

**REVIEW ARTIKEL: PERBANDINGAN SISTEMATIKA *PRODUCT QUALITY*  
REVIEW DI AMERIKA, EROPA, DAN INDONESIA**

**Khanifah Hidayati Puspa Negara, Patihul Husni**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Sumedang KM 21 Jatinangor 45363 Telp. 022 7996200, Fax 022 7796200

khanifahhpn11@gmail.com

Diserahkan 16/07/2020, diterima 18/08/2020

**ABSTRAK**

*Product Quality Review* (PQR) merupakan evaluasi terhadap semua obat terdaftar yang dilakukan untuk menilai kualitas setiap produk obat dengan maksud melihat konsistensi proses yang ada dan mengetahui kelayakan spesifikasi saat ini sehingga dapat menentukan perlu atau tidaknya perubahan pada spesifikasi, proses, atau prosedur pembuatan dari produk tersebut. Artikel ini memberikan gambaran secara singkat tentang persyaratan dalam pembuatan *Product Quality Review* yang berlaku di Amerika, Eropa, dan Indonesia. Dalam artikel ini dilakukan evaluasi komparatif yaitu persamaan dan perbedaan persyaratan terkait dengan pembuatan *Product Quality Review* pada ketiga negara tersebut. Ketiga negara tersebut memiliki perbedaan dalam menentukan persyaratan minimal aspek yang ditinjau dalam *Product Quality Review*. Sistematika PQR di negara Eropa memiliki lebih banyak persyaratan dasar yang harus dipenuhi dibandingkan dengan Indonesia dan Amerika.

**Kata kunci:** *Product Quality Review*, Amerika, Eropa, Indonesia

**ABSTRACT**

*Product Quality Review* is an evaluation to assess the quality standard of each drug product with the view to verify the consistency of existing process and to check the appropriateness of current specifications and to highlight any trends in order to determine the need to change any drug product specifications or the manufacturing processes or control procedures. This article provides information about how to produce *Product Quality Reviews* that apply in the US, Europe and Indonesia. In this article a comparative evaluation is conducted, namely, comparison and difference with the making of *Product Quality Reviews* in the three countries. The three countries have differences in determining the minimum requirements that can be reviewed in the *Product Quality Review*. Europe has more basic requirements that have to be completed compared to Indonesia and America.

**Keywords:** *Product Quality Review*, America, Europe, Indonesia

**PENDAHULUAN**

Industri farmasi harus membuat obat yang sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar, dan tidak menimbulkan risiko yang dapat membahayakan penggunaannya seperti tidak aman, tidak efektif, dan memiliki mutu yang rendah. Hal tersebut diatur oleh sebuah sistem yang disebut dengan Sistem Manajemen Mutu (BPOM RI, 2012).

Salah satu fungsi utama dalam Sistem Manajemen Mutu adalah penilaian standar dari status subsistem. Hal ini memungkinkan untuk memverifikasi kembali konformitas secara

retrospektif terhadap aturan dan kepatuhan suatu industri farmasi dalam mengelola sistemnya. Selain itu juga memungkinkan tindakan-tindakan prospektif berdasarkan analisis tren untuk didefinisikan sebagai perlindungan dan pencegahan dari kemungkinan risiko (Gausepohl, 2013).

Mutu produk merupakan hal yang sangat penting dalam regulasi produk farmasetikal. Produk, proses, dan kepuasan pelanggan dalam hal pelayanan termasuk kedalam mutu (Sangshetti et al, 2017)

**Volume 18 Nomor 3***Good Manufacturing Practice*

merupakan bagian dari Manajemen Mutu yang menjamin bahwa produk diproduksi dan dikendalikan secara konsisten sesuai standar mutu dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. GMP ditujukan untuk mengurangi risiko yang terjadi dalam produk farmasi (WHO, 2007).

*Good Manufacturing Practices (GMP)* dibuat menjadi sebuah ringkasan tertulis oleh The US Food and Drug Administration (US FDA). Pembuatan ringkasan tertulis ini bertujuan untuk menyediakan prosedur yang dapat diandalkan (*reliable*) oleh sebuah produsen obat untuk meninjau kualitas produk obat yang diproduksinya. Ringkasan yang menjadi sebuah persyaratan tersebut kemudian diterbitkan sebagai peraturan *current Good Manufacturing Practices (cGMP)* untuk produk obat (21 CFR 211.180 (e)). Sejak terbentuknya cGMP, (21 CFR 211.180 (e)) sering disebut oleh FDA sebagai panduan untuk *Product Annual Review (PAR)* atau *Annual Product Review (APR)* (Darshit et al, 2012).

Pada bulan Agustus 2001, FDA juga menerbitkan panduan lain untuk industri yaitu *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*. Panduan tersebut kemudian dikembangkan oleh *Expert Working Group of The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* (Darshit et al, 2012).

Panduan tersebut kemudian dimasukkan sebagai bagian II dari *European Community Guide to GMP (EU GMP Guide)* pada bulan Oktober 2005. *EU GMP Guideline* adalah dokumen yang mengatur tentang prinsip GMP yang diterapkan di Eropa. Bagian 2.5 dan

12.6 dari EU GMP menetapkan dan mengacu pada pembahasan tentang *Product Quality Review (PQR)* untuk bahan aktif (WHO, 2014).

Panduan GMP telah disesuaikan dan ditulis ulang untuk setiap negara dan dijadikan panduan pembuatan untuk negara masing-masing. Negara Indonesia melalui Kementerian Kesehatan berupaya untuk mewujudkan penyediaan obat yang bermutu, aman, dan berkhasiat melalui penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bagi seluruh industri farmasi. CPOB merupakan pedoman yang mengacu pada GMP yang bertujuan untuk menjamin agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaannya (BPOM RI, 2012).

Sama halnya seperti EU GMP dan ICH *Q7A Guideline*, dalam CPOB juga ditetapkan bahwa Industri Farmasi dianjurkan untuk melakukan Pengkajian Mutu Produk. Pengkajian mutu produk dilakukan terhadap semua obat terdaftar (termasuk produk ekspor) dengan tujuan untuk menilai kualitas setiap produk obat dengan maksud melihat konsistensi proses yang ada dan mengetahui kelayakan spesifikasi saat ini sehingga dapat menentukan perlu atau tidaknya perubahan pada spesifikasi, proses, atau prosedur pembuatan dari produk tersebut (Vora et al, 2015).

Melalui penerapan pedoman pembuatan *Product Quality Review*, risiko produk farmasi dapat diminimalkan sehingga akan membantu perusahaan farmasi untuk mengembangkan produknya secara konsisten dengan kualitas terbaik setiap tahun. Implementasi dari setiap pedoman yang ada untuk pembuatan *Product Quality Review* akan memudahkan dalam persetujuan sehingga dapat

**Volume 18 Nomor 3**

lebih mudah dalam mengeksport produk farmasi ke pasar internasional (Vora et al, 2015).

**METODE**

Literatur yang digunakan sebagai sumber data ilmiah adalah artikel dan jurnal internasional dengan rentang tahun publikasi pada 2011 hingga 2017. Artikel yang digunakan berjumlah 25 artikel dengan 10 artikel utama dan 15 artikel pendukung. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel dengan pembahasan

PQR secara umum, konten PQR, dan sistematika PQR dari setiap pedoman yang digunakan di Indonesia, Amerika, dan Eropa. Pencarian pustaka menggunakan kata kunci “*Product Quality Review*” “*Annual Product Quality Review*” serta “*Guidance for Industry Product Quality Review*”. Pencarian fakta dan bahan referensi yang mendukung data diperoleh juga melalui sarana internet.

**HASIL****Tabel 1** Pustaka Pedoman Pembuatan PQR di Tiga Negara

No.	PQR	Pustaka
1.	Indonesia	Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) Bagian 2.16 <sup>[1]</sup>
2.	Eropa	<i>EU Guideline for Good manufacturing practice (GMP) for Medicinal Products for Human and Veterinary Use</i> Bagian 1.10 <sup>[3]</sup>
3.	Amerika	<i>Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry</i> Bagian 2.5 <sup>[2]</sup>

**PEMBAHASAN**

*Product Quality Review* (PQR) merupakan sebuah metode yang efektif untuk meningkatkan konsistensi proses dan kualitas produk secara keseluruhan. PQR akan melihat pandangan yang lebih luas dari data produk, melihat tren dan membantu menentukan kebutuhan untuk revalidasi serta perubahan

produk (HSA, 2013). PQR harus mencakup semua bets produk yang dihasilkan, tidak hanya bets yang dipasok ke satu daerah (Camp, 2017). Secara umum, terdapat beberapa aspek dari berbagai pedoman yang perlu disiapkan untuk membuat PQR (Tabel 3).

**Tabel 2** Data yang di *Review* untuk PQR berdasarkan pedoman secara umum<sup>[15,16,4,12,8,10,9]</sup>

Parameter	Data yang di <i>review</i>
<i>Warehouse Review</i>	Identifikasi semua bahan awal dan kemasan yang digunakan untuk produksi
<i>Quality Control Review</i>	Seluruh uji analisa, perubahan spesifikasi, dan deviasi <i>Approval</i> bahan kemasan dan status <i>release</i> atau <i>reject</i> Prosedur proses produksi dan proses pengujian Perubahan dalam prosedur, peninjauan, persetujuan oleh <i>quality unit</i> . Tren IPC, pengujian produk baik saat proses produksi maupun proses pengemasan, Evaluasi nilai Cpk saat <i>bulk</i> maupun produk jadi OOS dan OOT yang terjadi pada produk Tinjauan stabilitas jangka panjang dan <i>on-going</i>
<i>Production Review</i>	Deskripsi produk dan deskripsi master formula Alat dan sistem penunjang yang digunakan dalam proses produksi Klasifikasi area produksi

---

	Diagram alir proses produksi
	Status kualifikasi dari alat dan sistem penunjang yang digunakan
	Jumlah <i>batch</i> yang diproduksi dan vendor dari bahan awal dan bahan kemas
	Waktu yang digunakan saat proses produksi
	Hasil inspeksi yang kasat mata seperti kecacatan produk baik major maupun minor
	<i>Yield product</i>
<i>Quality Assurance Review</i>	Penyimpangan pada produk beserta investigasi dan CAPA
	<i>Batch</i> yang dikerjakan ulang ( <i>Rework</i> )
	<i>Batch</i> yang ditolak ( <i>Rejected</i> )
	Komplain
	Produk kembalian dan penarikan kembali produk ( <i>Retur dan Recall</i> )
	Sampel kontrol
	Tinjauan terhadap lingkungan
	Tinjauan terhadap kesepakatan teknis
	Komitmen <i>post-marketing</i>

---

Berdasarkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik), *Product Quality Review* harus mencakup beberapa hal seperti, kajian terhadap bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan, pengawasan selama proses dan hasil pengujian produk jadi, kajian terhadap semua *bets* yang tidak memenuhi spesifikasi, kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian yang signifikan dan efektivitas hasil tindakan perbaikan dan pencegahan, kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan proses atau metode analisis, kajian terhadap variasi dari dokumen registrasi, kajian terhadap hasil pemantauan stabilitas dan tren yang tidak sesuai, kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan, dan penarikan obat yang terkait dengan mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan, kajian terhadap perbaikan proses produk atau peralatan, kajian terhadap komitmen pasca pemasaran, dan status kualifikasi peralatan dan sarana yang relevan seperti sistem tata udara (HVAC), air, dan gas bertekanan, serta kajian terhadap kesepakatan teknis untuk memastikannya selalu mutakhir (BPOM RI, 2012).

Sedangkan menurut beberapa literatur lain *Product Quality Review (PQR)* harus mencakup, tinjauan semua *batch* yang tidak memenuhi spesifikasi, tinjauan semua penyimpangan atau ketidaksesuaian dan investigasi, tinjauan setiap perubahan yang dilakukan pada proses atau metode analisa, tinjauan pemantauan stabilitas, dan tinjauan hasil tindakan korektif, tinjauan bahan awal termasuk bahan pengemas yang digunakan dalam produk terutama dari vendor baru, tinjauan tentang pengendalian proses dan hasil produk jadi, tinjauan atas variasi Otorisasi Pemasaran yang diserahkan/diberikan/ditolak, tinjauan atas semua pengembalian, keluhan, dan penarikan kembali terkait kualitas, peninjauan komitmen pasca-pemasaran dan farmakovigilans, Status kualifikasi peralatan dan utilitas yang relevan, serta tinjauan atas pengaturan kontrak untuk memastikan bahwa semuanya sudah diperbarui (EFMHACA, 2014; PIC/S, 2015).

Laporan PQR memuat data saat proses produksi (*In Process Control*) dan produk akhir dari *Quality Control (QC)*. Pengkajian tersebut meliputi pemeriksaan fisik, kimiawi, dan

**Volume 18 Nomor 3**

mikrobiologi. Setiap produk memiliki parameter pemeriksaan yang berbeda sesuai bentuk sediaannya masing-masing. Pemeriksaan yang dilakukan untuk sediaan tablet antara lain keseragaman bobot, kekerasan tablet, friabilitas, waktu hancur, serta kandungan zat aktif. Pemeriksaan untuk sediaan krim/salep antara lain pH, keseragaman bobot, viskositas, dan kandungan zat aktif. Semua data dimasukkan ke dalam laporan PQR untuk selanjutnya dibuat sebuah tren dan dilakukan pengkajian terhadap tren tersebut (FDA, 2016).

*Product Quality Review* berdasarkan ICH Q7 (Amerika) harus mencakup setidaknya<sup>[25]</sup>:

- Tinjauan semua *batch* yang tidak memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan
- Tinjauan terhadap penyimpangan beserta investigasinya

- Tinjauan atas setiap perubahan yang dilakukan pada proses produksi atau metode analisis
- Tinjauan hasil pemantauan stabilitas
- Tinjauan atas keluhan, penarikan kembali dan produk kembalian
- Tinjauan *corrective actions*

*Product Quality Review* di Eropa (PQR EU) dan US (PQR US) (Sanjeevaiah & Munaga, 2017):

- PQR EU memiliki banyak tujuan tambahan dan parameter peninjauan yang tidak disebutkan dalam PQR FDA
- Termasuk identifikasi produk dan proses perbaikan, tren, dan menentukan ketepatan spesifikasi bahan awal.
- Prosedur untuk persiapan pembuatan PQR disebutkan jelas dalam PQR FDA tetapi tidak disebutkan dengan jelas di PQR EU.
- Peraturan US tidak mendeskripsikan isi /konten untuk PQR sedangkan peraturan EU menelaskan konten secara detail.

**Tabel 3** Perbedaan spek yang di *review* berdasarkan pedoman pembuatan PQR di tiga negara

No.	Aspek yang di <i>Review</i>	Indonesia <sup>[1]</sup>	Eropa <sup>[3]</sup>	Amerika <sup>[21]</sup>
1.	<i>Batch</i> yang tidak memenuhi spesifikasi	Ya	Ya	Ya
2.	Komplain	Ya	Ya	Ya
3.	<i>Recall</i>	Ya	Ya	Ya
4.	Produk Kembalian	Ya	Ya	Ya
5.	Investigasi	Ya	Ya	Ya
6.	Penyimpangan Kritis	Ya	Ya	Ya
7.	Stabilita produk	Ya	Ya	Ya
8.	Bahan awal dan bahan kemasan	Tidak	Ya	Tidak
9.	Tren IPC dan produk jadi	Ya	Ya	Ya
10.	Perubahan pada proses	Ya	Ya	Ya
11.	Perubahan metoda analisa	Ya	Ya	Ya
12.	Komitmen <i>postmarketing</i>	Tidak	Ya	Tidak
13.	Status kualifikasi alat atau sistem penunjang	Tidak	Ya	Tidak
14.	Kesepakatan teknis	Tidak	Ya	Tidak
15.	Efektifitas <i>Corrective Actions</i>	Ya	Ya	Ya
16.	Efektifitas <i>Preventive Action</i>	Tidak	Ya	Tidak

Dari aspek yang *direview* dalam PQR dapat diketahui pentingnya PQR yaitu (Sanjeevaiah & Munaga, 2017):

1. Memverifikasi konsistensi proses produksi dan meminimalisasi resiko terhadap produk farmasi sehingga membantu perusahaan farmasi untuk mengembangkan produknya secara konsisten dengan kualitas terbaik setiap tahun.
2. Mengetahui kualitas dan kecacatan pada produk sehingga dapat menentukan perlu atau tidaknya perbaikan metode analisa dan proses produksi.
3. Mengidentifikasi ada atau tidaknya kesalahan pada proses produksi dan cacat produk melalui tren hasil, hasil analisa, dan parameter proses produksi.
4. Meninjau kualitas bahan baku dan bahan kemas yang digunakan untuk produk.
5. Memverifikasi kesesuaian spesifikasi baik bahan awal maupun produk jadi untuk meninjau tren dan mengidentifikasi perbaikan proses produksi.
6. Membantu untuk menentukan cacat produk melalui parameter *Out of Specification* sehingga selanjutnya dapat dilakukan tindakan pencegahan agar tidak terjadi hal serupa.
7. Mengetahui stabilita produk melalui peninjauan hasil studi stabilita jangka

panjang dan berkelanjutan dari produk ruahan dan produk yang dipasarkan.

Konsistensi proses produksi dapat dinilai dari studi kapabilitas proses yang diolah dari data proses produksi (*In Process Control*). Indeks kapabilitas proses yang sering digunakan adalah nilai Cpk<sup>[14]</sup>. Cpk merupakan nilai yang menunjukkan posisi dari proses yang terjadi terhadap batas spesifikasi dari produk yang diukur. Nilai Cpk yang umum digunakan adalah 1.33<sup>[13]</sup>. Proses yang tidak stabil akan menyebabkan nilai sigma yang tinggi yang berakibat pada nilai Cpk yang rendah sehingga dapat diartikan bahwa proses belum memadai dalam menghasilkan produk sesuai rentang spesifikasi yang telah ditetapkan (Pratama & Lisa, 2018).

Kualitas dan kecacatan produk dapat dilihat dari hasil pengkajian komplain dan produk kembalian. Komplain dan informasi lainnya yang menyangkut produk harus dikaji dengan hati-hati dan harus dilakukan tindakan korektif sesuai prosedur (WHO, 2014).

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan sistematika penyusunan PQR antara pedoman yang digunakan di negara Indonesia, US, dan Eropa. Sistematika PQR di negara Eropa lebih ketat dibandingkan dengan Indonesia dan US.

**Volume 18 Nomor 3**

Peraturan Eropa memiliki lebih banyak persyaratan dasar yang harus dipenuhi dan secara ketat mengikuti GMP untuk mempertahankan kualitas produk.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Badan POM. 2012. *Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik*. Jakarta : Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia.
- Camp, R. 2017. Product quality reviews. *Swiss medicines inspectorate*. SMI-Ident: SMI.TI.14e/V05/ocr/scg/smi/07.11.
- Commission of the European Communities. 2013. *EudraLex - Volume 4 EU Guideline for Good manufacturing practice (GMP) for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Halaman 1-8
- Commission of the European Communities. *The Rules Governing Medicinal Products in the EC., Vol. IV*
- Darshit *et al.* FDA warning letter analysis: a tool for GMP compliance.” *IJPSR*. 2012, 3(12), 4592-4603.
- Drug Office Departement of Health. 2013. Guidance for Industry : Product Quality Review version 1.0. Tersedia *online* di [https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/doc/guidelines\\_forms/Guidance%20for%20industry\\_PQR\\_2013\\_12.pdf?v=8cfzyupiudi](https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/doc/guidelines_forms/Guidance%20for%20industry_PQR_2013_12.pdf?v=8cfzyupiudi) [diakses pada 20 November 2018]
- EFMHACA. 2014. *Good Manufacturing Practice Guideline For Pharmaceutical Products*. Ethiopia: Addis Ababa.
- European Commission, Enterprise and Industry, Pharmaceuticals, Documents. 2005. *New GMP Provisions for Product Quality Review*.
- FDA. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packaging, or Holding of Drugs; *Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals, Fed. Regist.* 2015; 60(13):4087-4091.
- Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. CFR 210, 211. Washington: Office of the Federal Register National Archives and Records Administration.
- Gausepohl, C., 2013. Product Quality Review and Annual Product Review. *LOGFILE No.9*.
- Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Luxembourg: Office for Official Publications of the EC, 1992. ISBN 92-826-3180-X. (Last accessed on 17/1/2015).
- Hendrawan E, Hananiel VS, Surya AJS. 2017. Analisa Kapabilitas Proses Untuk Proses Injeksi dan Blow Moulding. *Jurnal Rekayasa Sistem&Industri*, 2017 4(1)
- HSA. 2013. Guidance Notes On Product Quality Review. *GUIDE-MQA-024-004*,
- Pharmaceutical Inspection co-operation scheme. *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products PE 00910” Part I and II*. [Accessed on 16 Jan 2015].
- Pharmaceutical Inspection co-operation scheme. *Guide to Goods manufacturing practice Annex 20, Quality Risk Management*. (Last accessed on 17/1/2015).
- PIC/S, 2015. *Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Part Ii. PE 009-12*. Geneva : Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme
- Sangshetti, J.N. *et al.* Quality by design approach : Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017; 1: 3412–3425.
- Pratama Y, Lisa HS. Kapabilitas Proses Mesin Pengemas Produk Pangan Bubuk: Studi Kasus pada Produk Tepung Terigu. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. 2018; 7 (1)
- Sanjeevaiah, N. & Munaga, S. Annual product quality review: Guidance for industry by regulatory perspective. *International Journal of Medicine Research*. 2017; 2(4):1–10.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2016. *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry*. Halaman 1-52
- Vora, K.M. *et al.* Comparitive Evaluation Of Annual Product Quality Review With Respect To Us And Europe.

**Volume 18 Nomor 3**

*International Journal of Recent Scientific Research*. 2015; 6(4): 3336–3341.

- WHO, 2007. *Quality assurance of Pharmaceuticals: Second update edition*. India: World Health Organization.
- WHO. 2014. *Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical product: main principles*. Geneva : World Health Organization.
- WHO guidelines for preparing laboratory information file. Revision. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report. Geneva, World Health Organization, 2011 WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 13.