



BADAN POM



PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

2020



PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

Agustus 2020

PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

ISBN 978-602-415-036-5

Agustus 2020

Cetakan Kedua, Maret 2021

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik, termasuk fotokopi, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Penelitian dan pengobatan menggunakan obat berbasis sel manusia sudah digunakan di dunia sejak tahun 1978, terutama dalam transplantasi sumsum tulang belakang. Hingga kini, penggunaannya terus berkembang pesat, berbagai penelitian telah mengusulkan penggunaan tersebut untuk mengobati beberapa penyakit non-degeneratif (misalnya: leukemia) maupun penyakit degeneratif (misalnya: penyakit jantung koroner, diabetes melitus, dan lain-lain) dan diperkirakan akan terus bertambah meliputi berbagai jenis penyakit yang tidak bisa disembuhkan dengan pengobatan saat ini.

Kemajuan penelitian dan pengembangan obat berbasis sel manusia di Indonesia semakin meningkat. Institusi pendidikan dan laboratorium swasta berlomba-lomba dalam mengembangkan obat berbasis sel manusia. Dengan maraknya penelitian dan pengembangan obat berbasis sel manusia tersebut, Badan POM harus memiliki regulasi yang dapat digunakan dalam melakukan

PREFACE

Research and treatment with human cell-based medicinal products have been used since 1978, especially in bone marrow transplantation. Until now, its use has been growing rapidly, various studies have proposed its use to treat several non-degenerative diseases (i.e. leukemia) and degenerative diseases (i.e. coronary heart diseases, diabetes mellitus, etc) and is expected to increase, including various diseases which could not be treated with available treatments.

The advance in research and technology of human cell-based medicinal products in Indonesia is increasing. Educational institutions and private laboratories are competing in developing human cell-based medical products. Due to the rampant of research and development of human cell-based medicinal products, the Indonesian FDA should have regulation that could be used to

penilaian obat berbasis sel manusia. Hal ini juga sejalan dengan rekomendasi Satuan Tugas Percepatan Pengembangan Produk Biologi bahwa diperlukan peraturan terkait persyaratan khasiat, keamanan, mutu dan izin edar produk berbasis sel, termasuk sel punca (*stem cell*).

Menindaklanjuti kebutuhan regulasi dan pedoman dalam penilaian obat berbasis sel manusia tersebut, Badan POM telah menyusun Peraturan Badan POM No. 18 Tahun 2020 tentang Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia yang dilengkapi dengan lampiran berupa Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia. Pedoman tersebut memuat aspek analisis risiko, penilaian khasiat, keamanan dan mutu obat berbasis sel manusia. Badan POM berkomitmen agar pedoman penilaian obat berbasis sel manusia yang disusun menjadi panduan yang komprehensif dan aplikatif, baik bagi pelaku usaha maupun bagi evaluator di Badan POM.

Besar harapan kami bahwa Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia dapat

assess human cell-based medicinal products. It is also aligned with the recommendation from The Task Force for the Acceleration of Biological Product Development that emphasizing the need of a regulation containing the requirements of efficacy, safety, quality, and marketing authorization of human cell-based medicinal products (*stem cell*).

Following up on the need for regulation and guidelines for the assessment of human cell-based medicinal products, the Indonesian FDA has prepared Regulation of the Indonesian FDA Number 18 Year 2020 on Guideline on the Evaluation of Human Cell-based Medicinal Products which includes an annex entitled Guideline on Evaluation of Human Cell-based Medicinal Products. This guideline contains the aspects of risk analysis, and assessment of efficacy, safety, and quality of human cell-based medicinal products. Indonesian FDA is committed to making the guideline a become comprehensive and applicable guidance for all stakeholders.

It is expected that the Guideline on Evaluation of Human Cell-based Medicinal

menunjang upaya untuk meningkatkan mutu, khasiat dan keamanan produk obat berbasis sel manusia serta memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap kesehatan masyarakat yang pada akhirnya akan menjadi langkah progresif terhadap perkembangan industri obat berbasis sel manusia di Indonesia.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kami sampaikan khususnya kepada Tim Ahli dan Tim Penyusun Buku Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia yang telah memberikan sumbangan pikiran, waktu dan tenaga mereka sehingga memungkinkan penerbitan Pedoman Obat Berbasis Sel Manusia. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada semua pihak yang mendukung dan berpartisipasi baik secara langsung atau tidak langsung dalam penyusunan dan penerbitan buku Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia ini.

Products could support the efforts in improving quality, efficacy, and safety of human cell-based medicinal products and also provide better protection for public health, which will eventually become a progressive step towards the development of the human cell-based medicinal industry in Indonesia.

We would like to express our utmost appreciation and gratitude to the Expert and Reviewer Team of the Guideline on Evaluation of Human Cell-Based Medicinal Products who have contributed their valuable ideas, time and energy to enable the publication of this Guideline on Evaluation of Human Cell-Based Medicinal Products. We would also like to thank all those who supported and participated, either directly or indirectly, in the preparation and publication of this Guideline on Evaluation of Human Cell-Based Medicinal Products.

Jakarta, 28 Agustus/August 2020

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan
Chairperson of the Indonesian Food and Drug Authority



Dr. Penny K. Lukito, MCP

TIM PENYUSUN

Pengarah:

1. Kepala Badan POM
2. Deputi Bidang Pengawasan Obat NAPPZA

Ketua:

Direktur Standardisasi Obat
NAPPZA

REVIEWER TEAM

Advisors:

1. Chairperson of Badan POM
2. Deputy Chairperson for Drugs, Narcotics, Psychotropics and Addictive Substances Control

Chairman:

Director of Standardisation of Drugs, Narcotics, Psychotropics and Addictive Substances Control

Tim Ahli/Expert Team

1. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, M.Med.Sc., PhD
2. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK
3. Prof. Dra. Debbie S. Retnoningrum, PhD, Apt
4. Prof. Dr. dr. Ismail Hadisoebroto Dilogo, Sp.OT(K)
5. Prof. Dr. Jeanne Adiwinata Pawitan, MS., PhD
6. Prof. Dr. Amarila Malik, M.Si, Apt
7. Prof. Junaidi Khotib, S.Si, M.Kes, Apt
8. Prof. Dr. rer. Physiol. Dr. Septelia Inawati Wanandi
9. Dr. dr. Rahyussalim, SpOT(K)
10. Dr. Anggraini Barlian, M.Sc

Anggota/Member

1. Dra. Nurma Hidayati, Apt, M.Epid
2. Dian Putri Anggraweni, S.Si, Apt, M.Farm
3. Juliati, S.Si, Apt, M. Biomed
4. Dra. Herawati, Apt, M.Biomed
5. Dra. Ernawati Mangunatmaja, Apt
6. Hanny Musytika, S.Si, Apt, MPH
7. Anggi Tiarani, S.Si, Apt
8. Nita Widhatiningsih, S.Farm, Apt
9. Yopi Arpina, S.Farm, Apt
10. Nina Muhamad Kadri, S.Farm, Apt

11. Widya Dwi Arini, S.Farm, Apt
12. Meysa Intan P, S.Farm, Apt
13. Yuly Proboningrum, S.Farm, Apt
14. Asri Nurfiti, S.Farm, Apt
15. Anis Khilyatul Auliya, S. Farm, Apt
16. Shinta Ayu Nurfaradilla, S.Farm, Apt
17. Alsya Utami Rahayu, S.Farm, Apt

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
TIM PENYUSUN.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN No. 18 TAHUN 2020 TENTANG PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA.....	1
BAB I PENDAHULUAN.....	8
A. LATAR BELAKANG.....	8
B. TUJUAN.....	13
C. RUANG LINGKUP.....	14
BAB II PERSYARATAN TEKNIS.....	15
A. ANALISIS RISIKO.....	15
B. ASPEK MUTU DAN PROSES PEMBUATAN.....	18
1. Bahan Awal dan Bahan Baku.....	19
2. Proses pembuatan.....	29
3. Karakterisasi.....	38
4. Pengawasan Mutu.....	58
5. Validasi Proses Pembuatan.....	64
6. Pengembangan Farmasetik.....	65
7. Ketertelusuran.....	74
8. Komparabilitas.....	75
C. PENGEMBANGAN NON KLINIK.....	78
1. Farmakologi.....	80
2. Toksikologi.....	89

TABLE OF CONTENT

PREFACE.....	i
EDITOR TEAM.....	v
CONTENTS.....	vi
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN No. 18 TAHUN 2020 TENTANG PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA.....	1
CHAPTER I INTRODUCTION.....	8
A. BACKGROUND.....	8
B. OBJECTIVE.....	13
C. SCOPE.....	14
BAB II TECHNICAL REQUIREMENTS.....	15
A. RISK ANALYSIS.....	15
B. QUALITY AND MANUFACTURING ASPECT.....	18
1. Starting and Raw Materials.....	19
2. Manufacturing Process.....	29
3. Characterization.....	38
4. Quality Control.....	58
5. Validation of the Manufacturing Process.....	64
6. Development Pharmaceutics.....	65
7. Traceability.....	74
8. Comparability.....	75
C. NON-CLINICAL DEVELOPMENT.....	78
1. Pharmacology.....	80
2. Toxicology.....	89

D. PENGEMBANGAN	D. CLINICAL
KLINIK.....96	DEVELOPMENT.....96
1. Aspek Umum.....96	1.General Aspects.....96
2.Farmakodinamik.....98	2.Pharmacodynamics.....98
3.Farmakokinetik.....99	3. Pharmacokinetics.....99
4.Studi Penentuan	4.Dose finding studies....101
Dosis.....101	
5. Efikasi Klinik.....103	5. Clinical Efficacy.....103
6.Keamanan Klinik.....106	6.Clinical Safety.....106
E. FARMAKOVIGILANS DAN	E. PHARMACOVIGILANCE
RENCANA MANAJEMEN	AND RISK MANAGEMENT
RISIKO.....110	PLAN110
BAB III PENUTUP.....111	CHAPTER III CLOSURE.....111
GLOSARIUM.....113	GLOSSARY.....113
DAFTAR RUJUKAN.....129	REFERENCES.....129



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 18 TAHUN 2020
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN OBAT BERBASIS SEL MANUSIA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran obat berbasis sel manusia yang tidak memenuhi syarat, dalam pelaksanaan registrasi diperlukan penilaian terhadap aspek keamanan, khasiat, dan mutu;
- b. bahwa untuk menjamin obat berbasis sel manusia telah memenuhi aspek keamanan, khasiat, dan mutu, perlu menetapkan pedoman yang mengatur mengenai penilaian obat berbasis sel manusia;
- c. bahwa sesuai dengan ketentuan Pasal 4 huruf a Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, salah satu kewenangan Badan Pengawas Obat dan Makanan adalah menerbitkan izin edar produk dan sertifikat sesuai dengan standar

dan persyaratan keamanan, khasiat/ manfaat dan mutu;

- d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, huruf b, dan huruf c, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia;

- Mengingat :
1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
 2. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan POM Nomor 15 Tahun 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2019 Nomor 825);
 3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 26 Tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Laksana Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1745);

MEMUTUSKAN:

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

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi yang merupakan bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Obat Berbasis Sel Manusia adalah obat yang berasal dari sel somatik dan/atau produk rekayasa jaringan manusia, tidak termasuk produk turunan yang dihasilkan oleh sel tersebut, produk sel punca autologus dan embrionik, maupun produk darah.
3. Pendaftar adalah Industri Farmasi yang telah mendapatkan izin Industri Farmasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
4. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berdasarkan surat penunjukan dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap

permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh Pendaftar.

5. Organisasi Riset adalah seseorang atau suatu organisasi yang melakukan pengembangan Obat Berbasis Sel Manusia.

Pasal 2

- (1) Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia merupakan panduan bagi:
 - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian Obat Berbasis Sel Manusia;
 - b. Pendaftar dalam memenuhi persyaratan pendaftaran Obat Berbasis Sel Manusia; dan
 - c. Organisasi Riset dalam melakukan pengembangan Obat Berbasis Sel Manusia.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dalam rangka registrasi Obat.
- (3) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. analisis risiko;
 - b. pengembangan nonklinik;
 - c. pengembangan klinik;
 - d. aspek mutu dan proses pembuatan; dan
 - e. farmakovigilans dan rencana manajemen risiko.
- (4) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (3) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

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

- a. kriteria dan tata laksana registrasi obat;
- b. penilaian obat pengembangan baru; dan/atau
- c. tata laksana persetujuan uji klinik.

Pasal 4

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 20 Juli 2020

KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 22 Juli 2020

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

ttd.

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2020 NOMOR
812

**PEDOMAN PENILAIAN
OBAT BERBASIS SEL
MANUSIA**

**BAB I
PENDAHULUAN**

A. LATAR BELAKANG

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

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

Contoh terapi sel somatik adalah implantasi sel sebagai sumber molekul yang diproduksi dalam tubuh manusia, seperti enzim, sitokin,

**GUIDELINE ON EVALUATION
OF HUMAN CELL-BASED
MEDICINAL PRODUCTS**

**CHAPTER I
INTRODUCTION**

A. BACKGROUND

The rapid development in the fields of biology, biotechnology and medicine has led to the development of new treatments and highly innovative medicinal products, including Human Cell-Based Medicinal Products (CBMP). These CBMPs are highly potential for treatments of various diseases that previously unmet (*unmet medical need*).

Currently, there is a variety of CBMPs based on the source and cell type, as well as product complexity. Therapy with cell based medicinal products is also known as somatic cell therapy. Somatic cell therapy is the administration to humans of autologous and allogeneic living cells which have been manipulated or processed *ex vivo*. The manufacturing of products for somatic cell therapy involves *ex vivo* propagation, expansion, selection, or pharmacologic treatment of cells, or other alteration of their biological characteristics.

The examples of somatic cell therapies are implantation of cells as a source of a molecular species such as an enzyme, cytokine or coagulation factor;

atau faktor koagulasi; implantasi berbagai macam sel punca yang berasal dari berbagai sumber; sel limfoid teraktivasi seperti *lymphokine activated killer cells* dan *tumor-infiltrating lymphocytes*; serta implantasi populasi sel yang dimanipulasi, seperti CAR-T cell, hepatosit, mioblas, atau sel islet pankreatik, yang ditujukan untuk menjalankan fungsi biologis yang kompleks.

Sel untuk tujuan terapi dapat diberikan dengan berbagai cara. Sebagai contoh, sel tersebut dapat diberikan melalui infus, disuntikkan ke berbagai tempat atau diimplantasi dalam bentuk agregat atau bersamaan dengan pendukung berbentuk padat atau bahan terenkapsulasi. Matriks, serat, butiran, atau bahan lain yang digunakan bersama sel dapat dikategorikan sebagai zat tambahan, komponen aktif tambahan, atau alat kesehatan. Karena kompleksitas interaksi antara sel dan konstituen lain, penggunaan komponen tambahan harus dipertimbangkan sebagai bagian dari produk jadi pada saat evaluasi.

Salah satu komponen seluler dalam terapi sel adalah sel punca. Sel tersebut memiliki dua kemampuan, yaitu memperbarui diri (menghasilkan anak sel yang tidak berdiferensiasi) dan kemampuan berdiferensiasi

implantation of various stem cell derived from various sources; activated lymphoid cells such as lymphokine activated killer cells and tumor-infiltrating lymphocytes; and implantation of manipulated cell populations, such as CAR-T cell, hepatocytes, myoblasts, or pancreatic islet cells, intended to perform a complex biological function.

Cells for therapeutic purposes may be delivered in various ways. For example, they may be infused, injected at various sites or surgically implanted in aggregated form or along with solid supports or encapsulating materials. Any matrices, fibers, beads, or other materials which are used in addition to the cells may be categorized as excipients, additional active components, or medical devices. Because of the complexities of potential interactions with the cells and other constituents, additional components should be considered as part of the final biological product for purposes of evaluation.

Stem cell is one of cellular components in cell therapy. This cell has two capabilities i.e. self-renewing capacity (to generate undifferentiated daughter cells) and differentiation capacity so that it has potential as the source of cell therapy for the

sehingga memiliki potensi sebagai sumber terapi sel untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti penyakit degeneratif, kanker, gangguan metabolisme, inflamasi, serta untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan yang rusak maupun hilang. Pada perkembangan penelitian mengenai mekanisme terapi menggunakan sel punca, diketahui bahwa bukanlah sel punca luar yang berdiferensiasi menjadi sel target apapun, melainkan sel punca luar dapat menghasilkan *signalling molecule* yang mengaktifkan sel punca di jaringan target.

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

Sel punca terdiri dari beberapa jenis, yaitu:

1. Sel punca embrionik yang berasal dari blastosis. Sel punca embrionik memiliki sifat pluripoten dan mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel manusia. Sel punca embrionik dapat dikarakterisasi berdasarkan jenis penanda, misalnya penanda sel permukaan

treatment of various diseases, such as degenerative diseases, cancer, diseases related to metabolism, inflammation, and to repair and regenerate damaged or lost tissue. Recent research on mechanism of stem cell therapy, shown that instead of differentiating in to the target cell, the effectiveness of stem cell is due to the external stem cell could produce *signaling molecule* which activate local stem cell in target tissue.

Various types of stem cells can be isolated from various tissues of the human body, reproduced and/or differentiated in vitro, and then be given to patients. Stem cells can originate from autologous or allogeneic. Stem cells can be used with or without combined with biomolecules, other chemicals or medical devices.

Types of stem cells comprise of:

1. Embryonic stem cells (hESCs) derived from blastocysts. HESCs are pluripotent and have the capacity to differentiate to virtually every cell type found in the human body. HESCs can be characterised by a distinct set of cell surface markers, as well as marker genes for pluripotency.

atau penanda gen untuk pluripotensi.

2. Sel punca dewasa atau somatik meliputi:

a. Sel punca hematopoetik;

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

b. Sel punca mesenkimal/stromal;

Sel punca mesenkimal/stromal terutama berasal dari sel stroma sumsum tulang atau jaringan adiposa. Sel punca tersebut diisolasi dari berbagai macam jaringan, seperti retina, hati, epitel lambung, tendon, membran sinovial, plasenta, tali pusat dan darah. Sel

2. Adult or somatic stem cells including:

a. Haematopoietic stem cells (HSCs);

Haematopoietic stem cells are a specific class of tissue-specific stem cells. They can be differentiated to be all types' haematopoietic lineages, myeloid and lymphoid, either in the haematopoietic bone marrow or in the thymus. These stem cells are also found in the placental and cord blood at birth in concentrations similar to levels found in adult bone marrow. In adult, HSCs are localized in the red bone marrow and found circulating at a lower frequency in the peripheral blood.

b. Mesenchymal stromal/stem cells (MSCs);

Mesenchymal, stromal/stem cells are primarily derived from bone marrow stroma or adipose tissue. Additionally, MSCs have been isolated from numerous other tissues, such as retina, liver, gastric epithelium, tendons, synovial membrane, placenta, umbilical cord and blood.

punca mesenkimal/stromal ditentukan berdasarkan sifat melekat pada *plastic*, ekspresi antigen permukaan yang spesifik dan potensi diferensiasi multipoten. Sel tersebut juga dapat berdiferensiasi menjadi sel mesenkimal yang utamanya menjadi sel adiposa, sel tulang, dan sel tulang rawan.

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

Selain jenis sel punca di atas, terdapat *induced pluripotent stem cells* (iPSCs) yang dihasilkan secara buatan. iPSC merupakan sel terdiferensiasi yang diprogram ulang sehingga dapat memperoleh kemampuan pembaruan maupun

MSCs are defined by adherence to plastic, specific surface antigen expression and multipotent differentiation potential. They are lineage-committed cells as they can differentiate towards mesenchymal lineages, mainly adipogenic, osteogenic and chondrogenic cell lineages.

- c. Tissue-specific progenitor cells with a more restricted differentiation capacity responsible for normal tissue renewal and turnover, such as neurons, intestine, skin, lung and muscle. Tissue specific stem cells have a limited differentiation capacity and normally produce a single cell type or a few cell types that are specific to that tissue (e.g. tenocytes, myocytes, astrocytes).

In addition, induced pluripotent stem cells (iPSCs) are artificially generated stem cells. They are reprogrammed from somatic adult cells such as skin fibroblasts. iPSCs share many features of hESCs; they have self renewing capacity, are pluripotent and form teratomas.

diferensiasi seperti sel punca embrionik. Sel tersebut mengalami pemrograman ulang dari sel somatik dewasa, seperti fibroblas. Sel tersebut memiliki kemampuan pembaruan diri, pluripoten dan dapat membentuk teratoma. Kemampuan diferensiasi iPSCs bergantung pada tipe sel dan umur sel yang mengalami pemrograman ulang.

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

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

B. TUJUAN

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

Increasingly iPSCs are being produced from different adult cell types. Their differentiation capacity seems to be dependent on the cell type and age of the cells from which the iPSCs were reprogrammed.

Nowadays, human CBMPs are developed in various countries, including Indonesia. This medicinal products has the potential to be mass produced and used. Therefore, specific provision and regulation related to evaluation of human CBMP are needed in order to obtain marketing authorization to ensure efficacy, safety and quality.

This guideline was developed to provide the guidance for industries or research institutes and also the Indonesian FDA in the context of marketing authorization of human CBMPs. This guideline will be updated periodically to accommodate the development of science and technology in the future.

B. OBJECTIVES

1. To provide guidance on the registration requirements for human CBMP in Indonesia.

2. Memberikan panduan evaluasi obat berbasis sel manusia.

C. RUANG LINGKUP

Pedoman ini mencakup panduan mulai dari pengembangan, proses pembuatan termasuk kontrol mutu serta pengembangan non-klinik dan klinik obat berbasis sel manusia yang diproduksi secara massal untuk memperoleh izin edar. Pedoman ini tidak mencakup penilaian produk turunan yang dihasilkan oleh sel tersebut, produk sel punca autologus dan embrionik, maupun produk darah.

2. To provide guidance on the evaluation of human CBMP.

C. SCOPE

This guideline provides guidance starting from the the development, manufacturing process including quality control as well as non-clinical and clinical development of mass produced human CBMP in order to obtain marketing authorization. This guideline does not cover the evaluation of derivate product produced by the cell, autologous and embryonic stem cells based products, as well as blood product.

BAB II PERSYARATAN TEKNIS

A. ANALISIS RISIKO

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

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

CHAPTER II TECHNICAL REQUIREMENTS

A. RISK ANALYSIS

The risks posed by the administration of a CBMP is highly dependent on the origin of the cells, the manufacturing process, the non-cellular components and on the specific therapeutic use. The variety of cell-based medicinal products can lead to very different levels of risks for the patients, the medical personnel or the general population. Therefore the development plans and evaluation requirements need to be adjusted on a case by case basis according to a multifactorial risk.

At the beginning of the product development, an initial risk analysis may be performed based on existing knowledge of the type of product and its intended use. This should be updated by the applicant throughout the product life cycle as data are collected to further characterise the risk. The comprehensive risk analysis should be used to justify the product development. It should also serve as a basis for the preparation of a risk management plan in accordance

Perencanaan Manajemen Risiko yang berlaku.

Secara khusus, hasil analisis risiko digunakan untuk:

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

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

1. sumber (autologus – alogenic);
2. kemampuan untuk proliferasi dan diferensiasi;
3. kemampuan untuk menimbulkan respons imun (sebagai target atau efektor);
4. tingkat manipulasi sel (ekspansi *in vitro/ ex vivo*/aktivasi/ diferensiasi/ manipulasi genetik/ *cryo-conservation*);

with the applicable guideline on risk management plan.

In particular, the results of the risk analysis should be used:

1. to identify risk factors associated with the quality and safety of the product;
2. to determine the extent and focus of the data required during non-clinical and clinical development;
3. when establishing the need for risk minimisation activities, such as potential risk of unintended immune response; and
4. when determining the post market risk management activities (pharmacovigilance).

The following general risk criteria (non-exhaustive) can be used in the estimation of the overall risk of the product:

1. origin (autologous-allogeneic);
2. ability to proliferate and/or differentiate;
3. ability to initiate an immune response (as target or effector);
4. level of cell manipulation (in vitro/ ex vivo expansion/ activation/ differentiation/ genetic manipulation/ cryo-conservation);

5. teknik pemberian (misalnya perfusi *ex vivo*, bedah lokal atau sistemik);
 6. durasi paparan atau kultur (pendek hingga permanen) atau masa hidup sel;
 7. produk kombinasi (sel dan molekul bioaktif atau material terstruktur); dan
 8. ketersediaan data klinis atau pengalaman dengan produk yang sejenis.
5. mode of administration (e.g. *ex vivo* perfusion, local or systemic surgery);
 6. duration of exposure or culture (short to permanent) or life span of cell;
 7. combination product (cells and bioactive molecules or structural materials); and
 8. availability of clinical data on or experience with similar products.

B. ASPEK MUTU DAN PROSES PEMBUATAN

Bagian ini menjelaskan kegiatan yang dilakukan produsen setelah memperoleh sel dan jaringan. Produksi obat berbasis sel harus sejalan dengan prinsip Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan dibuktikan dengan sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara.

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

Obat berbasis sel seringkali mengandung atau terdiri atas sel dengan jumlah terbatas dan kebanyakan ditujukan untuk penggunaan yang spesifik bagi tiap pasien. Hal ini akan memunculkan isu spesifik terkait desain uji pengawasan mutu untuk setiap produk yang sedang dikembangkan. Karena

B. QUALITY AND MANUFACTURING ASPECTS

This part describes the activities conducted by manufacturers following procurement of the cells and tissues. The manufacture of cell-based medicinal products should be in compliance with the applicable guidance of Good Manufacturing Practices (GMP) and proven by GMP certificate or other equivalent documents.

The active substances of a CBMP are consisted of engineered (manipulated) cells and/or tissues. Additional substances (e.g. scaffolds, matrices, devices, biomaterials, biomolecules and/or other components) when combined as an integral part with the manipulated cells are considered part of the active substance and are therefore considered as starting materials, even if not of biological origin.

CBMPs often contain, or consist of cell samples of limited size and many are intended to be used in a patient-specific manner. This can raise specific issues pertaining to quality control testing designs for each product under examination. Since this document covers a variety of CBMPs, processes

pedoman ini mencakup berbagai obat berbasis sel, rangkaian proses dapat bervariasi dari yang sangat sederhana sampai sangat kompleks. Untuk obat berbasis sel tertentu, bahan awal, zat aktif dan obat dapat sangat berkaitan atau hampir identik sehingga persyaratan di bawah ini mungkin tidak memadai atau hanya sebagian yang relevan.

1. Bahan Awal dan Bahan Baku

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

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

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

involved can vary from very simple to highly complex. For certain CBMPs, the starting material, the active substance and the finished product can be closely related or nearly identical. For such products, some requirements listed below could be inadequate and in those cases only relevant sections and items should be addressed.

1. Starting and Raw Materials

The manufacturing process of CBMP usually does not include terminal sterilisation, purification steps, viral removal and/or inactivation steps. Therefore, stringent sourcing requirements and acceptance criteria for all materials derived from human or animal origin should be adequately defined according to their intended use.

When it comes to stem cell based products, the following paragraphs must be considered.

Viral and Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) safety of the cells and raw materials should be addressed during cell bank and/or starting material qualification or early in the production process to

atau pada awal proses produksi untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

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

a. Sel

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

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

minimize the risk of contamination.

The origin and procurement of the starting material to isolate the stem cells is considered critical for the yield and identity/purity of the final cell population. The selection of appropriate markers is fundamental to the standardisation of isolation conditions and to control cell populations, heterogeneity and yield.

a. Cells

Donated cellular material from single or pooled donors, once processed (see 2.a) may be:

- 1) A single primary cell isolate used directly for the CBMP.
- 2) Primary cells cultured for a few passages before being used for the CBMP.
- 3) Cells based on a well-defined cell bank system consisting of a master cell bank and a working cell bank.

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

1) Sel primer

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

Prosedur dan standar yang digunakan untuk seleksi donor yang sesuai dan eksklusi calon donor yang berisiko tinggi atau tidak cocok harus dijelaskan dan dijustifikasi. Bila diperlukan pengumpulan sel dari donor berbeda, analisis risiko harus menekankan terjadinya kemungkinan

An adequately controlled cell storage system should be established to allow proper maintenance and retrieval of cells without any alteration of their intended final characteristics. Storage conditions should be optimised to ensure cell viability, density, purity, sterility and function. Identity should be verified by relevant genotypic and/or phenotypic markers and the proportion of cells bearing these identity markers evaluated as an indicator of the intended cell population.

1) Cells of primary origin

The specific requirements for donation, procurement and testing shall be met applicable requirement.

Procedures and standards employed for the selection of appropriate donors and the exclusion of high-risk or otherwise unsuitable candidate donors should be clearly delineated and justified. If it is necessary to pool cells from different donors, the risk analysis should address the

bahwa pengumpulan populasi sel alogenik dapat meningkatkan risiko respons imunologi tidak diinginkan pada pasien dan menurunkan aktivitas terapetiknya.

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

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

Parameter mutu untuk penetapan kriteria

possibility that pooling of allogeneic cell populations may increase the risk of undesired immunological responses in the recipient and compromise its therapeutic activity.

In addition, pooling of cells may increase the risk of disease transmission. Depending on the nature of the source of the cells and tissues, other risk factors, e.g. previous radiation exposure, should be also considered and addressed.

On receipt of the cells for use in a medicinal product, a specific microbiological screening programme should be in place, adapted to the type of cells, with validated assays capable of detecting human infectious agents with appropriate sensitivity and taking into consideration the medium components that might interfere with the assays (e.g. antibiotics). When cells originate from non-healthy tissues, the product specific acceptance criteria should be defined according to the intended use.

Quality parameters aimed at the definition of

keberterimaan suatu organ atau jaringan harus ditetapkan dengan mempertimbangkan aspek umum seperti kondisi pengiriman dan penyimpanan.

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

2) Sistem bank untuk sel lestari

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

b. Bahan lain, reagen dan bahan tambahan

Berbagai bahan dibutuhkan untuk pengumpulan, seleksi,

acceptance criteria for a given organ or tissues should be specified, taking into consideration general aspects such as shipment and storage conditions.

Where allogeneic primary cells are collected and expanded for use in multiple patients, the cell lot should be appropriately characterised. The same characterisation programme shall be applied to each new cell lot.

2) Banking system for established cell lines

Where cell lines are used, an appropriately characterised Master Cell Bank (MCB) and Working Cell Bank (WCB) should be established, whenever possible. Cell banking and characterisation and testing of the established cell banks should comply with the *International Council for Harmonisation (ICH) Q5D*.

b. Other materials, reagents and excipients

Various materials are needed for collection, selection, culture or even

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

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

Mutu zat tambahan yang aktif secara biologi dalam media kultur seperti faktor pertumbuhan, sitokin dan antibodi, harus didokumentasikan dalam hal identitas, kemurnian, sterilitas dan aktivitas biologi, dan bebas agens *adventitious*. Sebaiknya penggunaan zat tersebut diminimalkan dan

genetic or phenotypic modification of cells, such as other cells, enzymes, antibodies, cytokines, sera and antibiotics. Exposure to such materials can also impact on the quality, safety and efficacy of the final therapeutic product. As a consequence, each substance used in the procedure should be clearly specified and evaluated as to its suitability for the intended use. The microbial purity and low endotoxin level of these materials should be ensured.

Materials, including cells that function as support for growth and adhesion e.g. feeder cells should be evaluated and/or validated as to their suitability for the intended use.

The quality of biologically active additives in culture media such as growth factors, cytokines and antibodies, should be documented with respect to identity, purity, sterility and biological activity and absence of adventitious agents. It is recommended to keep the use of such materials to a minimal and to

penggunaan reagen yang dapat menimbulkan sensitisasi dihindarkan, misalnya antibiotik beta laktam. Untuk aspek keamanan terhadap virus, dapat mengacu kepada pedoman yang tersedia (misalnya ICH Q5A).

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

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

Informasi berikut harus ditambahkan untuk bahan bersumber hewan atau manusia:

1) Bahan bersumber manusia

Bahan bersumber manusia (misalnya albumin, immunoglobulin) harus dievaluasi kesesuaiannya dengan cara yang sama

avoid the use of reagents with sensitisation potential e.g. β -lactam antibiotics. With regard to safety aspect against virus, it is recommended to refer to the available guideline (e.g. ICH Q5A).

Measures should be taken to reduce the risk of TSE according to the applicable regulation. Where appropriate, guidance on the production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology and monoclonal antibodies should be taken into account.

When the raw materials, reagents and/or excipients have a marketing authorisation or mentioned in a pharmacopoeia, appropriate references may be given.

The following information must be added for materials of human or animal origin:

1) Human derived materials

Reagents of human origin (e.g. albumin, immunoglobulins) should be evaluated for their suitability in a manner identical to that

seperti yang direkomendasikan untuk produk plasma sesuai pedoman yang berlaku secara nasional dan/atau internasional. Penggunaan alternatif bahan sintetik harus dievaluasi. Bila serum diperlukan dalam media pembiakan, bila memungkinkan, disarankan menggunakan serum yang diisolasi dari donor yang sama dengan donor sel.

2) Bahan bersumber hewan

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

Bila digunakan serum sapi, harus mengikuti pedoman yang berlaku secara nasional dan/atau internasional. Sebaiknya menggunakan serum yang diradiasi dan/atau medium

employed for plasma-derived products as recommended in nationally and/or internationally recognized guidelines. The use of synthetic alternatives should be investigated. If serum is required in the culture media, the use of serum isolated from the same individual who donated the cells is preferred, where possible, to alternate allogeneic serum.

2) Animal derived material

Where applicable, the using of cells or tissues of animal origin are not allowed. Animal derived reagents may harbour infectious agents and may increase undesirable immunological responses in the recipient. When applicable, the use of animal reagents should be avoided and replaced by non animal derived reagents of defined composition.

When bovine serum is used, the national/international applicable guidance should be followed. The use of irradiated sera and/or alternative synthetic media is encouraged and

sintetik alternatif. Terkait uji bebas virus untuk bahan bersumber spesies hewan lain, jenis kontaminan yang harus diuji dilakukan sesuai pedoman umum dan pedoman spesifik spesies untuk produksi dan pengujian yang berlaku secara nasional dan/atau internasional.

3) Pertimbangan khusus
Rekomendasi khusus
untuk bahan awal produk
terapi gen berbasis sel

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

should be considered. For viral safety testing of materials of other animal species, the table of extraneous agents to be tested for in relation to the general and species-specific guidelines production and control should be consulted (national and/or international guidelines).

3) Special considerations
Special recommendations
for the starting materials
of cell-based Gene
Therapy Medicinal
Products

When the cells in the active substance are genetically modified, the applicable national or international guidance should be followed, which gives details on the quality control, characterisation and preclinical testing of gene transfer vectors. Cell populations which are transformed should be assayed for appropriate and reproducible expression of the newly acquired characteristics. Special attention should be paid to the level and length of expression and quality of the gene

produk gen yang dihasilkan oleh sel tersebut. Sejauh dapat diterapkan dan dipraktekkan, karakteristik sel yang baru harus dikuantifikasi dan dikontrol.

Rekomendasi khusus untuk komponen matriks/ alat/ perancah produk kombinasi

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

Alat tersebut harus memenuhi syarat sesuai ketentuan yang berlaku secara nasional dan/atau internasional terkait alat kesehatan dan informasi ini harus disertakan dalam dokumen registrasi. Jika badan yang berwenang telah mengevaluasi komponen alatnya, hasil evaluasi ini harus disertakan dalam dokumen registrasi. Obat berbasis sel juga dapat mengkombinasikan komponen struktur yang

product(s) produced by the cells. As far as applicable and practicable, the new characteristics of the cells should be quantified and controlled.

Special recommendations for matrix/ device/ scaffold components of combined products

CBMPs may incorporate structural components which independently are medical devices or active implantable medical devices.

Those devices should meet the nationally and internationally applicable requirements concerning medical devices and this information shall be provided in the marketing authorization application. In the case where a Notified Body has evaluated the device part, the result of this assessment shall be included in the dossier. Cell-based medicinal products may also incorporate structural

penggunaannya sama atau tidak sama dengan peruntukannya jika digunakan secara terpisah. Semua komponen struktur harus dikarakterisasi secara tepat dan dievaluasi kesesuaiannya dengan tujuan penggunaan (Lihat bagian Karakterisasi dan Pengembangan Farmasetik).

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

2. Proses pembuatan

Proses pembuatan obat berbasis sel harus dirancang secara hati-hati dan divalidasi untuk memastikan konsistensi

components which are not identical to, or used in the same way as in a medical device. All structural components should be appropriately characterised and evaluated for their suitability for the intended use (See sections on Characterisation and Development Pharmaceuticals).

Any matrices, fibers, beads, or other materials that are used in addition to or in combination with the cells should be described and their function underpinned by means of chemical, biological, physical (e.g. structure and degradation) and mechanical properties. Inclusion of additional bioactive molecules should also be described and their impact should be evaluated.

2. Manufacturing process

The manufacturing process of CBMPs should be carefully designed and validated to ensure product consistency. The requirements should be defined and justified.

produk. Persyaratan harus dijelaskan dan dijustifikasi.

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

Informasi tentang prosedur yang digunakan untuk transportasi bahan selama proses pembuatan produk,

A detailed description of the manufacture of the active substance and of the finished product should be provided. The type of manipulation(s) required for cell processing and the physiological function of the cells shall be described. A flow diagram of the entire process starting from biological fluid/tissue/organ or from cell banks should be prepared indicating critical steps and intermediate products (e.g. intermediate cell batches), as well as operating parameters, in-process controls and acceptance criteria. Manufacture of combined medicinal products consisting of cells and matrices/ devices/ scaffolds, require additional consideration regarding the cell-matrix/ scaffold interactions and quality issues raised there from. Attention should be paid to biodegradable materials, which may possess the potential for environmental changes (e.g. raising pH) for the cells during the manufacture or after administration.

Information on procedures used to transport material during the manufacturing process of the product, including

termasuk transportasi dan kondisi penyimpanan serta waktu penyimpanan harus diserahkan.

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

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

- a. Pengadaan jaringan atau sel dan pemrosesan pada berbagai tahap untuk menghasilkan suspensi sel yang telah diketahui/

transportation and storage conditions and holding times, should be provided.

The manufacturing area should comply with GMP. If different tissues and cellular products are processed and stored in the same manufacturing area there is an increased risk of cross contamination during each step of the procedure, e.g. via processing equipment or in storage containers such a liquid nitrogen tanks, and therefore, adequate control measures to prevent cross-contamination should be put into place. Equipment and premises used for manufacturing of CBMP should be suitable and qualified for aseptic production. It is recommended that dedicated, product-specific or single-use equipment are used in the production, whenever possible.

Manufacturing often involves the following steps depending on the starting material:

- a. Procurement of tissue or cells and processing at various stages to yield a well predefined/ characterised cell suspension;

dikarakterisasi dengan baik;

- b. Pemrograman ulang sel yang terdiferensiasi secara terminal (iPSC);
- c. Perbanyak sel dalam kondisi yang mendukung pertumbuhan sel yang tidak berdiferensiasi;
- d. Diferensiasi sel secara *in vitro*;
- e. Pemurnian populasi sel yang aktif secara biologis sesuai keinginan (misalnya penghilangan sel pluripoten yang tidak terdiferensiasi, seleksi imun).

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

- b. Reprogramming of terminally differentiated cells (iPSCs);
- c. Expansion under conditions supporting growth of undifferentiated cells;
- d. In vitro differentiation of the cells;
- e. Purification of the intended biologically active cell population (e.g. removal of undifferentiated pluripotent cells, immune selection).

Ex vivo expansion and differentiation of stem cell populations is considered to be substantial manipulation. Expanded stem cells are often administered in an undifferentiated state, have renewal capability and lineage commitment. In such cases, the potential for tumour formation might demand additional testing during development. Appropriate tests should be conducted to minimize the risk of transformation and tumour formation, in particular when using embryonic stem cells or iPSCs.

tumor, khususnya ketika menggunakan sel punca iPSC.

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

a. Prosedur Penyiapan Sel

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

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

The critical manufacturing steps required to ensure a given stage of differentiation necessary for the intended use should be controlled with relevant markers. Considerations on the manufacturing process should also take into account the product-associated risk profile.

a. Cell Preparation Procedures

All cell preparation procedures should be justified in terms of their intended purpose.

Inappropriate handling and improper processing of cells/tissues must be avoided as they can impair or destroy the integrity and/or function of the cells and thus result in therapeutic failure. Microbiological control is a pivotal aspect of process control and quality evaluation of all cell preparations. Monitoring of *in vitro* cell culturing at selected stages of the production should be performed where feasible. The culture should be examined for any microbial contamination in accordance with the culturing procedure

kontaminasi semua mikroba sesuai dengan prosedur pembiakan dan karakteristik pertumbuhan sel.

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

1) Disosiasi organ/ jaringan

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

2) Isolasi populasi sel yang diinginkan

Setiap prosedur yang digunakan untuk mengisolasi dan/ atau memurnikan populasi sel yang diinginkan harus dijelaskan. Hubungan

and growth characteristics of the cells.

After appropriate controls have been performed/ implemented, the biological fluid/ tissue/ organ can undergo one or more of the following steps:

1) Organ/tissue dissociation

The procedure to obtain the cells from the organ/ tissue has to be described (with respect to the type of enzyme, media, etc.) and validated. Consideration should be given to the degree of disruption applied to the tissue in order to preserve the intended functional integrity of the cellular preparation and to minimize cell-derived impurities in the product (cell debris, cross contamination with other cell types).

2) Isolation of the cell population of interest

Any procedure used to isolate and/or purify the cell population of interest should be described. Its effectiveness should be addressed in relation to the intended use

antara efektivitas prosedur dengan penggunaan yang diinginkan harus ditunjukkan dan metodenya harus divalidasi.

3) Kultur sel

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

Konsistensi/
pengulangan proses
 pembiakan sel harus
 dibuktikan dan kondisi

and the method(s) should be validated.

3) Cell culture

During *in vitro* cell culture, consideration should be given to ensure acceptable growth and manipulation of the isolated cells. The processing steps should be properly designed to preserve the integrity and control the function of the cells. The procedures for any manipulation should be documented in detail and closely monitored according to specific process controls. The duration of cell culture and maximum number of cell passages should be clearly specified and validated. The relevant genotypic and phenotypic characteristics of the primary cell cultures, of the established cell lines and the derived cell clones should be defined and their stability with respect to culture longevity determined.

Consistency/
repeatability of the cell
culture process should be
demonstrated and the
culture conditions including

pembiakan termasuk media dan lama pembiakan harus dioptimalkan sehubungan dengan fungsi klinis sel yang diinginkan.

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

4) Modifikasi sel

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

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

Jika sel ditumbuhkan secara langsung di dalam atau pada matriks/ alat/perancah, mutu obat berbasis sel manusia dalam bentuk kombinasi

the media and the duration should be optimised with respect to the intended clinical function of the cells.

Special consideration should be given to the growth potential of cells in response to growth factors since cell subpopulations may gain a growth advantage under defined *in vitro* culturing conditions.

4) Cell modification

Various treatments (physical, chemical or genetic) can be applied to cells. The method used to modify the cells should be fully described. In the case of genetic modification of cells, requirements on quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products should be followed.

5) Cells cultured in or on a matrix/ device/ scaffold

If the cells are grown directly inside or on a matrix/ device/ scaffold, the quality of the combined advanced therapy medicinal product relies predominantly on the properly controlled

tergantung terutama pada proses pembuatan yang dikontrol dengan baik. Untuk produk tersebut, proses kultivasi sel harus divalidasi secara menyeluruh dan pengaruh alat terhadap pertumbuhan, fungsi, dan integritas sel harus diperhitungkan. Pengaruh sel terhadap alat (misalnya pada tingkat degradasi) juga harus dipertimbangkan (lihat juga bagian Pengembangan Farmasetik).

b. Pengawasan- Selama-Proses

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

manufacturing process. For such products, the cell culture process has to be thoroughly validated and the effect of the device on the cell growth, function and integrity has to be taken into account. The effect that the cells may exert on the device (e.g. on rate of degradation) should also be considered (see also section on Development Pharmaceuticals).

b. In-process controls

The manufacturing process needs to be controlled by several in-process controls at the level of critical steps or intermediate products. Intermediate cell products are products that can be isolated during the process; specifications of these products should be established in order to assure the reproducibility of the process and the consistency of the final product. Tests and acceptance criteria should be described. If storage occurs, it is necessary to validate the

storage conditions (e.g. time, temperature).

c. Deskripsi Bets

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

d. Sistem Kemasan

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

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

3. Karakterisasi

Karakterisasi obat berbasis sel harus mencakup semua

c. Batch Definition

The purpose of the batch definition is to ensure consistency and traceability. A clear definition of a production batch from cell sourcing to labelling of final container should be provided (i.e. size, number of cell passages/cell duplications, pooling strategies, batch numbering system).

d. Container and Closure System

A description of the container closure system should be provided. Compatibility with the product should be demonstrated.

The choice of packaging materials should be addressed as part of the development pharmaceuticals. Additional data may be required if packaging components are used in the transport and/or application procedure.

3. Characterisation

The characterisation of a CBMP should encompass all the

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

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

Fungsi biologi obat berbasis sel yang diharapkan mencakup interaksi yang kompleks mulai dari aksi/kerja biokimia, metabolik atau imunologis sampai penggantian struktur jaringan atau organ yang rusak. Oleh karena itu, persyaratan karakterisasi lengkap fungsi biologi zat aktif sangat ketat.

components present in the finished product. Characterisation may prove particularly challenging for products containing cells together with matrices, scaffolds and innovative devices. Characterisation data are likely to be necessary for single components as well as for the combined final product. Characterisation data could encompass data obtained throughout the development and/or manufacturing process. It should be noted that in a combined product the characteristics of both the cellular and the non-cellular components may be altered by the process of integration.

An extensive characterisation of the cellular component should be established in terms of identity, purity, potency, viability and suitability for the intended use, unless justified.

The expected biological function of a CBMP encompasses complex interactions that may range from a biochemical, metabolic or immunological action to the structural replacement of damaged tissue or organ. Therefore, the requirements for a complete characterisation of

Molekul tertentu yang berperan terhadap mekanisme kerja spesifik obat berbasis sel seringkali sulit ditentukan, karena mekanisme kerjanya tergantung pada fungsi beberapa komponen seluler yang bekerja seperti jaringan secara utuh. Dalam hal mempertimbangkan karakterisasi lebih lanjut, perlu diperhitungkan: i) sel autologus vs. sel alogenis, ii) manipulasi *in vitro* secara ekstensif atau minimum, iii) aktif atau netral secara imunologi, iv) kemampuan proliferasi sel, v) organisasi seperti-sel atau seperti-jaringan dan interaksi dinamis antar sel dan dengan komponen struktural, vi) tujuan penggunaan.

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

the active substance in terms of biological function could be very taxing. Moreover the specific mechanism of action is often difficult to pinpoint to specific molecular entity but it is more dependent on the functionality of the cellular components acting in a "tissue-like" fashion as a whole. Therefore, when considering the extent of characterisation, the following issues should be taken into account: i) autologous cells vs. allogeneic cells, ii) extensively or minimally manipulated *in vitro*, iii) immunologically active or neutral, iv) proliferative capacity of the cells, v) cell-like or tissue-like organisation and dynamic interactions amongst cells and with the structural component, vi) intended use.

Non-cellular components should be characterised in the context of their required function in the finished product. This includes structural components designed to support the cellular components such as scaffolds or membranes which should be identified and characterised in chemical and physical terms such as porosity, density, microscopic structure and particular size according to the type of substances and intended use.

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

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

a. Identitas

Komponen seluler

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

Ketika menentukan fenotip sel, penanda yang sesuai dapat digunakan disertai dengan justifikasi. Pemilihan penanda ini dapat

The characterisation should be designed to allow setting up the routine controls that will be applied for release of the active substance and finished product as well as those to be performed at several steps of the process to guarantee batch consistency.

If biologically active molecules (e.g. growth factors, cytokines etc.) are present as components of the cell-based products, these have to be described adequately and their interaction with the other components of the product and the surrounding tissues after administration should be characterised. This should involve an appropriate range of *in vitro* and where necessary *in vivo* methods.

a. Identity

Cellular Component

The identity of the cellular components, depending on the cell population and origin, should be characterised in terms of phenotypic and/or genotypic profiles.

When addressing the phenotype of the cells, relevant markers could be used, where justified. These markers may be based on

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

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

Pada sel punca, identitas ditentukan oleh kemampuan pembaruan diri (proliferasi) dan ekspresi penanda spesifik. Bahan awal yang pada umumnya merupakan campuran populasi sel (seperti sumsum tulang,

gene expression, antigen presentation, biochemical activity, response to exogenous stimuli, capability to produce biologically active or otherwise measurable molecules, etc. For adherent cells, morphological analysis may be a useful tool in conjunction with other tests. Where applicable, a description of the procedures which could lead to a modification of the characteristic of the product, including adhesion, absorption, degradation, presentation of components of the culture media, should be provided.

For cellular components of allogeneic origin, identity should include histocompatibility markers, where applicable, and identification of genetic polymorphisms with specific reference to the intended use.

Identity of stem cells is defined by their self renewal capacity (proliferation) and the expression of specific markers. Starting materials are often mixed cell populations (i.e. bone marrow, fat tissue,

jaringan lemak, darah tali pusat), pengadaan dan produksi dapat memiliki dampak yang cukup besar pada populasi sel akhir. Oleh karena itu, identitas populasi sel yang diharapkan atau profil heterogenitas produk jadi yang diperlukan untuk efek terapi perlu ditentukan dan dikarakterisasi dengan cermat.

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

umbilical cord blood) and procurement and production can have a considerable impact on the final cell population. Therefore, the identity of the intended cell population(s)/ heterogeneity profile of the final product needed for the therapeutic effect needs to be carefully defined and characterised.

Several cellular markers indicative of either cell type, pluripotency, lineage commitment, terminal differentiation and/or assays of functionality can be used to establish identity. The cell identity markers or combinations thereof should be specific for the intended cell population(s) and should be based on an understanding of the biological or molecular mechanism of the therapy. Ideally the combination of markers to be used should be able to distinguish between cell types and differentiation states. The use of mRNA-based markers could be used provided that a validated correlation with protein marker expression has been established.

Komponen nonseluler zat aktif

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

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

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

Produk Kombinasi

Pada produk kombinasi, zat aktif dapat dibuat dengan mengintegrasikan komponen seluler dan nonseluler untuk membentuk satu kesatuan. Dalam hal demikian, identitas komponen seluler

Non-cellular Components of the active substance

All non-cellular components should be appropriately characterised as such and identity parameters established.

Should the finished product contain a distinct active substance in addition to the cellular component, then that active substance should be characterised with respect to identity in accordance to relevant CHMP guidelines, depending on the nature of the active substance, whether it be of chemical or biological origin.

Structural components designed to support the cellular components such as scaffolds or membranes should be identified and characterised with respect to their composition and structural characteristics.

Combination Products

In a combination product, the active substance may be formed by the integration of cellular and non-cellular components to form a single entity. In such a case, the

dan nonseluler dapat berubah akibat proses penggabungan. Sebagai akibatnya, metode khusus untuk menentukan identitas harus ditetapkan untuk semua komponen dalam kombinasi, kecuali ada justifikasi.

b. Kemurnian sel

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

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

Dalam hal aktivitas biologi yang diinginkan dan efisiensi produk membutuhkan campuran sel yang kompleks, campuran sel perlu dikarakterisasi dan komposisinya dikontrol

identity of both the cellular and the non-cellular components may be altered by the process of combination. Consequently, a distinctive way to define identity should be established for the components in the combination, unless justified.

b. Cell purity

The cellular population of interest could contain other cells that are of different lineages and/or differentiation stage or that may be unrelated to the intended population.

Where a specific cell type is required for the indication, the unwanted cells should be defined and their amount in the final product should be controlled by appropriate specifications, i.e. acceptance criteria for the amounts of contaminating cells should be set.

In cases, where the desired biological activity and efficacy of the product requires a complex mixture of cells, the cell mixture needs to be characterised and its composition

melalui uji yang sesuai untuk pengawasan-selama-proses dan pelulusan.

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

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

Spesifikasi kemurnian ditetapkan berdasarkan studi karakterisasi saat

controlled by appropriate in-process controls and release testing.

Irrespective of the cell type, the cell population can be contaminated with non-viable cells. Since cell viability is an important parameter for product integrity and directly correlated to the biologic activity, the ratio between non-viable and viable cells should be determined and specifications should be set.

Purity of the cell-based product relates to the minimisation of undesirable characteristics, for example non-cellular impurities that may have been introduced during the manufacturing process and cell debris or cells that are not required for the overall function of the medicinal product. As a result, the aim should be to maximise the active components and minimise features which do not contribute, or may negatively impact on therapeutic activity/ safety.

It is anticipated that appropriate purity specifications will be

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

c. Cemaran

Cemaran terkait produk atau proses

Selama produksi obat berbasis sel, berbagai cemaran baik pada produk atau terkait proses dapat ditemui pada obat jadi. Setiap reagen yang diketahui berbahaya pada manusia harus dianalisis dalam produk jadi (atau dalam masing-masing komponen, jika tidak memungkinkan)

established from characterisation studies conducted as part of product development. Purity does not necessarily imply homogeneity. For example it is recognized that stem cells might not be amenable to cell separation/enrichment due to the lack of identified selective cell surface markers. However, the minimum requirement should be a demonstration of product consistency. A comprehensive strategy is required to achieve this goal, including the choice and preparation of starting materials and the development and selection of appropriate in-process controls and release tests.

c. Impurities

Product or process-related

During the production of a CBMP, variable amounts of impurities, product- and process-related, may be introduced into the final product. Any reagents known to be harmful in humans should be analysed in the final product (or in individual components if otherwise not possible) and

dan kriteria keberterimaan harus ditetapkan. Batas spesifikasi harus dijustifikasi berdasarkan tingkat cemaran yang terdeteksi dalam betas yang digunakan untuk studi toksikologi dan/atau klinik.

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

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

Agens adventitious

Pembuatan obat berbasis sel yang terbebas dari agens mikroba *adventitious* (virus, mikoplasma, bakteri, jamur) merupakan salah satu aspek kritis. Kontaminasi dapat berasal dari bahan awal atau

acceptance criteria should be set. The specification limits should be justified by levels detected in batches used for toxicological and/or clinical studies.

Any material capable to introduce degradation products into the product during the production, e.g. biodegradable materials, should be thoroughly characterised in this respect and the impact of the degradation products to the cell component(s) should be addressed.

If genetically modified cells are used in the product, any additional proteins expressed from the vector, e.g. antibiotic resistance factors, selection markers, should be analysed and their presence in the product should be justified.

Adventitious agents

A critical aspect is to establish that CBMP are free from adventitious microbial agents (viruses, mycoplasma, bacteria, fungi). The contamination could originate from the

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

d. Potensi

Uji potensi yang sesuai sangat direkomendasikan untuk dikembangkan sedini mungkin. Uji potensi tersebut sebaiknya sudah tersedia ketika bahan untuk uji klinik fase I diproduksi

starting or raw materials (see above), or adventitiously introduced during the manufacturing process. A risk assessment should be performed to evaluate the possibility of reactivation of cryptic (integrated, quiescent) forms of adventitious agents. A thorough testing for the absence of bacteria, fungi and mycoplasma shall be performed at the level of finished product. These tests should be performed with the current methodologies available guidelines for cell based products. In cases where the short shelf life of the CBMP is prohibitive for the testing of absence of bacteria under the applicable guidance or monography, alternative validated testing methods may be acceptable, if justified.

d. Potency

It is strongly recommended that the development of a suitable potency assay be started as soon as possible. Preferably, a suitable potency assay should already be in place

dan harus divalidasi sebelum uji klinik pivotal, kecuali terdapat justifikasi lain. Spesifikasi pelulusan dan waktu simpan untuk potensi selama pengembangan produk harus ditentukan dan diubah, jika perlu.

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

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

when material for the first clinical trial is produced and it should be validated prior to pivotal clinical trials unless otherwise justified. Lot release and shelf life specifications for potency should be determined and amended during product development, if appropriate.

According to the applicable guidelines, potency is the quantitative measure of biological activity based on the attribute of the product, which is linked to the relevant biological properties. The assay demonstrating the biological activity should be based on the intended biological effect which should ideally be related to the clinical response.

Basically, two types of potency assays can be envisioned: 1) *in vitro* assays using cell systems and 2) *in vivo* assays using animal models. Major cellular functions as viability, self renewal, death and differentiation are pivotal to the quality, function and sustainability of the CBMP and may need to be monitored during

dan pada saat pelulusan menggunakan penanda dan teknologi yang sesuai (misalnya profil ekspresi gen dengan *microarray*, analisis *cytometric immunofluorescent*, kloning sel, PCR dan lainnya). Uji *in vivo* untuk potensi juga berguna terutama jika model hewan percobaan tersedia.

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

Desain uji potensi dapat bervariasi tergantung pada produk dan dapat pula terdiri dari uji fungsional dan uji berbasis penanda. Idealnya, pengujian harus setidaknya semikuantitatif dan menunjukkan korelasi dengan efek terapi yang diinginkan. Dalam kasus

production and at release using surrogate markers and appropriate technology (e.g. gene expression profiles by microarrays, flow cytometric immunofluorescent analysis, cell cloning, PCR and many others). *In vivo* assays for potency may also be useful especially when experimental animal models are available.

Markers for purity and markers for potency should not be mixed in the same assay. Reference is made to the applicable guidance. A combination of multiple methods may be needed to adequately define the potency of these products during the development. Certain assays may be needed to control process changes, whereas others are more suitable for release testing.

The design of a potency assay can vary depending on the product and it may comprise both functional tests and marker-based assays. Ideally, the assay should be at least semi-quantitative and show correlation with the intended therapeutic effect.

dimana populasi sel campuran dengan plastisitas fungsional dan fenotip diperlukan, pengujian potensi harus dilengkapi dengan data profil fenotip dari populasi sel yang berbeda. Pemahaman terhadap mekanisme aksi/efek terapeutik biologis atau seluler akan memberikan dasar yang kuat dalam mengembangkan tes potensi yang dapat dipercaya.

Contoh aktivitas/potensi biologis meliputi:

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

Uji fungsional *in vivo* dapat memberikan perspektif yang luas tentang aktivitas biologis produk berbasis sel, yang harus digunakan baik

In cases where mixed cell populations with functional and phenotypic plasticity may be required, potency testing should be complemented with data on phenotypic profiles of different cell populations. Understanding the biological or cellular mechanism of action/therapeutic effect will provide a solid basis for developing reliable potency tests.

Examples of biological activity/ potency include:

- a. Expression of relevant biological substances (e.g. recombinant protein, glyco- or lipo-protein, growth factors, enzymes, cytokines);
- b. Formation of cell/extracellular matrix/ structures;
- c. Cell interactions (e.g. immune activation/ inhibition);
- d. Measurements of differentiation/self-renewing capacity/ migration.

In vivo functional assays may offer a broad perspective on the biological activity of the stem cell based product, which

dalam pengembangan mutu dan nonklinik. Pengujian tersebut mungkin tidak selalu sesuai untuk pengujian pelulusan, karena keterbatasan waktu. Dengan demikian, kombinasi berbagai jenis pengujian mungkin diperlukan untuk mengkonfirmasi potensi produk berbasis sel.

Perbaikan jaringan dan Regenerasi

Uji *in vivo* dapat dilakukan pada model hewan yang meniru perbaikan jaringan/ regenerasi klinik yang dimaksud atau dapat berdasarkan mekanisme kerja (misalnya model ektopik). Uji *in vitro* dapat didasarkan pada ekspresi penanda yang telah ditunjukkan secara langsung ataupun tidak langsung (penanda surogat) yang berkorelasi dengan aktivitas biologi yang dimaksud, seperti penanda permukaan sel, penanda aktivasi, pola ekspresi gen spesifik. Selain itu, respons fisiologis pada kondisi tertentu seperti diferensiasi pada jenis sel tertentu dan/atau sekresi protein jaringan tertentu

should be utilised both in quality and non-clinical product development. Such assays may not always be suitable for release testing, where the time for testing may be limited. Thus, a combination of different types of assays may be needed to confirm the potency of a stem cell product.

Tissue repair and regeneration

An *in vivo* test can either be performed in an animal model mimicking the intended clinical tissue repair/ regeneration or can otherwise be based on the mode of action (e.g. an ectopic model). An *in vitro* assay can be based on the expression of markers that have been demonstrated to be directly or indirectly (surrogate markers) correlated to the intended biological activity, such as cell surface markers, activation markers, expression pattern of specific genes. Also a physiological response under defined conditions such as differentiation in specific cell types and/or

(misalnya komponen matriks ekstraseluler) dapat digunakan sebagai dasar uji potensi. Produsen harus memastikan bahwa metode karakterisasi harus relevan untuk efek biologi yang dimaksud pada kondisi *in vivo*.

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

Aktivitas metabolisme atau farmakologi

Sel yang terkandung dalam obat berbasis sel dapat diperlakukan secara kimia atau dimodifikasi secara genetik *in vitro* untuk mengekspresikan protein yang diinginkan seperti

secretion of tissue specific proteins (e.g. extracellular matrix components) can be used as a basic principle for a potency test. The manufacturers should, however, ensure that the method of characterisation is relevant for the intended biological effect *in vivo*.

The potency assay should be performed by using a specified number of cells and, when possible, quantified against a qualified reference preparation. The potency should be defined as the required time to obtain a predefined effect (e.g. restoration of function or repair of anatomical structure) or the potency is calculated from the measured effect in a defined time period.

Metabolic or pharmacological activity

Cells contained in a CBMP can be chemically treated or genetically modified *in vitro* to express certain desirable proteins like growth factors, cell surface antigens or other

faktor pertumbuhan, antigen permukaan sel atau molekul lain untuk mempertahankan respons biologi selama dibutuhkan pada lingkungan yang baru. Oleh karena itu, uji potensi yang dikembangkan harus dapat menilai aspek terkait aktivitas zat aktif yang mungkin tidak sepenuhnya berupa sel utuh viabel namun juga berupa komponen lain.

Jika fungsi biologi obat berbasis sel utamanya terkait kemampuan sel mensekresi molekul tertentu misalnya untuk memperbaiki gangguan metabolisme, mendukung pertumbuhan, mensekresi metabolit, maka uji potensinya harus mampu mendeteksi molekul aktif yang diproduksi dan aktivitas biologi yang diharapkan. Hal ini dapat dilakukan menggunakan metode analisis konvensional kualitatif dan kuantitatif yang dapat dipercaya (analisis protein, identifikasi asam nukleat, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), dan lain-lain). Molekul yang sama juga dapat ditentukan fungsinya pada sistem model

molecules in order to sustain the biological response as long as needed in the new microenvironment.

Therefore, the potency assays to be developed should be able to assess the activity-related aspects of the active substance that may be composed not entirely of intact viable cells but also of other components.

If the intended biological function of the CBMP is mainly based on the capacity of cells to secrete specific molecule(s) e.g. to repair a metabolic disorder, to promote growth, to release a metabolite, then its potency assay will be based on the detection of the active molecule(s) produced and the biological activity expected. This can be carried out by conventional reliable qualitative and quantitative analytical methods (protein analysis, nucleic acid identification, HPLC chromatography etc.). The same molecule can be also assessed for function in animal model systems assuming that the active substance is released from

hewan dengan mengasumsikan bahwa zat aktif disekresikan oleh obat berbasis sel ke dalam cairan biologis (plasma, jaringan serebrospinal, urin, atau cairan antar sel di jaringan).

Imunoterapi

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

e. Tumorigenisitas

Tumorigenisitas obat berbasis sel berbeda dari obat kimia yaitu dapat terjadinya transformasi pada komponen sel produk (misalnya ketidakstabilan kromosom) dan terjadinya tidak hanya pada pasien yang diterapi. Jika risiko transformasi sel dan potensi tumorigenisitas dapat diprediksi, komponen sel harus dievaluasi potensi

the cell-based medicinal product into biological fluids (plasma, CSF, urine or interstitial fluid).

Immunotherapy

Potency assays of cell-based medicinal products intended for immunotherapeutic use will be based on complex immune mechanisms which may be complicated by multi-antigen formulations and inherent variability of the starting material. Potency assays for immunotherapy based medicinal products should refer to applicable requirement.

e. Tumourigenicity

The tumourigenicity of CBMP differs from the classical pharmaceuticals as the transformation can also happen in the cellular component of the product (e.g. chromosomal instability) and not only in the treated individual. If the risk of cellular transformation and subsequent potential for tumourigenicity can be

tumorigenisitasnya dengan menganalisis misalnya kemampuan proliferasi, ketergantungan stimulus eksogen, respons terhadap stimulus apoptosis dan modifikasi genom. Oleh karena itu dibutuhkan pengujian integritas kromosom dan tumorigenisitas sel yang berasal dari kultur sel/sistem bank sel. Pedoman ICH Q5D dan monografi terkait sel substrat yang berlaku dapat dijadikan acuan.

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

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

foreseen, the cellular components should be evaluated for their tumourigenic potential by analysing e.g. their proliferative capacity, dependence on the exogenous stimuli, response to apoptosis stimuli and genomic modification. Testing of chromosomal integrity and tumourigenicity of cells derived from a cell culture/cell banking system will be required. Reference is made to the ICH Q5D on cell substrates for the production of vaccines for human use.

There is an inherent risk of tumour formation in pluripotent as well as somatic stem cells, resulting from cell culture and manipulation steps during cell culture. Culture conditions including feeder cells and excipients may substantially influence the genomic stability of stem cells.

Undifferentiated and proliferative/ pluripotent cells namely iPSCs have a relatively high potential risk of tumour formation, which should be carefully

diperhatikan selama pengembangan produk.

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

4. Pengawasan mutu

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

addressed during product development.

The presence of proliferative and pluripotent cells tolerated in the final product should be limited and justified. Therefore it is essential that stem cell preparations undergoing extensive *in vitro* manipulation such as prolonged cell culture, as well as those derived from iPSCs are evaluated for both their tumorigenicity and chromosomal stability before their initial clinical use.

4. Quality control

For proper quality control, the active substance and/or the final product should be subjected to release testing, whenever possible. If justified, it would be acceptable to have reduced testing at one level provided an exhaustive control is performed at the other. All release testing should be performed using methods validated at the latest at the time of submission of an application.

a. Kriteria Pelulusan

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

Jika suatu uji pelulusan tidak dapat dilakukan pada zat aktif atau produk jadi, tapi hanya dilakukan pada senyawa antara utama dan/atau seperti pada

a. Release criteria

The release specifications of the active substance and finished product should be selected on the basis of parameters defined during the characterisation studies. Selection of tests is product-specific and has to be defined by the manufacturer. Specifications for release testing should include identity, purity, potency, impurities, sterility, potency, cell viability and total cell number, unless otherwise justified. If the structure is an essential characteristic of the product, the structural characteristics of the active substance or finished product shall be defined and justified. In case the primary function of the CBMP is the excretion of specific proteins, specifications regarding these excreted proteins should be set.

If certain release tests cannot be performed on the active substance or finished product, but only on key intermediates and/or as in-process tests, this needs to

pengawasan selama-proses, maka hal ini perlu dijustifikasi. Pada kasus ini, kontrol kualitas yang memadai harus berdasarkan pada proses produksi, dengan didukung oleh hasil dari studi klinik. Beberapa hal yang termasuk pengecualian:

- 1) Beberapa uji pelulusan mungkin tidak dapat dilakukan pada kombinasi zat aktif atau produk jadi dengan alasan tertentu.
- 2) Pengujian pelulusan lengkap tidak dapat diselesaikan sebelum produk diberikan kepada pasien karena keterbatasan waktu (misalnya pada kasus produk autologus, dimana pemberian dilakukan segera setelah produksi dan pengujian awal). Meskipun demikian, uji-uji esensial yang dapat dilakukan dalam waktu terbatas sebelum penggunaan klinik harus dijelaskan dan dijustifikasi. Jika mungkin, sampel sisa harus disimpan untuk analisis di masa mendatang.

be justified. In these cases, an adequate quality control has to rise from the manufacturing process, supported by the results of the clinical studies. These exceptions may include the following:

- 1) Some release tests might not be feasible on the combined components of the active substance/ finished product for technical reasons.
- 2) A complete release testing cannot be finalised before the product is administered to the recipient due to time restrictions (e.g. in case of autologous products, which are administered immediately after completion of the production and initial testing). However, a critical set of essential tests that can be performed in the limited time prior to clinical use must be defined and justified. Whenever feasible, retention samples should be stored for future analysis.

3) Jumlah produk yang ada terbatas terhadap dosis klinis yang diperlukan (misalnya karena jumlah sel saat pengumpulan sangat sedikit atau laju proliferasi yang rendah). Pelulusan produk harus dijustifikasi dengan validasi proses manipulasi sel dan pengawasan selama-proses.

b. Uji Stabilitas

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

- i. semua bahan antara yang disimpan, jika memungkinkan,
- ii. semua komponen dari obat berbasis sel kombinasi,
- iii. zat aktif,
- iv. produk jadi.

Masa simpan yang valid untuk obat berbasis sel dosis ganda setelah dibuka dari wadah pengemas (*in-use*) harus ditentukan. Selain itu, semua kondisi penyimpanan termasuk rentang suhu harus ditentukan. Kondisi pengiriman dan penyimpanan harus

3) The amount of available product is limited to the clinically necessary dose (e.g. due to very limited cell numbers at collection or low proliferation rates). The release of the product should be justified by the validation of the cell manipulation process and the in-process controls.

b. Stability testing

A shelf life for the cells under specified storage conditions shall be determined for the following materials:

- i. all intermediates subject to storage if applicable,
- ii. components of the combined CBMP,
- iii. the active substance,
- iv. the finished product.

Furthermore, a valid in-use shelf life (after opening from the transport container) should be assigned to the CBMP. Also, all storage conditions including temperature range should be defined. Transportation and storage conditions should be

didukung oleh data pengujian terkait dengan integritas sel dan stabilitas produk selama periode yang ditetapkan. Jika relevan, metode yang tepat untuk pembekuan dan pencairan harus didokumentasikan.

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

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

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

supported by experimental data with regard to the maintenance of cell integrity and product stability during the defined period of validity. If relevant, appropriate methods for freezing and thawing should be documented.

Due to the complex nature of the active substance of a CBMP, requirements for stability should be defined on a case-by-case basis. Whenever possible, stability should be assessed for both the cellular as well as the non-cellular component prior to combination and together as a finished product in the final packaging.

c. Special quality requirements for cell-based medicinal products containing genetically modified cells

If cells have been genetically modified, quality control must be performed in compliance with guidance available on gene transfer medicinal products. This information is in addition to control of the cells according to the guidance presented elsewhere.

d. Persyaratan Mutu Khusus untuk Produk Kombinasi

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

d. Special quality requirements for combination products

Specifications for structural components of the product shall be defined. Impurities and degradation product that originate from the structural component (matrix, scaffold, device) shall be described and specifications for the relevant impurities should be set. Testing of the structural/ mechanical properties and biological activity with reference to the anticipated conditions for use and potential for degradation may be difficult to conduct as part of release testing. Thus, it is anticipated that these parameters could be explored through proper testing of raw materials and characterisation studies of the final product. In extremely limiting conditions (e.g. for autologous products with small cell numbers), the analysis of structural/ functional characteristics of a combination product may necessitate the development of a model product

composed of same non-cellular components combined with cell component(s) of equal characteristics but with proven availability.

5. Validasi Proses Pembuatan

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

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

5. Validation of the manufacturing process

The entire manufacturing process, including cell harvesting, cell manipulation processes, maximum number of cell passages, combination with other components of the product, filling, packaging, transport, storage etc., should be validated. Validation of the production process of a combined product should encompass all steps from separate components up to the final combination to ensure consistent production.

It should be demonstrated that each step of the manufacturing process of the active substance, supportive components and final product is well controlled. The selection and acceptance criteria of the operational parameters and the in-process controls should be justified. Putative variability, related to starting materials and biological processes, should be taken into account in the validation. Furthermore, the

ditetapkan dan divalidasi, terutama proses aseptik.

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

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

6. Pengembangan Farmasetik

Prinsip umum pengembangan farmasetik yang tercantum dalam pedoman

critical points of the manufacturing process should be defined and validated, especially the aseptic processing.

Any preservation steps, holding periods and/or transportations of the active substance, final product, supportive structures or intermediate products during the manufacturing process should be validated.

In case of limited sample sizes (e.g. autologous preparations for one single administration), it is recommended that a more extensive validation is performed with cell preparations of comparable characteristics but available in sufficient amounts for validation purposes. It is recommended that validation of such a manufacturing process is performed depending on the product characteristics, for adventitious agents, identity, potency, viability, purity/impurities and other product specific parameters.

6. Development Pharmaceutics

The general principles set out in applicable guidance on development pharmaceutics for

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

a. Komponen Seluler

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

Integritas komponen seluler merupakan parameter paling kritis untuk obat berbasis sel dan harus dinilai dari kemampuan sel untuk bertahan hidup, dan mempertahankan genotip atau fenotip yang diperlukan untuk fungsi yang dimaksud. Namun, deteksi perubahan yang mungkin terjadi pada sifat sel yang dapat memengaruhi fungsi

biotechnological/ biological products can be applied to human CBMP. The potential complexity of composition and the dynamic nature of a product containing living cells will result in very specialised pharmaceutical and biopharmaceutical requirements for each development programme from the individual cell components into the final product.

a. Cellular Components

The development programme should address the choices of materials and processes to be used in production, with regard to biological/ therapeutic function, the maintenance and the protection of the cell population.

Integrity of the cellular component is most critical for the CBMP and must be assessed by the ability of cells to survive, and maintain the genotype or phenotype needed for the intended functions. However, detection of possible changes in cellular nature that may influence the intended function, can be feasible by analysis of cellular surface antigens,

dimaksud, dapat dilakukan dengan analisis antigen permukaan sel, proteomik dan analisis genom fungsional (misalnya *microassay* untuk profil ekspresi gen, *flow cytometry*, dll). Viabilitas sel dapat dengan mudah diuji dalam kultur dengan menerapkan uji yang digunakan secara umum. Untuk produk kombinasi, dimana komponen struktural merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari zat aktif, uji tersebut mungkin lebih sulit dilakukan. Jika diperlukan, pendekatan lain dapat dilakukan, seperti kombinasi uji lain yang sesuai (misalnya deteksi pH dan O₂/CO₂).

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

b. Komponen Nonseluler

Obat berbasis sel dapat mengandung komponen nonseluler, seperti bahan

proteomics and functional genomics analysis (e.g. *microassay* for gene expression profile, *flow cytometry* etc.). Cell viability can be easily assessed in culture by employing widely applied assays. For combined products, where structural components are an integral part of the active substance, such assays may be more difficult to apply. Alternative approaches could be sought such as combination of other suitable assays (e.g. detection of pH and O₂/CO₂), where needed.

The ability of cells to continue to produce or express products should be evaluated as part of the stability programme. Such stability studies should be carried out as long as the defined period of validity requires.

b. Non-Cellular Components

A CBMP may contain non-cellular components, such as biomaterials,

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

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

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

bioactive molecules, proteins or chemical entities. These may supply structural support, suitable environment for growth, biological signalling or other functions. They may also be used during the *ex vivo* manipulation process.

Matrices, scaffolds, devices, biomaterials or biomolecules which are not an integral part of the active substance, are considered as excipients of the finished product. For excipient(s) used for the first time in combination with cells and/or tissues, the requirements for novel excipients, as laid down in applicable requirement. Conventional excipients should also be characterised with respect to their combination with cells.

Information on the choice of excipients, their properties, their characteristics and the design and testing of a final scaffold/matrix should be provided in the dossier as

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

Relevansi antara karakteristik struktural dan fungsional komponen non-seluler dalam produk kombinasi harus dibahas.

part of the development pharmaceuticals.

Should the finished product contain components that act to modify the delivery or ensure the local retention of cells after administration, the scientific rationale should be provided and supported by adequate development data. The evaluation of individual non-cellular components is required although aspects of this evaluation may be incorporated into studies designed to assess the product as a whole. Where the safety of a non-cellular component has previously been established for other applications, for example in support of the approval of a particular material for a medical device or medicinal product application, elements of that evaluation may be applicable to an evaluation of its safety and suitability when used in a cell-based medicinal product, if justified.

The relevance of the structural and functional characteristics of the non-cellular components in a combination product should

Interaksi komponen seluler dan komponen tambahan non-seluler dengan alat harus dievaluasi dan pengembangan serta karakteristik produk kombinasi secara keseluruhan harus diserahkan.

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

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

- 1) bebas dari komponen atau *leachables* yang

be discussed. Interaction of the cellular component and any additional non-cellular components with the device should be evaluated and the development and characteristics of the combined product as a whole should be presented.

Tissue differentiation and functionality are highly dependent on the local environment and thus on the choice of biomaterials and cell signalling biomolecules (e.g. growth factors). Therefore, studies should be carried out to verify critical aspects of the character and performance of biomaterials and other non-cellular components used in the CBMP, for example biocompatibility and mechanical strength.

In particular, to confirm that the properties of a biomaterial permit the growth and proper function of the tissue/cells with which it is in contact and support the overall performance of the product, assurance should be provided in relation to the following:

- 1) absence of components or leachables that might

- dapat bersifat toksik terhadap pertumbuhan sel dan/atau terhadap kinerja yang dimaksud;
- 2) karakterisasi sifat (misalnya topografi, kimia permukaan, kekuatan) yang penting untuk mendukung struktur, optimasi viabilitas dan pertumbuhan selular atau karakteristik fungsional lain;
 - 3) kompatibilitas biologi bahan struktur dengan sel atau jaringan yang menjamin sistem mampu mempertahankan diferensiasi sel, fungsi dan genotipe yang diinginkan selama proses produksi sampai penggunaan;
 - 4) kinetika pelepasan dan/atau laju degradasi setiap molekul biologi aktif, untuk memverifikasi bahan biologi tersebut sesuai untuk mencapai efek yang dimaksud.
- 2) characterisation of features (e.g. topography, surface chemistry, strength) critical to structural support, optimisation of viability and cellular growth or other functional characteristics;
 - 3) biocompatibility of the structural material with the cells or tissues to confirm that the system maintains the desired cell differentiation, functionality and genotype during production and until use;
 - 4) release kinetics and/or rate of degradation of any bioactive molecules, to verify that they are appropriate for the achievement of the intended effect.

Untuk menetapkan kompatibilitas biologi, sifat respons biologi perlu ditentukan terkait bahan biologi yang diperlukan untuk menstimulasi berasal

To establish biocompatibility, it is necessary to specify the nature of biological responses that a biomaterial is required to elicit from the

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

Prinsip umum yang diterapkan untuk evaluasi biologi alat kesehatan juga dapat diterapkan terhadap evaluasi bahan biologi yang akan digunakan pada obat berbasis sel. Evaluasi

host tissue or cell-based components, and to provide evidence that the desired tissue response is achieved in a relevant model. The stability of the non-cellular components should be assessed in the presence and absence of cellular components in order to determine whether the non-cellular component undergoes degradation, or physico-chemical alterations (e.g. aggregation, oxidation) that may impact on the quality of the product by affecting cellular behaviour and survival. The effect of the cellular component or of the surrounding tissues on the degradation (rate and, if appropriate, products) or stability of the structural component should be assessed, considering also the effect of the non-cellular components throughout the expected lifetime of the product.

The general principles that are applied to the biological evaluation of medical devices can also be applied to the evaluation of biomaterials intended for use in CBMP. Such an

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

c. Produk Jadi

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

evaluation involves a programme of characterisation, testing and review of existing data to assess the potential for an adverse biological reaction to occur as a result of exposure to the biomaterial. These principles set out in national and international standard may be relevant to the assessment of material characteristics, biological safety and degradation of biomaterials used in cell-based medicinal products. Additional studies (e.g. cell adhesion studies, growth studies) may be necessary to demonstrate aspects of biocompatibility specific to cell-based applications.

c. Final Product

Once the “formulation”, i.e. the delivery system of a combined product has been established, the parameters for determining the role of constituents and appropriateness of composition should be presented within a

justifikasi komposisi produk.

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

7. Ketertelusuran

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

Untuk menjamin anonimitas, dalam sistem ketertelusuran dapat digunakan dua sistem berjenjang yang

justification of the composition of the product.

The key parameters for performance testing of the completed product should be justified in relation to the development data and the final quality requirements. It may be appropriate that *in vitro* and *in vivo* testing of the formulation/ delivery system/ combined product during development are included.

7. Traceability

A system allowing complete traceability of the patient as well as the product and its starting materials is essential to monitor the safety and efficacy of CBMP. The establishment and maintenance of that system should be done in a way to ensure coherence and compatibility with traceability and vigilance requirements laid down in applicable guideline.

In order to guarantee anonymity, the traceability system could use two tiered system which link the traceability of the donation

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

8. Komparabilitas

Pengembangan obat berbasis sel dapat mencakup perubahan proses produksi yang

and cell procurement to manufacturer and user (hospital or practice). At the tissue establishment facility, there has to be a link between the donor and the donation. At the manufacturing side, there has to be a link between donation and product, and at the hospital/ practice side, there has to be a link between the product and the recipient. The systems should allow full traceability from the donor to the recipient through anonymous coding systems. Manufacturers should establish their coding systems in a rational way, building from the coding system of the tissue establishment, and designing it to facilitate the tracing of the donation to the product and to the patient. Barcoding and peeling labelling systems could be suitable tools for the purpose of patient management.

8. Comparability

Development of a CBMP may encompass changes in the manufacturing process that might have an impact

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

Bahan yang digunakan dalam studi klinik harus dikarakterisasi secara memadai agar konsistensi produksi dapat ditunjukkan. Produsen harus mempertimbangkan parameter kritis yang diperoleh dari karakterisasi produk yang dibuat untuk menetapkan metode analisis untuk studi komparabilitas yang diperlukan pada setiap tahap pengembangan. Untuk produk yang

on the final product. Given the complex and dynamic nature of CBMP it is particularly important that all stages of development are fully evaluated and tracked within the dossier. This is especially significant once clinical studies have commenced. Data on the behaviour and characteristics of developmental prototypes should be retained as it could provide background information relevant to the evaluation of the final product. During the pivotal clinical studies, changes should not be introduced to the manufacturing process and the final product.

Materials used in the clinical studies should be sufficiently characterised in order to allow the demonstration of consistency in the production. The manufacturers should consider the critical parameters drawn from the characterisation of their product to establish the analytical tools necessary for the required comparability studies

mengalami perubahan, studi komparabilitas produk harus dilakukan dalam kaitannya dengan beta uji klinik yang digunakan. Studi komparabilitas dapat mengacu pada pedoman komparabilitas produk bioteknologi/biologi yang berlaku.

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

throughout development. Comparability studies with the product resulting from those changes should be performed in relation to clinical trial batches that were used. Comparability studies could be performed referring to applicable guidelines of biotechnology/biological products comparability.

Whenever comparability at the analytical and/or non-clinical level cannot be established, it must be demonstrated by clinical data.

C. PENGEMBANGAN NONKLINIK

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

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

Tujuan dari studi nonklinik adalah untuk membuktikan prinsip, serta menjelaskan perkiraan efek farmakologi dan toksikologi terhadap respons manusia, baik sebelum maupun selama uji klinik. Sasaran dari berbagai studi ini antara lain:

C. NON-CLINICAL DEVELOPMENT

The scrutiny applied during non-clinical testing should take into account the nature of the CBMP and be proportional to the risk expected to be associated with clinical use.

The variability of CBMP should be reflected in the non-clinical studies. Conventional requirements as detailed in non-clinical document for pharmacological and toxicological testing of medicinal products may not always be appropriate. Any deviation from these requirements shall be justified. If cells in a CBMP have been genetically modified, non-clinical development must be performed in compliance with guidance available on gene transfer medicinal products, i.e. seperti *EMA Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products* (CPMP/BWP/3088/99).

The objectives of the non-clinical studies are to demonstrate proof-of-principle, define the pharmacological and toxicological effects predictive of the human response, not only prior to initiation of clinical trials, but also throughout

menyediakan informasi tentang 1) pemilihan dosis yang aman untuk uji klinis, 2) rute pemberian dan jadwal pemberian, 3) lama paparan dan lama waktu untuk follow up agar dapat mendeteksi efek samping, 4) mengidentifikasi toksisitas pada organ target, dan 5) mengidentifikasi parameter untuk memantau pasien yang menerima terapi.

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

Untuk persyaratan studi nonklinik harus mengacu pada Lampiran VIII tentang Dokumen Nonklinik pada Peraturan Kepala Badan POM nomor 24 tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

clinical development. The goals of these studies include the following: 1) to provide information to select safe doses for clinical trials, 2) to provide information to support the route of administration and the application schedule, 3) to provide information to support the duration of exposure and the duration of the follow-up time to detect adverse reactions, 4) to identify target organs for toxicity and 5) parameters to monitor in patients receiving these therapies.

The non-clinical studies should be performed in relevant animal models. If relevant animal models cannot be developed, *in vitro* studies may replace animal studies. The rationale underpinning the non-clinical development and the criteria used to choose a specific animal model must be justified. Expression level of biologically active molecules, the route of administration and the dosages tested should reflect the intended clinical use in humans.

The nonclinical requirements shall refer to the Annex VIII regarding Non-clinical Documents of Procedures and Criteria of Drug Registration. The number of animals, their genders, the frequency and

Agar dapat mendeteksi kemungkinan terjadinya efek samping, maka penetapan jumlah hewan, jenis kelamin, frekuensi dan durasi pemantauan harus tepat dan sesuai dengan pedoman tersebut.

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

1. Farmakologi

a. Farmakodinamik Primer

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

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

duration of monitoring should be appropriate to detect possible adverse effects.

The safety and suitability of all structural components for their intended function must be demonstrated, taking into account their physical, mechanical, chemical and biological properties (see section on Development Pharmaceutics).

1. Pharmacology

a. Primary pharmacodynamics

Non-clinical studies should be adequate to demonstrate the proof of principle of the CBMP. The principal effects should be identified in non-clinical studies in a suitable model *in vitro* or *in vivo*.

Reasonably justified markers of biological activity should be used to adequately identify the pharmacodynamic action of the CBMP in the host.

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

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

Studi harus dilakukan dalam rangka menetapkan

If the intended use of the CBMP is, for example, to restore the function of deficient cells/tissue (tissue regeneration), functional tests should be implemented to demonstrate that function is restored. If the intended use is, for example, adoptive immunotherapy in cancer patients, the biological effect should be supported by data describing the immunologic action of the CBMP.

The chosen animal model may include immuno-compromised, knockout or transgenic animals. However, considering that *in vivo* studies with heterologous models could be altered due to species-specific mismatches, homologous models could be replaced by *in vitro* studies for primary pharmacodynamic analyses, addressing cell and tissue morphology, proliferation, phenotype, heterogeneity and the level of differentiation.

Studies should be conducted in order to

jumlah obat berbasis sel manusia optimal yang dibutuhkan untuk mencapai efek yang diinginkan.

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

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

Pemilihan hewan model yang tepat dapat ditentukan dengan memperhatikan aspek keamanan spesifik yang akan dievaluasi. Jika

determine the minimal or optimal effective amount of CBMP that is needed to achieve the desired effect.

For stem cell based products, animal models reflecting the therapeutic indication i.e. disease models would be ideal but in practice availability of such models may be limited. Selection of animal models and species should be scientifically justified. In some circumstances, small animal models may not be useful for surgically implanted cell products, for long-term evaluation of tissue regeneration and repair and safety follow up.

In such cases, large animal models may be preferable. Large animal models may be required in situations where the size, physiology or the immune system of the animal is relevant for appropriately studying the clinical effect (e.g. regeneration of tissue).

The choice of the most relevant animal model should be determined by the specific safety aspect to be evaluated. Where

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

Jika hanya hewan homolog yang digunakan,

possible, the intended cell-based product consisting of human cells should be used for proof-of-concept and safety studies. This would often necessitate use of immuno-compromised and/or immunosuppressed animals (genetically immuno-compromised and/or treated with immunosuppressants) in which, however, some aspects, such as persistence or functionality may not be optimally translated to predict *in vivo* behaviour of transplanted cells. Homologous animal models may often provide the most relevant system for proof-of-concept. However, uncertainty of the similarity between animal and human stem cells or factors involved in the differentiation process may limit the predictiveness of such a model. The data from such models should be carefully interpreted.

If only homologous animal models are used, the

perbedaan signifikan antara sel punca hewan dan manusia harus dipertimbangkan ketika menginterpretasikan hasil.

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

potential differences between human and animal stem cells should be understood and taken into consideration when interpreting the results.

Some safety concerns should be addressed with the human stem cell-based product. For the testing of the potential to form teratomas and/or tumours of a stem cell product, a genetically immunocompromised animal model, or a humanised animal model (e.g. animal model with a humanised immune system) are preferred. The use of immunosuppressant may influence tumour formation (inherent property of immunosuppressants), whereas in an immunocompetent animal model the host immune system may reject/kill the administered stem cell product thus causing a failure of engraftment of the product and leading to a (potentially) false negative outcome of the study.

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

b. Farmakologi Sekunder

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

c. Farmakologi Keamanan

Farmakologi keamanan harus dipertimbangkan kasus per kasus, tergantung pada karakteristik obat berbasis sel manusia. Berbagai sel mungkin mensekresikan senyawa

The selection of animal models and the duration of animal studies should be adequate for evaluation of long-term effects taking into account the persistence and functionality of the cells.

b. Secondary

Pharmacology

Potential undesirable physiological effects of human CBMP including their bioactive products should be investigated in an appropriate animal model. Cells may migrate from their intended location and, after a systemic administration, may home to other organs beside the intended location. Also, somatic cells may secrete additional biologically active molecules besides the protein of interest. Also, the protein(s) of interest can have additional targets beside the desired one.

c. Safety Pharmacology

Safety pharmacology should be considered on a case-by-case basis depending on the characteristics of the CBMP. Cells may secrete pharmacologically active

yang aktif secara farmakologi yang dapat mengakibatkan disfungsi sistem saraf pusat, jantung, pernapasan, ginjal atau saluran cerna. Selain itu, sel tersebut dengan sendirinya diperkirakan dapat menginduksi kejadian tersebut misalnya sel punca atau sel otot yang ditransplantasikan ke daerah infark jantung.

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

d. Kinetik, Migrasi dan Persistensi

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

substances resulting in CNS, cardiac, respiratory, renal or gastrointestinal dysfunctions. Alternatively, cells by themselves could be envisaged to induce such consequences for example stem cells or muscle cells transplanted to infarcted regions of the heart.

For further guidance, see Annex VIII regarding Non-clinical Documents of Criteria and Procedures of Drug Registration, when applicable.

d. Kinetics, migration and persistence

Conventional ADME studies are usually not relevant for human CBMP. However, studies should be carried out to demonstrate tissue distribution, viability, trafficking, growth, phenotype and any alteration of phenotype due to factors in the new environment.

berbagai faktor pada lingkungan baru.

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

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

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

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

Cells may migrate within the host, thus presenting clinical concerns regarding adverse reactions deriving from displaced, possibly differentiating cells. This should be evaluated in animals using appropriate methods for specific identification of the cells.

Regarding biodistribution, the use of small animals allows meticulous cell detection, which will be practically more difficult in larger animals.

For human CBMP producing systemically active biomolecules, the distribution, duration and amount of expression of these molecules and the survival and the functional stability of the cells at target sites should be studied.

Due to limitations with current methodologies, adequate information cannot be obtained concerning biodistribution from human studies. Therefore, nonclinical biodistribution studies of

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

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

Pembentukan jaringan ektopik adalah risiko potensial yang berhubungan dengan potensi diferensiasi dan

stem cells are considered highly important. The design of the biodistribution studies should take into account that the stem cell fate is a multi-step process (i.e. migration, *niche*, engraftment, differentiation and persistence). Suitable methods for tracking of stem cells should be applied where these methods are available, e.g. introducing marker genes or labelling of cells.

Differentiation and function of stem cells are dependent on and affected by the microenvironment (*niche*). In addition, biodistribution is highly dependent of the route of administration or the site of implantation. Many stem cell types have the propensity to home to the tissue of origin or to distant locations, e.g. recruitment of bone marrow-derived MSCs to the site of injury. MSCs have also been shown to locate to metastatic sites.

Ectopic tissue formation is a potential risk that is associated with the differentiation potential of a stem cell-based product as

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

e. Interaksi

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

2. Toksikologi

Kebutuhan untuk dilakukannya studi toksikologi tergantung pada produk. Jika studi konvensional tidak memungkinkan, diperlukan model pengujian lain atau tanpa

well as biodistribution. This risk will be potentially increased after systemic application of the cells, thereby allowing the distribution to distant sites. Besides ectopic tissue formation local non-physiological or toxic effects might be mediated by distributed cells. When ectopic tissues are formed, the type and incidence, anatomical location and origin should be considered.

e. Interactions

The interaction of the applied cells or surrounding tissue with the non-cellular structural components and other bioactive molecules as well as the integration of the CBMP with the surrounding tissue should be monitored.

2. Toxicology

The need for toxicological studies depends on the product. However, as conventional study designs may not be appropriate, the scientific justification for the

pengujian sepanjang didasarkan pada bukti ilmiah yang memadai.

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

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

Induksi respon imun terhadap sel itu sendiri dan/atau terhadap senyawa yang aktif secara farmakologi

models used, or the omission of studies, shall be provided.

Toxicity may evolve, for example, due to unknown cellular alterations developing during the manufacturing process such as altered excretion patterns and *in vivo* behaviour due to differentiation of the cells. Other potential factors that may induce toxicity include the allogeneic use of the product, the presence of components that are used in the manufacturing process or are part of a structural component, or proliferation of the applied cells in an unwanted quantity or in an unwanted location.

Conventional toxicology studies might nevertheless be required, for example for complex regimens where CBMP are combined with other medicinal products or treatments such as adjuvants/cytokines or irradiation, respectively. The need for drug interaction studies is dependent on the intended use and the type of the cell-based product and should be discussed.

The induction of an immune response against the cells themselves and/or towards cell-derived pharmacologically

dapat memengaruhi efikasi obat berbasis sel manusia. Oleh karena itu, imunogenisitas yang mungkin ditimbulkan oleh obat berbasis sel manusia harus diperhatikan. Pedoman mengenai imunogenisitas dari senyawa yang dieksresikan dapat dilihat pada ICH S6.

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

a. Studi Toksisitas Dosis Tunggal dan Berulang

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

Lama observasi dapat lebih panjang dibandingkan dengan studi dosis tunggal,

active substances might modulate the efficacy of the CBMP. Therefore, the possible immunogenicity of a CBMP should be considered. For guidance on immunogenicity of excreted substances see ICH S6 Guideline.

Auto-immunity should be considered when cells are used for immunotherapy purposes, e.g. cancer immunotherapeutic products.

a. Single and Repeated Dose Toxicity Studies

Toxicity studies should be performed in relevant animal models. If the human cells are not immediately rejected, the studies may be combined with safety pharmacology, local tolerance, or proof of concept and efficacy studies. Sufficiently characterized analogous animal-derived cells may be used for some allogeneic CBMP when not immediately rejected.

The duration of observations in such studies might be much longer than

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

b. Studi Toleransi Lokal

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

c. Studi Toksisitas Lain

Risiko terjadinya induksi tumorigenesis akibat transformasi neoplastik sel inang dan sel dari obat berbasis sel manusia harus diperhatikan secara kasus per kasus. Studi karsinogenesis

in standard single dose studies, since the cells are supposed to function for long times, or induce long term effects, which should be reflected in the design of these studies. The route and dosing regimen should reflect the intended clinical use. Repeated dose toxicity studies are only relevant if the clinical use includes multiple dosings.

b. Local Tolerance Studies

Local tolerance studies may be required in an appropriate species. Most often, local tolerance, tissue compatibility and tolerance to excreted substances can be evaluated in single or repeated dose toxicity studies.

c. Other Toxicity Studies

The risk of inducing tumorigenesis due to neoplastic transformation of host cells and cells from the CBMP should be considered, as appropriate, on a case-by-case basis. Conventional carcinogenicity studies may

konvensional mungkin tidak dapat diterapkan. Studi tumorigenesis sebaiknya dilakukan pada kultur sel secara rutin dengan batas tertentu atau melebihi batas tersebut. Jaringan yang mengandung sel yang diaplikasikan atau mengandung produk yang diekspresikan selama studi biodistribusi juga harus dianalisis.

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

Risiko pembentukan tumor pada sel punca pluripoten (misalnya iPSCs) dan sel punca somatik (misalnya MSCs, HSCs) berbeda. Pembentukan teratoma merupakan karakteristik intrinsik sel punca pluripoten (misalnya iPSCs) yang dapat mempengaruhi keamanan

not be feasible. Tumorigenesis studies should preferably be performed with cells that are at the limit of routine cell culturing or even beyond that limit. Tissues found to contain applied cells or expressed products during the biodistribution studies should also be analysed with special emphasis during tumorigenicity studies.

The risk of tumour formation may vary depending on the origin of cells, extent of manipulation and site/route of administration. The differentiation state, pluripotency or lineage commitment and culture conditions of the intended cells have important implications for identifying the potential risks (e.g. tumourigenic potential).

There is a clear difference regarding the inherent risk of tumour formation between pluripotent stem cells (i.e. iPSCs) and somatic stem cells (e.g. MSCs, HSCs). Teratoma formation is an intrinsic characteristic of pluripotent stem cells (i.e. iPSCs), which gives rise to safety concerns when

ketika terbentuk pada lokasi yang sensitif (misalnya sistem saraf pusat). Sel punca pluripoten yang tidak terdiferensiasi juga dapat menimbulkan teratokarsinoma yang ganas.

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

formed in anatomically sensitive sites (e.g. central nervous system). Undifferentiated pluripotent stem cells may also produce malignant teratocarcinomas.

As already outlined in the quality section, it is essential that stem cell preparations undergoing extensive *in vitro* manipulation, as well as those derived from iPSCs are evaluated for both their tumourigenicity and chromosomal stability before their initial clinical use. Selection of the most appropriate and sensitive model for conducting tumourigenicity studies should take into account the biological characteristics, conditions of *in vitro* manipulation, persistence of cells, route of administration and the intended clinical use of the stem cell-based product. Evaluation of tumourigenicity can be integrated in chronic disease/toxicity studies. Where residual pluripotent cells are to be administered to the patients, data

pembentukan tumor dan mencegah keganasan.

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

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

gathered at the nonclinical level should be integrated and a clinical strategy to minimise the risk of tumour development and avoid malignancy should be proposed.

Genotoxicity studies are not considered necessary for human CBMP, unless the nature of any expressed product indicates an interaction directly with DNA or other chromosomal material.

The need for reproductive studies is dependent on the CBMP and should be considered on a case-by-case basis.

D. PENGEMBANGAN KLINIK

1. Aspek umum

Secara umum, jika obat berbasis sel manusia memasuki fase pengembangan klinik, persyaratan yang diperlukan sama seperti obat yang lain. Rencana pengembangan klinik harus mencakup studi farmakokinetik, farmakodinamik, penetapan mekanisme kerja, penentuan dosis dan studi klinik secara acak yang sesuai dengan pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia.

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

D. CLINICAL DEVELOPMENT

1. General aspects

In general, when a CBMP enters the clinical development phase, the same requirements as for other medicinal products apply. The clinical development plan should include pharmacodynamic studies, pharmacokinetic studies, mechanism of action studies, dose finding studies and randomised clinical trials in accordance to the Guidance on Good Clinical Practices (GCP).

Due to specific biologic characteristics of CBMP, alternative approaches to Phase I to Phase III clinical trials might be required and acceptable for clinical development, if justified. The relevant non-clinical studies, previous clinical experience of the treated pathology, and initial clinical studies could be applied for demonstration of the “proof of principle” and the choice of clinically meaningful endpoints for safety and efficacy evaluation.

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

CBMP might require administration through specific surgical procedures, method of administration or the presence of concomitant treatments to obtain the intended therapeutic effect. The biological effects of CBMP are highly dependent on the *in vivo* environment, and may be influenced by the replacement process or the immune reaction either from the patient or from the cell-based product. These requirements coming from the clinical development should be taken into account for the final use of these products. Their standardisation and optimisation should be an integral part of the clinical development studies. The therapeutic procedure as a whole, including the method of administration and required concomitant medication, such as immunosuppressive regimens need to be investigated and described in the product information, notably in the Summary of Product Characteristics (SPC).

2. Farmakodinamik

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

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

2. Pharmacodynamics

Even if the mechanism of action is not understood in detail, the main effects of the CBMP should be known. When the purpose of the CBMP is to correct the function of deficient or destroyed cell/tissue, then functional tests should be implemented. If the intended use of the CBMP is to restore/replace cell/tissues, with an expected lifelong functionality, structural/histological assays may be potential pharmacodynamic markers. Suitable pharmacodynamic markers, such as defined by microscopic, histological, imaging techniques or enzymatic activities, could be used.

The selected biomarkers should permit delineation of the differentiation status of the stem cell-based product at time of patient administration as well as facilitate *in vivo* monitoring once administered.

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

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

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

3. Farmakokinetik

Studi ADME konvensional biasanya tidak relevan untuk obat berbasis sel manusia. Perlu dilakukan pengkajian terhadap persyaratan studi, terhadap viabilitas, proliferasi/ diferensiasi,

It should be noted that the follow-up of efficacy and safety is highly dependent on the mode of action related to the pharmacological, immunological and/or metabolic effect (Cell therapy medicinal product) on the one hand or regenerative, repair and/or replacement effect (Tissue engineered product) on the other hand.

In cases where suitable homologous animal models or other relevant non-clinical models are not available, additional clinical endpoints to address the effect of the altered microenvironment (e.g. by inflammation, ischemia) on the stem cell product may be needed.

When CBMP includes a non cellular component, the combination should be assessed clinically for compatibility, degradation rate and functionality.

3. Pharmacokinetics

Conventional ADME studies are usually not relevant for human CBMP. Study requirements, possible methodologies and their feasibility shall be discussed, attention being paid to

distribusi/ metodologi yang tepat dan kesesuaian, dengan juga memperhatikan pemantauan migrasi dan fungsi selama viabilitas yang diinginkan dari produk tersebut.

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

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

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

Untuk *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) berbasis sel punca, sangat

monitoring of viability, proliferation/ differentiation, body distribution / migration and functionality during the intended viability of the products.

If multiple (repeated) administrations of the CBMP are considered, the schedule should be discussed in view of the expected *in vivo* life span of the CBMP.

New non-invasive methods for biodistribution studies in humans is encouraged to develop and validate to follow the cells during the clinical studies. Possible markers / tracers should be evaluated and justified.

The presence of the administered stem cells in places other than those intended should be investigated. The effect of different administration procedures, doses/cell numbers should be addressed during the nonclinical phase and confirmed during the clinical studies.

For ATMPs based on stem cells, it is important to evaluate the time to achieve

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

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

4. Studi penentuan dosis

Pemilihan dosis harus berdasarkan hasil pengembangan mutu dan nonklinik suatu produk, serta harus dikaitkan dengan potensi produk. Walaupun dosis untuk produk berbasis sel dapat ditentukan oleh

the clinical outcome and where relevant the time to engraftment in order to correctly define the cell population required for such an *in vivo* effect.

A particular feature of stem cell-based medicinal products is that the number of cells may increase with time due to their renewal potential. Accordingly, there has been substantial theoretical concern that a very minor contamination, perhaps even few proliferating cells with deleterious properties, could possibly be clinically important and may need to be addressed in a non-clinical model through the use of immunosuppressed or constitutively immunodeficient animals and/or appropriate clinical follow-up.

4. Dose finding studies

The selection of the dose should be based on the findings obtained in the quality and the non-clinical development of the product and it should be linked with the potency of product. Even though the dosage for cell-

karakteristik individu dari pasien yang dituju (yaitu kerapatan massa sel per kilogram berat badan atau volume dari jaringan/permukaan yang hilang), dosis yang diuji pada studi konfirmasi harus didukung dengan bukti dari studi fase I/II.

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

based product might be determined by individual characteristics of the intended patients (i.e. cell mass density per body weight/ volume of missing tissue/ missing surface), the dose to be tested in the confirmatory trial should be supported by the evidence provided by the phase I/II studies.

Phase I/II studies should be designed to identify a Minimal Effective Dose, defined as the lowest dose to obtain the intended effect or an Optimal Effective Dose Range, defined as the largest dose range required to obtain the intended effect based on the clinical results for efficacy and tolerability. If possible, also the Safe Maximal Dose, defined as the maximal dose which could be administered on the basis of clinical safety studies without acceptable adverse effects, should be investigated.

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

5. Efikasi klinik

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

Where formal dose-finding is not feasible such as for indications requiring administration of the product in vulnerable sites (e.g. CNS, myocardium), it might be appropriate to begin an initial human clinical trial with a dose that could have a therapeutic effect as long as it is justified on the basis of available nonclinical evidence for safety.

5. Clinical efficacy

Clinical efficacy studies should be adequate to demonstrate efficacy in the target patient population using clinically meaningful endpoints, to demonstrate an appropriate dose-schedule that results in the optimal therapeutic effect, to evaluate the duration of therapeutic effect of the administered product and to allow a benefit – risk assessment taking into account the existing therapeutic alternatives for the target population. Confirmatory studies should be, as stated before, in accordance to the existing general guidelines and specific guidelines for the condition evaluated.

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

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

Penggunaan *surrogate endpoint* dimungkinkan mengingat variabel ini dapat juga mewakili efikasi obat berbasis sel manusia. Pada kondisi tertentu, parameter *endpoint* klinik yang diinginkan, seperti pencegahan arthrosis, dapat diobservasi melalui pemantauan jangka panjang. Pada kasus seperti ini, izin edar dapat diberikan

Deviations from these will need a justification. For example, the fact that the nature and the mechanism of action of the CBMP may be entirely novel does not mean necessarily that the therapeutic benefit should be measured by different endpoints from those recommended in the current disease-specific guidelines (e.g. medicines vs. cell implants for Parkinson's disease).

For new therapeutic applications of CBMP where limited guidance exists, consultation of regulatory authorities on the clinical development plan, including the confirmatory studies, is highly recommended.

The use of previously validated or generally accepted surrogate endpoints is possible provided that a correlation-between clinical meaningfully endpoints and efficacy can be established. Sometimes, the desired clinical endpoint, such as prevention of arthrosis, can be observed only after a long follow up. In such cases, the marketing authorisation can

berdasarkan evaluasi *surrogate markers*. Untuk produk yang efikasinya hanya dapat diperoleh dalam jangka panjang, maka diperlukan rencana pemantauan pasien jangka panjang. Dengan demikian, penggunaan parameter *endpoint* klinik yang baru maupun yang lain dapat diterima dengan pertimbangan tertentu.

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

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

Perlu tidaknya pemantauan keamanan setelah izin edar diterbitkan harus diidentifikasi saat

be based on surrogate markers. If the efficacy is dependent on the long-term persistence of the product, a long-term follow up plan of the patients should be provided. Thus, the use of novel meaningful endpoints, clinical or other, is acceptable if justified.

If pivotal clinical studies differ significantly from studies conducted for other medicinal products in the same indication, the Applicant is advised to discuss the design and end points of the studies with the authorities in order to optimise the remaining development of the stem cell-based medicinal product in view of an application for marketing authorisation (MA).

Permission is only given for indications that have been clinically tested with adequate sample sizes and results that indicate safety.

The need for and duration of Post-Authorisation long term efficacy follow-up should be identified during

studi klinik, dengan juga memperhatikan hasil uji nonklinik.

6. Keamanan klinik

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

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

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

Perhatian khusus harus ditujukan pada berbagai proses biologis termasuk

the clinical studies, also taking into consideration results from non-clinical studies.

6. Clinical safety

The safety database should be able to detect common adverse events. The size of the database might be decided also in the light of previous clinical experience with similar products.

The risk of the therapeutic procedure as a whole, e.g. the required surgical procedures to administer the CBMP or the use of immunosuppressive therapy, shall be evaluated and used to justify the clinical studies and the choice of the target patient population.

All safety issues arising from the preclinical development should be addressed, especially in the absence of an animal model of the treated disease or in the presence of physiologic differences limiting the predictive value of homologous animal model.

Particular attention should be paid to those biological processes

respon imun, infeksi, transformasi keganasan dan terapi lain yang diberikan bersamaan selama fase pengembangan produk dan fase pasca pemasaran.

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

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

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

including immune response, infections, malignant transformation and concomitant treatment during development and post-marketing phase of cell-based medicinal products.

For products with expected long term viability, patient follow-up is required in order to confirm long term efficacy and safety issue related to the product.

Clinical safety studies on repeated administrations should be performed as required by the risk analysis. The definition of Maximal Safe Dose should take into account also the possibility of repeated administration.

Another safety concern is that the self-renewal characteristics of these (iPSCs) cells makes it probable that some cells with sufficient plasticity persist in any stem-cell-derived product, no matter how efficient the process used to induce them to differentiate into a cell population with the desired characteristics or the effectiveness of the method

sedemikian efisien, kemungkinan tersisanya sel iPSC tersebut masih tetap ada.

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

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

used to remove undesired cells from the final product.

The number of stem cells circulating in the patient can be much higher than physiological levels and this may pose a safety concern as their distribution in the body could be abnormal. The timing of the administration in case of i.v. injection should be guided by the nonclinical biodistribution results and optimised in order to minimize the presence of the product in non target tissues/ organs.

Caution is needed with stem cell products that have been developed solely using non-clinical homologous models and where all cellular and molecular interactions are found to be functional based on a homologous setting. In first-in-man studies, specific safety end points may need to be defined based on theoretical considerations and in order to detect early any toxicity arising from potential contaminants in the final product.

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

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

The safety follow-up can be combined with a parallel efficacy follow-up. Suitable surrogate end points may need to be validated since the clinical safety and efficacy may be apparent only after several years.

Permission is only given for indications that have been clinically tested with adequate sample sizes and results that indicate safety.

E. FARMAKOVIGILANS DAN RENCANA MANAJEMEN RISIKO

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

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

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

E. PHARMACOVIGILANCE AND RISK MANAGEMENT PLAN

The routine pharmacovigilance and traceability of the product should be described in the Risk Management Plan (RMP). CBMP may need special long-term studies to monitor specific safety issues, including loss of efficacy.

The long-term safety issues, such as infections, immunogenicity/ immunosuppression and malignant transformation as well as the *in vivo* durability of the associated medical device/ biomaterial component should be addressed in the RMP. Special pharmacoepidemiological studies may be needed. The specific requirements are linked to the biologic characteristics of the cell-based product. Traceability in the donor-product-recipient axis, or of the product-recipient for autologous products, is required in all circumstances as described in applicable regulations.

Safety monitoring of Human cell-based Medicinal products is carried out based on regulations and guideline related to pharmacovigilance.

BAB III PENUTUP

Maraknya penelitian dan pengembangan obat berbasis sel manusia mendorong Badan POM untuk melakukan pengawasan obat berbasis sel manusia sebelum beredar dalam rangka menjamin mutu, khasiat, dan keamanan. Di samping itu, Badan POM juga mendukung hilirisasi penelitian dan pengembangan obat berbasis sel manusia sebagai upaya untuk mempercepat pengembangan industri farmasi di Indonesia. Oleh karena itu, Pedoman Penilaian Obat Berbasis Sel Manusia ini disusun untuk menjadi panduan bagi evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian, pendaftar dalam memenuhi persyaratan pendaftaran, dan organisasi Riset dalam melakukan pengembangan obat berbasis sel manusia.

Penelitian dan pengembangan obat berbasis sel manusia akan terus berkembang, oleh karenanya, pedoman ini akan dikaji secara berkala menyesuaikan dengan perkembangan ilmu

CHAPTER III CLOSURE

The increasing number of research and development of human CBMP encourages the Indonesian FDA to oversee the prior its use in order to ensure its quality, efficacy, and safety. In addition, the Indonesian FDA is committed to support the downstream of research and development of human CBMP in order to accelerating the development of the pharmaceutical industry in Indonesia. Therefore, this Guideline on Evaluation of Human Cell-Based Medicinal Products is prepared to provide guidance for evaluators in conducting evaluations and/or assessment, applicants in fulfilling registration requirements, and research organizations in developing human cell-based medicinal products.

Considering that the research and development of human CBMP will be continuously improved, this guideline will be reviewed periodically to be in line with the current development of

pengetahuan dan teknologi di
masa mendatang.

science and technology in the
future.

KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN,
CHAIRPERSON OF THE
INDONESIAN FOOD AND
DRUG AUTHORITY

ttd

PENNY K. LUKITO

GLOSARIUM

Dalam Pedoman ini digunakan definisi berikut; dalam konteks lain terminologi ini dapat mempunyai arti yang berbeda.

1. *Adherence to plastic* adalah kemampuan suatu sel punca untuk melekat dan tumbuh pada *plastic*.
2. *Agens Adventitious* adalah mikroorganisme yang mengontaminasi sel kultur atau sumber bahan, termasuk bakteri, jamur, mycoplasma/ spiroplasma, mycobacteria, rickettsia, protozoa, parasit, agen *transmissible spongiform encephalopathy* (TSE) dan virus yang tidak diharapkan terpapar pada proses pembuatan produk biologi. Sumber kontaminasi dapat berasal dari peninggalan sel lestari atau bahan baku yang digunakan dalam media kultur untuk propagasi sel (dalam bank, produksi atau peninggalan), lingkungan, personil, peralatan atau tempat lainnya.
3. Analisis Risiko adalah suatu metode untuk menilai dan mengarakterisasi

GLOSSARY

For the purpose of the Guidelines, the following definitions are used. They may have different meanings in other contexts.

1. *Adherence to plastic* is the ability of stem cell to adhere and growth on plastic.
2. *Adventitious agents* is microorganisms that contaminate cell culture or source of material, including bacteria, fungi, mycoplasma/ spiroplasma, mycobacteria, rickettsia, protozoa, parasites, transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and viral that can be exposed during manufacturing products. The source of contamination can be obtained from the cell line or raw materials used in culture media for cell propagation (in cell banks, production or residue), the environment, personnel, equipment or other premises.
3. Risk analysis is a methods to evaluate and characterize functional critical parameters of equipment or

parameter kritis fungsi dari suatu peralatan atau proses atau suatu estimasi risiko yang berhubungan dengan bahaya yang sudah diidentifikasi.

4. Bahan adalah istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan aktif obat dan excipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).
5. Bahan Awal adalah semua bahan, baik yang berkhasiat atau tidak berkhasiat, yang berubah atau tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan obat walaupun tidak semua bahan tersebut akan tertinggal di dalam produk ruahan.
6. Bahan Pengemas adalah 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

process or estimated risk associated with identified hazard.

4. Material is general a general term used to denote starting materials (active ingredients of drugs and excipients), reagents, solvents, process aids, intermediate products, packaging materials and labeling materials (labels).
5. Starting Material is all ingredients, whether efficacious or non-efficacious, which are altered or not, used in the manufacturing of medicinal products even though not all of these ingredients will be left in bulk.
6. Packaging material is any material, including printed material, used in the packaging process, but does not include external packaging used for transportation or shipping. The packaging material is categorized as primary or secondary depending on the purpose of use whether in direct contact with the product or not.

bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

7. Bank sel adalah sekumpulan wadah yang layak yang terdiri dari komposisi yang merata dan disimpan dalam kondisi yang ditetapkan. Setiap wadah mewakili *aliquot* dari *pool* tunggal sel.
 8. Bank sel induk (BSI) adalah *aliquot* dari *pool* tunggal sel yang umumnya telah disiapkan dari klon sel yang dipilih dalam kondisi yang ditentukan, dibagi ke beberapa wadah dan disimpan di bawah kondisi yang telah ditetapkan. BSI digunakan untuk menurunkan semua bank sel kerja.
 9. Bank sel kerja (BSK) adalah *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.
 10. *Cryptic* adalah bentuk misterius atau tidak diketahui.
 11. *Cryoconservation* adalah
 - a. pengumpulan dan pembekuan semen,
7. Cell Bank is a set of containers consisting of an even composition and stored under specified conditions. Each container represents an aliquot from a single pool of cells.
 8. Master cell bank is aliquot from single pool cell which have generally been prepared from selected cell clones under specified conditions, divided into several containers, and stored under predetermined conditions. Master cell bank is used to prepare all working cell bank.
 9. Working cell bank is homogeneous pool of microorganisms or cells, which evenly distributed to a number of containers originating from master bank cell which are stored in a such ways to ensure stability and for use in production.
 10. *Cryptic* is mysterious or obscure form.
 11. *Cryoconservation* is
 - a. the collection and deep-freezing of semen, ova,

ovum, embrio atau jaringan untuk digunakan di waktu mendatang dalam pembiakkan atau regenerasi hewan.

- b. suatu proses dimana organel, sel, jaringan, matriks ekstraseluler, organ, atau material biologis lainnya yang rentan terhadap kerusakan dipertahankan dengan cara mendinginkan pada temperatur yang sangat rendah (biasanya -80°C menggunakan padatan karbon dioksida atau -196°C menggunakan nitrogen cair).

12. *Cytometric immunofluorescent* adalah pengukuran karakteristik sel (ukuran, jumlah, morfologi, siklus sel, dll) dengan menggunakan immunofluorosensi.
13. Diluluskan atau Disetujui adalah status bahan atau produk yang diizinkan untuk digunakan pada pengolahan, pengemasan atau distribusi.
14. Donor adalah seseorang dengan kesehatan normal dan riwayat medis baik

embryos or tissues for potential future use in breeding or regenerating animals.

- b. a process where organelles, cells, tissues, extracellular matrix, organs, or any other biological constructs susceptible to damage caused by unregulated chemical kinetics are preserved by cooling to very low temperatures (typically -80°C using solid carbon dioxide or -196°C using liquid nitrogen)

12. *Cytometric immunofluorescent* is measurement of cell characteristic (size, number, morphology, cell cycle, etc.) using immunofluorescence.
13. Passed or Approved is status of material or products allowed to use during manufacturing, packaging, or distribution.
14. Donor is someone with normal health and medical history who voluntarily

- yang dengan sukarela memberikan darah atau plasma untuk tujuan terapi.
15. Efektor adalah organ tubuh (seperti kelenjar atau otot) yang menjadi aktif sebagai respons terhadap stimulasi.
16. *In vivo* adalah prosedur yang dilakukan di dalam organisme hidup.
17. *Knock-out* adalah hewan model yang satu atau lebih gen yang menjadi objek penelitian diganggu atau dinaktivasi.
18. Kontaminasi adalah pencemaran suatu bahan atau produk.
19. Kultur sel adalah hasil pertumbuhan sel in-vitro yang diisolasi dari mikroba multisel.
20. *Leachable* adalah komponen yang terlarut ke dalam formulasi produk dari wadah atau kemasan sebagai hasil dari kontak langsung.
21. *Lineage commitment* adalah kemampuan sel punca untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel sesuai galurnya (lineage). Misal, sel darah merupakan galur sel punca hematopoietik, sedangkan sel punca gives blood or plasma for therapeutic purposes.
15. Effector is a bodily organ (such as a gland or muscle) that becomes active in response to stimulation.
16. *In vivo* is procedure performed in living organism.
17. Knock-out is an animal model in which, by means of gene targeting, one or more genes of interest are disrupted or inactivated.
18. Contamination is pollution of a material of product.
19. Cell culture is the results of in vitro cell growth isolated from multicellular microbes.
20. Leachable is compounds that leach into the drug product formulation from the container closure as a result of direct contact with the formulation.
21. Lineage commitment is the ability of stem cell to differentiate into specified cell according to their lineage. For example, the lineage of hematopoietic stem cell are blood cells, whereas the lineage of

mesenkimal memiliki *lineage commitment* untuk menjadi sel-sel jaringan ikat (yaitu: sel tulang, sel tulang rawan, sel lemak).

22. Lingkungan mikro (*niche*) molekul dan komponen seperti nutrisi dan faktor pertumbuhan dalam cairan yang mengelilingi sel pada suatu organisme yang berperan penting dalam penentuan karakteristik sel.

23. Lot adalah bagian tertentu dari suatu batch yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

24. Manipulasi minimum:
a. Untuk jaringan struktural, pemrosesan yang tidak mengubah karakteristik asli dari jaringan terkait dengan utilitas jaringan untuk

mesenchymal stem cells are the cells for connective tissue (i.e. bone cells, cartilage cells, and fat cells).

22. Micro environment (*niche*) is the molecules and compounds such as nutrients and growth factors in the fluid surrounding a cell in an organism which play an important role in determining the characteristics of the cell.

23. Lot is a certain part of a batch which has the same characteristic and quality within a specified limit. If a product is produced in a continuous process, lot means a certain part that is produced in a unit of time or a unit of quantity in such a way as to guarantee that this part has homogenous characteristics and quality within the predetermined limits.

24. Minimum manipulation:
a. For structural tissue, processing that does not alter the original relevant characteristics of the tissue relating to the tissue's utility for

- rekonstruksi, perbaikan, atau penggantian;
- b. Untuk sel atau jaringan nonstruktural, pemrosesan yang tidak mengubah karakteristik biologis dari sel atau jaringan.
25. Manipulasi lebih dari minimum: pemrosesan yang mengganggu karakteristik biologis (dan juga berpotensi mempengaruhi fungsi atau integritas) sel atau jaringan, atau ketika informasi yang memadai tidak tersedia untuk menentukan apakah pemrosesan akan mempengaruhi karakteristik biologis dari sel atau jaringan, misal perbanyakan sel, enkapsulasi, aktivasi atau modifikasi genetik.
26. Memperbarui diri adalah kemampuan sel punca untuk mereplikasi dirinya sendiri dalam bentuk tidak terdiferensiasi.
27. *Microarray* adalah alat laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi ekspresi dari ribuan gen pada waktu yang bersamaan
- reconstruction, repair, or replacement;
- b. For cells or nonstructural tissues, processing that does not alter the relevant biological characteristics of cells or tissues.
25. More-than-minimal manipulation: the processing alters the biological characteristics (and thus potentially the function or integrity) of the cells or tissue, or when adequate information does not exist to determine whether the processing will alter the biological characteristics of the cell or tissue, i.e. cell expansion, encapsulation, activation, or genetic modification.
26. Self-renewing is stem cell capability to replicate and generate itself in undifferentiated state.
27. *Microarray* is a laboratory tool used to detect the expression of thousands of genes at the same time.

28. Model ektopik adalah
- a. model hewan di mana osifikasi jaringan diluar tempat jaringan asalnya
model hewan dimana situs transplantasi berbeda dari asal sel yang dikultur.
29. Model hewan heterolog adalah model hewan dimana sel manusia digunakan pada model hewan untuk pengujian secara langsung produk obat berbasis sel manusia.
30. Model hewan homolog adalah model hewan dimana sel hewan digunakan pada model hewan dengan spesies yang sama untuk menstimulasi produk obat berbasis sel manusia.
31. Multipotensi adalah kemampuan untuk berkembang menjadi lebih dari satu jenis sel tubuh, tetapi *lineage-commited*.
32. Mutu adalah totalitas karakteristik suatu entitas yang menyatakan kemampuannya memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan dibutuhkan. Kinerja yang handal dan konsisten dari suatu produk atau layanan
28. Ectopic model is
- a. Animal model refers to the ossification of tissues outside their usual origins
 - b. Animal model where transplanted site is different from the origin of the cultured cells/
29. Heterologous animal model is an animal model whereby human cells are used in an animal model to test directly the human cell-based medicinal product.
30. Homologous animal model is an animal model whereby animal cells are used in the same animal species to simulate the human cell-based medicinal product.
31. Multipotent is having the ability to develop into more than one cell type of the body, but being lineage-committed.
32. Quality is total characteristics of an entity which states its capability to meet the predetermined and needed requirement. Reliable and consistent performance of a product or service according to established standards or

- sesuai standar yang ditetapkan atau derajat rangkaian sifat yang melekat pada produk, sistem atau proses yang memenuhi persyaratan.
33. Nomor Bets/Nomor Lot adalah 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.
34. Obat adalah semua sediaan untuk penggunaan manusia dengan tujuan memulihkan atau mengetahui kondisi fisiologis atau patologis untuk kebaikan pengguna sediaan.
35. Pelulusan Produk adalah proses yang memungkinkan suatu produk dikeluarkan dari status karantina dengan menggunakan sistem dan prosedur untuk menjamin produk jadi tersebut memenuhi spesifikasi pelulusannya.
- degrees of the set of properties inherent to products, systems or processes that meet the requirements.
33. Batch number/Lot number is designation consisting of numbers or letters or a combination of both, which are the identification of a batch, allows a complete tracking of batch history, including all stages of production, control and distribution.
34. Drug is all preparations for human use for the purpose of recovering or understanding physiological or pathological conditions for the good of the patient.
35. Release of product is a process that allows a product to be excluded from quarantine status by using systems and procedures to ensure the finished product meets its release specifications.

36. Pencemaran adalah kemasukan cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau terhadap bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.
37. Pengawasan Mutu adalah semua upaya pengawasan yang dilakukan selama pembuatan produk dan dirancang untuk menjamin agar produk senantiasa memenuhi spesifikasi, identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lain yang telah ditetapkan.
38. Pengawasan Selama-Proses adalah pemeriksaan dan pengujian yang ditetapkan dan dilaksanakan selama proses pembuatan produk, termasuk pemeriksaan dan pengujian terhadap lingkungan dan peralatan.
39. Pengemasan adalah bagian siklus produksi yang dilakukan terhadap produk ruahan untuk menghasilkan produk jadi.
36. Pollution is the introduction of unwanted chemical or microbiological contaminants, or foreign objects to or against starting materials or intermediate products or finished products during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transportation.
37. Quality control is all all supervision efforts carried out during the manufacture process of product and designed to ensure that the product always meets the specifications, identity, strength, purity and other characteristics that have been determined.
38. In process-control is established checking and testing performed during manufacturing process of product, including examinations and tests of the environment and equipment.
39. Packaging is part of production cysle which performed in bulk to produce finished product.

40. *Pivotal* adalah utama atau penting.
 41. Pluripotensi adalah kemampuan untuk berkembang menjadi hampir seluruh variasi tipe sel tubuh, misal sel yang berasal dari ketiga lapisan germinal.
 42. Produk Jadi adalah produk (Obat) yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan.
 43. *Prolonged cell expansion* adalah sel kultur yang mengalami banyak pasase.
 44. *Proof of concept* adalah pengujian yang bertujuan untuk memverifikasi bahwa konsep atau teori tertentu memiliki potensi untuk diaplikasikan.
 45. *Proof of principle* adalah tahapan awal dari pengembangan obat klinis ketika suatu senyawa telah menunjukkan potensi pada hewan model dan pada uji keamanan awal.
 46. *Quiescent* adalah keadaan atau periode inaktivasi atau dormansi
 47. Sel *Feeder* adalah sel yang digunakan dalam co-kultur untuk menjaga sel punca pluripoten. Untuk kultur sel punca dari embrio
40. Pivotal is vital or critical importance.
 41. Pluripotent is having the ability to give rise to nearly all of the various cell types of the body, i.e. cells derived from any of the three germ layers.
 42. Finished Product is products (drugs) that have been made through the entire manufacturing process.
 43. Prolonged cell expansion is culture cell that has many passages.
 44. Proof of concept is a demonstration in principle with the aim of verifying that some concept or theory has practical potential.
 45. Proof of principle is an early stage of clinical drug development when a compound has shown potential in animal models and early safety testing.
 46. Quiescent in a state or period of inactivity or dormancy.
 47. Feeder cell is cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For stem cell cultures from human embryos, feeder

manusia, lapisan feeder bersifat khas termasuk *mouse embrio fibroblast* (MEFs) atau *fibroblast* embrio manusia yang telah diberi perlakuan untuk mencegah pembelahan.

48. Sel progenitor adalah sel yang tidak terdiferensiasi, bersifat *lineage-commited* yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu. Perbedaan terpenting antara sel punca dan sel progenitor adalah sel punca dapat bereplikasi dalam jumlah yang tidak terbatas, sementara sel progenitor hanya dapat membelah beberapa kali saja.
49. Sel Punca autologus dan/atau Sel autologus merupakan Sel Punca dan/atau Sel yang diproses dari Sel Punca dan/atau Sel diri Pasien sendiri dan hanya dipergunakan untuk diri Pasien sendiri.
50. Sel Punca alogenik dan/atau Sel allogenic adalah sel punca dan/atau sel yang diberikan kepada satu atau beberapa Pasien dengan kriteria tertentu.
51. Sel punca embrionik adalah sel primitif (tidak terdiferensiasi) yang

layers are specific including mouse embryo fibroblasts (MEFs) or human embryo fibroblasts that have been treated to prevent division.

48. Progenitor cell is undifferentiated, lineage-committed cells that have a capacity to differentiate into a specific type of cell. The most important difference between stem cells and progenitor cells is that stem cells can replicate indefinitely, whereas progenitor cells can only divide a limited number of times.
49. Autologous stem cell and/or autologous cell is stem cell and/or cell which are processed from a patient stem cells and/or cells and can only be used for the patient himself.
50. Allogenic stem cell and/or allogenic cell are stem cells and/or cells given to one or several patients with certain criteria.
51. Embryonic stem cells is primitive (undifferentiated) cells derived from a 5-day

berasal dari hari ke-5 preimplantasi embrio yang dapat membelah diri tanpa berdiferensiasi selama periode kultur yang berkepanjangan, dan diketahui dapat berkembang menjadi sel dan jaringan dari ketiga lapisan utama germinal.

52. Sel punca hematopoetik adalah sel punca yang dapat berkembang menjadi sel darah merah dan putih serta platelet.
53. Sel punca mesenkimal/stroma adalah sel punca multipotensi non hematopoetik yang ditemukan pada berbagai jaringan seperti stroma sumsum tulang, darah tali pusat, dan jaringan adiposa, dapat menghasilkan turunan mesenkimal, terutama turunan osteogenik, kondrogenik, dan adipogenik.
54. Sel punca somatik (dewasa) adalah sel yang tidak terdiferensiasi yang ditemukan dalam banyak organ dan jaringan yang terdiferensiasi dengan kemampuan pembaruan
- preimplantation embryo that are capable of dividing without differentiating for a prolonged period in culture, and are known to develop into cells and tissues of the three primary germ layers.
52. Haematopoietic stem cell is a stem cell that gives rise to all red and white blood cells and platelets.
53. Mesenchymal stromal/stem cells is multipotent non-haematopoietic stem cells found in a variety of tissues such as bone marrow stroma, umbilical cord blood and adipose tissue, capable of producing mesenchymal lineages, mainly osteogenic, chondrogenic and adipogenic lineages.
54. Somatic (adult) stem cells is undifferentiated cells found in many organs and differentiated tissues with a limited capacity for both self renewal and differentiation.

dan diferensiasi sel yang terbatas.

55. Sistem Bank Sel adalah sistem di mana betas berurutan dari suatu produk dibuat dengan proses pembiakan sel yang berasal dari satu bank sel induk yang memiliki identitas lengkap serta bebas cemaran. Sejumlah wadah dari bank sel induk digunakan untuk mendapatkan sebuah bank sel kerja. Sistem bank sel divalidasi tingkat pasasnya atau jumlah penggandaan populasinya di luar jumlah yang diperoleh selama produksi rutin.
56. *Scaffold* (perancah) adalah struktur pendukung pertumbuhan sel yang tersusun dari bahan-bahan biokompatibel. *Scaffold* didisain khusus untuk menjadi matriks padatan pendukung untuk penempelan sel dalam rekayasa jaringan.
57. *Species-specific mismatches* adalah ketidakcocokan yang diakibatkan oleh kespesifikan setiap spesies
58. *Surrogate marker* adalah
55. Bank cell system is a system in which sequential batches of a product are made by a cell culture process originating from a master stem cell bank that has a complete identity and is free of contamination. A number of containers from a master stem cell bank are used to get working cell bank. The cell bank system is validated for its passages or population outside the amount obtained during routine production.
56. Scaffold is cell growth support structures composed of biocompatible materials. They are specially designed solid support matrices for cell attachment in tissue engineering and guided tissue regeneration uses.
57. Species-specific mismatches is incompatibility caused by the specificity of each species
58. Surrogate marker is

- a. indikator atau penanda yang digunakan sebagai pengganti dari penanda lain untuk menunjukkan bahwa suatu pengobatan bekerja. Indikator ini digunakan karena hasilnya dapat diukur lebih cepat sehingga dapat memungkinkan persetujuan obat baru lebih cepat.
- b. pengukuran laboratorium atau tanda fisik yang digunakan dalam uji terapeutik sebagai substitusi dari pengamatan klinis akhir, yang merupakan pengukuran langsung terhadap apa yang dirasakan pasien, fungsi, atau kemampuan bertahan dan diharapkan untuk memprediksi efek terapi.
59. Teratoma adalah tumor jinak yang terdiri dari tipe sel yang berasal dari ketiga lapisan germinal embrionik.
60. *Transmissible Spongiform Encephalopathies* (TSE) adalah penyakit yang
- a. an indicator or sign used in place of another to tell if a treatment works. They may be used instead of stronger indicators, such as longer survival or improved quality of life, because the results of the trial can be measured sooner
- b. a laboratory measurement or physical sign that is used in therapeutic trials as a substitute for a clinically meaningful endpoint that is a direct measure of how a patient feels, functions, or survives and is expected to predict the effect of the therapy.
59. Teratoma is a benign tumour consisting of cell types derived from all three embryonic germ layers.
60. *Transmissible Spongiform Encephalopathies* (TSE) is prion diseases, are a group of rare degenerative brain

dikenal dengan penyakit prion, sekelompok penyakit degeneratif langka yang menyerang otak dan dikarakterisasi dengan terbentuknya lubang-lubang kecil di otak sehingga terlihat seperti spons.

61. Validasi adalah suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan.

disorders characterized by tiny holes that give the brain a "spongy" appearance.

61. Validation is proof of action which performed in appropriate way to ensure that material, process, procedure, activity, system, equipment or mechanism used in the production and control will always achieve the intended results.


DAFTAR RUJUKAN/REFERENCES

- 1) BPOM RI. 2018. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik. Lembaran Negara RI Tahun 2018 No.1600. Jakarta: Sekretariat Negara.
- 2) Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture. 2012. Cryoconservation of Animal Genetic resources. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- 3) European Community. 2011. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 4) European Medicines Agency. 2008. Guideline on human cell-based medicinal products. United Kingdom: European Medicines Agency.
- 5) European Medicines Agency. 2011. Reflection paper on stem cell-based medicinal products. United Kingdom: European Medicines Agency.
- 6) Ferraro, F & Celso, C.L. 2014. Adult Stem Cells and Their Niches. *Adv Exp Med Biol.* 2010: 695, 155-168. doi: 10.1007/978-1-4419-7037-4_11
- 7) Food and Drug Administration. 1998. Guidance for Industry Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. USA: Center for Biologics Evaluation and Research FDA.
- 8) Genoway. (n.d.). November, 2019. <https://www.genoway.com/services/customized-mouse/knockout-models/overview.htm>
- 9) Jung, J. 2014. Human Tumor Xenograft Models for Preclinical Assessment of Anticancer Drug Development. *Toxicol Res.* 2014: 30(1), 1-5. doi: 10.5487/TR.2014.30.1.001.
- 10) Katz, R. 2004. Biomarkers and Surrogate Markers: an FDA Perspective. *NeuroRx.* 2004: 1(2), 189-195. doi: 10.1602/neurorx.1.2.189.
- 11) Lewis, D.B., 2011. Current FDA Perspective on Leachable Impurities in Parenteral and Ophthalmic Drug Products. Washington DC: AAPS Workshop on Pharmaceutical Stability – Scientific and Regulatory Considerations for Global Drug Development and Commercialization

- 12) National Cancer Institute. (n.d.). November, 2019. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/surrogate-endpoint>
- 13) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (n.d.). November, 2019. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Transmissible-Spongiform-Encephalopathies-Information-Page>
- 14) NCK Pharma Solution. (n.d.). November, 2019. <https://nckpharma.com/what-is-difference-between-proof-of-concept-poc-proof-of-principle-studies-pop-in-drug-discovery/>
- 15) Pegg, D.E., 2007. Principles of Cryopreservation. *Methods Mol Biol.* 2007; 368, 39-57. doi: 10.1007/978-1-59745-362-2_3.
- 16) Reference. MD. (n.d.). November, 2019. <http://www.reference.md/files/D054/mD054457.html>
- 17) Scitable. (n.d.). November, 2019. <https://www.nature.com/scitable/definition/microarray-202/>
- 18) Scott, M.A., et al. 2012. Brief Review of Models of Ectopic Bone Formation. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(5), 655 - 667. doi: 10.1089/scd.2011.0517.




BPOM RI
Jl. Percetakan Negara 23
Jakarta Pusat 10560

 021 4244691

 halobpom@pom.go.id

 www.pom.go.id

 [@bpom_ri](https://twitter.com/bpom_ri)

 Badan Pengawas Obat dan
Makanan

ISBN 978-602-415-036-5

