelan Sel dan Jaringan harus didesain untuk mencegah kontaminasi silang atau kecampurbauran. Kegiatan yang dilaksanakan secara bersamaan seharusnya dihindari atau, bila tidak dapat dihindarkan tindakan pengamanan tambahan yang memadai seharusnya tersedia.
- 5.170 Pengemasan primer dan pelabelan Sel dan Jaringan harus dilaksanakan pada lingkungan yang ditetapkan dalam standar prosedur operasional (SPO).

Manajemen bahan pengemas dan label

- 5.171 Sebagai ketentuan umum, label seharusnya dicetak dengan mesin agar jelas. Label seharusnya dicetak menggunakan tinta yang tidak luntur atau menjadi tidak terbaca saat terkena air atau cairan lainnya. Label harus terjaga integritasnya dan tetap melekat pada kemasan primer dan wadah pengiriman pada suhu penyimpanan.
- 5.172 Semua label cetak untuk kemasan primer, kemasan sekunder dan dokumentasi penyerta produk berbasis Sel atau Jaringan manusia seharusnya disimpan dalam area dengan akses terkontrol.
- 5.173 Manajemen bahan pengemas dan label seharusnya meliputi hal sebagai berikut:
- i) ada spesifikasi tertulis untuk setiap kemasan dan label yang digunakan untuk Sel dan Jaringan;
 - ii) ada prosedur terdokumentasi yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, pengambilan sampel, pemeriksaan, pengujian, pelulusan dan penanganan bahan pengemas dan label;
 - iii) ada sistem pengawasan untuk memastikan penggunaan versi terkini yang sudah disetujui. Jika perubahan versi terjadi pada kemasan, seharusnya dijelaskan secara tertulis mengenai tindakan yang diperlukan untuk memastikan bahwa hanya versi terakhir yang melekat di Sel dan Jaringan;
 - iv) kesesuaian bahan pengemas, wadah dan label untuk tujuan penggunaan seharusnya didokumentasikan.

- 5.174 Bahan pengemas terpilih seharusnya memenuhi persyaratan suhu penyimpanan (suhu lingkungan, pendinginan, pembekuan, kriopreservasi) dan prosedur sterilisasi (jika perlu) yang diperlukan untuk menjaga karakteristik yang diperlukan dari Sel dan Jaringan, dan jika perlu, fungsi biologi. Sebagai tambahan, wadah pengiriman seharusnya dapat menjaga lingkungan ini selama waktu yang diperlukan untuk transportasi. Kemasan primer dan wadah pengiriman yang digunakan untuk Sel dan Jaringan seharusnya divalidasi, dan sesuai digunakan untuk bahan yang bersumber dari manusia. Pemilihan kemasan, atau kombinasi dari sistem pengemasan, seharusnya menghasilkan lingkungan tersegel yang mencegah kebocoran.
- 5.175 Kesesuaian bahan pengemas primer seharusnya dipastikan dengan memperhatikan karakteristik produk dan kondisi penyimpanan (misalnya produk yang seharusnya disimpan pada suhu sangat rendah). Spesifikasi yang diatur dalam izin edar atau persetujuan uji klinik seharusnya dipatuhi.
- 5.176 Pemeriksaan seharusnya dilakukan untuk memastikan bahwa pembaca kode elektronik, penghitung label, atau perangkat serupa dapat beroperasi dengan benar. Label seharusnya kompatibel dengan kondisi transportasi dan penyimpanan (misal suhu sangat rendah).
- 5.177 Sebelum kegiatan pelabelan produk, area kerja dan peralatan yang digunakan seharusnya bersih dan bebas dari produk lain, bahan atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan pelabelan yang akan dilakukan. Tindakan pencegahan seharusnya dilakukan untuk menghindari kecampurbauran produk dan untuk melindungi produk dari risiko kontaminasi.

Persyaratan tambahan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik

- 5.178 Pengemasan dan pelabelan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik cenderung lebih kompleks dan lebih besar kemungkinan terjadi kesalahan yang juga lebih sulit dideteksi dibandingkan produk obat uji klinik yang beredar, terutama apabila menggunakan produk tersamar dengan pemerian serupa. Oleh karena itu, tindakan pencegahan khusus seharusnya dilakukan.
- 5.179 Pelabelan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik seharusnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan. Bila diperlukan untuk mengubah tanggal kedaluwarsa, label tambahan seharusnya ditempelkan pada produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik. Label tambahan ini seharusnya menyatakan tanggal kedaluwarsa baru dan nomor bets yang ditulis ulang. Untuk alasan pengawasan mutu, tanggal kedaluwarsa tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal kedaluwarsa lama namun tidak menutupi nomor bets asli.
- 5.180 Pengemasan ulang dan pelabelan ulang seharusnya dilakukan oleh staf yang terlatih sesuai dengan prosedur yang spesifik dan seharusnya diperiksa oleh personel kedua.

Pengemasan dan pelabelan primer untuk kegiatan pengadaan

- 5.181 “Kemasan primer” merujuk pada bahan yang akan kontak langsung dengan Sel dan Jaringan sehingga dianggap hal kritis. Bahan yang terpilih seharusnya tidak melepaskan bahan kimia berbahaya dan dapat disterilisasi dengan metode yang aman (jika perlu) dan seharusnya dapat ditutup, tahan bocor dan tertelusur.
- 5.182 Setelah pengadaan, seluruh Sel dan Jaringan seharusnya dikemas sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi dan seharusnya disimpan pada suhu yang dapat mempertahankan karakteristik yang diperlukan dan fungsi biologi dari Sel dan Jaringan.

- 5.183 Kemasan seharusnya dapat mencegah kontaminasi dari paparan dengan personel yang bertanggung jawab pada penanganan dan transportasi Sel dan Jaringan.
- 5.184 Jaringan yang diterima seharusnya diperiksa sebelum dikemas dan diberikan label untuk menghindari kecampurbauran. Setiap Jaringan seharusnya dikemas terpisah dalam kemasan steril segera setelah perolehan kembali. Pembungkus dua lapis atau tiga lapis mungkin diperlukan, tergantung pada persyaratan spesifik Jaringan. Jaringan muskuloskeletal dan kulit dapat dikemas dalam foil polimer transparan yang steril (meski dapat menggunakan pembungkus kapas tambahan) atau dalam wadah dengan atau tanpa media transport. Kornea seharusnya ditempatkan dalam wadah steril transparan dengan media, sedangkan katup jantung, selaput ketuban, kulit atau tulang rawan untuk kultur Sel seharusnya dikemas dalam wadah steril dengan media transport. Seluruh mata seharusnya disimpan terpisah dalam chamber lembab. Komposisi media transport untuk tipe Jaringan tertentu seharusnya mempertahankan sifat biologis Jaringan dan dapat mengandung antibiotik dan antimikotik yang sudah divalidasi berdasarkan jenis dan konsentrasinya.
- 5.185 Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang diterima sebagian besar dikemas dalam kantong sekali pakai. Kantong ini dikemas ganda sebelum produk didistribusikan. Jaringan reproduksi dan Sel terutama dikemas dan didistribusikan dalam sedotan atau tabung, baik menggunakan medium kultur atau kriopreservasi.
- 5.186 Jika informasi tidak bisa dicantumkan pada label kemasan primer, maka seharusnya dicantumkan pada dokumen penyerta di dalam wadah pengiriman. Wadah kecil, seperti sedotan, harus diberikan label setidaknya mencakup nomor atau kode identifikasi unik (misal kode perlakuan, nomor donasi atau sejenisnya) dan identitas ini seharusnya dicantumkan pada dokumen penyerta.

Pengemasan dan pelabelan sekunder untuk kegiatan pengadaan

5.187 Jika kemasan sekunder digunakan setelah pengadaan, seharusnya mengikuti persyaratan yang sama seperti kemasan primer. Jika label dengan semua informasi yang diperlukan tidak melekat pada kemasan primer, maka label tersebut seharusnya dilekatkan pada kemasan sekunder yang tertutup dan tersegel, untuk memastikan nomor unik identifikasi pada label primer tercantum juga pada label kemasan sekunder dan pada dokumen penyerta.

Wadah dan label kemasan terluar pada kegiatan pengadaan

5.188 Sel dan Jaringan yang dikemas harus dikirimkan dalam wadah yang sesuai untuk transportasi bahan biologi dan mempertahankan keamanan dan mutu dari Sel dan Jaringan. Kondisi suhu antara perolehan kembali dan pengolahan harus sesuai dengan tipe Sel atau Jaringan untuk mempertahankan karakteristik yang diperlukan dan fungsi biologi (yaitu suhu dan durasi transportasi ke Sarana dimana proses pengolahan Jaringan akan dilakukan). Wadah harus ditutup dengan segel penanda kerusakan dan tidak dibuka sampai Sel atau Jaringan diterima oleh Sarana.

5.189 Saat Sel atau Jaringan dikirimkan dari lokasi pengadaan ke unit penyedia Jaringan, wadah pengiriman harus diberikan label.

Insert kemasan pengadaan

5.190 Direkomendasikan bahwa dokumentasi penyerta untuk Sel atau Jaringan yang diperoleh menunjukkan bahwa Sel atau Jaringan tersebut berada dalam status karantina untuk memastikan bahwa pengkajian akhir terkait pelulusan untuk distribusi dan penggunaan belum selesai, jika perlu.

Pengemasan dan pelabelan selama produksi

5.191 Pelabelan Sel dan Jaringan yang belum selesai diproduksi selama tahap intermediet pengolahan Sel atau Jaringan harus diterapkan pada seluruh bahan pengemas dan wadah untuk memastikan identifikasi.

Pengemasan dan pelabelan untuk produk jadi berbasis Sel dan Jaringan manusia

Pengemasan primer dan pelabelan produk jadi berbasis Sel dan Jaringan manusia

5.192 Pengemasan primer dan pelabelan kemasan primer mengacu pada bahan yang kontak langsung dengan Sel dan Jaringan, fokus khusus pada bahan kemasan tahan radiasi untuk Jaringan yang akan disterilisasi iradiasi. Tanggal kedaluwarsa akan ditentukan tidak hanya berdasarkan sifat Sel dan Jaringan tetapi juga integritas dan stabilitas bahan pengemas dan label.

5.193 Prosedur pengemasan dan pelabelan harus dilaksanakan untuk mencegah kontaminasi silang atau kecampurbauran. Kegiatan yang dilaksanakan secara bersamaan seharusnya dihindari atau dilakukan tindakan yang memadai untuk memastikan tidak terjadi kontaminasi silang atau kecampurbauran.

5.194 Fasilitas dimana dilangsungkan kegiatan pengemasan dan pelabelan seharusnya diperiksa sebelum memulai kegiatan untuk memastikan bahwa bahan dari kegiatan sebelumnya telah dikeluarkan.

5.195 Label tercetak seharusnya diperiksa secara teliti untuk memastikan kesesuaian informasi yang tersedia pada label dengan Sel atau Jaringan. Hasil pemeriksaan label tercetak seharusnya didokumentasikan. Label tercetak yang representatif, seharusnya dilampirkan dalam catatan pengolahan.

5.196 Label tercetak yang tidak terpakai harus dimusnahkan sesuai dengan prosedur tertulis.

5.197 Jika wadah primer terlalu kecil untuk memuat label dengan semua informasi yang diperlukan (misal gamet dan embrio), informasi minimal pada wadah primer yang perlu dicantumkan adalah nomor atau kode identifikasi unik. Nomor atau kode identifikasi unik dan informasi lain yang diperlukan harus dicantumkan dalam dokumen penyerta.

Pelabelan wadah primer

5.198 Minimal, wadah primer harus mencantumkan nomor atau kode identifikasi unik donasi. Informasi yang tercetak tebal harus dimasukkan dalam label jika tersedia tempat yang cukup atau jika tidak cukup, informasi tersebut harus disertakan dalam lembar terpisah yang menyertai wadah primer.

5.199 Informasi lainnya harus dimasukkan juga di label atau pada dokumen penyerta. Lembar penyerta harus memasukkan nomor atau kode identifikasi unik donasi yang ada di wadah primer.

5.200 Label Sel dan Jaringan yang diterima:

- i) Nomor atau kode unik donasi
- ii) Tipe Sel atau jaringan
- iii) Tanggal (dan jika mungkin, waktu) pengadaan
- iv) Identifikasi dari fasilitas pengadaan

5.201 Sampel Jaringan atau darah penyerta harus diberi label secara akurat untuk memastikan identifikasi donor dan harus mencantumkan catatan waktu dan tempat pengambilan spesimen.

5.202 Label Sel dan Jaringan yang diluluskan dari unit penyedia Jaringan untuk dikirimkan ke fasilitas lain yang akan membuat lebih lanjut:

- i) Nomor atau kode unik donasi
- ii) Identifikasi unit penyedia Jaringan asal
- iii) Tipe Sel atau jaringan
- iv) Tanggal kedaluwarsa dan, jika relevan, waktu (dalam *Universal Time Coordinated* (UTC) jika Sel atau Jaringan akan dikirimkan pada zona waktu lain). Jika tanggal kedaluwarsa tidak ditentukan, maka harus dicatat pada kode sebagai '00000000'
- v) Tanggal pengiriman (dalam dokumen penyerta untuk menghindari terjadinya pelabelan ulang pada wadah primer)
- vi) Pengujian/penilaian biologi pada donor dan hasilnya
- vii) Adanya potensi residu berbahaya (misal antibiotik, etilen oksida, dll.)

5.203 Label akhir Sel dan Jaringan yang diluluskan untuk didistribusikan pada organisasi yang bertanggung jawab pada penggunaan manusia:

- i) Nomor atau kode unik donasi dan unit penyedia Jaringan. Untuk Sel atau Jaringan yang diimpor dari luar negeri, kode harus diberikan oleh unit penyedia Jaringan pengimpor.
- ii) Tipe Sel atau Jaringan dan nomor lot atau nomor bets jika ada
- iii) Tanggal kedaluwarsa dan, jika ada, waktu (dalam UTC jika Sel atau Jaringan akan dikirimkan pada zona waktu lain). Jika tanggal kedaluwarsa tidak ditentukan, maka tanggal kedaluwarsa harus dicatat dalam kode sebagai '00000000'
- iv) Deskripsi (definisi) dan, jika perlu, dimensi/volume produk Sel atau jaringan
- v) Tanggal distribusi (dalam dokumentasi penyerta untuk menghindari terjadinya pelabelan ulang pada wadah primer)
- vi) Pengujian/penilaian biologi pada donor dan hasilnya
- vii) Adanya potensi residu berbahaya (misal antibiotik, etilen oksida, dll.)
- viii) Data morfologi dan fungsional, jika relevan
- ix) Pernyataan bahwa Sel atau Jaringan sesuai untuk penggunaan manusia berdasarkan kriteria seleksi medis yang sesuai dan pengujian penanda penyakit menular
- x) Pernyataan mengenai pembatasan penggunaan Sel atau Jaringan hanya oleh tenaga kesehatan tertentu
- xi) Pernyataan, jika perlu, bahwa Sel atau Jaringan tidak boleh disterilisasi atau disterilisasi ulang
- xii) Pernyataan bahwa hal ini merupakan tanggung jawab organisasi yang melakukan penggunaan pada manusia untuk mempertahankan Sel atau Jaringan berdasarkan kondisi penyimpanan tertentu dan untuk mengikuti instruksi terkait pembukaan wadah, kemasan dan jika relevan, tindakan manipulasi/rekonstruksi yang diperlukan
- xiii) Instruksi untuk melaporkan efek samping serius dan kejadian tidak diinginkan yang serius

5.204 Informasi yang harus dicantumkan dalam semua label:

- i) Untuk donasi autologus, label harus mencantumkan hanya untuk penggunaan autologus
- ii) Untuk donasi langsung, label harus menyebutkan penerima
- iii) Bila Sel atau Jaringan berasal dari donor yang positif terhadap penanda penyakit menular, maka harus dicantumkan peringatan PRODUK BIOLOGI BERBAHAYA
- iv) Untuk Sel atau Jaringan yang diimpor, harus mencantumkan negara pengadaan, dan negara pengekspor jika berbeda dari negara pengadaan
- v) Bahan tambahan (jika digunakan)
- vi) Kondisi penyimpanan yang diperlukan untuk mempertahankan mutu dan keamanan Sel atau jaringan
- vii) Instruksi pembukaan wadah, kemasan, dan, jika relevan, tindakan manipulasi/rekonstitusi
- viii) Tanggal kedaluwarsa setelah pembukaan wadah/manipulasi

Pengemasan sekunder dan pelabelan produk jadi berbasis Sel dan Jaringan manusia

5.205 Pengemasan sekunder dan pelabelan untuk kemasan sekunder mengacu pada bahan yang tidak kontak langsung dengan Sel dan Jaringan. Pertimbangan khusus harus diberikan saat kemasan primer dan sekunder serta label didesain untuk disimpan bersama hingga saat penggunaan. Jika kemasan sekunder tidak steril, seharusnya disebutkan pada instruksi kemasan bahwa bagian luar kemasan primer juga tidak steril dan seharusnya tidak disimpan dalam area steril selama penggunaan klinis.

Wadah dan label kemasan terluar produk jadi berbasis Sel dan Jaringan manusia

- 5.206 Saat Sel atau Jaringan didistribusikan, maka setiap wadah pengiriman harus menjamin terjaganya kondisi yang diperlukan untuk tipe Sel atau Jaringan yang spesifik. Wadah harus menyediakan perlindungan memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi Sel dan Jaringan yang dapat terjadi selama penyimpanan dan transportasi. Wadah seharusnya dibersihkan sebelum digunakan untuk memastikan bahwa wadah tersebut sesuai untuk tujuan penggunaan. Wadah seharusnya tidak mengubah mutu, keamanan atau khasiat dari Sel atau Jaringan. Catatan seharusnya dipelihara untuk tiap pengiriman label dan bahan pengemas termasuk tanda terima, hasil pemeriksaan atau pengujian dan apakah diterima atau ditolak. Untuk transportasi, wadah pengiriman harus diberi label yang mencantumkan seluruh informasi.
- 5.207 Tingkat dokumentasi terkait kesesuaian bahan pengemasan primer seharusnya disesuaikan dengan fase pengembangan. Untuk produksi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang disahkan, seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan kemasan utama seharusnya didokumentasikan.
- 5.208 Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya dikemas dengan tepat untuk menjaga mutu produk selama penyimpanan, penanganan, dan pengiriman. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada penutupan wadah untuk memastikan integritas dan mutu produk. Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dengan izin edar, prosedur penutupan seharusnya divalidasi dan keefektifannya seharusnya diverifikasi pada interval yang sesuai. Validasi dengan bahan pengganti dapat diterima jika bahan langka.
- 5.209 Selama pengemasan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia pengembangan baru, mungkin perlu untuk menangani produk yang berbeda pada lini pengemasan yang sama pada waktu yang sama. Risiko kecampurbauran produk seharusnya diminimalkan dengan menggunakan prosedur yang sesuai dan/atau peralatan khusus yang sesuai dan pelatihan staf yang relevan.

- 5.210 Wadah yang berisi produk parenteral seharusnya diperiksa secara individual untuk kontaminasi asing atau cacat lainnya. Ketika pemeriksaan dilakukan secara visual, seharusnya dilakukan dalam kondisi pencahayaan dan latar belakang yang sesuai.
- 5.211 Setiap cacat yang terdeteksi seharusnya dicatat dan diselidiki.
- 5.212 Sampel bahan kemasan primer seharusnya disimpan selama masa simpan produk jadi. Sampel pertinggal bahan kemasan primer mungkin tidak diperlukan dalam kondisi tertentu, dengan memperhatikan risiko material dan/atau pertimbangan lainnya yang sesuai. Keputusan untuk tidak menyimpan sampel bahan kemasan primer seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan.

Pelabelan Sel dan Jaringan

- 5.213 Prosedur tertulis harus ditetapkan dan diikuti untuk memastikan pelabelan yang benar. Setiap tahap pelabelan semua Sel atau Jaringan harus didokumentasikan. Sel dan Jaringan harus diberi label pada setiap tahap pengadaan, pengolahan, penyimpanan dan distribusi. Label harus jelas, dapat dibaca, tidak dapat dihapus dan unik.
- 5.214 Sebelum pelabelan unit dari Sel dan Jaringan yang didonasikan atau diolah, wadah harus diperiksa terkait adanya cemaran, cacat, kerusakan segel atau kontaminasi yang dapat berakibat pada mutu, integritas atau keamanan produk.
- 5.215 Label yang ditempelkan pada wadah seharusnya dapat mengidentifikasi dan mendeskripsikan isi wadah. Deskripsi seharusnya menjelaskan karakterisasi Sel dan Jaringan, dan mencerminkan aspek kunci pemeliharaan dan penggunaan. Standar tata nama dan standar internasional pengukuran unit harus digunakan untuk menjelaskan Sel dan Jaringan dan proses pengolahannya.

- 5.216 Identifikasi seharusnya mencakup informasi mengenai ketertelusuran yang menghubungkan Sel dan Jaringan dengan unit penyedia Jaringan asal dan donor. Apabila Sel atau Jaringan akan diedarkan ke luar negeri, seharusnya dipertimbangkan kendala bahasa, sehingga informasi yang diterjemahkan atau diberikan kode harus memastikan pemahaman yang sama.
- 5.217 Untuk penggunaan autologus atau donor langsung, nama atau pengenalan pasien harus dicantumkan pada label.
- 5.218 Pembuatan label harus dikendalikan. Bila perlu, rekonsiliasi label yang telah diedit, digunakan atau dikembalikan/ditolak harus dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis. Seluruh kelebihan label yang mengandung informasi kualitas atau ketertelusuran harus dimusnahkan atau disimpan dengan aman, jika perlu, untuk mencegah kecampurbauran. Label yang sudah tidak berlaku dan tidak digunakan harus dimusnahkan sesuai dengan prosedur tertulis.
- 5.219 Sangat direkomendasikan kegiatan pelabelan dilakukan secara bersamaan dalam proses yang berkelanjutan, untuk mengurangi risiko kecampurbauran atau kontaminasi silang. Sebelum ditempelkan pada wadah, label tercetak harus diperiksa secara teliti untuk memastikan kesesuaian informasi pada label dengan Sel atau Jaringan. Hasil pemeriksaan label tercetak seharusnya didokumentasikan karena merupakan tahap kritis. Label harus dirancang untuk merekat kuat pada wadah dalam kondisi penyimpanan dan transportasi. Label harus tidak bisa dilepas, tidak bisa diubah atau tidak kabur. Seharusnya terdapat sebagian area pada wadah yang tidak tertutup label agar dapat diperiksa isi wadahnya, bila memungkinkan.
- 5.220 Jika terdapat label tambahan pada kemasan, maka direkomendasikan ada langkah verifikasi otomatis untuk memastikan kesesuaian antara label wadah dan label kemasan.
- 5.221 Untuk pengolahan bets yang mencakup unit akhir individu dalam jumlah besar, label tercetak yang representatif seharusnya dilampirkan dalam catatan pengolahan bets.

Sampel dan dokumentasi pelabelan

5.222 Semua sampel utama dari Sel dan Jaringan untuk pengujian atau arsip dan semua dokumentasi terkait harus diberikan label yang mudah dibaca, tidak mudah terhapus dan unik untuk memastikan ketertelusuran donor dan donasi terkait. Catatan waktu dan tempat pengambilan sampel harus dicantumkan dalam label atau pada dokumen penyerta.

Insert kemasan untuk produk jadi Sel dan Jaringan

5.223 '*Insert kemasan*' mengacu pada informasi tambahan berkaitan dengan Sel dan Jaringan yang tidak dapat dicantumkan pada label. Informasi kritis untuk pengguna klinis harus tersedia.

Pemberian label luar di wadah pengiriman

5.224 Untuk transfer Sel atau Jaringan dari fasilitas pengadaan kepada unit penyedia jaringan

- i) Identifikasi fasilitas pengadaan asal, termasuk nama, alamat dan nomor telepon narahubung
- ii) Identifikasi tujuan unit penyedia Jaringan, termasuk nama, alamat dan nomor telepon narahubung

5.225 Untuk transfer Sel atau Jaringan dari unit penyedia Jaringan ke fasilitas lain yang akan membuat lebih lanjut:

- i) Identifikasi unit penyedia Jaringan asal, termasuk nama, alamat dan nomor telepon narahubung
- ii) Identifikasi fasilitas tujuan, termasuk nama, alamat, dan nomor telepon narahubung

5.226 Untuk transfer produk berbasis Sel atau Jaringan manusia dari unit penyedia Jaringan ke organisasi yang bertanggung jawab pada penggunaan untuk manusia

- i) Identifikasi unit penyedia Jaringan asal, termasuk nama, alamat dan nomor telepon narahubung
- ii) Identifikasi organisasi yang bertanggung jawab pada penggunaan untuk manusia, termasuk nama, alamat dan nomor telepon narahubung

5.227 Informasi yang dicantumkan pada label pengiriman

- i) Pernyataan bahwa kemasan mengandung Sel/Jaringan manusia dan peringatan untuk penanganan dengan hati-hati
- ii) Apabila Sel hidup merupakan hal yang esensial dalam keberhasilan penggunaan pada manusia, harus dicantumkan peringatan bahwa tidak boleh diiradiasi
- iii) Jika Sel atau Jaringan berasal dari donor yang positif terhadap penanda penyakit menular, maka dicantumkan peringatan produk biologi berbahaya
- iv) Tanggal dan waktu saat mulai pengiriman
- v) Kondisi pengiriman yang relevan pada mutu dan keamanan Sel atau Jaringan (misal dilarang ditunda, jaga tetap dingin, tetap dalam posisi tegak, dilarang dibekukan)
- vi) Bila dikirimkan melalui udara, wajib mengikuti peraturan *International Air Transport Association* (IATA) bahwa label yang sensitif waktu dan sensitif terhadap suhu dilekatkan pada luar wadah pengiriman. Setengah bagian bawah label harus menunjukkan kisaran suhu eksternal yang diperbolehkan dalam derajat Celcius.

BAB 6 PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN

Penyimpanan

Pendahuluan

- 6.1 Penyimpanan merupakan pemeliharaan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk penggunaan klinis di bawah kondisi yang sesuai dan terkendali sampai didistribusikan, dan berlaku pada berbagai tahap mulai dari pengadaan hingga penggunaan klinis. Penyimpanan harus dikendalikan dan didokumentasikan untuk memastikan sifat-sifat produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dikehendaki juga dapat dipertahankan selama penyimpanan serta kontaminasi silang atau hilangnya fungsi, khasiat, efektivitas klinis dan ketertelusuran dapat dihindarkan.
- 6.2 Penyimpanan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia merupakan hal yang umum selama proses dan memberikan keuntungan:
- i) Menjaga sifat-sifat yang dikehendaki dari bahan biologis, memungkinkan penyimpanan yang diperpanjang untuk penggunaan di masa mendatang;
 - ii) Memfasilitasi dan mengoptimalkan penggunaan klinis dengan membagi satu donasi menjadi beberapa unit Sel atau Jaringan manusia yang siap digunakan;
 - iii) Mengurangi risiko penularan penyakit dengan melakukan pengujian terhadap penyakit menular dan kontaminasi mikroba sebelum diluluskan dan digunakan secara klinis, meskipun ini hanya memungkinkan jika Sel dan Jaringan manusia dapat disimpan dalam kondisi yang ditentukan selama menunggu hasil pengujian;
 - iv) Melakukan dan menunggu hasil pengawasan mutu lainnya sebelum pelulusan (misalnya jumlah Sel, tes klonogenik untuk Sel progenitor hematopoietik, sisa kelembaban dalam transplan yang diliofilisasi atau didehidrasi).
- 6.3 Setiap Sarana harus memiliki kebijakan yang terdokumentasi tentang pelulusan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, dan spesifikasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang terverifikasi. Spesifikasi ini harus mencakup persyaratan teknis dan kriteria lain

yang dianggap penting oleh Sarana untuk menjaga mutu. Secara umum, pelulusan adalah evaluasi akhir dan pengawasan agar spesifikasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia terpenuhi. Selanjutnya produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dapat didistribusikan ke rumah sakit dan digunakan untuk aplikasi klinis.

Penyimpanan

Umum

- 6.4 Fasilitas penyimpanan untuk bahan, produk berbasis Sel dan Jaringan manusia tersedia pada sebagian besar Sarana, fasilitas pengadaan, rumah sakit untuk donor dan transplantasi, fasilitas untuk penggunaan pada manusia dan apotek. Fasilitas penyimpanan ini harus memiliki kebijakan dan SOP untuk semua proses yang mempengaruhi mutu dan keamanan.
- 6.5 Fasilitas penyimpanan harus memastikan bahwa peralatan yang digunakan, lingkungan kerja, desain proses dan kualifikasi, validasi dan pengendalian kondisi sesuai dengan persyaratan mutu dan keselamatan yang ditetapkan. Penyimpanan (selama proses dan setelah pelulusan) harus dilakukan sebagaimana sesuai spesifikasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia tertentu untuk menjamin mutu dan keamanan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Sarana harus memiliki area khusus atau bahan untuk karantina (penyimpanan sementara) dan rencana untuk cadangan tempat penyimpanan. Inventarisasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang disimpan harus dilakukan secara teratur.
- 6.6 Jika sebuah Sarana mempercayakan salah satu tahapan penyimpanan kepada pihak ketiga, maka diperlukan perjanjian tertulis antara Sarana dan pihak ketiga. Sarana harus mengevaluasi dan memilih pihak ketiga berdasarkan kemampuannya untuk memenuhi standar kualitas yang ditetapkan.
- 6.7 Batas waktu antara pengadaan, pengolahan dan penyimpanan seharusnya ditetapkan. Bila perlu, waktu maksimum mulai dari pengadaan hingga pengolahan dan penyimpanan harus ditentukan

untuk menjaga mutu, keamanan, dan efektivitas klinis produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Waktu pengadaan, pengolahan dan penyimpanan harus didokumentasikan dalam catatan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia.

- 6.8 Sampel pembandingan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk pengawasan mutu seharusnya disimpan dalam kondisi yang sama dengan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia itu sendiri (misalnya sampel referensi darah tali pusat dan Sel progenitor hematopoietik).

Metode penyimpanan

- 6.9 Sebelum diproses Sel dan Jaringan manusia seharusnya disimpan sesuai dengan cara penerimaan yang baik terkini, berdasarkan bukti ilmiah terbaik yang tersedia dan sesuai dengan CPOB, untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Semua prosedur yang terkait dengan penyimpanan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia harus didokumentasikan dalam SOP.

Suhu penyimpanan

- 6.10 Lemari pendingin/inkubator yang berisi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya sesuai dengan tujuan penggunaan, dan prosedur untuk pemantauan alat tersebut seharusnya sesuai sehingga produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dipertahankan berada pada suhu penyimpanan yang dipersyaratkan. Pemantauan dan pencatatan suhu secara teratur, serta sistem alarm yang sesuai, harus digunakan pada semua inkubator, lemari pendingin untuk penyimpanan, *freezer* dan tangki nitrogen cair. Fungsi sistem alarm harus diperiksa secara berkala.

Persyaratan fasilitas penyimpanan

- 6.11 Fasilitas penyimpanan harus tersedia secara khusus, dan harus dirancang, dikualifikasi, divalidasi dan dipantau untuk memastikan kondisi yang sesuai.
- 6.12 Meskipun fasilitas penyimpanan tidak perlu secara ketat mengikuti kriteria lingkungan yang sama dengan Sarana, setelah Sel dan Jaringan manusia diproses dan disimpan, sebaiknya diinvestasikan sumber daya

untuk menjaga lingkungan yang aman, bersih dan stabil untuk waktu jangka yang lama.

- 6.13 Ruang penyimpanan harus memiliki area yang cukup memadai di tempat yang sesuai dan harus dirancang untuk tujuan spesifik penggunaannya. Oleh karena itu, harus memiliki cukup ruang untuk mengalokasikan sejumlah tangki, lemari pendingin dan/atau freezer untuk menyimpan sejumlah sampel yang diharapkan. Seharusnya terdapat ruang yang cukup untuk pergerakan peralatan, sampel, dan personel. Ruangan direkomendasikan setidaknya berukuran sama dengan ukuran peralatan atau ukuran wadah yang paling besar. Selain itu, akses ke ruang penyimpanan harus melalui pintu yang berukuran lebih besar dari diameter peralatan terbesar di dalam ruangan tersebut.
- 6.14 Ruangan seharusnya kering, sejuk, berventilasi baik, serta bebas dari sumber panas.
- 6.15 Untuk alasan keamanan, akses ke fasilitas penyimpanan seharusnya dibatasi hanya untuk personel yang berwenang. Sisten alarm yang sesuai untuk pengawasan suhu dan level oksigen yang rendah harus tersedia, bersama dengan sistem sensor jika terjadi kebocoran nitrogen cair. Fasilitas penyimpanan seharusnya memiliki generator atau sistem catu daya tak terputus, sebagai bagian dari rencana darurat Sarana, jika terjadi kehilangan daya listrik.

Tabel 6.1. Rentang suhu untuk penyimpanan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia

	Rentang suhu (°C)
Kriopreservasi	<-140
Sangat beku*	-80 to -60
Beku +	<-15
Dingin (<i>Refrigerated</i>)	2 to 8
Sejuk (<i>Cold or cooled</i>) +	8 to 15
Suhu kamar +	15 to 25
Kultur organ	28 – 37

*Berdasarkan praktik umum

+Berdasarkan Farmakope Eropa

Pemilihan kualitas udara yang sesuai untuk penyimpanan

- 6.16 Untuk menghindari kontaminasi mikroba lingkungan yang berat, area tertentu seperti koridor atau akses terbuka dari luar bangunan seharusnya dihindari. Ruang penyimpanan dapat dilengkapi dengan sistem tata udara untuk menjaga suhu dan kelembaban dengan pertukaran udara yang memadai.

Tindakan keamanan khusus untuk fasilitas nitrogen cair

- 6.17 Pengaturan ruangan harus memungkinkan sirkulasi dan manipulasi di sekitar tangki kriogenik. Ruangan harus diidentifikasi dengan jelas dengan gambar/piktogram yang mengindikasikan bahaya dan tersedia alat pelindung diri. Personel perlu dilatih dan dikualifikasi secara khusus untuk bekerja dalam kondisi ini.
- 6.18 Sebelum memasuki ruangan, personel harus memastikan bahwa ventilasi berfungsi dengan benar dan memeriksa level oksigen. Sistem ventilasi mekanis yang disesuaikan (ekstraksi dan pemasukan udara segar), yang bekerja secara terus menerus, harus tersedia, untuk memastikan terjadinya pertukaran udara. Pemantauan laju oksigen secara terus-menerus dilakukan menggunakan beberapa detektor yang ditempatkan di area bawah ruangan di mana ventilasi paling lemah, diperiksa setidaknya setahun sekali. Level oksigen atau status alarm juga harus terlihat dari luar ruangan.
- 6.19 Jika terjadi penguapan nitrogen, yang mengarah ke penurunan level oksigen sama dengan atau lebih rendah dari 19%, alarm (visual dan suara) diaktifkan dan personel harus meninggalkan ruangan dan menunggu normalisasi level oksigen. Alarm terhubung dengan tempat untuk pemantauan terus menerus yang memberikan peringatan kepada personel yang bekerja di ruangan dan personel penyelamat atau bantuan, jika perlu.
- 6.20 Sistem pengisian tangki seharusnya dirancang untuk meminimalkan penguapan nitrogen. Sistem seharusnya dilengkapi dengan katup pengaman dan cakram pecah (*rupture discs*), dan katup pembersih udara eksternal untuk saluran yang panjang.

- 6.21 Ruangannya seharusnya dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk memungkinkan pengawasan visual dari luar. Pencegahan pengembunan pada tangki dan pembentukan es di dalamnya sangat penting dilakukan. Lantai seharusnya ditutup dengan bahan yang tahan terhadap suhu rendah dan beban berat, serta memungkinkan pergerakan tangki dengan mudah tanpa getaran. Tangki dirawat dan diperiksa setiap tahun.
- 6.22 Pintu masuk ruangan dilengkapi dengan *oculus* yang memungkinkan pengawasan dari luar. Buka pintu ke arah luar. Sarung tangan lengan panjang yang mampu melindungi dari dingin, tidak mudah terbakar, serta kaca mata pengaman (EN166) atau pelindung wajah disediakan untuk personel.

Menghindari kontaminasi dan kontaminasi silang

- 6.23 Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang direndam dalam nitrogen cair seharusnya dibungkus dua kali selama penyimpanan atau disimpan dalam wadah primer dengan keamanan tinggi tervalidasi yang dirancang khusus untuk nitrogen cair (tergantung pada sistem penyimpanan, jenis sampel dan penilaian risiko). Hal ini mungkin tidak wajib untuk Sel reproduksi.
- 6.24 Penyimpanan dengan nitrogen cair penting diperhatikan karena adanya risiko akumulasi kontaminan mikroba dalam wadah/tangki penyimpanan nitrogen cair, juga untuk menghindari kontaminasi silang antar sampel. Segel dan bahan yang digunakan harus divalidasi penggunaannya pada suhu penyimpanan yang ditentukan dan pada kondisi penggunaan, untuk menunjukkan bahwa kemasan dan penandaan dapat mempertahankan integritasnya dalam kondisi tersebut.
- 6.25 Selain itu, untuk pembersihan berkala, rencana pembersihan untuk sanitasi peralatan penyimpanan seharusnya diterapkan, tergantung pada jenis peralatan. Selama proses pembersihan, unit peralatan penyimpanan cadangan harus digunakan untuk menyediakan kondisi aman yang sama. Pengosongan untuk pembersihan dan perawatan seharusnya dijadwalkan sebelumnya dan harus dilakukan sesuai SOP.

Jenis penyimpanan

Penyimpanan karantina

- 6.26 Semua produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang disimpan sebelum ditentukan kesesuaiannya harus disimpan dalam kondisi karantina. Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dikarantina seharusnya dipisahkan secara fisik dan terlihat berbeda (dengan pelabelan dan/atau kemasan bila memungkinkan atau dengan cara lain seperti sistem komputerisasi) dari produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang diluluskan. Harus tersedia SOP yang menjelaskan bagaimana mengkategorikan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dikarantina dan diluluskan.
- 6.27 Area spesifik harus ditentukan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dikarantina dan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang telah diluluskan; area terpisah harus didedikasikan untuk penyimpanan media dan bahan lain yang digunakan selama proses persiapan. Akses ke fasilitas penyimpanan harus dibatasi hanya untuk personel yang berwenang. Jika perangkat penyimpanan berada di fasilitas bersama dengan pengguna lain, perangkat tersebut harus dikunci dengan aman.

Penyimpanan jangka pendek

- 6.28 Karena metode pemrosesan dan masa hidup produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, beberapa produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang layak hanya dapat disimpan untuk waktu yang singkat (misalnya kornea selama sekitar 4-5 minggu).

Penyimpanan jangka Panjang

- 6.29 Jika viabilitas produk berbasis Sel dan Jaringan manusia akan dipertahankan untuk periode yang lebih lama, cara penyimpanan lain seperti kriopreservasi atau liofilisasi perlu dipertimbangkan. Perolehan dan analisis data hasil klinis kritis dapat memberikan bukti yang akan digunakan untuk memastikan keamanan dan efektivitas dari prosedur penyimpanan.

Penyimpanan pada organisasi yang bertanggung jawab pada penggunaan untuk manusia

Tanggal kedaluwarsa

6.30 Untuk memastikan keamanan dan mutu maksimal produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, wajib untuk menentukan waktu penyimpanan maksimum beserta tanggal kedaluwarsa untuk setiap jenis kondisi penyimpanan. Periode penyimpanan maksimal yang dipilih seharusnya divalidasi, berdasarkan data dari studi yang dipublikasikan, pengujian stabilitas oleh unit penyedia atau fakta berbasis bukti (misalnya evaluasi retrospektif dari hasil klinis untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dipasok oleh unit penyedia). Saat menentukan periode penyimpanan maksimal, beberapa faktor seharusnya dipertimbangkan. Beberapa hal ini termasuk (namun tidak terbatas pada):

- i) kemungkinan kerusakan sifat produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dibutuhkan;
- ii) risiko terkait mikrobiologi;
- iii) integritas kemasan dari waktu ke waktu;
- iv) kedaluwarsa penyimpanan larutan;
- v) stabilitas suhu penyimpanan;
- vi) penilaian risiko secara menyeluruh dari pemastian mutu: evaluasi donor, pengujian donor (kit), kriteria mutu (kemampuan hidup, fungsionalitas setelah pencairan), peraturan.

6.31 Jika relevan untuk jenis Sel dan Jaringan manusia, waktu pengadaan juga seharusnya dicantumkan. Dalam kasus tertentu, dimungkinkan untuk memperpanjang tanggal kedaluwarsa, terutama Sel progenitor hematopoietik kriopreservasi (*the hematopoietic progenitor cells*) (seperti darah tali pusat), Sel dan Jaringan reproduksi manusia untuk donor pasangan atau dalam kasus pelestarian kesuburan, seperti MAR (*Medically Assisted Reproduction*)/ART (*Assisted Reproductive Technology*) tidak memiliki tanggal kedaluwarsa, dan Sel progenitor hematopoietik diuji ulang sebelum diluluskan, bahkan setelah disimpan selama beberapa dekade.

Validasi penyimpanan

- 6.32 Jika penyimpanan dilakukan sesuai ketentuan CPOB, validasi penyimpanan harus dilakukan sesuai pedoman CPOB.
- 6.33 Validasi penyimpanan, homogenitas dan reproduktifitas merupakan persyaratan mendasar dari penyimpanan/bank Sel dan Jaringan. Bahan yang disimpan seharusnya diperiksa untuk memastikan bahwa pemeliharaan dan dokumentasi diperbarui dan setiap perubahan telah didokumentasikan sebagaimana mestinya.
- 6.34 Desain penyimpanan seharusnya mencegah pelulusan dan distribusi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang tidak disengaja.
- 6.35 Dalam kasus pembubaran unit penyedia, fasilitas harus memiliki perjanjian dengan pihak ketiga untuk mentransfer produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dapat digunakan untuk disimpan ke fasilitas penyimpanan lain atau untuk membuang produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang tidak dapat digunakan.

Penanganan bahan dan produk yang masuk

- 6.36 Semua bahan dan produk seharusnya disimpan dalam kondisi yang sesuai untuk memastikan mutu dan teratur untuk memungkinkan pemisahan betas dan rotasi stok.
- 6.37 Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menerapkan langkah-langkah yang tepat untuk mencegah kecampurbauran terhadap produk autologus dan produk khusus lainnya (yaitu produk yang ditujukan untuk pasien tertentu).

Produk jadi

- 6.38 Produk jadi disimpan dalam kondisi yang memadai untuk menjaga mutu produk dan untuk mencegah kecampurbauran produk. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada penerapan langkah-langkah yang tepat untuk mencegah kecampurbauran produk autologus dan produk khusus lainnya (yaitu produk yang ditujukan untuk pasien tertentu).

Pengiriman

- 6.39 Pemilihan moda transportasi seharusnya mempertimbangkan semua peraturan yang mengatur transportasi zat biologis dan rekomendasi penanganan, penyimpanan atau transportasi khusus yang disediakan oleh Sarana.
- 6.40 Kondisi kritis transportasi, seperti suhu dan batas waktu, harus ditentukan untuk memastikan terjaganya sifat produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Ketika transportasi dilakukan dalam kondisi penyimpanan, dampak yang disebabkan oleh waktu transportasi menjadi minimal. Produk yang tidak beku biasanya ditransportasikan menggunakan lemari pendingin (2 – 8°C), atau didinginkan (8 – 15°C) atau pada suhu kamar (15 – 25°C); produk beku ditransportasikan dalam kondisi sangat beku (–80 – (–60)°C dalam es kering), beku (<–15°C dengan kantong es) atau kriopreservasi (<–140°C dalam fase uap nitrogen cair). Ketika perangkat transportasi tidak memungkinkan untuk mempertahankan suhu dari waktu ke waktu, batas waktu harus divalidasi untuk menjamin bahwa kondisi penyimpanan selama transportasi tidak mempengaruhi mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia.
- 6.41 Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang tidak dibekukan, seperti sumsum tulang, terdapat rekomendasi yang berbeda untuk penyimpanan dan transportasi, misal antara 4°C versus suhu kamar, sehingga pusat transplantasi biasanya diminta untuk menentukan kondisi transportasi mana yang ingin diterapkan. “Suhu kamar” seharusnya didefinisikan sebagai suhu dalam rentang tertentu yang terkontrol dengan nilai batas atas dan batas bawah. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada pengiriman dalam suhu kamar jika lama perjalanan yang direncanakan lebih dari 6 jam. Perhatian khusus juga seharusnya diberikan pada kondisi transportasi menggunakan lemari pendingin: ketika Farmakope menetapkan rentang suhu batas bawah pada +2°C dan batas atas pada +8°C, risiko kerusakan seharusnya dipertimbangkan untuk Sel atau kornea yang terpapar pada suhu +2°C. Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang berpotensi terkontaminasi selama proses pengadaan, transportasi

dalam lemari es umumnya direkomendasikan untuk mencegah risiko berkembangnya bakteri.

- 6.42 Jika produk berbasis Sel dan Jaringan manusia mempersyaratkan kondisi lingkungan tertentu, maka kapasitas wadah transportasi untuk mempertahankan kondisi lingkungan yang dipersyaratkan, dan lamanya waktu kondisi tersebut dapat dijaga dengan wadah yang digunakan, seharusnya divalidasi dan didokumentasikan. Sebagai contoh, jika nitrogen cair digunakan untuk mempertahankan suhu yang sangat rendah, pengiriman kondisi kering harus mengandung nitrogen cair yang cukup untuk mempertahankan suhu ruang penyimpanan $<-140^{\circ}\text{C}$ selama periode waktu yang ditentukan, setidaknya 48 jam di luar waktu perkiraan kedatangan di fasilitas penerima. Jika pengendalian suhu merupakan hal yang kritis, pencatat data seharusnya digunakan untuk memantau suhu selama pengangkutan atau pengiriman, dengan menggunakan data yang diunduh dari perangkat yang menyediakan grafik untuk menunjukkan bahwa suhu berada dalam kisaran yang dapat diterima setiap waktu. Indikator suhu juga dapat digunakan untuk menunjukkan paparan suhu yang ekstrem.

Penyimpanan sementara dan transportasi ke Sarana

- 6.43 Setelah Sel dan Jaringan manusia diperoleh dan sampai pada Sarana, variabel penting yang terkait dengan pemeliharaan mutu Sel atau Jaringan manusia (misal suhu, kemasan steril) harus dikendalikan. Catatan yang membuktikan kepatuhan dengan kondisi penyimpanan yang ditetapkan harus dilengkapi dan dipelihara.

Validasi kondisi transportasi

- 6.44 Kondisi transportasi mungkin berdampak penting pada mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Kondisi transportasi seharusnya ditetapkan secara tertulis.
- 6.45 Kecukupan kondisi transportasi yang ditetapkan (seperti suhu, jenis wadah, dll.) seharusnya ditunjukkan.

- 6.46 Kepatuhan terhadap kondisi transportasi yang ditetapkan bukan merupakan tanggung jawab Sarana (kecuali tanggung jawab tersebut dibebankan melalui kontrak). Kepatuhan tersebut berada di luar cakupan CPOB.
- 6.47 Kondisi penyimpanan dan transportasi, serta pencegahan. Bilamana sesuai, perhatian khusus seharusnya diberikan untuk persyaratan pada tiap tahap kriopreservasi (misal laju perubahan suhu selama pembekuan atau pencairan) untuk memastikan mutu produk.
- 6.48 Dalam semua kasus, kondisi penyimpanan dan transportasi seharusnya diperiksa sebelum mensertifikasi bets. Kondisi ini harus sesuai dengan persyaratan izin edar/PPUK.

BAB 7 PENGAWASAN MUTU

- 7.1 Pengawasan mutu mencakup pengambilan sampel, spesifikasi, pengujian serta pengaturan, dokumentasi dan prosedur pelulusan bertujuan untuk memastikan bahwa semua pengujian yang relevan telah dilakukan, dan bahwa bahan tidak akan dikeluarkan untuk dipakai, tidak ada produk dikeluarkan untuk dijual atau dipasok, sampai mutunya telah dibuktikan memuaskan/sesuai persyaratan. Pengawasan Mutu tidak terbatas pada kegiatan laboratorium, tapi juga harus melibatkan semua keputusan yang terkait dengan mutu produk.
- 7.2 Prosedur tertulis harus tersedia untuk mengatur pengawasan mutu pada tahapan kunci selama pengolahan. Prosedur tertulis minimal harus mencakup metode pengujian, ukuran sampel dan kriteria penerimaan. Hasil dari semua pengujian atau prosedur harus menjadi bagian dari catatan pengolahan permanen. Jika pengawasan selama proses dilakukan di area pengolahan maka harus dilakukan sedemikian rupa sehingga tidak ada risiko terhadap langkah pengolahan yang diawasi.
- 7.3 Penanggung jawab pengawasan mutu seharusnya memastikan bahwa bangunan dan fasilitas serta peralatan pengawasan mutu dalam kondisi baik dan dipelihara dalam kondisi yang sesuai serta personel yang bekerja di bawah tanggung jawabnya telah dilatih secara memadai. Pengawasan selama proses dapat dilakukan di dalam area produksi selama tidak membawa risiko apapun terhadap produk.
- 7.4 Penanggung jawab pengawasan mutu mengawasi semua prosedur pengawasan mutu dengan tanggung jawab untuk tugas-tugas berikut:
- i) Persetujuan spesifikasi, instruksi pengambilan sampel, metode pengujian dan prosedur pengawasan mutu lainnya.
 - ii) Persetujuan kondisi untuk pengujian yang dialihdayakan.
 - iii) Pengendalian bahan baku, bahan awal, alat kesehatan yang digunakan dalam kombinasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi (termasuk persetujuan atau penolakannya). Dalam kasus produk autologus atau produk alogenik dalam skenario kecocokan donor, kecocokan antara bahan awal dan penerima

seharusnya diverifikasi (informasi tentang asal Sel/Jaringan manusia seharusnya diperiksa). Jika, secara khusus, ada pelulusan bahan kadaluwarsa untuk digunakan dalam proses Pembuatan, penanggung jawab pengawasan mutu seharusnya memastikan kualitasnya melalui pengujian ulang yang sesuai.

- iv) Melakukan supervisi terhadap pengawasan sampel pembanding dan/atau pertinggal dan produk, bila perlu.
- v) Memastikan bahwa semua pengujian yang diperlukan telah dilakukan dan catatannya dievaluasi.
- vi) Memastikan pemantauan stabilitas produk berbasis Sel dan Jaringan manusia.
- vii) Partisipasi dalam investigasi yang berkaitan dengan mutu produk berbasis Sel dan Jaringan manusia.

7.5 Catatan sehubungan dengan kegiatan butir di atas seharusnya disimpan. Prosedur tertulis seharusnya disiapkan sehubungan dengan kegiatan yang tercantum dalam butir (iii) hingga (vi).

7.6 Personel pengawasan mutu seharusnya memiliki akses ke area produksi untuk pengambilan sampel dan penyelidikan, bila perlu.

7.7 Sampel seharusnya mewakili betas bahan atau produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau proses dengan kondisi terkritis (misal, awal atau akhir suatu proses). Rencana pengambilan sampel seharusnya dijustifikasi dengan benar dan dilakukan berdasarkan pendekatan Manajemen Risiko.

7.8 Pengambilan sampel seharusnya dilakukan dan dicatat sesuai dengan prosedur tertulis yang menjelaskan metode pengambilan sampel, termasuk jumlah sampel yang akan diambil, tindakan pencegahan yang harus diperhatikan, kondisi penyimpanan, dll. Wadah seharusnya diberi penandaan yang minimal menunjukkan isi wadah, nomor betas dan tanggal pengambilan sampel. Jika wadah terlalu kecil, penggunaan kode batang atau cara lain yang memungkinkan akses informasi tersebut seharusnya dipertimbangkan.

- 7.9 Umumnya sampel disimpan untuk tujuan analisis jika diperlukan selama masa simpan betas yang bersangkutan (sampel pembanding) dan untuk tujuan identifikasi (sampel pertinggal dari unit yang dikemas lengkap dari betas produk jadi). Sampel pembanding dan sampel pertinggal mungkin sama dalam beberapa kondisi (misal unit yang dikemas lengkap).
- 7.10 Sebagai prinsip umum, sampel pembanding seharusnya memadai untuk memungkinkan pelaksanaan setidaknya dua kali pengawasan analisis penuh pada betas yang ditentukan dalam izin edar/PPUK. Namun, hal ini mungkin tidak selalu dapat dilakukan karena kelangkaan bahan atau ukuran betas yang terbatas (misalnya produk autologus, produk alogenis dalam skenario kecocokan donor, produk untuk penyakit yang sangat langka, produk yang digunakan pada uji klinis pertama kali pada manusia dengan skala produksi yang sangat kecil).
- 7.11 Beberapa jenis Sel (misal Sel *autologus* yang digunakan pada produk berbasis Sel dan Jaringan manusia) mungkin tersedia dalam jumlah terbatas. Jika diizinkan dalam izin edar atau PPUK, perubahan strategi metode pengujian dan sampel pertinggal dapat dikembangkan dan didokumentasikan.
- 7.12 Sampel pertinggal seharusnya tersedia dalam kemasan primer jadi atau dalam kemasan yang tersusun dari material yang sama dengan wadah primer dari produk yang dipasarkan.
- 7.13 Jika relevan, program pemantauan stabilitas seharusnya tersedia bersama dengan sampel pembanding dan sampel pertinggal dalam jumlah yang cukup untuk memungkinkan pemeriksaan lebih lanjut
- 7.14 Sampel seharusnya disimpan dalam kondisi yang ditentukan dalam informasi produk. Namun, untuk produk/material dengan masa simpan yang pendek, seharusnya dipertimbangkan dengan cermat jika kondisi penyimpanan lain dapat digunakan untuk memaksimalkan stabilitas (lihat butir 7.17).
- 7.15 Rencana pengambilan sampel seharusnya didokumentasikan. Rencana pengambilan sampel seharusnya disesuaikan dengan karakteristik

spesifik produk berbasis Sel dan Jaringan manusia. Dalam merancang strategi pengambilan sampel, Sarana seharusnya mempertimbangkan risiko, keterbatasan praktik yang mungkin ada, dan langkah-langkah mitigasi yang mungkin dilakukan (misal peningkatan ketergantungan pada pengujian selama proses). Strategi pengambilan sampel dari Sarana seharusnya dijustifikasi.

7.16 Pengawasan selama proses pada produk biologi berperan lebih besar dalam menjamin konsistensi mutu dibandingkan pada produk konvensional. Pengawasan selama proses seharusnya dilakukan pada tahap produksi yang tepat untuk mengawasi kondisi yang berpengaruh terhadap mutu produk jadi.

7.17 Secara khusus, pertimbangan berikut berlaku:

- i) Sampel bahan baku: sampel pembanding bahan baku kritis (misal sitokin, faktor pertumbuhan, enzim, serum) penting untuk diselidiki terkait dengan kemungkinan masalah mutu produk. Penilaian apakah bahan baku tertentu bersifat kritis seharusnya dilakukan oleh Sarana (atau, bila perlu oleh sponsor atau pemegang izin edar) dengan memperhatikan risiko spesifik dan tindakan mitigasi yang memungkinkan (misalnya peningkatan pengawasan mutu). Keputusan yang diambil seharusnya didokumentasikan. Sampel bahan baku kritis seharusnya disimpan selama masa simpan dari bahan baku tersebut.
- ii) Sampel bahan awal seharusnya disimpan selama dua tahun setelah pelulusan bets. Namun, penyimpanan sampel mungkin sulit dilakukan karena kelangkaan bahan. Dikarenakan keterbatasan ini dibenarkan untuk tidak menyimpan sampel pembanding dari produk berbasis Sel/Jaringan manusia yang digunakan sebagai bahan awal dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia *autologus* dan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia alogenik tertentu (skenario kecocokan donor). Dalam kasus lain di mana kelangkaan bahan juga menjadi perhatian, strategi pengambilan sampel dapat disesuaikan dengan justifikasi dan langkah-langkah mitigasi yang sesuai juga dapat diterapkan.

- iii) Sampel bahan aktif dan produk antara seharusnya disimpan dua tahun setelah pelulusan bets. Namun, untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia memang tidak selalu memungkinkan untuk memisahkan pengambilan sampel dari bahan awal, zat aktif, produk antara dan produk jadi. Pertimbangan tentang kelangkaan bahan awal diterapkan dan disesuaikan bila perlu dengan harapan pada sampel pembanding bahan aktif dan produk antara.
- iv) Sampel bahan pengemas primer seharusnya disimpan selama masa simpan produk jadi. Sampel pertinggal bahan pengemas primer mungkin tidak diperlukan dalam kondisi tertentu, mengingat risiko material dan/atau pertimbangan lainnya yang sesuai (misalnya peningkatan pengawasan mutu, bahan kemasan primer bersertifikat sebagai alat kesehatan). Keputusan untuk tidak menyimpan sampel bahan kemasan primer seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan.
- v) Sampel dari unit yang dikemas lengkap (sampel pertinggal) seharusnya disimpan per bets selama setidaknya satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa. Namun, sampel pertinggal tidak diharapkan dalam kasus untuk produk autologus atau produk alogenik dalam skenario kecocokan donor karena unit yang diproduksi dengan Jaringan/Sel pasien harus diberikan kepada pasien. Jika tidak memungkinkan untuk menyimpan sampel pertinggal, foto atau salinan label dapat diterima untuk dimasukkan dalam catatan bets.

7.18 Masa simpan dari sampel bahan awal, zat aktif, dan produk antara seharusnya disesuaikan dengan stabilitas dan masa simpan produk. Untuk periode masa simpan yang lebih pendek dapat dilakukan dengan justifikasi. Dalam kasus masa simpan pendek, Sarana seharusnya mempertimbangkan kondisi untuk memperpanjang masa simpan sampel pertinggal sebagai contoh dengan kriopreservasi. Misalnya, kriopreservasi Sel segar mungkin dapat menjadikan sampel yang tidak memadai untuk tujuan karakterisasi menjadi memadai untuk pemantauan sterilitas atau keamanan virus (volume sampel dapat dikurangi sesuai dengan tujuan). Saat penyimpanan beku sampel dianggap tidak memadai untuk tujuan yang dimaksudkan, Sarana

seharusnya mempertimbangkan pendekatan alternatif (misalnya sampel produk antara seperti Sel yang terdiferensiasi).

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

- i) Penilaian catatan pengolahan bets dan hasil pemantauan lingkungan (jika tersedia) oleh personel yang ditunjuk seharusnya mencakup kondisi produksi, seluruh penyimpangan dari prosedur normal dan hasil analisis yang tersedia untuk diperiksa dan mendapatkan sertifikasi oleh penanggung jawab pemastian mutu.
- ii) Penilaian pengujian analisis akhir dan informasi lain yang tersedia sebelum pengiriman produk akhir untuk sertifikasi produk akhir oleh penanggung jawab pemastian mutu.
- iii) Seharusnya tersedia prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil (termasuk menghubungi staf klinis) bilamana hasil uji di luar spesifikasi (HULS) diperoleh setelah pengiriman produk. Kejadian tersebut seharusnya diselidiki secara menyeluruh dan tindakan korektif dan tindakan preventif sesuai yang diambil untuk mencegah perulangan didokumentasikan. Prosedur seharusnya menjelaskan tindakan yang diambil oleh penanggung jawab

pemastian mutu jika hasil uji yang tidak memuaskan diperoleh setelah pengiriman.

Pengujian

- 7.20 Pengujian penting untuk memastikan bahwa setiap bets memenuhi spesifikasi yang sesuai. Pengujian selama proses seharusnya dilakukan pada tahap Pembuatan yang tepat untuk mengawasi kondisi yang penting bagi mutu produk.
- 7.21 Pengujian bahan baku kritis, bahan awal, bahan aktif/ antara/produk jadi, dan pengujian stabilitas seharusnya dilakukan sesuai dengan ketentuan yang ditentukan dalam izin edar/PPUK.
- 7.22 Untuk produk berbasis Sel manusia, uji sterilitas seharusnya dilakukan pada kultur Sel atau bank Sel yang bebas antibiotik untuk membuktikan bahwa tidak ada kontaminasi bakteri dan jamur dan agar dapat mendeteksi organisme-organisme lain, bila perlu.
- 7.23 Metode analisis seharusnya divalidasi dan baku pembanding seharusnya ditetapkan (jika tersedia) untuk kualifikasi dan pengujian rutin. Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, tingkat validasi seharusnya sepadan dengan fase pengembangan dan kekritisan hasil uji dengan mempertimbangkan risiko bagi pasien.
- 7.24 Catatan berikut seharusnya disimpan sesuai dengan pengujian yang dilakukan:
- i) Nama bahan atau produk dan bila perlu, bentuk sediaan.
 - ii) Nomor bets, bila perlu, produsen dan/atau pemasok.
 - iii) Rujukan spesifikasi yang sesuai dan prosedur pengujian.
 - iv) Hasil pengujian, termasuk pengamatan dan perhitungan, dan referensi kepada semua sertifikat analisis.
 - v) Tanggal pengujian
 - vi) Paraf personel yang melaksanakan pengujian (atau sistem identifikasi lain yang sesuai).
 - vii) Paraf personel yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan perhitungan, bila perlu (atau sistem identifikasi lain yang sesuai)
 - viii) Pernyataan pelulusan atau penolakan yang jelas (atau keputusan

status lainnya) dan tanda tangan dengan tanggal oleh penanggung jawab.

ix) Rujukan ke peralatan yang digunakan.

- 7.25 Bahan, reagen, media kultur dan baku pembanding yang digunakan untuk uji mutu seharusnya mempunyai mutu yang sesuai dan digunakan sesuai instruksi. Jika perlu, uji identifikasi dan/atau pengujian lain seharusnya dipertimbangkan pada waktu penerimaan atau sebelum penggunaan.

Transfer metode analisis

- 7.26 Transfer metode analisis dari satu laboratorium (laboratorium pemberi) ke laboratorium yang lain (laboratorium penerima) seharusnya dijelaskan dalam protokol yang terperinci.

Pengujian mikrobiologi

- 7.27 Dalam banyak kasus, tidak mungkin menghilangkan bahan yang terkontaminasi selama pengolahan karena produk berbasis Sel dan Jaringan manusia berasal dari bagian tubuh yang mengandung flora mikroba alami, dan desinfeksi pra-pemrosesan tidak 100% efektif. Keamanan mikrobiologis produk berbasis Sel dan Jaringan manusia didasarkan pada pemilihan donor dan minimalisasi kontaminasi awal, dengan protokol untuk mengendalikan dan memantau kontaminasi yang terjadi selama proses pengadaan.
- 7.28 Berbagai prosedur tersedia untuk melakukan pengendalian mikrobiologi, seperti dekontaminasi dengan antibiotik, atau metode fisikokimia. Jika metode fisikokimia diterapkan, prosedur ini harus disesuaikan dengan jenis produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dan harus divalidasi. Keefektifan prosedur dekontaminasi atau inaktivasi harus ditunjukkan untuk mikroorganisme yang sesuai dalam preparasi Sel atau Jaringan manusia itu sendiri dan tidak hanya dalam larutan air. Risiko bahwa beberapa mikroorganisme dapat bertahan hidup dari dekontaminasi dengan antibiotik, tetapi tidak dapat dideteksi dengan pengujian mikrobiologis pasca-dekontaminasi, harus

dipertimbangkan. Faktor ini terkait dengan kematian dan cedera serius pada pasien.

Program stabilitas pascapemasaran

- 7.29 Setelah izin edar diberikan, sebuah program (dinamakan “program pascapemasaran”) seharusnya dilaksanakan untuk memverifikasi bahwa produk tetap dalam spesifikasinya selama disimpan, dalam kondisi penyimpanan yang relevan (seperti ketentuan dalam izin edar). Metodologi dalam program stabilitas pascapemasaran dapat berbeda dari metode untuk mendapatkan data stabilitas yang diajukan dalam permohonan izin edar (misalnya frekuensi pengujian yang berbeda), dengan syarat dapat dijustifikasi.
- 7.30 Studi stabilitas pascapemasaran seharusnya dilakukan pada produk jadi (sesuai yang diluluskan oleh Sarana). Ketika produk antara dapat disimpan untuk waktu yang lama, pertimbangan seharusnya diberikan untuk mengikutsertakan bets yang diproduksi dari material yang telah disimpan pada jangka waktu yang lebih lama ke dalam program stabilitas. Studi stabilitas pada produk yang direkonstitusi dilakukan selama pengembangan dan tidak perlu diawasi berdasarkan stabilitas pascapemasaran. Penggunaan bahan pengganti (misal bahan berasal dari sukarelawan sehat) dapat diterima dalam kasus produk autologus (atau skenario kecocokan donor) di mana bets perlu diberikan secara menyeluruh kepada pasien.
- 7.31 Jumlah bets dan frekuensi pengujian seharusnya memadai untuk memungkinkan dilakukannya tren analisis. Diharapkan minimal satu bets produk per tahun disertakan dalam program stabilitas per tahun, kecuali bila tidak ada yang diproduksi pada tahun tertentu atau adanya perbedaan frekuensi dijustifikasi. Hasil uji di luar spesifikasi dan tren atipikal yang signifikan seharusnya diselidiki dan kemungkinan dampaknya pada bets di pasaran seharusnya diperhatikan, dinilai dan dilaporkan kepada otoritas yang berwenang.

BAB 8 AUDIT INTERNAL

- 8.1 Audit adalah perangkat penting untuk memastikan kepatuhan terhadap sistem mutu Sarana dan untuk mendukung peningkatan mutu yang berkelanjutan.
- 8.2 Audit internal seharusnya dijadwalkan dan dilakukan secara independen oleh orang yang ditunjuk, terlatih, dan kompeten. Audit internal umumnya dilakukan oleh personel pemastian mutu, atau dapat dilakukan oleh orang yang diberi mandat dari manajemen perusahaan risiko tinggi, untuk memberikan margin keamanan, misalnya melalui proses sterilisasi.
- 8.3 Penilaian berkelanjutan atas keefektifan sistem pemastian mutu adalah penting. Hasil parameter yang telah diidentifikasi sebagai atribut mutu atau sebagai titik kritis harus menjadi tren dan diperiksa untuk memastikan bahwa konsisten satu sama lain. Sarana harus melakukan audit internal sebagai bagian dari sistem mutu farmasi untuk memantau penerapan dan pemahaman terhadap cara pengolahan yang baik dan mengusulkan tindakan perbaikan dan/atau tindakan pencegahan yang diperlukan. Catatan audit internal dan tindakan perbaikan yang telah dilakukan harus disimpan dan dipelihara.
- 8.4 Hasil audit internal seharusnya dicatat. Laporan seharusnya memuat seluruh pengamatan yang dilakukan selama inspeksi dan, apabila memungkinkan, pengajuan untuk tindakan perbaikan. Pernyataan tentang tindakan yang akan diambil selanjutnya seharusnya dicatat.
- 8.5 Audit berkala untuk pemasok bahan baku seharusnya dilakukan untuk memverifikasi pemenuhan terhadap ketentuan bahan pada berbagai tahap pengolahan. Masalah harus diinvestigasi secara mendalam sesuai dengan signifikansinya, dan seharusnya tersedia dokumentasi yang lengkap. Seharusnya tersedia sistem untuk memastikan bahwa tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan yang efektif telah diambil.

BAB 9 KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK

- 9.1 Sarana harus menyimpan catatan keluhan yang diterima dalam dokumen yang ditujukan untuk keluhan. Dokumen keluhan harus berisi informasi yang cukup tentang setiap keluhan untuk tinjauan dan evaluasi keluhan yang tepat (termasuk kode identifikasi yang berbeda dari Sel dan Jaringan manusia yang merupakan subjek keluhan) dan untuk menentukan apakah keluhan adalah peristiwa yang terisolasi atau mewakili tren. Sarana harus membuat dokumen keluhan tersedia untuk ditinjau dan disalin atas permintaan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 9.2 Badan Pengawas Obat dan Makanan membuat permintaan untuk meninjau dokumen keluhan melalui telepon, faks, surat, atau secara langsung. Saat menyalin dokumen keluhan, Badan Pengawas Obat dan Makanan diwajibkan untuk menjaga kerahasiaan catatan/dokumen dan melindungi informasi dari perilsan yang tidak pantas sesuai undang-undang serta peraturan lain yang berlaku.
- 9.3 Sarana harus meninjau dan mengevaluasi setiap keluhan yang berkaitan dengan persyaratan inti CPOB untuk Sarana untuk menentukan apakah keluhan tersebut terkait dengan penyimpangan Sel dan Jaringan manusia atau reaksi yang merugikan dan untuk menentukan apakah laporan (fatal; mengancam jiwa; mengakibatkan kerusakan permanen pada fungsi tubuh atau kerusakan permanen pada struktur tubuh; atau memerlukan intervensi medis atau bedah, termasuk rawat inap) atau diperlukan peraturan lain yang berlaku. Peristiwa yang harus dilaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan (misalnya, reaksi merugikan terkait penularan penyakit menular), harus ditinjau, dievaluasi, dan diselidiki secepat mungkin.

- 9.4 Untuk keluhan yang berkaitan dengan persyaratan inti CPOB untuk Sarana yang tidak perlu dilaporkan, Sarana masih harus melakukan peninjauan dan evaluasi untuk menentukan apakah penyelidikan diperlukan. Investigasi dapat merujuk salinan keluhan ke perusahaan lain yang melakukan langkah-langkah Pembuatan yang berkaitan dengan keluhan. Jika tidak ada penyelidikan yang dilakukan, Sarana harus menyimpan catatan yang menyertakan alasan tidak ada penyelidikan yang dilakukan, dan nama individu yang bertanggung jawab atas keputusan untuk tidak menyelidiki hal tersebut.
- 9.5 Penarikan kembali mungkin terkait dengan penerimaan informasi baru tentang riwayat medis atau perilaku donor yang menyiratkan risiko penularan penyakit, atau mungkin terkait dengan penemuan kesalahan dalam pengolahan atau kesalahan atau kontaminan dalam reagen atau larutan yang digunakan dalam pengolahan. Ini dapat diinisiasi oleh Sarana atau diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 9.6 Ketika Sarana mengeluarkan perintah penarikan kembali, perlu dilakukan pelacakan sesegera mungkin pada semua penerima bets tertentu (atau donasi) Sel dan Jaringan manusia yang terlibat. Ketersediaan buku catatan terpusat atau *database* elektronik yang menyimpan jejak audit dua arah dari Sel dan Jaringan manusia yang diterima, dengan tanggal penggunaan atau pembuangan dan identifikasi penerima, akan sangat memudahkan dalam melakukan penarikan kembali.
- 9.7 Sebuah sistem seharusnya diterapkan untuk memastikan bahwa semua keluhan terkait mutu, baik diterima secara lisan atau tertulis, dicatat dan diselidiki secara menyeluruh. Personel yang bertanggung jawab untuk menangani keluhan dan investigasi cacat mutu seharusnya independen dari bagian pemasaran dan penjualan kecuali terdapat justifikasi lain. Jika personel terkualifikasi yang terlibat dalam sertifikasi bets tidak berpartisipasi dalam investigasi, hal tersebut seharusnya diinformasikan pada waktu yang tepat.

- 9.8 Prosedur operasional seharusnya dikembangkan untuk menjelaskan tindakan yang akan diambil atas penerimaan pengaduan, penanganan secara khusus identifikasi akar penyebab cacat mutu, penilaian risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, tindakan perbaikan atau pencegahan yang tepat, penilaian dampak penarikan pada ketersediaan produk obat untuk pasien, dan komunikasi internal dan eksternal yang dilakukan seharusnya dibuat. Jika akar masalah tidak dapat dipastikan, justifikasi yang paling memungkinkan seharusnya diidentifikasi.
- 9.9 Jika informasi tambahan terkait kesehatan donor (manusia atau hewan) yang mempengaruhi kualitas produk, tersedia setelah pengadaan, maka analisis risiko dan tindakan perbaikan atau pencegahan juga diperlukan.
- 9.10 Jika cacat mutu ditemukan atau dicurigai dalam suatu batch, maka seharusnya dipertimbangkan untuk pengecekan batch lain (atau, jika perlu, produk lain) untuk memastikan apakah batch lain atau produk lain tersebut juga terkena dampak.
- 9.11 Investigasi cacat mutu seharusnya mencakup tinjauan terhadap laporan cacat mutu sebelumnya atau informasi lain yang relevan untuk indikasi masalah spesifik atau berulang.
- 9.12 Prioritas selama investigasi seharusnya untuk memastikan bahwa tindakan Manajemen Risiko yang sesuai diambil untuk memastikan keselamatan pasien. Semua keputusan dan tindakan yang diambil seharusnya didokumentasikan. Efektivitas tindakan perbaikan dan/atau pencegahan yang diterapkan seharusnya dipantau.

9.13 Catatan cacat mutu seharusnya disimpan dan digunakan untuk mengevaluasi kemungkinan adanya masalah yang berulang. Badan Pengawas Obat dan Makanan seharusnya diinformasikan pada waktu yang tepat jika cacat mutu terkonfirmasi (kesalahan produksi, penurunan mutu produk, deteksi pemalsuan, ketidakpatuhan dengan izin edar atau Dokumen Spesifikasi Produk, atau masalah mutu serius lainnya) pada produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang dapat menyebabkan penarikan kembali produk atau pembatasan abnormal pasokan. Selama spesifikasi untuk produk jadi terpenuhi, personel terkualifikasi dapat mengkonfirmasi kepatuhan/sertifikasi bets di mana penyimpangan tak terduga terkait dengan proses Pembuatan dan/atau metode pengawasan analisis telah terjadi dengan ketentuan:

- i) ada penilaian mendalam tentang dampak penyimpangan yang mendukung kesimpulan bahwa kejadian tersebut tidak berdampak negatif terhadap mutu, keamanan atau efikasi produk, dan
- ii) kebutuhan untuk memasukkan bets yang terpengaruh dalam program stabilitas paska pemasaran telah dievaluasi, jika perlu tidak diberitahukan.

9.14 Jika produk berbasis Sel dan Jaringan manusia diproduksi oleh suatu entitas yang bukan merupakan pemegang izin edar/sponsor, maka peran dan tanggung jawab produsen, pemegang izin edar/sponsor dan pihak ketiga terkait lainnya yang terkait dengan penilaian, pengambilan keputusan, penyebaran informasi, dan implementasi tindakan pengurangan risiko seharusnya dibuat secara tertulis.

Pertimbangan tambahan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia pengembangan baru

- 9.15 Dimana ketersamaran produk berbasis Sel dan Jaringan manusia pengembangan baru diharuskan oleh protokol uji klinis, produsen seharusnya menerapkan prosedur untuk pelepasan dari produk yang disamarkan jika hal ini diperlukan untuk penarikan kembali segera. Sarana seharusnya memastikan bahwa prosedur tersebut hanya mengungkapkan identitas produk yang disamarkan sejauh yang diperlukan.

Penarikan produk dan tindakan pengurangan risiko lainnya

- 9.16 Tindakan untuk mengatasi cacat mutu seharusnya sepadan dengan risiko dan perlindungan pasien seharusnya menjadi prioritas. Jika memungkinkan, tindakan yang diambil seharusnya didiskusikan terlebih dahulu dengan otoritas kompeten yang berwenang.
- 9.17 Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang ditetapkan untuk penarikan kembali produk, termasuk bagaimana penarikan kembali harusnya dimulai, siapa yang harus diberitahu jika terjadi penarikan kembali (termasuk otoritas terkait dan lokasi klinis), dan penanganan bahan yang ditarik. Prosedur seharusnya memperkirakan rekonsiliasi antara jumlah yang dikirim dan yang ditarik serta pencatatan kemajuan hingga selesai. Pemusnahan produk yang rusak yang didokumentasikan di lokasi klinis merupakan alternatif yang dapat diterima untuk pengembalian produk. Produk yang ditarik kembali seharusnya diidentifikasi dan dipisahkan dengan jelas.
- 9.18 Pelaksanaan penarikan seharusnya dapat dilakukan dengan segera dan setiap saat. Dalam kasus tertentu untuk melindungi kesehatan masyarakat, pelaksanaan penarikan mungkin perlu dimulai sebelum menetapkan akar masalah dan keseluruhan cacat mutu.

- 9.19 Untuk menguji kekuatan prosedur penarikan kembali, dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dengan izin edar, pertimbangan seharusnya diberikan untuk kemungkinan tindakan uji coba penarikan kembali. Namun, tindakan uji coba penarikan kembali mungkin tidak tepat bagi produk tertentu (misalnya produk Sel dan Jaringan autologus, produk Sel dan Jaringan alogenik dalam skenario donor yang cocok, produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dimana waktu Pembuatan dan administrasi produk ke pasien sangat pendek).
- 9.20 Badan Pengawas Obat dan Makanan seharusnya diinformasikan sebelumnya jika produk akan ditarik kecuali jika tindakan mendesak diperlukan untuk melindungi kesehatan masyarakat.
- 9.21 Sebuah rencana aksi seharusnya dibuat untuk kondisi di mana produk tidak dapat ditarik kembali karena sudah diberikan kepada pasien.
- 9.22 Selain penarikan kembali, terdapat tindakan pengurangan risiko lain yang dapat dipertimbangkan untuk mengelola risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, seperti pemberian informasi yang sesuai kepada tenaga profesional kesehatan.

Pertimbangan tambahan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia investigasi

- 9.23 Prosedur penarikan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia investigasi dan dokumentasinya seharusnya disepakati oleh sponsor dan produsen, jika berbeda. Produsen, penyelidik, dan perwakilan sponsor perlu memahami kewajiban mereka. Untuk memfasilitasi penarikan kembali, inventarisasi rinci dari pengiriman yang dilakukan oleh produsen seharusnya disimpan.

- 9.24 Prosedur tertulis yang efektif seharusnya tersedia untuk penarikan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang rusak atau yang diduga tidak memenuhi persyaratan mutu atau keamanan yang disyaratkan. Prosedur tertulis ini seharusnya mencakup keperluan untuk menyetujui dan mendokumentasikan setiap tindakan perbaikan dan pencegahan yang mungkin diperlukan, mengingat bahwa Sel atau Jaringan lain yang diperoleh dari donor yang sama mungkin terpengaruh. Oleh karena itu, prosedur penarikan dapat mempengaruhi lebih banyak penerima daripada yang diperkirakan sebelumnya. Jika organ, Sel atau Jaringan lain dari donor yang sama digunakan, tim transplantasi seharusnya segera diberitahu. Tindakan seharusnya dikomunikasikan kepada pengguna akhir, jika perlu.

BAB 10 DOKUMENTASI

Prinsip umum

- 10.1 Dokumentasi yang baik merupakan bagian yang esensial dari sistem pemastian mutu dan merupakan kunci pemenuhan persyaratan CPOB. Tujuan utama sistem dokumentasi yang diterapkan haruslah untuk membangun, mengendalikan, memantau dan mencatat semua kegiatan yang secara langsung atau tidak langsung berdampak pada semua aspek mutu produk obat. Catatan yang diperlukan untuk memastikan ketertelusuran seharusnya disimpan.
- 10.2 Ada dua jenis dokumentasi utama yang digunakan untuk sistem penjaminan mutu: spesifikasi/instruksi (termasuk -bila sesuai- persyaratan teknis, prosedur tetap (protap) dan kontrak) dan catatan/laporan.
- 10.3 Dokumentasi dapat dibuat dalam berbagai bentuk, termasuk media berbasis kertas, elektronik, fotografi atau rekaman video.
- 10.4 Terlepas dari bentuk penyimpanan data, pengendalian yang sesuai seharusnya diterapkan untuk menjamin integritas data, termasuk:
 - (i) Penerapan tindakan untuk melindungi data dari kehilangan atau kerusakan, misalnya dengan cara penggandaan atau pencadangan dan pemindahan ke sistem penyimpanan lainnya.
 - (ii) Penerapan tindakan untuk melindungi data dari gangguan atau manipulasi oleh pihak yang tidak berwenang. Kontrol fisik dan/atau logika seharusnya tersedia untuk membatasi akses terhadap sistem komputerisasi kepada personel yang berwenang. Metode yang tepat untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk ke sistem dapat mencakup penggunaan kunci, kartu pas, kode pribadi dengan kata sandi, biometrik, akses terbatas ke peralatan komputer dan area penyimpanan data. Tingkat pengendalian keamanan tergantung pada kekritisian sistem komputerisasi.
 - (iii) Penerapan tindakan untuk memastikan keakuratan, kelengkapan, ketersediaan dan keterbacaan dokumen selama masa penyimpanan.
- 10.5 Isi dokumen seharusnya tidak bermakna ganda.

- 10.6 Jika langkah Pembuatan yang berbeda dilakukan di lokasi yang berbeda di bawah tanggung jawab personel yang berbeda, dapat diterima untuk menyimpan dokumen secara terpisah, terbatas pada informasi yang sesuai dengan kegiatan di lokasi masing-masing.

Spesifikasi dan Instruksi

- 10.7 Spesifikasi untuk bahan dan produk jadi dan instruksi Pembuatan ditujukan untuk memastikan pemenuhan terhadap persyaratan izin edar/persetujuan uji klinik, konsistensi produk (sesuai dengan tahap pengembangan), dan tingkat mutu yang diperlukan. Oleh karena itu, penting agar spesifikasi dan instruksi didokumentasikan dengan tepat dan jelas serta cukup terperinci.
- 10.8 Dokumen yang berisi spesifikasi dan instruksi (termasuk perubahannya) seharusnya disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personel yang berwenang dan tanggal berlakunya seharusnya ditetapkan. Seharusnya diambil langkah untuk memastikan bahwa hanya dokumen versi terkini yang digunakan.
- 10.9 Spesifikasi dan instruksi seharusnya dinilai kembali secara berkala selama pengembangan dan paska autorisasi dan diperbarui sesuai kebutuhan. Setiap versi baru seharusnya mempertimbangkan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, dan persyaratan izin edar/persetujuan uji klinik. Seharusnya dimungkinkan untuk penelusuran terhadap dokumen sebelumnya.
- 10.10 Alasan perubahan seharusnya dicatat dan konsekuensi dari perubahan mutu, khasiat atau keamanan produk dan jika memungkinkan, pada uji non klinik atau uji klinik yang sedang berlangsung seharusnya diinvestigasi dan didokumentasikan. Perlu dicatat bahwa perubahan persyaratan Pembuatan yang disetujui sebagai bagian dari izin edar harus diserahkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan (prosedur variasi), dan perubahan yang substansial dalam proses Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik juga memerlukan persetujuan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

10.11 Dokumentasi seharusnya mencakup minimal:

- i) Spesifikasi bahan baku, termasuk:
 - a) Deskripsi bahan baku, mencakup nama yang ditentukan dan informasi lain yang diperlukan untuk menghindari risiko kesalahan (misalnya penggunaan kode internal). Selain itu, untuk bahan baku yang berasal dari biologi, identifikasi jenis dan lingkungan anatomi dari asal bahan seharusnya dijelaskan.
 - b) Untuk bahan baku kritis (misalnya sera, faktor pertumbuhan, enzim (misalnya tripsin), sitokin), mencakup persyaratan mutu untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penggunaan dan kriteria keberterimaan (lihat Bagian 5.3-5.12). Persyaratan mutu yang disetujui dengan pemasok seharusnya disimpan (ketentuan terkait produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik dijelaskan pada Bagian 5.5).
 - c) Instruksi untuk pengambilan sampel dan pengujian, jika diperlukan (lihat Bab 7).
 - d) Kondisi penyimpanan dan periode maksimal penyimpanan.
 - e) Kondisi transportasi dan pengamanan.
- ii) Spesifikasi untuk bahan awal, termasuk:
 - a) Deskripsi bahan awal, mencakup informasi relevan yang dibutuhkan untuk menghindari risiko kesalahan (misalnya penggunaan kode internal). Untuk bahan awal yang berasal dari manusia, identifikasi pemasok dan lingkungan anatomi dari asal Sel/Jaringan/virus (atau, jika diperlukan, identifikasi *cell line*, bank Sel induk, lot benih) seharusnya dijelaskan.
 - b) Persyaratan mutu untuk menjamin kesesuaian dengan tujuan penggunaan, dan kriteria keberterimaan (lihat Bab 5). Persyaratan mutu dan kontrak yang disetujui dengan pemasok seharusnya disimpan.
 - c) Instruksi untuk pengambilan sampel dan pengujian (lihat Bab 7).
 - d) Kondisi penyimpanan dan periode maksimal penyimpanan.
 - e) Kondisi transportasi dan pengamanan.
- iii) Spesifikasi untuk produk antara dan produk ruahan seharusnya tersedia jika diperlukan, termasuk persyaratan pelulusan dan

periode maksimal penyimpanan.

- iv) Spesifikasi untuk bahan pengemas primer, termasuk kriteria pelulusan.
- v) Bilamana sesuai, spesifikasi bahan lain yang digunakan dalam proses Pembuatan dan memiliki dampak yang kritis terhadap mutu (misalnya perangkat medis yang digunakan dalam kombinasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, bahan dan bahan habis pakai yang memiliki aktivitas biologis yang dapat berdampak pada Sel, seperti *mAb coated dishes or beads*).
- vi) Definisi bets. Produk yang dihasilkan dari bahan awal yang berbeda seharusnya dianggap sebagai bets yang berbeda.
- vii) Instruksi Pembuatan (termasuk deskripsi peralatan dasar yang digunakan) dan pengawasan selama proses.
- viii) Spesifikasi produk jadi, khususnya:
 - a) Nama/identifikasi produk.
 - b) Deskripsi bentuk sediaan farmasi.
 - c) Instruksi untuk pengambilan sampel dan pengujian (lihat Bab 7).
 - d) Persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas keberterimaan.
 - e) Kondisi penyimpanan dan transportasi serta pengamanan. Bilamana sesuai, perhatian khusus seharusnya diberikan untuk persyaratan pada tahap kriopreservasi (misalnya laju perubahan suhu selama pembekuan atau pencairan) untuk menjamin mutu produk.
 - f) Masa simpan.
- ix) Bilamana sesuai, strategi pengawasan untuk menangani kasus ketika hasil uji untuk bahan awal, produk antara dan/atau produk jadi tidak tersedia sebelum pelulusan produk (lihat Bagian 7.19).
- x) Instruksi pengemasan untuk tiap produk. Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menjamin ketertelusuran produk. Perlu diperhatikan bahwa untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang terdaftar, kode identifikasi donasi yang diterima dari unit penyedia Jaringan seharusnya dicantumkan pada kemasan luar atau, jika tidak terdapat kemasan luar, dicantumkan pada

kemasan primer. Persyaratan pelabelan lainnya diatur sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik: dokumen spesifikasi produk

- 10.12 Pada produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, detail spesifikasi dan instruksi seharusnya disesuaikan dengan jenis produk dan tahapan pengembangannya. Mengingat evolusi/penyempurnaan proses Pembuatan dan pengawasan mutu yang khusus dari produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, maka dokumentasi yang memadai menjadi penting untuk mengidentifikasi karakteristik khusus tiap bets. Karakteristik yang kurang baik dari produk dapat menghambat penerimaan hasil uji klinik dalam rangka memperoleh izin edar.
- 10.13 Selain spesifikasi dan instruksi, pada produk disamakan (*blinded*), Dokumen Spesifikasi Produk seharusnya berisi dokumentasi yang sesuai dari sistem yang digunakan untuk menjamin ketersamaran (*blinding*). Sistem tersebut seharusnya memastikan ketersamaran (*blinding*) dapat dicapai dan dipertahankan, selain juga memungkinkan identifikasi produk bila diperlukan. Efektivitas prosedur *blinding* seharusnya diverifikasi.
- 10.14 Salinan pesanan Pembuatan dan salinan label yang disetujui seharusnya disimpan sebagai bagian dari Dokumen Spesifikasi Produk. Mengingat Dokumen Spesifikasi Produk biasanya dapat berubah, perhatian khusus seharusnya diberikan pada pesanan Pembuatan untuk mengidentifikasi versi yang seharusnya dipatuhi oleh Sarana.
- 10.15 Informasi yang tersedia pada Dokumen Spesifikasi Produk seharusnya menjadi dasar penilaian kesesuaian untuk sertifikasi dan pelulusan bets tertentu oleh personel yang terqualifikasi, oleh karena itu seharusnya dapat diakses oleh personel tersebut.

Catatan/laporan

10.16 Catatan menyajikan bukti bahwa spesifikasi/instruksi yang sesuai telah dipatuhi. Catatan seharusnya dibuat atau dilengkapi pada saat setiap tindakan dilakukan. Perubahan apapun terhadap catatan seharusnya disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personel yang berwenang.

10.17 Level dokumentasi bervariasi sesuai produk dan tahapan pengembangan. Catatan seharusnya memungkinkan ketertelusuran seluruh riwayat suatu bets. Selain itu, catatan/laporan seharusnya menjadi dasar penilaian kesesuaian untuk sertifikasi dan pelulusan bets tertentu. Dokumentasi seharusnya minimal memuat:

- i) Catatan penerimaan untuk setiap pengiriman bahan baku, bahan awal, produk ruahan, produk antara serta bahan pengemas primer. Catatan penerimaan seharusnya mencakup:
 - a) nama bahan pada catatan pengiriman dan wadahnya serta “nama internal” dan/atau kode internal jika sesuai;
 - b) nama pemasok dan nama produsen;
 - c) bets pemasok atau nomor referensi;
 - d) jumlah total penerimaan;
 - e) tanggal penerimaan;
 - f) nomor tanda terima unik yang diberikan setelah penerimaan; dan
 - g) komentar yang relevan.
- ii) Catatan pengolahan bets seharusnya disimpan untuk tiap Pembuatan bets, dan berisi informasi sebagai berikut:
 - a) nama produk dan nomor bets;
 - b) tanggal dan waktu dari permulaan, dari tahap antara yang kritis dan dari penyelesaian pengolahan;
 - c) jumlah dan nomor bets tiap bahan awal;
 - d) jumlah dan nomor bets dari bahan baku kritis;

- e) bilamana sesuai, jumlah dan nomor bets dari bahan lain yang digunakan pada proses Pembuatan dan memiliki dampak yang kritis terhadap mutu (misalnya perangkat medis yang digunakan pada kombinasi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, bahan dan bahan habis pakai yang memiliki aktivitas biologis yang dapat berdampak pada Sel, seperti *mAb coated dishes or beads*);
 - f) konfirmasi bahwa kesiapan jalur telah dilakukan sebelum proses Pembuatan dimulai;
 - g) identifikasi (misalnya dengan inisial/paraf atau sistem lain yang sesuai) dari operator yang melakukan setiap tahapan penting, bilamana sesuai, personel yang memeriksa kegiatan;
 - h) catatan pengawasan selama proses;
 - i) identifikasi ruang bersih dan peralatan utama yang digunakan;
 - j) hasil produk yang diperoleh dari setiap tahap pengolahan; dan
 - k) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk tiap penyimpangan dari instruksi Pembuatan.
- iii) Hasil pengujian untuk pelulusan.
 - iv) Catatan pemantauan lingkungan.
 - v) Program stabilitas paska pemasaran sesuai dengan Bab 7 (untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang terdaftar).
 - vi) Hasil audit internal seharusnya dicatat. Laporan seharusnya memuat seluruh observasi yang dilakukan selama inspeksi, dan bila memungkinkan, juga memuat usulan tindakan perbaikan. Pernyataan tentang tindakan yang akan diambil selanjutnya seharusnya dicatat.

10.18 Setiap penyimpangan seharusnya dicatat dan diinvestigasi, serta seharusnya diambil tindakan pencegahan yang sesuai.

Dokumentasi lainnya

10.19 Seharusnya terdapat dokumentasi kebijakan dan prosedur yang diterapkan oleh Sarana dengan tujuan untuk menjaga mutu produk, termasuk:

- i) Kualifikasi bangunan dan fasilitas serta peralatan.
- ii) Validasi proses Pembuatan (ekspektasi untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik dijelaskan dalam Bab 12).
- iii) Validasi metode analisa yang sesuai.
- iv) Perawatan dan kalibrasi peralatan.
- v) Prosedur pembersihan.
- vi) Pemantauan lingkungan.
- vii) Investigasi terhadap penyimpangan dan ketidak sesuaian.
- viii) Prosedur penanganan keluhan mutu produk dan penarikan kembali produk dari Peredaran.

10.20 Buku catatan seharusnya disimpan untuk peralatan yang digunakan untuk Pembuatan dan pengujian yang kritis.

10.21 Pendokumentasian kebijakan dan prosedur seharusnya disesuaikan dengan tiap tahap pengembangan. Dokumentasi untuk uji klinik fase I dan fase II dapat dibatasi namun diharapkan dapat menjadi lebih menyeluruh pada fase pengembangan selanjutnya.

10.22 Dokumen induk Sarana seharusnya disiapkan untuk setiap bangunan yang terlibat pada Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang terdaftar. Dokumen induk Sarana seharusnya menyajikan deskripsi level tinggi untuk bangunan dan peralatan, aktivitas yang dilakukan pada bangunan dan penerapan sistem mutu.

Penyimpanan dokumen

- 10.23 Dokumentasi bets (misalnya dokumentasi catatan bets, hasil pengujian pelulusan, juga -bilamana sesuai- beberapa data terkait deviasi produk) seharusnya disimpan selama 1 (satu) tahun setelah bets yang diluluskan kedaluwarsa atau setidaknya 5 (lima) tahun setelah sertifikasi bets oleh personel yang terqualifikasi. Untuk produk obat, dokumentasi produk disimpan sekurang-kurangnya 5 (lima) tahun setelah penyelesaian atau penghentian secara resmi uji klinik terakhir dimana bets tersebut digunakan.
- 10.24 Beberapa data yang berkaitan dengan dokumentasi bets dapat diterima untuk disimpan pada dokumen yang terpisah, tersedia setiap saat dan jelas terhubung dengan bets yang sesuai.
- 10.25 Dokumentasi yang penting, termasuk data mentah (misal yang berhubungan dengan validasi atau stabilitas), yang mendukung informasi dalam persetujuan izin edar seharusnya disimpan selama izin masih berlaku. Namun, pengabaian dokumen dapat diterima (misal data mentah yang mendukung laporan validasi atau laporan stabilitas) apabila data telah diganti dengan kumpulan data baru. Justifikasi ini seharusnya didokumentasikan dan mempertimbangkan persyaratan penyimpanan catatan bets.

BAB 11 KEGIATAN ALIH DAYA

- 11.1 Kegiatan yang dialihdayakan ke pihak ketiga (termasuk pekerjaan konsultasi) seharusnya diatur dengan kontrak tertulis yang menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak. Peran dan tanggung jawab dalam hal deteksi cacat mutu seharusnya ditetapkan dengan jelas dalam kontrak, serta jika perlu kewajiban masing-masing pihak terkait ketertelusuran.

- 11.2 Perjanjian seharusnya memungkinkan pemeriksaan di tempat pihak ketiga yang dikontrak untuk memastikan kepatuhan mereka sesuai ekspektasi. Sebagai contoh ekspektasi adalah pemasok mengubah spesifikasi peralatan atau reagen yang disediakan untuk Sarana, atau menyediakan pengganti untuk barang yang dipesan, harus dipastikan bahwa perubahan dapat diterima oleh Sarana.
- 11.3 Sarana seharusnya membuat perjanjian tertulis dengan pihak ketiga setiap kali berlangsung kegiatan eksternal yang dapat memengaruhi mutu dan keamanan pengolahan Sel dan Jaringan manusia yang bekerja sama dengan pihak ketiga. Daftar lengkap perjanjian ini seharusnya disimpan dan tersedia sesuai permintaan Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 11.4 Perjanjian seharusnya diberi tanggal, ditinjau dan diperbarui secara berkala. Perjanjian tertulis seharusnya tersedia untuk sekurang-kurangnya pemasok layanan berikut:
- i) laboratorium pengujian (termasuk pengujian donor, Jaringan dan lingkungan);
 - ii) tim pengadaan yang independen dari Sarana;
 - iii) perusahaan pengiriman;
 - iv) pemasok peralatan, bahan habis pakai dan reagen kritis;
 - v) pemasok layanan seperti penyimpanan, pengolahan atau sterilisasi Sel dan Jaringan manusia; dan
 - vi) pemasok layanan teknologi informasi.

Kewajiban pemberi kontrak

- 11.5 Sebelum melakukan kegiatan alih daya apa pun, produsen, atau jika perlu sponsor atau pemegang izin edar ("pemberi kontrak") seharusnya menilai kesesuaian penerima ("penerima kontrak") untuk melaksanakan kegiatan yang dialihdayakan sesuai dengan persyaratan izin edar/PPUK dan peraturan lainnya yang berlaku, termasuk kepatuhan dengan CPOB.

- 11.6 Ketika kegiatan yang dialihdayakan adalah uji yang sangat terspesialisasi (misalnya uji kariotipe), penerima kontrak yang tidak bersertifikat CPOB dapat diterima, selama memenuhi standar mutu yang relevan dengan kegiatan alih daya (misalnya ISO) dan hal tersebut dijustifikasi dengan baik.
- 11.7 Pemberi kontrak seharusnya memberikan informasi terperinci kepada penerima kontrak tentang produk/proses Pembuatan, serta data lain yang diperlukan agar Pembuatan dialihdayakan dengan benar
- 11.8 Pemberi kontrak seharusnya meninjau dan menilai catatan dan hasil terkait dengan kegiatan alih daya.

Kewajiban penerima kontrak

- 11.9 Penerima kontrak seharusnya melakukan semua tindakan yang dibutuhkan (misalnya memiliki bangunan yang memadai, peralatan, personel terlatih, dll.) untuk melaksanakan kegiatan alih daya dengan memuaskan. Pertimbangan khusus seharusnya diberikan untuk mencegah kontaminasi silang dan menjaga ketertelusuran.
- 11.10 Penerima kontrak tidak boleh melakukan perubahan dalam proses, bangunan, peralatan, metode pengujian, spesifikasi atau hal lain terkait dengan kegiatan alih daya tanpa persetujuan terlebih dahulu dari pemberi kontrak.
- 11.11 Semua catatan terkait dengan kegiatan alih daya serta baku pembanding seharusnya ditransfer ke pemberi kontrak atau, sebagai alternatif, pemberi kontrak seharusnya diberikan akses terhadap catatan tersebut.
- 11.12 Subkontrak ke pihak ketiga tidak diperbolehkan tanpa persetujuan dari pemberi kontrak.
- 11.13 Penerima kontrak seharusnya mengizinkan audit/inspeksi oleh pemberi kontrak dan otoritas yang kompeten sehubungan dengan kegiatan yang dialihdayakan.

BAB 12 KUALIFIKASI DAN VALIDASI

KUALIFIKASI BANGUNAN DAN PERALATAN

Prinsip Umum

- 12.1 Bangunan dan peralatan yang digunakan dalam Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia seharusnya memenuhi persyaratan. Melalui kualifikasi bangunan dan peralatan, ditetapkan bahwa bangunan dan peralatan memadai untuk pengolahan yang dimaksudkan.
- 12.2 Keputusan tentang ruang lingkup dan tingkat kualifikasi harus didasarkan pada penilaian risiko, yang harus didokumentasikan. Hal-hal berikut harus dipertimbangkan ketika menentukan strategi untuk kualifikasi bangunan dan peralatan:
- i) Area bersih harus memenuhi syarat sesuai dengan ISO 14644-1 dan dikualifikasi ulang pada interval yang sesuai berdasarkan ISO 14644-2. Secara khusus, pengujian klasifikasi berkala (sesuai dengan ISO 14664-1) diharapkan setiap tahun, tetapi frekuensinya dapat diperpanjang berdasarkan penilaian risiko, tingkat sistem pemantauan dan data yang secara konsisten sesuai dengan batas penerimaan atau tingkat yang ditentukan dalam rencana pemantauan.
 - ii) Jika sistem terkomputerisasi digunakan, validasinya harus proporsional dengan dampaknya terhadap mutu produk. Untuk sistem terkomputerisasi yang mendukung proses kritis, ketentuan harus dibuat untuk memastikan kontinuitas jika terjadi kerusakan sistem (misalnya sistem manual atau alternatif).
 - iii) Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, diharapkan setidaknya kesesuaian sistem mutu udara (sesuai dengan ISO 14644-1 dan ISO 14664-2) dan kesesuaian bangunan dapat mengontrol secara memadai risiko kontaminasi mikroba dan kontaminasi partikel nonviable diverifikasi. Aspek lain dari bangunan yang penting berkaitan dengan risiko spesifik dari proses Pembuatan yang dimaksudkan harus memenuhi syarat (misalnya, tindakan pengungkungan ketika vektor replikasi virus digunakan). Peralatan kritis juga harus dikualifikasi.

- 12.3 Sebelum memulai Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia jenis baru di bangunan yang telah memenuhi syarat, produsen seharusnya menilai apakah ada kebutuhan untuk kualifikasi ulang dengan memperhatikan risiko dan karakteristik spesifik dari proses Pembuatan baru/produk baru. Misalnya, jika bangunan telah memenuhi syarat untuk pemrosesan terbuka dan sistem tertutup diperkenalkan, dapat diasumsikan bahwa kualifikasi (yang ada) dari bangunan tersebut mencakup skenario kasus terburuk dan oleh karena itu tidak diperlukan kualifikasi ulang. Sebaliknya, ketika bangunan telah memenuhi syarat untuk proses Pembuatan sederhana dan proses yang lebih kompleks diperkenalkan, misalnya mungkin memerlukan tingkat pengungkungan tambahan, rekualifikasi diperlukan. Demikian juga, jika ada perubahan signifikan pada tata letak bangunan, seharusnya ada penilaian apakah rekualifikasi diperlukan.
- 12.4 Fasilitas dan peralatan seharusnya dievaluasi ulang pada interval yang sesuai untuk memastikan bahwa mereka tetap sesuai untuk pengolahan yang dimaksudkan.

Langkah-langkah proses kualifikasi

Menyusun spesifikasi kebutuhan pengguna:

- 12.5 Sarana, atau jika sesuai sponsor atau pemegang izin edar seharusnya menetapkan spesifikasi untuk bangunan dan peralatan. Spesifikasi persyaratan pengguna seharusnya memastikan bahwa atribut mutu kritis produk dan risiko yang teridentifikasi terkait dengan proses Pembuatan ditangani secara memadai (misalnya, tindakan untuk menghindari kontaminasi silang di fasilitas multi-produk). Kesesuaian bahan dari bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk juga seharusnya diperhatikan sebagai bagian dari spesifikasi kebutuhan pengguna.

Kualifikasi desain (KD)

- 12.6 Kepatuhan spesifikasi persyaratan pengguna dengan CPOB seharusnya ditunjukkan dan didokumentasikan.

Memverifikasi kepatuhan dengan spesifikasi persyaratan pengguna:

Sarana atau jika sesuai sponsor atau pemegang izin edar seharusnya memverifikasi bahwa bangunan/peralatan tersebut sesuai dengan spesifikasi pengguna dan sejalan dengan persyaratan CPOB. Biasanya, ini melibatkan langkah-langkah berikut:

Kualifikasi Instalasi (KI)

Minimal, seharusnya diverifikasi bahwa:

- i) komponen, peralatan, pemipaan dan instalasi lainnya telah dipasang sesuai dengan spesifikasi pengguna,
- ii) instruksi pengoperasian dan pemeliharaan disediakan (sebagaimana mestinya), dan
- iii) instrumen dikalibrasi dengan tepat dan -jika memungkinkan- *alarm* terkait berfungsi.

Kualifikasi Operasional (KO)

Kesesuaian bangunan dan peralatan untuk beroperasi seperti yang dirancang (termasuk dalam kondisi "kasus terburuk") seharusnya diuji.

Kualifikasi Kinerja (KK)

Kesesuaian bangunan dan peralatan untuk beroperasi secara konsisten sesuai dengan persyaratan proses Pembuatan yang dimaksudkan (dengan asumsi kondisi terburuk) seharusnya diuji. Pengujian dengan bahan pengganti atau produk simulasi dapat diterima.

12.7 Setiap penyimpangan yang teridentifikasi seharusnya diatasi sebelum melanjutkan ke langkah kualifikasi berikutnya. Namun, dalam beberapa kasus, pelaksanaan KI, KO dan KK dapat dilakukan secara bersamaan. Pelaksanaan validasi proses secara bersamaan dengan KK juga dapat diterima.

- 12.8 Jika fungsi peralatan tidak terpengaruh oleh pengangkutan dan pemasangan, tinjauan dokumentasi dan beberapa pengujian dapat dilakukan di lokasi pemasok (misalnya melalui uji keberterimaan pemasok), tanpa perlu mengulangi elemen KI/KO yang relevan di lokasi Sarana.
- 12.9 Demikian pula, ketika mengkualifikasi beberapa bagian peralatan yang identik, Sarana dapat menetapkan strategi pengujian yang sesuai berdasarkan evaluasi risiko.

Dokumentasi

- 12.10 Laporan seharusnya berisi ringkasan hasil dan kesimpulan yang dicapai. Apabila dokumentasi kualifikasi disediakan oleh pihak ketiga (misalnya pemasok, pemasang), Sarana atau sesuai sponsor atau pemegang izin edar seharusnya menilai apakah dokumentasi yang diberikan sudah mencukupi, atau jika pengujian tambahan harus dilakukan di lokasi untuk mengonfirmasi kesesuaian peralatan (misalnya, jika terdapat kesenjangan informasi terkait dengan proses Pembuatan yang dimaksudkan, jika peralatan digunakan secara berbeda dengan yang dimaksudkan oleh produsen peralatan, dll.)
- 12.11 Jika kualifikasi bangunan/peralatan dialihkan ke pihak ketiga, prinsip yang ditetapkan dalam Bab 11 juga berlaku.

Validasi Pembersihan

- 12.12 Prosedur pembersihan yang diterapkan pada alat yang dapat digunakan kembali dan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk seharusnya divalidasi

12.13 Validasi pembersihan adalah bukti terdokumentasi bahwa prosedur pembersihan tertentu secara efektif dan dapat direproduksi untuk menghilangkan kontaminan, residu dari produk sebelumnya, dan bahan pembersih di bawah ambang batas yang ditentukan sebelumnya. Ada lebih dari satu cara untuk melakukan validasi pembersihan. Tujuannya adalah untuk menunjukkan bahwa proses pembersihan secara konsisten memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditetapkan sebelumnya. Risiko kontaminasi mikroba dan endotoksin seharusnya dinilai dengan benar.

12.14 Pertimbangan berikut berlaku saat merancang strategi validasi pembersihan:

- i) Faktor-faktor yang mempengaruhi keefektifan proses pembersihan (misalnya operator, waktu pembilasan, peralatan pembersih dan jumlah bahan pembersih yang digunakan) harus diidentifikasi. Jika faktor variabel telah diidentifikasi, situasi kasus terburuk harus digunakan sebagai dasar untuk studi validasi pembersihan.
- ii) Pengaruh waktu antara Pembuatan dan pembersihan, dan antara pembersihan dan penggunaan harus diperhitungkan untuk menentukan hold times kotor dan bersih pada proses pembersihan.
- iii) Jika dibenarkan karena kelangkaan bahan awal, bahan simulasi dapat digunakan.

12.15 Prosedur pembersihan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia yang terkait erat tidak perlu divalidasi secara individual. Sebuah studi validasi tunggal yang mempertimbangkan skenario kasus terburuk dapat diterima.

12.16 Validasi pembersihan seharusnya dijelaskan dalam dokumen, yang mencakup:

- i) Prosedur pembersihan terperinci untuk setiap bagian peralatan: Pendekatan pengelompokan dapat diterima jika dijustifikasi secara tepat (misalnya, pembersihan peralatan produksi dengan desain yang sama tetapi dengan kapasitas berbeda). Jika jenis peralatan yang sama dikelompokkan bersama, diharapkan ada justifikasi tentang peralatan khusus yang dipilih untuk validasi pembersihan. Pemilihan peralatan seharusnya mewakili skenario kasus terburuk (misalnya, bejana berkapasitas lebih tinggi).
- ii) Prosedur pengambilan sampel: Pengambilan sampel dapat dilakukan dengan pengusapan (*swabbing*) dan/atau pembilasan atau dengan cara lain tergantung pada peralatan produksi. Bahan dan metode pengambilan sampel tidak boleh mempengaruhi hasil. Untuk usap (*swab*), pengambilan sampel seharusnya dari lokasi yang diidentifikasi sebagai "kasus terburuk". Pemulihan harus dapat dibuktikan dari semua bahan kontak produk yang diambil sampelnya dalam peralatan dengan semua metode pengambilan sampel yang digunakan.
- iii) Metode analisis yang divalidasi untuk digunakan.
- iv) Kriteria penerimaan, termasuk alasan ilmiah untuk menetapkan batas tertentu.

12.17 Prosedur pembersihan seharusnya dilakukan beberapa kali berdasarkan penilaian risiko dan memenuhi kriteria penerimaan untuk membuktikan bahwa metode pembersihan divalidasi (biasanya minimal tiga betas berturut-turut). Validasi pembersihan dapat dikurangi atau tidak diperlukan jika alat yang digunakan dalam proses produksi hanya sekali pakai.

12.18 Pemeriksaan visual untuk kebersihan adalah bagian penting dari kriteria penerimaan untuk validasi pembersihan. Namun, secara umum tidak dapat diterima untuk kriteria ini saja yang akan digunakan. Pembersihan berulang dan pengujian ulang sampai hasil residu yang diterima diperoleh juga tidak dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima.

Pendekatan untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik

12.19 Untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik, verifikasi pembersihan dapat diterima. Dalam kasus seperti itu, seharusnya ada data yang cukup dari verifikasi untuk mendukung kesimpulan bahwa peralatan bersih dan tersedia untuk digunakan lebih lanjut.

Validasi proses

12.20 Validasi proses adalah bukti terdokumentasi bahwa proses Pembuatan dapat secara konsisten menghasilkan hasil dalam parameter tertentu. Meskipun diakui bahwa beberapa tingkat variabilitas produk jadi karena karakteristik bahan awal bersifat intrinsik bagi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia, tujuan dari validasi proses untuk produk berbasis Sel dan Jaringan manusia adalah untuk menunjukkan bahwa karakteristik produk jadi berada dalam kisaran tertentu (sesuai dengan ketentuan izin edar).

12.21 Strategi untuk validasi proses seharusnya ditetapkan dalam dokumen ("protokol validasi"). Protokol seharusnya mendefinisikan (dan membenarkan yang sesuai) parameter proses kritis, atribut mutu kritis dan kriteria penerimaan terkait berdasarkan data pengembangan atau pengetahuan proses yang terdokumentasi. Pendekatan yang dipertahankan seharusnya dijustifikasi. Jika sesuai, protokol seharusnya mengidentifikasi atribut dan parameter lain (tidak kritis) yang harus diselidiki atau dipantau selama aktivitas validasi, dan alasan pencantumannya.

12.22 Hal berikut juga seharusnya ditentukan dalam protokol:

- i) Daftar peralatan/fasilitas yang akan digunakan (termasuk peralatan pengukur/ pemantauan/ pencatatan) bersama dengan status kalibrasi.
- ii) Daftar metode analisis dan bagaimana metode tersebut divalidasi, sebagaimana mestinya
- iii) Usulan pengawasan selama proses dengan kriteria penerimaan dan alasan mengapa setiap pengawasan selama proses dipilih.
- iv) Jika diperlukan, pengujian tambahan yang akan dilakukan dengan kriteria penerimaan.
- v) Rencana pengambilan sampel dan alasannya.
- vi) Metode untuk mencatat dan mengevaluasi hasil.
- vii) Proses pelulusan dan sertifikasi bets (jika ada).
- viii) Spesifikasi produk jadi (sebagaimana diatur dalam izin edar).

12.23 Secara umum diterima bahwa, minimal, tiga bets berturut-turut yang diproduksi dalam kondisi rutin merupakan validasi proses. Sejumlah alternatif bets dapat dibenarkan dengan mempertimbangkan apakah metode Pembuatan standar digunakan, apakah produk atau proses serupa telah digunakan di lokasi, variabilitas bahan awal (autologus versus alogenik), indikasi klinis (penyakit langka: hanya beberapa bets akan diproduksi).

12.24 Terbatasnya ketersediaan Sel/Jaringan manusia yang khas untuk sebagian besar produk berbasis Sel dan Jaringan manusia memerlukan pengembangan pendekatan pragmatis. Pendekatan untuk proses validasi seharusnya mempertimbangkan jumlah Jaringan/Sel manusia yang tersedia dan seharusnya fokus pada mendapatkan pengalaman proses yang maksimal dari setiap bets yang diproses. Pengurangan validasi proses seharusnya, jika memungkinkan, diimbangi dengan pengujian tambahan dalam proses untuk menunjukkan konsistensi produksi.

Validasi dengan bahan pengganti

- 12.25 Penggunaan bahan pengganti mungkin dapat diterima bila ada kekurangan bahan awal (misalnya Sel dan Jaringan *autologus*, alogenik dalam skenario donor yang cocok, alogenik di mana tidak ada ekspansi Sel ke bank Sel induk). Keterwakilan bahan awal pengganti seharusnya dievaluasi, termasuk misalnya usia donor, penggunaan bahan dari donor yang sehat, sumber anatomi (misalnya tulang paha versus krista iliaka) atau karakteristik lain yang berbeda (misalnya penggunaan tipe Sel yang representatif atau penggunaan Sel pada jumlah pasase yang lebih tinggi dari yang diperkirakan dalam spesifikasi produk).
- 12.26 Jika memungkinkan, pertimbangan seharusnya diberikan untuk melengkapi penggunaan bahan pengganti dengan sampel dari bahan awal aktual untuk aspek-aspek utama dari proses Pembuatan. Misalnya, dalam kasus produk berbasis Sel dan Jaringan manusia berdasarkan modifikasi Sel *autologus* untuk mengobati kelainan genetik, validasi proses menggunakan Sel *autologus* (dipengaruhi oleh kondisi) mungkin dibatasi pada bagian proses yang berfokus pada modifikasi genetik itu sendiri. Aspek lain dapat divalidasi menggunakan tipe Sel pengganti yang representatif.

Pendekatan validasi konkuren

- 12.27 Karena ketersediaan bahan awal yang terbatas dan/atau di mana terdapat rasio manfaat-risiko yang kuat bagi pasien, validasi konkuren (serentak) mungkin dapat diterima. Keputusan untuk melakukan validasi konkuren seharusnya dijustifikasi dan protokol seharusnya ditetapkan. Peninjauan data secara berkala dari Pembuatan bets selanjutnya seharusnya digunakan untuk memastikan bahwa proses Pembuatan dapat memastikan bahwa spesifikasi dalam izin edar telah dipenuhi.

12.28 Jika pendekatan validasi konkuren telah diadopsi, seharusnya ada data yang cukup untuk mendukung kesimpulan bahwa bets tersebut memenuhi kriteria yang ditentukan. Hasil dan kesimpulan seharusnya secara resmi didokumentasikan dan tersedia untuk penanggung jawab pemastian mutu sebelum sertifikasi bets.

Strategi validasi untuk produk yang terkait erat

12.29 Jika platform Pembuatan yang sama digunakan untuk sejumlah produk yang terkait erat (misalnya Sel yang dimodifikasi secara genetik di mana vektor virus diproduksi sesuai dengan proses Pembuatan yang sama), tingkat pekerjaan validasi untuk setiap produk baru seharusnya didasarkan pada penilaian risiko terhadap proses yang dijustifikasi dan didokumentasikan. Ini seharusnya mempertimbangkan tingkat pengetahuan proses, termasuk pekerjaan validasi proses relevan yang ada, untuk setiap langkah penting dalam proses. Jadi, sejauh langkah-langkah Pembuatan lainnya tetap sama, dimungkinkan untuk membatasi validasi hanya pada langkah-langkah yang baru untuk proses tersebut.

Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik

12.30 Proses Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia investigasi tidak diharapkan untuk divalidasi tetapi tindakan pemantauan dan pengendalian yang tepat harus diterapkan untuk memastikan kepatuhan dengan persyaratan dalam persetujuan uji klinik. Selain itu, diharapkan proses aseptik (dan, jika memungkinkan, proses sterilisasi) telah divalidasi.

12.31 Data validasi/evaluasi proses seharusnya dikumpulkan selama pengembangan. Perlu dicatat bahwa untuk uji klinis yang akan digunakan untuk mendukung pengajuan izin edar, penting untuk menunjukkan bahwa proses Pembuatan produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik memastikan produksi yang konsisten.

Validasi metode pengujian

12.32 Validasi metode analisis dimaksudkan untuk memastikan kesesuaian metode analisis untuk tujuan yang dimaksudkan. Prosedur analitis, yang dijelaskan dalam Farmakope Indonesia atau terkait dengan monografi khusus produk, dan dilakukan sesuai dengan monografi, biasanya dianggap telah divalidasi. Dalam kasus seperti itu, kesesuaian uji yang divalidasi untuk tujuan yang dimaksudkan seharusnya diverifikasi.

12.33 Semua metode analisis seharusnya divalidasi pada tahap pengajuan izin edar.

Produk berbasis Sel dan Jaringan manusia untuk uji klinik

12.34 Selama pengembangan klinis, pendekatan bertahap dapat diterapkan:

- i) Uji klinis yang dilakukan pertama kali pada manusia dan uji klinis eksploratif: uji sterilitas dan mikroba harus divalidasi. Selain itu, uji lain yang dimaksudkan untuk memastikan keselamatan pasien juga harus divalidasi (misalnya ketika vektor retrovirus digunakan, metode analisis untuk pengujian replikasi retrovirus yang kompeten harus divalidasi).
- ii) Sepanjang pengembangan klinis, kesesuaian metode analisis yang digunakan untuk mengukur atribut mutu kritis (misalnya inaktivasi/penghapusan virus dan/atau pengotor lain yang berasal dari biologis) harus ditetapkan tetapi validasi penuh tidak diperlukan. Uji potensi diharapkan divalidasi sebelum dilakukan uji klinis sangat penting.
- iii) Uji klinis sangat penting: diharapkan adanya validasi metode analisis untuk pelulusan bets dan pengujian stabilitas yang diharapkan

GLOSARIUM

Adventitious agents

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

Agen biologi

Mikroorganisme, termasuk mikroorganisme yang direkayasa secara genetika, kultur Sel dan endoparasit, terlepas dari apakah bersifat patogenis atau tidak.

Area

Ruangan spesifik dalam bangunan, yang terkait dengan Pembuatan salah satu atau beberapa produk yang memiliki unit pengendali udara.

Area bersih

Suatu area dengan pengendalian lingkungan yang ditetapkan terhadap kontaminasi partikulat dan mikroba, dibangun dan digunakan sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, timbul dan tertahannya kontaminan di dalam area tersebut.

Area bersih kritis

Area di mana produk terkena kondisi lingkungan.

Area bersih latar belakang

Lingkungan di sekitar area bersih kritis.

Area bersih/terkungkung

Suatu area yang dibangun dan dioperasikan sedemikian rupa sehingga akan mencapai tujuan baik area yang bersih maupun area yang terkungkung pada saat yang bersamaan.

Area terkungkung

Area yang dibangun dan dioperasikan sedemikian rupa (dilengkapi peralatan pengendali dan saringan udara) untuk menghindarkan pencemaran lingkungan luar oleh agen biologi yang berasal dari dalam area.

Area terpisah

Area terpisah di dalam lokasi manufaktur memerlukan penyimpanan beku terpisah, *suite* produksi terpisah dengan HVAC terpisah, pembatasan pergerakan personel dan peralatan (tanpa tindakan dekontaminasi yang sesuai) dan peralatan khusus yang disediakan hanya untuk produksi satu jenis produk dengan profil risiko tertentu.

Atribut mutu kritis

Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang seharusnya dalam batas, rentang atau distribusi yang disetujui untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Bahan

Istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan aktif obat dan eksipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).

Bahan awal

Setiap bahan yang digunakan dalam produksi produk obat, tetapi tidak termasuk bahan pengemas.

Bahan baku

Semua bahan yang bersentuhan langsung dengan produk selama proses Pembuatan tetapi belum tentu merupakan bagian dari formulasi akhir (misalnya krioprotektan, Sel *feeder*, reagen, media kultur, buffer, serum, enzim, sitokin, dan faktor pertumbuhan).

Bahan pengemas

Tiap bahan, termasuk bahan cetak, yang digunakan dalam proses pengemasan obat, tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau keperluan pengiriman ke luar pabrik. Bahan pengemas

disebut primer atau sekunder tergantung tujuan penggunaan apakah bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Bahan simulasi (produk simulasi)

Material yang mendekati perkiraan fisik dan kimia, misal viskositas, ukuran partikel, pH, dll dari produk yang sedang divalidasi.

Baku pembanding

Suatu bahan seragam yang otentik untuk digunakan dalam pengujian kimia dan fisika tertentu, di mana dibandingkan dengan sifat suatu produk yang diuji, dan memiliki tingkat kemurnian yang sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Baku Pembanding dikelompokkan menjadi Baku Pembanding Primer dan Baku Pembanding Sekunder atau Baku Kerja.

Bangunan dan Fasilitas

Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja Pembuatan produk obat.

Bank Sel

Sekumpulan wadah yang memadai yang terdiri dari komposisi yang merata dan disimpan dalam kondisi yang ditetapkan. Setiap wadah mewakili alikuot dari *pool* tunggal Sel.

Bank Sel Induk (BSI)

Alikuot dari *pool* tunggal Sel yang umumnya telah dikarakterisasi secara lengkap dan disiapkan dari klon Sel yang dipilih dalam kondisi yang ditentukan, dibagi ke beberapa wadah dan disimpan di bawah kondisi yang telah ditetapkan. BSI digunakan untuk menurunkan semua bank Sel kerja.

Bank Sel Kerja (BSK)

Pool homogen dari mikroorganisme atau Sel, yang terdistribusi secara merata ke sejumlah wadah yang berasal dari BSI yang disimpan sedemikian rupa untuk memastikan stabilitas dan untuk digunakan dalam produksi.

Batas bertindak

Kriteria yang ditetapkan, yang apabila terlewati harus segera dilakukan tindakan korektif dan tindak lanjut.

Batas waspada

Kriteria yang ditetapkan, yang memberi peringatan dini terhadap potensi kecenderungan penyimpangan dari kondisi normal; tidak menjadi keharusan untuk mengambil tindakan korektif tetapi memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

Bets (atau lot)

Jumlah tertentu dari bahan awal, bahan pengemas atau produk yang diproses dalam satu proses atau rangkaian proses sehingga diharapkan homogen.

Catatan: Untuk menyelesaikan tahapan Pembuatan tertentu, mungkin perlu membagi suatu bets menjadi beberapa subbets, yang kemudian disatukan untuk membentuk bets homogen akhir. Dalam hal Pembuatan secara terus menerus, bets harus sesuai dengan bagian tertentu dari produksi, yang dicirikan oleh homogenitas yang diinginkan.

Untuk pengawasan produk jadi, suatu bets produk obat terdiri dari semua unit bentuk sediaan farmasi yang dibuat dari massa bahan awal yang sama dan telah mengalami satu rangkaian operasi Pembuatan atau satu operasi sterilisasi atau, dalam kasus proses produksi secara terus menerus, semua unit diproduksi dalam periode waktu tertentu.

Bioburden

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

CPOB

Cara Pembuatan Obat yang Baik: seluruh aspek dalam praktek yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan produk akhir atau layanan yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan

nasional dan internasional.

Diluluskan

Status bahan atau produk yang diizinkan untuk digunakan pada pengolahan, pengemasan atau distribusi.

Ditolak

Status bahan atau produk yang tidak diizinkan untuk digunakan dalam pengolahan, pengemasan atau distribusi.

Dokumentasi

Seluruh prosedur, instruksi dan catatan tertulis yang berkaitan dengan Pembuatan produk obat.

Eksipien

Suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat untuk:

- membantu dalam memroses sistem pengantaran obat selama Pembuatan obat tersebut;
- melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas obat, ketersediaan hayati, atau akseptabilitas pasien;
- membantu identifikasi produk; atau
- meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan efektifitas obat selama penyimpanan atau penggunaan.

Fasilitas multi-produk

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

Fermentor

Pada Sel lestari (mamalia), istilah fermentor dipahami sebagai bioreaktor.

Dokumen spesifikasi produk

Dokumen yang berisi, atau mengacu pada dokumen yang berisi, spesifikasi,

instruksi dan informasi lain yang diperlukan untuk Pembuatan produk obat investigasi dan untuk melakukan sertifikasi bets.

Higiene perorangan

Kewajiban tiap personil mengamati peraturan mengenai kesehatan kerja, pemeliharaan dan perlindungan kesehatan personel, demikian pula pengawasan higiene terhadap proses Pembuatan obat yang harus diterapkan oleh personil.

Isolator

Unit dekontaminasi yang dipasok dengan kualitas udara *grade* A (ISO 5) atau lebih tinggi yang memberikan isolasi terus menerus, tanpa kompromi terhadap interiornya dari lingkungan eksternal (yaitu, udara dan personel ruang bersih di sekitarnya).

Izin edar obat

Dokumen legal yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan yang menetapkan komposisi dan formulasi rinci dari suatu produk serta spesifikasi farmakope atau spesifikasi lain yang diakui dari bahan-bahan yang digunakan dalam produk akhir, termasuk rincian pengemasan dan penandaan serta masa simpan dari produk tersebut.

Kalibrasi

Serangkaian tindakan pada kondisi tertentu untuk menentukan tingkat kesamaan nilai yang diperoleh dari sebuah alat atau sistem ukur, atau nilai yang direpresentasikan dari pengukuran bahan dan membandingkannya dengan nilai yang telah diketahui dari suatu acuan standar pada kondisi tertentu.

Kampanye

Rangkaian kegiatan secara berurutan yang bertujuan untuk mencapai suatu target misal Pembuatan beberapa bets dari suatu produk yang sama secara berurutan.

Karantina

Status bahan atau produk jadi yang dipisahkan secara fisik atau dengan

sistem tertentu yang efektif, sementara menunggu keputusan apakah diluluskan atau ditolak.

Kemasan luar

Kemasan yang di dalamnya dimasukkan wadah yang langsung berisi obat (wadah primer).

Kondisi terburuk

Suatu kondisi atau kesatuan kondisi yang meliputi batas atas dan bawah dari proses dan kondisi kerja, yang tertuang dalam prosedur tetap yang memberikan kemungkinan kegagalan pada produk atau proses apabila dibandingkan dengan kondisi ideal. Namun kondisi ini tidak harus mengakibatkan kegagalan produk atau proses.

Kontaminasi silang

Pencemaran bahan awal atau produk dengan bahan atau produk lain.

Kualifikasi Desain (KD)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa desain yang diusulkan dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

Kualifikasi Instalasi (KI)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan, bahwa fasilitas, sistem atau peralatan yang diinstalasi atau dimodifikasi memenuhi desain yang telah disetujui dan sesuai rekomendasi industri pembuat.

Kualifikasi Kinerja (KK)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, dapat berfungsi secara efektif dan berulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi produk.

Kualifikasi Operasional (KO)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa seluruh fasilitas, sistem dan peralatan yang telah diinstalasi atau dimodifikasi berfungsi sesuai rancangan pada rentang operasional yang diantisipasi.

Kultur sel

Hasil pertumbuhan Sel *in vitro* yang diisolasi dari mikroba multisel.

Lot benih

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

Lot benih induk

Biakan suatu mikroorganisme dari suatu ruahan yang dipindahkan sedemikian rupa ke dalam wadah dalam suatu operasi tunggal untuk memastikan homogenitasnya, mencegah pencemaran dan menjamin stabilitasnya. Sebuah lot benih induk dalam bentuk cairan lazimnya disimpan pada suhu -70°C atau kurang. Lot benih induk yang dikeringkan melalui pembekuan (*freeze dried*) disimpan pada suhu tertentu untuk menjamin stabilitasnya.

Lot benih kerja

Suatu biakan mikroorganisme yang berasal dari lot benih induk dan dimaksudkan untuk penggunaan dalam produksi rutin. Lot benih kerja didistribusikan dalam wadah-wadah dan disimpan seperti halnya dengan lot benih induk.

Manajemen puncak

Posisi tertinggi dalam suatu perusahaan (misal *chairman/chairwoman, chief executive officer, managing director, president, executive directors, executive vicepresidents*, dll.) dan bertanggung jawab pada seluruh perusahaan.

Manajemen Risiko Mutu (MRM)

Proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu produk obat sepanjang siklus-hidup produk.

Media fill

Metode evaluasi proses aseptik menggunakan media pertumbuhan mikroba (Isian media identik dengan isian produk simulasi, uji coba kaldu, isian kaldu,

dll.).

Nomor bets/nomor lot

Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu bets, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap Pembuatan bets tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

Organisme hasil rekayasa genetika

Suatu organisme, dengan pengecualian manusia, di mana bahan genetik telah diubah dengan cara yang tidak terjadi secara alami melalui perkawinan dan/atau rekombinasi alami.

Parameter proses kritis

Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga perlu dipantau atau dikendalikan untuk menjamin bahwa proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Pelulusan produk

Proses yang memungkinkan suatu produk dikeluarkan dari status karantina dengan menggunakan sistem dan prosedur untuk menjamin produk jadi tersebut memenuhi spesifikasi pelulusannya.

Pemasok

Seseorang yang menyediakan produk obat dan bahan atas permintaan. Para pemasok mungkin adalah agen, perantara, distributor, industri atau pedagang. Apabila diharuskan, para pemasok harus mempunyai izin dari instansi yang berwenang.

Pembuatan secara kampanye

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

Penarikan produk

Suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa bets atau seluruh bets produk tertentu dari Peredaran.

Pencemaran

Kemasukan cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau ke dalam bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Pendekatan *bracketing*

Pendekatan validasi berbasis ilmiah dan risiko, misal hanya mencakup bets yang ekstrem dari faktor desain tertentu yang telah sebelumnya ditetapkan dan dipertimbangkan, antara lain kekuatan, ukuran bets dan/atau ukuran kemasan yang diuji selama validasi proses. Desain mengasumsikan bahwa validasi tahap antara tertentu telah diwakili oleh validasi aspek yang ekstrem. Apabila rentang kekuatan akan divalidasi, *bracketing* dapat diaplikasikan bila kekuatan tersebut identik atau sangat terkait dalam komposisi, misal rentang tablet yang dibuat dengan bobot kompresi yang berbeda terhadap granulasi awal yang serupa, atau rentang kapsul yang dibuat dengan mengisi bobot isi yang berbeda dari komposisi dasar yang sama terhadap ukuran cangkang kapsul yang berbeda.

Bracketing dapat diaplikasikan pada ukuran wadah yang berbeda atau pengisian yang berbeda dalam sistem penutupan wadah yang sama.

Pengawasan selama proses

Pemeriksaan yang dilaksanakan selama proses produksi untuk memonitor dan bila perlu melakukan penyesuaian parameter proses untuk memastikan produk memenuhi persyaratan spesifikasi. Pengendalian lingkungan dan peralatan dapat dianggap sebagai bagian dari pengawasan selama proses.

Pengemasan

Semua tindakan, termasuk pengisian dan pelabelan, yang dilakukan pada produk ruahan untuk menghasilkan obat jadi.

Catatan: Lazimnya proses pengisian steril tidak dianggap sebagai bagian dari

pengemasan. Dalam hal ini produk ruahan steril adalah produk yang sudah terisi dalam kemasan primer sebelum dilanjutkan ke proses pengemasan akhir.

Pengendalian perubahan

Sistem formal yang digunakan untuk mengkaji suatu usul perubahan atau perubahan yang terjadi yang mungkin memengaruhi status validasi suatu fasilitas, sistem, peralatan atau proses. Tujuannya adalah untuk menetapkan tindakan yang akan memastikan dan mendokumentasikan bahwa sistem tetap terjaga dalam keadaan tervalidasi.

Pengolahan

Bagian dari siklus produksi mulai dari penimbangan bahan awal sampai menghasilkan produk ruahan.

Pengolahan ulang

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian betas produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

Pengungkungan

Tindakan mengurung agen biologis atau entitas lain dalam ruang yang ditentukan.

Pengungkungan primer

Sistem pengungkungan yang mencegah suatu bahan biologi terlepas ke lingkungan luar langsung. Sistem ini menggunakan wadah atau tangki tertutup atau kabinet *biosafety* dan prosedur untuk keamanan kerja.

Pengungkungan sekunder

Sistem pengungkungan yang mencegah suatu bahan biologi terlepas ke lingkungan luar langsung atau ke daerah kerja lain. Sistem ini melibatkan penggunaan ruangan dengan penanganan udara yang dirancang khusus, keberadaan penyangga udara dan/atau sterilisasi untuk keluarnya bahan dan prosedur untuk keamanan kerja. Dalam banyak kasus, hal itu dapat menambah efektivitas pengungkungan primer.

Penyangga udara

Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka. Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewat personil atau bahan, dalam hal terakhir ini, ruang penyangga udara disebut juga “kotak penyangga”. Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai “ruang antara” menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

Penyimpanan

Penyimpanan produk obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

Perancah

Pendukung, alat penghantar atau matriks yang mungkin memberikan struktur untuk atau memfasilitasi migrasi, mengikat atau memindahkan Sel dan/atau molekul bioaktif.

Perolehan kembali

Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu betas sebelumnya yang memenuhi mutu yang ditetapkan ke betas berikut pada suatu langkah tertentu dari proses produksi.

Produk antara

Tiap bahan atau campuran bahan yang masih memerlukan satu atau lebih tahap pengolahan lanjutan untuk menjadi produk ruahan.

Produk biologi

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

Produk jadi

Suatu produk obat yang telah mengalami semua tahapan produksi, termasuk pengemasan dalam wadah akhirnya.

Produk kembalian

Produk obat jadi yang telah beredar, yang kemudian dikembalikan ke industri farmasi karena keluhan mengenai kerusakan, kedaluwarsa, atau alasan lain misalnya kondisi wadah atau kemasan yang dapat menimbulkan keraguan akan identitas, mutu, jumlah dan keamanan obat yang bersangkutan.

Produk ruahan

Bahan yang telah selesai diolah dan masih memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi obat jadi.

Produksi

Seluruh kegiatan dalam Pembuatan produk obat, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan pengemasan ulang, penandaan dan penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi.

Produsen

Pemegang izin edar.

Prosedur

Uraian kegiatan yang harus dilakukan, peringatan yang harus diperhatikan, tindakan yang diterapkan baik yang langsung maupun tidak langsung berkaitan dengan Pembuatan produk obat.

Rekonsiliasi

Perbandingan jumlah teoritis dan aktual dari produk yang dihasilkan atau bahan yang dipakai, termasuk normal variasi yang diperbolehkan.

Risiko

Kombinasi kemungkinan terjadinya kejadian yang membahayakan serta tingkat keparahan bahaya tersebut.

Ruang bersih

Ruang yang dirancang, dipelihara, dan dikendalikan untuk mencegah kontaminasi partikel dan mikrobiologis pada produk. Ruangan seperti itu ditetapkan dan dapat direproduksi memenuhi klasifikasi kebersihan udara

yang sesuai.

Sanitasi

Pengendalian higienis terhadap proses produksi, termasuk bangunan, peralatan dan penanganan bahan.

Sarana pendukung

Area pendukung dalam pabrik di luar area produksi, laboratorium pengawasan mutu, penyimpanan dan kantor administrasi, misalnya kantin, fasilitas penyimpanan pakaian, ruang ganti pakaian, bengkel, ruang pemeliharaan hewan dan pencucian pakaian.

Sel feeder

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

Sel somatic

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

Siklus hidup produk

Seluruh tahap dalam usia produk mulai dari pengembangan awal sampai produk tersebut tidak dipasarkan lagi.

Sistem mutu

Gabungan semua aspek dalam suatu sistem yang melaksanakan kebijakan mutu serta memastikan sasaran mutu terpenuhi.

Sistem terkomputerisasi

Suatu sistem termasuk input data, pemrosesan elektronik dan output informasi yang akan digunakan baik untuk pelaporan atau kontrol otomatis.

Sistem tertutup

Suatu sistem proses yang dirancang dan dioperasikan untuk menghindari paparan produk atau material ke lingkungan ruangan. Bahan dapat dimasukkan ke sistem tertutup, tetapi penambahan harus dilakukan sedemikian rupa untuk menghindari paparan produk ke lingkungan ruangan (misalnya melalui konektor steril atau sistem fusi).

Sistem tertutup mungkin perlu dibuka (misalnya, untuk memasang filter atau membuat sambungan), tetapi dikembalikan ke keadaan tertutup melalui langkah sanitasi atau sterilisasi sebelum digunakan proses.

Spesifikasi bahan

Deskripsi suatu bahan awal, produk antara, produk ruahan atau produk jadi mengenai sifat kimiawi, fisika dan biologis jika ada. Spesifikasi tersebut menyatakan standar dan toleransi deviasi yang diperbolehkan yang biasanya dinyatakan secara deskriptif dan numeris.

Spesifikasi kebutuhan pengguna

Satu set kebutuhan dari pemilik, pemakai dan tehnik yang penting dan cukup untuk membuat suatu desain sistem atau peralatan yang layak untuk memenuhi tujuan dari sistem atau peralatan.

Sponsor

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Status ruang

- Saat istirahat: status "saat istirahat" adalah kondisi di mana semua sistem dan instalasi sistem tata udara (*HVAC*) berfungsi tetapi tanpa personel dan dengan peralatan statis. Batas partikel harus dicapai setelah "periode pembersihan" singkat sekitar 15-20 menit setelah selesai operasi.
- Dalam kondisi operasional: status "dalam kondisi operasional" adalah kondisi ketika semua peralatan dan instalasi berfungsi dan personel bekerja sesuai dengan prosedur Pembuatan.

Steril

Bebas dari mikroorganisme viabel.

Sterilisasi

Inaktivasi atau pengurangan mikroba hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

Sterilitas

Sterilitas adalah tidak adanya organisme hidup.

Stok sel

Sel primer diperluas ke sejumlah Sel tertentu untuk menjadi alikuot dan digunakan sebagai bahan awal untuk produksi produk berbasis Sel dan Jaringan manusia dalam jumlah terbatas.

Strategi pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk.

Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait bahan obat dan material produk obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Studi stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Tanggal kedaluwarsa

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada penandaan) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap betas dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal Pembuatan.

Terinfeksi

Kondisi tercemar oleh agen biologi selain dari bahan biologi yang seharusnya

ada pada produk sehingga dapat menyebabkan penyebaran infeksi.

Transgenik

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

Tren

Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

Validasi

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip CPOB, bahwa prosedur, proses, material kegiatan atau sistem, pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diharapkan.

Validasi konkuren

Validasi yang dilakukan pada kondisi di luar kebiasaan, dijustifikasi berdasar manfaat besar bagi pasien, dimana pelaksanaan protokol validasi dilakukan bersamaan dengan betas validasi yang akan dipasarkan.

Validasi pembersihan

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan untuk menghilangkan produk sebelumnya atau bahan pembersih yang dipakai pada peralatan sampai batas residu maksimum yang secara sains dianggap aman.

Validasi proses

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilaksanakan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat secara efektif dan berulang menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

Vektor

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

Vektor virus

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

Verifikasi pembersihan

Pengumpulan bukti melalui analisis yang tepat setelah setiap bets/kampanye untuk menunjukkan bahwa kontaminan, residu dari produk sebelumnya, atau bahan pembersih telah berkurang di bawah ambang batas yang ditentukan sebelumnya.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO