

**Masukan dapat kami terima paling lambat 1 Desember 2023.
Pemberian masukan dapat dilakukan melalui link
[http:bit.ly/Probiotik-SK](http://bit.ly/Probiotik-SK)**

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR TAHUN 202.....
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN PRODUK SUPLEMEN KESEHATAN
MENGANDUNG PROBIOTIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

- Menimbang :
- a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran suplemen kesehatan mengandung probiotik yang tidak sesuai dengan persyaratan keamanan, kemanfaatan, dan mutu, perlu mengatur pedoman penilaian produk suplemen kesehatan mengandung probiotik;
 - b. bahwa pengaturan mengenai penilaian produk suplemen kesehatan mengandung probiotik sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 17 Tahun 2021 tentang Pedoman Penilaian Produk Suplemen Kesehatan Mengandung Probiotik sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang suplemen kesehatan, sehingga perlu diganti;
 - c. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
 - d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a sampai dengan huruf c, perlu menetapkan

Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Produk Suplemen Kesehatan Mengandung Probiotik

- Mengingat :
1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
 2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002);
 3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN PRODUK SUPLEMEN KESEHATAN MENGANDUNG PROBIOTIK.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Suplemen Kesehatan adalah produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan/atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan.
2. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang jika dikonsumsi dalam jumlah memadai dapat memberikan manfaat kesehatan bagi konsumen.
3. Pelaku Usaha adalah badan usaha yang berbentuk badan hukum atau bukan badan hukum yang didirikan dan berkedudukan dalam wilayah hukum Negara Kesatuan Republik Indonesia, baik sendiri maupun bersama-sama

menyelenggarakan kegiatan usaha dalam bidang Suplemen Kesehatan.

4. Badan Pengawas Obat dan Makanan, yang selanjutnya disingkat BPOM adalah lembaga pemerintah nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan Obat dan Makanan.
5. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Pasal 2

- (1) Pedoman penilaian produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik merupakan acuan bagi:
 - a. BPOM dalam melakukan penilaian Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik dalam rangka registrasi; dan/atau
 - b. Pelaku Usaha pada saat melakukan pembuatan Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik dalam rangka registrasi.
- (2) Produk mengandung Probiotik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikategorikan sebagai Suplemen Kesehatan berdasarkan alur pengkategorian produk Probiotik sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Alur pengkategorian produk Probiotik sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan alur yang digunakan oleh:
 - a. Pelaku Usaha sebagai panduan dalam melaksanakan penilaian mandiri terhadap produk mengandung Probiotik sebelum diajukan registrasi kepada Kepala Badan; dan
 - b. BPOM sebagai panduan dalam melaksanakan penilaian terhadap produk mengandung Probiotik yang termasuk dalam kategori Suplemen Kesehatan.
- (4) Dalam hal berdasarkan penilaian sebagaimana dimaksud pada ayat (3) produk mengandung Probiotik termasuk dalam kategori sebagai Suplemen Kesehatan, Pelaku

Usaha dapat mengajukan permohonan registrasi Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik kepada Kepala Badan.

Pasal 3

- (1) Pelaku Usaha yang mengajukan permohonan registrasi produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik harus melampirkan dokumen pendukung penilaian Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik.
- (2) Dokumen pendukung sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. identifikasi strain dan karakterisasi fungsi;
 - b. keamanan dan kemanfaatan; dan
 - c. mutu.
- (3) Dokumen identifikasi strain dan karakterisasi fungsi sebagaimana yang dimaksud pada ayat (2) huruf a merupakan dokumen yang paling sedikit memuat metode identifikasi mikroorganisme, sumber perolehan, dan hasil uji *in vitro* serta *in vivo* mikroorganisme.
- (4) Dokumen keamanan dan kemanfaatan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan oleh organisasi kesehatan dunia atau organisasi pangan dan pertanian dunia.
- (5) Dokumen kemanfaatan sebagaimana yang dimaksud pada ayat (2) huruf b merupakan dokumen berupa jurnal *peer reviewed* atau laporan lengkap hasil uji klinik yang dilakukan pada populasi Indonesia di Indonesia atau di negara dengan pola konsumsi, higiene dan sanitasi, serta status kesehatan masyarakat yang setara dengan status kesehatan masyarakat di Indonesia.
- (6) Populasi Indonesia di Indonesia sebagaimana dimaksud pada ayat (5) merupakan individu yang tinggal di wilayah Indonesia dan menerapkan pola konsumsi Indonesia paling singkat 6 (enam) bulan.
- (7) Terhadap dokumen keamanan dan kemanfaatan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dilakukan penilaian berdasarkan prinsip penilaian produk Suplemen

Kesehatan yang mengandung Probiotik sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

- (8) Pemenuhan terhadap dokumen mutu sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai persyaratan keamanan dan mutu Suplemen Kesehatan.

Pasal 4

Pelaku Usaha sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) bertanggung jawab terhadap kelengkapan, kebenaran, dan keabsahan dokumen pendukung registrasi.

Pasal 5

- (1) Dalam hal dokumen pendukung sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (2) berdasarkan verifikasi dinyatakan lengkap, Pelaku Usaha dapat mengajukan permohonan registrasi kepada Kepala Badan.
- (2) Tata cara registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Suplemen Kesehatan.

Pasal 6

- (1) Pelaku Usaha harus mengajukan permohonan pengkajian strain Probiotik baru dan/atau kombinasi Probiotik baru dengan klaim manfaat membantu memelihara kesehatan pencernaan yang belum mendapatkan persetujuan dari BPOM kepada Kepala Badan melalui Pejabat Pimpinan Tinggi Pratama yang melaksanakan tugas di bidang standarisasi Obat Bahan Alam, Suplemen Kesehatan, dan Kosmetik.
- (2) Dalam hal berdasarkan hasil kajian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diperlukan pelaksanaan uji klinik di Indonesia atau Pelaku Usaha akan melakukan perubahan klaim manfaat selain untuk memelihara

kesehatan pencernaan, Pelaku Usaha harus mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan uji klinik kepada Pejabat Pimpinan Tinggi Pratama yang melaksanakan tugas di bidang registrasi Obat Bahan Alam, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik.

- (3) Pengajuan persetujuan pelaksanaan uji klinik sebagaimana di maksud pada ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai tata laksana persetujuan uji klinik.
- (4) Pengajuan permohonan pengkajian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan secara elektronik melalui laman resmi pelayanan permohonan pengkajian Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- (5) Permohonan secara elektronik sebagaimana dimaksud pada ayat (4) harus disertai kelengkapan data sesuai dengan ketentuan dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai persyaratan keamanan dan mutu Suplemen Kesehatan.
- (6) Pelaksanaan pengkajian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai persyaratan keamanan dan mutu Suplemen Kesehatan.

Pasal 7

- (1) BPOM dalam rangka melaksanakan tugas dan fungsi pengawasan dapat melakukan penilaian kembali terhadap produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik yang telah mendapat persetujuan sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang Suplemen Kesehatan.
- (2) Berdasarkan hasil penilaian kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) Kepala Badan menetapkan perubahan daftar mikroorganisme yang telah disetujui sebagai Suplemen Kesehatan.

Pasal 8

Produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik yang telah memiliki izin edar sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, dinyatakan masih tetap berlaku sampai dengan berakhirnya masa berlaku izin edar.

Pasal 9

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

Plt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN

LUCIA RIZKA ANDALUSIA

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

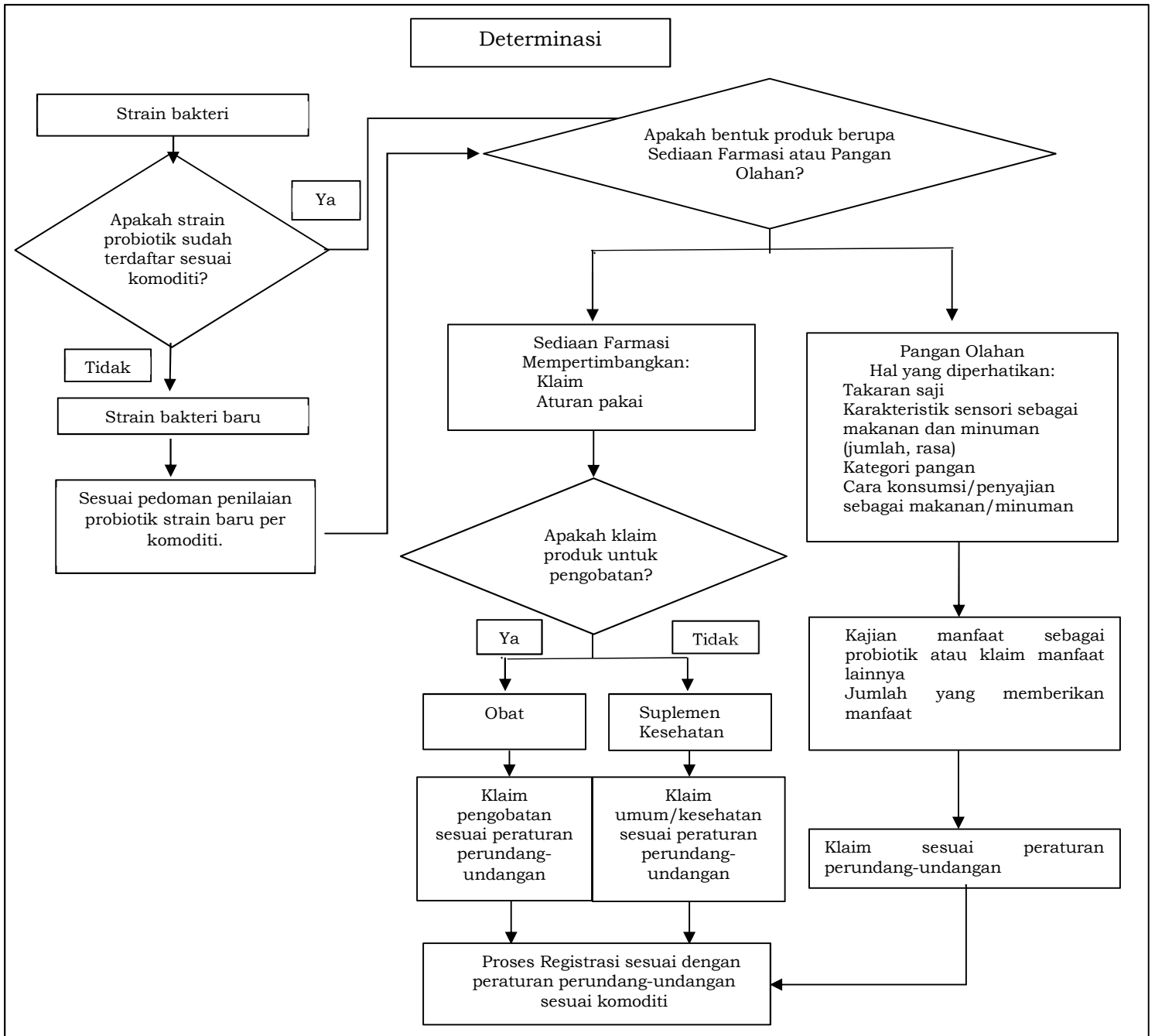
DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ASEP N. MULYANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN NOMOR

LAMPIRAN I
 PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 NOMOR TAHUN 202....
 TENTANG
 PEDOMAN PENILAIAN PRODUK SUPLEMEN
 KESEHATAN MENGANDUNG PROBIOTIK

Alur Pengkategorian Produk Probiotik



Plt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

LUCIA RIZKA ANDALUSIA

LAMPIRAN II

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

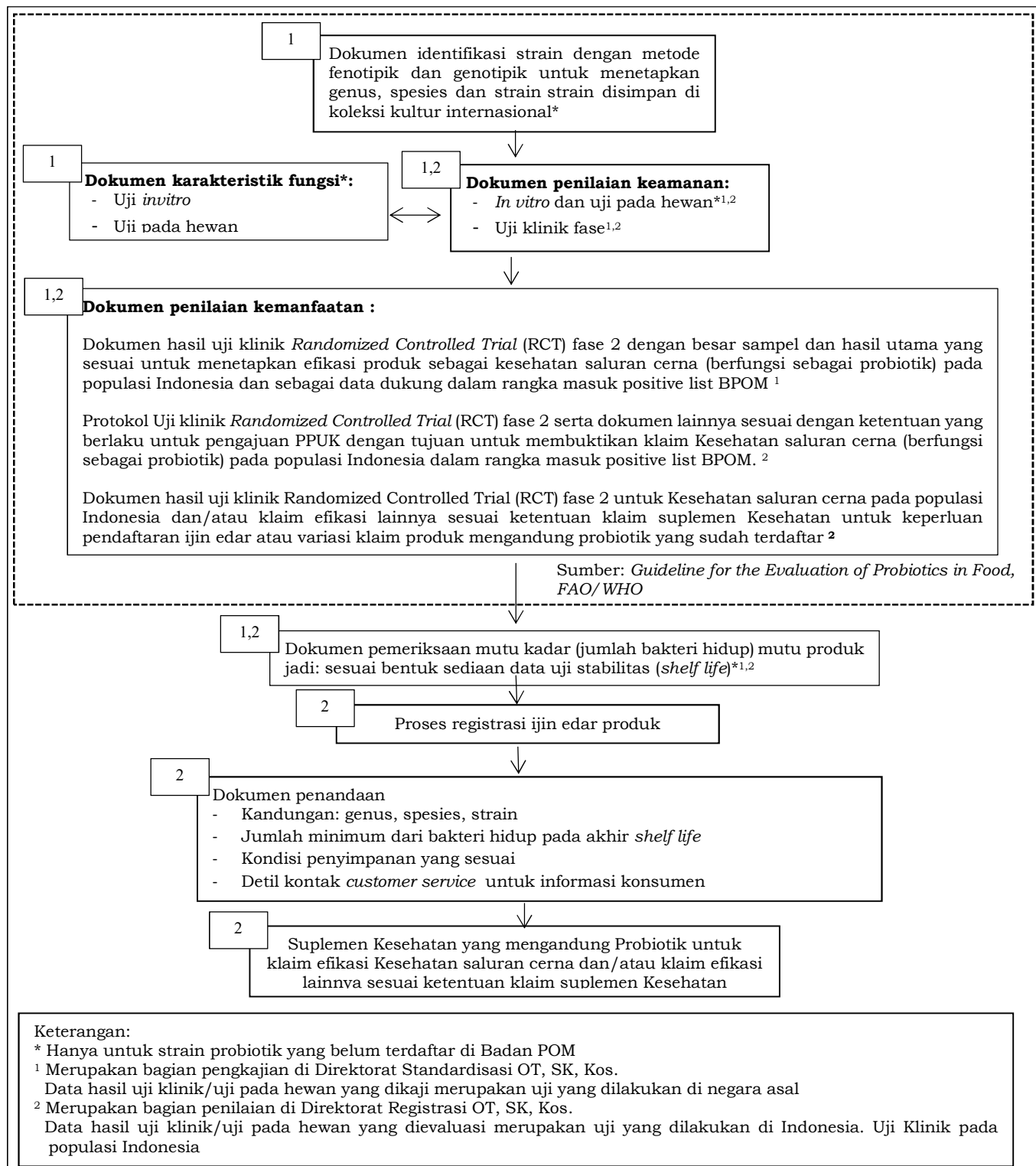
NOMOR TAHUN 202.....

TENTANG

PEDOMAN PENILAIAN PRODUK SUPLEMEN

KESEHATAN MENGANDUNG PROBIOTIK

Alur Skema
Prinsip Pengkajian Strain Probiotik Baru dan Penilaian Produk Suplemen
Kesehatan Mengandung Probiotik



Pt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

LUCIA RIZKA ANDALUSIA

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR TAHUN 202.....
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN PRODUK SUPLEMEN
KESEHATAN MENGANDUNG PROBIOTIK

PROSEDUR TEKNIS PENILAIAN PRODUK
SUPLEMEN KESEHATAN MENGANDUNG PROBIOTIK

BAB I
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Berdasarkan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar. Suplemen Kesehatan merupakan salah satu produk yang menjadi lingkup pengawasan BPOM. Pengawasan dilaksanakan untuk menjamin Suplemen Kesehatan di peredaran telah sesuai dengan persyaratan keamanan, manfaat dan mutu.

Suplemen Kesehatan saat ini mengalami perkembangan yang sangat pesat seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang Suplemen Kesehatan, melalui berbagai variasi/ macam jenis produk, komposisi dan klaim manfaat. Berdasarkan data, salah satu produk Suplemen Kesehatan yang mengalami perkembangan yang cukup pesat adalah Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik. Informasi estimasi potensi di pasar global abad 21 menyatakan bahwa peningkatan produk mengandung Probiotik sekitar 11,7% per tahun (Gao et al., 2019). Selain itu, juga terjadi peningkatan perkembangan Probiotik dalam kurun waktu 45 tahun terakhir, untuk penelitian dan uji klinik terkait pembuktian terhadap beberapa manfaat yang diklaim bagi kesehatan manusia (Scarlett et al., 2019).

Probiotik merupakan produk Suplemen Kesehatan yang mempunyai perbedaan karakteristik dengan produk Suplemen Kesehatan lain. Salah satu perbedaan utama adalah kandungan bahan aktif berupa mikroorganisme

hidup dalam produk Probiotik. Oleh karena itu, perlu persyaratan khusus terkait aspek keamanan, kemanfaatan, dan mutu serta ketentuan penyimpanan yang memerlukan kondisi tertentu. Mikroorganisme hidup yang ada dalam produk Probiotik sebagai Suplemen Kesehatan umumnya digunakan untuk menyeimbangkan mikrobiota komensal pada usus manusia.

Probiotik pada umumnya memiliki manfaat, terutama dalam menjaga kesehatan saluran pencernaan. Namun demikian, untuk menetapkan nilai keamanan dan manfaat mikroorganisme yang digunakan pada Probiotik masih membutuhkan kajian/evaluasi berdasarkan pada data dukung atau bukti yang valid dan sah.

B. MAKSUD DAN TUJUAN

Pedoman penilaian produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik ditetapkan dengan tujuan untuk memberikan acuan bagi Badan Pengawas Obat dan Makanan dan Pelaku Usaha dalam penyelenggaraan penilaian dan/atau pembuatan produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik dalam rangka penerbitan izin edar.

C. RUANG LINGKUP

Lingkup yang diatur dalam pedoman penilaian produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik terkait mekanisme penilaian yang meliputi tata cara evaluasi terhadap strain spesifik Probiotik dalam rangka menentukan kriteria, jumlah spesifik yang dibutuhkan, aspek keamanan, manfaat, serta mutu, sebagai Probiotik yang akan digunakan sebagai Suplemen Kesehatan. Hasil penilaian hanya berlaku untuk strain mikroorganisme yang akan dievaluasi sebagai Suplemen Kesehatan.

D. PENGERTIAN UMUM

1. Produk **J**adi adalah produk yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan Suplemen Kesehatan.
2. Uji **K**linik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi produk uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektifitas produk yang diteliti.

3. Uji Klinik Fase I adalah pengujian biomedis pertama yang dilakukan terhadap sekelompok kecil manusia sehat untuk mengevaluasi kisaran dosis yang aman dan mengidentifikasi efek samping.
4. Uji Klinik Fase II adalah uji yang melibatkan manusia dengan kriteria yang sesuai dengan jumlah terbatas untuk menentukan manfaat, menilai keamanan jangka pendek serta rentang dosis yang aman dan jika memungkinkan menentukan hubungan dosis-respon untuk mendesain uji klinik selanjutnya dalam skala besar.
5. Uji Klinik Fase III adalah uji yang melibatkan subjek orang sakit dengan jumlah lebih besar dan bervariasi untuk menentukan keamanan dan kemanfaatan jangka pendek dan jangka panjang dari formulasi bahan aktif, menentukan dosis terapeutik keseluruhan, menentukan bentuk dan profil efek samping, dan mencari interaksi bahan aktif yang relevan secara klinis serta faktor yang menyebabkan perbedaan efek (seperti usia).
6. Uji Klinik Fase IV adalah uji yang dilakukan setelah produk uji mendapatkan izin edar dan dipasarkan untuk mengetahui efikasi dan keamanan terkait klaim manfaat baru, metode administrasi atau kombinasi baru dan sebagainya.
7. Cara Uji Klinik yang Baik yang selanjutnya disingkat CUKB adalah standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian, pemantauan, audit, perekaman, analisis, dan pelaporan Uji Klinik yang memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan akurat dan terpercaya, disertai perlindungan terhadap hak, integritas, dan kerahasiaan subjek Uji Klinik.
8. Subjek Uji Klinik adalah individu yang ikut serta dalam Uji Klinik yang memiliki hak dan kewajiban saat keikutsertaannya dalam Uji Klinik.
9. Plasebo adalah produk tidak mengandung bahan aktif yang bisa berpengaruh pada kesehatan.
10. Produk Uji adalah Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik yang akan digunakan dalam Uji Klinik, baik sebagai produk yang akan diujikan maupun sebagai produk yang akan digunakan sebagai pembanding.
11. Kelompok Kontrol Plasebo adalah kelompok dengan Subyek Uji yang diberikan Plasebo.
12. Kelompok Uji adalah kelompok dengan Subjek Uji yang diberikan Produk Uji.
13. Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik yang selanjutnya disingkat PPUK adalah persetujuan pelaksanaan Uji Klinik yang diterbitkan oleh Kepala Badan.

14. Protokol Uji Klinik adalah suatu dokumen lengkap dan rinci yang menguraikan mengenai antara lain organisasi suatu Uji Klinik, latar belakang, tujuan, desain, metodologi dan pertimbangan statistik.
15. Klaim Fungsional adalah Klaim yang berkaitan dengan efek khusus yang menguntungkan dari Suplemen Kesehatan terhadap fungsi atau aktivitas biologis normal dalam tubuh, Klaim tersebut berkaitan dengan efek positif untuk memelihara/mendukung kesehatan fungsi organ/sistem tubuh.
16. Klaim pengurangan risiko adalah Klaim yang menghubungkan konsumsi Suplemen Kesehatan dengan penurunan risiko suatu penyakit.

BAB II PENILAIAN

A. PRINSIP UMUM

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika dikonsumsi dalam jumlah memadai dapat memberikan manfaat kesehatan bagi konsumen. Probiotik dapat berupa mikroorganisme tunggal atau campuran yang jika dikonsumsi oleh manusia dapat memberikan manfaat berupa keseimbangan mikrobiota saluran pencernaan. Pada prinsipnya Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik dapat dibuat dengan bentuk sediaan padat (serbuk, tablet/kaplet, kapsul, tablet kunyah, gummy chewable, efervesen), cairan oral dan/atau sediaan gel oral serta dapat dikombinasikan dengan strain Probiotik lain, prebiotik, mineral, dan/atau vitamin.

Prinsip umum yang harus diperhatikan dalam penilaian atau pembuatan Probiotik sebagai Suplemen Kesehatan, sebagai berikut:

1. Istilah Probiotik hanya dapat digunakan untuk produk mengandung mikroorganisme hidup yang bermanfaat bagi kesehatan dengan strain spesifik dan dosis tertentu;
2. Jumlah yang tepat untuk setiap strain Probiotik penting ditetapkan untuk memberikan manfaat kesehatan. Jumlah minimum mikroorganisme hidup yang efektif perlu ditetapkan karena Probiotik bersifat strain spesifik, begitu pula kaitannya dengan dosis dan manfaat terhadap kesehatan yang harus dibuktikan dengan hasil uji klinis (efikasi) yang konklusif (valid dan konsisten);
3. Untuk digunakan dalam Suplemen Kesehatan, Probiotik tidak hanya dapat bertahan hidup dalam saluran pencernaan tetapi juga harus mampu berproliferasi (tumbuh dan berkembang biak) dalam saluran pencernaan (kolon);

4. Kemampuan Probiotik untuk bertahan dan berproliferasi pada saluran pencernaan (kolon) sangat tergantung pada strain, profil mikrobiota, dan kondisi lingkungan saluran pencernaan yang banyak dipengaruhi oleh lingkungan dan kebiasaan hidup setempat;
5. Penggunaan Probiotik sebagai bahan Suplemen Kesehatan harus didasarkan pada bukti ilmiah yang meliputi identifikasi strain, jumlah, lama pemakaian, keamanan dan manfaat kesehatan yang dihasilkan;
6. Bukti ilmiah manfaat kesehatan harus berupa hasil uji klinik eksperimental dan dilakukan sesuai kaidah Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB); dan
7. Untuk mengklarifikasi identitas Probiotik pada Suplemen Kesehatan maka Pelaku Usaha wajib mencantumkan genus, spesies dan strain Probiotik pada penandaan. Efek Probiotik adalah strain spesifik dan efek strain tersebut tidak bisa diekstrapolasi kepada strain lainnya.

B. TAHAPAN PENGKAJIAN

Setiap mikroorganisme yang akan diajukan sebagai produk Suplemen Kesehatan harus memenuhi persyaratan dan kriteria serta data dukung sesuai dengan ketentuan. Pengkajian terhadap strain Probiotik dapat dilakukan berupa:

- I. Pengkajian strain Probiotik baru
- II. Pengkajian kombinasi mengandung strain baru

Ketentuan pengkajian tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut:

I. Pengkajian strain Probiotik baru

Pengkajian strain Probiotik baru meliputi:

1. Identifikasi strain Probiotik
2. Karakterisasi fungsi Probiotik
3. Kajian keamanan
4. Kajian kemanfaatan
5. Kajian mutu

Aspek-aspek diatas dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Identifikasi strain Probiotik

Probiotik yang efektif harus teridentifikasi genus, spesies dan strain, dengan dilengkapi dokumen pendukung yang lengkap dan jelas.

- a. Genus, spesies dan strain Probiotik

- 1) Bukti ilmiah yang menunjukkan manfaat Probiotik dihasilkan secara spesifik oleh setiap strain (*strain-specific*). Genus dan spesies strain Probiotik perlu diketahui, agar dapat dihubungkan dengan efek spesifiknya, untuk surveilan dan studi epidemiologi yang akurat.
- 2) Nomenklatur dari mikroorganisme harus sesuai dengan nama ilmiah dengan merujuk pada "Daftar validasi, terbit pada "*International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*" (atau "*International Journal of Systematic Bacteriology*")" dan *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*.

b. Metode identifikasi strain

Spesies mikroorganisme harus ditetapkan berdasarkan metodologi valid yang umum digunakan yaitu metode kombinasi fenotip dan genotip.

- 1) Metode fenotipik untuk tujuan identifikasi diantaranya bentuk sel, gram, pola fermentasi berbagai macam gula dan produk akhir fermentasi glukosa.
- 2) Metode genotipik merupakan metoda identifikasi berdasarkan sequen gen.
 - a) Untuk bakteri berdasarkan sequen gen yang mengkode 16S rRNA.
 - b) Untuk eukariot berdasarkan sequen gen yang mengkode 18S rRNA atau metoda yang lain

Metode tersebut dapat dilakukan antara lain menggunakan:

- 1) WGS (*Whole Genome Sequencing*); atau
- 2) PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dan *sequencing*.

c. Penyimpanan strain

Semua strain yang berasal dari Indonesia maupun luar Indonesia harus disimpan pada koleksi kultur (*culture collection*) yang bereputasi nasional atau internasional dengan prosedur penyimpanan yang benar.

2. Karakterisasi fungsi

Setiap mikroorganisme yang diajukan harus menunjukkan kemampuan sebagai Probiotik yang dibuktikan melalui uji *in vitro* dan uji *in vivo*.

a. Uji *in vitro* untuk menapis probiotik yang potensial.

Dilakukan pengujian sebagai berikut:

- 1) Uji ketahanan terhadap keasaman lambung dan garam empedu;
- 2) Kemampuan menempel pada mukus dan/atau sel epitel dan *cell line* usus manusia serta berkolonisasi;
- 3) Kemampuan untuk mengurangi pelekatan bakteri patogen (*direct antagonist*) pada permukaan dinding usus dan kemampuan membunuh bakteri patogen; dan
- 4) Tidak membawa gen resisten antibiotik yang dapat ditransfer.

b. Uji *in vivo*/hewan percobaan

Semua uji pada bagian a diatas memerlukan validasi menggunakan uji *in vivo*. Menggunakan hewan percobaan (misal tikus) konvensional (tidak suci hama) yang dibuktikan dengan tetap bertahannya Probiotik di dalam saluran pencernaan hewan percobaan dan tidak memberikan efek negatif.

3. Kajian keamanan

Kajian keamanan dilakukan untuk menentukan mikroorganisme yang akan dikonsumsi oleh manusia terbukti aman dan tidak menyebabkan efek samping seperti:

- Infeksi sistemik;
- Gangguan aktifitas metabolisme;
- Stimulasi imun yang berlebihan pada individu yang rentan; dan/atau
- Transfer gen.

Data dukung keamanan dapat berupa dokumen sebagai berikut:

a. Status keamanan strain

Untuk dapat menunjukkan strain yang digunakan sudah memiliki status aman digunakan pada manusia.

- 1) Pengakuan keamanan dari lembaga berwenang di negara lain, seperti: *Generally Recognized As Safe* (GRAS), atau lembaga berwenang lainnya; dan/atau
- 2) Jika tidak mempunyai data GRAS atau lembaga berwenang lainnya, maka wajib melampirkan hasil uji *in vitro*, *in vivo* (uji pada tikus/hewan percobaan) dan uji klinik fase 1 sebagaimana dijelaskan pada poin b, c, dan d yang bisa dikuatkan dengan analisis *in silico* menggunakan *Whole Genome Sequencing*.

b. Uji *in vitro*

Untuk melihat adanya kemampuan menghasilkan senyawa toksik dan resistensi terhadap antibiotik, maka harus dilengkapi data atau informasi sebagai berikut:

1. Pola resistensi terhadap antibiotik (seperti: Ampicillin, Vancomycin, Gentamycin, Kanamycin, Streptomycin, Erytromycin, Clindamycin, Tetracyclin, Chloramphenicol)
2. Tidak membawa gen resisten terhadap antibiotik yang dapat ditransfer yang dibuktikan dengan uji *in silico* menggunakan data *Whole Genome Sequencing*.
3. Tidak memiliki kemampuan memproduksi toksin yang dibuktikan dengan uji *in silico* menggunakan data *Whole Genome Sequencing*.

c. Uji pada hewan percobaan (*in vivo*)

- 1) Harus dilakukan uji toksisitas akut dan subkronik/kronik sesuai dengan tujuan penggunaan produk dengan konsumsi dalam jumlah > 10⁹ CFU per hari.
- 2) Uji pada hewan percobaan untuk melihat adanya translokasi menembus sel epitel ke darah dan organ dalam. Persyaratan: tidak boleh menembus sel epitel.
- 3) Uji tingkat infektifitas pada hewan *immunocompromized* dari strain Probiotik (jika diperlukan) akan menjadi nilai tambah dalam menjamin keamanan Probiotik.

d. Uji Klinik Fase I

- 1) Uji Klinik Fase I dilakukan untuk menentukan apakah produk Probiotik aman dikonsumsi manusia yang ditandai tidak adanya efek samping yang terkait selama penelitian. Ketentuan Uji Klinik Fase I untuk pembuktian keamanan Probiotik dapat mengikuti ketentuan Uji Klinik Fase I sesuai ketentuan perundang-undangan.
- 2) Produk dengan komposisi tunggal Probiotik, apabila telah dinyatakan aman dengan adanya status GRAS atau telah tersedia data uji *in vitro*, uji *in vivo* dan Uji Klinik Fase I dari penelitian yang dilakukan di negara lain maka dapat langsung melakukan Uji Klinik Fase II.
- 3) Jika belum mempunyai data Uji Klinik Fase I maka Uji Klinik Fase I dapat dilakukan secara bersamaan dengan Uji Klinik Fase II apabila spesies yang digunakan sudah diketahui aman dan/atau telah

dilakukan Uji Klinik Fase II di negara lain yang membuktikan manfaat terkait memelihara kesehatan pencernaan.

Jika mikroorganisme Probiotik memiliki kekerabatan dekat secara taksonomi (*re: closely related*) dengan mikroorganisme yang diketahui patogen terhadap manusia dan belum terdapat data Uji Klinik Fase I maka perlu dilakukan Uji Klinik Fase I.

4) Jika strain sudah digunakan di negara lain dan dinyatakan aman maka Uji Klinik Fase I dapat ditiadakan.

Untuk multistrain diperlukan data keamanan/GRAS dari setiap strain mikroorganisme serta justifikasi dilakukan kombinasi. Data dukung multistrain dilengkapi dengan data kompatibilitas (sinergistik dan antagonistik). Data kompatibilitas perlu ditambahkan sebagai data dukung penggunaan multistrain. Pengujian kompatibilitas dilakukan secara *in vitro* yang ditujukan untuk mengamati semua strain dapat hidup bersama. Data kompatibilitas dapat berupa jumlah masing-masing strain diawal dan diakhir penelitian yang dinyatakan dalam *Colony Forming per Unit* (CFU).

4. Kajian kemanfaatan

Kajian kemanfaatan dilakukan untuk mengevaluasi manfaat strain sebagai Suplemen Kesehatan berdasarkan hasil Uji Klinik. Uji Klinik untuk pembuktian manfaat Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik harus dilakukan pada produk yang mencakup:

- a) Penggunaan mikroorganisme dengan spesies dan/atau strain baru baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi baru; atau
- b) Pengembangan produk terkait perubahan terhadap dosis, manfaat, dan/atau populasi.

Uji Klinik yang dilakukan dapat berupa:

a. Uji Klinik Fase II

1) Pembuktiaan manfaat membantu memelihara kesehatan pencernaan.

Ketentuan pelaksanaannya harus memperhatikan:

- a) Diutamakan menggunakan metode *double-blind, randomized, placebo-controlled* (DBRPC) untuk menetapkan efikasi produk

probiotik klaim umum dibandingkan dengan kontrol (Plasebo) dan untuk mengetahui efek merugikan yang mungkin ditimbulkan;

- b) Plasebo merupakan produk uji Suplemen Kesehatan yang tidak mengandung Probiotik dan tidak mempunyai khasiat apapun;
- c) Jumlah subjek dihitung berdasarkan jumlah subjek minimal secara statistik yang sesuai dengan *primary outcome*;
- d) Subjek penelitian merupakan individu sehat dan sesuai dengan target pengguna produk;
- e) Pengamatan terutama dilakukan pada perubahan antara Kelompok Uji dengan kelompok Plasebo, terhadap:
 - i. Kualitas feses (dengan pengukuran antara lain terhadap pH dan skala kepadatan feses dengan Bristol Scale atau metode lain yang diakui secara ilmiah);
 - ii. Kualitatif dan kuantitatif mikroorganisme target (mikroorganisme yang diujikan dan mikroorganisme lainnya) yang hidup pada feses;
 - iii. Asam lemak rantai pendek (asam butirat, asam asetat, asam propionat) pada feses.
- f) Periode pengamatan minimal 1 bulan; dan
- g) Dilakukan pada populasi Indonesia di Indonesia atau di negara-negara yang memiliki pola konsumsi, praktik hygiene, sanitasi, status kesehatan masyarakat yang setara dengan Indonesia antara lain Malaysia, Thailand, dan Vietnam.

2) Pembuktiaan manfaat selain membantu memelihara kesehatan pencernaan.

Uji Klinik Fase II untuk membuktikan klaim selain membantu memelihara kesehatan pencernaan seperti klaim fungsional dan menurunkan risiko penyakit, harus memenuhi ketentuan:

- a) Diutamakan menggunakan metode *double-blind, randomized, placebo-controlled* (DBRPC) untuk menetapkan efikasi produk Probiotik dibandingkan dengan kontrol (Plasebo) dan untuk mengetahui efek merugikan yang mungkin ditimbulkan, dapat berupa:
 - Kelompok Uji yang mendapatkan Probiotik dibandingkan dengan Kelompok Kontrol Plasebo; atau

- Kelompok Uji yang mendapatkan Probiotik dan terapi standar dibandingkan dengan Kelompok Kontrol Plasebo yang mendapatkan terapi standar.
- b) Jumlah subjek dihitung berdasarkan jumlah subjek minimal secara statistik yang sesuai dengan *primary outcomenya*;
- c) Subjek penelitian merupakan individu sehat dengan kondisi kesehatan tertentu atau penderita penyakit tertentu atau yang memiliki riwayat risiko penyakit sesuai klaim manfaat yang diajukan;
- d) Pengamatan pada parameter yang sesuai dengan manfaat yang diklaim sebagai *end-point*;
- e) Apabila belum terdapat data terkait manfaat membantu memelihara kesehatan pencernaan pada populasi Indonesia ataupun negara-negara yang memiliki pola konsumsi, higiene dan sanitasi, dan masalah kesehatan masyarakat yang setara dengan Indonesia seperti Malaysia, Vietnam, dan Thailand, maka perlu dilakukan pengukuran parameter yang mendukung klaim membantu memelihara kesehatan pencernaan sesuai dengan bagian B.4.a.1).e) ; dan
- f) Periode pengamatan ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaan produk.

Efikasi (Uji Klinik Fase II) Probiotik harus terbukti bermanfaat pada manusia seperti perbaikan yang signifikan dalam hal kondisi kesehatan secara umum. Manfaat tersebut harus terbukti berhubungan dengan mikroorganisme yang diuji. Data yang diperoleh merupakan strain spesifik tidak dapat di ekstrapolasi kepada strain yang lain.

b. Uji Klinik Fase III

Uji Klinik Fase III umumnya dilakukan untuk membuktikan efektivitas dan keamanan Probiotik dibandingkan dengan terapi standar untuk pengobatan suatu penyakit sehingga tidak dapat dikategorikan sebagai Suplemen Kesehatan.

c. Uji Klinik Fase IV

Uji Klinik Fase IV (*post-market surveillance*) di negara lain dapat menjadi salah satu data dukung pada kondisi tertentu. Kondisi tertentu yang

dimaksudkan dapat merujuk pada poin 4 dan 5 pada Bab III pedoman ini.

Pelaksanaan Uji Klinik sebagaimana disebutkan pada poin 2 dan 3 harus dilengkapi dengan Protokol Uji Klinik yang telah memperoleh persetujuan BPOM. Jika Uji Klinik telah dilaksanakan dengan protokol tanpa persetujuan BPOM, maka hasil Uji Klinik harus terpublikasi di jurnal *peer reviewed*.

5. Kajian mutu

Kajian mutu dilakukan untuk mengevaluasi mutu strain, mencakup:

a. Sumber perolehan

Berupa dokumen yang memberikan informasi asal perolehan (seperti diisolasi dari Air Susu Ibu (ASI), dan lain sebagainya) dan/atau informasi terkait produsen/pemegang lisensi strain.

b. Uji spesifikasi produk (*total viable count*)

Merupakan analisis jumlah Probiotik yang hidup pada produk sampai akhir masa simpan. Pembuktian harus menggunakan metode yang valid. Jumlah minimum yang didapatkan dari hasil analisis dapat dicantumkan dengan satuan *Colony Forming Unit* (CFU).

Penyimpanan dan proses transportasi harus dapat memastikan bahwa mikroorganisme tetap hidup pada jumlah yang dicantumkan pada penandaan. Tempat penyimpanan produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik harus memperhatikan suhu ruang penyimpanan sesuai hasil uji stabilitas dan dicantumkan pada penandaan.

Pelaku Usaha wajib menjamin produk Suplemen Kesehatan yang mengandung Probiotik yang didistribusikan masih memenuhi ketentuan selama proses distribusi. Rantai distribusi produk memperhatikan faktor-faktor kritis yang akan mempengaruhi *total viable count* mikroorganisme Probiotik.

c. Dokumen metode identifikasi mikroorganisme dan metode analisis kualitatif dan kuantitatif.

Dokumen yang dimaksudkan berupa dokumen yang menjelaskan metode untuk analisis kualitatif dan kuantitatif mikroorganisme seperti media yang digunakan untuk mengembangkan mikroorganisme, metode untuk konfirmasi spesies pada produk sesuai dengan yang didaftarkan, dan lain sebagainya.

- d. Cemaran mikroorganisme mengacu kepada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan mengenai persyaratan keamanan dan mutu Suplemen Kesehatan.
- e. Persyaratan lain sepanjang tidak bertentangan dengan persyaratan mutu Suplemen Kesehatan sebagaimana telah diatur dalam peraturan perundang-undangan.

II. Pengkajian kombinasi mengandung strain baru

Merupakan pengkajian yang dilakukan untuk produk yang mempunyai komposisi kombinasi dua atau lebih dan diantaranya terdapat strain baru. Data dukung pengkajian adalah sebagaimana dijelaskan pada bagian I, dan dilengkapi dengan data kompatibilitas antar mikroorganisme dalam bentuk kombinasinya minimal data uji *in vitro*.

C. TAHAPAN REGISTRASI DAN EVALUASI PRODUK

Tahapan lanjutan setelah dilakukan pengkajian dapat berupa rekomendasi dilakukan pelaksanaan Uji Klinik di Indonesia atau proses registrasi produk.

1. Pelaksanaan Uji Klinik

Untuk produk Suplemen Kesehatan yang mengandung strain Probiotik baru atau data Uji Klinik belum sesuai dengan ketentuan yang telah dijelaskan pada poin B.I.4 ataupun atas rekomendasi hasil pengkajian harus melakukan Uji Klinik maka Uji Klinik dilakukan di Indonesia melalui pendampingan BPOM, dengan tahapan sebagai berikut:

- a. Penyusunan Protokol Uji Klinik
- b. Pengajuan PPUK
- c. Evaluasi pengajuan PPUK
- d. Penerbitan PPUK
- e. Pelaksanaan Uji Klinik
- f. Inspeksi pelaksanaan Uji Klinik
- g. Evaluasi hasil Uji Klinik

2. Proses registrasi

- a. Pemenuhan dokumen registrasi sebagaimana tercantum dalam peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur tentang kriteria dan tata laksana registrasi Suplemen Kesehatan.
- b. Evaluasi klaim

Klaim produk Suplemen Kesehatan mengandung Probiotik harus memperhatikan:

- 1) Manfaat Probiotik bersifat spesifik sesuai strain masing-masing;
- 2) Manfaat strain Probiotik tidak dapat diekstrapolasi terhadap jenis strain lainnya;
- 3) Jumlah minimal Probiotik yang memberikan manfaat;
- 4) Lama pemakaian sesuai data dukung; dan
- 5) Target pengguna produk

c. Penandaan dan informasi

Penandaan Suplemen Kesehatan yang mengandung Probiotik harus mencantumkan informasi sesuai dengan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur tentang kriteria dan tata laksana registrasi Suplemen Kesehatan dan dilengkapi dengan:

- 1) Keterangan tentang genus, spesies dan strain harus sesuai dengan nomenklatur;
- 2) Jumlah strain Probiotik yang hidup dan jumlah tersebut stabil hingga akhir masa simpan yang dinyatakan dalam satuan *Colony Forming Unit* (CFU); dan
- 3) Aturan pakai sesuai dengan hasil Uji Klinik;

BAB III

ALGORITMA IDENTIFIKASI DATA DUKUNG KEAMANAN DAN KEMANFAATAN STRAIN PROBIOTIK

Sebagai panduan lebih lanjut dalam menyediakan data dukung sebagaimana dijelaskan pada Bab II maka dapat merujuk pada algoritma identifikasi data dukung keamanan dan kemanfaatan untuk strain Probiotik dibawah ini.

A. Strain Probiotik baru

Tabel 1. Algoritma Identifikasi Data Dukung Keamanan dan Kemanfaatan untuk Strain Probiotik Baru

| No | Ketersediaan Dokumen/ Data Dukung | Identifikasi Strain | Karakterisasi Fungsi | Uji Keamanan | | | Uji Klinik Kemanfaatan | | | Post Market Surveillance di Negara Lain | Data Mutu (terkait Viabilitas dan Stabilitas) |
|----|--|---------------------|----------------------|--------------|-------------|------------|----------------------------|--|---|---|---|
| | | | | Uji In Vitro | Uji In Vivo | Uji Fase I | Uji Manfaat di Negara Lain | Uji Fase II di IND atau di MY, TH, VIE | Uji Fase II di Indonesia (Populasi Indonesia) | | |
| 1 | a. Belum mempunyai dokumen GRAS b. Belum ada pengujian manfaat | √ | √ | √ | √ | √ | x | x | √ | x | √ |
| 2 | a. Mempunyai dokumen GRAS b. Studi manfaat membantu memelihara kesehatan pencernaan bukan di Indonesia, Malaysia, Thailand atau Vietnam | x | x | x | x | x | x | x | √ | x | √ |
| 3 | a. Mempunyai dokumen GRAS b. Studi manfaat tidak terkait membantu memelihara | x | x | x | x | x | x | x | √ | x | √ (ditambahkan: laporan) |

| No | Ketersediaan Dokumen/ Data Dukung | Identifikasi Strain | Karakterisasi Fungsi | Uji Keamanan | | | Uji Klinik Kemanfaatan | | | Post Market Surveillance di Negara Lain | Data Mutu (terkait Viabilitas dan Stabilitas) |
|----|--|---------------------|----------------------|--------------|-------------|------------|----------------------------|--|---|---|---|
| | | | | Uji In Vitro | Uji In Vivo | Uji Fase I | Uji Manfaat di Negara Lain | Uji Fase II di IND atau di MY, TH, VIE | Uji Fase II di Indonesia (Populasi Indonesia) | | |
| | kesehatan pencernaan dan tidak dilakukan di Indonesia, Malaysia, Thailand, atau Vietnam | | | | | | | | | | survival di saluran cerna) |
| 4 | a. Mempunyai dokumen GRAS b. Studi terkait manfaat memelihara kesehatan pencernaan di Indonesia, Malaysia, Thailand, atau Vietnam | x | x | x | x | x | x | x | x | x | √ |
| 5 | a. Mempunyai dokumen GRAS b. Produk dengan strain yang sama telah beredar di negara ASEAN (Malaysia, Thailand, Vietnam) | x | x | x | x | x | x | x | x | √ (selain itu ditambahkan data yang di submit ke regulator negara yang dimaksud termasuk hasil uji klinik fase II) | √ |
| 6 | a. Mempunyai dokumen GRAS b. Produk terdaftar sebagai pangan olahan di Indonesia | x | x | x | x | x | x | x | x | √ (Selain itu ditambahkan data yang di submit ke regulator) | √ |

| No | Ketersediaan Dokumen/ Data Dukung | Identifikasi Strain | Karakterisasi Fungsi | Uji Keamanan | | | Uji Klinik Kemanfaatan | | | Post Market Surveillance di Negara Lain | Data Mutu (terkait Viabilitas dan Stabilitas) |
|----|-----------------------------------|---------------------|----------------------|--------------|-------------|------------|----------------------------|--|---|---|---|
| | | | | Uji In Vitro | Uji In Vivo | Uji Fase I | Uji Manfaat di Negara Lain | Uji Fase II di IND atau di MY, TH, VIE | Uji Fase II di Indonesia (Populasi Indonesia) | | |
| | | | | | | | | | | negara yang dimaksud) | |

B. Kombinasi baru

Tabel 2. Algoritma Identifikasi Data Dukung Keamanan dan Kemanfaatan untuk Kombinasi Baru

| No | Komponen dalam Formula | Uji Klinik Kemanfaatan | | | Post Market Surveillance |
|----|---|---|--------------------------|---|--------------------------|
| | | Uji Fase II di IND, MY, TH, atau VIE | Uji Fase II di Indonesia | Uji Kompatibilitas (minimal <i>in vitro</i>) | |
| 1 | a. Masing-masing strain (dalam kombinasi) telah masuk ke dalam <i>positive list</i> mikroorganisme yang diizinkan digunakan dalam Suplemen Kesehatan b. Bahan aktif dan tambahan lain telah terdaftar dalam database ASROT Badan POM | x | x | √ | x |
| 2 | a. Terdapat strain baru dalam kombinasi strain b. Bahan aktif dan tambahan lain telah terdaftar dalam database ASROT Badan POM | *strain baru di evaluasi sesuai Tabel 1 | | √ | |

Plt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

LUCIA RIZKA ANDALUS