

Masukan kami terima paling lambat tanggal

12 Desember 2025 melalui:

email: standardisasiobat@pom.go.id

cc: subditskko@gmail.com

Dengan mengunduh format masukan yang dapat diunduh pada:

<https://bit.ly/formatmasukankonblikbiosimilar>

KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

NOMOR ... TAHUN ...

TENTANG

PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa kriteria dan tata laksana registrasi obat, termasuk produk biosimilar telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan **Nomor ... Tahun ...** tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

b. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran produk biosimilar yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu dalam pelaksanaan registrasi, diperlukan penilaian produk biosimilar secara lebih spesifik;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Produk Biosimilar;

Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor ... Tahun ... tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun ... Nomor ...);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR.
- Kesatu : Menetapkan Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.
- Kedua : Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana dimaksud dalam diktum Kesatu terdiri atas:
- Pedoman Umum Penilaian Produk Biosimilar; dan
 - Pedoman Penilaian Khusus Antibodi Monoklonal sebagai Produk Biosimilar.
- Ketiga : Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana dimaksud dalam diktum kesatu digunakan sebagai acuan bagi:
- Evaluator Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melakukan penilaian terhadap dokumen registrasi produk biosimilar sebelum beredar; dan
 - Pelaku Usaha dalam mengembangkan produk biosimilar dan memenuhi persyaratan registrasi produk biosimilar.
- Keempat : Pedoman Penilaian Produk Biosimilar sebagaimana dimaksud dalam diktum Kesatu, dikecualikan untuk:
- vaksin;
 - produk yang berasal dari darah/plasma;
 - produk darah rekombinan;
 - produk terapi gen; dan
 - sel punca.
- Kelima : Dalam hal standar dan/atau persyaratan penilaian produk biosimilar belum ditetapkan dalam pedoman sebagaimana dimaksud dalam diktum Kesatu, Evaluator dan Pelaku Usaha dapat mengacu pada standar dan/atau persyaratan penilaian produk biosimilar yang berlaku secara internasional.
- Kesembilan : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN I
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR TAHUN
TENTANG
PEDOMAN UMUM PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

PEDOMAN UMUM PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

EXECUTIVE SUMMARY

Perkembangan pesat produk biosimilar menyusul berakhirnya masa paten produk originator memerlukan kerangka regulatori yang kokoh dalam memfasilitasi akses global terhadap terapi biologi dengan harga lebih terjangkau namun tetap memperhatikan aspek keamanan, efikasi, dan mutu. Di sisi lain, penilaian produk biosimilar tidak sama dengan penilaian obat generik karena kompleksitas molekuler protein biologis yang lebih tinggi. Oleh karena itu, pedoman ini disusun untuk memberikan panduan penilaian produk biosimilar yang berbasis prinsip ilmiah dan selaras dengan standar dan ketentuan internasional.

Sebelumnya Badan POM telah memiliki pedoman penilaian produk biosimilar yaitu Peraturan Kepala Badan POM No. 17 tahun 2015 yang diterbitkan pada tahun 2015. Pedoman penilaian produk biosimilar tersebut mengacu pada WHO TRS 977 Annex 2 tahun 2009 tentang *WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*. Tahun 2022, WHO mengeluarkan revisi dari WHO TRS 977 Annex 2, dimana perubahannya mencakup:

- a. pembaruan pada bagian Pendahuluan untuk mencerminkan pembahasan pada proses revisi.
- b. perluasan cakupan/ruang lingkup dokumen untuk mencakup evaluasi produk biologi selain bioterapeutik, dan perubahan penggunaan istilah menjadi “biosimilar” daripada “similar biotherapeutic product”.
- c. penggunaan istilah “produk pembanding (*reference product/RP*)” daripada “produk bioterapeutik pembanding (*reference biotherapeutic product/RBP*)” dan pembaruan pertimbangan terkait penggunaan RP non-lokal;
- d. merevisi secara ekstensif bagian-bagian terkait evaluasi mutu, nonklinik dan klinik agar lebih konsisten dengan praktik terkini dan pedoman lainnya, serta lebih memberikan kejelasan dan fleksibilitas terkait topik-topik spesifik yang dibahas antara lain:
 1. penggunaan standar internasional dan reagen pembanding WHO;
 2. pertimbangan analitik pada evaluasi mutu
 3. pertimbangan dalam penetapan rentang similaritas untuk perbandingan mutu, dan dalam penentuan similaritas.
 4. pedoman baru tentang penentuan kebutuhan studi *invivo* pada hewan dan penerapan prinsip 3R (“Replace, Reduce, Refine”) untuk meminimalkan penggunaan hewan dalam pengujian; dan

5. Pertimbangan jumlah dan jenis data uji klinik yang dipersyaratkan.
- e. Pembaruan pada bagian farmakovigilans, informasi peresepan dan label, serta peran dan tanggung jawab Badan POM atau otoritas pengawas obat (*National Regulatory Authority/NRA*) dengan rincian dan referensi tambahan.

Revisi pedoman biosimilar WHO ini menjadi alasan utama dilakukannya revisi terhadap Peraturan Kepala Badan POM No. 17 tahun 2015 untuk menyesuaikan standar, persyaratan serta ketentuan lain terbaru produk biosimilar yang berlaku secara internasional sebagaimana tertuang dalam WHO TRS 977 Annex 2 tahun 2022.

Pada prinsipnya, penilaian produk biosimilar harus mencakup penilaian terhadap komparabilitas mutu secara komprehensif, uji nonklinik, dan uji klinik. Selain itu, perbandingan langsung terhadap produk pembanding wajib dilakukan secara "*head-to-head*" menggunakan metode mutakhir dan sensitif.

Produk pembanding harus merupakan produk biologi yang telah mendapatkan izin edar berdasarkan hasil penilaian data mutu, keamanan, dan efikasi secara lengkap. Penggunaan produk pembanding yang belum terdaftar di Indonesia dimungkinkan dengan pembuktian ilmiah dan *bridging study* yang sesuai.

Dalam penilaian mutu produk biosimilar, dipersyaratkan, antara lain *dossier zat aktif* dan produk jadi yang lengkap dan hasil perbandingan karakterisasi fisikokimia dan biologi terkini produk biosimilar yang komprehensif terhadap produk pembanding. Karakterisasi menyeluruh menggunakan metode orthogonal dan sahih, penilaian similaritas analitik yang dilakukan dengan pendekatan statistik berbasis variabilitas *antar batch* produk pembanding, serta penggunaan baku pembanding sesuai standar internasional untuk kalibrasi *bioassay*. Dalam hal ini, baku pembanding bukan sebagai pengganti produk pembanding, serta disarankan sesuai dengan standar WHO. Dalam menentukan similaritas mutu produk biosimilar, *Risk Ranking Tool* perlu dikembangkan untuk mempertimbangkan dampak atribut mutu terhadap keamanan, efikasi, farmakokinetik, dan imunogenisitas, serta tingkat ketidakpastian dampak atribut mutu. Hasil *Risk Ranking Tool* ini kemudian dapat digunakan untuk memandu analisis data dan penilaian similaritas secara keseluruhan. Rentang similaritas kuantitatif perlu ditetapkan untuk uji komparabilitas biosimilar, yang secara erat mencerminkan profil mutu bets produk pembanding yang dipasarkan. Pendekatan interval statistik yang umum digunakan untuk menetapkan rentang kesamaan meliputi rerata \pm x SD, rentang minimum-maksimum, dan interval toleransi. Kriteria similaritas yang paling sering diterapkan mensyaratkan persentase tertentu dari bets biosimilar (biasanya antara 90% dan 100%) berada dalam rentang similaritas.

Untuk aspek nonklinik, penilaian berfokus pada hasil uji *in vitro* dalam mendeteksi perbedaan signifikan secara fungsional. Pelaksanaan uji *in vivo* bersifat opsional, hanya jika ada ketidakpastian residual (*residual uncertainty*) similaritas yang relevan, serta prinsip 3R (*Replace, Reduce, Refine*) harus diterapkan secara ketat. Kebutuhan uji *in vivo* pada hewan sangat bergantung pada kebijaksanaan tiap badan otoritas pengawas obat berdasarkan

keseluruhan data *in vitro* mutu dan nonklinik yang tersedia, serta tingkat ketidakpastian residual (*residual uncertainty*) terhadap profil keamanan dan efikasi produk. Kebutuhan uji hewan *in vivo* tambahan dapat merupakan keputusan untuk kasus tertentu berdasarkan pengalaman tindakan regulatori pada proses pengajuan registrasi produk biosimilar.

Penilaian kebutuhan uji *in vivo* pada hewan dilakukan berdasarkan pendekatan berbasis risiko dan bukti ilmiah (*science-based approach and risk-based approach*) dengan rekomendasi sebagai berikut:

- a. Jika perbandingan uji komparabilitas mutu dan uji *in vitro* nonklinik telah menunjukkan similaritas yang tinggi dan tingkat ketidakpastian residual dianggap dapat diterima untuk melanjutkan ke fase uji klinik dari uji similaritas, maka uji hewan *in vivo* tambahan dianggap tidak perlu.
- b. Jika perlu dilakukan pengurangan ketidakpastian residual terkait similaritas (termasuk keamanan obat) antara produk biosimilar dengan produk pembanding sebelum dimulainya penilaian klinik, maka uji hewan *in vivo* tambahan dapat dipertimbangkan untuk dilakukan.

Uji ini dilakukan jika model hewan yang relevan tersedia dengan ketentuan:

1. uji *in vivo* pada hewan akan memberikan data tambahan yang relevan; dan
2. jika data tambahan yang dibutuhkan tidak dapat diperoleh melalui pendekatan alternatif tanpa uji *in vivo* pada hewan.

Dalam pelaksanaan uji *in vivo* pada hewan, faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan meliputi:

1. perbedaan kualitatif dan/atau kuantitatif pada aspek mutu yang relevan secara potensial atau diketahui antara produk biosimilar dengan produk pembanding (misalnya, perbedaan kualitatif dan/atau kuantitatif dalam glikosilasi pasca-translasi protein); dan
2. perbedaan yang relevan dalam formulasi (misalnya, penggunaan eksipien dalam produk biosimilar yang tidak banyak digunakan dalam obat).

Untuk aspek klinik, studi farmakokinetik (*pharmacokinetic/PK*) dan/atau farmakodinamik (*pharmacodynamic/PD*) wajib dilakukan, kecuali jika dapat dibuktikan bahwa data telah memadai tanpa pelaksanaan uji efikasi. Selain itu, imunogenisitas harus dinilai secara sistematis sebagai bagian dari uji klinik. Uji efikasi komparatif diperlukan jika karakterisasi produk secara analitik tidak dapat dilakukan secara menyeluruh dan terdapat kekhawatiran imunogenisitas atau perbedaan formulasi yang signifikan.

Persetujuan izin edar biosimilar dapat dipertimbangkan berdasarkan studi komparabilitas PK/PD tanpa uji klinik fase 3 komparatif dengan ketentuan:

- a. rentang penerimaan untuk parameter akhir PK dan/atau PD yang digunakan sebagai bukti telah ditentukan sebelumnya secara tepat;
- b. biomarker PD menunjukkan mekanisme kerja produk biologi;
- c. biomarker PD mendeteksi potensi perbedaan antara produk biosimilar yang diusulkan dengan produk pembanding; dan
- d. uji biomarker PD telah divalidasi.

Mengingat durasi studi PK/PD yang singkat, untuk mendapatkan profil keamanan yang memadai, biasanya durasi studi PK/PD diperpanjang dengan

tujuan untuk mengetahui efek imunogenisitas. Durasi studi mengacu pada produk originator.

Penggunaan biomarker PD dalam pengembangan biosimilat bertujuan untuk menunjukkan similaritas, bukan secara independen untuk merefleksikan aspek keamanan dan efikasi produk biosimilat. Oleh karena itu, pertimbangan dalam pemilihan biomarker PD berbeda dari pendekatan yang digunakan dalam pengembangan obat baru, meskipun korelasi antara biomarker PD dan hasil klinis dapat memberikan nilai tambah.

Pemilihan biomarker PD dalam pengembangan produk biosimilat sangat bergantung pada mekanisme kerja serta jalur biologis yang relevan dari produk banding. Biomarker PD tersebut memberikan sensitivitas tinggi dalam mendeteksi perbedaan yang bermakna antara dua produk, sehingga memungkinkan penggunaan biomarker yang sebelumnya hanya digunakan sebagai *endpoint* sekunder atau eksploratif menjadi komponen utama dalam pengembangan biosimilat. Biomarker PD yang umum digunakan meliputi indikator yang mengukur interaksi langsung biosimilat dengan target biologisnya. Biomarker ini dapat secara langsung menilai keterikatan reseptor (*receptor occupancy*), penghambatan enzim, atau perubahan pada jalur pensinyalan spesifik yang terkait dengan mekanisme kerja biosimilat. Jika informasi mengenai biomarker PD yang sesuai belum tersedia, terdapat peluang untuk menemukan biomarker PD baru melalui pendekatan metodologi inovatif.

Penjelasan lebih lanjut terkait penentuan kebutuhan uji *in vivo* serta studi PK/PD konfirmatori dapat dilihat dalam lampiran pedoman penilaian produk biosimilat. Pengembang produk biosimilat disarankan untuk melakukan konsultasi intensif dengan BPOM melalui mekanisme Obat Pengembangan Baru untuk mendapatkan pengawalan pada saat pengembangan produk biosimilat.

Sebagai bagian dari tanggung jawab Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) untuk menetapkan regulasi yang tepat untuk perizinan dan pengawasan pasca-pemasaran biosimilat yang dikembangkan dan/atau disetujui penggunaannya, BPOM bertanggung jawab untuk menetapkan secara jelas kerangka regulasi yang sesuai untuk perizinan produk biologi, termasuk produk biosimilat. BPOM mungkin perlu melakukan tinjauan berkala terhadap perizinan produk, kecukupan regulasi pengawasan produk biosimilat, serta proses dan kebijakan yang membentuk kerangka regulasi produk biosimilat tersebut, mengingat pesatnya perkembangan produk biologi. BPOM dapat meningkatkan akses terhadap biosimilat yang terjamin kualitas, keamanan, dan efikasinya dengan meningkatkan efisiensi evaluasi regulasi mereka. Upaya harus dilakukan untuk menghindari duplikasi studi yang tidak perlu.

1. PENDAHULUAN

Produk bioterapeutik memiliki rekam jejak yang sukses dalam mengobati banyak penyakit kronis dan mengancam jiwa. Berakhirnya periode paten dan/atau perlindungan data untuk sejumlah produk bioterapeutik tersebut memunculkan era produk yang dirancang agar sangat “similar” dengan obat “originator” yang terdaftar. Berdasarkan perbandingan langsung yang komprehensif dan pembuktian similaritas yang tinggi, produk tersebut dapat mengacu pada data keamanan dan efikasi yang diperoleh untuk obat originator. Berbagai istilah telah digunakan untuk mendeskripsikan produk-produk ini, termasuk “biosimilar”, “produk bioterapeutik similar”, “produk pengobatan biologis similar” dan “produk biosimilar”.

Istilah "obat generik" biasanya digunakan untuk menggambarkan produk obat kimia dengan berat molekul kecil yang secara struktur identik dengan obat originator yang paten dan/atau masa perlindungan datanya telah berakhir. Pembuktian ekivalensi analitik dan bioekivalensi obat generik dengan produk pembanding biasanya merupakan bukti komparabilitas terapeutik yang sudah cukup dan tepat. Namun, pendekatan untuk obat generik ini tidak tepat untuk pengembangan, evaluasi, dan pemberian izin edar produk protein yang relatif besar dan kompleks seperti biosimilar.

- a. Perluasan ruang lingkup pedoman mencakup produk biologi lainnya selain bioterapeutik.
- b. Revisi pada bagian evaluasi mutu, nonklinik dan klinik agar konsisten dengan implementasi terkini dan sejalan dengan pedoman lainnya, serta memberikan kejelasan dan fleksibilitas, berupa:
 1. penggunaan baku pembanding dan reagen pembanding internasional WHO
 2. Pertimbangan analitik dalam menilai mutu
 3. Pertimbangan dalam menetapkan rentang similaritas untuk komparabilitas mutu dan dalam menentukan similaritas
 4. Panduan baru mengenai penentuan kebutuhan uji hewan/*in vivo* dan penerapan prinsip 3 R (*replace, reduce, refine*) untuk meminimalkan penggunaan pengujian hewan coba; dan
 5. Pertimbangan dalam menetapkan jumlah dan jenis data aspek klinik yang diperlukan
- c. Pembaruan pada bagian farmakovigilans, informasi peresepan dan penandaan, serta peran dan tanggung jawab otoritas pengawas obat, dengan tambahan penjelasan detail dan referensi.

Dalam rangka melindungi kesehatan masyarakat, standar pembuktian yang mendukung keputusan untuk memberikan izin edar terhadap suatu produk biosimilar harus cukup tinggi untuk memastikan bahwa produk tersebut memenuhi aspek keamanan, efikasi, dan mutu yang dapat diterima. Penyusunan ketentuan persyaratan data dan pertimbangan dalam pemberian izin edar produk tersebut diharapkan dapat memfasilitasi pengembangan dan akses di seluruh dunia terhadap produk biologi yang terjamin keamanan, efikasi, dan mutunya, serta dengan harga yang lebih terjangkau.

Diharapkan bahwa Pedoman Penilaian Biosimilar ini, yang berisi tentang prinsip-prinsip ilmiah untuk mengevaluasi biosimilar, akan selaras dengan persyaratan yang berlaku secara internasional, serta memudahkan dan mempercepat persetujuan izin edar dengan keamanan, efikasi, dan mutu biosimilar yang terjamin. Produk biologi yang tidak terbukti similar dengan produk pembanding sebagaimana ditetapkan dalam Pedoman ini tidak boleh dideskripsikan sebagai produk "similar" dan tidak boleh disebut "biosimilar".

Telah diketahui bahwa terdapat sejumlah permasalahan penting yang terkait dengan penggunaan produk biosimilar, termasuk namun tidak terbatas pada hal-hal berikut, yang perlu didefinisikan oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat:

- a. kekayaan intelektual;
- b. modalitas *interchangeability*, termasuk penggantian/*switching* (oleh dokter) dan substitusi (oleh apotek) obat originator; dan
- c. informasi pelabelan dan resep.

Hal-hal tersebut tidak dibahas secara rinci pada pedoman ini.

2. TUJUAN, MANFAAT, DAN RUANG LINGKUP PEDOMAN

2.1. Tujuan Pedoman

Pedoman ini disusun sebagai acuan mengenai persyaratan penilaian dan pemberian izin edar produk biologi yang diklaim similar dengan produk biologi yang memiliki mutu, keamanan, dan efikasi yang terjamin berdasarkan penilaian secara keseluruhan (*full dossier*). Berdasarkan pendekatan pembuktian similaritas, pemberian izin edar suatu produk biosimilar akan bergantung pada data nonklinik dan klinik dari obat originator yang terdaftar.

2.2. Manfaat Pedoman

Manfaat pedoman ini adalah untuk menjamin mutu, keamanan dan efikasi produk biosimilar yang diedarkan di Indonesia serta sebagai acuan bagi evaluator dalam melakukan penilaian produk biosimilar dan bagi pelaku usaha dalam memenuhi persyaratan registrasi produk biosimilar.

2.3. Ruang Lingkup

Pedoman ini berlaku untuk produk biologi yang dapat dikarakterisasi dengan baik, seperti peptida terapeutik dan protein yang berasal dari DNA rekombinan. Beberapa prinsip yang diberikan dalam Pedoman ini juga dapat berlaku untuk heparin dengan berat molekul rendah dan analog rekombinan dari produk yang berasal dari plasma. Sementara itu, vaksin dan produk yang berasal dari plasma tidak termasuk dalam ruang lingkup Pedoman ini.

3. DEFINISI

Berikut adalah definisi yang digunakan dalam panduan ini:

Obat

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

Produk biologi

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

Produk biosimilar

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

Uji komparabilitas

Perbandingan langsung (*head-to-head*) produk biologi dengan obat originator yang sudah terdaftar dengan tujuan untuk mengetahui similaritas dalam mutu, efikasi, dan keamanan dalam penelitian yang menggunakan rancangan dan prosedur yang sama.

Zat aktif

Komponen Obat yang mempunyai efek farmakologis.

Imunogenisitas

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

Obat originator

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

Farmakovigilans

Seluruh kegiatan pendektsian, penilaian, pemahaman, komunikasi, pengendalian dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.

Sistem ekspresi

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

Cemaran

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

Produk pembanding

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

Margin komparabilitas

Perbedaan terbesar yang dapat dinilai dapat diterima secara klinis.

Rentang komparabilitas/similaritas

Perbedaan yang diperbolehkan dan telah ditetapkan sebelumnya pada sifat fisikokimia dan tingkat aktivitas biologis.

Studi Efikasi

Uji klinik untuk membandingkan efikasi produk biosimilar dengan produk pembanding

Eksipien

Komponen Obat yang tidak mempunyai efek farmakologis.

Ekivalen

Sama atau sangat similar dalam parameter yang diujikan. Mutu, keamanan, dan efikasi yang similar dari dua produk obat menunjukkan bahwa keduanya diharapkan memiliki mutu, keamanan, dan efikasi yang similar (tidak lebih baik dan tidak lebih buruk), dan bahwa setiap perbedaan yang diamati tidak memiliki relevansi klinis.

Perbandingan langsung (*head-to-head*)

Prbandingan langsung antara sifat produk biosimilar dengan produk pembanding. Perbandingan berdasarkan data historis tidak dapat diterima.

Pemilik Izin Edar

Pelaku Usaha yang telah mendapatkan Izin Edar untuk Obat yang diajukan Registrasi.

Non-inferior

Tidak lebih rendah secara klinis dibandingkan dengan produk pembanding dalam parameter uji. Uji klinik non-inferior adalah uji klinik yang memiliki tujuan utama untuk menunjukkan respons produk uji tidak lebih rendah secara klinis dibandingkan dengan respons produk pembanding dalam batas yang telah ditentukan sebelumnya.

Studi Farmakodinamik

Studi klinik untuk mengukur respons farmakodinamik (*pharmacodynamic/PD*) yang secara efektif menunjukkan karakteristik efek target produk. Biomarker PD untuk produk biosimilar tidak perlu menjadi end-points/parameter penilaian pengganti untuk luaran efikasi klinis.

Posologi

Dosis untuk setiap indikasi dan setiap metode/rute pemberian.

Informasi meliputi rekomendasi dosis (misalnya, dalam mg, mg/kg atau mg/m²), frekuensi pemberian dosis (misalnya, sekali atau dua kali sehari, atau setiap 6 jam) dan durasi pengobatan.

Baku pembanding

Suatu standar pengukuran, seperti baku pembanding internasional, farmakope, atau nasional. Perlu diperhatikan bahwa baku pembanding berbeda dengan produk pembanding dan mempunyai fungsi yang berbeda.

Similaritas

Tidak adanya perbedaan relevan dalam parameter yang diuji.

4. PERTIMBANGAN ILMIAH DAN KONSEP UNTUK PERIZINAN PRODUK BIOSIMILAR

Kerangka regulatori untuk perizinan obat generik telah mapan di sebagian besar negara. Pembuktian kesamaan struktur dan bioekivalensi antara obat generik dan produk pembanding biasanya dianggap cukup untuk menyimpulkan adanya ekivalensi terapeutik antara keduanya. Namun, pendekatan generik tidak tepat untuk produk biosimilar karena produk biologi umumnya terdiri atas protein yang relatif besar dan kompleks, sehingga lebih sulit untuk dikarakterisasi dan dibuat dibandingkan dengan molekul kecil.

Karakterisasi dan evaluasi parameter mutu dari produk pembanding harus menjadi langkah awal dalam pengembangan produk biosimilar. Tahapan ini dilanjutkan dengan studi komparabilitas dengan menggunakan metode analitik ortogonal yang sensitif serta uji fungsional untuk menunjukkan similaritas secara struktural, fungsional, dan klinis. Karakterisasi dan perbandingan yang komprehensif yang menunjukkan similaritas pada tingkat mutu dan data nonklinik (*in vitro*) menjadi dasar dalam menetapkan komparabilitas, dengan data klinik konfirmatori yang sesuai dengan keperluan pengajuan izin edar. Apabila ditemukan perbedaan antara produk biosimilar dengan produk pembanding, harus dilakukan penyelidikan penyebab yang mendasarinya. Selain itu, diperlukan data tambahan (misalnya terkait keamanan) kecuali jika dapat dijelaskan dan dijustifikasi secara ilmiah bahwa perbedaan tersebut tidak berdampak secara klinis. Pengembangan produk biologi secara spesifik tidak dibahas dalam pedoman ini.

Selain data mutu dan data nonklinik (*in vitro*), data klinik umumnya diperlukan untuk penilaian produk biosimilar. Jenis dan jumlah data yang dianggap perlu akan bergantung pada produk atau kelas produk yang bersangkutan, tingkat karakterisasi yang dapat dicapai menggunakan metode analitik terkini, adanya perbedaan yang teramat atau yang berpotensi terjadi antara produk biosimilar dengan produk pembanding, serta pengalaman klinik dengan produk pembanding (misalnya, masalah keamanan atau imunogenisitas pada indikasi tertentu). Pendekatan berbasis kasus per kasus diperlukan untuk setiap kelas produk.

Produk biosimilar dikembangkan semirip mungkin dengan obat originator, yang telah terbukti keamanan dan efikasinya. Produsen harus dapat memahami produk yang dikembangkan secara menyeluruh serta memiliki proses pembuatan yang konsisten dan andal/*robust*, serta harus menyampaikan dokumen mutu lengkap yang mencakup karakterisasi produk secara menyeluruh. Perbandingan antara produk biosimilar dan produk

pembanding berdasarkan parameter mutu merupakan elemen tambahan dalam dokumen mutu yang lengkap. Perbandingan ini harus mencakup perbandingan fungsional secara biologis di tingkat *in vitro* secara menyeluruh. Oleh karena itu, dapat dilakukan pengurangan persyaratan data pada pengembangan nonklinik *in vivo* dan/atau klinik. Dosis dan rute pemberian produk biosimilar harus sama dengan produk pembanding.

Studi yang dilakukan harus bersifat komparatif dan menggunakan metode analisis terkini yang mampu mendeteksi potensi perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding. Studi klinik utama harus menggunakan formulasi akhir dari biosimilar (yaitu, yang berasal dari proses pembuatan akhir); jika tidak, maka bukti tambahan diperlukan untuk menunjukkan bahwa produk biosimilar yang akan dipasarkan setara dengan yang digunakan dalam uji klinik utama.

Jika similaritas antara produk biosimilar dan produk pembanding telah terbukti, maka produk biosimilar dapat disetujui untuk seluruh indikasi klinis dari produk pembanding, selama didukung oleh data ilmiah dan justifikasi yang memadai (lihat bagian 9.7).

5. PRINSIP UTAMA PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

Prinsip utama penilaian produk biosimilar adalah sebagai berikut:

- a. Karakterisasi parameter mutu dari produk pembanding harus menjadi tahap awal dalam pengembangan biosimilar. Pengujian komparabilitas selanjutnya harus menunjukkan similaritas struktural, fungsional, dan klinis.
- b. Similaritas produk biosimilar terhadap produk pembanding dalam hal aspek struktur dan fungsional merupakan persyaratan untuk menetapkan komparabilitas, dengan kesesuaian dokumen data klinik sesuai kebutuhan.
- c. Uji bioekivalensi dengan parameter farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) (jika tersedia), dan termasuk penilaian imunogenisitas pada subjek manusia, biasanya akan menjadi bagian inti dari penilaian komparabilitas klinik, kecuali dijustifikasi secara ilmiah.
- d. Keputusan untuk menyetujui produk biosimilar harus berdasarkan evaluasi pada seluruh data yang dihasilkan selama proses uji komparabilitas.
- e. Jika ditemukan adanya perbedaan yang relevan antara produk biosimilar yang diusulkan dengan produk pembanding pada tingkat struktural, fungsional, atau klinis, maka produk tersebut tidak memenuhi syarat sebagai biosimilar.
- f. Jika uji komparabilitas tidak dilakukan sesuai pedoman ini, maka produk jadi tidak dapat disebut sebagai biosimilar.
- g. Biosimilar bukanlah "obat generik", dan proses persetujuan untuk obat generik umumnya tidak berlaku untuk biosimilar.

Seperti produk biologi lainnya, biosimilar memerlukan pengawasan regulasi yang efektif baik sebelum maupun setelah persetujuan izin edar untuk mengelola risiko potensial yang mungkin ditimbulkan dan memaksimalkan manfaatnya.

6. PRODUK PEMBANDING

Informasi lengkap mengenai produk pembanding menjadi dasar dalam menetapkan profil mutu, keamanan, dan efikasi yang akan dibandingkan dengan produk biosimilar. Produk pembanding juga menjadi acuan dalam pemilihan dosis dan rute pemberian, serta digunakan dalam studi similaritas yang diperlukan untuk mendukung pengajuan izin edar. Tingkat similaritas analitik dan fungsional yang tinggi antara produk biosimilar dan produk pembanding merupakan basis data untuk penyusunan kumpulan data nonklinik dan klinik untuk pengajuan izin edar produk biosimilar.

Pemilihan produk pembanding sangat penting dalam menilai produk biosimilar. Untuk tujuan memperoleh izin edar produk biosimilar tertentu, perlu dipilih dan ditetapkan satu produk biologi dari satu pemegang izin edar sebagai produk pembanding.

Secara umum, Badan POM mempersyaratkan penggunaan produk pembanding yang memiliki izin edar di Indonesia untuk pengajuan izin edar obat generik. Namun, pada produk biosimilar, ketentuan ini tidak selalu dapat diterapkan atau diperlukan, dan beberapa negara/otoritas pengawas obat telah mengizinkan penggunaan produk pembanding yang belum terdaftar guna mempercepat pengembangan dan akses terhadap produk biologi. Penggunaan produk pembanding yang berasal dari negara lain dapat diterima jika memiliki standar ilmiah dan regulatori yang serupa dengan Indonesia. Informasi yang diperlukan sebagai data dukung penerimaan produk pembanding yang berasal dari negara lain akan ditentukan oleh Badan POM.

Posologi dan rute pemberian produk biosimilar harus sama dengan produk pembanding. Namun, sesuai ketentuan yang berlaku, kekuatan, bentuk sediaan, formulasi, zat tambahan, dan kemasan produk biosimilar dengan produk pembanding dapat berbeda (misalnya, penggunaan alat kesehatan yang berbeda atau jumlah jarum suntik dalam satu kemasan), jika ada justifikasi yang memadai. Penerimaan rute pemberian tambahan setelah produk biosimilar mendapatkan izin edar, dilakukan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

Hal-hal berikut ini harus dipertimbangkan dalam pemilihan produk pembanding:

- a. Produk pembanding harus memiliki izin edar berdasarkan data mutu, nonklinik, keamanan, dan efikasi yang lengkap. Oleh karena itu, produk biosimilar tidak dapat diterima sebagai produk pembanding.
- b. Harus tersedia informasi yang cukup untuk mendukung penggunaan produk pembanding yang terjamin keamanan dan efikasinya.
- c. Untuk pengajuan izin edar produk biosimilar tertentu, produk pembanding harus dipilih dan ditetapkan dari satu produk biologi yang berasal dari satu pemegang izin edar. Seluruh uji komparabilitas harus dilakukan terhadap produk pembanding tersebut. Namun, jika diizinkan oleh Badan POM, dalam uji klinik dimungkinkan penggunaan produk pembanding yang sama dari negara lain.
- d. Jika produk pembanding belum terdaftar, perlu dipertimbangkan hal-hal berikut:

- e. produk pembanding harus berasal dari negara yang memiliki kerangka regulatori dan pengalaman dalam mengevaluasi produk biologi serta kegiatan pengawasan pasca-pemasaran yang baik;
- f. jika penggunaan produk pembanding yang belum terdaftar dengan zat aktif yang sama dalam uji klinik memerlukan *bridging study* antara produk pembanding terdaftar dan belum terdaftar, harus tersedia data analitik dan fungsional yang sesuai untuk menunjukkan keterwakilan produk pembanding yang belum terdaftar terhadap produk pembanding terdaftar. Penilaian similaritas yang ketat harus diterapkan terhadap *bridging study* analitik dan fungsional sesuai prinsip-prinsip yang dijelaskan dalam bagian *Analytical considerations* dan *Comparative analytical assessment*; *bridging study* farmakokinetik tambahan mungkin diperlukan, misalnya jika kedua produk pembanding memiliki formulasi berbeda yang dapat mempengaruhi farmakokinetik.

Diperbolehkannya penggunaan produk pembanding yang belum terdaftar dalam penilaian suatu produk biosimilar tidak berarti bahwa Badan POM menyetujui izin edar produk pembanding tersebut di Indonesia.

7. MUTU

Perbandingan yang menunjukkan similaritas molekuler antara produk biosimilar dan produk pembanding menjadi dasar utama untuk memperkirakan bahwa produk biosimilar akan memiliki profil keamanan dan efikasi klinis yang sama dengan produk pembanding. Oleh karena itu, similaritas analitik dan fungsional yang tinggi antara produk biosimilar dan produk pembanding sangat penting dalam pengembangan biosimilar.

Pengembangan produk biosimilar mencakup karakterisasi menyeluruh terhadap beberapa *batch* produk pembanding untuk memahami profil mutu keseluruhan dan variasi mutu antar *batch* yang beredar. Berdasarkan hasil studi karakterisasi produk pembanding, informasi internal dan publik yang tersedia, proses pembuatan produk biosimilar dirancang untuk menghasilkan produk dengan tingkat similaritas tinggi terhadap produk pembanding dalam semua parameter mutu yang relevan secara klinis, yang dapat memengaruhi kinerja klinis.

Dokumentasi produk biosimilar harus memenuhi standar yang dipersyaratkan oleh Badan POM untuk obat originator. Dokumen lengkap terkait mutu zat aktif dan produk obat wajib disertakan. Lihat pedoman yang relevan untuk setiap kelas produk, seperti yang diterbitkan oleh *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, *WHO Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology*, dan *WHO Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)*. Produsen produk biosimilar juga harus melakukan karakterisasi fisikokimia dan biologis secara komprehensif dan komparatif terhadap produk biosimilar dan obat pembanding dengan metode terkini dan mendokumentasikan hasilnya dalam dokumen yang diajukan.

7.1. Baku Pembanding Internasional

Tersedia baku pembanding internasional dan reagen pembanding WHO, yang berfungsi sebagai sumber referensi aktivitas biologis yang terukur,

dinyatakan dalam Unit Internasional (IU) atau Unit (U). Bahan-bahan ini digunakan untuk kalibrasi *bioassay* dan tersedia untuk berbagai jenis zat, termasuk hormon (misalnya, eritropoietin, *follicle-stimulating hormone*), dan sitokin (misalnya, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF)), protein modifikasi/jangka panjang (seperti pegylated G-CSF, darbepoetin, dan etanercept) serta antibodi monoklonal (mAb). Baku pembanding internasional untuk kelas ini terus berkembang dan saat ini mencakup standar untuk adalimumab, bevacizumab, infliximab, rituximab, dan trastuzumab. Baku pembanding internasional tersebut diproduksi sesuai dengan kriteria yang ditetapkan oleh WHO dan mengandung bahan tambahan yang bertujuan untuk mengoptimalkan retensi aktivitas biologis dan karakteristik penting lainnya, serta memastikan stabilitas produk, meskipun bahan tambahan ini dapat mengganggu metode fisikokimia. Standar tersebut penting untuk pengembangan pengujian, kualifikasi dan validasi pengujian sesuai penggunaannya, memantau potensi produk individual/beragam, kalibrasi *bioassay* (baik secara langsung atau untuk kalibrasi standar nasional atau farmakope) dan mendukung kinerja pengujian sepanjang siklus hidup suatu produk. Selain itu, standar tersebut dapat digunakan dalam pengujian obat palsu secara independen untuk melihat aktivitas biologis secara horizontal (antar-produk dan antar-*batch*) dan longitudinal (sepanjang waktu) untuk mendukung kegiatan pengawasan paska-pemasaran dan untuk menilai setiap perbedaan yang mungkin terjadi seiring perkembangan produk.

Untuk produk biologi, penentuan potensi dalam satuan aktivitas biologis yang mengacu pada standar independen merupakan alat regulasi penting untuk menyelaraskan dosis produk bagi pasien secara global. Selama bertahun-tahun, baku pembanding internasional WHO telah menyediakan mekanisme untuk menetapkan dan mempertahankan potensi biologis di berbagai produk. Namun, perlu dicatat bahwa dengan perkembangan produk inovatif, peran baku pembanding internasional dalam penentuan potensi mengalami perubahan, dan keputusan mengenai potensi serta pelabelan akan dibuat berdasarkan kasus per kasus, tergantung pada produk dan kondisi yang ada saat produk biosimilar dikembangkan. Sebagai contoh, untuk protein yang berasal dari alam seperti faktor pembekuan darah dan hormon (misal, eritropoietin dan *follicle-stimulating hormone*), di mana baku pembanding internasional dengan unit internasional (IU) telah ditetapkan sebelum pengembangan versi rekombinan DNA (rDNA), penggunaan unit internasional (IU) untuk penetapan potensi, pemberian dosis, dan pelabelan produk sudah diterima secara luas dan, dan, bila relevan, juga diterapkan pada produk biosimilar. Namun, situasinya berbeda untuk protein non-alami dan rekayasa seperti mAb. Karena baku pembanding internasional (IS) belum tersedia ketika produk inovator dikembangkan, produk tersebut diberikan izin edar untuk penggunaan klinis dengan penentuan potensi oleh produsen menggunakan satuan khusus produk yang merujuk pada bahan pembanding spesifik produk internal, dengan pemberian dosis dan pelabelan produk diberikan dalam satuan massa. Penentuan potensi relatif menggunakan pembanding internal yang memenuhi syarat dan penggunaan satuan massa untuk

pemberian dosis/pelabelan telah diterapkan oleh produsen produk biosimilar dan diharapkan akan berlanjut. Dalam hal ini, produsen harus mengembangkan bahan pembanding internal yang spesifik produk, telah dikarakterisasi dengan baik, dan dikalibrasi terhadap baku pembanding internasional (IS) (jika tersedia), dengan harapan bahwa implementasi serta pengelolaan bahan pembanding internal (pendekatan dua tingkat) akan dilakukan sesuai dengan pedoman. Sesuai dengan prinsip biosimilaritas, penetapan nilai unit internasional (IU) secara retrospektif tidak seharusnya memengaruhi potensi produk biosimilar (yang harus similar dengan produk pembanding) dan tidak seharusnya memengaruhi regimen pemberian dosis atau pelabelan produk yang ada atau yang akan datang.

Perlu diperhatikan bahwa WHO *International Standards* (WHO IS) dan baku pembanding WHO lainnya bukan merupakan produk obat (meskipun zat aktif di dalamnya mungkin berasal dari bahan yang diproduksi dengan *clinical grade*) dan memiliki perbedaan (misalnya dalam hal kandungan protein, formulasi, dan aspek lainnya) terhadap produk pembanding yang memiliki riwayat klinis yang telah teruji serta merupakan komponen utama dalam jalur evaluasi komparabilitas produk biosimilar untuk memperoleh izin edar.

Produk pembanding merupakan penentu target profil mutu produk yang harus dipenuhi oleh produk biosimilar sesuai dengan prinsip biosimilaritas (suatu fungsi yang tidak dimiliki oleh baku pembanding). Sebaliknya, WHO *International Standard* (IS) digunakan dalam penetapan satuan internasional (IU) aktivitas biologis untuk kalibrasi uji bioaktivitas, baik secara langsung maupun melalui kalibrasi bahan pembanding yang digunakan oleh produsen. Dengan demikian, baku pembanding internasional memiliki peran penting dalam memastikan keandalan/*robustness* dan standarisasi metode uji bioaktivitas.

Baku pembanding internasional tidak dapat digunakan untuk menentukan aktivitas spesifik suatu produk, menetapkan mutu produk biosimilar yang dapat diterima untuk tujuan regulatori, atau menunjukkan biosimilaritas dan tidak boleh digunakan sebagai produk pembanding dalam pengembangan biosimilar.

Baku Pembanding Internasional memiliki beberapa fungsi utama, yaitu:

- a. Memastikan konsistensi bioaktivitas antar *batch* suatu produk sepanjang siklus hidupnya.
- b. Menjamin keberlanjutan baku pembanding internal serta mendukung transisi/perubahan seiring dengan perkembangan produk.
- c. Menyelaraskan bioaktivitas antara berbagai produk, baik produk pembanding maupun produk biosimilar.
- d. Meningkatkan kepercayaan terhadap mutu produk biosimilar yang tersedia secara global.

7.2. Proses Pembuatan

Proses pembuatan produk biosimilar harus dirancang berdasarkan pemahaman yang mendalam terhadap produk pembanding, yang diperoleh melalui studi karakterisasi komprehensif pada sejumlah *batch* produk pembanding yang memadai.

Produsen produk biosimilar umumnya tidak memiliki akses terhadap informasi proses pembuatan produk pembanding yang bersifat rahasia, sehingga proses pembuatan produk biosimilar dapat berbeda dari proses pembuatan produk pembanding.

Untuk menghasilkan produk yang bermutu tinggi dan similar dengan produk pembanding, produsen produk biosimilar harus mengumpulkan semua informasi yang tersedia mengenai produk pembanding, termasuk jenis sel inang, formulasi produk, dan sistem kemasan yang digunakan.

Produk biosimilar tidak harus menggunakan sel inang yang sama dengan produk pembanding, tetapi disarankan memilih jenis yang serupa (misalnya *Escherichia coli*, *Chinese hamster ovary cells/CHO*, dll.). Hal ini bertujuan untuk mengurangi potensi perubahan kritis pada parameter mutu protein, modifikasi pasca-translasi, cemaran yang terkait dengan produk, atau profil cemaran terkait proses yang dapat memengaruhi hasil klinis dan imunogenisitas.

Apabila sel inang yang berbeda digunakan (misalnya untuk menghindari struktur glikan yang tidak diinginkan dan berpotensi imunogenik yang terdapat pada produk pembanding) maka perbedaan yang ditimbulkan, baik pada zat aktif maupun cemaran yang berkaitan dengan produk dan cemaran yang berkaitan dengan proses, perlu dipertimbangkan secara cermat.

Proses pembuatan yang digunakan dapat berpengaruh signifikan terhadap struktur zat aktif, yang pada akhirnya dapat memengaruhi potensi produk. Sebagai contoh, pada antibodi monoklonal (mAb), pada pemilihan sistem ekspresi yang akan digunakan, produsen harus mempertimbangkan potensi terjadinya modifikasi enzimatik dan non-enzimatik, seperti pembentukan ikatan disulfida yang tidak sempurna, pembentukan agregat, glikosilasi, siklisasi piroglutamin pada ujung N-terminal, pemrosesan lisin pada C-terminal, deamidasi, isomerisasi, oksidasi, modifikasi asam amino N-terminal oleh asam maleurat, dan amidasi asam amino pada C-terminal.

Produsen harus membuktikan konsistensi dan keandalan/*robustness* proses pembuatan dengan menerapkan prosedur pengendalian dan penjaminan mutu yang mutakhir, termasuk pengawasan dalam proses (*in-process controls*), serta validasi proses. Proses pembuatan biosimilar harus memenuhi standar yang sama seperti obat originator, termasuk pembuatan sesuai dengan CPOB.

Seperti halnya produk biologi lainnya, jika terjadi perubahan dalam proses selama pengembangan produk biosimilar, maka dampaknya harus dievaluasi melalui uji komparabilitas (*comparability exercise*). Meskipun prinsip yang diterapkan serupa, penilaian terhadap perubahan proses pembuatan harus dilakukan secara terpisah dari uji komparabilitas yang digunakan untuk menunjukkan biosimilaritas dengan Produk Pembanding (lihat **bagian 7.4** di bawah). Namun, sangat disarankan agar data utama yang digunakan untuk menunjukkan biosimilaritas dihasilkan dari *batch* produk biosimilar yang dibuat pada skala komersial, sehingga mencerminkan profil mutu *batch* yang akan dipasarkan.

7.3. Pertimbangan Analisis

Karakterisasi menyeluruh baik produk pembanding maupun produk biosimilar harus dilakukan dengan menggunakan teknik analisis kimia, biokimia, biofisika, dan biologi terkini. Metode tersebut harus berbasis ilmiah serta terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sesuai dengan tujuan penggunaan.

Informasi rinci harus dicantumkan pada struktur primer dan struktur tingkat tinggi, modifikasi pasca-translasi (termasuk, tetapi tidak terbatas pada, glikoform), aktivitas biologis, kemurnian, cemaran, variasi zat aktif terkait produk dan sifat imunokimia, jika relevan. Metode ortogonal harus digunakan, seperti variasi dan sifat mutu produk yang harus dianalisis menggunakan metode analitik yang sesuai dengan sifat kimia, fisik, dan biologis yang berbeda.

Sebagai contoh, kromatografi pertukaran ion/*ion exchange chromatography*, elektroforesis berfokus isoelektrik, dan elektroforesis kapiler memisahkan protein berdasarkan muatan tetapi dilakukan dalam kondisi analitik yang berbeda dan atas dasar sifat fisikokimia

Tujuan dari uji komparabilitas adalah untuk meminimalkan kemungkinan adanya perbedaan tidak terdeteksi antara produk pembanding dengan produk biosimilar yang dapat memengaruhi keamanan dan aktivitas klinis secara komprehensif. Keterbatasan analisis dari setiap teknik (misalnya, batas deteksi atau daya pemisahan) harus dipertimbangkan saat menentukan similaritas produk biosimilar dengan produk pembandingnya.

Data mentah yang representatif untuk metode analisis harus tersedia (misalnya, gel dan kromatogram berkualitas tinggi) selain data tabular yang merangkum set data lengkap dan menunjukkan hasil seluruh analisis pelulusan dan karakterisasi yang dilakukan pada produk biosimilar dan produk pembanding. Visualisasi grafis dari set data yang membandingkan data analisis produk biosimilar dan produk pembanding juga harus dibuat jika memungkinkan. Hasil analisis harus disertai dengan interpretasi dan pembahasan yang memadai tentang temuan yang diperoleh.

Pengukuran parameter mutu dalam studi karakterisasi (berbeda dengan uji pelulusan *batch*) tidak selalu memerlukan penggunaan uji yang tervalidasi, tetapi uji yang digunakan harus berbasis ilmiah dan memenuhi syarat yaitu, harus memberikan hasil yang bermakna dan andal. Metode yang digunakan untuk mengukur parameter mutu untuk pelulusan *batch* harus divalidasi sesuai dengan pedoman yang relevan. Penjelasan lengkap tentang teknik analisis yang digunakan untuk pelulusan dan karakterisasi produk, beserta data validasi metode atau kualifikasi (sebagaimana mestinya), harus tersedia dalam berkas registrasi pengajuan izin edar.

Jika tidak tersedianya zat aktif untuk produk pembanding, produsen produk biosimilar biasanya akan menggunakan obat komersial untuk pengujian similaritas. Obat komersial, menurut definisinya, akan berada dalam bentuk sediaan akhir yang mengandung zat aktif yang diformulasikan dengan eksipien. Harus dipastikan bahwa eksipien yang digunakan tidak memengaruhi metode analisis yang digunakan dan tidak berdampak pada hasil pengujian. Jika zat aktif dalam produk pembanding

perlu dimurnikan dari sedianya agar dapat digunakan untuk karakterisasi, maka studi harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa heterogenitas produk dan aspek relevan terkait kandungan zat aktif tidak terpengaruh oleh proses isolasi. Pendekatan yang digunakan untuk mengisolasi zat aktif dari produk pembanding dan membandingkannya dengan produk biosimilar harus dijustifikasi dan ditunjukkan (disertai dengan data dukung) sesuai tujuannya.

7.3.1. Sifat Fisikokimia

Karakterisasi fisikokimia harus mencakup penentuan struktur primer dan tingkat struktur lebih tinggi (sekunder/ tersier/ kuarter) serta varian produk menggunakan metode analisis yang tepat (misalnya, spektrometri massa, dikroisme sirkuler, spektroskopi, dll.) serta sifat biofisika lainnya.

Urutan asam amino produk biosimilar harus dipastikan sama dengan produk pembandingnya. Akan tetapi, produsen disarankan untuk memberikan perhatian khusus pada varian urutan asam amino dalam produk biosimilar. Meskipun diharapkan urutan primer yang identik antara produk biosimilar dengan produk pembanding, varian urutan tingkat rendah dapat muncul karena kesalahan transkripsi dan translasi, terutama melalui kesalahan penggabungan asam amino selama ekspresi tingkat tinggi, dan harus diidentifikasi jika ada. Kemunculan varian tersebut dapat diterima jika dijelaskan dengan tepat dan dikendalikan hingga tingkat yang wajar. Penilaian terhadap potensi dampak klinis dari varian tersebut juga perlu dipertimbangkan.

Tingkat heterogenitas struktural yang inheren terjadi pada protein sebagai akibat dari proses biosintesis. Hal ini termasuk pemrosesan C-terminal, piroglutamasi N-terminal, deamidasi, oksidasi, isomerisasi, fragmentasi, ketidakcocokan ikatan disulfida dan gugus sulfhidril bebas, oligosakarida terkait-N dan terkait-O, serta glikasi dan agregasi. Heterogenitas struktural yang ada dalam produk biosimilar harus dievaluasi perbedaannya relatif terhadap produk pembanding.

Pola ikatan disulfida yang ditentukan dalam studi harus dibandingkan dengan struktur yang diprediksi berdasarkan data struktur molekul yang telah diketahui.

7.3.2. Aktivitas Biologi

Aktivitas biologi adalah kemampuan atau kapasitas spesifik suatu produk untuk mencapai efek biologis yang ditentukan. Aktivitas biologi memiliki berbagai fungsi dalam penilaian mutu produk dan diperlukan untuk karakterisasi (lihat juga bagian 8) serta untuk analisis *batch*. Idealnya, uji biologi yang digunakan akan mencerminkan mekanisme aksi zat aktif produk pembanding yang telah dipahami, dengan demikian akan berfungsi sebagai penghubung dengan aktivitas klinis. Uji biologi merupakan parameter mutu aktivitas zat aktif dan dapat digunakan untuk menentukan apakah varian produk tersebut aktif (kandungan produk) atau tidak aktif (selanjutnya didefinisikan sebagai cemaran).

Uji biologi juga dapat digunakan untuk mengonfirmasi bahwa perbedaan kecil yang diamati dalam tingkat struktur suatu molekul yang lebih tinggi tidak memengaruhi aktivitas biologinya. Dengan demikian,

penggunaan uji biologi yang relevan dengan presisi, akurasi, dan sensitivitas yang tepat merupakan hal penting untuk mengonfirmasi bahwa tidak ada perbedaan fungsional yang signifikan antara produk biosimilar dan produk pembanding.

Untuk suatu produk dengan beberapa aktivitas biologi, sebagai bagian dari karakterisasi produk, produsen harus melakukan serangkaian uji fungsional relevan yang dirancang untuk mengevaluasi berbagai aktivitas produk. Misalnya, protein tertentu memiliki beberapa domain fungsional yang mengekspresikan aktivitas enzimatik dan pengikatan reseptor. Dalam kondisi tersebut, produsen harus mengevaluasi dan membandingkan semua aktivitas fungsional produk biosimilar dan produk pembanding yang relevan.

Potensi merupakan parameter pengukuran aktivitas biologi. Uji potensi harus menggunakan bahan pembanding *in-house* terkualifikasi yang mewakili produk biosimilar. Penggunaan *internal standard* untuk menentukan potensi bergantung pada metode yang sesuai untuk produk tersebut. Jika metode sudah sesuai, baku pembanding internasional atau baku pembanding nasional dan reagen pembanding harus digunakan untuk menentukan potensi produk, yang selanjutnya hasil uji dinyatakan dalam satuan IU. Untuk produk lain, produk pembanding internal yang sesuai harus digunakan (lihat **bagian 7.1**).

Bahan pembanding *in-house* harus dikalibrasi secara kuantitatif terhadap baku pembanding atau reagen pembanding internasional atau nasional, jika tersedia dan sesuai.

Pengujian fungsional yang digunakan dapat sepenuhnya divalidasi atau tidak, bergantung pada tujuan metode (pengujian pelulusan *batch* atau karakterisasi), tetapi pengujian tersebut harus berbasis ilmiah serta menghasilkan hasil yang konsisten dan andal. Informasi yang tersedia tentang pengujian tersebut (termasuk tingkat validasi, parameter yang dinilai, dan data validasi yang tersedia) harus dikonfirmasi sebelum diterapkan pada pengujian dan penetapan biosimilaritas antara produk biosimilar dengan produk pembandingnya.

Perlu dicatat bahwa banyak uji biologi dapat memiliki variabilitas yang relatif tinggi, sehingga dapat menghambat deteksi perbedaan kecil namun signifikan antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Oleh karena itu, direkomendasikan agar uji dikembangkan lebih presisi dan dapat mendeteksi perubahan dalam aktivitas biologi produk yang dikehendaki agar dapat dievaluasi dengan akurasi yang memadai.

Uji tersebut dapat mencakup uji pengikatan (*binding*) pada target (yang biasanya variabilitas rendah) selain uji berbasis sel. Untuk membantu mengurangi variabilitas pengujian biologi, dapat menggunakan peralatan laboratorium otomatis untuk membantu meminimalkan operasi manual, menerapkan cara analisis yang baik (*good analytical practices*), dan pengambilan sampel kontrol yang tepat menggunakan reagen kritis terkalibrasi terhadap baku pembanding WHO atau baku pembanding nasional, jika tersedia (misalnya, *tumour necrosis factor alpha* (TNF- α) untuk pengujian potensi untuk produk anti-TNF). Untuk variabilitas metode tertentu, jumlah *batch* produk pembanding yang diuji harus

cukup banyak untuk memungkinkan penilaian similaritas yang andal/*robust* (lihat bagian 7.4.1).

Apabila profil imunokimia merupakan bagian dari aktivitas yang berhubungan dengan produk (misalnya, antibodi atau produk berbasis antibodi), analisis harus dilakukan untuk mengkarakterisasi profil ini dan digunakan dalam studi komparabilitas. Untuk mAb, spesifisitas, afinitas, dan ikatan kinetik produk terhadap reseptor kristalisasi fragmen (*fragment crystallizable /Fc*) yang relevan (misalnya reseptor Fc neonatal, komponen komplemen 1q (C1q), dan reseptor Fc γ) harus dibandingkan menggunakan metode yang sesuai, seperti *surface plasmon resonance* dan *biolayer interferometry*.

Selain itu, pengujian yang sesuai harus digunakan untuk memberikan informasi tentang *Fc-mediated effector functions*, misalnya *antibody-dependent cellular cytotoxicity/ ADCC*, *antibody-dependent cellular phagocytosis/ ADCP*, dan *complement-dependent cytotoxicity/ CDC*, jika relevan.

Korelasi antara fungsi efektor yang dimediasi Fc, reseptor Fc γ atau pengikatan C1q dan karakteristik fisikokimia (misalnya pola glikan) harus dipertimbangkan dan ditetapkan, bila memungkinkan. Analisis tersebut akan memudahkan penafsiran perbedaan kecil antara produk biosimilar dengan produk pembanding dan menginformasikan prediksi dampak klinisnya.

7.3.3. Kemurnian dan Cemaran

Cemaran yang terkait dengan produk dan proses harus diidentifikasi dan diukur menggunakan teknologi canggih dan ortogonal.

Senyawa dan cemaran terkait produk seperti yang disebabkan oleh degradasi protein, oksidasi, deamidasi, agregasi atau potensi modifikasi pasca-translasi protein harus dibandingkan untuk produk biosimilar dengan produk pembanding. Jika perbandingan tersebut menunjukkan perbedaan antara senyawa dan cemaran terkait produk antara produk biosimilar dan produk pembanding, dampak perbedaan tersebut pada kinerja klinis obat (termasuk aktivitas biologinya) harus dievaluasi.

Secara khusus, jika proses pembuatan produk biosimilar menghasilkan cemaran yang berbeda atau tingkat cemaran yang lebih tinggi daripada produk pembanding, maka pengujian fungsional tambahan untuk mengevaluasi dampak perbedaan tersebut mungkin diperlukan (lihat bagian 7.4.2 di bawah). Untuk memperoleh informasi yang cukup tentang senyawa dan cemaran terkait produk, disarankan agar dilakukan uji stabilitas terbanding dipercepat dan/atau uji stabilitas pada *stress condition* (lihat bagian 7.6).

Cemaran terkait proses seperti protein sel inang, DNA sel inang, residu kultur sel, dan residu pemrosesan hilirisasi dapat berbeda secara kuantitatif dan/atau kualitatif antara produk biosimilar dengan produk pembanding karena proses pembuatan yang berbeda. Meskipun demikian, cemaran tersebut harus dijaga seminimal mungkin melalui penggunaan teknologi pembuatan yang canggih. Risiko yang diidentifikasi berhubungan dengan cemaran baru dalam produk biosimilar harus dievaluasi.

7.3.4. Kuantitas

Secara umum, produk biosimilar diharapkan memiliki kadar atau kekuatan zat aktif yang sama dengan produk pembanding. Bergantung pada kebijakan masing-masing otoritas pengawas obat, penyimpangan kadar yang tidak memengaruhi posologi diperbolehkan, jika terdapat justifikasi (lihat **bagian 8**). Kuantitas zat aktif pada produk biosimilar harus dinyatakan menggunakan sistem pengukuran yang sama seperti yang digunakan untuk produk biosimilar (satuan massa atau satuan aktivitas). Narasi dengan justifikasi yang tepat juga harus disertakan untuk menjelaskan bagaimana kuantitas dihitung (termasuk, pemilihan koefisien *extinction*).

7.3.5. Spesifikasi

Spesifikasi digunakan untuk memverifikasi parameter mutu rutin zat aktif dan obat, bukan untuk mengkarakterisasi secara lengkap. Sama seperti untuk semua produk biologi, spesifikasi produk biosimilar harus ditetapkan sebagaimana diuraikan dalam pedoman. Selain itu, produk biosimilar harus menunjukkan tingkat kepatuhan yang sama terhadap monografi farmakope yang dipersyaratkan untuk produk pembanding. Namun, kepatuhan terhadap monografi farmakope belum cukup untuk menunjukkan biosimilaritas. Monografi farmakope mungkin hanya memberikan serangkaian persyaratan minimum untuk produk tertentu dan parameter uji tambahan yang mungkin diperlukan. Pustaka metode analisis yang digunakan dan kriteria keberterimaan untuk setiap parameter uji produk biosimilar harus tersedia dan dijustifikasi. Semua metode analisis yang menjadi acuan dalam spesifikasi harus divalidasi dan validasi terhadap metode analisis yang digunakan harus didokumentasikan.

Spesifikasi produk biosimilar tidak akan sama dengan produk pembanding karena adanya perbedaan dalam proses pembuatan, metode analisis, serta laboratorium pengujian. Namun demikian, spesifikasi harus mencakup dan mengendalikan parameter mutu penting dari produk pembanding yang diketahui.

Penetapan spesifikasi harus didasarkan pada:

- a. pengalaman produsen dengan produk biosimilar (contoh: riwayat produksi, kemampuan dalam pengujian, dan profil mutu *batch* yang digunakan untuk menetapkan similaritas),
- b. hasil eksperimen yang diperoleh melalui pengujian dan membandingkan produk biosimilar dengan produk pembanding,
- c. parameter yang berdampak potensial terhadap performa produk.

Produsen harus mempertimbangkan bahwa batas yang ditetapkan untuk suatu spesifikasi tidak lebih lebar secara bermakna dibandingkan dengan rentang variabilitas produk pembanding selama masa simpan (*shelf-life*) produk, kecuali ada justifikasi.

7.4. Penilaian Analisis Komparatif (Komparabilitas Mutu)

7.4.1. Pertimbangan untuk Produk Pembanding dan Produk Biosimilar

Jumlah *batch* produk pembanding yang diperlukan untuk penilaian analisis komparatif (komparabilitas mutu) dipengaruhi oleh aspek kritis

parameter mutu yang sedang diteliti dan pendekatan yang dipilih untuk menunjukkan similaritas. Produsen produk biosimilar harus menyertakan sejumlah *batch* produk pembanding yang tepat dan dapat didukung secara ilmiah untuk digunakan dalam penilaian komparabilitas. Untuk mengkarakterisasi *batch* produk pembanding, direkomendasikan agar *batch* produk pembanding bersumber dari periode waktu yang panjang (untuk mendapatkan jumlah *batch* yang memadai untuk melihat konsistensi produk pembanding). *Batch* ini juga harus menyertakan *batch* produk pembanding yang digunakan dalam uji klinik komparatif produk biosimilar. Secara umum, pengambilan sampel *batch* produk pembanding dalam jumlah yang lebih banyak akan memberikan estimasi yang lebih baik terkait variabilitas *batch* ke *batch* produk pembanding yang sebenarnya dan memungkinkan perbandingan statistik yang lebih andal/*robust* dengan produk biosimilar.

Pengambilan sampel *batch* produk pembanding diharapkan dilakukan secara acak, meskipun sulit dicapai dalam praktiknya karena tergantung pada ketersediaan *batch* tersebut. Namun, sumber *batch* produk pembanding harus dikelola dengan hati-hati untuk menghasilkan sampel yang dapat menunjukkan variabilitas inheren produk pembanding (misalnya, diperoleh selama jangka waktu yang cukup dengan tujuan mencakup berbagai tahapan pembuatan).

Pendistribusian dan penyimpanan produk pembanding harus dalam kondisi yang direkomendasikan dan diuji dalam masa simpan (*shelf-life*) yang disetujui. Setiap pengecualian terhadap ketentuan ini harus sepenuhnya dibuktikan dengan data uji stabilitas. Masa simpan (*shelf-life*) produk pembanding pada saat karakterisasi harus dipertimbangkan dan diharapkan bahwa *batch* pembanding dengan masa simpan yang berbeda perlu disertakan dalam penilaian similaritas. *Batch* produk biosimilar yang disertakan dalam penilaian komparabilitas harus dibuat menggunakan proses pembuatan komersial yang dimaksudkan dan sebaiknya berasal dari *batch* zat aktif yang berbeda.

Secara umum, setiap parameter yang dinilai untuk produk biosimilar diperoleh dari *batch* independen. Misalnya, satu *batch* produk obat yang diproduksi dari satu *batch* zat aktif akan dianggap sebagai *batch* independen. Sementara *batch* produk obat yang berbeda yang diproduksi dari *batch* zat aktif yang sama tidak dapat dianggap independen. Selain itu, *batch* skala kecil atau skala pilot dapat disertakan jika perbandingan antara *batch* skala kecil dan skala komersial telah dibuktikan dengan baik. Biasanya semua *batch* skala komersial yang diproduksi (termasuk *batch* validasi proses dan *batch* yang digunakan dalam uji klinik) harus disertakan dalam penilaian similaritas. Seperti halnya produk pembanding, jumlah pasti *batch* produk biosimilar yang diperlukan untuk uji biosimilaritas akan dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti kekritisan parameter mutu yang sedang diteliti dan pendekatan yang diterapkan untuk penilaian similaritas. Secara umum, risiko kesimpulan positif palsu pada similaritas akan berkurang seiring bertambahnya jumlah *batch*. Sistem pengawasan pembuatan yang andal/*robust* dan

pembuktian konsistensi antar *batch* produk biosimilar (lihat **bagian 7.2** di atas) merupakan persyaratan.

7.4.2. Pertimbangan dalam Penilaian Similaritas

Sebelum memulai pengujian komparabilitas, direkomendasikan agar parameter mutu produk pembanding telah diidentifikasi dan distratifikasi berdasarkan dampaknya pada performa klinis suatu produk. Untuk tujuan ini, *tool* stratifikasi risiko dapat disusun. *Tool* stratifikasi risiko tersebut harus mempertimbangkan dampak parameter mutu terhadap keamanan, efikasi, farmakokinetik, dan imunogenisitas.

Selain itu, tingkat ketidakpastian dampak harus dipertimbangkan. Jika diketahui bahwa parameter mutu akan memengaruhi performa klinis (ketidakpastian rendah, tetapi berdampak tinggi), maka parameter mutu tersebut harus diprioritaskan dan skor risiko keseluruhan harus tinggi.

Dalam kasus dimana relevansi klinis dari parameter mutu tertentu tidak diketahui (ketidakpastian tinggi), maka skor risiko yang lebih tinggi harus diberikan bahkan pada parameter mutu dengan dampak yang lebih rendah. Panduan lebih lanjut tentang penggunaan *tool* stratifikasi risiko dapat mengacu pada pedoman nasional dan internasional.

Hasil stratifikasi risiko selanjutnya dapat digunakan sebagai panduan dalam analisis data dan penilaian similaritas secara keseluruhan. Pendekatan yang paling sering digunakan untuk penilaian similaritas bergantung pada pembuktian bahwa parameter mutu dari *batch* produk biosimilar berada dalam rentang similaritas yang telah ditentukan sebelumnya berdasarkan data karakterisasi dari beberapa *batch* produk pembanding. Pendekatan lain (seperti uji ekivalensi) juga dapat digunakan untuk penilaian similaritas. Namun, setiap pendekatan statistik memiliki kekuatan dan kelemahan khusus yang harus dibahas dengan tepat dalam pengajuan registrasi dan dipertimbangkan dalam kesimpulan similaritas. Dalam memitigasi risiko yang melekat pada penggunaan uji statistik dengan sampel terbatas (kesimpulan positif palsu dan kesimpulan negatif palsu), strategi pengendalian yang komprehensif harus ditetapkan untuk produk biosimilar dalam rangka menjamin proses pembuatan yang konsisten.

7.4.2.1. Interval Statistik untuk Penetapan Rentang Similaritas

Jika memungkinkan, rentang similaritas kuantitatif harus ditetapkan untuk studi komparabilitas. Mengingat perbedaan yang dapat diterima dalam parameter mutu antara produk biosimilar dan produk pembanding biasanya sulit ditetapkan berdasarkan pertimbangan klinis saja, maka variabilitas *batch* ke *batch* produk pembanding biasanya digunakan untuk lebih menginformasikan perbedaan yang dapat diterima untuk parameter mutu. Oleh karena itu, rentang similaritas yang ditetapkan harus mencerminkan secara ketat profil mutu produk pembanding yang dipasarkan. Rentang tersebut biasanya tidak boleh lebih lebar dari variabilitas *batch* ke *batch* yang ada dalam produk pembanding kecuali jika dapat ditentukan perbedaan mana yang dapat diterima (misalnya, lebih sedikit cemaran biasanya dapat diterima).

Rentang similaritas yang lebar berdasarkan penggunaan metode statistik yang tidak tepat, tidak boleh digunakan. Interval statistik yang

berbeda dapat digunakan untuk menetapkan rentang similaritas. Pendekatan yang umum digunakan mencakup mean \pm x SD, rentang min-max dan interval toleransi:

- Pendekatan yang paling umum diterapkan untuk menetapkan rentang similaritas adalah interval x-sigma, yaitu mean \pm x SD dari data *batch* produk pembanding. Pengali yang digunakan (x) harus dijustifikasi secara ilmiah dan dapat dihubungkan dengan kekritisan parameter mutu yang diuji, dengan pengali yang lebih kecil diterapkan untuk parameter mutu dengan kekritisan tinggi.
- Pada pendekatan konservatif, rentang similaritas ditetapkan secara langsung berdasarkan data min-maks parameter mutu yang diperoleh dari studi karakterisasi produk pembanding. Rentang similaritas tersebut dapat dilihat sebagai memenuhi syarat secara klinis (karena *batch* produk pembanding ada di pasaran dan digunakan oleh pasien). Namun, dibandingkan dengan pendekatan lain, pendekatan min-maks sering dikaitkan dengan risiko tinggi menghasilkan kesimpulan negatif palsu (risiko tinggi menyimpulkan tidak similar/*non-similarity* meskipun distribusi data yang mendasarinya untuk produk pembanding dan produk biosimilar akan mendukung klaim similaritas).

Rentang similaritas berdasarkan interval toleransi biasanya memerlukan sejumlah besar *batch* produk pembanding untuk menetapkan rentang yang bermakna. Dengan terbatasnya jumlah *batch* produk pembanding yang dikarakterisasi dan/atau dilakukan penetapan parameter yang tidak tepat, pendekatan interval toleransi dapat menghasilkan rentang estimasi yang jauh lebih lebar daripada rentang min-maks parameter mutu produk pembanding yang sebenarnya. Oleh karena itu, risiko kesimpulan positif palsu similaritas (yaitu, risiko menyimpulkan similar ketika distribusi data yang mendasarinya tidak mendukung klaim tersebut) mungkin sangat tinggi jika rentang similaritas didasarkan pada interval toleransi yang diterapkan secara tidak tepat. Kriteria similaritas keseluruhan yang paling sering diterapkan mengharuskan persentase *batch* produk biosimilar (biasanya antara 90% dan 100%) berada dalam rentang similaritas. Rentang ini harus ditentukan sebelum dimulainya penilaian similaritas.

7.4.2.2. Evaluasi Similaritas Mutu

Produsen harus menjustifikasi relevansi rentang dan kriteria similaritas yang ditetapkan. Idealnya, analisis data harus andal/*robust* dan sedapat mungkin meminimalkan risiko kesimpulan positif palsu. Di beberapa otoritas pengawas obat suatu negara, implementasi evaluasi similaritas yang ketat memperbolehkan adanya diskusi dengan regulator tentang penyesuaian lebih lanjut dari studi komparatif klinis. Walaupun mengurangi risiko kesimpulan positif palsu merupakan hal terpenting dari sudut pandang pasien dan regulator, risiko kesimpulan negatif palsu juga perlu dikelola oleh produsen dan harus dipertimbangkan secara menyeluruh selama perencanaan studi similaritas. Diharapkan perbedaan antara produk pembanding dengan produk biosimilar bersifat minor. Namun demikian, parameter mutu apapun yang tidak memenuhi

kriteria similaritas yang telah ditetapkan harus dianggap sebagai sinyal potensial hasil tidak similar dan harus dinilai kemungkinan dampaknya pada keamanan dan efikasi klinis.

Perbedaan yang terkonfirmasi untuk parameter mutu *low criticality* juga perlu dipertimbangkan secara memadai, tetapi dalam kasus tersebut, referensi pada informasi yang tersedia (misalnya, berasal dari publikasi ilmiah) biasanya sudah cukup. Tingkat cemaran yang lebih rendah dalam produk biosimilar (misalnya, agregat) atau perbedaan parameter mutu pada tingkat yang sangat rendah baik dalam produk pembanding maupun produk biosimilar dalam banyak kasus diprediksi tidak memiliki relevansi klinis, sehingga dapat diterima tanpa penilaian lebih lanjut. Untuk perbedaan parameter mutu dengan kekritisan yang lebih tinggi, maka uji fungsional untuk mengatasi dampak klinis yang mungkin terjadi secara menyeluruh umumnya dapat diterima.

Jika ada perbedaan yang terkonfirmasi dalam parameter mutu yang paling kritis, akan lebih sulit untuk menjustifikasi kesimpulan bahwa produk tersebut similar. Misalnya, jika perbedaan ditemukan dalam parameter mutu yang mengubah farmakokinetik produk yang selanjutnya mengubah skema dosis, maka produk tersebut tidak dapat disebut sebagai produk biosimilar.

8. EVALUASI NONKLINIK

Bagian ini membahas penilaian farmako-toksikologi produk biosimilar. Penting untuk dipahami bahwa untuk merancang desain studi nonklinik yang tepat, diperlukan pemahaman yang mendalam mengenai karakteristik produk pembanding.

Sifat dan kompleksitas produk pembanding akan menentukan studi nonklinik yang diperlukan untuk mengonfirmasi biosimilaritas. Selain itu, perbedaan antara produk biosimilar dengan produk pembanding yang ditemukan dalam analisis fisikokimia dan aktivitas biologis juga akan menjadi acuan dalam perencanaan studi nonklinik. Faktor lainnya yang perlu dipertimbangkan termasuk mekanisme kerja zat aktif (misalnya reseptor yang terlibat) dalam semua indikasi produk pembanding yang terdaftar, dan mekanisme patogenik yang terlibat dalam suatu kelainan termasuk dalam indikasi terapeutik.

Pendekatan bertahap (*stepwise approach*) harus diterapkan selama pengembangan nonklinik untuk menilai similaritas produk biosimilar dengan produk pembanding. Tahap pertama, studi *in vitro* harus dilakukan, kemudian diputuskan apakah uji hewan/*in vivo* tambahan diperlukan atau tidak.

Pendekatan berikut untuk penilaian nonklinik dapat dipertimbangkan dan harus diterapkan berdasarkan kasus per kasus produk biosimilar. Dalam semua kasus, pendekatan yang dipilih harus dijustifikasi secara ilmiah dalam dossier registrasi.

8.1. Studi In Vitro

Untuk menilai setiap perbedaan yang relevan dalam aktivitas farmako-toksikologi antara produk biosimilar dengan produk pembanding, data dari sejumlah studi *in vitro* komparatif (beberapa diantaranya mungkin sudah

ada dari uji terkait mutu) harus tersedia. Mengingat data ini dapat tumpang tindih, disarankan agar studi nonklinik *in vitro* yang terkait dengan karakterisasi aktivitas biologi produk biosimilar ditempatkan bersama data mutu terkait dalam modul mutu yang sesuai (lihat **bagian 7.3.2**).

Studi *in vitro* nonklinik lainnya harus tersedia dalam modul nonklinik yang relevan dari dossier yang harus dikaji dan dibahas dari sudut pandang dampak potensial pada efikasi dan keamanan produk biosimilar. Mengingat pengalaman telah menunjukkan bahwa uji *in vitro* secara umum lebih spesifik dan sensitif daripada studi *in vivo* pada hewan untuk mendeteksi perbedaan antara produk biosimilar dan produk pembanding, maka penggunaan uji *in vitro* menjadi sangat penting dalam studi komparabilitas nonklinik.

Untuk studi *in vitro* tersebut, prinsip umum yang berlaku sebagai berikut:

- a. Biasanya, serangkaian studi interaksi yang membahas aktivitas ikatan primer harus dilakukan, dilengkapi dengan uji fungsional berbasis sel atau berbasis jaringan terisolasi (lihat di bawah) untuk menilai apakah ada perbedaan reaktivitas klinis yang relevan antara produk biosimilar dengan produk pembanding serta, jika ada, untuk menentukan kemungkinan faktor penyebabnya.
- b. Secara bersama, uji ini harus mencakup seluruh spektrum aspek farmako-toksikologi dengan potensi relevansi klinis untuk produk pembanding dan untuk kelas produk. Dalam dossier, produsen harus membahas sejauh mana uji *in vitro* yang digunakan dapat dianggap representatif/prediktif dari situasi klinis menurut pengetahuan ilmiah terkini.
- c. Studi harus komparatif dan dirancang agar cukup sensitif, spesifik, dan diskriminatif untuk memungkinkan pendekripsi perbedaan yang relevan (secara klinis) dalam aktivitas farmako-toksikologi antara produk biosimilar dan produk pembanding, atau untuk memberikan bukti bahwa setiap perbedaan yang diamati dalam parameter mutu tidak relevan secara klinis.
- d. Studi harus membandingkan hubungan konsentrasi-aktivitas/pengikatan biosimilar dan produk pembanding pada target farmakologi, yang mencakup rentang konsentrasi dimana perbedaan potensial dapat dideteksi dengan paling akurat (yaitu, bagian menanjak dalam kurva konsentrasi-aktivitas/ikatan).
- e. Jumlah *batch* produk pembanding dan produk biosimilar yang diuji harus cukup (sebaiknya mewakili bahan untuk produksi komersial) harus dievaluasi. Variabilitas pengujian dan *batch* ke *batch* akan memengaruhi jumlah *batch* yang dibutuhkan. Jumlah *batch* yang diuji harus cukup untuk menarik kesimpulan terkait variabilitas parameter tertentu untuk produk biosimilar dan produk pembanding, serta pada similaritas untuk kedua produk (lihat bagian 7.4.1 di atas).
- f. Jika tersedia, baku pembanding internasional dapat digunakan untuk mendukung karakterisasi, kalibrasi, dan hasil pengujian (lihat **bagian 7.1** di atas). Jika tidak tersedia, baku pembanding *in-house* harus

dibuat. Uji nonklinik *in vitro* untuk produk biosimilar biasanya harus mencakup pengujian yang relevan untuk hal-hal berikut:

Studi ikatan

Evaluasi ikatan primer (suatu ikatan produk biosimilar pada reseptor membran sel atau pada target terikat membran lainnya maupun target larut lainnya yang diketahui/diasumsikan terlibat dalam efek farmakotoksikologi produk pembanding pada indikasi klinis yang disetujui) misalnya, untuk mAb berbasis imunoglobulin G (IgG), maka fragmen pengikat antigen (Fab) terikat ke antigen dan Fc terikat pada isoform representatif dari reseptor Fc yang relevan dan ke C1q.

Uji fungsional/penentuan aktivitas biologis

Uji harus mengevaluasi transduksi sinyal dan/atau aktivitas fungsional/viabilitas sel atau isolasi jaringan yang diketahui relevan untuk efek farmako-toksikologi dari produk pembanding. Secara bersama-sama, pengujian ini harus mencakup secara luas semua mekanisme kerja produk pembanding yang diketahui untuk indikasi klinis yang disetujui (misalnya, untuk mAb berbasis IgG yang ditujukan terhadap antigen yang terikat membran, evaluasi fungsi terkait Fab dan fungsi terkait Fc seperti ADCC, ADCP, dan CDC). Pengujian tersebut sering membutuhkan pendekatan teknis dan eksperimental yang sesuai dan dapat dijustifikasi oleh produsen. Untuk Panduan tambahan terkait hal ini, dapat mengacu pada bagian 7.3 di atas.

8.2. Penentuan Kebutuhan Uji Hewan/*In Vivo*

Keputusan terkait perlu atau tidaknya persyaratan uji hewan/*in vivo* klinik tambahan bergantung pada kebijaksanaan Badan POM atau otoritas pengawas obat berdasarkan keseluruhan data *in-vitro* mutu dan nonklinik yang tersedia dan sejauh mana masih terdapat ketidakpastian mengenai similaritas produk biosimilar dengan produk pembanding. Keputusan Badan POM atau otoritas pengawas obat tentang perlu atau tidaknya studi tersebut harus mempertimbangkan hal-hal berikut:

- a. Jika uji komparabilitas mutu dan uji *in vitro* nonklinik telah menunjukkan similaritas yang tinggi dan tingkat ketidakpastian yang masih ada dianggap dapat diterima untuk melanjutkan ke fase uji klinik similaritas, maka uji hewan/*in vivo* tambahan dianggap tidak perlu.
- b. Jika teridentifikasi diperlukan untuk mengurangi isu ketidakpastian yang masih ada terkait similaritas (termasuk keamanan obat) antara produk biosimilar dengan produk pembanding sebelum dimulainya evaluasi klinik, maka uji hewan/*in vivo* tambahan dapat dipertimbangkan. Uji ini dilakukan jika model hewan yang relevan tersedia dengan ketentuan: (a) ketika diharapkan bahwa uji tersebut akan memberikan data tambahan yang relevan; dan (b) jika data tambahan yang dibutuhkan tidak dapat diperoleh melalui pendekatan alternatif selain uji hewan/*in vivo*. Dalam hal ini, faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan meliputi:

- 1) perbedaan kualitatif dan/atau kuantitatif pada parameter mutu yang relevan secara potensial atau diketahui antara produk biosimilar dengan produk pembanding (misalnya, perbedaan

- kualitatif dan/atau kuantitatif dalam glikosilasi pasca-translasi protein); dan
- 2) perbedaan yang relevan dalam formulasi (misalnya, penggunaan eksipien dalam produk biosimilar yang tidak digunakan secara luas dalam obat).
 - c. Keputusan dibutuhkannya uji hewan/*in vivo* tambahan bergantung pada pengalaman regulator dan hal ini merupakan skenario yang jarang terjadi.
 - d. Jika hasil uji komparabilitas mutu dan nonklinik *in-vitro* menunjukkan perbedaan yang relevan antara produk biosimilar dan produk pembanding (yang pada akhirnya tidak menunjukkan adanya biosimilaritas), maka pengembangan sebagai produk biologi baru untuk mendukung pengajuan registrasi harus dipertimbangkan (lihat **bagian 5**).

8.3. Studi *In Vivo*

8.3.1. Aspek Umum yang Dipertimbangkan

Pada kasus khusus dimana evaluasi uji hewan/*in vivo* diperlukan oleh Badan POM, fokus dari studi (PK dan/atau PD dan/atau keamanan) akan bergantung pada tipe/jenis informasi tambahan yang diperlukan.

Studi pada hewan harus didesain untuk memaksimalkan informasi yang diterima. Prinsip 3R (*Replace, Reduce, Refine*) pada studi hewan harus diikuti untuk meminimalkan penggunaan hewan coba dalam pengujian.

Untuk menjawab ketidakpastian yang masih ada, penggunaan spesies hewan konvensional dan/atau model hewan tertentu (misalnya, hewan transgenik atau model transplantasi) dapat dipertimbangkan.

Studi menggunakan hewan coba seringkali tidak cukup sensitif untuk mendekripsi perubahan kecil. Jika model uji hewan/*in vivo* yang relevan dan sensitif tidak dapat diidentifikasi, produsen dapat memilih untuk langsung melanjutkan ke tahap uji klinik similaritas, dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip ketat untuk mengurangi potensi risiko apapun.

Pengaruh produk pembanding biasanya spesifik terhadap spesies tertentu. Mengacu pada ICH S6(R1) dan *WHO Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology*, uji hewan/*in vivo* harus dilakukan pada spesies yang relevan, yaitu spesies yang diketahui secara farmakologi dan/atau toksikologi responsif terhadap produk pembanding.

Durasi studi harus dijustifikasi, dengan mempertimbangkan profil farmakokinetik produk pembanding, waktu dimulainya pembentukan antibodi *anti-drug antibodies* (ADA) pada spesies uji dan penggunaan klinis produk pembanding.

8.3.2. Aspek Spesifik

8.3.2.1. Studi PK dan/atau PD

Dalam hal suatu studi dianggap diperlukan, PK dan/atau PD produk biosimilar dan produk pembanding harus dibandingkan secara

kuantitatif, jika model memungkinkan, menggunakan penilaian dosis-respons yang mencakup paparan yang dimaksudkan pada manusia.

Studi dapat mengikutsertakan model hewan coba yang relevan dengan penyakitnya untuk mengevaluasi efek fungsional pada penanda farmakodinamik (*markers*) terkait penyakit atau pengukuran efikasi.

8.3.2.2. Studi Keamanan

Dalam hal studi keamanan uji hewan/*in vivo* dianggap diperlukan, pendekatan fleksibel yang mengikuti prinsip 3R untuk memaksimalkan data yang relevan dan meminimalkan penggunaan hewan dalam pengujian harus selalu diterapkan. Jika dapat dijustifikasi dengan baik, studi toksisitas dosis berulang dengan desain yang disempurnakan (misalnya hanya menggunakan satu tingkatan dosis produk biosimilar dan produk pembanding), dan/atau hanya menggunakan satu jenis kelamin, dan/atau tanpa hewan yang mengalami pemulihan, dan/atau hanya melakukan evaluasi keamanan selama masa hidup seperti tanda klinis, berat badan, dan fungsi vital) dapat dipertimbangkan. Bergantung pada parameter yang dipilih, mungkin tidak diperlukan mengorbankan hewan pada akhir studi.

Studi toksisitas dosis berulang pada primata tidak direkomendasikan, demikian juga studi toksisitas pada spesies yang tidak relevan (misalnya, untuk menilai toksisitas tidak spesifik akibat cemaran).

8.3.2.3. Studi Imunogenisitas

Perbedaan kualitatif atau kuantitatif dalam varian terkait produk (misalnya, dalam pola glikosilasi, muatan, agregat, dan cemaran seperti protein sel inang) dapat memengaruhi potensi imunogenik dan potensi yang menyebabkan hipersensitivitas. Efek ini biasanya sulit diprediksi dari studi pada hewan dan lebih baik dinilai dalam uji klinik.

Namun, penentuan pembentukan antibodi terhadap produk uji mungkin diperlukan untuk menginterpretasi data PK/toksikokinetik dalam kasus diperlukan uji hewan/*in vivo*.

8.3.2.4. Studi Toleransi Lokal

Studi toleransi lokal biasanya tidak dipersyaratkan. Namun, jika pengalaman penggunaan zat tambahan sedikit atau tidak pernah untuk rute pemberian yang dimaksud, maka toleransi lokal mungkin perlu dievaluasi. Jika studi hewan/*in vivo* lainnya akan dilakukan, evaluasi toleransi lokal dapat diintegrasikan ke dalam desain studi tersebut.

8.3.2.5. Studi Lainnya

Secara umum, studi farmakologi, toksisitas reproduksi dan perkembangan, serta genotoksisitas dan karsinogenisitas tidak diperlukan pengujian nonklinik produk biosimilar.

9. EVALUASI KLINIK

Data klinik utama harus diperoleh dari produk biosimilar yang merupakan produk jadi dan yang mencerminkan produk yang akan diregistrasi. Setiap penyimpangan dari rekomendasi ini perlu dijustifikasi dan mungkin diperlukan data tambahan. Untuk perubahan dalam proses pembuatan, harus mengacu pedoman yang relevan. Idealnya, produk pembanding dari satu pemilik izin edar akan digunakan sebagai produk pembanding pada

keseluruhan tahapan pengujian mutu dan klinik selama evaluasi produk biosimilar untuk memperoleh data dan kesimpulan yang koheren.

Uji klinik merupakan tahapan penting dalam melakukan konfirmasi similaritas. Tujuan dari beberapa uji tersebut yaitu untuk memastikan tidak adanya perbedaan yang relevan secara klinis antara produk biosimilar dengan produk pembanding.

Uji klinik harus didesain untuk dapat menunjukkan bukti konfirmatif efek klinis yang similar antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengujian yang cukup sensitif untuk mendeteksi perbedaan klinis yang relevan antar kedua produk tersebut. Jika terdapat perbedaan klinis yang relevan antara produk biosimilar dengan produk pembanding pada tahapan pengembangan tertentu, perlu ditelusuri penyebabnya serta diberikan justifikasi. Jika hal ini tidak memungkinkan, produk baru tersebut tidak memenuhi syarat sebagai produk biosimilar dan pengajuan registrasi obat tersebut sebagai obat baru perlu dipertimbangkan.

Uji bioekivalensi komparatif membandingkan PK dan/atau PD yang umumnya diperlukan untuk evaluasi aspek klinik. Uji efikasi dan keamanan komparatif dengan *power* yang memadai tidak diperlukan jika bukti biosimilaritas yang cukup dapat diperoleh dari bagian lain studi komparabilitas. Kebutuhan data efikasi dan keamanan komparatif untuk produk biosimilar (dan jenis uji lain yang diperlukan) akan dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti:

- a. seberapa baik produk biosimilar dapat dikarakterisasi;
- b. tersedianya pengujian yang sesuai, sensitif dan ortogonal untuk analisis dan karakterisasi fungsional yang memadai;
- c. tingkat similaritas analisis dan fungsional antara produk biosimilar dengan produk pembanding;
- d. adanya parameter PD yang relevan;
- e. tingkat pemahaman terhadap mekanisme aksi/kerja produk biologi pada setiap indikasi dapat berbeda. Mekanisme aksi/kerja tersebut dapat diteliti melalui uji *in vitro* ikatan-fungsional. Pengaruh masing-masing mekanisme aksi/kerja terhadap efek klinis yang diamati mungkin tidak dianggap relevan, namun tetap dapat diterima sepanjang mekanisme aksi/kerja masih dapat diukur;
- f. pengetahuan tentang potensi imunogenisitas yang tidak diinginkan misalnya, kejadian ADA dan besarnya respons ADA termasuk tingkat antibodi penetral (*neutralizing antibodies*), dan antibodi yang menargetkan zat endogen (misalnya, eritropoietin dan faktor koagulasi); dan
- g. apakah profil cemaran atau sifat eksipien produk biosimilar menimbulkan peningkatan perhatian klinis.

Contoh produk biologi yang dapat dikarakterisasi secara komprehensif dan memiliki mekanisme aksi/kerja yang sudah terbukti termasuk (tetapi tidak terbatas pada) teriparatide, insulin, G-CSF, dan somatropin. Data saat ini menunjukkan bahwa produk yang lebih kompleks seperti mAb dapat dikarakterisasi secara memadai dengan metode analisis yang sesuai, ditambah dengan hubungan struktur-fungsinya yang sudah diketahui dengan baik dan dapat dipelajari dengan uji fungsional ortogonal yang sensitif.

9.1. Studi Farmakokinetik

Uji komparabilitas klinik harus mencakup studi PK, jika zat aktif dapat diukur dalam darah, mencakup pengukuran penanda farmakodinamik (marker) jika tersedia, dan juga data imunogenisitas.

Studi PK harus didesain untuk menunjukkan profil PK yang similar antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Bila produk pembanding dan produk biosimilar mempunyai lebih dari satu rute pemberian obat (contoh: intravena dan subkutan) maka pelaksanaan studi dengan menggunakan rute pemberian non-intravena lebih dipilih karena rute ini lebih bersifat imunogenik dan akan memberikan informasi yang lebih bermakna untuk uji komparabilitas.

Tidak dilakukannya studi PK untuk rute pemberian lain yang telah disetujui harus disertai dengan justifikasi untuk persetujuan semua rute pemberian yang tersedia, misalnya dalam kasus ketika molekul memiliki konstanta absorpsi yang jauh lebih rendah daripada konstanta eliminasi (farmakokinetik *flip-flop*).

Besar sampel harus sesuai, dengan mempertimbangkan variabilitas PK dalam populasi studi, dan pertimbangan harus diberikan untuk desain yang paling memadai yaitu menyilang atau paralel. Jika model populasi PK atau PK-PD yang sesuai untuk produk pembanding tercantum dalam literatur, pemodelan dan simulasi dapat dipertimbangkan untuk mengoptimalkan desain studi, misalnya justifikasi dosis dan pemilihan populasi studi yang paling sensitif untuk mendeteksi potensi perbedaan PK, dan perhitungan besar sampel.

Studi PK sebaiknya dilakukan pada subjek sehat (jika disetujui secara etik) dan harus dilakukan dengan kehati-hatian untuk menstandardisasi populasi yang berhubungan dengan faktor yang dapat memengaruhi variabilitas (misalnya etnis, berat badan, dan jenis kelamin). Jika zat aktif yang sedang diuji memiliki risiko atau masalah tolerabilitas yang dianggap tidak dapat diterima oleh subjek sehat, maka perlu dilakukan studi PK pada pasien.

Desain studi PK yang lebih disarankan/direkomendasikan yaitu desain studi acak, dua periode, dua sekuens, dosis tunggal menggunakan dosis dalam rentang terapeutik dengan kemampuan mendeteksi yang cukup untuk mengamati perbedaan yang bermakna. Desain menyilang (cross-over) dapat menghilangkan variabilitas antarsubjek (dibandingkan dengan desain paralel), sehingga mengurangi besar sampel yang diperlukan untuk menunjukkan profil PK yang setara antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Periode pemberian obat harus dipisahkan oleh wash-out period yang cukup lama untuk memastikan bahwa kadar obat berada di bawah LLoQ bioanalitik pada semua subjek di awal periode kedua, yaitu setidaknya 5 kali $t_{1/2}$.

Bila desain menyilang (*cross-over*) tidak sesuai (misalnya untuk produk biologi dengan waktu paruh yang sangat panjang atau memiliki imunogenisitas yang memengaruhi PK), maka desain studi paralel dapat dipertimbangkan. Studi paralel harus dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari ketidakseimbangan antar kelompok studi yang dapat memengaruhi PK zat aktif obat yang sedang diteliti (misalnya etnis, berat badan, dan jenis kelamin).

Studi multidosis pada pasien dapat diterima sebagai studi PK pivotal jika studi dosis tunggal tidak dapat dilakukan pada subjek sehat karena alasan risiko, tolerabilitas, atau jika studi dosis tunggal tidak memungkinkan dilakukan pada pasien. Studi multidosis juga dapat diterima dalam situasi sangat jarang yang berhubungan dengan masalah sensitivitas metode analisis yang menghalangi pengukuran kadar pada plasma atau serum yang presisi setelah pemberian dosis tunggal. Namun, mengingat bahwa studi multidosis kurang sensitif untuk mendeteksi perbedaan C_{max} dibandingkan dengan studi dosis tunggal, studi ini hanya dapat diterima dengan justifikasi yang kuat.

Perbandingan PK antara produk biosimilar dengan produk pembanding tidak hanya mencakup kecepatan dan luasnya absorpsi, tetapi juga analisis deskriptif karakteristik eliminasi, yaitu pembersihan/klirens dan/atau $t_{1/2}$ eliminasi yang mungkin berbeda antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Pembersihan/klirens linier (nonspesifik) dan pembersihan/klirens nonlinier (dimediasi target) harus dievaluasi dengan penilaian parsial AUC (pAUCs). Untuk rincian lebih lanjut tentang parameter penilaian/*end-point* primer dan parameter penilaian/*end-point* sekunder untuk studi PK dosis tunggal dan multidosis, dapat mengacu pada dokumen panduan lebih lanjut.

Kriteria keberterimaan untuk menunjukkan similaritas PK antara produk biosimilar dengan produk pembanding harus ditetapkan di awal (pada protokol) dengan justifikasi. Perlu dicatat bahwa kriteria yang digunakan dalam studi PK komparabilitas klinik (uji bioekivalensi) mungkin tidak dapat dilakukan untuk semua produk bioterapeutik. Namun, rentang ekivalensi yang umum 80–125% dalam banyak kasus memadai untuk menetapkan profil PK yang similar. Koreksi terhadap kadar protein dapat diterima berdasarkan kasus per kasus jika ditetapkan sebelumnya dengan justifikasi, dengan hasil uji untuk produk biosimilar dan produk pembanding disertakan dalam protokol. Jika penyesuaian untuk kovariat ditujukan untuk desain studi paralel (misalnya dalam kasus adalimumab, stratifikasi untuk berat badan dan jenis kelamin), maka harus ditetapkan sebelumnya dalam rencana analisis statistik, bukan pencantuman dalam analisis *post-hoc*.

Studi PK lainnya, seperti studi interaksi (dengan obat yang mungkin digunakan secara bersamaan) atau studi pada populasi khusus (misalnya anak, orang tua, atau pasien dengan insufisiensi ginjal atau hati), tidak diperlukan untuk produk biosimilar.

Perlu pertimbangan khusus dalam memilih metode analisis serta kemampuannya untuk mendeteksi dan mengikuti siklus hidup protein dalam matriks biologis kompleks (mengandung banyak protein lain). Metode tersebut harus dioptimalkan untuk memberikan spesifitas, sensitivitas, dan rentang kuantifikasi yang baik dengan akurasi dan presisi yang memadai. Pengujian yang sama harus digunakan untuk mendeteksi konsentrasi produk biosimilar dan produk pembanding dalam serum. Pengujian PK tunggal untuk menentukan konsentrasi produk biosimilar dan produk pembanding dalam matriks biologis, dapat diadopsi

berdasarkan verifikasi komparabilitas bioanalitik kedua produk dengan metode tersebut, dengan data pendukung.

Dalam beberapa kasus, adanya protein endogen dengan konsentrasi yang terukur dapat secara substansial memengaruhi pengukuran profil konsentrasi-waktu dari protein eksogen yang diberikan. Dalam kasus seperti ini, produsen harus menjelaskan dengan justifikasi, pendekatan yang diambil untuk meminimalkan pengaruh protein endogen terhadap hasil (misalnya, koreksi *baseline*).

Dalam beberapa kasus, penetapan similaritas PK mungkin saja tidak dapat dilakukan akibat dari sifat zat tersebut (misalnya, heparin terfraksinasi dan heparin tidak terfraksinasi tidak dapat diukur dalam darah), rute pemberian (misalnya, pemberian afibcept atau ranibizumab secara intraokular) atau variabilitas PK yang sangat tinggi (misalnya, romiprostim). Dalam kasus tersebut, similaritas klinis harus didukung oleh PD, imunogenisitas, dan/atau parameter klinis lainnya.

9.2. Studi Farmakodinamik

Parameter PD disarankan diteliti sebagai bagian dari studi PK komparatif. Dalam beberapa kasus, studi PK tidak dapat dilakukan dan penanda PD (*marker*) mungkin berperan lebih penting. Misalnya, pada produk heparin, di mana konsentrasi serum tidak dapat diukur dan similaritas perlu ditetapkan untuk parameter penilaian/*endpoint* PK yang paling penting, yaitu aktivitas anti-FXa dan anti-FIIa.

Efek PD harus diteliti pada populasi yang sesuai menggunakan dosis tunggal atau dosis pada bagian curam kurva dosis-respons untuk memaksimalkan peluang mendeteksi perbedaan potensial antara produk biosimilar dan produk pembanding. Penanda PD (*marker*) harus dipilih berdasarkan relevansi klinisnya.

9.3. Studi Farmakokinetik (PK) dan/atau Farmakofinamik (PD) Konfirmatori

Jika uji perbandingan efikasi dengan *power* yang adekuat tidak diperlukan, studi PK dan/atau PD cukup dilakukan untuk membuktikan similaritas respon klinis antara produk biosimilar dengan produk pembandingnya, jika:

- a. rentang penerimaan untuk parameter akhir PK dan/atau PD konfirmatori telah ditentukan sebelumnya secara tepat;
- b. biomarker PD menunjukkan mekanisme kerja produk biologi;
- c. biomarker PD sensitif terhadap potensi perbedaan antara produk biosimilar yang diusulkan dan produk pembanding; dan uji biomarker PD telah divalidasi.

Pemohon disarankan untuk mempertimbangkan penggunaan parameter PD tambahan (biasanya sebagai parameter penilaian/*end point* sekunder) untuk menilai komparabilitas parameter PD antara produk pembanding dengan produk biosimilar. Selain itu, meskipun parameter PD yang relevan tidak tersedia, penilaian terhadap end point/parameter penilaian PD yang sensitif tetap dapat dilakukan apabila hal tersebut dapat membantu mengurangi adanya ketidakpastian yang masih ada terkait kesetaraan produk biosimilar.

Contoh studi PK/PD konfirmatori yang dapat digunakan adalah studi *euglycaemic clamp* untuk membandingkan efikasi dua produk insulin. Contoh lainnya, jumlah neutrofil absolut dan jumlah CD34+ merupakan penanda PD (marker) yang relevan untuk menilai aktivitas G-CSF, dan dapat digunakan dalam studi PK/PD pada subjek sehat untuk menunjukkan kesetaraan efikasi antara dua produk obat yang mengandung G-CSF.

Populasi studi dan dosis yang digunakan harus merepresentasikan sistem uji yang diketahui sensitif dalam mendeteksi potensi perbedaan antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Dalam kasus insulin, populasi studi sebaiknya terdiri atas subjek sehat non-obesitas atau pasien dengan diabetes tipe 1, bukan pasien diabetes tipe 2 yang obesitas dan resisten terhadap insulin. Jika tidak demikian, pengujian dapat dilakukan dengan lebih dari satu dosis untuk memastikan bahwa sistem uji tersebut memiliki kemampuan diskriminatif yang memadai.

Rentang penerimaan untuk parameter PK dan/atau PD konfirmatori (untuk parameter penilaian/*end-point* primer) harus ditetapkan sebelumnya dan disertai justifikasi yang memadai. Jika perbandingan PD tidak berperan dalam penentuan biosimilaritas, namun hasilnya tetap diharapkan dapat mendukung biosimilaritas secara rasional, maka analisis deskriptif terhadap hasil PD dapat digunakan. Hal ini dapat berlaku pada produk biologi yang telah dikarakterisasi secara ekstensif, sehingga biosimilaritas dapat disimpulkan berdasarkan komparabilitas mutu, fungsional, dan PK. Apabila studi PK/PD dirancang dan dilaksanakan dengan tepat, studi tersebut umumnya lebih sensitif dalam mendeteksi potensi perbedaan efikasi dibandingkan uji klinik yang menggunakan end point/parameter penilaian klinis utama (*hard clinical endpoints*). Namun, penanda PD (*marker*) juga dapat digunakan sebagai parameter penilaian/*end-point* dalam studi efikasi klinis pada pasien.

Contoh penanda (*marker*) berupa hemoglobin untuk mengukur efikasi epoetin, serta laktat dehidrogenase (merupakan penanda/marker biokimia sensitif terhadap hemolisis intravaskular) untuk mengevaluasi efikasi obat kompleks seperti eculizumab. Untuk denosumab, studi terhadap penanda (*marker*) pembentukan dan resorpsi tulang sebagai bagian dari studi PK dapat berguna atau bahkan cukup memadai. Hal ini mencakup pengukuran densitas mineral tulang serta penanda (*marker*) pergantian tulang seperti serum C-terminal telopeptida dari kolagen tipe 1 (CTX-1) dan prokolagen tipe 1 N-terminal propeptida (P1NP) setelah pemberian denosumab.

Dalam keadaan tertentu (misalnya, ketika similaritas mutu dari zat aktif produk biosimilar dan produk pembanding dapat ditunjukkan dengan meyakinkan sehingga perbedaan klinis dapat dikecualikan), studi PK komparatif dapat memberikan bukti klinis yang cukup untuk mendukung biosimilaritas. Namun demikian, penilaian risiko tetap harus dilakukan (contohnya, profil kemurnian / *impurity profile*) untuk menentukan kebutuhan data tambahan terkait keamanan dan/atau imunogenisitas dari produk biosimilar tersebut.

9.4. Studi Efikasi

Uji efikasi komparatif dapat tidak dilakukan jika bukti similaritas yang cukup dapat diperoleh dari uji komparabilitas lain. Uji klinik komparatif, jika diperlukan, harus mengonfirmasi bahwa efek klinis produk biosimilar dan produk pembanding sebanding. Untuk menunjukkan potensi yang sebanding, profil PK dan/atau PD memberikan dasar untuk menggunakan posologi produk pembanding dalam uji klinik komparatif.

Jika uji klinik komparatif antara produk biosimilar dengan produk pembanding dianggap perlu, diharapkan desain studi yang digunakan adalah acak, terkontrol, dan memiliki *power* yang memadai, serta dilakukan pada populasi pasien yang dapat memberikan hasil pengukuran parameter klinis yang sensitif. Prinsip uji tersebut ditetapkan dalam pedoman ICH yang relevan.

Pada prinsipnya, desain uji ekivalensi (yang memerlukan margin komparabilitas bawah dan atas) lebih disarankan dalam membandingkan efikasi dan keamanan produk biosimilar dan produk pembanding. Desain non-inferioritas (yang hanya memerlukan satu margin) atau uji dengan margin asimetris, dapat dipertimbangkan dengan justifikasi. Terlepas dari desain yang dipilih dalam kasus tertentu, margin komparabilitas harus ditentukan di awal dan dijustifikasi berdasarkan relevansi kliniknya, yaitu pemilihan margin harus merepresentasikan perbedaan terbesar dalam efikasi yang tidak berpengaruh secara klinis. Oleh karena itu, perbedaan pengobatan dalam margin ini dapat diterima karena tidak memiliki relevansi klinis.

Similaritas efikasi mengimplikasikan bahwa efek pengobatan yang sama dapat dicapai ketika menggunakan posologi yang sama, sehingga dosis dan jadwal pengobatan yang sama harus digunakan dalam uji klinik yang membandingkan produk biosimilar dengan produk pembanding. Dalam hal ini, uji ekivalensi lebih disarankan untuk memastikan bahwa produk biosimilar tidak kurang efektif atau tidak lebih efektif secara klinis dibandingkan dengan produk pembanding bila digunakan dalam dosis yang sama.

Desain *non-inferiority* dapat digunakan, jika dapat dijustifikasi oleh pemohon, contoh:

- a. untuk produk biologi dengan efikasi tinggi (misalnya, response rate lebih dari 90%), sehingga sulit untuk menetapkan margin atas; atau
- b. bila terdapat margin keamanan yang lebar.

Bila menggunakan margin asimetris, batas yang lebih sempit harus mengesampingkan efikasi yang lebih rendah dan batas yang lebih luas harus mengesampingkan efikasi yang lebih tinggi. Penggunaan margin asimetris harus sepenuhnya dijustifikasi oleh sponsor. Faktor-faktor yang memungkinkan penggunaan margin tersebut dalam uji klinik meliputi:

- a. jika dosis yang digunakan dalam uji klinik mendekati the plateau dari kurva dosis-respons; dan
- b. kecil kemungkinan timbulnya efek samping terkait dosis (misalnya, toksisitas).

Hasil akhir yang diperoleh dari uji klinik komparatif beserta komparabilitas mutu, fungsional, dan PK komparatif akan menentukan jika

produk biosimilar dan produk pembanding dapat dianggap similar secara klinis. Jika ditemukan perbedaan yang relevan secara klinis, analisis akar masalah harus dilakukan. Jika penyebab tidak terkait dengan produk tidak dapat ditemukan (misalnya, jika tidak ditemukan perbedaan dasar antar kelompok uji meskipun telah dilakukan pengacakan/randomisasi), produk baru tersebut tidak boleh dianggap similar dengan produk pembanding.

Pertimbangan yang cermat harus dilakukan untuk mendesain studi komparatif, termasuk pemilihan parameter penilaian/*end-point* efikasi primer. Studi harus dilakukan menggunakan parameter penilaian/*end-point* yang relevan secara klinis dan sensitif dalam populasi homogen yang merespons dengan baik efek farmakologi dari produk biologi yang diinginkan untuk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinis antara produk biosimilar dengan produk pembanding.

Luaran klinis, *surrogate outcome* (penanda PD (*marker*)) atau kombinasi keduanya dapat digunakan sebagai parameter penilaian/*end-point* primer dalam pengujian biosimilar. Parameter penilaian/*end-point* studi yang sama dengan yang digunakan untuk menetapkan efikasi produk pembanding dapat digunakan karena sejumlah besar data historis umumnya tersedia di domain publik untuk menetapkan margin perbandingan dan menghitung besar sampel.

Namun, parameter penilaian/*end-point* primer tersebut dapat berbeda dari parameter penilaian/*end-point* studi asli untuk produk pembanding jika dilengkapi dengan justifikasi dan data relevan untuk mendukung penggunaannya sebagai parameter penilaian/*end-point* yang sensitif dan kesesuaianya untuk penentuan margin komparabilitas. Parameter penilaian/*end-point* PD yang relevan dapat digunakan sebagai parameter penilaian/*end-point* primer, misalnya ketika parameter penilaian/*end-point* tersebut merupakan *surrogate* efikasi yang telah diketahui atau ketika parameter penilaian/*end-point* tersebut terkait dengan mekanisme kerja produk. Parameter penilaian/*end-point* primer atau sekunder juga dapat dianalisis pada titik waktu yang berbeda dibandingkan dengan parameter penilaian/*end-point* yang digunakan dalam uji klinik dengan produk pembanding jika hal ini dianggap lebih sensitif menunjukkan efek farmakologi produk biologi, misalnya efikasi adalimumab juga dapat diukur berdasarkan respons pada minggu ke-12 atau ke-16, selain minggu ke-24.

Besar sampel dan durasi uji klinik komparatif harus memadai untuk dapat mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis antara produk biosimilar dan produk pembanding. Ketika uji klinik komparatif dianggap perlu, maka justifikasi ilmiah yang memadai untuk pemilihan desain studi, populasi studi, parameter penilaian/*end-point* studi, estimasi *effect size* untuk produk pembanding, dan margin komparabilitas harus tersedia dan dapat didiskusikan dengan regulator untuk memperoleh persetujuan sebelum uji klinik dimulai.

9.5. Keamanan

Data keamanan harus diperoleh dari seluruh tahapan pengembangan klinis dari pelaksanaan studi PK/PD dan juga dalam uji klinik efikasi. Pengetahuan tentang: (a) jenis, frekuensi dan tingkat keparahan kejadian

tidak diinginkan saat dibandingkan dengan produk pembanding; (b) apakah kejadian ini disebabkan oleh efek farmakologis yang berlebihan; (c) tingkat similaritas analisis dan fungsional dari produk biosimilar dan produk pembanding; dan (d) keberadaan cemaran baru dan eksipien baru dalam produk biosimilar akan menunjukkan jenis dan luasnya data yang diperlukan untuk mengkarakterisasi profil keamanan produk biosimilar.

Jika uji klinik untuk produk biosimilar terbatas pada studi konfirmasi PK/PD, hal ini perlu didukung dengan justifikasi yang memadai dan harus dilakukan penilaian risiko untuk menentukan kebutuhan data keamanan tambahan dari produk biosimilar. Misalnya, masalah keamanan yang paling relevan untuk insulin adalah hipoglikemi yang dapat dikaitkan dengan efek farmakologisnya. Karakteristik fisikokimia dan profil PK/PD yang sangat similar antara produk biosimilar dengan produk pembanding dapat memberikan kepastian yang cukup bahwa risiko hipoglikemi juga similar, sehingga tidak diperlukan data keamanan lebih lanjut. Contoh serupa adalah teriparatide, filgrastim, atau somatropin. Data saat ini menunjukkan bahwa produk yang lebih kompleks seperti mAb dapat dikarakterisasi secara memadai dan juga termasuk dalam kategori ini.

Jika produk biosimilar mengandung cemaran yang tidak terdapat dalam produk pembanding (misalnya, karena penggunaan sistem ekspresi baru) maka kebutuhan data keamanan lebih lanjut dapat diperlukan, atau justifikasi ilmiah harus diberikan untuk menjelaskan jika data tersebut tidak diperlukan. Produsen harus berkonsultasi dengan regulator terlebih dahulu jika mengusulkan rangkaian studi klinis yang mengandalkan studi PK/PD saja. Jika produk biosimilar dikembangkan di negara lain, hasil diskusi dengan regulator dimana studi dikembangkan harus diserahkan.

Seperti halnya semua obat, pemantauan lebih lanjut terhadap keamanan produk biosimilar akan diperlukan pada fase pasca pemasaran (lihat **bagian 10** di bawah).

9.6. Imunogenisitas

Imunogenisitas produk biologi harus selalu diteliti sebagai bagian dari *dossier* bagian klinik produk biosimilar dan produk pembanding, kecuali jika produsen dapat memberikan justifikasi ilmiah bahwa data imunogenisitas manusia tidak diperlukan. Justifikasi tersebut harus didasarkan pada tingkat similaritas fisikokimia produk biosimilar dan produk pembanding, dan pada penilaian risiko terhadap imunogenisitas yang tidak diinginkan dan efek klinis yang diketahui untuk produk pembanding. Meskipun informasi yang dipublikasikan akan berguna dalam memperoleh pengetahuan tentang risiko imunogenisitas produk pembanding dan dalam merencanakan strategi imunogenisitas, secara umum data ini tidak cukup untuk mendukung pemberian persetujuan izin edar produk biosimilar.

Tujuan dari studi imunogenisitas adalah untuk menghilangkan adanya peningkatan imunogenisitas produk biosimilar yang tidak dapat diterima jika dibandingkan dengan imunogenisitas produk pembanding, serta untuk menghasilkan data deskriptif yang mendukung registrasi produk biosimilar dan penggunaan klinisnya. Jika dilakukan, laporan studi imunogenisitas harus mencakup data tentang insiden antibodi, besarnya respons ADA dan

kemampuan menetralisasi, apakah antibodi bersifat sementara atau persisten, dan dampaknya terhadap PK dan korelasi klinis.

Permohonan registrasi produk biosimilar harus mencakup ringkasan data imunogenisitas menyeluruh yang memuat penilaian risiko dan, jika sesuai, hasil pengujian menggunakan uji yang divalidasi dan dikarakterisasi dengan tepat, beserta rincian durasi studi klinik, jadwal dan regimen pengambilan sampel, serta penilaian imunogenisitas klinis.

Studi imunogenisitas harus disesuaikan dengan setiap produk dan memerlukan pendekatan multidisiplin yang mempertimbangkan pertimbangan mutu dan klinis. Penilaian risiko tersebut harus mencakup:

- a. informasi mengenai imunogenisitas produk pembanding (yaitu mengenai sifat, frekuensi dan relevansi klinis respon imun);
- b. pertimbangan parameter mutu (termasuk sifat dan kompleksitas zat aktif, non-glukosilasi/glukosilasi, sistem ekspresi, cemaran terkait produk dan proses, dan agregat);
- c. pertimbangan eksipien dan sistem kemasan, serta stabilitas produk, rute pemberian, regimen dosis; dan
- d. pertimbangan faktor-faktor yang berhubungan dengan pasien dan penyakit (misalnya *immune competent / immunocompromised*, dan terapi penyerta imunomodulator).

Penekanan khusus pada perbedaan faktor terkait produk (misal cemaran yang timbul dari sistem ekspresi baru dan/atau eksipien baru) yang dapat mengubah imunogenisitas, merupakan hal yang penting dalam penilaian risiko produk biosimilar. Pertimbangan jenis produk juga merupakan elemen penting dari penilaian risiko, dengan risiko menjadi lebih tinggi untuk produk yang memiliki padanan non-redundan endogen (misalnya, epoetin). Dalam kasus seperti itu, perhatian khusus harus diberikan pada kemungkinan respons imun yang secara serius memengaruhi protein endogen dan fungsi biologisnya, dengan efek samping yang serius. Pengujian *realtime* direkomendasikan untuk menilai kemampuan ADA dalam menetralisasi efikasi zat aktif untuk produk epoetin atau produk berisiko tinggi lainnya (misalnya, terapi penggantian enzim, faktor koagulasi).

Sebaliknya, untuk produk biologi yang terkarakterisasi dengan baik (misalnya, insulin, somatropin, filgrastim, teriparatide) dimana berdasarkan literatur dan pengalaman klinis mengindikasikan imunogenesitas tidak berdampak pada keamanan dan efikasi produk. Studi imunogenesitas tidak diperlukan untuk produk biosimilar yang sangat similar dengan produk pembanding serta berdasarkan evaluasi berbasis risiko mengindikasikan risiko yang rendah. Hal ini juga dapat berlaku untuk produk biosimilar lain, termasuk mAb. Dalam kasus seperti itu, produsen harus berkonsultasi dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat. Justifikasi ilmiah yang tepat untuk tidak melakukan studi keamanan/ imunogenesitas harus selalu diberikan.

9.6.1. Pengujian Imunogenisitas

Pendekatan bertingkat yang mencakup penapisan dan immunoassays konfirmatori yang mendeteksi pengikatan ADA diikuti oleh uji yang

menentukan besarnya ADA serta potensi netralisasi umumnya diperlukan dan penyimpangan dari hal ini memerlukan justifikasi.

Produsen perlu memberikan justifikasi terkait strategi pengujian antibodi dan pilihan pengujian yang akan digunakan. Produsen harus memperhatikan pemilihan kontrol yang sesuai untuk validasi pengujian dan penentuan titik cut-off untuk membedakan sampel positif antibodi dengan sampel negatif antibodi. Aspek penting lainnya berkaitan dengan potensi interferensi oleh komponen matriks, termasuk target farmakologis dan residu obat dalam sampel. Untuk mengurangi interferensi tersebut, harus diterapkan tindakan korektif. Misalnya, untuk interferensi obat (yang umumnya terjadi pada sampel yang diambil dari pasien yang diberi mAb), tindakan seperti memberikan waktu untuk pembersihan/klirens obat dari sirkulasi sebelum pengambilan sampel, atau menggabungkan tahapan untuk memisahkan imun kompleks dan/atau pembersihan/klirens obat dapat digunakan. Kehati-hatian harus dilakukan untuk memastikan tidak memengaruhi pendektsian ADA atau pengobatan pasien.

Pengujian imunogenisitas komparatif harus dilakukan dengan menggunakan format pengujian dan jadwal pengambilan sampel yang sama bila diperlukan. Untuk evaluasi imunogenisitas dalam pengembangan obat baru, pengujian antibodi dilakukan dengan menggunakan terapi yang diberikan kepada pasien. Dalam penerapan konsep ini pada produk biosimilar, pengembangan pengujian penapisan dengan sensitivitas yang sama untuk kedua kelompok pasien (produk biosimilar dan produk pembanding) dalam studi yang sama merupakan hal yang menjadi tantangan. Oleh karena itu, imunogenisitas relatif sering dinilai dengan menggunakan pengujian tunggal yang menggunakan zat aktif biosimilar sebagai antigen untuk pengujian sampel bagi kedua kelompok. Metode ini memungkinkan pendektsian semua antibodi yang dikembangkan terhadap produk biosimilar. Produsen harus menunjukkan kesesuaian metode yang digunakan dan menyajikan data pembuktian metode pengujian ADA pada produk pembanding dan produk biosimilar adalah sama.

Uji netralisasi yang mencerminkan mekanisme kerja biasanya didasarkan pada uji potensi produk. Uji berbasis ligan non-sel relevan dalam kasus terapi mengikat ligan terlarut dan menghambat aksi biologisnya. Untuk produk yang memiliki risiko tinggi (misalnya, produk dengan homolog endogen non-redundan) dan produk yang fungsi efektornya penting, penggunaan *bioassay* berbasis sel fungsional direkomendasikan. Pemohon dapat meminta saran dari Badan POM atau otoritas pengawas obat tentang kebutuhan uji netralisasi dan format yang digunakan (berbasis sel, berbasis ligan, atau berdasarkan aktivitas enzim), jika perlu.

Karakterisasi antibodi lebih lanjut (*misalnya, isotype*) harus dilakukan jika dianggap relevan secara klinis, atau dalam situasi khusus (*misalnya, terjadinya anafilaksis atau penggunaan format pengujian tertentu*), dengan mempertimbangkan profil imunogenisitas produk pembanding. Misalnya, jika produk pembanding tidak menimbulkan respons IgE, kecil

kemungkinan produk biosimilar akan menimbulkan respon tersebut jika sistem ekspresi yang digunakan sama. Penyimpanan sampel pertinggal pasien dalam kondisi yang sesuai akan diperlukan untuk pengujian ulang dalam kasus dimana masalah teknis terkait pengujian awal.

9.6.2. Evaluasi Klinis

ADA dapat memengaruhi PK, PD, keamanan dan/atau efikasi produk biosimilar. Risiko imunogenik produk biologi ditentukan oleh insidens ADA pada populasi yang diobati dan besarnya efek klinis yang tidak diinginkan, serta memengaruhi keseimbangan manfaat-risiko terapi.

Jika data imunogenitas manusia diperlukan, data tersebut harus dibuat dengan metode komparatif pada seluruh program pengembangan klinis. Populasi pasien sensitif (yaitu populasi dengan kemungkinan besar memberikan respons imun) lebih disukai untuk uji imunogenitas. Misalnya, jika epoetin disetujui untuk pengobatan anemia karena penyakit ginjal dan untuk pasien yang mengalami anemia karena kemoterapi, maka pemilihan pasien dengan anemia karena penyakit ginjal lebih disarankan. Studi PK dan/atau PD komparatif harus didesain untuk juga mengumpulkan data imunogenitas dengan populasi apapun yang diinklusi (misalnya, subjek sehat dan pasien). Desain cross-over untuk PK/PD dimungkinkan untuk uji imunogenitas. Jika waktu paparan hanya sampai waktu penggantian pada cross-over, tidak dapat memberikan data imunogenitas yang memadai, sponsor harus memastikan jumlah pasien yang diobati memadai tanpa cross-over. Misalnya, perpanjangan studi cross-over dengan dua kelompok pengobatan secara paralel, atau dengan mengusulkan studi imunogenitas terpisah.

Jika ADA diketahui memengaruhi PK produk pembanding, maka penilaian laju pembentukan dan kinetik ADA dapat dilakukan secara bersamaan dengan penilaian dampaknya pada PK melalui analisis subgrup dari subjek yang telah ditentukan sebelumnya untuk ADA-negatif dan ADA-positif.

Periode pengamatan diperlukan untuk uji imunogenitas bergantung pada perkiraan waktu pembentukan antibodi dan harus dijustifikasi oleh produsen. Pengambilan sampel selama uji imunogenitas harus mencakup *baseline* (sebelum diberikan pengobatan) untuk mengetahui antibodi yang sudah ada sebelumnya, selama pengobatan, dan pada beberapa kasus setelah pengobatan, khususnya jika ADA bertahan atau tidak terdeteksi pada titik pengambilan sampel awal (karena sifat imunosupresif produk biosimilar atau masalah teknis seperti pengaruh obat).

Jadwal pengambilan sampel harus disinkronisasi untuk evaluasi PK serta evaluasi keamanan dan efikasi untuk memberikan pemahaman dampak antibodi pada luaran klinis. Umumnya, untuk pemberian kronis, data 6 bulan dapat diterima jika imunogenitas banyak, tetapi pada sebagian kasus, periode evaluasi yang lebih lama dibutuhkan untuk menilai insidens munculnya antibodi dan kemungkinan efek klinis.

Sebagai tambahan, perbedaan imunogenitas yang terlihat antara produk biosimilar dengan produk pembanding memerlukan evaluasi lebih

lanjut terkait penyebabnya, dan data, serta justifikasinya untuk mendukung klaim perbedaan tersebut tidak relevan secara klinis. Analisis dampak klinis ADA pada kedua kelompok pengobatan pada uji PK, efikasi, dan/atau keamanan harus dilakukan melalui analisis stratifikasi subjek ADA-negatif dan ADA-positif.

Setiap potensi pembentukan antibodi penetralisasi terhadap faktor endogen kritis (contohnya setelah pemberian epoetin) akan memerlukan uji klinik pada pasien. Sebagaimana halnya dengan produk pembanding, produk biosimilar harus melakukan surveilans pasca-pemasaran yang andal/robust yang mencakup penilaian berbagai kejadian tidak diinginkan serius yang terkait dengan imunogenisitas.

9.7. Persetujuan Indikasi

Keputusan persetujuan indikasi yang diajukan akan bergantung pada pembuktian similaritas antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Perluasan indikasi dari produk pembanding pada produk biosimilar hanya mungkin dilakukan jika memenuhi persyaratan berikut:

- a. similaritas dalam sifat-sifat karakteristik analitik dan fungsional telah terkonfirmasi dalam uji ortogonal sensitif yang memberikan informasi mekanisme kerja relevan secara klinis dan/atau keterlibatan reseptor-reseptor sebagai bagian dari uji komparabilitas; dan
- b. didukung oleh data klinis (uji komparatif PK dan/atau PD, **lihat bagian 9.1-9.3**) dan uji klinik komparatif dilakukan pada populasi pasien yang sensitif terkait dengan parameter klinis yang diinginkan, jika diperlukan.

Sebagai contoh, persetujuan seluruh indikasi dapat diperoleh berdasarkan data fungsional yang sangat similar. Misalnya, untuk mAb biosimilar seperti infliximab dan adalimumab jika dapat menunjukkan aktivitas yang sepenuhnya sebanding (termasuk ADCC, CDC, *reverse signaling* dan apoptosis) baik dalam hal ikatan terhadap TNF yang larut dan TNF membran.

10. FARMAKOVIGILANS

Setelah disetujui, Badan POM atau otoritas pengawas obat mempertimbangkan produk biosimilar memiliki siklus hidupnya sendiri dan tidak ada persyaratan formal untuk menetapkan ulang similaritas terhadap produk pembanding bila studi komparabilitas dilakukan setelah perubahan dalam proses pembuatan produk biosimilar.

Baik produsen produk biosimilar maupun produk pembanding bertanggung jawab untuk memastikan keamanan dan efikasi sepanjang siklus hidup produk dengan mencegah perubahan signifikan terhadap produknya masing-masing. Dalam konteks ini, penting untuk menekankan bahwa persyaratan data dapat diperoleh hanya dengan memiliki sistem farmakovigilans yang andal yang memungkinkan pengumpulan data spesifik produk.

Sebagaimana halnya obat, pemantauan intensif lebih lanjut terhadap keamanan dan efikasi produk biosimilar untuk semua indikasi yang telah disetujui serta penilaian manfaat-risiko lanjutan, dibutuhkan pada fase pasca-pemasaran.

Pemantauan keamanan spesifik atau upaya minimalisasi risiko apapun yang diterapkan pada produk pembanding atau kelas produk terapi harus dimasukkan ke dalam rencana farmakovigilans untuk produk biosimilar yang relevan, kecuali ada justifikasi kuat yang menunjukkan bahwa hal ini tidak diperlukan. Selain itu, partisipasi dalam registri penyakit yang ada harus didorong dan menjadi kewajiban pada produk pembanding diwajibkan. Laporan keamanan pasca-pemasaran harus memasukkan semua informasi keamanan produk yang diterima oleh pemilik izin edar. Informasi keamanan ini harus dievaluasi secara ilmiah, termasuk evaluasi frekuensi dan kausalitas kejadian yang tidak diinginkan.

Produsen harus menyerahkan rencana farmakovigilans (RMP) yang menguraikan spesifikasi keamanan, aktivitas farmakovigilans, dan kegiatan-kegiatan minimalisasi risiko pada saat penyerahan dokumen registrasi atau bila muncul isu keamanan pada pasca-pemasaran. Prinsip-prinsip perencanaan farmakovigilans dapat ditemukan pada pedoman-pedoman yang relevan seperti ICH E2E.

Spesifikasi keamanan harus menguraikan isu-isu keamanan penting yang potensial atau teridentifikasi untuk produk pembanding dan kelas zat aktif, serta hal-hal spesifik produk biosimilar lainnya. Jika masih ada ketidakpastian terkait produk biosimilar, misalnya karena penggunaan eksipien atau alat baru, maka hal ini harus dimasukkan ke dalam rencana farmakovigilans dan ditindaklanjuti dalam pasca-pemasaran.

Prinsip-prinsip yang terkait dengan perencanaan farmakovigilans dapat mengacu pada Peraturan Badan POM yang mengatur mengenai Penerapan Farmakovigilans.

Produsen harus memastikan pada saat diterbitkannya izin edar, mereka sudah memiliki sistem farmakovigilans yang sesuai, termasuk pelayanan penanggung jawab farmakovigilans untuk memantau aktivitas-aktivitas farmakovigilans, dan hal-hal penting dalam pelaporan efek samping yang terjadi di negara manapun produk tersebut dipasarkan. Sistem farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat dapat mengacu pada Peraturan Badan POM yang mengatur mengenai Penerapan Farmakovigilans.

Badan POM atau otoritas pengawas obat bertanggung jawab memantau kepatuhan produsen serta memastikan identifikasi khusus produk biosimilar yang penting seperti ketertelusuran. Hal ini sesuai Peraturan Badan POM yang mengatur mengetani Penerapan Farmakovigilans.

11. PENANDAAN DAN INFORMASI

Secara umum, penandaan produk biosimilar mengacu pada ketentuan pada Peraturan Badan POM yang mengatur mengenai Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

Produk biosimilar harus diidentifikasi secara jelas dengan nama dagang unik disertai dengan INN-nya. Dari perspektif WHO, tidak ada nomenklatur INN spesifik untuk produk biosimilar, yang artinya tidak ada bagian dalam INN yang menunjukkan bahwa suatu produk adalah biosimilar. Produk biosimilar diberikan nama INN menggunakan proses dan aturan yang sama seperti produk biologi. Dalam banyak kasus, INN untuk produk biosimilar

sama dengan INN untuk produk pembandingnya. Misalnya, untuk produk biosimilar G-CSF yang menggunakan Neupogen sebagai produk pembanding, baik produk biosimilar maupun produk pembanding memiliki INN "filgrastim". Pencantuman nomor lot sangat penting karena merupakan bagian penting dari informasi pembuatan dan sangat penting untuk ketertelusuran setiap kali ditemukan masalah dengan suatu produk.

Informasi resep untuk produk biosimilar seharusnya sama dengan produk pembandingnya, kecuali untuk aspek spesifik produk seperti penggunaan eksipien yang berbeda dan/atau bentuk sediaan yang berbeda. Similaritas sangat penting terutama dalam hal dosis (posologi) dan informasi terkait keamanan, termasuk kontraindikasi, peringatan, dan efek samping yang diketahui. Namun, jika produk biosimilar memiliki indikasi yang lebih sedikit dibandingkan produk pembanding, informasi terkait dalam beberapa bagian dapat dihilangkan, kecuali jika dianggap penting untuk menginformasikan kepada dokter dan pasien tentang risiko tertentu. Misalnya, karena potensi penggunaan di luar indikasi resmi (off-label use). Dalam kasus seperti itu, informasi resep harus secara jelas menyatakan bahwa produk biosimilar tidak ditujukan untuk digunakan pada indikasi tertentu tersebut, beserta alasan yang mendasarinya.

12. TUGAS DAN TANGGUNG JAWAB BADAN POM ATAU OTORITAS PENGAWAS OBAT

Salah satu tanggung jawab Badan POM sebagai otoritas pengawas obat adalah pengawasan regulasi yang tepat untuk pemberian izin edar dan pemantauan pasca-pemasaran produk biosimilar yang dikembangkan dan/atau disetujui untuk digunakan di wilayah Indonesia. Pengalaman dan keahlian evaluator dalam menilai produk biologi merupakan persyaratan utama untuk pengawasan regulasi yang tepat terhadap produk-produk ini. Badan POM bertanggung jawab untuk secara jelas mendefinisikan kerangka regulasi yang sesuai untuk pemberian izin produk biologi, termasuk produk biosimilar.

Seiring pesatnya pengembangan produk biologi, Badan POM melakukan penilaian secara berkala terhadap izin edar produk, pengawasan yang ketat terhadap penerapan regulasi, serta proses dan kebijakan yang menjadi bagian dari kerangka regulasi. Proses penilaian ini merupakan komponen penting dari pengawasan regulasi yang berfungsi baik dan terkini untuk produk biologi. Beberapa negara telah memberikan izin edar untuk produk yang disebut "biosimilar" yang telah disetujui sebelum adanya kerangka regulasi persetujuan biosimilar. WHO menyarankan untuk menghindari penggunaan istilah tersebut (atau istilah setara lainnya) untuk produk yang belum dievaluasi sesuai dengan prinsip-prinsip yang ditetapkan dalam Pedoman ini. Badan POM harus mengembangkan regulasi spesifik dan sesuai untuk menyetujui produk biosimilar dengan prosedur regulasi yang berbeda dengan yang diterapkan pada produk dengan versi bahan aktif yang sama yang ditujukan untuk penggunaan yang sama tetapi ketentuan evaluasinya belum terdefinisi dengan jelas. Selain itu, terminologi yang digunakan untuk produk tersebut seharusnya tidak disalahartikan dengan menyebutnya sebagai "biosimilar".

Badan POM dapat meningkatkan akses terhadap produk biosimilar dengan mutu, keamanan, dan efikasi yang terjamin dengan meningkatkan efisiensi evaluasi regulatori, misalnya dengan berupaya mengurangi waktu yang diperlukan untuk evaluasi tanpa mengesampingkan mutu penilaian. Selain itu, upaya harus dilakukan untuk menghindari duplikasi studi yang tidak perlu.

Sebagian besar negara menggunakan atau mengubah undang-undang dan peraturan yang sudah ada, atau mengembangkan kerangka regulasi baru sepenuhnya untuk persetujuan produk biosimilar. Di beberapa negara, ketentuan mengenai pendaftaran selanjutnya (baru atau variasi) dari produk bioterapeutik berikatan erat dengan kebijakan inovasi. Oleh karena itu, otoritas pengawas obat perlu berkoordinasi dan berkomunikasi dengan pemangku kepentingan lainnya untuk memastikan konsistensi.

13. PENUTUP

Pedoman Penilaian Produk Biosimilar ini disusun untuk memastikan bahwa proses evaluasi dan pemberian izin edar produk biosimilar di Indonesia dilaksanakan secara konsisten, transparan, dan berbasis bukti ilmiah terkini. Dengan mengadopsi prinsip-prinsip dasar dari pedoman internasional, termasuk pembaruan WHO TRS 977 Annex 2 tahun 2022, pedoman ini diharapkan mampu menjawab perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang biologi molekuler, analisis mutu, serta metodologi nonklinik dan klinik yang semakin kompleks.

Implementasi pedoman ini menegaskan pentingnya pendekatan berbasis risiko dan pembuktian similaritas yang ketat terhadap produk pembanding dalam seluruh tahapan evaluasi, meliputi mutu, nonklinik, klinik, serta aspek farmakovigilans pasca-pemasaran. Penekanan terhadap penggunaan metode analitik mutakhir, penerapan prinsip 3R dalam pengujian hewan, serta pemanfaatan biomarker PD yang relevan merupakan refleksi komitmen untuk menjaga perlindungan kesehatan masyarakat tanpa menghambat inovasi dan akses terhadap terapi biologi yang lebih terjangkau.

BPOM berkomitmen untuk melakukan peninjauan berkala terhadap pedoman ini sejalan dengan kemajuan ilmu pengetahuan, teknologi produksi biologi, dan praktik regulatori global. Selain itu, BPOM mendorong para pengembang produk biosimilar untuk melakukan konsultasi ilmiah sejak tahap awal pengembangan guna memastikan kelengkapan data, ketepatan desain studi, serta kesesuaian pendekatan evaluasi dengan regulasi yang berlaku.

Melalui pedoman ini, diharapkan tercipta ekosistem regulasi yang memperkuat ketersediaan produk biosimilar yang bermutu, aman, dan berkhasiat bagi masyarakat Indonesia, sekaligus mendukung efisiensi proses evaluasi untuk mempercepat akses terhadap obat biologi yang dibutuhkan. Dengan demikian, pedoman ini tidak hanya berfungsi sebagai instrumen regulatori, tetapi juga sebagai landasan ilmiah yang menjamin keandalan biosimilar dalam upaya meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan nasional.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN II

KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR TAHUN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

BAB I

PEDOMAN PENILAIAN KHUSUS ANTIBODI MONOKLONAL SEBAGAI PRODUK BIOSIMILAR

1. PENDAHULUAN

Antibodi monoklonal (mAb) adalah kelas utama produk bioterapeutik yang berasal dari teknologi asam deoksiribonukleat rekombinan (rDNA) yang telah berhasil mengobati banyak penyakit kronis dan mengancam jiwa.

MAb terapeutik adalah sediaan imunoglobulin atau fragmen imunoglobulin dengan spesifisitas terhadap suatu ligan target dan berasal dari klon sel yang tunggal. Setiap molekul mAb utuh terdiri dari dua rantai polipeptida berat dan dua rantai polipeptida ringan yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. MAb memiliki beberapa domain fungsional yang mungkin dalam satu molekul.

Spesifisitas mAb ditentukan berdasarkan daerah ikatan untuk antigen yang terletak di daerah antigen-binding fragment (Fab). Untuk mAb utuh, daerah crystallizable fragment (Fc) memiliki kemampuan untuk mengikat reseptor tertentu, yang berpotensi menjadi suatu fungsi efektor imun seperti sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (*antibody-dependent cellular cytotoxicity/ADCC*), sitotoksitas yang bergantung pada komplemen (*complement-dependent cytotoxicity/CDC*) dan fagositosis seluler yang bergantung pada antibodi (*antibody-dependent cellular phagocytosis/ADCP*). MAb utuh merupakan glikoprotein dengan situs glikosilasi di wilayah Fc dari rantai polipeptida berat, dengan kemungkinan situs glikosilasi lebih lanjut tergantung pada jenis molekulnya. Oleh karena itu, mAb adalah makromolekul biologis yang sangat kompleks dengan ukuran dan muatan yang bervariasi, berbagai modifikasi pasca-translasi termasuk pola glikosilasi yang berbeda dan heterogenitas terminal N dan C, waktu paruh yang panjang, serta potensi untuk menginduksi imunogenisitas. Dengan demikian, masing-masing mAb dapat menunjukkan profil yang unik, yang harus dipertimbangkan selama evaluasi produk sebagai produk biosimilar.

Pedoman ini menetapkan prinsip-prinsip ilmiah, termasuk pendekatan bertahap (*stepwise approach*), yang harus diterapkan untuk menunjukkan similaritas antara produk biosimilar dan produk pembanding. Similaritas yang tinggi pada parameter mutu dianggap sebagai persyaratan yang harus dipenuhi untuk memungkinkan penggunaannya pada program nonklinik dan klinik yang sesuai dalam rangka memperoleh izin edar. Tujuan dari studi komparabilitas klinis adalah untuk mengonfirmasi similaritas yang ditetapkan pada tahap pengembangan sebelumnya dan untuk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinis antara produk biosimilar dan produk pembandingnya, serta bukan untuk membuktikan

kembali keamanan dan efikasi, karena hal ini telah dilakukan pada produk pembanding.

Keputusan pemberian izin edar mAb produk biosimilar harus didasarkan pada evaluasi terhadap bukti secara keseluruhan dari parameter mutu, nonklinik, dan klinik. Perlu diperhatikan bahwa studi klinik tidak dapat digunakan untuk mengatasi perbedaan substansial dalam karakteristik fisikokimia dan aktivitas biologis antara mAb biosimilar dan pembandingnya. Jika terdapat perbedaan substansial dalam parameter mutu, maka pendekatan tersendiri dapat dipertimbangkan. Serangkaian prinsip utama yang dapat diterima secara global yang telah diuraikan di atas untuk evaluasi regulatori dan izin edar telah berfungsi dengan baik sebagai dasar untuk menetapkan persyaratan mAb produk biosimilar di masing-masing negara. Namun, karena kompleksitas struktural dan heterogenitas mAb, parameter mutu dapat bervariasi dari satu produk ke produk lainnya. Selain itu, satu produk mAb mungkin memiliki beberapa indikasi. Oleh karena itu, studi komparabilitas biosimilar antara calon mAb produk biosimilar dan mAb produk pembanding merupakan tantangan bagi pengembang dan regulator. Oleh karena itu, pada tahun 2014, WHO diminta untuk memperbarui Pedoman Biosimilar tahun 2009 untuk menyesuaikan dengan kemajuan teknologi dalam karakterisasi produk turunan rDNA, dan khususnya mAb. Merespons hal tersebut, WHO menyelenggarakan konsultasi informal pada tahun 2015 tentang kemungkinan revisi pedoman, dengan fokus tambahan pada produk biosimilar yang mengandung mAb. Pada pertemuan tersebut, seluruh peserta, termasuk otoritas pengawas obat dan industri, sepakat dan menyetujui bahwa prinsip evaluasi yang dijelaskan dalam pedoman WHO masih berlaku, dan dapat diterapkan dalam memfasilitasi harmonisasi persyaratan produk biosimilar secara global. Selain itu, disepakati bahwa diperlukan panduan tambahan tentang evaluasi mAb biosimilar.

2. TUJUAN DAN RUANG LINGKUP

Pedoman ini bertujuan untuk menetapkan pertimbangan khusus yang digunakan dalam evaluasi mAb yang dikembangkan sebagai produk biosimilar. Pedoman ini mencakup mAb biosimilar turunan rDNA yang digunakan dalam pengobatan penyakit pada manusia. Prinsip-prinsip yang dibahas dalam dokumen ini juga berlaku untuk protein turunan mAb – misalnya, fragmen mAb dan protein fusi Fc. Dari perspektif regulatori, evaluasi mAb didasarkan pada prinsip yang sama seperti yang digunakan untuk evaluasi protein bioterapeutik turunan rDNA lainnya. Di sisi lain, mAb biosimilar juga harus memenuhi kriteria yang ditetapkan untuk menunjukkan similaritas. Panduan ini dimaksudkan untuk melengkapi peraturan relevan yang ada.

3. GLOSARIUM

Definisi yang diberikan di bawah ini berlaku untuk istilah-istilah sebagaimana digunakan dalam Pedoman ini. Istilah-istilah ini mungkin memiliki makna yang berbeda dalam konteks lain.

- a. **Kriteria perbaikan 20% dari American College of Rheumatology (ACR20)**

indeks gabungan yang mengukur aktivitas penyakit pada pasien dengan artritis reumatoid, dan yang sesuai dengan setidaknya perbaikan 20% pada jumlah sendi yang nyeri dan sendi yang bengkak, dan setidaknya perbaikan 20% dalam 3 dari 5 ukuran set skor lainnya.

b. **Sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (*Antibody-dependent cellular/ADCC*)**

mekanisme imun yang memungkinkan sel efektor pembawa reseptor Fc dapat mengenali dan membunuh sel target berlapis antibodi yang mengekspresikan antigen yang berasal dari tumor atau patogen pada permukaannya.

c. **Fagositosis seluler yang bergantung pada antibodi (*Antibody-dependent cellular phagocytosis/ADCP*)**

mekanisme imun yang bergantung pada reseptor Fc, terutama Fc_YRIIa, pada makrofag atau sel fagositosis lain yang mengikat antibodi yang melekat pada sel target, diikuti dengan fagositosis dan penghancuran sel target, termasuk sel tumor.

d. **Anti-drug antibodies/ADA**

Antibodi inang/host yang mampu mengikat antigen terapeutik (protein rekombinan atau mAb). Hal ini mungkin dapat menonaktifkan efek terapeutik pengobatan dan, dalam kasus yang jarang terjadi, menyebabkan efek samping yang serius.

e. **Area di bawah kurva (Area under the curve/AUC)**

Area di bawah kurva dalam plot konsentrasi obat dalam serum atau plasma terhadap waktu.

f. **AUC_t**

Area di bawah kurva konsentrasi-waktu obat dalam serum atau plasma dari nol hingga waktu t tertentu.

g. **AUC_{tau}**

Area di bawah kurva konsentrasi-waktu obat dalam serum atau plasma selama interval dosis.

h. **Aktivitas biologis**

Kemampuan atau kapasitas spesifik suatu produk untuk mencapai efek biologis yang ditentukan.

i. **mAb produk biosimilar**

Produk mAb yang similar dalam hal mutu, keamanan, dan efikasi dengan produk pembanding yang telah disetujui/mendapat izin edar.

j. **C_{max}**

Konsentrasi serum atau plasma maksimum (puncak) yang diamati yang dicapai suatu obat setelah pemberian obat dan sebelum pemberian dosis kedua.

k. **C_{min}**

Konsentrasi serum atau plasma minimum yang diamati yang dicapai obat setelah pemberian obat dan sebelum pemberian dosis kedua.

l. **C_{trough}**

Konsentrasi serum atau plasma obat yang diukur pada akhir interval pemberian dosis sebelum pemberian dosis berikutnya.

m. **Sitotoksitas yang bergantung pada komplemen (*Complement-dependent cytotoxicity/CDC*)**

Proses imun yang dengannya kompleks antibodi-antigen mengaktifkan komplemen yang akhirnya menghasilkan pembentukan kompleks litik terminal yang dimasukkan ke dalam membran sel, yang mengakibatkan lisis dan kematian sel.

n. **Respons lengkap (Complete response/CR)**

Hilangnya semua tanda kanker sebagai respons terhadap pengobatan. Dalam hal ini, tidak selalu berarti kanker telah disembuhkan.

o. **Skor aktivitas penyakit pada 28 sendi (Disease Activity Score/DAS28)**

Indeks gabungan yang mengukur aktivitas penyakit pada pasien dengan artritis reumatoid, yang menilai jumlah sendi yang Bengkak dan nyeri, dan tingkat laju sedimentasi eritrosit (LED) atau protein C-reaktif (CRP) yang menunjukkan seberapa aktif artritis reumatoid, bersama dengan penilaian global pasien terhadap kesehatan mereka.

p. **Margin ekivalensi**

Nilai yang telah ditentukan sebelumnya dalam uji ekivalensi, yang merupakan perbedaan terbesar yang dapat dinilai dapat diterima secara klinis dan yang seharusnya lebih kecil daripada perbedaan yang diamati dalam uji superioritas menggunakan pembanding aktif.

q. **Uji ekivalensi**

Uji dengan tujuan utama untuk menunjukkan bahwa respons terhadap dua atau lebih pengobatan hanya berbeda dengan perbedaan yang secara klinis tidak bermakna. Hal ini biasanya ditunjukkan dengan menunjukkan bahwa perbedaan pengobatan yang sebenarnya kemungkinan besar berada di antara margin ekivalensi bawah dan atas dari perbedaan yang dapat diterima secara klinis.

r. **Mekanisme kerja (Mechanism of Action/MOA)**

Interaksi biokimia spesifik melalui suatu produk yang menghasilkan efek farmakologi

s. **Antibodi monoklonal (mAb)**

Antibodi yang berasal dari klon sel tunggal.

t. **Uji non-inferioritas**

Uji dengan tujuan utama untuk menunjukkan bahwa respons terhadap produk yang sedang diteliti tidak inferior secara klinis dibanding respons produk pembanding.

u. **Tingkat respons keseluruhan (Overall response rate/ORR)**

Persentase keseluruhan pasien yang kankernya menyusut atau menghilang setelah pengobatan; ini termasuk tingkat respons lengkap (CR) dan respons parsial (PR).

v. **Potensi**

Ukuran kuantitatif aktivitas biologis berdasarkan parameter produk yang dikaitkan dengan sifat biologis yang relevan dan dinyatakan dalam satuan.

w. **Similaritas**

Tidak adanya perbedaan yang relevan dalam parameter yang diinginkan.

4. PERTIMBANGAN KHUSUS UNTUK KARAKTERISASI DAN PENILAIAN MUTU

Pedoman WHO tentang evaluasi produk biosimilar menetapkan prinsip bahwa membuktikan similaritas antara kandidat produk biosimilar dengan produk pembanding dari segi mutu merupakan prasyarat untuk melanjutkan ke studi komparatif nonklinik dan klinik. Secara khusus, studi harus bersifat komparatif dan dilakukan dengan jumlah *batch* produk pembanding dan produk biosimilar yang memadai serta mewakili material/bahan yang digunakan dalam uji klinik. Produk pembanding harus diuji secara ekstensif dengan menganalisis beberapa *batch*, idealnya beberapa produk yang diproduksi dalam rentang waktu yang panjang, untuk mendeteksi kemungkinan perubahan dalam profil mutu produk pembanding tersebut. Jumlah minimum batch yang harus diuji bergantung pada tingkat variabilitas produk pembanding dan variabilitas pengujian. Jumlah *batch* yang diuji harus memadai untuk mendapatkan hasil terkait parameter variabilitas tertentu pada produk biosimilar dan produk pembanding, serta similaritas kedua produk tersebut. Untuk mendapatkan hasil yang jelas, metode yang digunakan seharusnya lebih sensitif, valid secara ilmiah, dan sesuai untuk tujuannya.

Dibandingkan dengan banyak protein lainnya, antibodi monoklonal (mAb) adalah glikoprotein kompleks dengan karakteristik struktural yang berkontribusi pada fungsi biologis yang beragam dan bervariasi. Karbohidrat tertentu juga dapat memengaruhi aktivitas biologis mAb. Misalnya, fukosa yang terikat melalui ikatan α1–6 pada bagian inti rantai karbohidrat N-linked dapat mengganggu kemampuan antibodi untuk mengikat dengan baik pada reseptor Fc tertentu, yang mengurangi Fc-mediated activities seperti Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Sebaliknya, peningkatan galaktosa terminal non-reduksi dapat meningkatkan pengikatan FcγRIIIa dan aktivitas ADCC. Oleh karena itu, penilaian aktivitas biologi mAb sangat penting dan memiliki karakteristik unik.

Dalam beberapa kasus, sistem ekspresi yang digunakan untuk pembuatan mAb dapat secara signifikan memengaruhi struktur dan fungsi produk mAb. Prinsip umum untuk penilaian mutu mAb, termasuk karakterisasi fisikokimia, telah dijelaskan dalam pedoman WHO tentang produk biosimilar dan rDNA. Dengan demikian, parameter mutu yang dibahas dalam dokumen ini akan berfokus hanya pada pertimbangan khusus untuk penilaian aktivitas biologi mAb dan dampak dari sistem ekspresi yang dipilih untuk pembuatannya.

4.1. Penilaian Aktivitas Biologi Antibodi Monoklonal (mAb)

Aktivitas biologi produk mAb merupakan parameter penting yang perlu dinilai secara tepat. Karena mengingat perubahan pada struktur tingkat tinggi dapat memengaruhi aktivitas biologis mAb dan mungkin tidak terdeteksi melalui metode fisikokimia, analisis bioaktivitas menjadi sangat berguna untuk memastikan kesetaraan struktur tingkat tinggi tersebut.

Pemahaman tentang mekanisme kerja dan interaksi reseptor dari mAb sangat penting dalam mempertimbangkan strategi penilaian aktivitas biologi, baik dalam studi karakterisasi maupun studi komparabilitas. mAb

bekerja melalui berbagai mekanisme, mulai dari pengikatan sederhana dengan antigen (yang secara langsung memediasi efek klinis) hingga pengikatan antigen yang memediasi satu atau lebih mekanisme imunobiologis yang bersama-sama menghasilkan respons klinis secara keseluruhan. Sifat-sifat ini dapat berperan dalam mekanisme kerja dan/atau memengaruhi keamanan serta efektivitas produk. Oleh karena itu, analisis mendalam terhadap aktivitas biologis mAb yang menunjukkan mekanisme kerja (termasuk Fab- dan/atau Fc-mediated functions) dan kemampuannya untuk berikatan dengan reseptor Fc_y, reseptor Fc neonatal, serta komplemen C1q harus tersedia.

Meskipun ikatan antigen sederhana tampak sebagai satu-satunya mekanisme kerja untuk mencapai efektivitas klinis, efek lain juga dapat berperan. Dalam beberapa kasus, berbagai fungsi mAb dapat berkontribusi secara aditif atau sinergis untuk menghasilkan efek klinis gabungan secara keseluruhan. Efek gabungan ini mungkin sulit untuk dianalisis saat dilakukan percobaan untuk melihat bagaimana mAb memediasi efektivitas klinisnya. Oleh karena itu, jika mAb utuh digunakan, perlu berhati-hati agar tidak mengasumsikan bahwa efek imunobiologis yang dimediasi oleh Fc dari produk tersebut tidak terlibat dalam efektivitas klinis, bahkan dalam situasi di mana pengikatan antigen sederhana dianggap sebagai mekanisme kerja utama. Sebagai contoh, rituximab (mAb *chimeric* yang spesifik untuk CD20) membutuhkan fungsi Fc, termasuk ADCC (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*), untuk efektivitas klinisnya. Oleh karena itu, penilaian fungsi Fc sangat penting untuk mAb ini. Sementara itu, pada infliximab (antagonis *tumour necrosis factor alpha* atau TNF_α), netralisasi **soluble** TNF merupakan mekanisme kerja utama, sementara fungsi Fc tampaknya kurang penting. Namun, ADCC bersama dengan fungsi terkait Fc dan Fab lainnya (seperti sinyal balik/*reverse signaling*) juga perlu dipertimbangkan sebagai mekanisme kerja sekunder yang potensial. Pengujian untuk mengukur fungsi Fc dapat menjadi tantangan secara teknis. Perbedaan dalam format uji dan kombinasi sel memiliki dampak signifikan terhadap sensitivitas uji.

Pengujian untuk aktivitas ADCC memerlukan sel target yang responsif secara tepat dan sel efektor yang efisien. Meskipun penggunaan sel primer dapat memberikan model yang lebih relevan secara fisiologis, kriteria variabilitas uji yang rendah dan andal tidak dapat terpenuhi. Penggunaan *growing cell lines* dapat mengatasi keterbatasan dalam beberapa kasus, mengingat *growing cell lines* tersebut lebih sensitif dan mampu mendekripsi perbedaan kecil antara produk pembanding dan produk biosimilar. Namun, mengidentifikasi atau menghasilkan cell line yang sesuai dapat menjadi proses yang sulit dan memakan waktu. Selain itu, data klinis yang relevan yang dihasilkan oleh rekayasa cell line menjadi tantangan karena penggunaan secara berlebihan populasi sel homogen yang mengekspresikan target/reseptor.

4.2. Pertimbangan dalam Pemilihan Sistem Ekskresi

Pedoman Biosimilar WHO memperbolehkan penggunaan sistem ekspresi yang berbeda untuk produk biosimilar dibandingkan dengan produk pembanding, selama produsen dapat menunjukkan bahwa

struktur molekul tidak terpengaruh atau profil klinis produk tidak berubah. Namun, hal ini dapat menjadi tantangan dalam konteks pengembangan mAb produk biosimilar. Oleh karena itu, sistem ekspresi harus dipilih dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan perbedaan sistem ekspresi yang dapat menyebabkan hal yang tidak diinginkan, seperti pola glikosilasi yang tidak biasa atau profil cemaran yang berbeda dibandingkan dengan produk pembanding.

Perbedaan bentuk glikosilasi pada produk dapat memiliki konsekuensi klinis ataupun tidak. Sebagai contoh, sel pembuatan yang berbasis pada *cell line* mencit/*mouse cell lines* (seperti SP2/0 dan NS0) menghasilkan mAb dengan struktur karbohidrat alpha-gal-1,3-gal pada gugus karbohidratnya. Manusia tidak dapat menghasilkan struktur alpha-gal-1,3-gal karena tidak memiliki enzim yang diperlukan untuk sintesisnya, namun banyak manusia yang menghasilkan antibodi terhadap struktur tersebut. Pada sebagian individu, antibodi ini termasuk dalam kelas imunoglobulin E (IgE), dan sensitivitas ini dapat menyebabkan reaksi anafilaksis (kejadian serius) jika diobati dengan mAb yang berasal dari *cell line* mencit yang mengandung alpha-gal-1,3-gal. Antibodi pra-eksisting ini sangat jelas terlihat pada cetuximab, sebuah inhibitor reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) yang memiliki situs glikosilasi tambahan pada wilayah Fab yang dapat diakses untuk pengikatan IgE.

Reaksi anafilaksis tersebut dapat dihindari dengan menggunakan substrat sel asal manusia atau clone terpilih dari sel *Chinese hamster ovary* (CHO) untuk pembuatan mAb, karena sel-sel ini umumnya tidak dapat mensintesis alpha-gal-1,3-gal. Fenomena seperti ini dapat memiliki implikasi penting untuk pengembangan mAb produk biosimilar. Sebagai contoh, pembuatan produk biosimilar cetuximab di sel mencit kemungkinan besar menunjukkan masalah anafilaksis terkait alpha-gal-1,3-gal yang sama seperti produk pembanding. Meskipun pembuatan mAb di sel CHO dapat menghindari masalah anafilaksis (karena struktur alpha-gal-1,3-gal tidak ada pada mAb), perbedaan dalam glikosilasi, dan kemungkinan modifikasi lainnya, dapat berdampak pada sejauh mana studi yang diperlukan untuk menunjukkan biosimilaritas.

Oleh karena itu, pemilihan sistem ekspresi untuk mAb produk biosimilar memerlukan pertimbangan yang cermat, dengan berbagai potensi masalah yang harus dinilai secara menyeluruh untuk memastikan bahwa perbedaan sistem ekspresi tidak menyebabkan perubahan pada parameter kritis mutu.

4.3. Baku Pembanding Internasional untuk Pengujian Biologis yang Digunakan dalam Karakterisasi

Pengembangan uji untuk menentukan aktivitas biologis mAb akan difasilitasi oleh baku pembanding internasional WHO atau reagen pembanding WHO jika tersedia. Penting untuk dicatat bahwa terdapat perbedaan yang jelas antara produk pembanding dan baku pembanding internasional WHO atau reagen pembanding, karena keduanya memiliki tujuan yang berbeda dan tidak digunakan *interchangeably*. Perbedaan utama antara produk pembanding dan baku pembanding internasional

WHO atau reagen pembanding dalam penggunaannya mencerminkan bahwa produk pembanding digunakan untuk semua uji komparabilitas, sedangkan baku pembanding internasional WHO dan reagen pembanding digunakan untuk mengkalibrasi prosedur, terutama bioassay, dan tidak dapat digunakan sebagai produk pembanding. Peran yang berbeda antara produk pembanding dan baku pembanding internasional dijelaskan di bagian lain.

5. PERTIMBANGAN KHUSUS UNTUK EVALUASI NONKLINIK

Seperti halnya semua produk biosimilar yang dilakukan evaluasi nonklinik, pendekatan bertahap (stepwise approach) harus diterapkan untuk menilai similaritas antara mAb dan produk pembandingnya. Studi *in vitro* harus dilakukan terlebih dahulu, dan kemudian keputusan dibuat terkait sejauh mana studi *in-vivo* diperlukan. Apabila dianggap perlu, studi nonklinik uji hewan/*in vivo* harus dilakukan sebelum memulai uji klinik. Pendekatan berikut dapat dipertimbangkan secara individual berdasarkan produk biosimilar yang terkait. Pendekatan yang digunakan harus didukung dengan justifikasi ilmiah dalam tinjauan nonklinik.

5.1. Studi *In vitro*

5.1.1. Aspek Umum Biosimilar

Untuk menilai perbedaan aktivitas biologis antara produk biosimilar dengan produk pembanding, data dari sejumlah studi *in vitro* yang sudah tersedia dari uji yang terkait dengan mutu harus tersedia.

Seperti halnya produk biosimilar, prinsip umum berikut berlaku untuk mAb:

- a. Studi harus sensitif, spesifik, dan cukup dapat membedakan untuk membuktikan bahwa perbedaan parameter mutu yang diamati, serta kemungkinan perbedaan yang tidak terdeteksi selama uji komparabilitas mutu, tidak memiliki relevansi klinis. Studi fungsional harus bersifat komparatif dan dirancang cukup sensitif mendeteksi perbedaan pada hubungan konsentrasi-aktivitas antara produk biosimilar dengan produk pembanding.
- b. Secara keseluruhan, pengujian ini harus mencakup seluruh aspek farmakologi/toksikologi yang relevan secara klinis untuk produk pembanding dan kelas produknya.
- c. Produsen harus mendiskusikan sejauh mana uji *in vitro* yang digunakan mewakili/memprediksi terhadap situasi klinis berdasarkan pengetahuan ilmiah terkini.

Karena uji *in vitro* sering kali lebih spesifik dan sensitif dalam mendeteksi perbedaan antara produk biosimilar dengan produk pembanding dibandingkan dengan studi pada hewan, uji ini dapat dianggap sebagai elemen utama dalam uji komparabilitas nonklinik produk biosimilar.

5.1.2. Antibodi Monoklonal Biosimilar – Aspek Khusus

Untuk mAb biosimilar, uji *in vitro* nonklinik biasanya mencakup pengujian yang relevan untuk evaluasi spesifik berikut:

- a. Studi Pengikatan:

1. Ikatan pada antigen target yang larut dan/atau terikat membran.
 2. Ikatan pada isoform dari reseptor Fc yang relevan (misalnya, untuk mAb berbasis imunoglobulin G (IgG) pada Fc γ RI, Fc γ RII, dan Fc γ RIII), FcRn, dan komplemen (C1q).
- b. Studi Fungsional/Aktivitas Biologis:
1. Fungsi yang terkait dengan Fab (misalnya, netralisasi ligan yang larut, aktivasi atau penghambatan reseptor, sinyal balik melalui aktivasi antigen terikat membran); dan
 2. Fungsi yang terkait dengan Fc (misalnya, ADCC, ADCP, CDC), jika relevan.

Uji ini sering kali sulit/kompleks, dan model yang dipilih harus memiliki justifikasi yang memadai. Secara keseluruhan, pengujian ini seharusnya mencakup aspek fungsional mAb secara luas, meskipun beberapa di antaranya dianggap tidak penting untuk mekanisme kerja terapeutik. Namun, evaluasi ADCC, ADCP, dan CDC dapat dikecualikan untuk mAb yang ditujukan pada target yang tidak terikat membran, dengan justifikasi yang memadai.

Catatan tambahan: sesuai ICH Guideline S6(R1), uji pada mAb dengan studi reaktivitas silang pada jaringan tidak sesuai untuk mendeteksi perubahan minor dalam parameter kritis aspek mutu dan tidak direkomendasikan untuk uji komparabilitas produk biosimilar.

5.2. Uji Hewan/*in vivo*

5.2.1. Penentuan kebutuhan pelaksanaan uji hewan/*in vivo*

Seperti produk biosimilar pada umumnya, bergantung pada total data mutu dan nonklinik *in vitro* yang tersedia serta sejauh mana masih terdapat ketidakpastian tentang similaritas mAb uji dan mAb pembanding, menjadi diskresi Badan POM atau Otoritas Pengawas Obat setempat untuk memberi pengecualian atau tidak terhadap persyaratan studi *in vivo* nonklinik. Jika uji komparabilitas mutu dan nonklinik *in vitro* produk biosimilar dianggap memadai, dan tidak ada isu yang teridentifikasi yang secara langsung menghalangi pelaksanaan uji klinik pada manusia, maka uji hewan/*in vivo* mungkin tidak diperlukan.

5.2.2. Aspek umum yang dipertimbangkan untuk seluruh produk biosimilar, termasuk mAb produk biosimilar, yaitu:

- a. Jika terdapat kebutuhan informasi *in vivo* tambahan, ketersediaan spesies hewan yang relevan atau model relevan lainnya (misal, hewan transgenik atau model transplantasi) harus dipertimbangkan.
- b. Jika model uji hewan/*in vivo* yang relevan tidak tersedia, maka produsen dapat memilih untuk melaksanakan studi pada manusia, dengan mempertimbangkan prinsip mitigasi terhadap seluruh potensi risiko.
- c. Jika setelah dievaluasi terdapat kebutuhan studi uji hewan/*in vivo* tambahan, beberapa faktor perlu dipertimbangkan namun tidak terbatas pada adanya:

1. potensi parameter mutu yang relevan namun tidak terdeteksi pada produk pembanding (misal, struktur modifikasi pasca translasi baru);
2. potensi perbedaan kuantitatif yang relevan terkait parameter mutu antara produk biosimilar dengan produk pembanding; dan
3. Perbedaan relevan dalam formulasi (misal, penggunaan zat tambahan yang tidak umum digunakan untuk mAb)

Meskipun tidak semua faktor yang disebutkan pada pedoman ini secara langsung memastikan perlunya uji hewan/*in vivo*, faktor tersebut harus dipertimbangkan secara keseluruhan untuk menentukan kebutuhan uji hewan/*in vivo*.

- d. Jika faktor terkait produk memiliki dampak terhadap PK dan/atau biodistribusi (misal glikosilasi) tidak dapat dikarakterisasi secara memadai pada level mutu dan *in vitro*, produsen harus mempertimbangkan pelaksanaan studi PK dan/atau PD uji hewan/*in vivo* yang harus dilakukan sebelum pengujian PK/PD klinik.

5.2.3. Pelaksanaan uji hewan/*in vivo*

Panduan berikut ini berlaku untuk seluruh produk biosimilar, termasuk mAb produk biosimilar.

5.2.3.1. Aspek umum

Jika uji hewan/*in vivo* dianggap diperlukan, fokus dari suatu studi (PK dan/atau PD, dan/atau keamanan) bergantung pada kebutuhan informasi tambahan untuk mengatasi ketidakpastian yang masih ada dari evaluasi aspek mutu dan nonklinik *in vitro*.

Uji hewan/*in vivo* harus didesain untuk memaksimalkan informasi yang diperoleh. Durasi/lama studi (termasuk periode pengamatan) harus dijustifikasi, dengan mempertimbangkan profil PK mAb produk pembanding, waktu onset pembentukan antibodi anti-obat (ADA) pada spesies uji dan penggunaan klinis mAb produk pembanding.

Efek biosimilar seringkali bersifat spesifik terhadap spesies. Sesuai dengan WHO *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology* dan ICH *Guideline S6(R1)*, uji hewan/*in vivo* seharusnya hanya dilakukan pada spesies yang relevan, yaitu spesies yang secara farmakologi dan/atau toksikologi responsif terhadap produk biosimilar.

5.2.3.2. Studi PK dan/atau PD

Jika model hewan sesuai, PK dan/atau PD dari produk biosimilar dan produk pembanding harus dibandingkan secara kuantitatif. Perbandingan ini, jika memungkinkan, sebaiknya mencakup penilaian dosis-respons yang mencakup paparan yang ditujukan pada manusia.

Uji hewan/*in vivo* dapat mencakup penggunaan model hewan dengan penyakit yang diteliti untuk mengevaluasi efek fungsional pada penanda PD (*marker*) atau pengukuran efikasi.

5.2.3.3. Studi keamanan

Jika uji keamanan pada hewan/*in vivo* dianggap diperlukan berdasarkan kebutuhan informasi tambahan, maka pendekatan yang fleksibel harus dipertimbangkan. Pelaksanaan uji toksisitas dosis berulang pada hewan non-primata biasanya tidak direkomendasikan. Namun, jika terdapat justifikasi yang memadai, studi toksisitas dosis berulang dengan desain yang disederhanakan dapat dilakukan (misal, menggunakan hanya satu tingkatan dosis untuk produk biosimilar dan produk pembanding, dan/atau hanya satu jenis kelamin dan/atau tidak menggunakan hewan *recovery*), dan/atau evaluasi parameter keamanan selama masa hidup (seperti tanda klinis, berat badan, dan fungsi vital) juga dapat dipertimbangkan. Bergantung pada parameter penilaian/*end-point* yang dibutuhkan, tidak perlu untuk membunuh hewan di akhir penelitian.

Untuk uji toksisitas dosis berulang, jika hanya satu dosis yang dievaluasi dan tujuan studi yaitu mengevaluasi perbedaan kualitatif yang potensial pada profil toksisitas antara produk pembanding dan biosimilar, biasanya akan dipilih dosis tinggi dari rentang dosis produk pembanding yang diketahui. Ketika tujuan studi adalah mengevaluasi potensi perbedaan kuantitatif terkait profil toksisitas yang diketahui, tingkat dosis yang paling mungkin memunculkan perbedaan antara produk pembanding dan produk biosimilar harus dipilih, dengan justifikasi berdasarkan profil toksisitas yang diketahui dan/atau respons farmakodinamik dari produk pembanding.

Pelaksaaan uji oksisitas pada spesies hewan yang tidak relevan (untuk menilai toksisitas nonspesifik yang hanya didasarkan pada cemaran) tidak direkomendasikan. Mengingat perbedaan proses produksi yang digunakan oleh produsen produk biosimilar dan produk pembanding, akan terjadi perbedaan kualitatif padacemaran yang terkait dengan proses (misal, protein sel inang). Cemaran tersebut harus diminimalkan untuk mengurangi risiko yang terkait.

5.2.3.4. Studi imunogenisitas

Perbedaan kualitatif atau kuantitatif dalam varian terkait produk (misalnya, pola glikosilasi, varian muatan, agregat, dan cemaran seperti protein sel inang) dapat memengaruhi potensi imunogenisitas serta potensi menyebabkan hipersensitivitas. Efek ini biasanya sulit untuk diprediksi melalui studi pada hewan dan harus dievaluasi lebih lanjut dalam uji klinik.

Meskipun penilaian imunogenisitas pada hewan umumnya tidak dapat memprediksi imunogenisitas pada manusia, interpretasi parameter PK/toksikokinetik dalam uji hewan/*in vivo* mungkin diperlukan. Oleh karena itu, sampel darah yang

memadai harus diidentifikasi dan disimpan untuk evaluasi lebih lanjut, jika diperlukan.

5.2.3.5. Uji toleransi lokal

Uji toleransi lokal biasanya tidak dipersyaratkan. Namun, jika pengetahuan terhadap zat tambahan terbatas atau tidak ada untuk rute pemberian klinis yang dimaksud, uji toleransi lokal mungkin diperlukan. Jika uji hewan/ *in vivo* lainnya akan dilakukan, uji toleransi lokal dapat diintegrasikan ke dalam desain studi tersebut untuk menghindari diperlukannya uji toleransi lokal yang terpisah.

5.2.3.6. Uji lainnya

Secara umum, uji farmakologi serta toksisitas reproduksi dan perkembangan tidak diperlukan selama pengujian mAb biosimilar nonklinik. Mengacu pada WHO *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology* dan ICH Guideline S6, uji genotoksitas dan karsinogenisitas (hewan penggerat) tidak dipersyaratkan untuk produk biosimilar. Panduan ini juga berlaku untuk mAb produk biosimilar.

6. PERTIMBANGAN KHUSUS UNTUK EVALUASI KLINIS

Secara umum, tujuan dari tahapan evaluasi klinis adalah untuk memastikan bahwa ketidakpastian yang masih ada pada parameter mutu atau penilaian nonklinik tidak mengakibatkan perbedaan yang bermakna secara klinis, dan bukan untuk menetapkan efikasi dan keamanan produk dalam indikasi tertentu. Uji komparabilitas klinik adalah prosedur bertahap yang harus dimulai dengan studi PK/PD dan biasanya dilanjutkan dengan satu uji klinik terkontrol untuk mendapatkan data keamanan dan efikasi komparatif. Dalam keadaan tertentu, data yang diperoleh dari uji klinik PK/PD sudah cukup untuk mengonfirmasi biosimilaritas yang telah ditetapkan dalam langkah sebelumnya (**lihat bagian 6.2.1**). Jika ditemukan perbedaan relevan antara produk biosimilar dengan produk pembanding dalam tahap manapun, adanya penyebab perbedaan tersebut harus dieksplorasi dan dijustifikasi. Untuk mencapai kesimpulan suatu produk memenuhi syarat sebagai produk biosimilar, keseluruhan bukti harus dipertimbangkan.

Jika pengembangan awal menunjukkan bahwa produk pembanding memberikan hasil yang sama pada kelompok etnis yang berbeda, tidak ada dasar ilmiah untuk melaksanakan uji klinik komparatif produk biosimilar pada setiap kelompok etnis.

6.1. Uji Farmakokinetik (PK)

6.1.1. Tujuan Uji PK Komparatif

Uji PK klinik komparatif selalu diperlukan dan harus digunakan untuk lebih mengonfirmasi similaritas antara mAb produk biosimilar dengan produk pembanding yang telah ditetapkan melalui uji komparatif struktural, fungsional, dan nonklinik. Secara umum, faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan meliputi apakah mAb menargetkan antigen larut atau antigen yang terikat membran, serta

apakah mAb tersebut bergantung pada pengikatan FcRn dan/atau pembersihan/klirens yang dimediasi target atau pembersihan/klirens yang tidak dimediasi target. Sebagai contoh, mAb biosimilar dapat memiliki afinitas yang berbeda terhadap reseptor FcRn dibandingkan dengan produk pembandingnya, yang dapat menyebabkan waktu paruh yang lebih pendek atau lebih panjang. Sebagai konsekuensi dari waktu paruh yang lebih pendek, paparan obat akan berkurang, yang dapat menyebabkan efikasi yang lebih rendah.

Uji PK komparatif juga berguna untuk memantau dampak pembentukan ADA terhadap efikasi dan keamanan, serta mengeksplorasi dampak ADA terhadap PK. Kedua pendekatan ini berkontribusi dalam penetapan bukti yang mendukung ekstrapolasi. Uji PK mAb produk biosimilar untuk setiap indikasi yang diajukan tidak perlu dilakukan. Secara umum, satu uji PK komparatif pada kondisi sensitif yang memungkinkan terdeteksinya perbedaan potensial antara kandidat produk biosimilar dengan produk pembanding sudah cukup untuk mengasosiasikan berbagai indikasi yang telah disetujui untuk mAb produk pembanding. Desain uji PK komparatif bergantung pada berbagai faktor, termasuk lingkup klinik, profil keamanan, dan karakteristik PK dari produk pembanding (misalnya, disposisi yang dimediasi target (*Target-Mediated Disposition/TMD*), PK linear atau non-linear, *time-dependency*, dan waktu paruh).

6.1.2. Desain Studi dan Populasi

Uji PK dosis tunggal pada subjek sehat direkomendasikan karena subjek sehat dianggap sebagai populasi studi yang sensitif dan homogen. Desain paralel, yang umumnya membutuhkan jumlah subjek yang lebih banyak, biasanya diperlukan untuk studi pada mAb karena desain menyilang dosis tunggal dapat tidak sesuai akibat waktu paruh yang panjang dan potensi pengaruh imunogenisitas terhadap profil PK. Namun, untuk fragmen mAb atau mAb yang tidak digunakan secara sistemik, pendekatan alternatif juga dapat diterapkan.

Beberapa isu penting harus dipertimbangkan terkait dengan penggunaan subjek sehat untuk mempelajari PK mAb. Pertama, subjek sehat umumnya lebih dipilih, jika memungkinkan, karena sensitivitas dan homogenitasnya yang lebih tinggi dibandingkan populasi pasien. Kedua, pemberian dosis klinik yang relevan dari beberapa mAb (misalnya, bevacizumab) dapat dianggap tidak etis pada subjek sehat karena kekhawatiran terkait keamanan, sehingga dalam kasus ini dosis subterapeutik pada bagian linear dari kurva dosis-respon mungkin diperlukan. Ketiga, untuk alasan keamanan, studi PK beberapa mAb produk biosimilar (misalnya, rituximab) mungkin perlu dilakukan pada populasi pasien yang sensitif daripada subjek sehat. Paparan risiko yang tidak perlu (karena alasan keamanan atau medis) akan dianggap tidak etis. Keempat, terkadang uji PK diperlukan pada populasi yang berbeda dari populasi yang dipilih pada uji klinik efikasi komparatif untuk memastikan efikasi klinis yang similar. Dalam

skenario seperti itu, pengukuran PK populasi harus dikumpulkan selama uji klinik efikasi, karena data tersebut dapat memberikan informasi relevan tentang similaritas. Pengukuran parameter PK (terutama kadar minimal, bersama dengan pengambilan sampel untuk imunogenisitas) juga direkomendasikan untuk evaluasi korelasi klinis terhadap kemungkinan munculnya ADA. Selain itu, pemilihan populasi tertentu untuk analisis PK juga tergantung pada rentang indikasi terapeutik mAb yang sedang dikembangkan. Sebagai contoh, jika mAb produk pembanding disetujui baik sebagai agen antiinflamasi maupun sebagai antibodi antikanker (seperti pada rituximab), maka data PK di satu area terapeutik dapat melengkapi data klinik yang diperoleh di area terapeutik lainnya, sehingga dapat memperkuat bukti untuk ekstrapolasi indikasi.

6.1.3. Regimen

MAb sering diindikasikan baik untuk monoterapi maupun sebagai bagian dari regimen kombinasi yang melibatkan imunosupresan atau kemoterapi. Uji PK komparatif dalam monoterapi dapat menjadi pilihan yang bijak untuk meminimalkan adanya variabilitas. Ketika terapi konkomitan/bersamaan memengaruhi PK, studi PK komparatif dalam monoterapi dan kombinasi dapat menjadi relevan, terutama jika perbedaan tidak dapat dikesampingkan karena terkait dengan aspek mutu yang dapat secara spesifik memengaruhi cara obat dieliminasi saat digunakan dalam kombinasi.

6.1.4. Karakteristik PK dari mAb Produk Pembanding

PK dari mAb dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti kadar antigen/reseptor (misalnya, terkait dengan tumour burden dalam onkologi), adanya eliminasi yang dimediasi target, dan/atau pelepasan reseptor yang berdampak pada variabilitas pengukuran PK. Faktor-faktor ini harus dipertimbangkan saat memilih populasi untuk membandingkan PK produk biosimilar dengan produk pembanding.

6.1.5. Dosis

Dosis yang dipilih harus memungkinkan identifikasi perbedaan PK antara mAb produk biosimilar dan mAb produk pembanding. Secara umum, mAb memiliki tingkat selektivitas target yang tinggi, dengan banyak diantaranya menunjukkan distribusi dan eliminasi nonlinier yang dipengaruhi oleh interaksi dengan targetnya. Secara umum, disarankan agar profil PK dibandingkan menggunakan dosis terapeutik terendah yang direkomendasikan. Dosis terapeutik yang lebih tinggi (atau dosis paling tinggi) mungkin diperlukan jika mekanisme pembersihan/klirens nonspesifik lebih dominan. Untuk mAb yang dieliminasi melalui mekanisme TMD, dosis rendah (yaitu, dosis TMD belum mencapai kejemuhan) dapat sangat berguna dalam mengidentifikasi perbedaan PK.

6.1.6. Rute Pemberian

Pemberian melalui rute yang memerlukan tahap absorpsi lebih diutamakan kecuali jika hanya intravena merupakan rute yang dapat digunakan. Jika rute pemberian memerlukan absorpsi, seperti rute

subkutan, perbandingan standar terhadap C_{max} , AUC_t , dan AUC_{0-inf} dapat digunakan untuk menilai komparabilitas PK.

6.1.7. Waktu Pengambilan Sampel dan Parameter

Uji PK komparabilitas primer harus mencakup titik waktu awal untuk mengukur C_{max} secara akurat dan juga titik waktu pengambilan sampel yang cukup pada fase akhir untuk mengkarakterisasi fase eliminasi akhir dengan memadai. Hal ini memungkinkan estimasi yang andal terhadap konstanta laju disposisi terminal serta karakterisasi yang cukup terhadap respons ADA. Dalam studi dosis tunggal, pengambilan sampel optimal harus dilanjutkan melewati kadar terakhir yang dapat terukur secara kuantitatif (AUC_t), dan kurva kadar-waktu harus mencakup setidaknya 80% dari AUC_{0-inf} .

Jika studi multidosis dilakukan pada pasien, pengambilan sampel harus dilakukan pada dosis pertama dan pada keadaan tunak. Keadaan tunak biasanya tercapai setelah lima kali waktu paruh mAb. Parameter PK yang harus dievaluasi meliputi AUC_{0-t} , AUC_{tau} , C_{max} , C_{trough} , pembersihan/klirens, dan waktu paruh. Untuk mAb yang hanya diberikan secara intravena, parameter-parameter tersebut harus dibandingkan, termasuk parameter yang mencerminkan bersihan produk.

6.1.8. Uji Spesifik untuk Kadar Obat dalam Serum

Penggunaan satu uji bioanalisis tervalidasi yang dapat mendeteksi baik mAb produk biosimilar maupun mAb produk pembanding lebih dipilih. Uji bioanalisis harus dapat mendeteksi dan mengukur mAb, dan harus dapat menunjukkan komparabilitas secara bioanalisis terkait dengan kemampuan pengukuran secara tepat dan akurat untuk mAb biosimilar maupun mAb produk pembanding (8). Keberadaan ADA dapat mengganggu pengujian produk uji, sehingga ADA harus diukur bersamaan dengan penilaian PK, dengan menggunakan titik waktu pengambilan sampel yang paling sesuai, dan harus dilakukan analisis subkelompok berdasarkan status ADA. Analisis PK pada sampel negatif ADA sangat penting karena memberikan gambaran jelas tentang similaritas PK.

6.1.9. Margin Ekivalensi

Secara umum, margin komparabilitas sebesar 80–125% untuk parameter utama dapat diterima dengan justifikasi. Dalam beberapa situasi, margin ini mungkin perlu dipersempit atau diperlebar, dan hal tersebut juga harus didukung dengan justifikasi.

6.2. Uji Farmakodinamik

Secara umum, disarankan untuk mengikutsertakan penanda PD (*marker*) sebagai bagian dari uji komparabilitas klinik.

6.2.1. Penanda farmakodinamik (*marker*) dan uji farmakodinamik

Untuk beberapa mAb, dimungkinkan untuk melakukan studi farmakodinamik konfirmasi sebagai pengganti studi keamanan dan efikasi klinis terkontrol dengan parameter luaran klinis konvensional. Jika uji klinik menggunakan penanda farmakodinamik (*marker*) direncanakan untuk memperoleh bukti klinis utama dalam

menetapkan similaritas, direkomendasikan agar pendekatan tersebut didiskusikan dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat.

Karakteristik penanda farmakodinamik (*marker*) yang akan mendukung efikasi klinis dan harus diperhatikan oleh produsen yaitu:

- a. Penanda farmakodinamik (*marker*) harus cukup sensitif mendeteksi perbedaan yang relevan dan harus dapat diukur dengan tingkat presisi yang cukup.
- b. Penggunaan beberapa penanda farmakodinamik (*marker*), jika ada, sangat direkomendasikan.
- c. Hubungan dosis-kadar-respons atau hubungan waktu-respons dari dosis yang dipilih harus berada dalam bagian linear dari kurva dosis-respons produk pembanding yang telah ditetapkan.
- d. Hubungan dosis-respons yang jelas harus ditunjukkan.
- e. Penanda farmakodinamik (*marker*) harus merupakan penanda pengganti yang dapat diterima dan terkait luaran pasien.
- f. Margin ekivalensi harus ditentukan sebelumnya dan dijustifikasi.
- g. Uji farmakodinamik setidaknya harus relevan dengan efek farmakologis dari produk biologi (uji farmakodinamik sangat bergantung pada aktivitas farmakologis produk; pendekatan untuk validasi uji dan karakteristik kinerja uji dapat berbeda tergantung pada uji PD yang spesifik).

Secara umum, prinsip mengenai desain, pelaksanaan, analisis, dan interpretasi studi yang relevan untuk uji ekuivalensi dengan luaran klinis sebagai parameter penilaian/*end point* utama juga berlaku untuk uji ekuivalensi dengan penanda farmakodinamik (*marker*) sebagai luaran utama.

6.3. Studi Efikasi Klinis Komparatif

Uji konfirmasi efikasi adalah tahapan terakhir dalam pengujian komparabilitas, untuk memastikan bahwa performa klinis produk biosimilar dan produk pembanding setara. Biasanya, harus dilakukan satu studi efikasi klinik acak, dengan *power* studi yang memadai, dan direkomendasikan tersamar ganda (*double-blind*).

Produsen mAb biosimilar harus melakukan analisis mendalam terhadap data klinik produk pembanding yang tersedia secara publik untuk menentukan populasi studi dan parameter penilaian/*end point* utama yang paling sesuai. Kedua hal ini dapat menjadi model yang relevan dan sensitif untuk mendeteksi perbedaan bermakna dalam efikasi dan keamanan secara klinis, serta untuk mengekstrapolasi efikasi serta keamanan indikasi terapeutik yang tidak diteliti. Jenis uji klinik komparatif yang diperlukan untuk mAb produk biosimilar yang diusulkan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain:

- a. Sumber dan kompleksitas mAb dan produk turunannya;
- b. Profil produk pembanding dalam klinik;
- c. Tingkat pemahaman terhadap mekanisme aksi mAb dan patologi penyakit, serta sejauh mana mekanisme aksi dan patologi ini dapat bervariasi pada indikasi yang berbeda, termasuk mekanisme aksi, situs aksi, antigen *load*, pemberian obat (dosis, rute, regimen, dan

durasi), pengobatan konkomitan/bersamaan, serta sensitivitas populasi target terhadap efek obat.

Data klinis yang diperoleh dari model yang sensitif juga dapat digunakan untuk mendukung ekstrapolasi ke indikasi lainnya dari produk pembanding yang belum diuji pada mAb produk biosimilar yang diusulkan.

6.3.1. Desain Uji Klinik

Desain uji klinik dan analisis statistik untuk uji ekivalensi dan uji klinik non-inferioritas untuk produk biosimilar sesuai dengan pedoman penilaian produk biosimilar (tercantum pada Lampiran I Keputusan Kepala Badan POM ini) juga berlaku untuk mAb produk biosimilar. Penting untuk menyatakan secara jelas desain spesifik yang dipilih untuk suatu studi, termasuk rincian mengenai penentuan margin ekivalensi/non-inferioritas, penentuan besar sampel, dan analisis statistik. Untuk mAb produk biosimilar, ekstrapolasi ke indikasi lain sangat penting, dan pertimbangan tambahan diperlukan untuk merancang uji klinik yang bermakna untuk mendukung indikasi tambahan.

Meskipun uji ekivalensi atau non-inferioritas dapat diterima untuk uji klinik komparatif mAb produk biosimilar terhadap produk pembanding, uji ekivalensi umumnya lebih dipilih. Penjelasan rinci mengenai kelebihan dan kekurangan desain uji ekivalensi dan non-inferioritas untuk produk biosimilar tercantum dalam pedoman penilaian produk biosimilar umum. Pertimbangan khusus untuk desain uji klinis terkait mAb produk biosimilar dijelaskan di bawah ini.

Pembuktian ekivalensi, berbeda dengan non-inferioritas, sangat penting mengingat bahwa ekstrapolasi ke indikasi lain dapat menjadi salah satu tujuan tahapan pengembangan mAb produk biosimilar. Uji non-inferioritas bersifat satu arah sehingga tidak mengesampingkan kemungkinan mAb produk biosimilar lebih unggul dibandingkan produk pembanding. Hasil tersebut akan menimbulkan tantangan dalam justifikasi ekstrapolasi ke indikasi lain dari produk pembanding. Dari perspektif statistik, sensitivitas uji sangat penting untuk memberikan keyakinan bahwa uji tersebut mampu mendeteksi perbedaan antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding, sebagaimana direncanakan dan didesain, jika perbedaan tersebut ada. Uji yang tidak sensitif dapat menyebabkan kesimpulan yang keliru tentang ekivalensi mAb produk biosimilar dengan produk pembanding.

Populasi studi yang dipilih harus tidak hanya mewakili indikasi terapeutik yang disetujui dari produk pembanding, tetapi juga cukup sensitif untuk mendeteksi perbedaan potensial antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding. Oleh karena itu, riwayat bukti ilmiah produk pembanding harus ada, yang menunjukkan bahwa uji klinik yang didesain dan dilakukan terhadap produk pembanding dengan plasebo untuk indikasi yang disetujui secara andal menunjukkan keunggulan produk pembanding dibandingkan dengan plasebo.

Populasi studi atau parameter penilaian/*end point* uji klinik mAb biosimilar dapat berbeda dari yang digunakan pada produk pembanding pada saat persetujuan untuk indikasi tertentu, selama parameter penilaian/*end point* primer sensitif untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding. Pemohon harus selalu menyampaikan justifikasi untuk pemilihan parameter penilaian/*end point*, titik waktu analisis, dan margin yang telah ditentukan sebelumnya, terlepas dari pendekatan yang dipilih mengikuti produk pembanding. Pemohon disarankan untuk berkonsultasi dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat selama tahap perencanaan dan desain uji klinik.

Efikasi produk pembanding dibandingkan plasebo telah dibuktikan sebelumnya, sehingga secara klinis penting untuk memastikan bahwa mAb produk biosimilar tetap mempertahankan sebagian besar efek produk pembanding. Sebagai konsekuensinya, margin ekivalensi yang dapat mempertahankan sebagian dari efek terkecil produk pembanding dibandingkan plasebo merupakan yang paling sesuai. Besarnya efek produk pembanding yang harus dipertahankan oleh mAb produk biosimilar harus dijustifikasi secara jelas dalam setiap kasus dan mempertimbangkan perbedaan klinis terkecil yang penting dalam konteks tertentu. Setelah margin ditetapkan, penentuan besar sampel yang diperlukan harus didasarkan pada metode yang dirancang khusus untuk uji ekivalensi dan non-inferioritas.

Analisis statistik data uji ekivalensi biasanya didasarkan perbandingan dari *confidence interval* (CI) tidak langsung yang memerlukan penentuan batas ekivalensi. Ekivalensi ditunjukkan ketika *confidence interval* (CI) untuk metrik efek pengobatan yang dipilih sepenuhnya berada dalam batas bawah dan batas atas ekivalensi. Jika pendekatan nilai P (P-value) digunakan, maka nilai P harus dihitung berdasarkan prosedur *two one-sided test* (TOST), yang menguji secara bersamaan hipotesis nol inferioritas dan superioritas. Dalam prosedur TOST, ekivalensi ditunjukkan ketika nilai P yang diperoleh lebih kecil dari tingkat signifikansi yang digunakan.

6.3.2. Populasi Studi

Untuk mendeteksi perbedaan antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding mAb, uji klinik mAb produk biosimilar harus dilakukan pada populasi pasien yang sensitif secara tepat dengan menggunakan parameter penilaian/*end point* yang sensitif untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis antara produk biosimilar dan produk pembanding untuk indikasi tertentu (**lihat bagian 6.3.3** di bawah). Dasar pemilihan populasi studi harus disampaikan secara jelas. Secara umum, keterlibatan populasi pasien yang homogen (misalnya, lini terapi yang sama, tingkat keparahan atau tahap perkembangan penyakit) akan meminimalkan variabilitas antar pasien sehingga meningkatkan kemungkinan mendeteksi perbedaan antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding, jika perbedaan tersebut ada.

Pasien yang belum menerima pengobatan sebelumnya (misalnya, terapi lini pertama) dianggap lebih homogen dibandingkan pasien yang telah menerima beberapa atau berbagai lini terapi sebelumnya. Idealnya, efek klinik yang diamati harus dipicu oleh aksi langsung mAb biosimilar atau produk pembanding mAb tanpa pengaruh dari obat lain, karena obat konkomitan/bersamaan dapat memengaruhi atau menyamarkan perbedaan dalam parameter PK/PD, efikasi, keamanan, dan/atau imunogenisitas produk yang diuji. Untuk memvalidasi efek dari produk pembanding mAb dan sensitivitas populasi studi yang dipilih, data historis harus digunakan untuk mendukung pemilihan populasi studi dan margin ekivalensi. Hal ini umumnya dapat dilakukan melalui tinjauan sistematis (systematic review) dan/atau metaanalisis dari berbagai studi yang relevan.

MAb memiliki berbagai mekanisme aksi, termasuk aktivitas agonis atau blokade reseptor (misalnya, pada *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan EGFR), induksi apoptosis, penghantaran obat atau agen sitotoksik, dan mekanisme yang dimediasi oleh sistem imun (misalnya, CDC, ADCC, dan regulasi fungsi sel T). Mengingat mekanisme yang terlibat dalam satu penyakit dapat berbeda dengan penyakit lain, pertimbangan yang mendalam harus diberikan untuk menetapkan pelaksanaan studi komparabilitas klinik, terutama jika perbedaan fungsional teridentifikasi dalam pengujian yang sensitif, dan khususnya jika diketahui akan dilakukan ekstrapolasi ke indikasi dan penggunaan lain.

Uji klinik pada populasi yang belum disetujui (misalnya terkait terapi lini, terapi kombinasi, tingkat keparahan penyakit, atau indikasi yang disetujui di negara lain) mungkin dapat diterima untuk menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna secara klinis untuk mAb biosimilar. Namun, produsen mAb produk biosimilar harus berkonsultasi dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat yang relevan sebelum melakukan studi tersebut.

6.3.3. Parameter penilaian/ *end point* Studi Utama

Parameter penilaian/ *end point* studi yang relevan secara klinik dan sensitif untuk populasi yang sensitif harus dipilih untuk meningkatkan kemampuan mendeteksi potensi perbedaan antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding. Secara umum, luaran klinis, luaran pengganti (*surrogate outcomes*), atau kombinasi keduanya dapat digunakan sebagai end-point utama dalam uji klinik mAb produk biosimilar. Parameter penilaian/ *end point* studi yang sama dengan yang digunakan untuk produk inovator dapat digunakan karena banyak tersedia data historis yang umumnya tersedia dan dipublikasikan untuk menetapkan margin ekivalensi dan menghitung besar sampel. Sebagai alternatif, parameter penilaian/ *end point* studi yang digunakan dapat berbeda dari yang secara umum digunakan atau dari parameter penilaian/ *end point* yang direkomendasikan oleh pedoman studi dari produk inovator. Hal ini disebabkan kemungkinan adanya parameter penilaian/ *end point* dan/atau waktu pengukuran yang lebih sensitif untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara

klinis pada uji ekivalensi yang bertujuan untuk menilai similaritas efikasi, keamanan, dan imunogenisitas, serta bukan untuk membuktikan kembali manfaat klinis yang telah ditunjukkan oleh produk inovator. *Surrogate end-point* dapat digunakan sebagai parameter penilaian/*end point* utama jika hubungan antara *surrogacy* dengan luaran klinis telah diterima secara umum, seperti pada *pathological complete response* (pCR) dalam pengobatan neoadjuvan kanker payudara. Pilihan parameter penilaian/*end point* studi harus selalu dijustifikasi secara ilmiah.

Parameter penilaian/*end point* klinis yang lebih sensitif dapat digunakan sebagai parameter penilaian/*end point* sekunder untuk produk inovator, parameter penilaian/*end point* utama atau sekunder untuk produk inovator pada waktu penilaian yang berbeda, dan/atau parameter penilaian/*surrogate end-point* yang baru. Sebagai contoh, *overall response rate* (ORR) atau kecepatan respons lengkap (*complete response/CR*) dapat dipertimbangkan sebagai parameter penilaian/*end point* untuk studi efikasi klinis mAb produk biosimilar dalam studi onkologi karena parameter penilaian/*end point* ini dapat lebih sensitif dan tidak berhubungan dengan waktu. Namun, jika *progression-free survival* (PFS), yang sering digunakan sebagai *end-point/parameter* penilaian untuk pengujian efikasi klinik produk inovator dianggap lebih sensitif daripada ORR, maka PFS dapat menjadi pilihan utama. Selain itu, hasil kontinu (misalnya, perubahan DAS28 dari *baseline*) dan hasil dikotomi (misalnya, ACR20) dipertimbangkan dalam studi artritis reumatoid untuk menentukan komparabilitas klinik.

Jika parameter penilaian/*end point* efikasi utama yang digunakan untuk produk pembanding tidak dapat digunakan untuk produk biosimilar, disarankan untuk memasukkan beberapa parameter penilaian/*end point* umum sebagai parameter penilaian/*end point* sekunder untuk membandingkan antara produk biosimilar dengan produk pembanding. Peran parameter penilaian/*end point* sekunder ini dalam interpretasi keseluruhan hasil studi harus didefinisikan dengan jelas, terutama jika parameter penilaian/*end point* sekunder digunakan untuk mendukung atau mengonfirmasi ekivalensi atau similaritas.

Badan POM atau otoritas pengawas obat dapat tidak menyetujui pemilihan parameter penilaian/*end point* studi. Bagi produsen produk biosimilar yang memiliki program pengembangan bertaraf global yang dipandu atau diwajibkan oleh berbagai otoritas pengawas obat untuk memenuhi persyaratan regulasi lokal atau persyaratan klinik, produsen dapat menetapkan berbagai parameter penilaian/*end point* utama sebelumnya dengan *power* statistik dalam studi yang sama untuk memenuhi berbagai persyaratan regulasi.

6.3.4. Keamanan

6.3.4.1. Pertimbangan Umum

Data keamanan komparatif sebaiknya tersedia sebelum pengajuan persetujuan izin edar. Sejauh mana pengumpulan data

tergantung pada jenis dan tingkat keparahan masalah keamanan produk pembanding yang telah diketahui. Populasi studi produk biosimilar harus dicermati untuk memperoleh informasi mengenai kejadian keamanan yang relevan berdasarkan pengalaman dengan produk pembanding. Perhatian khusus harus diberikan dalam membandingkan sifat, tingkat keparahan, dan frekuensi kejadian efek samping antara mAb produk biosimilar dan produk pembanding dalam uji klinik yang melibatkan jumlah pasien yang cukup dan dalam periode pengobatan yang memadai. Masalah keamanan klinis harus didokumentasikan sepanjang pengembangan klinik, termasuk selama evaluasi PK dan/atau PD tahap awal, serta dalam uji klinik utama yang bertujuan untuk membuktikan komparabilitas.

6.3.4.2. Imunogenisitas mAb Produk Biosimilar

mAb terapeutik, seperti bioterapeutik yang berasal dari DNA rekombinan (*recombinant DNA/rDNA-derived biotherapeutics*) lainnya, dapat dikenali oleh sistem imun manusia dan memicu respons imun yang tidak diinginkan. Tujuan utama dalam pengembangan mAb produk biosimilar yaitu untuk menunjukkan imunogenisitas yang similar dengan produk pembanding karena mAb sering kali bersifat imunogenik pada pasien.

Beberapa pertimbangan khusus terkait imunogenisitas mAb dibandingkan dengan bioterapeutik lainnya mencakup fakta bahwa mAb tidak memicu antibodi yang bereaksi silang terhadap protein endogen tubuh, seperti yang terjadi pada *growth factors* atau protein terapi pengganti tertentu. Namun, pengembangan uji untuk mendeteksi antibodi anti-mAb dapat menjadi tantangan. Dari sudut pandang regulasi, data hewan tidak cukup prediktif terhadap respons imun manusia terhadap protein terapeutik, sehingga imunogenisitas umumnya harus dinilai sebagai bagian dari program uji klinik mAb produk biosimilar.

Analisis imunogenisitas bioterapeutik yang berasal dari DNA rekombinan diuraikan dalam Pedoman WHO tentang pedoman penilaian produk biosimilar dan Pedoman WHO tentang mutu, keamanan, dan efikasi produk protein bioterapeutik yang dibuat dengan teknologi DNA rekombinan. Pedoman umum ini harus menjadi acuan dalam penilaian mAb produk biosimilar. Selain itu, informasi lebih rinci mengenai keunggulan dan kelemahan metode pengujian tertentu, serta pertimbangan dalam interpretasi hasil dan proses pengambilan keputusan, dapat diperoleh dari berbagai publikasi ilmiah.

Kelengkapan data imunogenisitas minimal harus mencakup data insidens, titer, kemampuan netralisasi, serta persistensi antibodi terhadap produk/mAb yang ditentukan dengan uji yang sesuai, serta farmakokinetik dan korelasi klinisnya. Pengujian imunogenisitas perlu disesuaikan untuk setiap produk. Evaluasi imunogenisitas memerlukan pendekatan multidisiplin, termasuk pertimbangan faktor yang berkaitan dengan produk, proses, pasien,

dan penyakit, yang akan menjadi dasar penelitian imunogenisitas berbasis risiko. Direkomendasikan agar pengajuan registrasi mAb mencakup ringkasan program imunogenisitas yang mendukung pendekatan yang dipilih terhadap imunogenisitas. Ringkasan ini harus mencakup hal-hal berikut yang sesuai:

- a. Penilaian risiko
- b. Program penilaian imunogenisitas berbasis risiko
- c. Imunogenisitas komparatif
- d. Pengujian dan karakterisasi mAb
- e. Penilaian imunogenisitas klinis

6.3.4.2.1. Penilaian Risiko

Penilaian risiko harus mencakup:

- a. Pengetahuan sebelumnya mengenai imunogenisitas produk pembanding, seperti adanya struktur imunogenik dalam zat aktif, serta insidens, jenis, persistensi, dan korelasi klinis antibodi;
- b. Temuan perbandingan fisikokimia dan struktural antara mAb biosimilar dan produk pembanding, termasuk cemaran terkait proses dan agregat;
- c. Perbedaan dalam formulasi dan kemasan (misalnya, potensi cemaran dan zat yang dapat terlarut (*leachables*));
- d. Rute dan/atau metode pemberian produk;
- e. Faktor terkait pasien dan penyakit seperti kondisi sistem imun, terapi imunomodulator konkomitan/bersamaan, serta potensi imunitas yang sudah ada sebelumnya, antigenisitas, dan sensitivitas.

6.3.4.2.2. Penelitian Imunogenisitas Berbasis Risiko

Produsen harus menyajikan penilaian imunogenisitas berbasis risiko yang mencakup:

- a. Pengujian imunogenisitas pasien sebelum, selama, dan jika perlu, setelah pengobatan menggunakan metode uji yang sesuai untuk produk terkait. Pengukuran antibodi terhadap mAb secara metodologis menjadi tantangan karena format uji standar yang menggunakan reagen anti-imunoglobulin tidak sesuai untuk kelas produk ini. Oleh karena itu, metode alternatif harus digunakan dengan pendekatan evaluasi bertingkat, termasuk validasi uji untuk penapisan, konfirmasi, dan kemampuan netralisasi.

Pengembang obat harus memvalidasi uji untuk penapisan, konfirmasi, dan kemampuan netralisasi antibodi. Perhatian khusus harus diberikan pada pemilihan matriks kontrol, penentuan *cut-off*, serta estimasi interferensi oleh komponen matriks, termasuk target obat dan residu obat dalam sampel. Untuk mengurangi potensi interferensi ini, langkah-langkah korektif harus diterapkan, seperti memberikan waktu untuk pembersihan obat dari peredaran darah sebelum pengambilan sampel, disosiasi kompleks imun, dan/atau menghilangkan obat dari sampel. Penerapan langkah-

langkah ini tidak boleh mengganggu deteksi antibodi atau pengobatan pasien.

- b. Terkait dengan integrasi pengujian antibodi terhadap produk dalam uji klinik komparatif, penting untuk dilakukan sinkronisasi jadwal pengambilan sampel, durasi pemantauan, serta pengukuran farmakokinetik dan parameter keamanan serta efikasi.
- c. Perhatian khusus harus diberikan terhadap evaluasi potensi hubungan antara antibodi terhadap produk dengan pengurangan efikasi, reaksi infus, serta hipersensitivitas akut dan tertunda. Produsen harus menggunakan istilah dan definisi yang sistematis untuk mengkarakterisasi potensi gejala yang terkait imun, sesuai dengan publikasi ilmiah yang relevan.
- d. Produsen harus mempertimbangkan dosis dan jadwal pemberian obat, termasuk pemberian ulang setelah penghentian pengobatan.
- e. Pada populasi rentan dan diperkirakan memiliki risiko imunogenisitas, harus dipertimbangkan intensitas pemantauan dalam perencanaan uji klinik.
- f. Produsen harus menyediakan uraian dan analisis terkait penggunaan premedikasi atau tindakan untuk menghilangkan reaksi imun, untuk mitigasi reaksi yang terjadi karena pemberian infus/injeksi secara akut dan reaksi lain yang mungkin terkait dengan respon imun.

Setelah penghentian terapi, penting untuk menilai persistensi antibodi produk biosimilar yang terbentuk selama pemberian obat, serta kemunculan antibodi produk biosimilar yang mungkin tidak terdeteksi akibat aksi imunosupresif dari produk tersebut atau karena kendala teknis (terutama gangguan akibat interferensi obat). Waktu pengambilan sampel pasca-pengobatan harus disertai dengan justifikasi yang memadai.

6.3.4.2.3. Imunogenisitas Komparatif

Kurangnya standarisasi dan perkembangan cepat dari metodologi pengujian, perbandingan studi imunogenisitas menjadi sulit. Oleh karena itu, data imunogenisitas komparatif sebelum pemberian izin edar umumnya diperlukan dalam pengembangan produk biosimilar. Uji imunogenisitas produk biosimilar dan produk pembanding harus dilakukan dalam satu studi komparabilitas biosimilar dengan format uji dan jadwal pengambilan sampel yang sama. Desain studi paralel disarankan karena waktu paruh antibodi yang panjang dan adanya kesulitan dalam menafsirkan imunogenisitas setelah pergantian terapi.

6.3.4.2.4. Uji dan Karakterisasi mAb

Uji ADA harus mampu mendeteksi semua antibodi terhadap molekul produk pembanding dan molekul produk biosimilar. Oleh karena itu, uji dapat dilakukan secara paralel dengan molekul produk pembanding dan molekul produk biosimilar sebagai

antigen atau agen penangkap untuk mengukur respons imun terhadap produk yang diterima oleh setiap pasien. Tantangan utama adalah mengembangkan dua uji dengan sensitivitas yang similar. Pengujian silang (*cross-testing*) semua sampel serum dengan kedua uji bermanfaat untuk mengeksplorasi kinerja uji dan epitop antigen.

Penggunaan uji tunggal dengan zat aktif produk biosimilar sebagai antigen/agen penangkap untuk mengevaluasi semua sampel (termasuk sampel pasien yang menerima produk pembanding) akan memungkinkan deteksi seluruh antibodi yang terbentuk terhadap molekul biosimilar (pendekatan konservatif).

Secara umum, produsen harus memberikan justifikasi terhadap metode uji yang dipilih dan membuktikan kesesuaian metode yang digunakan untuk mengukur respons imun secara similar terhadap produk yang diterima oleh setiap pasien, baik yang menerima produk pembanding maupun produk biosimilar.

Setelah identifikasi sampel yang terkonfirmasi positif antibodi, karakterisasi antibodi harus dilakukan. Penentuan potensi netralisasi antibodi sangat penting, dan penyimpangan dari prosedur ini harus disertai justifikasi yang memadai. Meskipun bioassay fungsional berbasis sel atau uji pengikatan (binding assay), seperti *competitive ligand-binding assay* (CLB), dapat digunakan secara tersendiri, uji CLB hanya boleh digunakan jika relevan dengan mekanisme aksi produk. Sebagai contoh, uji CLB sesuai untuk digunakan ketika mAb terapeutik bekerja dengan mengikat ligan terlarut sehingga menghambat interaksinya dengan reseptor dan menekan aksi biologis ligan tersebut. Karena prosedur uji ini mengukur pengikatan terhadap target dan penghambatan aktivitas pengikatan jika terdapat antibodi penetalisasi, uji ini mencerminkan mekanisme aksi mAb terapeutik. Untuk mAb utuh yang memiliki fungsi efektor yang berkontribusi terhadap efek klinis, *bioassay* fungsional berbasis sel lebih direkomendasikan karena mekanisme aksi tidak dapat direpresentasikan secara memadai dalam uji CLB. Namun demikian, bioassay berbasis sel mungkin tidak cukup sensitif, dan uji CLB dapat memberikan penilaian yang lebih akurat terhadap insidensi induksi antibodi penetalisasi.

Studi tambahan di luar standar, seperti klasifikasi imunoglobulin, pemetaan epitop, dan subkelas IgG, dapat bermanfaat dalam situasi tertentu (misalnya, pada kasus anafilaksis atau penggunaan format uji tertentu). Selain itu, dapat diperlukan identifikasi lokasi situs antigenik (misalnya, wilayah pengikatan antigen dibandingkan dengan wilayah konstan dari molekul antibodi). Penyimpanan sampel pasien (*sample banking*) diperlukan untuk memungkinkan pengujian ulang jika terjadi masalah teknis dalam uji awal.

6.3.4.2.5. Penilaian Imunogenisitas Klinis

Populasi pasien yang dipilih harus sensitif untuk mendeteksi perbedaan imunogenisitas. Selain itu, studi terkontrol mengenai keamanan dan efikasi harus mencakup pengukuran imunogenisitas serta parameter PK (terutama kadar C_{trough}) untuk menentukan dampak klinis dari imunogenisitas. Jika studi melibatkan pasien yang sebelumnya telah menerima mAb produk pembanding, analisis subkelompok terhadap pasien yang telah mendapatkan pengobatan sebelumnya harus dilakukan. Jadwal pengambilan sampel harus dioptimalkan untuk menunjukkan similaritas dalam onset dan persistensi antibodi terhadap produk uji dan produk pembanding.

Durasi pemantauan imunogenisitas bergantung pada lama paparan dan harus cukup untuk menunjukkan persistensi antibodi serta dampak klinisnya yang serupa. Pada pemberian kronis, pemantauan minimal adalah 6 bulan.

Pemantauan imunogenisitas pascapemasaran diperlukan untuk mendeteksi kemungkinan efek samping yang dimediasi oleh sistem imun. Studi imunogenisitas khusus dapat diperlukan dalam situasi berisiko tinggi (misalnya, jika produk pembanding diketahui memiliki efek imun yang serius tetapi jarang terjadi, seperti anafilaksis).

Evaluasi imunogenisitas mencakup insidens antibodi, titer, kapasitas neutralisasi, serta persistensnya, yang berkorelasi dengan paparan, keamanan, dan efikasi. Saat ini, tidak ada metodologi statistik yang diterima secara umum untuk menentukan batasan imunogenisitas yang dapat dibandingkan. Secara umum, peningkatan imunogenisitas produk biosimilar dibandingkan dengan produk pembanding tidak sesuai dengan prinsip biosimilaritas, kecuali jika sponsor dapat menunjukkan bahwa antibodi terhadap produk tersebut tidak memiliki relevansi klinis dan bahwa perbedaan yang mendasari antara produk biosimilar dan produk pembanding tidak menunjukkan adanya masalah signifikan lainnya.

6.4. Ekstrapolasi Indikasi

Ekstrapolasi indikasi adalah tahapan ilmiah dan tahapan regulatori untuk memperluas informasi dan kesimpulan yang diperoleh dari satu populasi pasien untuk membuat inferensi bagi populasi lainnya. Dalam konteks produk biosimilar, ekstrapolasi merujuk pada indikasi klinis produk biosimilar dengan produk pembandingnya yang telah memiliki izin edar tanpa perlu melakukan uji klinik tambahan terkait efikasi dan keamanan untuk mendukung indikasi tersebut.

Ekstrapolasi tidak dapat diklaim secara otomatis untuk semua indikasi produk pembanding, melainkan memerlukan justifikasi ilmiah yang kuat berdasarkan keseluruhan bukti yang tersedia. Titik awal ekstrapolasi yaitu menunjukkan komparabilitas melalui analisis fisikokimia dan struktural, uji nonklinik, serta uji klinik. Oleh karena itu,

ekstrapolasi harus dipertimbangkan dalam konteks keseluruhan bukti biosimilaritas.

Ekstrapolasi dapat dilakukan apabila persyaratan berikut terpenuhi:

- a. Model uji klinik yang sensitif telah digunakan dan mampu mendeteksi perbedaan potensial antara produk biosimilar dengan produk banding;
- b. Mekanisme aksi yang relevan secara klinis dan/atau reseptor yang terlibat adalah sama;
- c. Keamanan dan imunogenisitas produk biosimilar telah dikarakterisasi secara memadai, serta tidak ada isu keamanan lain atau khusus, yang diperkirakan untuk indikasi yang diekstrapolasi.

Antibodi monoklonal memiliki fungsi efektor baik melalui fragmen pengikat antigen (Fab) maupun fragmen kristalisasi (Fc), serta dapat memberikan efek klinis melalui berbagai mekanisme, misalnya blokade ligan, blokade reseptor, receptor down-regulation, deplesi sel (melalui *antibody-dependent cellular cytotoxicity/ADCC*, *complement-dependent cytotoxicity/CDC*, atau apoptosis), dan induksi pensinyalan. MAb tertentu dapat bekerja melalui satu atau kombinasi dari mekanisme ini.

Jika suatu mAb memiliki indikasi untuk berbagai penyakit, maka mekanisme aksi yang berperan dapat berbeda tergantung pada indikasi yang dimiliki. Untuk mendukung ekstrapolasi, mekanisme yang berkontribusi terhadap efikasi mAb dalam setiap indikasi sebaiknya dipahami dengan baik dan didefinisikan secara jelas. Namun, dalam praktiknya, pemahaman ini sering kali masih terbatas. Oleh karena itu, ekstrapolasi dapat menjadi tantangan tambahan jika suatu mAb digunakan dalam berbagai penyakit yang memiliki mekanisme aksi berbeda atau mekanisme aksi yang belum sepenuhnya dipahami untuk setiap indikasi.

Dalam situasi seperti ini, penting untuk mengeksplorasi komparabilitas fungsi *in vitro* dari mAb tersebut. Jika terdapat perbedaan fungsional yang signifikan, maka diperlukan data nonklinik atau klinik tambahan untuk mendukung ekstrapolasi. Oleh karena itu, penting untuk dipertimbangkan fungsi dasar antibodi yang relevan. Pengujian harus dipilih berdasarkan relevansinya terhadap produk dan indikasi terapeutik tertentu, serta disesuaikan jika memungkinkan (misalnya, uji ADCC dalam berbagai kondisi). Jika ditemukan perbedaan mutu yang kecil, dan mekanisme yang terdampak tidak dianggap aktif dalam indikasi yang diteliti, maka tahapan tambahan dapat diperlukan untuk mencapai kesimpulan biosimilaritas. Data tambahan dengan justifikasi ilmiah yang tepat, seperti data mutu, nonklinik, dan/atau PK/PD, dapat memengaruhi pemilihan uji klinik akhir terkait keamanan dan efikasi.

Selain itu, langkah pemantauan pasca-pemasaran yang khusus dapat diterapkan untuk memantau aspek keamanan dan/atau imunogenisitas dalam indikasi terapeutik yang diekstrapolasi.

6.5. Farmakovigilans dan Pertimbangan Pasca-Pemasaran

Perencanaan manajemen risiko (PMR) harus tersedia setelah mAb produk biosimilar disetujui, untuk memastikan keamanan dan efikasi jangka panjangnya. Persyaratan umum untuk farmakovigilans sama dengan obat baru yang telah disetujui. Seperti yang dijelaskan dalam pedoman WHO, penting untuk mendokumentasikan nama merek produk, nomor *batch*, nama produsen dan jika ada, nama *International Nonproprietary Name* (INN). Dalam banyak kasus, kejadian tidak diinginkan yang penting secara klinis terjadi pada frekuensi yang relatif rendah, dan probabilitas hal tersebut terjadi selama periode waktu uji klinik juga kecil. Selain itu, karena besar sampel yang relatif kecil, uji klinik mAb produk biosimilar mungkin hanya memiliki *power* statistik untuk mendeteksi kejadian tidak diinginkan yang umum. Oleh karena itu, seperti halnya semua produk biologi, farmakovigilans sangat penting untuk mendeteksi potensi isu keamanan baru atau jarang terjadi yang spesifik untuk mAb produk biosimilar dan memungkinkan identifikasi serta penilaian potensi risiko pasca-pemasaran.

BAB II

PEDOMAN PEMBUATAN DAN PENGAWASAN MUTU PENILAIAN PRODUK BIOSIMILAR

1. DEFINISI

1.1. Nama Internasional dan nama yang tepat

Secara historis, antibodi monoklonal (mAb) dan fragmennya telah diberi nama *Nonproprietary Internasional* (INN) yang terdiri dari awalan acak, infix (yang menunjukkan kelas target dan asal spesies atau rekombinan), dan akhiran "**-mab**" (40). Namun, dengan semakin berkembangnya mAb yang dimodifikasi dan protein mimetik mAb (misalnya, mAb terkonjugasi, fragmen mAb, mAb multispesifik, dll.), struktur penamaan mAb telah berevolusi untuk mencerminkan keberagaman senyawa terkait yang semakin luas. Pada Oktober 2021, skema nomenklatur mAb dari program WHO INN direvisi, dan akhiran "**-mab**" dihentikan penggunaannya. Sebagai gantinya, empat akhiran baru diperkenalkan, yaitu "**-tug**", "**-bart**", "**-mig**", dan "**-ment**" (41). Program INN WHO secara rutin meninjau kembali dan merevisi skema penamaan sesuai kebutuhan untuk memastikan relevansi dengan perkembangan terkini.

1.2. Definisi Deskriptif

Antibodi monoklonal (mAb) umumnya adalah imunoglobulin utuh (*full length*) yang terdiri dari wilayah Fc dan domain pengikat antigen yang meliputi wilayah Fab dan Fv. Meskipun sebagian besar mAb yang tersedia secara komersial adalah isotipe IgG, isotipe lain juga termasuk dalam definisi mAb. mAb dapat bersifat *chimeric*, *humanized* atau sepenuhnya *human*, serta dapat juga dimodifikasi secara genetik dan/atau kimia setelah proses pemurnian. Fragmen mAb terdiri dari bagian atau kombinasi bagian dari mAb (biasanya wilayah Fab atau Fv) atau dapat berupa antibodi domain tunggal (domain variabel rantai berat atau rantai ringan).

MAb biasanya dihasilkan dari ekspansi dalam kultur sel klonal tunggal yang mengekspresikan imunoglobulin dengan afinitas terhadap epitop unik atau satu set epitop unik (misalnya, mAb bispesifik). mAb dapat dihasilkan dengan berbagai metode, termasuk teknologi hibridoma, *phage display*, teknologi mencit transgenik yang *humanized*, kloning sel B tunggal atau teknologi DNA rekombinan. mAb dapat diproduksi dalam sel mamalia yang dikultur (seperti sel CHO, SP2/0, atau NS0) atau *cell line* manusia (seperti PER-C6 atau HEK), atau sel bakteri, ragi, jamur, tumbuhan, atau sel tumbuhan yang dikultur.

Penyiapan dapat dihasilkan dari sel atau tumbuhan yang hanya memproduksi fragmen mAb atau mAb yang dimodifikasi secara genetik. Setelah pemurnian, mAb atau fragmen mAb dapat dimodifikasi lebih lanjut untuk mengubah profil PK dan/atau PD-nya. Formulasi produk juga dapat menggabungkan dua atau lebih mAb dan/atau fragmen mAb yang masing-masing mengenali epitop atau antigen yang berbeda (disebut sebagai produk mAb yang diformulasikan bersama). Jika bukan ditujukan

untuk penggunaan non-parenteral, penyiapan mAb harus diproduksi dalam bentuk larutan steril atau bahan kering beku (*freeze-dried*). Terlepas dari rute pemberian yang dimaksudkan, semua produk mAb harus memenuhi spesifikasi yang ditetapkan sesuai dengan prinsip-prinsip yang dijelaskan dalam dokumen ini.

Akibat adanya potensi perbedaan antara mAb atau fragmen mAb yang similar, deskripsi dan karakterisasi yang jelas tentang semua zat aktif dan produk jadi harus disampaikan kepada Badan POM. Informasi ini dapat mencakup karakteristik struktural, detail subunit, kelas/subkelas antibodi, modifikasi kimia dan konjugasi, serta urutan asam amino.

2. PEDOMAN UMUM PEMBUATAN

Pedoman yang disediakan dalam WHO *Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Products: Main Principles* dan WHO *Good Manufacturing Practices for Biological Products* harus diikuti oleh fasilitas yang membuat produk mAb untuk penggunaan pada manusia. Pedoman tersebut mencakup penanganan yang aman terhadap semua reagen dan organisme yang digunakan dalam kondisi pengendalian yang tepat berdasarkan penilaian risiko serta regulasi nasional dan lokal yang berlaku.

Terlepas dari proses pembuatannya, produsen harus melaksanakan PPQ (*Process Performance Qualification*) pada skala komersial sebelum memperoleh izin edar. Jumlah *batch* berturut-turut yang telah ditentukan sebelumnya (biasanya tiga) umumnya diperlukan, kecuali ada justifikasi lain. Semua *batch* tersebut harus memenuhi spesifikasi untuk zat aktif dan produk jadi. Proses pembuatan harus terbukti secara konsisten menghasilkan zat aktif dan produk jadi dengan mutu yang memadai sebagaimana dijelaskan dalam pedoman ini. Semua prosedur uji yang digunakan untuk pengendalian mutu zat antara, zat aktif, dan produk jadi harus divalidasi pada saat komersialisasi.

Dampak perubahan pasca persetujuan terhadap sumber bahan yang telah divalidasi, proses pembuatan, baku pembanding, atau metode pengujian mutu harus dinilai sebelum diimplementasikan. Jika perubahan dilakukan pada bahan sumber atau proses produksi selama program pengembangan atau setelah diperoleh izin edar, maka studi komparabilitas sebelum hingga setelah perubahan pada zat aktif dan/atau produk jadi harus dilakukan. Perubahan ini memerlukan persetujuan dari Badan POM sebelum diterapkan. Jumlah *batch* yang digunakan untuk PPQ terkait perubahan pasca-persetujuan harus dijustifikasi berdasarkan prinsip berbasis risiko dan ilmiah. Meski minimal tiga *batch* PPQ diperlukan untuk perubahan mutu major, jumlah *batch* yang lebih sedikit mungkin dapat diterima untuk perubahan yang diperkirakan hanya memberikan dampak minimal terhadap mutu. Perubahan pasca-persetujuan yang terbukti tidak berdampak pada mutu dapat dimonitor melalui verifikasi proses yang berkelanjutan saja. Informasi tambahan tentang kategori pelaporan dan persyaratan untuk perubahan proses pembuatan tercantum dalam WHO *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products*.

Untuk mAb yang pada tumbuhan, penerapan GMP pada proses hulu (misalnya, budidaya tumbuhan, pemanenan, dan pemrosesan awal) mungkin tidak praktis. Sebagai gantinya, sistem mutu yang ketat harus dibangun dan diimplementasikan sebelum pemberian izin edar mAb berbasis tumbuhan. Meski pedoman WHO tentang *Good Agricultural and Collection Practices* (GACP) untuk tumbuhan obat memberikan panduan yang bermanfaat dalam konteks ini, pedoman tersebut ditujukan untuk tumbuhan obat (seperti yang digunakan dalam pengobatan tradisional) dan dianggap tidak memadai untuk membangun sistem mutu yang ketat pada sistem produksi tumbuhan transgenik.

Pengembangan, budidaya, dan penggunaan tumbuhan transgenik (rekayasa genetika) untuk produksi mAb harus sesuai dengan peraturan nasional dan/atau regional. Jika tumbuhan hasil rekayasa berasal dari spesies yang juga digunakan untuk makanan atau pakan, langkah-langkah pengendalian yang tepat harus diterapkan untuk memastikan tidak ada pencampuran yang tidak disengaja antara bahan tumbuhan transgenik dengan tumbuhan untuk makanan atau pakan. Uji yang sesuai harus tersedia untuk mendeteksi keberadaan sisipan genetik dan/atau produk dalam komunitas pertanian. Penilaian risiko lingkungan yang tepat harus dilakukan sebelum membudidayakan tumbuhan transgenik dalam lingkungan terkendali atau memperkenalkannya di ladang terbuka. Sumber daya tambahan dan pelatihan terkait penggunaan tumbuhan transgenik dapat ditemukan dalam *Biosafety resource book* yang dikembangkan oleh *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO).

3. BAKU PEMBANDING

Baku pembanding biologis digunakan dalam melakukan kualifikasi atau validasi prosedur pengujian untuk memastikan keseragaman dalam penetapan potensi atau aktivitas sediaan biologis. Standar ini diperlukan untuk menjamin konsistensi antarlot produksi dan meminimalkan penyimpangan sistematis dalam pengujian. WHO *Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards* menjelaskan tentang tata cara persiapan standar nasional.

3.1. Baku pembanding Internasional

Baku pembanding internasional WHO dan standar farmakope tersedia untuk mendukung *bioassay* beberapa mAb. Standar ini harus divalidasi dengan tepat terhadap kinerja *batch* klinik sebagai bagian dari program baku pembanding untuk *bioassay* agar terhindar dari perubahan kritikal dalam perhitungan potensi. Reagen pembanding internasional WHO yang relevan juga mungkin tersedia dari laboratorium pengelola untuk digunakan dalam beberapa uji kendali mutu (misalnya, untuk antigen yang dapat digunakan untuk melapisi pelat ikatan pada ELISA). Katalog baku pembanding internasional WHO yang tersedia dapat diakses melalui situs web WHO.

3.2. Baku Pembanding In-house dan Sekunder

Baku pembanding *in-house* dan sekunder harus ditetapkan dan dipelihara sesuai dengan yang tertera pada WHO *Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards*, dan prinsip-prinsip yang diuraikan dalam WHO *manual for the preparation of reference materials for use as secondary standards in antibody testing*. Untuk produk biosimilar, pedoman WHO *Guidelines on evaluation of biosimilars* juga harus dirujuk terkait pemilihan dan penggunaan baku pembanding yang tepat. Jika standar atau baku pembanding internasional tidak tersedia, aliquot dari *lot* produk yang memenuhi spesifikasi pada saat pelulusan produk harus digunakan sebagai baku pembanding *in-house*. Kriteria untuk menetapkan baku pembanding yang digunakan oleh industri dan spesifikasinya harus disetujui oleh Badan POM.

Semua baku pembanding harus dinilai kesesuaiannya dengan tujuan yang diharapkan. Baku pembanding yang digunakan dalam metode kuantitatif (misalnya, untuk menentukan potensi) memerlukan penilaian ketat untuk menetapkan nilai sebenarnya. Jumlah pengukuran yang digunakan untuk menetapkan nilai harus dijustifikasi secara statistik dan mempertimbangkan variabilitas intra- dan antar-uji dari metode tersebut. Evaluasi baku pembanding harus mencakup pengujian terhadap pemerian, pH, konsentrasi protein, identitas, kemurnian, serta aktivitas atau potensinya. Baku pembanding biologis juga harus dikarakterisasi sepenuhnya, termasuk karakteristik struktural yang relevan dan/atau modifikasi kimia dan modifikasi pasca-translasi. Semua baku pembanding harus memenuhi spesifikasinya pada saat digunakan.

Penggunaan sistem dua tingkat yang terdiri dari baku pembanding primer dan baku pembanding kerja sangat dianjurkan. Baku pembanding primer harus digunakan untuk re-kualifikasi setiap batch baku pembanding kerja serta untuk memenuhi syarat baku pembanding primer di masa mendatang. Oleh karena itu, karakterisasi lengkap terhadap baku pembanding primer sangat disarankan, mencakup aspek seperti struktur tingkat lanjut, konsentrasi protein, kemurnian, mutu, dan potensi. Baku pembanding berikutnya harus dikonfirmasi terhadap spesifikasi yang ditetapkan oleh baku pembanding primer dan potensinya dikalibrasi terhadap baku pembanding primer sebelumnya. Baku pembanding kerja harus dievaluasi menggunakan metode uji yang sama dengan standar primer atau subset dari metode ini, serta metode karakterisasi yang relevan dengan penggunaannya. Karakterisasi lebih lanjut dapat mencakup modifikasi pasca-translasi, stabilitas termal, dan titik isoelektrik. Jika memungkinkan, direkomendasikan agar baku pembanding primer awal dan baku pembanding kerja ditetapkan pada waktu yang sama dan dari lot yang sama.

Baku pembanding harus dire-kualifikasi secara berkala berdasarkan pengetahuan terhadap platform mAb dan/atau penilaian risiko. Jika menggunakan sistem dua tingkat, hanya baku pembanding primer yang perlu direkualifikasi. Data dari baku kerja dapat digunakan jika baku primer dan baku kerja berasal dari lot yang sama. Untuk re-kualifikasi, parameter mutu yang dapat menilai potensi perubahan yang dapat memengaruhi mutu produk harus dipilih. Jika baku pembanding tidak memenuhi spesifikasinya, maka harus segera diganti. Program kualifikasi harus ditetapkan secara prospektif.

Dalam kasus di mana penyiapan mAb memiliki periode validitas yang pendek (misalnya, mAb berpenanda radioaktif), baku pembanding dapat berupa produk yang tidak berpenanda dan/atau produk dengan penanda/konjugasi non-radioaktif.

Semua baku pembanding harus disimpan dalam kondisi yang mampu mempertahankan stabilitasnya untuk digunakan dalam uji lot berikutnya. Masa simpan (*shelf-life*) dan kondisi penyimpanan baku pembanding harus ditentukan berdasarkan data stabilitas.

4. Pengendalian Bahan Baku

Konsultasi dengan Badan POM sangat disarankan terkait sistem ekspresi baru yang tidak dibahas dalam dokumen ini.

Semua bahan yang digunakan dalam pembuatan zat aktif dan produk jadi, serta tahap penggunaannya dalam proses pembuatan, harus dijelaskan dalam pengajuan izin edar. Hal ini mencakup, tetapi tidak terbatas pada, komponen media, enzim, pelarut, larutan penyingga, reagen reaksi konjugasi, dan resin yang digunakan dalam pemurnian kolom. Bila memungkinkan, bahan baku dengan grade farmakope harus digunakan, dan informasi tentang grade tersebut harus disediakan. Informasi tentang bahan baku yang berasal dari biologis harus mencakup sumbernya, grade (jika relevan), pengujian kontrol, dan spesifikasinya. Informasi tentang bahan baku non-farmakope yang digunakan harus mencakup pengujian kontrol dan spesifikasinya, serta

konfirmasi bahwa bahan tersebut memenuhi standar yang sesuai untuk penggunaannya.

Untuk konjugat mAb, pengendalian mutu dan karakterisasi atau pengujian molekul penghubung dan senyawa yang akan dikonjugasikan ke mAb juga harus dipertimbangkan sebelum proses konjugasi. Informasi detail yang diperlukan untuk bahan yang digunakan dalam proses pembuatan dapat bervariasi antar negara dan harus dikonfirmasi dengan Badan POM.

Produsen didorong untuk menghindari penggunaan bahan yang berasal dari hewan. Namun, jika media kultur atau langkah-langkah pemrosesan hilir melibatkan bahan yang berasal dari hewan, bahan tersebut harus memenuhi WHO *guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products*. Semua bahan yang berasal dari hewan harus dinilai risikonya terhadap agen adventif, termasuk pengujinya. Penggunaan bahan yang berasal dari hewan harus didiskusikan dengan dan disetujui oleh Badan POM. Media kultur yang digunakan dalam penyiapan lot produk komersial juga harus bebas dari zat yang dapat menyebabkan reaksi toksik atau alergi pada manusia. Jika media kultur mencakup zat tersebut, pendekatan berbasis risiko sesuai dengan ICH Q9 harus diikuti, yang mungkin memerlukan penilaian toksikologi yang relevan dan pembuktian pembersihan/klirens hingga di bawah tingkat yang dapat diterima.

Produsen harus memahami dengan baik bahwa penggantian cell line atau jenis sel untuk produksi mAb setelah pengembangan akan memerlukan pelaksanaan studi komparabilitas antara produk yang dihasilkan dari sistem ekspresi sebelumnya dan yang baru. Studi komparabilitas yang diperlukan akan bergantung pada tahap pengembangan produk dan harus berbasis risiko serta sebanding dengan besarnya perubahan dan potensinya untuk memengaruhi parameter mutu produk. Meskipun kombinasi pengujian analitik dan uji biologis mungkin memadai, studi bridging nonklinik dan klinik mungkin juga diperlukan untuk menunjukkan keamanan, efikasi, dan bioekivalensi mAb yang dihasilkan dalam sistem *cell line* baru yang digunakan untuk produksi.

Spesifikasi mAb harus diverifikasi selama pengembangan sistem produksi sel atau tumbuhan. Pengujian harus mencakup evaluasi kapasitas mAb untuk bereaksi dengan antigen target, serta penentuan isotipe dan komposisi rantai ringannya. Pengujian tambahan untuk memverifikasi identitas mAb juga direkomendasikan, yang dapat mencakup *Western blot*, verifikasi mRNA melalui *polymerase chain reaction* (PCR), analisis glikosilasi, dan analisis pemetaan asam amino dan/atau peptida menggunakan spektrometri massa.

4.1. Sistem Ekspresi mAb yang menggunakan Teknologi rDNA

MAb yang dibuat menggunakan teknologi DNA rekombinan (rDNA) harus diproduksi menggunakan sel inang atau tumbuhan yang andal dan berkelanjutan. Detail tentang sel inang atau tumbuhan, termasuk asal-usul, sumber, dan riwayatnya, harus tersedia. Semua bahan awal dan sumber yang digunakan untuk pertumbuhan dan pemeliharaan sel inang harus dikendalikan dengan baik.

Berbagai sistem ekspresi prokariotik dan eukariotik tersedia untuk digunakan dalam produksi mAb. *Cell line* prokariotik yang umum meliputi *Escherichia coli* (*E. coli*) dan *Pseudomonas putida*, yang sering

menjadi pilihan utama untuk mAb dan fragmen mAb non-glikosilasi. Sistem eukariotik yang umum meliputi sel mamalia, ragi, jamur, sel serangga, serta tumbuhan. Saat ini, sel CHO adalah sistem ekspresi yang paling sering digunakan untuk produksi mAb, meskipun sel SP2/0 mencit, NS0, dan HEK293 manusia juga memiliki riwayat penggunaan yang panjang.

4.1.1. Vektor Ekspresi dan Sel Inang

Proses yang digunakan untuk memperoleh vektor ekspresi dan memilih sel inang harus dijelaskan secara rinci. Sumber dan riwayat sel inang, termasuk manipulasi atau rekayasa genetik sebelumnya yang dilakukan untuk pemilihannya sebagai inang, harus disertakan. Informasi rinci tentang vektor, identitas gen yang diklon, serta elemen genetik dan fungsi komponen vektor harus diberikan. Elemen penting pada komponen vektor yang perlu dicatat meliputi origins of replication (ori), promotor, penanda antibiotik, serta peta enzim restriksi yang menunjukkan situs restriksi yang digunakan dalam pengembangan vektor. Urutan pengkodean untuk mengekspresikan vektor harus dipahami, dan perlu diverifikasi bahwa urutan tersebut telah dimasukkan dengan tepat ke dalam sel inang.

Rincian tentang transformasi ke dalam sel inang, alasan pemilihan klon sel yang digunakan untuk produksi, penentuan apakah vektor tetap berada dalam bentuk ekstra-kromosomal atau terintegrasi, serta jumlah salinan (*copy number*) harus dilaporkan. Semua langkah yang digunakan untuk menginduksi dan mengendalikan ekspresi gen yang diklon harus dijelaskan secara terperinci.

4.1.2. Tumbuhan Transgenik

Sumber tumbuhan yang dipilih harus mampu menghasilkan produk yang konsisten ketika ditanam di bawah kondisi yang ditentukan, baik di lingkungan yang terkendali maupun di ladang terbuka. Tumbuhan dapat menghasilkan metabolit sekunder (misalnya, racun atau zat bioaktif lainnya) sebagai respons terhadap lingkungan tumbuhnya, faktor stres, atau rekayasa genetik. Oleh karena itu, sangat penting untuk memahami metabolit sekunder relevan yang dapat dihasilkan oleh tumbuhan tersebut untuk memastikan penerapan proses pengujian dan pemurnian hilir yang tepat.

Dokumentasi harus tersedia yang mencakup rincian tentang karakterisasi konstruksi rDNA atau vektor virus, serta manipulasi genetik lain yang digunakan untuk mentransfer gen ke dalam tumbuhan. Stabilitas sistem ekspresi gen dan keberlanjutannya melalui benih atau stek tumbuhan juga harus dijelaskan.

Semua bahan yang digunakan dalam pertumbuhan dan pemeliharaan tumbuhan (misalnya, pupuk, substrat, pestisida, dll.) harus memiliki parameter mutu yang sesuai untuk produksi mAb. Setiap lot dari bahan tersebut harus dinilai untuk memastikan tidak mengandung materi asing. Perhatian khusus harus diberikan untuk meminimalkan kontaminasi (misalnya, jamur dan bahan lain) yang

dapat menyebabkan paparan yang tidak disengaja terhadap penerima produk jadi oleh cemaran yang tidak diinginkan, atau yang dapat memengaruhi mutu produk jadi.

4.2. Pembuatan hibridoma untuk produksi mAb

Metode yang digunakan untuk mengisolasi limfosit, fusi limfosit dengan sel myeloma, imortalisasi limfosit, seleksi hibridoma, dan skrining mAb harus didokumentasikan.

4.2.1.Bahan yang digunakan untuk imunisasi

Bahan antigenik, termasuk *adjuvant* apapun, yang digunakan untuk menghasilkan limfosit harus terdefinisi. Jika imunogen berasal dari manusia, data klinis yang relevan tentang donor harus didokumentasikan.

4.2.2.Sel parental imun

Jika memungkinkan, sumber sel induk imun harus didokumentasikan. Untuk mAb mencit, informasi tentang strain hewan harus tersedia termasuk status bebas patogen spesifik (*specific-pathogen free/SPF*). Jika memungkinkan, hewan yang digunakan untuk imunisasi harus dalam status SPF.

Untuk sel induk imun manusia, semua data yang relevan terkait kemungkinan infeksi virus pada donor manusia harus tersedia. Sampel sel induk imun yang didonasikan harus diskriining terhadap potensi kontaminasi virus, serta sesuai dengan persyaratan skrining untuk donor darah dan penggunaan produk darah yang berlaku secara internasional.

4.2.3.Prosedur Imortalisasi

Untuk sel hewan dan bank sel yang berasal dari hewan, harus merujuk pada WHO *Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks*. Jika sel mieloma digunakan, harus dijelaskan secara rinci, termasuk sumber, asal, riwayat, nama, dan karakteristiknya, serta kondisi kultur penyimpanan yang digunakan dalam ekspansi sebelum fusi. Sel yang digunakan untuk imortalisasi direkomendasikan yang tidak menghasilkan imunoglobulin sendiri.

Limfosit B manusia biasanya dibuat immortal dengan menginfeksi sel tersebut dengan virus Epstein-Barr (EBV) – namun, prosedur ini saja tidak selalu dapat menjamin stabilitas, dan fusi berikutnya dengan mieloma mungkin diperlukan. Jika EBV digunakan untuk membuat limfosit B manusia immortal, maka asal dan karakteristiknya harus dispesifikasi dengan jelas.

Sebelum difusikan atau dibuat immortal, kultur sel harus diuji untuk sterilitas sesuai dengan WHO *General requirements for the sterility of biological substances* atau menggunakan metode yang disetujui oleh Badan POM. Semua sel harus dinyatakan negatif terhadap kontaminasi bakteri, jamur, virus, dan mikoplasma. Setiap kontaminasi virus yang teridentifikasi (misalnya, EBV) harus didokumentasikan dan risikonya dinilai untuk memastikan pengendaliannya dan penghilangannya selama pemrosesan lanjutan.

4.3. Hewan yang Digunakan untuk Produksi mAb

Penggunaan hewan dalam produksi mAb untuk penggunaan pada manusia sangat tidak direkomendasikan. Jika produksi mAb dilakukan menggunakan ascites hewan, maka hewan yang digunakan harus berasal dari SPF yang terkontrol dan bebas dari virus yang terbukti mampu menginfeksi manusia atau primata.

Baik hewan maupun sel yang diinjeksikan ke dalam hewan harus diuji untuk virus yang sesuai menggunakan PCR atau metode amplifikasi asam nukleat lainnya. Jika hewan ditemukan terinfeksi virus yang tidak terbukti kemampuan untuk menginfeksi manusia atau primata, produk jadi hanya dapat diterima jika proses pemurnian telah terbukti menghilangkan virus yang menginfeksi tersebut.

4.4. Sel atau seed bank system

Produksi mAb harus didasarkan pada cell atau seed bank system yang terdiri dari master bank dan *working bank*. Kultur sel atau tumbuhan yang berasal dari working bank harus memiliki karakteristik yang sama dengan kultur sel atau tumbuhan dari sumbermaster bank. Informasi mengenai pembuatan, karakterisasi, dan kloning cell line atau seed asli yang digunakan untuk membuat bank harus tersedia. Seperti yang dijelaskan dalam pedoman WHO *Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks*, klon sel tunggal harus diisolasi untuk diperbanyak menjadi cell bank terlepas dari sumber sel tersebut.

Penggunaan kumpulan sel stabil sebagai pengganti bank sel yang berasal dari klon dapat dipertimbangkan untuk batch awal klinik untuk mengurangi waktu pengembangan produk. Penggunaan kultur sel CHO dengan kepadatan tinggi dan proses ekspresi sementara juga dapat dipertimbangkan untuk mempercepat produksi dan evaluasi. Namun, penggunaan strategi ini harus dibahas dengan Badan POM.

Setelah kultur murni terbentuk, kultur murni tersebut dikultur untuk produksi Bank Sel Induk (BSI). Penggunaan sistem BSI akan mengurangi risiko kontaminasi atau kehilangan kultur murni di masa depan. Sangat direkomendasikan agar sistem bank sel dua tingkat digunakan dengan Bank Sel Kerja (BSK) yang berasal dari BSI. Meskipun penggunaan sistem satu tingkat yang hanya mengandung BSI dapat diterima, hal ini harus dijustifikasi.

Selama pengembangan produk, sistem produksi harus dibuktikan dapat menghasilkan mAb dengan mutu yang konsisten. Sel pada batas produksi *in vitro* (yaitu, sel pada akhir produksi) harus dikarakterisasi untuk menunjukkan konsistensi sesuai dengan pedoman ICH Q5B dan Q5D. Konsistensi urutan pengkode dari konstruksi ekspresi harus diverifikasi dalam sel yang dikultivasi hingga batas usia sel *in vitro* untuk digunakan dalam produksi atau melampaui yang sudah ditetapkan.

Untuk tumbuhan transgenik, stabilitas transforman harus dibuktikan. Setelah diverifikasi, sistem BSI dan BSK dua tingkat harus diterapkan.

Rincian *cell* atau *seed bank system* harus terdokumentasi dengan baik dan mencakup informasi yang berkaitan dengan penggunaan *cell bank* yang dimaksud, ukuran, jenis kemasan, pengembangan *bank sel*, *cryoprotectants*, media yang digunakan, kondisi kultur atau pertumbuhan, kondisi penyimpanan jangka panjang, serta bukti stabilitas sistem ekspresi dalam kondisi tersebut. Rencana pemantauan stabilitas jangka panjang untuk sel atau *seed banks* juga harus dibuat dan didokumentasikan dalam pengajuan izin edar. Diharapkan bahwa semua sel atau *seed bank* akan dipantau viabilitas dan kemampuannya untuk menghasilkan produk jadi yang diinginkan dalam rangka menunjukkan dan memastikan stabilitasnya.

4.4.1. Pengendalian master cell atau seed banks

Semua bank sel, terlepas dari jenis sel, harus diuji pada tahap awal pengembangan untuk mengonfirmasi identitas, kemurnian, dan adanya urutan pengkode produk spesifik yang sesuai, serta untuk menetapkan kesesuaian sistem sel untuk produksi mAb dengan mutu yang konsisten. Tingkat karakterisasi sel selama pengembangan dapat memengaruhi jenis dan tingkat pengujian rutin yang diperlukan pada tahap selanjutnya dari proses pembuatan. Rekomendasi pengujian tambahan untuk karakterisasi bank sel merujuk pada Bagian B Pedoman WHO *Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks*.

Bank sel harus bebas dari bahan adventif agen adventitious yang dapat dideteksi sesuai dengan ketentuan ICH Q5A. Bank sel bakteri juga harus bebas dari bakteriofag. Untuk BSI, tingkat *bioburden* harus dikendalikan.

4.4.1.1. Uji identitas untuk substrat

Identitas semua sel dan *seed bank* harus dikonfirmasi. Pemilihan metode uji identitas yang sesuai akan dipengaruhi oleh jenis sel atau *seed*, kondisi kultur atau pertumbuhan, sumber daya yang tersedia, dan apakah kultur sel atau tumbuhan lain dipelihara di fasilitas yang sama. Metode yang dapat diterima antara lain: penentuan fenotipe, analisis isoenzim, *karyotyping*, *human leukocyte antigen typing*, penentuan urutan gen, atau *next-generation sequencing*, analisis *short-tandem repeat*.

Metode penentuan fenotipe (seperti pengamatan morfologi sel atau tumbuhan dan analisis kurva pertumbuhan) dapat memberikan umpan balik awal mengenai performa bank sel atau *seed* dan dapat membantu mengidentifikasi masalah yang mungkin muncul dalam stabilitasnya selama penyimpanan. Analisis isoenzim dapat mengidentifikasi asal/sumber spesies tetapi tidak membedakan kontaminasi silang dengan *cell line* lain dari spesies yang sama. Pemilihan analisis genetik yang tepat akan sangat bergantung pada jenis sel atau tumbuhan yang digunakan dalam pembuatan mAb, risiko kontaminasi silang dengan sel lain, dan risiko perubahan genetik yang terjadi selama penyimpanan atau pertumbuhan. Penentuan urutan gen atau *next-generation*

sequencing (NGS) dapat berkisar dari analisis satu gen hingga urutan genom lengkap, dengan rekomendasi akhir untuk kultur mikroba (menggunakan verifikasi terhadap urutan genom pembanding yang terpublikasi).

4.4.1.2. Uji cemaran/kontaminasi mikrobiologi

Semua bank sel harus diuji cemaran mikroba yang relevan, termasuk bakteri, jamur, dan/atau virus. Penilaian terhadap virus spesifik (dan famili virus) yang berpotensi menyebabkan kontaminasi bank sel harus dilakukan untuk membantu dalam pemilihan panel uji yang sesuai. Kontaminasi *Mycoplasma* harus diuji pada BSI. Uji yang tepat untuk mendeteksi *Mycoplasma* mencakup metode kultur langsung dan tidak langsung serta uji PCR. Bank sel bakteri harus diuji untuk bakteriofag, dan protokol kontaminasi bakteriofag harus ada jika kontaminasi tersebut terdeteksi. Untuk *seed bank* tumbuhan, tingkat *bioburden* harus dikendalikan.

4.5. Pengendalian Bank Sel kerja (BSK)/Bank Benih Kerja (BBK)

Selama siklus hidup produk, BSK/BBK akan habis dan perlu diganti. Pengendalian BSK/Bank Benih Kerja harus dilakukan sesuai dengan protokol yang disetujui oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat. Semua BSK/BBK baru harus dikarakterisasi dan dikualifikasi dengan tepat sebelum digunakan, sesuai dengan pedoman ICH Q5B dan Q5D, termasuk melalui uji kemurnian dan identitas. Informasi tambahan mengenai kategori pelaporan dan persyaratan untuk pembuatan BSK/BBK baru dapat merujuk pada WHO *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products*.

5. PENGENDALIAN PRODUKSI ZAT AKTIF MAB

Proses pembuatan harus divalidasi sebelum registrasi obat, termasuk melalui evaluasi semua tahapan proses untuk memastikan bahwa proses tersebut secara konsisten menghasilkan zat aktif dan produk dengan mutu yang dapat diterima. Selama program pengembangan, penting untuk memahami heterogenitas mAb serta dampak perubahan proses terhadap profil heterogenitas zat tersebut.

Seiring dengan perkembangan pesat dalam bidang kimia analisis dan teknologi terkait, pedoman ini hanya mencantumkan beberapa metode yang umum digunakan untuk analisis struktur, fungsi, dan mutu mAb. Implementasi teknologi analisis baru atau inovatif harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Meskipun terdapat perbedaan dalam rincian pembuatan dan aspek keamanan antara berbagai sistem ekspresi, beberapa prinsip umum tetap dapat diterapkan.

Pengujian dalam proses (*in-process testing*) yang sesuai harus dipilih dengan mempertimbangkan potensi risiko keamanan yang terkait dengan sistem ekspresi yang digunakan. Selama proses pembuatan, harus dilakukan pengendalian *bioburden* dan mencegah kontaminasi oleh virus, bakteri, jamur, mikoplasma, serta prion yang bertanggung jawab atas penyakit TSE. Teknik produksi yang digunakan harus mampu meminimalkan keberadaan

cemaran dalam proses produksi serta mencegah masuknya kontaminan eksternal ke dalam proses pembuatan.

Penilaian risiko cemaran harus dilakukan selama tahap pengembangan dan/atau validasi proses. Potensi cemaran dan kontaminan yang perlu dipertimbangkan meliputi:

- a. Peptida dan protein yang bukan merupakan bagian dari zat aktif atau obat;
- b. Protein sel inang (*Host Cell Proteins/HCPs*);
- c. Residu DNA sel inang (host cell DNA/hcDNA);
- d. Endotoksin dan pirogen non-endotoksin;
- e. Konstituen dan aditif dari media kultur;
- f. Komponen yang dapat terekstraksi atau terlarut dari permukaan kontak selama tahap produksi dan pemurnian (misalnya, bejana reaktor, selang transfer, kolom pemurnian, dan wadah penyimpanan); serta
- g. Reagen dari proses konjugasi, serta zat yang tetap tidak terkonjugasi.

Harus dilakukan upaya meminimalkan risiko kontaminasi dari lingkungan atau kontaminasi silang dengan produk lain. Selain itu, aspek operasional dan desain fasilitas pemurnian, sistem HVAC dan sistem pendukung lainnya, peralatan, proses transfer zat antara atau zat aktif, serta pergerakan personel juga harus dipertimbangkan.

5.1. Produksi Zat Aktif mAb

5.1.1. Produksi dari Kultur Sel

Hanya kultur yang berasal dari bank sel yang telah terkualifikasi (*qualified cell bank*) yang dapat digunakan untuk produksi.

Penggunaan media pertumbuhan yang terdefinisi secara kimiawi dan bebas serum lebih disarankan dibandingkan dengan media yang mengandung serum hewan. Jika serum hewan digunakan dalam media untuk produksi kultur sel, maka serum tersebut harus diuji untuk memastikan bebas dari bakteri, ragi, jamur, virus, dan mikoplasma.

Setiap batch serum harus memiliki sertifikasi asal, dan jika berasal dari *bovine*, maka harus berasal dari peternakan yang telah disertifikasi sebagai bebas dari penyakit TSE oleh otoritas yang berwenang. Hasil uji yang disediakan oleh pemasok serum dapat diterima apabila pengujian dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah tervalidasi dan terdokumentasi dengan baik. Tahapan pengendalian dan prosedur pengujian serupa juga harus diterapkan untuk semua zat yang berasal dari hewan (misalnya, tripsin porcine) yang digunakan dalam produksi mAb.

Pengawasan dalam proses (*in-process controls*) dan program pemantauan yang tepat harus diterapkan untuk memastikan konsistensi produksi zat aktif. Konsistensi pertumbuhan *strain* produksi harus dibuktikan melalui pemantauan parameter seperti laju pertumbuhan, pH, tekanan oksigen parsial (pO_2), dan hasil akhir zat aktif mAb. Namun, pemantauan tidak terbatas pada parameter ini dan harus dilakukan berdasarkan karakteristik sel serta sistem kultur sel yang digunakan.

Sampel dari sistem kultur harus diambil selama dan/atau pada akhir produksi serta diuji keberadaan virus dan agen adventif lainnya sesuai dengan pedoman ICH Q5A. Jika sel akan diinaktivasi atau dilisis sebelum tahap pemurnian, sampel harus diambil sebelum tahap tersebut dilakukan. Kemurnian kultur harus diverifikasi menggunakan metode yang sesuai, seperti inokulasi ke dalam media kultur yang tepat. Jika ditemukan adanya kontaminasi, kultur serta zat atau produk yang berasal dari kultur tersebut harus dibuang.

Jika metode inaktivasi atau lisis sel digunakan, metode tersebut harus dipantau untuk memastikan kelengkapan proses menggunakan uji yang telah tervalidasi selama produksi rutin. Jika bahanagen kimia digunakan untuk inaktivasi atau lisis sel, metode deteksi yang tervalidasi harus diterapkan, dan kadar residu dari bahanagen tersebut harus dikendalikan. Selain itu, dampak dari proses inaktivasi terhadap heterogenitas mAb juga harus dievaluasi.

5.1.2.Produksi dalam Tumbuhan Transgenik

Untuk setiap proses yang tidak ditujukan untuk menghasilkan produk steril, *bioburden* eksternal harus dikendalikan melalui prosedur yang meminimalkan masuknya potensi kontaminan serta melalui pengujian dalam proses (*in-process testing*). Dalam produksi menggunakan bahan yang dikembangkan dalam rumah kaca, jenis wadah, komposisi campuran tanah, serta kondisi pertumbuhan di rumah kaca dapat memengaruhi mutu produk jadi. Sedangkan dalam produksi berbasis lahan pertanian, penggunaan lahan sebelumnya (misalnya, penggunaan untuk pertanian atau industri) juga dapat mempengaruhi kualitas produk jadi dan harus didokumentasikan.

Spesifikasi, kriteria penerimaan, serta batasan lainnya harus ditetapkan untuk komposisi tanah dan potensi kontaminan dalam tanah yang dapat memengaruhi produksi. Selain itu, pengendalian terhadap metode pertanian yang digunakan selama pertumbuhan tumbuhan harus diterapkan, termasuk spesifikasi penggunaan bahan kimia serta batasan terhadap praktik pertanian tertentu (misalnya, penggunaan pupuk, pestisida, atau herbisida tertentu, serta praktik irigasi yang disesuaikan dengan waktu panen yang ditetapkan). Semua tindakan pengendalian hama yang diterapkan harus sesuai dengan persyaratan serta praktik terbaik pertanian nasional dan/atau regional.

Untuk tumbuhan yang ditanam di lahan terbuka, pengendalian harus dilakukan selama seluruh proses pertumbuhan, mulai dari penanaman hingga panen, serta terhadap pembuangan sisa tumbuhan dan/atau residu tumbuhan. Jika diperlukan, pengendalian juga harus dilakukan terhadap penggunaan lahan setelahnya, terutama jika akan digunakan untuk pertumbuhan tumbuhan pangan atau pakan ternak, atau sebagai padang rumput pada musim berikutnya.

Langkah pengendalian harus mencakup pencatatan dan pelacakan benih yang dipindahkan dari bank benih ke lahan untuk ditanam atau untuk diarsipkan. Data terkait laju pertumbuhan

tanaman, kondisi lingkungan (misalnya, suhu rata-rata harian, curah hujan, dan durasi paparan sinar matahari), serta keberadaan gulma dan serangga (atau hewan lain) harus dicatat mulai dari waktu penanaman hingga panen. Kondisi yang menentukan kapan tumbuhan harus dipanen harus ditetapkan sebelum penanaman dilakukan.

Dokumentasi mengenai ukuran dan lokasi semua lahan tempat tumbuhantanaman hasil rekayasa biologis ditanam, pengendalian penyebaran serbuk sari, serta penggunaan lahan setelah panen dan pemusnahan tumbuhan liar (*volunteer plants*) pada musim tanam berikutnya harus disimpan dan diserahkan kepada otoritas pengawas obat. Dokumentasi tersebut juga dapat diminta oleh kementerian/lembaga lainnya, seperti yang bertanggung jawab atas lingkungan, satwa liar, atau pertanian.

Prosedur isolasi (*containment*) yang sesuai harus diterapkan untuk pengangkutan bahan sumber dari lahan atau rumah kaca ke fasilitas produksi. Selama transportasi, wadah yang berisi material hasil panen harus diberi label yang secara jelas menunjukkan bahwa material tersebut tidak boleh digunakan untuk keperluan pangan atau pakan ternak.

Limbah dalam-proses, material dalam-proses yang tidak sesuai spesifikasi, serta sisa material tumbuhan sumber dari proses pemurnian harus diperlakukan hingga dapat menginaktivasi produk sebelum pembuangannya. Limbah tersebut harus dibuang dengan cara yang dapat dipastikan bahwa material tersebut tidak termasuk dalam rantai makanan manusia atau hewan, serta sesuai dengan peraturan serta praktik terbaik dalam pengelolaan limbah.

Pemantauan dalam-proses terhadap sterilitas atau kontaminasi mikoplasma tidak sesuai untuk material tumbuhan hijau sebelum dilakukan tahap pemurnian dan filtrasi yang tepat. Namun, langkah yang sesuai harus diterapkan untuk meminimalkan *bioburden* atau kontaminasi eksternal lainnya.

5.1.3.Produksi dari Asites

Produksi mAb dalam cairan asites hewan untuk penggunaan pada manusia sangat tidak dianjurkan. Namun, metode ini mungkin diperlukan dalam kondisi tertentu. Dalam kasus tersebut, justifikasi ilmiah yang kuat harus diberikan untuk menjelaskan alasan tidak digunakannya metode kultur sel in-vitro atau metode berbasis tumbuhan. Jika metode produksi berbasis ascites digunakan, prinsip 3R ("Replace, Reduce, Refine", Mengganti, Mengurangi, dan Menyempurnakan) harus selalu diterapkan untuk meminimalkan penggunaan hewan. Rasa tidak nyaman, penderitaan, dan nyeri harus dihindari semaksimal mungkin, dan hewan yang *under distress* harus segera dieutanasia.

Hewan harus ditimbang sebelum penyuntikan hibridoma, dan kenaikan berat badannya harus dipantau setiap hari. Jika zat selain pristane digunakan untuk mempersiapkan hewan guna mendukung pertumbuhan hibridoma, maka zat tersebut harus terlebih dahulu

mendapatkan persetujuan dari Badan POM atau otoritas pengawas obat.

Pengumpulan cairan asites harus dilakukan di bawah anestesi sebelum distensi (pembesaran) abdomen menyebabkan ketidaknyamanan bagi hewan, serta sebelum aktivitas normal, pernapasan, dan asupan makanan atau air terganggu. Maksimal empat kali pengumpulan (*tapping*) dapat dilakukan dari satu hewan sebelum akhirnya dilakukan eutanasia. Jika eksudat yang dikumpulkan menunjukkan warna kemerahan (berdarah) atau tampak keruh, maka harus segera dibuang, dan hewan tersebut harus segera dieuthanasia secara manusiawi.

5.2. Konjugasi

Berbagai metode kimiawi dan enzimatik bertahap telah dikembangkan untuk mengkonjugasikan mAb dengan obat molekul kecil atau polietilen glikol (PEG). Pemilihan proses konjugasi harus disertai justifikasi yang mempertimbangkan tujuan dan fungsi produk jadi. *Linker* yang digunakan harus tetap stabil selama sirkulasi dalam darah sehingga konjugat yang terikat (*payload*) tidak terlepas secara tidak sengaja sebelum mencapai target yang diinginkan.

Metode konjugasi yang terjadi secara acak di berbagai posisi pada mAb kurang diinginkan karena menghasilkan campuran konjugat yang sangat heterogen, dengan konsistensi antar-lot yang bervariasi serta potensi efek farmakologi, aktivitas, efikasi, dan stabilitas yang tidak terprediksi. Sebaliknya, metode konjugasi secara kimia yang lebih spesifik memungkinkan kontrol yang lebih baik terhadap situs modifikasi serta rasio konjugat yang terikat (*payload*) pada mAb, sehingga menghasilkan konsistensi antar-*batch* yang lebih baik. Metode konjugasi yang dipilih harus mendapatkan persetujuan dari otoritas pengawas obat.

Semua komponen yang digunakan dalam proses konjugasi harus dijaga untuk memastikan identitas, kemurnian, dan stabilitasnya. Potensi mAb dan jumlah konjugat yang terikat (*payload*) yang aktif secara farmakologi juga harus dikonfirmasi sebelum proses konjugasi dilakukan. Distribusi ukuran molekul polietilen glikol (PEG), sifat monofungsionalitas, serta linearitas atau ukuran percabangannya harus diverifikasi. Karakteristik yang berkontribusi terhadap keamanan, efikasi, dan stabilitas konjugat mAb harus ditentukan selama proses pengembangan karena faktor-faktor ini akan menjadi aspek penting dalam pengendalian zat aktif dan produk jadi. Karakteristik tersebut mencakup rasio konjugat yang terikat (*payload*) pada *terhadap-mAb*, potensi situs konjugasi, konjugasi yang tidak diinginkan atau tidak lengkap, dampak konjugasi terhadap pengenalan situs pengikatan antigen oleh mAb dan afinitasnya, fungsionalitas Fc *region*, serta perubahan pada varian ukuran atau muatan. Karena meningkatnya kompleksitas mAb terkonjugasi, kemungkinan diperlukan berbagai uji analitik untuk memastikan bahwa semua aspek mekanisme aksinya dikendalikan dengan baik.

Baik metode konjugasi maupun prosedur pengawasannya harus ditetapkan dengan jelas untuk memastikan reproducibilitas reaksi dan menghasilkan konjugat mAb yang aman serta stabil sebelum evaluasi klinis. Proses konjugasi yang sama harus dipertahankan selama tahapan pengembangan hingga komersialisasi. Metode konjugasi harus dipantau dan dianalisis untuk mendeteksi produk sampingan reaksi yang unik (serta gugus fungsional yang tidak bereaksi atau turunannya) yang berpotensi bereaksi *in vivo* dan mungkin masih terdapat dalam produk jadi setelah proses konjugasi. Proses pembuatan harus divalidasi, dan batas untuk reaksi produk sampingan serta gugus fungsional aktif yang tidak bereaksi pada akhir proses konjugasi dan pemurnian harus disepakati dengan otoritas pengawas obat. Untuk konjugat yang diberi label radioaktif, pengembangan dan validasi proses konjugasi dapat dilakukan dengan menggunakan label non-radioaktif yang ekivalen.

5.3. Pemurnian

Proses pemurnian harus dibuktikan melalui studi validasi spesifik untuk memastikan bahwa semua cemaran terkait produk dan proses dapat dihilangkan secara konsisten atau dikurangi ke ambang batas yang dapat diterima. Jenis cemaran yang harus dipertimbangkan sangat bergantung pada bahan yang digunakan dalam proses produksi, misalnya jenis sel, media pertumbuhan, zat aditif, dll. Jenis cemaran yang perlu dievaluasi dan batasan yang dapat diterima harus didasarkan pada penilaian risiko yang sesuai. Implementasi metode deteksi dan kuantifikasi yang sensitif akan menjadi faktor kunci dalam keberhasilan validasi proses pemurnian serta dalam memahami kapasitas dan keterbatasannya.

Pemurnian mAb umumnya dilakukan melalui beberapa tahap dengan kombinasi metode yang dapat mencakup sentrifugasi, filtrasi, ultrafiltrasi, kromatografi afinitas (misalnya, protein A atau protein G), kromatografi pertukaran ion, atau metode kromatografi cair lainnya. Kondisi untuk setiap tahap pemurnian harus dijelaskan secara rinci dan didasarkan pada pengetahuan yang diperoleh selama pengembangan produk dan pengembangan proses. Penggunaan data platform yang telah ada untuk validasi proses pemurnian (misalnya, data tentang eliminasi cemaran) yang diperoleh dari produk mAb lain yang diproduksi dengan proses yang sama dapat dipertimbangkan jika memiliki justifikasi yang memadai dan dapat membantu memperpendek waktu pengembangan produk. Namun, strategi ini harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat sedini mungkin selama proses pengembangan produk.

5.3.1. Cemaran yang Berhubungan dengan Produk

Proses pemurnian harus dievaluasi untuk menilai kemampuannya secara konsisten mengurangi cemaran yang berhubungan dengan produk hingga batas yang dapat diterima. Cemaran ini dapat mencakup mAb heterogen yang tidak diinginkan, agregat, dan fragmen yang dapat muncul selama proses produksi. Beberapa kondisi pemurnian telah terdokumentasi dapat menyebabkan pembentukan cemaran terkait produk. Sebagai contoh, agregasi mAb dapat terjadi akibat kondisi lingkungan dan/atau kimia tertentu selama tahap kromatografi atau

inaktivasi virus. Oleh karena itu, dampak setiap tahap pemurnian terhadap mutu mAb harus dievaluasi. Pemahaman tentang sifat kimia mAb dan sifat cemarannya dapat membantu dalam mengelusidasi mekanisme pembentukannya selama proses pemurnian, mengoptimalkan metode pengujian untuk memantauanya, serta menyediakan strategi untuk memitigasi permasalahannya.

5.3.2. Protein Sel Inang

Protein sel inang (*Host Cell Proteins/HCPs*) kemungkinan merupakan persentase terbesar dari cemaran yang harus dihilangkan selama produksi zat aktif, dengan rentang sifat fisikokimia yang paling beragam. Keragaman ini bergantung pada jenis sel atau tumbuhan yang digunakan, kondisi pertumbuhan, apakah mAb disekresikan atau berasal dari sel yang dilisis, serta tahap pemrosesan sebelum pemurnian. Pengawasan HCP sangat penting untuk menghindari potensi induksi respons imun yang tidak diinginkan, mencegah efek adjuvan yang mungkin diberikan oleh HCP terhadap zat mAb, serta mencegah dampaknya terhadap mutu mAb (misalnya, melalui degradasi yang disebabkan oleh HCP dengan aktivitas enzimatik). Kit ELISA komersial untuk HCP dapat digunakan untuk mengkuantifikasi HCP, tetapi kit ini mungkin tidak dapat mendeteksi jenis protein yang cukup luas, sehingga harus dievaluasi kapasitas deteksinya dengan cermat. Antiserum HCP spesifik produk juga dapat dikembangkan dan dikualifikasi untuk digunakan dalam ELISA HCP sebelum mengajukan registrasi. Penjelasan tambahan mengenai metode deteksi HCP diuraikan pada **bagian 5.6.8.1**.

5.3.3. DNA Sel Inang Residu

Batas yang dapat diterima untuk jumlah DNA sel inang residu (*host cell DNA/hcDNA*), serta aspek yang perlu dipertimbangkan terkait ukuran hcDNA dalam produk bioterapeutik yang berasal dari rekombinan DNA (*rDNA*), dibahas dalam bagian 5.2.2 WHO *Recommendations for the Evaluation of Animal Cell Cultures as Substrates for the Manufacture of Biological Medicinal Products and for the Characterization of Cell Banks*. Rekomendasi tersebut menetapkan batas atas yang dapat diterima untuk hcDNA residu sebesar 10 ng per dosis parenteral. Namun, penting untuk mempertimbangkan faktor tambahan seperti ukuran fragmen DNA serta langkah-langkah inaktivasi yang mungkin dimasukkan dalam proses pembuatan. Batas harian dan/atau batas dalam satu siklus pengobatan untuk hcDNA residu harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat.

5.3.4. Virus

Proses pemurnian harus mencakup tahapan pembuatan khusus yang mampu menghilangkan atau menginaktivasi virus apabila risiko tersebut ada. Studi pembersihan/klirens virus harus dilakukan untuk menilai kemampuan proses pembuatan dalam menghilangkan dan/atau menginaktivasi virus serta partikel virus, sebagaimana dijelaskan dalam ICH Q5A. Virus yang digunakan dalam studi klirens harus menyerupai virus yang telah diketahui atau berpotensi mencemari sel produksi, bahan sumber, atau produk lain yang digunakan dalam proses produksi. Pemilihan virus untuk studi pembersihan/klirens harus disertai dengan

justifikasi yang jelas. Data platform yang telah diperoleh untuk validasi pembersihan/klirens virus untuk mAb lainnya dapat dipertimbangkan jika terjustifikasi secara ilmiah dan harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Studi pembersihan/klirens virus generik dapat dipertimbangkan jika penghilangan dan/atau inaktivasi virus telah terbukti pada model mAb dalam proses pemurnian. Data tersebut dapat diekstrapolasi ke mAb lain yang diproduksi menggunakan proses pemurnian dan skema penghilangan/inaktivasi virus yang sama dengan model mAb. Jika genom virus ditemukan dalam BSI, kelayakan cell line untuk produksi mAb harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Pedoman tambahan dapat ditemukan dalam ICH Q5A.

5.3.5.Cemaran Lainnya

Studi validasi juga harus dilakukan untuk memastikan bahwa cemaran lain yang mungkin muncul selama proses produksi dapat dihilangkan secara konsisten hingga batas aman yang dapat diterima. Cemaran ini dapat mencakup, tetapi tidak terbatas pada: zat aditif yang mungkin terdapat dalam media kultur atau bioreaktor, misalnya antibiotik, insulin, isopropil- β -D-tiogalaktopyranosida (IPTG), dimetil sulfoksida (DMSO), bahan antifoam, antibodi yang berasal dari serum, dan pengganti serum; enzim yang mungkin digunakan untuk tujuan pencernaan; bahan yang digunakan dalam proses pemurnian dan kolom kromatografi, misalnya protein A, serta pelarut yang digunakan dalam buffer elusi atau pencucian; reagen yang digunakan dalam reaksi konjugasi, termasuk linker yang tidak terkonjugasi, obat, dan/atau komponen polietilen glikol (PEG); dan zat yang dapat terekstrak dan terlarut yang berasal dari permukaan yang bersentuhan selama proses produksi dan pemurnian. Untuk mAb yang diproduksi dalam tumbuhan transgenik yang diketahui menghasilkan toksin (misalnya, inhibitor protease, agen hemolitik, dan neurotoxin), pengujian analisis, uji pada hewan, atau validasi penghilangan toksin mungkin diperlukan untuk memastikan bahwa kadar toksin residu berada dalam batas aman pada produk jadi. Jika pupuk, pestisida, dan/atau herbisida digunakan pada tumbuhan atau lahan produksi, validasi penghilangannya selama proses pemurnian dapat menjadi alternatif yang dapat diterima dibandingkan dengan pengujian keamanan produk jadi yang bersangkutan. Hal ini harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Tumbuhan juga dapat menghasilkan protease atau enzim lain yang dapat menyebabkan degradasi zat aktif dan/atau memengaruhi stabilitas produk dalam jangka panjang. Oleh karena itu, eliminasi enzim tersebut harus dilakukan sedini mungkin dalam proses pemurnian.

5.3.6.Waktu Tunggu dalam Proses

Zat antara dalam-proses dapat disimpan dalam kondisi yang sesuai sebelum tahap pemurnian lebih lanjut dan/atau tahap pemrosesan berikutnya. Namun, seluruh waktu tunggu yang dipilih beserta kondisinya harus divalidasi dan mendapatkan persetujuan dari otoritas pengawas obat. Waktu tunggu dan kondisi penyimpanan harus didukung oleh data yang mencerminkan seluruh aspek penentu stabilitas, yang dapat diperoleh dari studi skala kecil, pengalaman pembuatan dalam uji

klinik, dan/atau produksi komersial. Zat antara dalam-proses yang tidak steril tidak boleh disimpan dalam kondisi yang dapat mendukung pertumbuhan kontaminan mikroba potensial. Dianjurkan agar validasi waktu tunggu dilakukan pada skala produksi untuk pengendalian mikroba, kecuali untuk kondisi penyimpanan berisiko rendah, seperti: Intermediet yang tidak mendukung pertumbuhan mikroba; waktu tunggu kurang dari 24 jam; dan intermediet yang dapat disimpan dalam kantong steril sekali pakai setelah filtrasi penghilangan *bioburden*. Metode yang digunakan untuk mengendalikan dan memantau *bioburden* pada zat antara dalam proses yang tidak steril harus dijelaskan.

5.4. Intermediet

Jika mAb akan dimodifikasi setelah pemurnian (misalnya melalui konjugasi), maka produk tersebut dianggap sebagai intermediet sebelum modifikasi dilakukan. Secara umum, intermediet harus diawasi sesuai dengan zat aktif mAb yang telah dimurnikan. Namun, beberapa pengujian dapat dikurangi atau ditunda hingga setelah konjugasi atau modifikasi lainnya.

5.5. Pengisian dan Penyimpanan Zat Aktif

Panduan relevan dalam WHO *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles* dan WHO *Good Manufacturing Practices for Biological Products* harus diacu dalam hal pengisian dan penyimpanan zat aktif.

Semua wadah dan sistem kemasan (*container closure systems*) harus diuji kompatibilitasnya dengan zat aktif dan harus memenuhi persyaratan dari otoritas pengawas obat, termasuk yang berkaitan dengan reaktivitas biologis, zat yang dapat terekstrak dan terlarut. Jika bahan yang berasal dari hewan digunakan dalam pembuatan wadah atau penutupnya (misalnya pewarna berbasis lemak hewan atau asam lemak yang digunakan dalam produksi polimer), harus ada jaminan bahwa prion penyebab TSE tidak terdapat dalam produk.

Wadah harus mampu mencegah kontaminasi mikroba terhadap zat mAb selama penyimpanan. Lingkungan dan kondisi penyimpanan tidak boleh berdampak negatif terhadap mutu zat mAb. Perhatian khusus harus diberikan selama proses pembekuan yang dapat meningkatkan risiko agregasi karena mAb dengan konsentrasi tinggi cenderung membentuk agregat. Produsen harus menyerahkan kepada otoritas pengawas obat data yang mendukung stabilitas zat aktif dalam kondisi penyimpanan yang sesuai dan, jika relevan, selama proses distribusi.

5.6. Pengendalian Zat Aktif mAb atau mAb Konjugat

Studi karakterisasi yang ekstensif harus dilakukan terhadap zat aktif mAb atau mAb konjugat selama proses pengembangan untuk mengidentifikasi aspek mutu kritis (*Critical Quality Attributes*). Selain itu, studi pengembangan-proses harus dilakukan untuk mengidentifikasi tahapan spesifik yang dapat memengaruhi zat aktif serta mutu dan stabilitas produk. Strategi pengawasan dalam proses (*in-process control strategies*) yang tepat harus ditetapkan selama pengembangan produk dan diperbarui sesuai kebutuhan sepanjang siklus hidup produk. Strategi pengawasan harus didasarkan pada pengetahuan yang diperoleh

melalui studi karakterisasi, pengalaman dalam proses pembuatan dan penilaian risiko, dan harus memiliki justifikasi ilmiah yang kuat. Informasi tambahan tentang pengendalian zat aktif dapat ditemukan dalam pedoman ICH terkait mutu yang relevan. Karakterisasi zat aktif mAb yang telah dimurnikan minimal harus mencakup analisis fisikokimia, aktivitas biologis, kemurnian, cemaran, kontaminan, dan kuantifikasi. Diskusi lebih lanjut mengenai karakterisasi tersedia dalam Lampiran 2 dari WHO *Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Biotherapeutic Protein Products Prepared by Recombinant DNA Technology*. Untuk zat aktif mAb konjugat, pemahaman tentang kimia dan pengendalian proses konjugasi sangat penting guna memastikan konsistensi zat konjugat yang dihasilkan serta memahami dampak konjugasi terhadap fungsi mAb dan konjugasi yang terikat (*payload*). Persyaratan pengujian dan spesifikasi yang tepat untuk pengawasan zat aktif mAb yang dimurnikan dan zat aktif mAb konjugat harus ditentukan selama proses karakterisasi. Spesifikasi ini harus mencerminkan aspek mutu kritis yang telah diidentifikasi, proses produksi dan pemurnian, serta modifikasi kimia atau enzimatik dan/atau reaksi konjugasi yang dilakukan. Diskusi lebih lanjut mengenai spesifikasi ini tersedia dalam Lampiran 3 dari WHO *Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Biotherapeutic Protein Products Prepared by Recombinant DNA Technology*. Semua metode yang digunakan untuk tujuan pengawasan mutu harus dibuktikan kesesuaiannya selama proses pengembangan dan divalidasi sebelum diajukan untuk registrasi obat. Strategi pengawasan (metode pengujian dan spesifikasi) untuk mAb atau mAb zat konjugat harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Antibodi monoklonal yang dimurnikan dan mAb zat konjugat harus dievaluasi terhadap aspek berikut saat pelepasan produk (*release testing*). Namun, jika memiliki justifikasi yang kuat, beberapa pengujian dapat dilakukan pada tahap produksi yang sesuai. Setelah konsistensi produksi terbukti, beberapa pengujian mungkin dapat dihilangkan dengan justifikasi yang memadai.

5.6.1. Pemerian

Pemerian mAb yang telah dimurnikan atau mAb konjugat harus diperiksa menggunakan metode yang sesuai dan harus memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan untuk kondisi fisiknya (misalnya, bentuk padatan atau cairan) serta warnanya. Untuk sediaan yang dikeringkan atau mengalami liofilisasi, pemerian juga harus diperiksa setelah direkonstitusi dengan pengencer yang sesuai dan harus memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

5.6.2. Identitas

Uji identitas yang dipilih harus spesifik dan didasarkan pada satu atau lebih karakteristik dari mAb atau mAb konjugat, seperti spesifisitas imunologis, struktur molekul, isotipe, komposisi rantai ringan, dan/atau keberadaan muatan konjugat yang terikat (*payload*) yang terkonjugasi. Lebih dari satu uji identitas dapat diperlukan, dengan metode yang dipilih harus memiliki spesifisitas yang cukup untuk membedakan mAb dari produk lain yang mungkin dibuat di fasilitas yang sama, serta membedakan antara mAb yang terkonjugasi dan yang tidak terkonjugasi.

5.6.3.pH

pH dari setiap *batch* harus diuji. Hasil yang diperoleh harus berada dalam rentang yang telah ditetapkan berdasarkan target pH formulasi yang didukung oleh data pengembangan formulasi dan studi stabilitas.

5.6.4.Konsentrasi Protein

Konsentrasi total protein harus diukur menggunakan metode yang telah divalidasi dengan sensitivitas dan spesifikasi yang sesuai, seperti penentuan absorbansi pada panjang gelombang 280 nm berdasarkan absorbansi spesifik protein.

5.6.5.Potensi

Uji potensi harus memberikan pengukuran kuantitatif terhadap aktivitas mAb atau mAb konjugat yang relevan dengan mekanisme kerjanya. Penggunaan uji yang mencerminkan mekanisme kerja dalam kondisi klinis lebih dipilih, tetapi tidak selalu dimungkinkan jika uji tersebut ditujukan untuk pengawasan mutu dan pengujian pelepasan produk. Beberapa uji potensi mungkin diperlukan untuk menilai seluruh fungsi zat aktif yang relevan, termasuk uji pengikatan terhadap antigen target serta evaluasi fungsi Fc. Untuk mAb bispesifik atau multispesifik, kapasitas pengikatan ganda atau multipel terhadap masing-masing antigen target harus dikonfirmasi. Uji potensi harus memiliki sensitivitas yang cukup untuk mendeteksi perbedaan pada mAb atau mAb konjugat yang berpotensi memiliki dampak klinis. Uji potensi juga merupakan ukuran penting dari konsistensi proses produksi dan harus cukup sensitif untuk mendeteksi perubahan pada mAb atau mAb konjugat yang dapat memengaruhi aktivitas dan fungsinya, seperti afinitas pengikatan atau *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Uji yang lebih langsung dalam menentukan potensi mAb atau mAb konjugat umumnya menggunakan format ELISA untuk menilai kapasitas pengikatan terhadap antigen yang relevan. Uji potensi dapat bersifat teknis yang kompleks dan melibatkan metode seperti *surface plasmon resonance* (SPR) atau *flow cytometry*, tetapi juga dapat berbasis sel, misalnya dengan menggunakan *cell line* reporter atau pengukuran netralisasi virus. Uji potensi yang mencakup fungsi efektor (seperti *complement-dependent cytotoxicity* (CDC), ADCC, atau *antibody-dependent cellular phagocytosis* (ADCP)) juga harus dipertimbangkan jika aktivitas mAb bergantung pada lebih dari pengenalan dan pengikatan antigen. Pemilihan uji yang sesuai untuk memantau potensi zat aktif harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Untuk uji berbasis sel yang menggunakan lini sel reporter kontinu, sistem bank sel harus dikembangkan dan dikualifikasi. Fungsi gen reporter juga harus terbukti stabil selama penyimpanan dan pertumbuhan sel. Untuk uji netralisasi virus, BSI) dari sel penghasil virus harus dikualifikasi secara memadai dan digunakan untuk menghasilkan BSK. Untuk konjugat mAb dengan konjugat yang terikat (*payload*) memiliki sifat farmasi spesifik (misalnya, konjugat berbasis obat atau radioaktif), penentuan potensi harus mempertimbangkan pengikatan dan fungsi efektor dari mAb setelah konjugasi, aktivitas farmakologi konjugat yang terikat (*payload*), serta rasio konjugat yang terikat (*payload*)-terhadap-mAb. Untuk beberapa

mAb konjugat, penggunaan uji berbasis sel dalam penentuan potensi dapat mencukupi, misalnya ketika mekanisme kerja mencerminkan baik fungsi pengikatan mAb maupun fungsi konjugat yang terikat (*payload*). Uji potensi untuk mAb biasanya dinyatakan sebagai persentase aktivitas relatif terhadap baku standar yang telah ditetapkan dan dikualifikasi, dan selanjutnya terkait dengan *batch* produk yang digunakan dalam uji praklinik dan klinik. Spesifikasi harus mempertimbangkan data historis batch untuk pelepasan pelulusan dan stabilitas, pengalaman klinis, riwayat serta kapabilitas pembuatan produksi, serta kemampuan analitis dari metode yang digunakan. Kriteria penerimaan yang berada di luar rentang spesifikasi harus dapat dijustifikasi berdasarkan jenis uji, variabilitas uji, dan data historis *batch* mAb. Meskipun metode *in vivo* dapat digunakan untuk menentukan potensi, uji tersebut umumnya dilakukan pada tahap pengembangan produk dan mungkin tidak memadai untuk tujuan pengawasan mutu serta pengujian pelulusan produk. Uji potensi berbasis hewan cenderung memiliki variabilitas yang lebih tinggi dan dapat kurang sensitif untuk memastikan mutu mAb yang konsisten. Jika metode *in-vivo* digunakan, penting untuk memastikan bahwa target mAb diekspresikan dalam hewan uji dan setiap perbedaan biologis antarspesies antara hewan dengan manusia telah dipertimbangkan. Pemilihan dan penggunaan metode berbasis hewan untuk pengujian pelepasan harus mematuhi prinsip 3Rs ("Replace, Reduce, Refine") untuk meminimalkan penggunaan hewan dalam pengujian, serta harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat.

5.6.6. Profil Heterogenitas

Setelah pemurnian, mAb dan konjugat mAb yang telah dimurnikan akan terdiri dari populasi molekuler yang heterogen dengan variasi dalam massa, muatan, glikosilasi, serta parameter lainnya. Jenis varian yang muncul dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk substrat sel atau tumbuhan, media kultur, kondisi lingkungan selama pertumbuhan, proses pemurnian, serta modifikasi kimia atau enzimatis tambahan. Secara keseluruhan, varian ini membentuk profil heterogenitas atau *fingerprint* yang unik untuk setiap zat dan proses pembuatan, yang menjadi dasar penentuan spesifikasi zat tersebut. Varian heterogen yang memiliki aktivitas biologis yang sebanding dengan produk mAb yang ditargetkan dianggap sebagai zat terkait produk (*product-related substances*). Sebagai standar minimal, dan sesuai dengan justifikasi ilmiah, profil heterogenitas dari setiap *batch* mAb atau konjugat mAb yang telah dimurnikan harus dievaluasi. Evaluasi ini dapat mencakup penilaian massa (kemurnian monomer), varian muatan, dan varian glikosilasi. Distribusi varian konjugat juga harus dinilai untuk konjugat mAb yang telah dimurnikan. Meskipun berbagai teknik dapat digunakan untuk mengukur profil heterogenitas, metode kuantitatif yang umum digunakan meliputi berbagai teknik kromatografi cair kinerja tinggi (*high-performance liquid chromatography* atau HPLC) seperti kromatografi penukar anion, kromatografi penukar kation, kromatografi eksklusi ukuran, dan kromatografi fase terbalik. Selain itu, elektroforesis kapiler dan elektroforesis pemfokusan isoelektrik juga sering digunakan. Teknik

lain seperti resonansi magnetik nuklir (*nuclear magnetic resonance* atau NMR), spektrometri massa, dan dikroisme sirkular dapat memberikan informasi tambahan mengenai karakteristik varian mAb yang heterogen. Berbagai metode analisis harus digunakan untuk menilai profil heterogenitas dan menetapkan batas yang dapat diterima. Pemilihan metode yang tepat untuk mengevaluasi heterogenitas mAb serta kriteria penerimaannya harus mempertimbangkan mekanisme kerja mAb, mutu, keamanan, serta efikasi produk, dan mungkin perlu dikonsultasikan dengan otoritas pengawas obat. Jika mAb atau konjugat mAb yang telah dimurnikan telah dikarakterisasi dengan baik dan proses pembuatan terbukti diawasi dengan baik, maka jumlah pengujian yang diperlukan untuk menilai kemurnian dan heterogenitas dapat dikurangi. Namun, setiap perubahan terhadap bahan baku, peralatan, proses pembuatan, metode pemurnian, dan/atau kimia konjugasi dapat mengharuskan dilakukannya penyesuaian ulang terhadap metode pengujian yang sesuai.

5.6.7. Cemaran Terkait Produk

Cemaran terkait produk harus dipantau untuk setiap *batch* mAb atau konjugat mAb yang telah dimurnikan. Cemaran yang harus dipantau harus konsisten dengan aspek mutu kritis yang telah diidentifikasi. Cemaran tersebut dapat mencakup substansi yang terfragmentasi, agregat, varian muatan, varian kimia, modifikasi pasca-translasi, dan/atau glikoform. Untuk konjugat mAb yang telah dimurnikan, mAb yang tidak terkonjugasi, konjugat yang terikat (*payload*) bebas, dan/atau konjugat linker-konjugat yang terikat (*payload*) bebas juga akan dianggap sebagai cemaran terkait produk. Spesifikasi yang tepat harus ditetapkan dan didasarkan pada pengetahuan yang diperoleh selama studi karakterisasi, data batch stabilitas, pengalaman klinis, riwayat dan kemampuan pembuatan, kemampuan metode analisis, ekspektasi regulatori, keamanan, serta persyaratan farmakope produk berbasis protein. Metode yang digunakan untuk menilai profil heterogenitas (lihat **bagian 5.6.6** di atas) juga dapat berguna untuk memantau cemaran terkait produk.

5.6.8. Cemaran Terkait Proses

Pemilihan uji yang tepat untuk deteksi cemaran terkait proses harus mempertimbangkan semua langkah pembuatan mulai dari BSK/BBK. Metode yang dipilih harus menunjukkan sensitivitas yang cukup untuk mendeteksi level yang berarti secara klinis. Batas yang dapat diterima untuk cemaran tersebut harus didasarkan pada persyaratan farmakope dan pengalaman klinis (dibuktikan dengan level minimum yang dapat dicapai oleh proses pemurnian), serta pada konsentrasi setelah pengenceran mAb atau konjugat mAb yang dimurnikan ke dalam produk jadi, volume pemberian, dan apakah produk tersebut ditujukan untuk pemberian tunggal atau berulang. Pengujian cemaran terkait proses dapat dikecualikan apabila level yang tercapai secara konsisten terbukti jauh lebih rendah dari batas yang dapat diterima. Spesifikasi untuk cemaran harus didiskusikan dengan otoritas pengawas obat dengan batas yang dapat diterima berdasarkan penilaian risiko.

5.6.8.1. Protein Sel Inang (HCP)

HCP biasanya diukur menggunakan platform ELISA dengan antiserum anti-HCP poliklonal. Mengingat kinerja uji dibatasi oleh mutu dan spesifitas antiserum, hasilnya tidak akan mencerminkan tingkat HCP yang sebenarnya jika antiserum tidak mengenali mayoritas HCP atau jika sinyal didominasi oleh antibodi terhadap sebagian kecil protein yang ada dalam sampel yang diuji. Meskipun kit uji komersial tersedia untuk deteksi HCP dari beberapa sel (misalnya, sel CHO dan E. coli), uji ini mungkin tidak mendeteksi HCP yang unik untuk sel yang ditumbuhkan dalam kondisi lingkungan bioreaktor produsen, atau tidak cukup spesifik untuk HCP yang mungkin terelusi bersamaan dengan mAb selama pemurnian. Direkomendasikan untuk mengembangkan antiserum HCP spesifik proses yang dihasilkan terhadap hasil panen dan/atau dari awal proses pemurnian dan dari *cell line* produksi yang sama seperti yang digunakan dalam pembuatan mAb namun ditransfeksi dengan vektor kosong. Antiserum HCP yang dihasilkan untuk satu produk mAb mungkin cocok untuk digunakan pada platform teknologi umum yang menggunakan *cell line* yang sama. Karakterisasi dan penentuan estimasi persentase cakupan HCP yang terdeteksi oleh antiserum/ELISA sangat penting dan harus diserahkan untuk proses registrasi obat. Penggunaan metode elektroforesis gel dua dimensi berguna dalam hal ini, namun tidak memberikan informasi yang cukup. Analisis spektrometri massa HCP direkomendasikan sebagai pendekatan ortogonal untuk mengidentifikasi protein tunggal, mengkuantifikasi protein yang lebih melimpah, dan mendukung penilaian risiko. Meskipun tidak ada level HCP yang aman atau dapat diterima yang jelas, pencapaian tingkat di bawah 100 ppm (< 100 ng/mg protein mAb) umumnya dianggap cukup. Namun, tingkat yang dapat diterima untuk produk mAb harus didasarkan pada penilaian risiko dan juga akan bergantung pada dosis dan frekuensi pemberian.

5.6.8.2. Cemaran Lain Terkait Proses Pembuatan

Potensi cemaran lain terkait proses dari kultur sel yang perlu dipertimbangkan meliputi sisa hcDNA, metabolit seluler, dan komponen media kultur sel. Teknik amplifikasi asam nukleat (seperti qPCR) atau beberapa metode kolorimetri dapat sesuai untuk mendeteksi dan mengkuantifikasi tingkat sisa hcDNA dalam mAb yang telah dipurifikasi atau konjugat mAb. Pengujian untuk beta-glukan juga perlu dipertimbangkan, terutama jika sel inang diketahui menghasilkan oligosakarida tersebut atau jika filter selulosa digunakan di hilir. Metode kuantitatif yang tervalidasi harus diterapkan untuk menguji level residu antibiotik yang digunakan dalam media kultur atau pada tahapan lain dalam proses produksi. Selain itu, metode harus dikembangkan untuk deteksi dan kuantifikasi komponen media kultur sel seperti inducer, agen penguat, surfaktan, reagen *antifoam*, pengkelat, dan pelarut. Mengingat zat mAb atau konjugat mAb yang telah dipurifikasi dapat

menjadi matriks yang sulit untuk beberapa metode deteksi, sensitivitas teknik harus dibuktikan melalui studi *spike-and-recovery*. Tahapan pemrosesan hilir, seperti pemurnian dan konjugasi, akan menjadi sumber penting dari cemaran seperti enzim, reagen pemrosesan kimia atau biokimia, komponen *buffer*, stabilisator, pelarut, *elemental impurities*, media kromatografi (seperti pelarut organik atau dimetilsulfoksida), dan ligan yang dapat larut dari kolom afinitas (misalnya, protein A atau protein G). Untuk mAb konjugasi, metode harus diterapkan untuk mendeteksi residu konjugat yang terikat (*payload*) yang tidak terikat, serta linkerlengan penghubung dan semua reagen yang digunakan dalam reaksi konjugasi. Untuk mAb yang berasal dari tumbuhan, metode harus dikembangkan dan divalidasi untuk deteksi pupuk, herbisida, dan pestisida yang mungkin telah digunakan pada ladang atau tumbuhan sebelum atau selama pertumbuhan tumbuhan transgenik yang digunakan dalam proses produksi. Potensi tumbuhan tanaman untuk menghasilkan agen yang dapat menimbulkan risiko keamanan bagi manusia atau memengaruhi mutu atau stabilitas produk juga harus dinilai dan diidentifikasi selama tahapan pengembangan. Agen yang berasal dari tumbuhan tersebut dapat mencakup enzim proteolitik, lektin, polisakarida, dan/atau metabolit sekunder.

5.6.9. Pengujian Sterilitas atau *Bioburden*

Antibodi monoklonal murni atau konjugat mAb harus diuji untuk *bioburden* bakteri dan jamur atau sterilitas sesuai dengan metode yang dijelaskan dalam bagian 5.1 dan 5.2 dari Persyaratan Umum WHO untuk Sterilitas Substansi Biologis, atau menggunakan metode yang disetujui oleh otoritas pengawas obat. Setiap zat mAb murni atau konjugat mAb yang terkontaminasi harus dibuang dan tidak boleh dilakukan pemurnian atau filtrasi ulang. Jika bahan pengawet atau bahan lain telah ditambahkan ke mAb murni atau konjugat mAb, maka tahapan yang sesuai harus diambil untuk memastikan bahwa bahan tersebut tidak mengganggu pengujian.

5.6.10. Endotoksin

Kandungan endotoksin dari setiap lot mAb murni atau konjugat mAb harus ditentukan dan dibuktikan bahwa kandungannya berada dalam batas yang disepakati oleh otoritas pengawas obat. Metode *in vitro* yang sesuai termasuk uji untuk endotoksin bakteri menggunakan faktor C rekombinan atau uji *Limulus amoebocyte lysate* (LAL). Uji yang digunakan untuk penentuan kandungan endotoksin harus divalidasi sesuai dengan tujuan.

5.6.11. Rasio Konjugat yang Terikat (*payload*) terhadap mAb (jika berlaku)

Untuk konjugat mAb murni, rasio konjugat yang terikat (*payload*) terhadap mAb (misalnya diekspresikan sebagai g/g atau mol/mol) harus dihitung. Agar rasio ini menjadi penanda yang sesuai untuk konjugasi, kuantitas dan konsentrasi masing-masing komponen konjugat harus diketahui sebelum digunakan. Untuk setiap konjugat mAb murni, rasio

tersebut harus berada dalam rentang yang disetujui oleh otoritas pengawas obat untuk konjugat tersebut dan harus konsisten dengan rasio dalam produk yang terbukti efektif dalam uji klinik.

6. PERSIAPAN DAN PENGENDALIAN *BULK AKHIR*

Penggunaan eksipien dalam produk mAb adalah hal yang umum. Jika digunakan, bahan tambahan tersebut harus memenuhi spesifikasi mutu, dan penggunaannya, serta kombinasinya, harus dinyatakan aman untuk diberikan pada manusia dalam konsentrasi yang dimaksudkan. Bahan tambahan yang dipilih dan konsentrasinya dalam *bulk akhir* harus dinilai selama proses pengembangan produk dan dibuktikan tidak memiliki efek merugikan pada keamanan, fungsi, struktur, atau stabilitas mAb atau konjugat mAb, serta tidak memicu agregasi mAb. Jenis dan konsentrasi semua eksipien yang digunakan harus disetujui oleh otoritas pengawas obat. Strategi pengawasan dalam proses yang sesuai untuk persiapan bulk akhir harus ditetapkan selama proses pengembangan produk dan diperbarui sesuai kebutuhan sepanjang siklus hidup produk. Strategi pengendalian harus didasarkan pada pengetahuan yang diperoleh melalui pengalaman proses pembuatan dan penilaian risiko, serta harus didukung secara ilmiah. Batas waktu dan kondisi harus ditetapkan dan divalidasi untuk bahan bulk akhir sebelum proses pengisian. Data untuk mendukung batas waktu dapat dihasilkan melalui studi skala kecil, uji klinis, pengalaman pembuatan komersial, dan/atau simulasi proses aseptik. Informasi tambahan mengenai pengendalian bulk akhir dapat ditemukan dalam pedoman ICH yang relevan.

6.1. Persiapan

Bulk akhir dipersiapkan dengan mencampur sejumlah yang sesuai dari mAb atau konjugat mAb yang telah dimurnikan dengan semua komponen produk lainnya, seperti larutan penyanga (*buffers*), penstabil, bahan pengisi, pengawet, mAb atau konjugat mAb yang telah dimurnikan lainnya, dan/atau bahan aktif farmasi lainnya. *Bulk akhir* harus dipersiapkan menggunakan proses yang telah divalidasi pada skala komersial dan harus memenuhi spesifikasi berdasarkan parameter mutu dari lot produk yang telah terbukti aman dan efektif dalam uji klinis. Waktu tunggu maksimal (*maximum hold time*) dan kondisi penyimpanan *bulk akhir* sebelum proses pengisian harus divalidasi dan didukung oleh data yang mencerminkan parameter yang terkait dengan stabilitas (*stability-indicating attributes*).

6.2. Pengujian Rasio Kombinasi mAb (Jika Relevan)

Jika dua atau lebih mAb dan/atau konjugat mAb diformulasikan bersama selama persiapan *bulk akhir*, pengujian harus dilakukan untuk memastikan rasio yang tepat dari kombinasi mAb tersebut. Pengujian ini mungkin tidak diperlukan pada *bulk akhir* jika rasio kombinasi mAb akan diverifikasi pada produk jadi (lihat **bagian 8.2.7** di bawah).

6.3. Beban Biologis (*Bioburden*)

Bulk akhir harus dikendalikan terhadap beban biologis (*bioburden*) sebelum dilakukan penyaringan steril. Metode yang digunakan untuk mengendalikan dan memantau *bioburden* harus ditentukan dengan jelas.

7. PENGISIAN DAN SISTEM KEMASAN

Panduan yang relevan tercantum dalam WHO *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles* dan WHO *Good Manufacturing Practices for Biological Products* harus diikuti.

Semua wadah dan sistem kemasan harus diuji kompatibilitasnya dengan formulasi produk jadi dan memenuhi persyaratan otoritas pengawas obat, seperti uji reaktivitas biologis, zat yang dapat terlarut (*leachables*), dan zat yang dapat terekstrak (*extractables*). Selain itu, kompatibilitas produk jadi dengan komponen yang direkomendasikan untuk persiapan dan pemberian (misalnya, set infus atau filter) juga harus dibuktikan. Jika bahan yang berasal dari hewan (misalnya, pewarna dari lemak hewani atau asam lemak yang digunakan dalam pembuatan polimer) digunakan dalam pembuatan wadah atau penutupnya, harus ada jaminan bahwa bahan tersebut bebas dari prion penyebab TSE. Pengujian integritas wadah dan sistem kemasan harus dilakukan untuk memastikan bahwa wadah tersebut dapat menjaga stabilitas dan sterilitas produk selama masa penyimpanan.

Penting untuk memastikan bahwa bahan yang digunakan untuk membuat wadah dan sistem kemasan (dan jika relevan, alat pemberian) tidak memengaruhi mutu produk mAb. Khususnya, karena mAb dengan konsentrasi tinggi cenderung membentuk agregat, wadah dan sistem kemasan tidak boleh memicu atau mendorong pembentukan agregat. Untuk tujuan ini, pengujian integritas sistem kemasan dan penilaian zat yang dapat terlarut atau zat yang dapat terekstrak dari sistem kemasan akhir umumnya diperlukan untuk kualifikasi wadah dan dapat menjadi bagian dari penilaian stabilitas.

Jika digunakan wadah multidosis (*multi-dose container*) dan produk mAb tidak mengandung pengawet, penandaan dan/atau cara penggunaan seharusnya secara jelas mencantumkan batas waktu penggunaan setelah pertama kali dibuka. Selain itu, wadah multidosis harus mencegah kontaminasi mikroba pada isi setelah dibuka. Produsen juga harus memberikan data yang memadai kepada otoritas pengawas obat untuk menunjukkan stabilitas produk dalam kondisi penyimpanan dan pengiriman yang sesuai.

8. PENGAWASAN PRODUK JADI

8.1. Pemeriksaan Kemasan Akhir

Semua kemasan akhir yang telah diisi harus diperiksa sebagai bagian dari proses rutin pembuatan. Kemasan yang menunjukkan ketidaknormalan (misalnya, cacat atau segel yang tidak sempurna) harus dibuang. Pemeriksaan harus dilakukan dengan latar belakang hitam dan putih atau menggunakan mesin pemeriksa otomatis yang telah memenuhi syarat, sesuai dengan spesifikasi farmakope dan rekomendasi dari otoritas pengawas obat.

8.2. Uji Pengawasan pada Lot Akhir

Uji ini seharusnya dilakukan pada setiap lot produk mAb, konjugat mAb, atau produk mAb yang diformulasikan bersama menggunakan metode yang divalidasi dan disetujui oleh otoritas pengawas obat. Karena kompleksitas beberapa sistem kemasan (misalnya, *pre-filled syringes*

atau pena injeksi), uji pengawasan perlu dilakukan sebelum selesai perakitan alat. Dalam kasus ini, penilaian risiko harus dilakukan untuk menentukan titik yang tepat dalam uji pengawasan. Proses pengembangan dan validasi metode harus mencakup pembuktian bahwa eksipien (misalnya, pengawet atau penstabil) yang terdapat dalam produk jadi tidak mengganggu uji yang dilakukan. Batas yang diperbolehkan untuk uji yang tercantum dalam bagian ini harus terjustifikasi dan disetujui oleh otoritas pengawas obat, serta hasil uji harus mendukung indikasi pada penandaan.

Beberapa uji pengawasan pada produk jadi dapat dikecualikan jika telah dilakukan pada *bulk* akhir sebelum pengisian, dan jika proses pengisian telah terbukti tidak memengaruhi parameter mutu. Demikian pula, setelah konsistensi pembuatan terbukti, beberapa uji dapat ditiadakan jika terdapat justifikasi yang memadai. Namun, perubahan pada proses pembuatan dapat memerlukan pengulangan uji hingga konsistensi pembuatan kembali diverifikasi. Pengecualian terhadap uji pengawasan produk jadi apa pun harus didiskusikan dan disetujui oleh otoritas pengawas obat.

8.2.1.Tampilan

Tampilan sistem kemasan dan isinya harus diperiksa menggunakan metode yang sesuai dan harus memenuhi kriteria yang telah ditetapkan terkait dengan kondisi fisik (misalnya, padat atau cair) dan warna, dengan mempertimbangkan jenis kemasan yang digunakan (misalnya, kemasan berwarna gelap seperti amber). Tampilan produk yang diliofilisasi atau dibeku-keringkan harus diperiksa baik sebelum maupun setelah direkonstitusi dengan pelarut yang dimaksudkan, dan harus memenuhi kriteria yang telah ditetapkan. mAb cenderung rentan membentuk partikel yang terlihat, terutama pada konsentrasi protein yang tinggi.

Meskipun pengembangan formulasi yang tepat seharusnya dapat mencegah hal ini terjadi pada produk jadi, keberadaan partikel yang terlihat tidak selalu dapat dihindari. Oleh karena itu, spesifikasi terkait tampilan akan bergantung pada karakteristik spesifik produk dan juga dapat dipengaruhi oleh rute pemberian produk mAb yang dimaksudkan.

Namun demikian, pedoman farmakope dan/atau regulasi yang relevan tentang partikel yang terlihat dan tidak terlihat (*subvisible particles*) harus tetap dipatuhi

8.2.2.Identitas

Uji identitas pada mAb, konjugat mAb, atau produk mAb yang diformulasikan bersama harus dilakukan pada setiap lot akhir. Uji identitas yang dipilih harus spesifik dan dapat didasarkan pada spesifitas target antigen, struktur molekul, isotipe, komposisi rantai ringan, dan/atau sifat khusus lainnya dari produk mAb. Mungkin diperlukan lebih dari satu jenis uji identitas.

Untuk produk konjugat mAb, keberadaan konjugat yang terikat (*payload*) harus diverifikasi. Sedangkan untuk produk mAb yang diformulasikan bersama, metode uji pelulusan (release testing) harus mencakup metode identitas yang menunjukkan keberadaan masing-

masing antibodi serta metode kuantitatif untuk memastikan rasio antara antibodi tersebut.

8.2.3.pH dan Osmolalitas

Jika produk mAb berbentuk cairan, pH setiap lot harus dikontrol, dan hasilnya harus berada dalam rentang yang disetujui oleh otoritas pengawas obat. Untuk produk yang diliofilisasi, pH harus diukur setelah rekonstitusi menggunakan pelarut yang sama seperti yang direkomendasikan pada uji klinik. Osmolalitas lot akhir harus ditentukan dan dipastikan berada dalam rentang yang dianggap aman untuk pemberian secara parenteral pada manusia serta disetujui oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat

8.2.4.Kandungan Kelembapan (jika sesuai)

Jika produk jadi berbentuk sediaan yang diliofilisasi, tingkat kelembapan residu harus ditentukan, dan hasilnya harus berada dalam batas yang disetujui oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat.

8.2.5.Kandungan Protein

Konsentrasi protein harus diukur menggunakan metode yang divalidasi dengan sensitivitas dan spesifikasi yang sesuai, seperti pengukuran absorbansi pada 280 nm menggunakan nilai absorbansi spesifik protein. Konsentrasi protein dalam produk jadi harus berada dalam rentang $\pm 10\%$ dari klaim yang tertera pada label. Untuk produk mAb yang diformulasikan bersama, kandungan protein dari masing-masing mAb harus diukur secara terpisah.

8.2.6.Potensi

Pengujian potensi harus dilakukan pada setiap lot produk jadi. Seperti dijelaskan dalam **bagian 5.6.5**, metode uji yang digunakan harus mencerminkan aktivitas mAb atau konjugat mAb. Potensi harus dinyatakan sebagai nilai relatif terhadap baku pembanding, dan uji tersebut harus cukup sensitif untuk mendekripsi perbedaan fungsional pada produk. Baik metode analisis maupun pemilihan baku pembanding harus disetujui oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat. Setiap potensi efek eksipien dalam formulasi produk terhadap uji potensi harus dipertimbangkan.

Untuk mAb yang diformulasikan bersama, metode potensi yang digunakan harus mencakup semua substansi mAb yang ada dalam produk jadi.

Dalam kasus yang jarang terjadi, uji berbasis hewan dapat diperlukan untuk menilai potensi beberapa mAb tertentu. Namun, uji semacam ini dikenal memiliki variabilitas yang tinggi dan sulit untuk divalidasi, sehingga tidak boleh digunakan apabila terdapat alternatif uji *in vitro* yang tersedia (lihat **bagian 5.6.5** di atas). Penggunaan metode berbasis hewan dalam semua kasus harus mematuhi prinsip 3R (“*Replace, Reduce, Refine*”) untuk meminimalkan penggunaan hewan dalam pengujian, serta harus dikonsultasikan dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat.

8.2.7.Uji Rasio Kombinasi mAb (jika sesuai)

Jika dua atau lebih mAb dan/atau konjugat mAb diformulasikan bersama dalam produk jadi, harus ada pengujian untuk memastikan

rasio kombinasi mAb yang tepat. Uji ini tidak diperlukan pada produk jadi, jika rasio kombinasi mAb telah diverifikasi pada bulk akhir.

8.2.8. Profil Heterogenitas

Profil heterogenitas produk jadi harus dipastikan similar dengan mAb yang telah dimurnikan (lihat **bagian 5.6.6**). Beberapa perbedaan dalam profil heterogenitas dapat terjadi selama penyimpanan zat dan proses pembuatan produk jadi (misalnya, pembentukan agregat) dan harus disertai justifikasi. Parameter yang perlu dipertimbangkan selama penilaian konsistensi produk jadi meliputi distribusi ukuran, heterogenitas muatan, dan modifikasi pasca-translasi lainnya.

Untuk mAb yang terkonjugasi, heterogenitas rasio konjugat yang terikat (*payload*) terhadap mAb juga harus diverifikasi. Jumlah metode yang digunakan untuk menilai heterogenitas dapat dikurangi jika dampak formulasi dan proses pengisian telah dikarakterisasi dengan jelas dan terbukti memiliki pengaruh minimal. Namun, hal ini harus disertai justifikasi yang memadai dan didiskusikan dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat.

Pengukuran beberapa modifikasi pasca-translasi yang terkait dengan produk pada zat aktif dapat dianggap cukup dan tidak memerlukan pengujian ulang, jika proses pembuatan obat terbukti tidak memengaruhi modifikasi pasca-translasi tersebut.

8.2.9. Cemaran terkait Produk

Isoform protein yang diidentifikasi sebagai cemaran terkait produk harus diukur dalam produk jadi. Beberapa cemaran terkait produk hanya perlu diukur pada zat aktif jika proses pembuatan obat berikutnya terbukti tidak memengaruhi cemaran tersebut. HPLC (untuk mAb dan konjugat mAb), elektroforesis kapiler, atau SDS-PAGE (untuk fragmen mAb) adalah metode umum yang digunakan untuk mengukur cemaran tersebut, meskipun metode lain juga dapat digunakan.

Karena mAb rentan terhadap pembentukan agregat, setiap lot akhir harus diuji kandungan partikel dan agregat pada tahap pelulusan lot dan pada akhir masa simpannya (*shelf-life*), kecuali dapat dibuktikan bahwa hal ini tidak diperlukan. Pola fragmentasi juga harus dinilai pada lot akhir dan pada akhir masa simpan (*shelf-life*), kemudian dibandingkan dengan data historis untuk produk yang sama.

8.2.10. Cemaran terkait Proses

Pengukuran cemaran yang terkait proses (misalnya, unsur cemaran, nitrosamin, serta cemaran dari eksipien, sistem kemasan, atau sumber potensial lain selama persiapan bulk akhir dan proses pengisian) harus dipertimbangkan.

Apabila pengukuran tidak dilakukan pada produk jadi, pengendalian terhadap cemaran yang berasal dari proses harus dilakukan. Jika telah dibuktikan bahwa cemaran terkait proses telah hilang, atau apabila cemaran tersebut dikontrol melalui pengawasan dalam proses (*in-process control*) atau diuji pada produk jadi, maka dapat diberikan justifikasi untuk tidak memasukkannya sebagai pengujian pelulusan pada lot akhir.

Untuk produk yang mengandung konjugat mAb, harus ditetapkan batasan jumlah konjugat bebas (*free payload*) yang dapat diterima. Batas yang dapat diterima ini harus konsisten dengan nilai yang diamati pada batch yang digunakan dalam uji klinik dan menunjukkan aktivitas yang memadai, serta harus disetujui oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat.

8.2.11. Eksipien

Ketersediaan dan konsentrasi eksipien yang penting untuk stabilitas dan sterilitas produk (seperti surfaktan atau pengawet) harus dikendalikan. Kecuali untuk eksipien dengan pharmaceutical grade, persyaratan pengujian untuk semua eksipien harus didasarkan pada penilaian risiko dan didiskusikan dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat.

8.2.12. Sterilitas

Kandungan dari sistem kemasan harus diuji untuk memastikan sterilitas terhadap bakteri dan jamur sesuai dengan metode yang dijelaskan dalam Bagian A, bagian 5.1 dan 5.2 dari WHO *General Requirements for the Sterility of Biological Substances*, atau menggunakan metode yang disetujui oleh Badan POM atau otoritas pengawas obat. Jika produk jadi mengandung bahan pengawet, maka langkah-langkah yang sesuai harus diambil untuk mencegah bahan pengawet tersebut mengganggu pengujian.

8.2.13. Kandungan Endotoksin atau Pirogen

Kandungan endotoksin pada setiap lot produk jadi harus konsisten dengan batas yang dapat diterima pada lot produk yang digunakan selama uji klinik. Metode *in vitro* yang sesuai meliputi uji endotoksin bakteri. Uji yang dipilih untuk menilai kandungan endotoksin harus divalidasi sesuai tujuan penggunaannya.

Beberapa otoritas pengawas obat menetapkan batas kandungan endotoksin ≤ 5 EU/kg/jam dalam bentuk akhir pada obat yang diberikan secara parenteral, atau $\leq 0,2$ EU/kg/jam untuk obat yang diberikan secara intratekal. Oleh karena itu, potensi kontribusi endotoksin dari pelarut rekonstitusi, pengencer, atau produk lain yang diberikan bersama harus dipertimbangkan.

Kebutuhan untuk pengujian pirogenisitas harus ditentukan selama proses pengembangan pembuatan berdasarkan penilaian risiko yang tepat. Penilaian ini mungkin perlu ditinjau ulang jika terjadi perubahan dalam proses produksi atau jika ada laporan inkonsistensi produksi yang relevan yang dapat memengaruhi mutu produk terkait pirogenisitasnya.

Uji aktivasi monosit dapat digunakan untuk memantau potensi aktivitas pirogenik dalam produk jadi setelah dilakukan validasi spesifik produk. Meskipun uji pirogenisitas pada kelinci dapat diterima oleh otoritas pengawas obat, penggunaannya tidak dianjurkan karena variabilitas bawaan, tingginya tingkat pengujian ulang, dan perbedaan respons pirogenik antarspesies dibandingkan dengan manusia.

8.2.14. Waktu Rekonstitusi (jika sesuai)

Waktu rekonstitusi harus sesuai dengan spesifikasi, jika produk jadi merupakan sediaan beku-kering atau formulasi liofilisasi.

8.2.15. Volume yang Dapat Diekstraksi

Harus dibuktikan bahwa volume yang tertera pada penandaan dapat secara konsisten diperoleh dari kemasan, baik untuk dosis tunggal maupun multi-dosis.

9. REKAMAN

Panduan yang relevan dalam WHO GMP for Pharmaceutical Products: Main Principles dan bagian 17 dari WHO GMP for Biological Products seharusnya diikuti sesuai dengan tingkat pengembangan produk. Rekaman tertulis harus disimpan untuk semua pengujian, terlepas dari hasilnya. Rekaman tersebut harus dalam bentuk yang memungkinkan pemantauan tren pada parameter kritis dan uji pelulusan.

10. SAMPEL PERTINGGAL

Pedoman WHO bagian 16 GMP for Biological Products harus diterapkan. Sejumlah sampel yang memadai dari setiap lot produk harus disimpan untuk keperluan studi dan kebutuhan di masa depan. Lot produk mAb, konjugat mAb, atau produk mAb yang diformulasikan bersama yang akan digunakan untuk uji klinik dapat berfungsi sebagai baku pembanding di masa depan, dan sejumlah kemasan akhir yang memadai harus disisihkan/*reserved* serta disimpan dengan cara yang sesuai untuk tujuan tersebut.

11. PENANDAAN

Pedoman WHO GMP for Biological Products tentang penandaan (bagian 14) dapat diikuti sesuai kebutuhan. Penandaan juga harus sesuai dengan persyaratan nasional di negara tempat produk akan digunakan. Untuk sampel uji klinik, persyaratan penandaan bervariasi di setiap negara, dan dapat dikonsultasikan kepada otoritas pengawas obat.

Untuk produk yang dipasarkan, semua klaim pada penandaan produk harus memenuhi uji pelulusan lot yang tercantum pada **bagian 8.2** di atas. Selain itu, label pada kemasan, wadah, dan/atau leaflet yang menyertai setiap wadah harus mencantumkan:

- a. nama produk, *International Nonproprietary Name* (INN), dan nomor lot dari produk mAb;
- b. volume dosis yang direkomendasikan, waktu pemberian, dan rute pemberian;
- c. jumlah zat aktif yang terkandung dalam satu dosis; jumlah dosis jika produk dikemas dalam wadah multi-dosis, serta kondisi penyimpanan dan masa simpan (*shelf-life*) setelah dibuka;
- d. nama dan konsentrasi antibiotik, pengawet, dan/atau eksipien yang ditambahkan;
- e. suhu yang direkomendasikan selama penyimpanan dan transportasi;
- f. tanggal kedaluwarsa;
- g. kontraindikasi, peringatan dan perhatian, saran penggunaan produk bersamaan, serta potensi efek samping;
- h. jika sesuai, informasi tentang volume dan jenis pelarut yang perlu ditambahkan untuk melarutkan produk berbentuk serbuk atau liofilisasi, instruksi bahwa produk dalam bentuk liofilisasi harus digunakan segera

setelah dilarutkan, atau durasi penyimpanan yang disetujui untuk produk yang telah dilarutkan.

Untuk produk mAb yang diformulasikan bersama dengan beberapa zat aktif, dosis total produk serta jumlah setiap zat aktif dalam dosis tersebut harus dicantumkan.

12. DISTRIBUSI DAN PENGIRIMAN

Pedoman WHO GMP for Pharmaceutical Products: Main Principles dan WHO GMP for Biological Products dapat dijadikan acuan. Pengiriman zat aktif ke fasilitas pembuatan (jika berada di lokasi yang berbeda) dan distribusi ke distributor dalam negeri harus dilakukan dan divalidasi terhadap rantai pasok komersial.

Pengiriman harus dijaga dalam rentang suhu yang ditentukan, dan kemasan harus dilengkapi dengan monitor rantai dingin jika suhu perlu dikendalikan. Jika dinyatakan bahwa rantai dingin tidak diperlukan, maka kondisi yang memastikan stabilitas produk (misalnya, suhu maksimum dan durasi maksimum pada suhu tersebut) harus diuraikan, serta data yang mendukung klaim tersebut harus tersedia. Panduan lebih lanjut tentang hal ini dan isu-isu terkait terdapat dalam WHO Model Guidance for the Storage and Transport of Time- and Temperature-Sensitive Pharmaceutical Products.

13. PENGUJIAN STABILITAS, PENYIMPANAN, DAN TANGGAL KEDALUWARSA

13.1. Pengujian Stabilitas

Uji stabilitas untuk produk antara, zat aktif, dan obat seharusnya dimulai sejak awal proses pengembangan. Uji stabilitas saat digunakan (*in-use stability studies*) dilakukan untuk menentukan periode waktu dimana obat masih dapat digunakan setelah kemasan dibuka dengan tetap mempertahankan spesifikasi mutu yang dapat diterima, jika relevan.

Protokol uji stabilitas dan hasil uji stabilitas selama masa simpan (*shelf-life*) harus diserahkan kepada otoritas pengawas obat. Kondisi penyimpanan yang direkomendasikan untuk zat aktif dan obat harus didasarkan pada data stabilitas. Uji stabilitas untuk produk liofilisasi harus dilakukan setelah produk direkonstitusi dengan pelarut yang ditetapkan. Uji yang sesuai seharusnya dipertimbangkan untuk kemasan multi-dosis dengan tujuan menjaga mutu produk dan pengendalian mikroba selama periode penggunaan (*in-use period*).

Parameter stabilitas yang sesuai dapat ditentukan atau dipilih berdasarkan tahapan produksi. Jika terdapat perubahan dalam proses produksi yang dapat memengaruhi stabilitas produk, uji stabilitas tambahan perlu dilakukan untuk menentukan masa simpan produk baru (setelah terdapat perubahan proses produksi) sesuai dengan pedoman WHO Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Biotherapeutic Products.

Untuk mAb yang diberi penandaan radioaktif, uji stabilitas dapat dilakukan menggunakan penandaan non-radioaktif dan dibatasi pada durasi yang ditentukan selama radioisotop dianggap aktif.

Uji stabilitas jangka panjang untuk produk jadi diperlukan. Uji stabilitas dipercepat dan stress conditions dianjurkan dalam pedoman WHO dan ICH serta mungkin diwajibkan oleh otoritas pengawas obat untuk pengajuan izin edar. Uji ini memberikan informasi tambahan tentang karakteristik keseluruhan zat mAb dan produk, serta membantu mengidentifikasi metode pengujian parameter yang mengindikasikan stabilitas yang sesuai untuk studi stabilitas yang sedang berlangsung. Informasi ini berguna dalam menilai komparabilitas jika produsen berencana melakukan perubahan pada proses pembuatan di masa mendatang.

Untuk persetujuan produk mAb, stabilitas dan tanggal kedaluwarsa produk dalam sistem kemasan, ketika disimpan pada suhu yang direkomendasikan, harus dibuktikan sesuai persyaratan otoritas pengawas obat menggunakan kemasan akhir dari minimal tiga lot akhir yang dibuat dari *bulk* mAb yang berbeda. Untuk produk yang diisi dalam kemasan yang lebih kompleks (misalnya, dalam suatu alat kesehatan), pengujian stabilitas dapat dipertimbangkan setelah sistem kemasan ditutup tetapi sebelum penambahan bagian kemasan yang tidak termasuk sistem kemasan akhir. Contohnya, produk yang dikemas dalam pen, uji stabilitas dilakukan pada bagian *cartridge*. Meskipun data stabilitas yang tersedia selama uji klinik lebih sedikit, stabilitas produk mAb dalam kondisi penyimpanan harus dibuktikan durasinya pada uji klinik.

Setelah mendapatkan izin edar, pemantauan stabilitas produk mAb secara berkelanjutan perlu dilakukan untuk melihat spesifikasi masa simpan (*shelf-life*) dan penyempurnaan profil stabilitas. Data tersebut dilaporkan kepada otoritas pengawas obat sesuai dengan persyaratan regulasi setempat.

Uji stabilitas akhir harus disetujui oleh otoritas pengawas obat dan mencakup serangkaian parameter yang mengindikasikan stabilitas yang disepakati, serta prosedur untuk pengumpulan dan penyerahan data stabilitas secara berkelanjutan. Stabilitas selama penggunaan (*in-use stability*) dan, jika sesuai, kompatibilitas (misalnya, dengan set infus) juga harus ditentukan dan dibuktikan dengan data yang memadai yang dihasilkan dalam kondisi *real-time*.

Penggunaan data stabilitas yang diperoleh selama produk mAb dalam uji klinik dapat dipertimbangkan dalam keadaan tertentu, terutama jika ada kebutuhan mendesak untuk mengurangi waktu pengembangan produk. Pengetahuan mengenai stabilitas mAb lain yang berbeda hanya pada domain pengikat antigennya, tetapi dibuat menggunakan teknologi platform yang sama, juga dapat memberikan masukan yang bernilai tentang stabilitas produk baru. Namun, perlu dikonsultasikan dengan Badan POM atau otoritas pengawas obat setempat sebelum menggunakan salah satu pendekatan tersebut.

13.2. Kondisi Penyimpanan

Kondisi penyimpanan harus ditentukan dengan jelas dan divalidasi sepenuhnya. Produk mAb harus terbukti mampu mempertahankan potensinya dalam kondisi tersebut untuk jangka waktu yang setara dari tanggal pelulusan hingga tanggal kedaluwarsa. Selama uji klinik, stabilitas produk mAb dalam kondisi penyimpanan yang diusulkan harus dibuktikan setidaknya untuk durasi yang diharapkan dari uji klinik, sesuai dengan pedoman mengenai ekstrapolasi stabilitas untuk produk yang sedang dikembangkan.

13.3. Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal kedaluwarsa harus didasarkan pada masa simpan (*shelf-life*) dan mendapat persetujuan dari Badan POM atau otoritas pengawas obat setempat. Panduan terkait metode perhitungan periode kedaluwarsa terdapat dalam bagian 8.3 dari WHO *Guidelines on Stability Evaluation of Vaccines*.

14. PANDUAN UNTUK OTORITAS PENGAWAS OBAT

a. Umum

Antibodi monoklonal (MAb) mencakup spektrum yang luas dari jenis produk hingga proses pembuatan, sehingga tidak dimungkinkan untuk menetapkan parameter atau metode pengujian yang diimplementasikan untuk seluruh produk tersebut. Oleh karena itu, disarankan agar setiap produk dan proses pembuatannya dinilai secara kasus per kasus, dengan memberikan ruang fleksibilitas untuk memungkinkan penerapan pendekatan inovatif yang didasarkan pada prinsip dan praktik ilmiah yang kuat.

Pedoman bagi otoritas pengawas obat dan laboratorium pengujian sebagaimana tercantum dalam WHO *Guidelines for National Authorities on Quality Assurance for Biological Products* harus diikuti. Pedoman tersebut menjelaskan bahwa tidak ada produk biologi baru yang diluluskan sebelum konsistensi proses produksi setiap lot serta mutu produk telah dibuktikan dan dikonfirmasi oleh produsen.

Proses pembuatan dan strategi pengawasan mAb harus dijelaskan secara rinci dalam dokumen registrasi. Setiap perubahan yang dilakukan kemudian terhadap proses pembuatan dan/atau strategi pengawasan harus dievaluasi untuk menilai potensi dampaknya terhadap mutu, keamanan, dan efikasi produk dengan menggunakan pendekatan berbasis risiko, serta sesuai dengan WHO *Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Biotherapeutic Products*. Perubahan ini dapat memerlukan penilaian dan persetujuan dari otoritas pengawas obat. Untuk keperluan pengawasan mutu, baku pembanding internasional yang relevan dan berlaku saat ini harus diperoleh untuk digunakan dalam kalibrasi standar nasional, regional, maupun baku kerja, sebagaimana mestinya.

Pelulusan *batch* secara independen oleh otoritas pengawas obat atau laboratorium pengujian nasional terhadap produk mAb dapat diterapkan di beberapa negara. Proses pelulusan atau strategi pengujian yang digunakan di masing-masing negara harus mengikuti pendekatan berbasis risiko, sejalan dengan dokumen WHO *Good Reliance Practices in*

the Regulation of Medical Products: High-level Principles and Considerations. Otoritas pengawas obat dan/atau laboratorium pengujian nasional dapat memperoleh dari produsen baku kerja dan/atau reagen yang bersifat spesifik terhadap produk untuk keperluan pengujian.

Konsistensi dalam produksi merupakan komponen esensial dalam penjaminan mutu produk mAb. Otoritas pengawas obat harus memantau catatan produksi dan hasil uji kontrol mutu untuk lot klinik, serta untuk serangkaian lot berurutan dari *bulk akhir* (yaitu zat aktif) dan/atau produk jadi.

Selain itu, otoritas pengawas obat harus memastikan bahwa data yang dikumpulkan untuk menjamin efek terapeutik dan keamanan pada manusia telah memadai, serta melakukan evaluasi untuk persetujuan terhadap hal-hal berikut:

- a) seluruh metode yang digunakan dalam proses pembuatan produk mAb;
- b) kriteria yang digunakan untuk menetapkan bahan acuan produsen;
- c) seluruh pengujian terhadap bahan asing (*extraneous agents*) dan terhadap total protein;
- d) seluruh pengujian terhadap pengawet dan bahan yang digunakan dalam proses pemurnian atau pada tahapan pembuatan lainnya;
- e) pengujian yang digunakan untuk menentukan distribusi ukuran molekul;
- f) pengujian yang digunakan untuk menentukan potensi MAb, termasuk penetapan rentang nilai rata-rata estimasi yang dapat diterima serta batas fidusialnya;
- g) dosis yang akan diberikan;
- h) konsentrasi pengawet dan eksipien dalam produk jadi, jika ditambahkan;
- i) kemurnian produk jadi; dan
- j) pernyataan mengenai suhu penyimpanan dan tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada penandaan =.

Otoritas pengawas obat harus memastikan bahwa hasil dari seluruh pengujian, termasuk yang dilakukan untuk validasi proses pembuatan, menunjukkan hasil yang memuaskan serta bahwa konsistensi pembuatan dan pengujian telah terbukti terjaga.

b. Izin Edar untuk mAb Produk Biosimilar

Produk yang mengandung antibodi monoklonal (mAb) hanya dapat diberikan izin edar apabila memenuhi seluruh persyaratan yang ditetapkan oleh Badan POM.

BAB III

PENUTUP

Pedoman Penilaian Antibodi Monoklonal sebagai Produk Biosimilar ini disusun untuk memberikan kerangka ilmiah dan regulatori yang jelas, konsisten, dan dapat diterapkan dalam evaluasi mutu, nonklinik, dan klinik mAb biosimilar. Mengingat mAb merupakan molekul biologis yang sangat kompleks, dengan karakteristik struktural, glikosilasi, fungsi efektor, serta profil imunogenisitas yang beragam, maka pembuktian similaritas membutuhkan pendekatan yang komprehensif, bertahap, dan berbasis risiko.

Pedoman ini menegaskan bahwa keberhasilan pengembangan mAb biosimilar sangat bergantung pada pemahaman yang mendalam mengenai produk pembanding serta kemampuan untuk mendemonstrasikan similaritas tingkat tinggi melalui analisis mutu yang ekstensif. Bukti analitik yang kuat menjadi dasar utama untuk melanjutkan ke tahap evaluasi nonklinik dan klinik, sementara studi klinik berfungsi sebagai konfirmasi bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara klinis antara biosimilar dan produk pembanding. Dengan demikian, kajian klinik tidak dimaksudkan untuk mengulang pembuktian keamanan dan efikasi yang telah ditetapkan untuk produk pembanding.

Kompleksitas struktural mAb serta keberagaman mekanisme kerjanya pada berbagai indikasi membuat proses evaluasi biosimilar menjadi tantangan tersendiri bagi industri dan regulator. Pedoman ini berupaya memfasilitasi proses tersebut dengan memberikan pertimbangan khusus yang relevan, sekaligus tetap sejalan dengan prinsip-prinsip global yang telah diharmonisasikan. Penyusunan pedoman khusus mAb ini juga merupakan respons terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi analitik, serta pengalaman regulatori internasional dalam mengevaluasi biosimilar generasi terbaru.

Dengan diterbitkannya pedoman ini, diharapkan proses evaluasi dan pemberian izin edar mAb biosimilar dapat dilakukan secara lebih efisien, transparan, dan konsisten, sekaligus memastikan bahwa setiap produk yang disetujui memenuhi standar tinggi mutu, keamanan, dan efikasi. Pedoman ini diharapkan mampu mendukung ketersediaan terapi mAb yang lebih terjangkau bagi masyarakat serta memperkuat upaya peningkatan kesehatan nasional.

Aneks 1

Contoh sistem ekspresi mAb yang digunakan dalam produksi mAb yang telah dipasarkan atau sedang dalam evaluasi dan pengembangan untuk tujuan tersebut.

TIPE SISTEM EKSPRESI	CONTOH
<i>In vivo</i>	Mouse ascites
<i>Mammalian cell lines</i>	NS0, CHO, BHK, HEK 263, HKB-11, PER.C6
<i>Prokaryotic cells</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas putidas</i> , <i>Bacillus/Lactobacillus species</i>
<i>Eukaryotic cells:</i>	
<i>Yeast</i>	<i>Pichia pastoris</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Hansenula polymorpha</i>
<i>Fungi</i>	<i>Trichoderma species</i> , <i>Aspergillus species</i>
<i>Protozoa</i>	<i>Leishmania tarentolae</i>
<i>Insects</i>	<i>Spodoptera frugiperda</i> , <i>Drosophila melanogaster</i> , <i>Trichopulsia ni</i>
<i>Plants</i>	<i>Nicotiana species</i> , <i>Lemna minor</i> , <i>Arabidopsis thaliana</i> , <i>Medicago sativa</i>
<i>Transgenic animals</i>	Milk expressed from mice or goats, chicken eggs
<i>Emerging technology</i>	In vitro cell-free synthesis

Aneks 2

Ringkasan sumber potensial heterogenitas pada mAb rekombinan dan contoh metode karakterisasi yang dapat digunakan

Heterogeneity	Physicochemical change	Suggested methods of analysis	Comments
<i>Primary structure</i>	<i>Amino acid sequence variation</i>	<i>Deduced from nucleotide sequence and can be supported by results from peptide LC-MS</i>	<i>The primary amino acid sequence should be compared against the predicted sequence determined by whole genome or deep sequencing master and working cell banks</i>
<i>N- and C-terminal modifications</i>	<i>Mass and charge</i>	<i>Ion exchange chromatography Isoelectric focusing Capillary electrophoresis Peptide LC-MS</i>	<i>Detection methods can be combined with mass spectrometry for detailed identification</i>
<i>Glycosylation</i>	<i>Mass and charge</i>	<i>N-glycan release by PNGase F followed by hydrophilic</i>	<i>Detection by fluorescence or mass</i>

Heterogeneity	Physicochemical change	Suggested methods of analysis	Comments
		<i>interaction chromatography or capillary electrophoresis</i> <i>HPAEC-PAD</i> <i>LC-MS</i>	<i>spectrometry does not provide sitespecific information</i> <i>Peptide level MS required for sitespecific data</i>
<i>Glycation</i>	<i>Mass and charge</i>	<i>LC-MS</i>	<i>Peptide level MS required for sitespecific data</i>
<i>Hydrogen bond modifications</i> <i>Alternative disulphide linkages</i> <i>Free sulphydryl groups</i> <i>Trisulphide bonding</i> <i>Formation of thioether</i>	<i>Charge</i> <i>Mass, charge and hydrophobicity</i> <i>Mass and charge</i> <i>Mass</i>	<i>Peptide LC-MS under reducing and non-reducing conditions</i>	
<i>Amino acid modifications</i> <i>Asn deamidation</i> <i>Asp isomerization</i> <i>Succinimide</i>	<i>Mass and charge</i> <i>Charge and hydrophobicity</i>	<i>LC-MS</i> <i>LC and peptide LC-MS</i> <i>LC-MS</i>	<i>Deamidation can be an artefact of sample preparation for LC-MS</i>

Heterogeneity	Physicochemical change	Suggested methods of analysis	Comments
Oxidation	Mass, charge and hydrophobicity Mass and hydrophobicity	Reverse phase chromatography, peptide LC-MS	
Molecular size species (aggregates and fragments)	Mass, visible and subvisible particle formation	Reduced and non-reduced CESDS Size-exclusion chromatography without or with multiangle light scattering Light obscuration Nanoparticle tracking Microflow imaging Analytical ultracentrifugation	Due to potentially wide size range may need multiple methods

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR