VALIDASI vs. VERIFIKASI

Dirangkum Oleh Mus Aida

Jelaskan Perbedaan Verifikasi dan Validasi dan Contohnya ?

Verifikasi dan validasi merupakan dua hal yang berbeda. Keduanya biasanya diperlukan dalam suatu pemeriksaan atau penelitian terhadap suatu obyek permasalahan. Verifikasi sendiri merupakan suatu konfirmasi melalui penyediaan bukti obyektif, bahwa persyaratan telah dipenuhi. Verifikasi ini sering digunakan dalam beberapa hal misalnya dalam pendaftaran. Saat akan mendaftar biasanya kita perlu menyediakan beberapa bukti obyektif seperti fotokopi KTP, akte kelahiran, dan sejenisnya. Setelah bukti terlengkapi maka berkas pendaftaran tersebut diverifikasi apakah sudah sesuai atau tidak. Selain verifikasi juga bisa dilakukan pada laboratorium yang akan melakukan penelitian. Verifikasi tersebut dilakukan pada metode baku untuk membuktikan apakah laboratorium tersebut mampu melakukan pengujian dengan metode dengan hasil yang valid. Verifikasi juga bisa ditujukan untuk melihat apakah laboratorium memiliki kompetensi personil.

Sedangkan validasi adalah konfirmasi melalui pengujian dan penyediaan obyektif bahwa persyaratan tertentu telah dipenuhi. Validasi pada laboratorium dilakukan untuk metode tidak baku, yaitu metode yang dikembangkan sendiri atau dimodifikasi oleh laboratorium. Validasi dilakukan untuk mengetahui apakah metode pengujian yang dilakukan sudah sesuai sehingga menghasilkan data yang valid. Validasi yang dilakukan pada sebuah laboratorium parameter yang diuji antara lain presisi, akurasi, batas kuantitasi, batas deteksi, seletivitas, ketahanan, dan lain-lain.

Verifikasi dan validasi sendiri merupakan istilah umum yang bisa diterapkan dalam berbagai kepentingan. Keduanya merupakan proses yang terdokumentasi sehingga harus tercatat dan disimpan mengikuti ketentuan yang telah ditetapkan.

Pengertian dan Jenis-jenis Validasi

**Pengertian Validasi**

Istilah Validasi pertama kali dicetuskan oleh Dr. Bernard T. Loftus, Direktur Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat pada akhir tahun 1970-an, sebagai bagian penting dari upaya untuk meningkatkan mutu produk industri farmasi. Hal ini dilatar belakangi adanya berbagai masalah mutu yang timbul pada saat itu yang mana masalah-masalah tersebut tidak terdeteksi dari pengujian rutin yang dilaksanakan oleh industri farmasi yang bersangkutan. Selanjutnya, Validasi juga diadopsi oleh negara-negara yang tergabung dalam *Pharmaceutical Inspection Co-operation/Scheme* (PIC/S), Uni Eropa (EU) dan *World Health Organization* (WHO). Bahkan, Validasi merupakan aspek kritis (*substantial aspect*) dalam penilaian kualitas industri farmasi yang bersangkutan.

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

Dari definisi-definisi tersebut tersebut di atas membawa pengertian, bahwa :

* Validasi adalah suatu tindakan pembuktian, artinya validasi merupakan suatu pekerjaan “dokumentasi”.
* Tata cara atau metode pembuktian tersebut harus dengan “cara yang sesuai”, artinya proses pembuktian tersebut ada tata cara atau metodenya, sesuai dengan prosedur yang tercantum dalam CPOB.
* “Obyek” pembuktian adalah tiap-tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan mutu (ruang lingkup).
* Sasaran/target dari pelaksanaan validasi ini adalah bahwa seluruh obyek pengujian tersebut akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara terus menerus (konsisten).

**Jenis-jenis Validasi**

1. Kualifikasi Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang, terdiri dari :

* *Design Qualification* (DQ)/Kualifikasi Disain (KD)
* *Installation Qualification* (IQ)/Kualifikasi Instalasi (KI)
* *Operational Qualification* (OQ)/Kualifikasi Operasional (KO)
* *Performance Qualification* (PQ)/Kualifikasi Kinerja (KK)

2. Validasi Metode Analisa

3. Validasi Proses Produksi,

4. Validasi Proses Pengemasan

5. Validasi Pembersihan (*Cleaning Validation*)

**Langkah-langkah Pelaksanaan Validasi**

Begitu luasnya cakupan validasi, terkadang membingungkan kalangan praktisi di industri farmasi untuk melaksanakan validasi. FDA dalam “*Guideline on General Principles of Process Validation*”, memberikan panduan langkah-langkah dalam pelaksanaan validasi, yang tertuang dalam “*validation life cycle*” berikut ini, yaitu :

1. Membentuk *Validation Comitee* (Komite Validasi), yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan validasi di industri farmasi yang bersangkutan.
2. Menyusun *Validation Master Plan* (Rencana Induk Validasi), yaitu dokumen yang menguraikan (secara garis besar) pedoman pelaksanaan validasi di industri farmasi yang bersangkutan.
3. Membuat Dokumen Validasi, yaitu protap (prosedur tetap), protokol serta laporan validasi.
4. Pelaksanaan validasi.
5. Melaksanakan Peninjauan Periodik, *Change Control* dan Validasi ulang (*revalidation*).

Validation Master Plan (VMP) merupakan dokumen yang menyajikan informasi mengenai program kerja/kegiatan validasi pada industri farmasi yang bersangkutan secara keseluruhan, termasuk jadwal pelaksanaannya.

Dokumen RIV memuat antara lain :

1. Kebijakan validasi.
2. Struktur organisasi kegiatan validasi (komite validasi).
3. Ringkasan fasilitas, sistem, peralatan, dan proses yang akan divalidasi.
4. Format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan validasi.
5. Pengendalian perubahan.
6. Acuan dokumen yang digunakan.

Manajemen Risiko Mutu

**Pendahuluan**
Salah satu ciri khusus industri farmasi adalah merupakan salah satu industri yang berisiko tinggi. Obat, sebagai produk yang dihasilkan oleh industri farmasi, baik dalam proses pembuatannya penggunaan maupun komponennya mengandung risiko pada tingkatan yang berbeda. Risiko terhadap mutu obat “hanyalah” salah satu komponen dari keseluruhan resiko. Prinsip utama dari Manajemen Risiko adalah bahwa mutu produk hendaklah dipertahankan selama siklus-hidup produk agar atribut penting bagi mutu produk tetap konsisten dengan yang digunakan dalam uji klinis.

Sekedar mengingatkan kembali, berikut persyaratan kualitas obat menurut Academy of Pharmaceutical Science, Amerika Serikat :

1. Mengandung kuantitas masing-masing bahan aktif sesuai dengan persyaratan pada etiket, yang masih dalam nilai batas sesuai dengan spesifikasinya.
2. Mengandung kuantitas bahan aktif yang sama, dalam setiap satuan takaran obat. Tidak boleh mengandung bahan lain, yang tidak dinyatakan secara jelas.
3. Sampai saat digunakan oleh penderita, tetap terjaga potensi, penampilan dan ketersediaan terapeutikanya untuk tujuan pengobatan.
4. Pada saat digunakan, melepaskan bahan aktif agar supaya tercapai secara penuh ketersediaan biologisnya.

Suatu pendekatan Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat lebih menjamin :

* mutu yang tinggi dari produk kepada pasien,
* membuat pengambilan keputusan lebih baik bila terjadi masalah mutu potensial selama pengembangan dan pembuatan,
* dapat memberi kemudahan dalam pengambilan keputusan dengan informasi yang lebih lengkap,
* dapat meningkatkan keyakinan Badan POM akan kemampuan perusahaan dalam menangani risiko potensial dan secara menguntungkan dapat memengaruhi tingkat dan rentang pengawasan Badan POM.

**Pengertian**
Secara umum, **RISIKO (*risk*)** diartikan sebagai kombinasi kemungkinan terjadinya kejadian yang membahayakan (*harm*) dan tingkat keparahan (*severity*) dari bahaya tersebut (ISO /EIC Guide 51). Sedangkan **Manajemen Risiko (*risk management*)** didefinisikan sebagai aplikasi sistematis terhadap kebijakan manajemen mutu, prosedur, serta penerapan sampai tugas penilaian, pengendalian, komunikasi dan peninjauan resiko. **Manajemen Risiko Mutu (*Quality Risk Management*)** diartikan sebagai proses sistematik untuk penilaian, pengendalian, komunikasi serta pengkajian risiko mutu obat selama siklus-hidup produk (product lifecycle).
Dua prinsip utama dalam Manajemen Risiko Mutu :

1. Evaluasi risiko terhadap mutu hendaklah berdasarkan pengetahuan ilmiah dan dikaitkan dengan perlindungan pasien sebagai tujuan akhir; dan
2. Tingkat usaha, formalitas, dan dokumentasi pengkajian risiko mutu hendaklah setara dengan tingkat risiko yang ditimbulkan

Tim untuk Manajemen Risiko :

* Merupakan tim interdisipliner yang khusus dibentuk untuk menangani Pengkajian Risiko
* Terdiri dari tenaga ahli dari berbagai bidang yang dapat memberikan kontribusi dalam pemecahan masalah
* Dipimpin oleh seorang penanggung jawab yang berkewajiban untuk menetapkan proses pengkajian, melibatkan sumber yang memadai dan mengkaji risiko mutu secara menyeluruh

**Proses Umum Manajemen Risiko Mutu**

Model untuk Manajemen Risiko Mutu diuraikan dalam diagram berikut :

Bagan pengambilan keputusan tidak ditunjukkan dalam diagram di atas karena keputusan dapat terjadi pada tahap manapun di dalam proses. Keputusan dapat kembali ke langkah sebelumnya dan mencari informasi lebih jauh, untuk menyesuaikan pengkajian model risiko atau bahkan mengakhiri proses manajemen risiko berdasarkan informasi yang menunjang suatu keputusan. Catatan: “tidak dapat diterima” dalam diagram alur tidak hanya mengacu pada persyaratan peraturan, perundang-undangan atau regulasi, tetapi juga terhadap kebutuhan untuk meninjau kembali proses penilaian risiko.

**Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu**

Manajemen Risiko Mutu mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasi, memberi kemudahan dan membuat pengambilan keputusan lebih baik secara ilmiah dalam hal risiko. Langkah yang mungkin digunakan untuk memulai dan merencanakan proses Manajemen Risiko Mutu mencakup hal berikut:

* Tetapkan masalah dan/atau risiko yang dipersoalkan, termasuk asumsi terkait yang mengidentifikasi potensi risiko.
* Kumpulkan latar belakang informasi dan/ atau data bahaya potensial, ancaman atau pengaruh pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko.
* Tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan.
* Tetapkan batas waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

**Penilaian Risiko**

Penilaian risiko terdiri dari identifikasi bahaya, dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan penetapan masalah atau risiko yang dipersoalkan yang diuraikan dengan baik . Ketika risiko yang dimaksud telah diuraikan dengan baik, perangkat manajemen mutu yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk mengarahkan pertanyaan tentang risiko akan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menguraikan secara jelas risiko untuk tujuan penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:
1. Apa yang mungkin menjadi salah?
2. Probabilitas akan terjadi kesalahan?
3. Apa konsekuensi yang mungkin terjadi (tingkat keparahan)?

**Pengendalian Risiko**

Pengendalian risiko mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan/ atau menerima risiko. Tujuan pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko sampai batas yang dapat diterima. Tingkat usaha yang digunakan untuk mengendalikan risiko hendaklah sebanding dengan signifikan risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.
Pengendalian risiko terfokus pada pertanyaan di bawah ini:
– Apakah risiko tersebut melebihi tingkat yang dapat diterima?
– Apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan risiko?
– Apa keseimbangan yang layak antara keuntungan, risiko dan sumber daya?
– Apakah muncul risiko baru sebagai hasil identifikasi risiko yang sedang dikendalikan?

**Kajian Risiko**

Ketika proses Manajemen Risiko Mutu telah dimulai, proses tersebut hendaklah dilanjutkan untuk digunakan dalam kejadian yang mungkin memberi dampak pada keputusan Manajemen Risiko Mutu awal, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar penyebab masalah dari investigasi penyimpangan, penarikan kembali produk jadi).
Frekuensi pengkajian hendaklah didasarkan pada tingkat risiko.
Pengkajian risiko dapat termasuk mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

**METODOLOGI MANAJEMEN RISIKO (MRM)**
Manajemen Risiko Mutu mendukung pendekatan secara ilmiah dan praktis dalam pengambilan keputusan. MRM menyediakan metode terdokumentasi, transparan, serta dapat diulang dalam menyelesaikan langkah proses Manajemen Risiko Mutu berdasarkan pengkajian pengetahuan terkini tentang penilaian probabilitas (probability, p), tingkat keparahan (severity, s)dan kadang-kadang kemampuan mendeteksi risiko (detection, d).

Industri farmasi dan Badan POM dapat menilai dan mengelola risiko dengan menggunakan perangkat manajemen risiko dan/ atau prosedur internal (misal, prosedur tetap).

Berikut ini adalah beberapa saja daftar perangkat tersebut:
– Metode dasar manajemen risiko (flowcharts, check sheets, dll.)
– Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
– Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
– Fault Tree Analysis (FTA)
– Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
– Hazard Operability Analysis (HAZOP)
– Preliminary Hazard Analysis (PHA)
– Penyaringan dan pemberian skala (pemeringkatan) risiko
– Perangkat statistik pendukung

Cara Melakukan Manajemen Risiko Mutu

**1. Lakukan Kajian Awal (identifikasi) masalah**

Basic Risk Management Facilitation Method (BRFM)

* Flowchart
* Check Sheets
* Process mapping
* Cause and Effect Diagrams (Ishikawa / fish bone / 6M)

*Diagram Ishikawa (Fish Bone Analysis)*

**2. Lakukan kajian terhadap “tingkat risiko”, menggunakan FMEA**

FMEA merupakan teknik evaluasi tingkat keandalan dari sebuah sistem untuk menentukan efek dari kegagalan dari sistem tersebut. Kegagalan digolongkan berdasarkan dampak yang diberikan terhadap kesuksesan suatu misi dari sebuah sistem.
Istilah-istilah yang digunakan dalam FMEA berbeda dengan yang digunakan dalam standar manajemen risiko, tetapi pengertiannya sama. Istilah-istilah tersebut adalah :

* Kesalahan (*failure*) adalah kegagalah proses atau produk
* Kegawatan (*severity*) adalah dampak yang timbul apabila suatu kesalahan (failure) terjadi
* Kejadian (*occurance*) adalah kemungkinan atau probabilitas atau frekuensi terjadinya kesalahan
* Deteksi (*detection*) adalah kemungkinan untuk mendeteksi suatu kesalahan akan terjadi atau sebelum dampak kesalahan tersebut terjadi
* Tingkat prioritas risiko (*Risk Priority Number-RPN*) adalah hasil perkalian dari masing-masing tingkat kegawatan kejadian dan deteksi.

Terdapat sepuluh langkah dalam penerapan FMEA, yaitu ;

*Langkah ke-1 : Peninjauan Proses*
Tim FMEA harus meninjau ulang peta proses bisnis atau bagan alir yang ada untuk di analisis. Ini perlu dilakukan untuk mendapatkan kesalahan paham terhadap proses tersebut. Dengan menggunakan peta atau bagan alir tersebut, seluruh anggota tim haruslah melakukan peninjauan lapangan (*process walk-through*) untuk meningkatkan pemahaman terhadap proses yang dianalisa. Bila peta proses atau bagan alir belum ada maka tim harus menyusun peta proses atau bagan alir tersebut sebelum memulai proses FMEA itu sendiri.
*Langkah ke-2 : Brainstorming berbagai bentuk kemungkinan kesalahan atau kegagalan proses*

Setelah melakukan peninjauan lapangan terhadap proses yang akan di analisis maka setiap anggota tim akan melakukan brainstorming terhadap kemungkinan kesalahan atau kegagalan yang dapat terjadi dalam proses tersebut. Proses brainstorming ini dapat berlangsung lebih dari satu kali untuk memperoleh satu daftar yang komperehensif terhadap segala kemungkinan kesalahan yang dapat terjadi. Hasil brainstorming ini kemudian dikelompokkan menjadi beberapa penyebab kesalahan seperti manusia, mesin/peralatan, material, metode kerja dan lingkungan kerja. Cara lain untuk mengelompokkan adalah menurut jenis kesalahan itu sendiri, misalnya kesalahan pada proses welding, kesalahan elektrik, kesalahan mekanis dan lain-lain. Pengelompokkan ini akan mempermudah proses analisis nantinya dan untuk mengetahui dampak satu kesalahan yang mungkin menimbulkan kesalahan yang lain.
*Langkah ke-3 ; membuat daftar dampak tiap-tiap kesalahan*

Setelah diketahui semua daftar kesalahan yang mungkin terjadi maka dimulai menyusun dampak dari masing-masing kesalahan tersebut. Untuk setiap kesalahan, dampak yang terjadi bisa hanya satu, tetapi mungkin juga bisa lebih dari satu. Bila lebih dari satu maka semuanya harus ditampilkan. Proses ini harus dilaksanakan dengan cermat dan teliti, karena apa yang terlewat dari proses ini tidak akan mendapatkan perhatian untuk ditangani.

Kriteria dampak, kemungkinan dan deteksi ini harus ditetapkan terlebih dahulu. Kriteria mula-mula secara kualitatif dan kemudian dibuat secara kuantitatif. Apabila bias langsung dibuat secara kuantitatif akan lebih baik. Skala kriteria untuk ketiga jenis penilaian ini juga harus sama, misalnya terbagi dalam skala 5 atau skala 10. Nilai 1 terendah dam nilai 5 atau 10 tertinggi. Penilaian peringkat dari ketiga variabel yang dinilai dilakukan secara konsensus dan disepakati oleh seluruh anggota tim.

*Langkah ke-4 : menilai tingkat dampak (severity) kesalahan*

Penilaian terhadap tingkat dampak adalah perkiraan besarnya dampak negatif yang diakibatkan apabila kesalahan terjadi. Bila pernah terjadi maka penilaian akan lebih mudah, tetapi bila belum pernah maka penilaian dilakukan berdasarkan perkiraan.

*Saverity Level*

*Langkah ke-5 : menilai tingkat kemungkinan terjadinya (occurance) kesalahan*

Sama dengan langkah keempat, bila tersedia cukup data maka dapat dihitung probabilitas atau frekuensi kemungkinan terjadinya kesalahan tersebut. Bila tidak tersedia maka harus digunakan estimasi yang didasarkan pada pendapat ahli (*expert judgement*) atau metode lainnya.

*Occurrence Level*

*Langkah ke-6 : menilai tingkat kemungkinan deteksi dari tiap kesalahan atau dampaknya*

Penilaian yang diberikan menunjukkan seberapa jauh kita dapat mendeteksi kemungkinan terjadinya kesalahan atau timbulnya dampak dari suatu kesalahan. Hal ini dapat diukur dengan seberapa jauh pengendalian atau indikator terhadap hal tersebut tersedia. Bila tidak ada makan nilainya rendah, tetapi bila indicator sehingga kecil kemungkinan tidak terdeteksi maka nilainya tinggi.

*Detection Level*

*Langkah ke-7 : hitung tingkat prioritas risiko (RPN) dari masing-masing kesalahan dan dampaknya*

Nilai prioritas risiko (RPN) merupakan perkalian dari :

**RPN = (NILAI DAMPAK) X (NILAI KEMUNGKINAN) X (NILAI DETEKSI)**

Total nilai RPN ini dihitung untuk tiap-tiap kesalahan yang mungkin terjadi. Bila proses tersebut terdiri dari kelompok-kelompok tertentu maka jumlah keseluruhan RPN pada kelompok tersebut dapat menunjukkan bahwa betapa gawatnya kelompok proses tersebut bila suatu kesalahan terjadi. Jadi terdapat tingkat prioritas tertinggi untuk jenis kesalahan dan jenis kelompok proses.

*Langkah ke-8 : urutkan prioritas kesalahan yang memerlukan penanganan lanjut*

Setelah dilakukan perhitungan RPN untuk masing-masing potensi kesalahan maka dapat disusun prioritas berdasarkan nilai RPN tersebut. Apabila digunakan skala 10 untuk masing-masing variable maka nilai tertinggi RPN adalah = 10 x 10 x 10 = 1000. Bila digunakan skala 5, maka nilai tertinggi adalah = 5 x 5 x 5 =125. Terhadap nilai RPN tersebut dapatdibuat klasifikasi tinggi, sedang dan rendah atau ditentukan secara umum bahwa untuk nilai RPN di atas 250 (*cut-off points*) harus dilakukan penanganan untuk memperkecil kemungkinan terjadinya kesalahan dan dampaknya serta pengendalian deteksinya. Penentuan klasifikasi atau nilai batas penanganan ditentukan oleh kepala tim atau oleh manajemen sesuai dengan jenis proses yang dianalisis.

*Langkah ke-9 : lakukan tindak mitigasi terhadap kesalahan tersebut*

Idealnya semua kesalahan yang menimbulkan dampak tinggi harus dihilangkan sepenuhnya. Penanganan dilakukan secara serentak untuk ketiga aspek, yaitu meningkatkan kemampuan untuk mendeteksi kesalahan, mengurangi dampak kesalahan bila terjadi.

*Langkah ke-10 : hitung ulang RPN yang tersisa untuk mengetahui hasil dari tindak lindung yang dilakukan.*

Segera setelah tindak lindung risiko dilaksanakan, harus dilakukan pengukuran ulang atau perkiraan nilai deteksi, nilai dampak dan nilai kemungkinan timbulnya kesalahan. Setelah itu dilakukan perhitungan nilai tingkat prioritas risiko kesalahan tadi. Hasil tindak lindung tadi harus menghasilkan penurunan nilai RPN yang cukup signifikan ke tingkat yang cukup aman. Bila belum tercapai maka tetap perlu dilakukan tindak lindung lebih lanjut.

*Bagan FMEA*

Berikut sebuah contoh bagaimana membuat ‘Kajian Risiko” sebuah produk. Silahkan download link berikut :

[Contoh kajian Risiko](https://priyambodo1971.files.wordpress.com/2014/03/contoh-kajian-risiko.doc)

*Contoh “Jadwal Validasi” dalam VMP*