



KEMENTERIAN  
KESEHATAN  
REPUBLIK  
INDONESIA

# BUNGA RAMPAI UJI KLINIK



LEMBAGA PENERBIT  
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN  
2019

**BUNGA RAMPAI**  
**UJI KLINIK**



**BUNGA RAMPAI**

# **UJI KLINIK**

**Penulis**

Julianty Pradono  
Ondri Dwi Sampurno  
Frans X. Suharyanto Halim  
Lucie Widowati  
Nelis Imaningsih  
Sarwo Handayani  
Ani Isnawati  
Delima  
CS Whinie Lestari  
Indri Rooslamiaati  
M. Karyana  
Raharni  
Rita Marleta Dewi  
Vivi Lisdawati  
Vivi Setyawati

**Editor**

EmilianaTjitra



Bunga Rampai Uji Klinik

@2019 oleh Julianti Pradono, dkk.

Hak Cipta yang dilindungi Undang-undang ada pada penulis

Hak Penerbitan yang dilindungi Undang-undang ada pada Lembaga Penerbit

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB)

Dilarang mengutip dan memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin  
tertulis dari Penerbit

Diterbitkan oleh Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB)

Anggota IKAPI No. 468/DKI/XI/2013

Jalan Percetakan Negara No. 29, Jakarta 10560

Telp. (021) 4261088, ext. 222, 223. Faks. (021) 4243933

Email :lpblitbangkes@gmail.com; website : [www.litbang.depkes.go.id](http://www.litbang.depkes.go.id)

Didistribusikan oleh

Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB)

Katalog Dalam Terbitan

Q 179.9

Jul Julianty Pradono

b Bunga Rampai Uji Klinik/ Julianty Pradono, et.al. Emiliana Tjitra (Ed.).

Jakarta : Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019.

xii, 188p. : ilus.; 21 cm.

ISBN 978-602-373-164-0

1. JUDUL

I. RESEARCH

# DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	v
PRAKATA	ix
KATA PENGANTAR	xi
BAB 1 PROLOG	1
BAB 2 KONSEP DASAR UJI KLINIK	7
2.1. Produk Uji	7
2.2. Uji Praklinik	9
2.3. Uji Klinik	10
2.3.1. Uji Klinik Obat	11
2.3.2. Uji Klinik Fitofarmaka.	14
2.3.3. Uji Klinik Vaksin.	16
2.3.4. Uji Klinik Alat Kesehatan	17
2.4. Sainifikasi Jamu	20
2.5. Monitoring dan Evaluasi	21
2.6. Regulasi Terkait Uji Klinik	22
2.6.1. Peraturan perundang-undangan	22
2.6.2. Regulator	23
2.6.3. Sanksi	25
BAB 3 PERAN DAN PELAKSANA UJI KLINIK	29
3.1. Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) dan Special Access Scheme(SAS)	30
3.2. Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK)	31
3.3. Tim Penelaah Material Transfer Agreement (MTA)	32
3.4. Registri Penelitian Klinik (RPK)	33
3.5. Tim Koordinasi Pemberian Ijin Peneliti Asing (TKPIPA)	34
3.6. Sponsor	35
3.6.1. Menjamin mutu dan melakukan pengawasan mutu	35
3.6.2. Menunjuk personil medik	36
3.6.3. Memilih disain Uji Klinik	36
3.6.4. Mengawasi pelaksanaan Uji Klinik	36
3.6.5. Memilih Peneliti	38
3.6.6. Membagi tanggung jawab	39
3.6.7. Memberi kompensasi kepada subjek dan Peneliti	39

3.6.8. Membuat perjanjian keuangan	40
3.6.9. Memberitahukan kepada Regulator yang berwenang	40
3.6.10. Melakukan konfirmasi kajian oleh KE	40
3.6.11. Memberikan Informasi tentang produk uji	41
3.6.12. Membuat, mengemas, mengkode dan melabel produk uji	41
3.6.13. Memasok dan melakukan penanganan produk uji	42
3.6.14. Memberikan akses terhadap dokumen	43
3.6.15. Memberi informasi keamanan	43
3.6.16. Melaporkan efek samping obat	44
3.6.17. Melakukan monitoring	44
3.6.18. Melaksanakan audit	44
3.6.19. Melakukan tindakan cepat terhadap ketidakpatuhan	45
3.6.20. Memberi informasi penghentian dini atau penangguhan Uji Klinik	45
3.6.21. Membuat laporan Uji Klinik	46
3.6.22. Mengawasi Uji Klinik multisenter	46
3.6.23. Melakukan amandemen protokol	46
3.7. Monitor	47
3.7.1. Kualifikasi monitor	47
3.7.2. Tanggung jawab monitor	47
3.8. Organisasi Riset Kontrak/ORK (Contract Research Organization/CRO)	50
3.9. Data Safety Monitoring Board/DSMB	51
3.10. Peneliti	54
3.10.1. Kualifikasi peneliti	54
3.10.2. Tugas dan tanggung jawab peneliti	54
<b>BAB 4 PROSEDUR UJI KLINIK UNTUK PENCEGAHAN DAN PENGOBATAN</b>	<b>65</b>
4.1. Pendahuluan	65
4.2. Sistematika Protokol Uji Klinik	65
4.2.1. Sinopsis	66
4.2.2. Latar belakang	66
4.2.3. Hipotesis	67
4.2.4. Tujuan Uji Klinik	67

4.2.5. Metode	68
4.2.6. Pertimbangan Etik	86
4.2.7. Persetujuan pelaksanaan Uji Klinik	88
4.2.8. Registri penelitian klinik	89
4.2.9. Pembiayaan dan asuransi	89
4.2.10. Kepemilikan data dan spesimen	89
4.2.11. Kebijakan publikasi	90
4.2.12. Daftar rujukan	92
4.2.13. Lampiran	93
4.3. Penutup	93
<b>BAB 5 DOKUMEN ESENSIAL UJI KLINIK</b>	<b>129</b>
5.1. Brosur Penelitian (BP)	130
5.1.1 Brosur Penelitian Uji Klinik Obat , Fitofarmaka dan Vaksin	132
5.1.2. Brosur Penelitian pada Uji Klinik Alat Kesehatan (Alkes)	137
5.2. Dokumen Esensial Sebelum Fase Uji Klinik	139
5.3. Dokumen Esensial Selama Pelaksanaan Fase Uji Klinik	143
5.4. Dokumen Esensial Setelah Uji Klinik Selesai atau Diberhentikan	146
<b>BAB 6 TATA PENULISAN PELAPORAN UJI KLINIK</b>	<b>153</b>
6.1. Sistematika Penulisan Laporan	157
6.2. Tata Letak Penyusunan Laporan	166
6.2.1. Pengetikan	166
6.2.2. Pagineasi	167
6.2.3. Kutipan	167
<b>BAB 7 EPILOG</b>	<b>177</b>



# PRAKATA

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes) sebagai bagian dari Kementerian Kesehatan mendapat amanah sebagai lokomotif pembangunan kesehatan. Produk yang dihasilkan diantaranya merupakan buku ilmiah yang mendukung pelaksanaan kegiatan penelitian kesehatan. Dalam hal ini, ditulis dalam “Bunga Rampai Uji Klinik”.

Bunga Rampai Uji Klinik menjabarkan mengenai Uji Klinik dan cara penyusunan protokol Uji Klinik, tugas dan kewajiban dari masing-masing pihak terkait Uji Klinik, dokumen yang diperlukan, dan cara penulisan pelaporan Uji Klinik. Buku ini disusun agar konsisten dan seragam dalam melakukan Uji Klinik baik mengacu pada pedoman *Good Clinical Practice*, dan ISO 14155 yang telah disesuaikan dengan kebutuhan Badan Litbangkes.

Semoga Bunga Rampai Uji Klinik ini dapat bermanfaat bagi peneliti yang melaksanakan Uji Klinik dalam upaya menjamin dan meningkatkan kualitas Uji Klinik yang dilakukan.

Jakarta, Januari 2019

Penulis



# KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan hidayahnya, maka buku “Bunga Rampai Uji Klinik” yang disusun oleh Komisi Ilmiah masa bakti 2017-2018 dapat diselesaikan dengan baik.

Berbagai penelitian dan pengembangan, serta inovasi teknologi yang terkait dengan produk intervensi kesehatan pada manusia membutuhkan panduan teknis untuk jaminan mutu. Oleh sebab itu buku “Bunga Rampai Uji Klinik” dibuat untuk memfasilitasi peneliti, khususnya peneliti Badan Litbangkes.

Buku ini merupakan buku pertama Uji Klinik yang diterbitkan. Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai panduan dan pengetahuan untuk Uji Klinik dalam menyusun protokol, pelaksanaan, monitoring dan evaluasi serta pelaporan Uji Klinik yang baik. Buku Bunga Rampai Uji Klinik ini dapat juga digunakan sebagai bahan, melakukan pembinaan, penilaian, dan pengembangan Uji Klinik Badan Litbangkes

Kami menyadari buku perdana ini masih memerlukan saran dan kritik yang konstruktif untuk kesempurnaannya.

Semoga Bunga Rampai Uji Klinik ini bermanfaat bagi peneliti di lembaga atau unit penelitian klinik dan khususnya peneliti di Badan Litbangkes

Terimakasih

Jakarta, Januari 2019

Kepala Badan Penelitian dan  
Pengembangan Kesehatan



**dr. Siswanto, MHP., DTM.**



# BAB 1

## PROLOG

Berbagai jenis penelitian telah dilakukan di Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes), yaitu penelitian dasar, penelitian terapan dan penelitian pengembangan teknologi. Ilmu pengetahuan dan teknologi, serta inovasi di bidang penelitian kesehatan berkembang sangat pesat untuk menghasilkan produk yang dapat meningkatkan kesehatan masyarakat. Penelitian yang menggunakan manusia sebagai subjek penelitian wajib mengikuti kaidah ilmiah, etika dan aturan yang berlaku. Selain itu sebagian besar penelitian dilakukan untuk memenuhi kebutuhan pasar. Produk hasil penelitian kesehatan yang berupa intervensi pada manusia harus melalui tahapan Uji Klinik sebagai pembuktian ilmiah dan keamanan produk, sebelum dapat digunakan secara luas di masyarakat.<sup>1</sup> Uji Klinik yang terselenggara dengan baik akan menghasilkan data yang sah, dapat dipercaya, dan kredibel untuk dapat digunakan sebagai bukti dasar manfaat dan keamanan untuk pengembangan kebijakan program kesehatan, sebagai upaya meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

Jumlah Uji Klinik yang dilakukan oleh Badan Litbangkes sampai saat ini masih terbatas dan umumnya merupakan penelitian kerjasama. Kebutuhan untuk menjaga kualitas dan meningkatkan jumlah Uji Klinik secara mandiri dan sesuai dengan kebutuhan Kementerian Kesehatan diperlukan “Panduan Pelaksanaan Uji Klinik” yang terstruktur. Buku ini dibuat agar Uji Klinik yang dilakukan dapat memenuhi kaidah penelitian klinik baku sehingga dapat menghasilkan data yang valid dan terpercaya serta dapat melindungi kerahasiaan subjek uji.<sup>2</sup>

Komisi Ilmiah Badan Litbangkes pada tahun 2012 telah menerbitkan “Panduan Penyusunan Protokol Penelitian Uji Klinik”, yang melampirkan format pengusulan protokol berdasarkan *Good Clinical Practice* (GCP) dengan mencantumkan penjelasan secara singkat.

Tuntutan untuk dapat melaksanakan Uji Klinik sesuai kebutuhan di Badan Litbangkes menyebabkan disusun Bunga Rampai Uji Klinik dengan uraian dan penjelasan yang rinci terhadap masing-masing komponen terkait..

Tujuan Bunga Rampai Uji Klinik bagi peneliti adalah memberi pemahaman mengenai Uji Klinik, panduan penyusunan protokol dan penyusunan pelaporan Uji Klinik, serta sebagai bahan pembinaan, penilaian dan pengembangan Uji Klinik.

Bunga Rampai Uji Klinik ini mengacu pada: i) Pedoman baku *Good Clinical Practice (GCP) WHO* tahun 1995;<sup>3</sup> ii) *Guideline for Good Clinical Practice pada International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirement for Registration of Pharmaceutical for Human Use* tahun 2010; <sup>4</sup> iii) Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) tahun 2015;<sup>5</sup> dan iv) Pedoman Uji Klinik untuk Alat Kesehatan berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 63 tahun 2017 tentang cara Uji Klinik alat kesehatan yang baik.<sup>6,7</sup> Pada bagian penyusunan protokol, format protokol yang ditampilkan merujuk pada Pedoman GCP dari WHO tahun 1995 yaitu meliputi: tahap rancangan, pelaksanaan, perekaman/koleksi data dan pelaporan Uji Klinik yang melibatkan partisipasi subjek manusia.<sup>8</sup> Pada bagian pelaporan, format pelaporan merujuk pada “Manajemen Penelitian Kuantitatif” yang dikeluarkan oleh Badan Litbangkes, yang telah dilengkapi dengan *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*, dan peraturan kepala BPOM nomor 21 tahun 2015 tentang tata laksana persetujuan Uji Klinik.

Manfaat buku ini adalah peneliti dapat mengerti dan melaksanakan Uji Klinik yang dapat memenuhi standar baku yang berlaku, dan tersedianya data Uji Klinik yang terjamin mutunya di Badan Litbangkes untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

Penyusunan Bunga Rampai Uji Klinik diprakarsai oleh Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI (dr. Siswanto). Dilaksanakan oleh tim Komisi Ilmiah tahun 2017-2018 dan peneliti yang mempunyai pengalaman melakukan Uji Klinik. Pertemuan tim diawali dengan curah pendapat untuk penentuan isi buku panduan yang akan ditulis dan acuan yang

akan digunakannya. Setelah topik bahasan disepakati oleh tim dan mendapatkan persetujuan Kepala Badan Litbangkes, dibuat kelompok untuk menyusun masing-masing topik tersebut. Setelah selesai penyusunan *draft* panduan diadakan pertemuan dengan para pakar yaitu pakar obat tradisional dan farmakologi klinik, serta perwakilan dari regulasi obat BPOM, Farmalkes, *Material Transfer Agreement* (MTA), dan peneliti. Perbaikan *draft* panduan dilakukan dengan mempertimbangkan masukan dari para pakar dan undangan. Sasaran pengguna terutama peneliti kesehatan Badan Litbangkes.

Ruang lingkup topik bahasan Uji Klinik luas yang masing-masing disajikan dalam GCP, CUKB, dan ISO 14155 secara terpisah. Dalam buku Bunga Rampai Uji Klinik, secara runut dijabarkan konsep dasar Uji Klinik, dilanjutkan dengan peran dan pelaksana Uji Klinik, prosedur Uji Klinik untuk pencegahan dan pengobatan, dokumen esensial Uji Klinik, dan tata penulisan pelaporan Uji Klinik. Pada Bunga Rampai Uji Klinik dijelaskan secara umum tentang uji klinik obat, uji klinik vaksin, uji fitofarmaka, dan uji alat kesehatan. Panduan secara rinci uji tersebut akan disusun dalam suplemen tersendiri.

Konsep dasar Uji Klinik menerangkan, tahapan produk Uji Klinik obat untuk pencegahan atau pengobatan yang harus memiliki data keamanan awal dan persyaratan mutu yang dihasilkan, dari uji toksisitas dan uji aktivitas praklinik pada hewan coba. Uji Klinik yang mengikutsertakan subjek manusia terdiri dari 4 fase . Uji Klinik obat fase 1 sampai dengan fase 3 dilakukan sebelum obat digunakan secara luas dan masih dalam tahap penelitian. Akhir rangkaian Uji Klinik fase tersebut dihasilkan data keamanan dan dosis optimal pada manusia. Uji Klinik obat fase 4 merupakan kegiatan monitoring yang dilakukan setelah mendapat ijin penggunaan secara luas di masyarakat untuk memonitor keamanan obat dan mendapatkan data keamanan yang tidak ditemukan pada Uji Klinik terbatas fase sebelumnya. Pada topik bahasan Konsep Dasar, selain fungsi monitoring evaluasi, juga dijelaskan regulasi terkait Uji Klinik.<sup>9</sup> Produk uji yang akan dipasarkan, harus memenuhi persyaratan sesuai regulasi di Indonesia. Sesuai produk uji, terdapat beberapa perbedaan antara fase Uji Klinik obat, Uji Klinik fitofarmaka, Uji Klinik vaksin, Uji Klinik alat kesehatan, dan

saintifikasi jamu.<sup>10</sup> Demikian pula berdasarkan kategori produk uji, terdapat perbedaan kelas dalam Uji Klinik alat kesehatan.

Dalam topik bahasan Peran dan Pelaksana Uji Klinik ditegaskan bahwa setiap Uji Klinik harus dilakukan berdasarkan perjanjian atau kontrak dalam bentuk tertulis. Beberapa organisasi yang berperan dalam pelaksana Uji Klinik, adalah regulator, sponsor, dan institusi penelitian termasuk peneliti sebagai pelaksana. Setiap organisasi pelaksana mempunyai tugas dan wewenang. Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan tim penelaah MTA perlu dilibatkan apabila ada kerjasama dengan luar negeri. Organisasi pelaksana Uji Klinik yang lain adalah pemberi ijin peneliti asing, sponsor, monitor, organisasi riset kontrak, komisi independen monitoring data/KIMB, dan peneliti. Selain itu pada setiap penelitian klinik yang dilakukan di Indonesia, wajib diregistri yang merupakan bentuk pengawasan dari pemerintah dalam hal ini Kementerian Kesehatan.

Protokol Uji Klinik berisi prosedur Uji Klinik untuk pencegahan dan pengobatan yang dijabarkan secara rinci dan wajib diikuti oleh peneliti dalam melaksanakan Uji Klinik. Protokol tersebut harus mendapatkan persetujuan dari sponsor, komisi etik penelitian kesehatan (KEPK), dan institusi yang berwenang mengeluarkan ijin Uji Klinik. Sistematika protokol Uji Klinik terdiri dari latar belakang, hipotesis, tujuan, metode, pertimbangan etik, persetujuan pelaksanaan Uji Klinik, registri penelitian klinik, pembiayaan dan asuransi, kepemilikan data dan spesimen, kebijakan publikasi, daftar rujukan, dan lampiran.

Dokumen esensial Uji Klinik merupakan dokumen yang dapat dijadikan bahan evaluasi terhadap pelaksanaan Uji Klinik dan mutu data yang dihasilkan. Dokumen ini menunjukkan kepatuhan peneliti, sponsor dan monitor terhadap standar Panduan Pelaksanaan Uji Klinik. Dokumen esensial Uji Klinik termasuk brosur penelitian, daftar dokumen esensial meliputi sebelum fase Uji Klinik dimulai, selama pelaksanaan Uji Klinik dan setelah Uji Klinik selesai atau dihentikan. Juga dijabarkan siapa yang berwenang menyimpan dokumen esensial tersebut, tempat penyimpanan, dan jangka waktu minimal pengarsipan yang dibutuhkan.

Tata cara penulisan pelaporan Uji Klinik dimulai dari proses

penelitian, memberikan informasi kegiatan yang telah dilaksanakan serta hasil yang telah dicapai. Laporan penelitian Uji Klinik bersifat rahasia, sampai hasil penelitian sudah dipublikasikan. Dalam pelaporan meliputi perencanaan, pelaksanaan, pengelolaan, penulisan laporan, pemanfaatan dan publikasi hasil penelitian, serta evaluasi terhadap keseluruhan kegiatan yang telah dilaksanakan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor Hk.00.05.1. 23.3516 tentang Izin Edar Produk Obat, Obat Tradisional, Kosmetik, Suplemen Makanan dan Makanan Yang Bersumber, Mengandung, Dari Bahan Tertentu dan atau Mengandung Alkohol
2. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results. 2015.
3. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline For Good Clinical Practice E6(R1). 1996.
5. Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik. Edisi III. Jakarta. 2016.
6. Consolidated Standards of Reporting Trials 2010 guideline. <http://www.consort-statement.org/consort-2010>.
7. Kementerian Kesehatan. Republik Indonesia .Permenkes 63 tahun 2017 tentang cara uji klinik alat kesehatan yang baik.
8. Pradono J, Hapsari D, Supardi S, Budiarto W. Panduan Manajemen Penelitian Kuantitatif. 2018. Lembaga Penerbit Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI.
9. Curtis L. Meinert. Clinical Trials Handbook, 2013. John Wiley & Sons, Inc.

10. Badan Pemeriksa Obat dan Makanan Republik Indonesia.  
Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia, Februari 2014

# **BAB 2**

## **KONSEP DASAR UJI KLINIK**

**Frans X. Suharyanto Halim, Ondri Dwi Sampurno, Lucie  
Widowati, Vivi Setiawaty**

Uji Klinik adalah salah satu jenis penelitian eksperimen, terencana yang mengikut sertakan subjek manusia dimana peneliti memberikan perlakuan atau intervensi pada subjek penelitian. Kemudian efek dari penelitian tersebut diukur dan di analisis. Pada dasarnya Uji Klinik memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu intervensi. Intervensi dapat berupa obat, vaksin, obat tradisional, alat kesehatan dan lainnya yang dinamakan sebagai produk uji.

Informasi yang dihasilkan dari Uji Klinik sangat diperlukan, mengingat dalam pengobatan, para klinisi perlu informasi yang valid dan kredibel untuk dasar pemilihan secara objektif terhadap tindakan yang diberikan. Sementara informasi yang datang dari manufaktur umumnya lebih banyak bersifat sepihak, karena mempertimbangkan segi pemasaran dan bisnis.

Konsep dasar Uji Klinik merupakan landasan umum yang perlu diketahui bila akan melakukan Uji Klinik terutama mengenai Uji Klinik obat, fitofarmaka, vaksin dan alat kesehatan. Tujuan bab ini memberikan gambaran tahapan Uji Klinik untuk obat, fitofarmaka, vaksin, dan alat kesehatan. Disamping itu juga memberikan informasi mengenai saintifikasi jamu, lingkup produk uji, monitoring dan evaluasi serta regulasi yang terkait dengan pelaksanaan Uji Klinik.

### **2.1. Produk Uji**

Produk uji adalah suatu bahan atau alat yang akan diuji sesuai kaidah ilmiah, etik dan regulasi yang berlaku untuk pembuktian keamanan dan manfaat sehingga dapat digunakan

pada manusia. Jenis produk uji dapat berupa.<sup>1</sup>

1. Obat adalah obat jadi, termasuk produk biologi, merupakan bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologis atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan Uji Klinik. Bahan baku dan produk jadinya telah distandarisasi.
3. 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.
4. Vaksin adalah sediaan biologis yang dapat meningkatkan kekebalan terhadap penyakit tertentu. Vaksin biasanya mengandung agen yang menyerupai mikro organisme penyebab penyakit, dan sering dibuat dari bentuk mikroba yang lemah atau terbunuh, racunnya atau salah satu protein permukaannya.<sup>2</sup>
5. Pangan olahan adalah makanan atau minuman hasil proses dengan cara atau metode tertentu dengan atau tanpa bahan tambahan
6. Kosmetik adalah bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada bagian luar tubuh manusia (epidermis, rambut, kuku, bibir dan organ genital bagian luar) atau gigi dan membran mukosa mulut terutama untuk membersihkan, mewangikan, mengubah penampilan, dan/atau memperbaiki bau badan atau melindungi atau memelihara tubuh pada kondisi baik.
7. Alat Kesehatan adalah instrumen, aparatus, mesin dan/atau implan yang tidak mengandung obat yang digunakan untuk

mencegah, mendiagnosis, menyembuhkan dan meringankan penyakit, merawat orang sakit, memulihkan kesehatan pada manusia dan/atau membentuk struktur dan memperbaiki fungsi tubuh.<sup>3</sup>

8. Metode adalah cara yang digunakan untuk pencegahan (teknik cuci tangan sesuai SOP, reflexi) dan pengobatan (contoh: radioterapi, elektromagnetik, teknik pembedahan).

Produk uji yang akan dilakukan pada Uji Klinik harus memiliki data keamanan awal dan persyaratan mutu sesuai dengan tahapan Uji Kliniknya. Jika diperlukan pemasukan produk uji ke wilayah Indonesia, harus mendapat persetujuan Kepala BPOM untuk produk obat dan makanan, atau Dirjen Kefarmasian dan Alat Kesehatan (Farmalkes) untuk alat kesehatan. Pengajuan pemasukan produk uji dilakukan secara tertulis bersamaan dengan pengajuan pelaksanaan Uji Klinik.

## **2.2. Uji Praktlinik**

Sebelum melakukan Uji Klinik perlu dipahami adanya Uji Praktlinik serta produk uji yang merupakan bahan atau alat yang akan diuji. Berdasarkan kesepakatan yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) bahwa suatu bahan/zat yang akan digunakan untuk tujuan pencegahan dan pengobatan harus melalui tahapan Uji Praktlinik pada hewan coba. Uji Praktlinik merupakan penelitian laboratorium untuk mempersiapkan penelitian selanjutnya yaitu Uji Klinik yang mengikutsertakan manusia sebagai subjek penelitian.<sup>4</sup>

Uji Praktlinik adalah suatu uji yang dilakukan dengan tujuan mengumpulkan informasi toksikologi dan farmakologi untuk mengetahui keamanan dan khasiat suatu produk uji secara ilmiah yang dilakukan melalui uji toksisitas dan uji aktivitas.<sup>4</sup> Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi tingkat ketoksikan suatu zat/bahan yang akan digunakan sebagai obat. Secara umum uji toksisitas obat dibagi dalam 2 bagian yaitu uji toksisitas *in-vitro* dan uji toksisitas *in-vivo*. Berdasarkan lama waktu terjadinya efek

toksik maka uji toksisitas umum dibagi atas tiga bagian yakni uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronik dan uji toksisitas kronik. Kemudian ada uji toksisitas khusus yang meliputi: uji teratogenik, uji karsinogenik dan uji mutagenik.<sup>4</sup> Hasil yang diperoleh dari pelaksanaan uji toksisitas dapat memberikan informasi tentang tingkat keamanan suatu zat/bahan pada hewan coba atau bahan biologi lainnya sebelum zat/bahan tersebut digunakan di klinik. Sedangkan uji aktivitas (khasiat) obat adalah suatu uji untuk menentukan kebenaran khasiat suatu bahan uji yang dibuktikan secara ilmiah dengan menggunakan metodologi dan parameter yang ditentukan berdasarkan tujuan penggunaan bahan uji yang akan dipakai di klinik.<sup>4</sup>

Obat/vaksin yang dibuktikan aman melalui eksperimen *in-vitro* atau *in-vivo* pada hewan coba tidak menjamin keamanannya akan sama terlihat pada manusia. Pengujian pada manusia akan memastikan efek yang sama seperti pada hasil *in-vitro* atau *in-vivo* pada hewan coba.<sup>5</sup>

### **2.3. Uji Klinik**

Uji Klinik 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 efektivitas produk yang diteliti.<sup>1</sup> Menggunakan manusia sehat atau sakit dalam eksperimen dibenarkan dalam ilmu kedokteran karena akan bermanfaat bagi masyarakat banyak untuk memahami efek obat tersebut sehingga dapat digunakan pada masyarakat luas dengan lebih yakin tentang efektivitas dan keamanannya.<sup>6</sup>

### 2.3.1. Uji Klinik Obat

Berdasarkan tujuan Uji Klinik obat dapat dibagi menjadi 4 fase yaitu 1) Fase I meneliti keamanan serta toleransi pengobatan; 2) Fase II menilai sistem atau dosis pengobatan yang paling efektif; 3) Fase III melakukan evaluasi obat atau cara pengobatan baru dibandingkan dengan pengobatan yang telah ada (pengobatan standar). Fase ini merupakan fase yang banyak dilakukan dalam Uji Klinik; dan 4) Fase IV melakukan evaluasi obat baru yang telah banyak dipakai dimasyarakat dalam jangka waktu yang relatif lama (minimal 5 tahun). Fase ini penting karena kemungkinan diperoleh efek samping obat yang timbul setelah lebih banyak pemakai. Fase ini disebut juga sebagai uji klinik paska pemasaran.

#### Uji Klinik fase I

Pada fase ini pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Hal yang diteliti adalah keamanan obat pada sukarelawan sehat. Tujuan pada fase ini adalah menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya tidak menimbulkan efek samping serius. Dosis oral yang diberikan pertama kali pada manusia biasanya  $1/50 \times$  *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)* dari hewan coba yang paling sensitif terhadap produk ujinya<sup>6</sup>. Penentuan dosis untuk Uji Klinik pada fase ini sumber datanya dirujuk dari brosur penelitian. Berdasarkan dari data yang diperoleh pada hewan, dosis berikutnya ditingkatkan bertahap atau dengan kelipatan dua sampai diperoleh efek farmakologik atau sampai timbul efek yang tidak diinginkan. Untuk mencari efek toksik yang mungkin terjadi, dilakukan pemeriksaan hematologi, faal hati, urin rutin dan bila perlu pemeriksaan lain yang lebih spesifik<sup>5</sup>. Pada fase ini juga dievaluasi toleransi, sifat farmakodinamika, farmakokinetika pada subjek yang diberi obat yang diujikan. Jumlah subjek pada fase ini bervariasi antara 20 - 100 orang, <sup>5,7-10</sup> dengan harapan akan didapatkan *standard deviation (SD)* yang tidak terlalu besar. Bila SD sangat lebar maka dibutuhkan

sampel yang lebih besar lagi.

Hasil penelitian farmakokinetika ini digunakan untuk menentukan pemilihan dosis pada penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil ini dibandingkan dengan hasil uji pada hewan coba sehingga diketahui pada species hewan mana obat tersebut mengalami proses farmakokinetika seperti pada manusia. Bila spesies ini dapat ditemukan maka dilakukan penelitian toksisitas jangka panjang pada hewan tersebut.<sup>5</sup>

Pada pengujian obat baru, Uji Klinik fase I untuk obat yang toksik atau obat kanker tidak dilakukan pada orang sehat, tapi pada penderita kanker atau pasien penderita penyakit sesuai dengan obat yang akan diujikan. Pada fase ini wajib didampingi oleh spesialis farmakologi klinik, dan dokter yang kompeten sesuai dengan produk yang diuji (misalnya *cardiologist*, *oncologist*).<sup>11</sup> Informasi yang diperoleh dari Uji Klinik fase I ini diperlukan sebagai dasar untuk melakukan Uji Klinik fase berikutnya.

## **Uji Klinik fase II**

Pada Uji Klinik fase II obat diujikan pada kelompok yang lebih besar (100 - 300 orang/subjek)<sup>5,9,10</sup> untuk menilai bagaimana obat tersebut bekerja dan menilai keamanannya. Pada fase II perlu pengawasan yang ketat. Umumnya fase II ini dibagi dalam 2 tahap yaitu: IIA dan IIB. Pada fase IIA tanpa pembanding, sedangkan pada fase IIB perlu pembanding.<sup>12,13</sup> Pada fase IIA dirancang untuk menilai dosis yang diperlukan atau berapa dosis obat harus diberikan, sedangkan pada fase IIB dirancang untuk menilai efikasi atau menilai kemampuan obat tersebut bekerja sesuai dosis yang diresepkan. Pada pengembangan obat baru, kegagalan umumnya terjadi pada fase II ini, yaitu didapatkan obat bekerja tidak sesuai seperti yang direncanakan atau ditemukan efek toksik.<sup>9,10</sup> Pada fase II ini wajib didampingi oleh spesialis farmakologi klinik, dan dokter spesialis yang terkait dengan penyakit yang diderita responden / pasien.<sup>11</sup>

### **Uji Klinik fase III**

Pada Uji Klinik fase III dilakukan evaluasi secara keseluruhan dari pengobatan yang dilakukan dan dirancang untuk membandingkan efikasi dari pengobatan baru dengan pengobatan standar. Jadi fase III dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat baru benar-benar berkhasiat ( sama dengan Uji Klinik fase IIB ) yaitu dengan membandingkannya dengan obat standar yang sudah terbukti kemanfaatannya (kontrol positif) dan/atau dengan placebo (kontrol negatif).<sup>5,9,10</sup>

Uji Klinik fase III ini dilakukan secara acak dan terkontrol pada kelompok pasien yang besar jumlahnya (300 - 3000 orang) dan dibandingkan untuk waktu yang lama, serta merupakan uji yang sulit untuk merancang dan melaksanakannya, terutama pada pengobatan penyakit kronik.<sup>5,8,9,10</sup> Jumlah sampel yang dibutuhkan pada fase ini dapat dilakukan dengan penghitungan statistik sesuai tujuan Uji Klinik.

### **Uji Klinik fase IV**

Uji Klinik fase IV dikenal juga “post marketing surveillance” atau Uji Klinik paska pemasaran, karena uji ini dilakukan sebagai pengamatan terhadap obat yang telah dipasarkan. Fase ini bertujuan menentukan pola penggunaan obat di masyarakat serta pola efektivitas dan keamanannya pada penggunaan yang sebenarnya.<sup>5,9,10</sup> Penelitian pada fase IV merupakan survei epidemiologi menyangkut efek samping maupun efektivitas obat. Pada Uji Klinik fase ini dapat menjangkit efek samping yang belum terdeteksi pada fase III, sehingga pada fase IV ini dapat melihat terjadinya efek samping yang timbul setelah pemakaian jangka panjang.

Pada fase IV dapat diamati : 1) Efek samping yang frekuensinya rendah atau yang timbul setelah pemakaian obat bertahun-tahun lamanya; 2) Efektivitas obat pada penderita berpenyakit berat atau berpenyakit ganda, penderita anak atau usia lanjut, atau setelah penggunaan berulang kali dalam jangka panjang; dan 3) Masalah penggunaan berlebihan,

penyalahgunaan, dan lain-lain. Uji fase IV dapat juga berupa Uji Klinik jangka panjang dalam skala besar untuk menentukan efek obat terhadap morbiditas dan mortalitas sehingga datanya menentukan status obat yang bersangkutan dalam terapi.<sup>5</sup>

Tahapan Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik berdasarkan Keputusan dari Peraturan Kepala BPOM RI No. 21 tahun 2015 meliputi tahap pertama dilakukan evaluasi dokumen, kemudian pada tahap kedua Uji Klinik Prapemasaran dan tahap ketiga Uji Klinik Pascapemasaran.<sup>1</sup>

### **2.3.2. Uji Klinik Fitofarmaka**

Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan Uji Praklinik. Bahan baku dan produk jadinya telah distandarisasi.<sup>14</sup> Bahan baku sediaan uji fitofarmaka adalah ekstrak yang sudah terstandar. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi simplisia nabati/hewani menggunakan pelarut yang sesuai. Kemudian semua/hampir semua pelarut diuapkan dan massa/serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan.

Tidak berbeda dengan obat modern, fitofarmaka juga dapat dimanfaatkan dalam upaya promotif, preventif, kuratif, rehabilitatif dan paliatif. Pada dasarnya Uji Klinik fitofarmaka dan Uji Klinik obat konvensional harus menerapkan prinsip Cara Uji Klinik Yang Baik (CUKB) yang telah dijelaskan diatas<sup>1</sup>, tidak ada perbedaan persyaratan bagi kedua uji tersebut. Uji Klinik fitofarmaka dapat dilakukan pada :

1. Ramuan empiris
2. Ramuan non-empiris.

Ramuan empiris adalah ramuan bentuk tunggal ataupun campuran berbasis kearifan lokal dan asli Indonesia yang telah digunakan secara turun-temurun dan terdokumentasi dalam pustaka ramuan empiris. Ramuan empiris dapat dibuktikan melalui kajian etnobotani/etnomedisin oleh ahli antropologi dan dituliskan dalam publikasi ilmiah.<sup>15</sup> Ramuan empiris dapat juga

diperoleh melalui studi etnografi, survei masyarakat, observasi dengan penerapan kaidah klinik terhadap praktik penyehat tradisional (Hattra) terpilih atau kajian atas catatan pengobatan Hattra, dan studi epidemiologi lainnya, misalnya Riset Tanaman Obat dan Jamu (RISTOJA).

Ramuan non empiris adalah yang tidak terdokumentasi atau bersifat verbal (dari mulut ke mulut/tersimpan pada diri seseorang) atau ramuan dengan data hasil penelitian klinik terbaru, menggunakan pendekatan kedokteran modern (*evidence based medicine*). Ketentuan lain yang harus dipenuhi pada bahan penyusun ramuan, cara pembuatan, bentuk sediaan, indikasi dan cara penggunaan dan rasionalitas ramuan empiris, dapat dilihat pada Buku Pedoman Ramuan Empiris.<sup>15</sup>

Dengan mempertimbangkan karakteristik fitofarmaka berbeda dengan obat konvensional dan Uji Klinik harus memenuhi prinsip-prinsip CUKB, maka perlu memodifikasi Uji Klinik obat konvensional untuk sediaan fitofarmaka. Hal yang mendasar, bahwa kandungan dalam fitofarmaka tidak sebagai senyawa aktif tunggal sehingga sulit dijelaskan mekanisme kerja dan profil farmakokinetik. Oleh sebab itu protokol Uji Klinik fitofarmaka harus diajukan kepada Badan POM untuk mendapatkan *Clinical Trial Approval* dan dilaksanakan dengan Pengawasan Badan POM.

Pada prinsipnya tahapan Uji Klinik fitofarmaka sama dengan Uji Klinik obat. Uji Klinik fitofarmaka yang berasal dari ramuan empiris, dilakukan melalui Uji Pra klinik dan dilanjutkan langsung dengan Uji Klinik fase II. Hal ini berdasarkan bukti empiris penggunaan turun menurun di masyarakat yang dapat dianggap sebagai bukti bahwa ramuan empiris aman digunakan. Sementara Uji Klinik fitofarmaka ramuan non-empiris, dilakukan melalui Uji Klinik fase I, dan dilanjutkan pada Uji Klinik fase II.<sup>16,17</sup>

Beberapa hal yang perlu diperhatikan, dalam Uji Klinik fitofarmaka yaitu :

- a. Interaksi antara fitofarmaka dan obat konvensional
- b. Penerapan randomisasi, ketersamaran dan hal-hal yang

- mempengaruhi.
- c. Antisipasi hal-hal yang tidak diinginkan selama pengobatan berjalan terkait dengan sifat dasar fitofarmaka.
  - d. Setiap desain Uji Klinik fitofarmaka akan berimplikasi pada tingkatan pembuktian (*level of evidence*).
  - e. Informasi tentang sediaan fitofarmaka: cara penyiapan sediaan baik dari simplisia atau ekstrak, posologi atau regimen pengobatan yang digunakan harus dibuat tertulis dalam bentuk brosur penelitian (*investigator brochure*).
  - f. Persiapan sediaan uji harus oleh apoteker independen, sesuai prinsip cara pembuatan obat tradisional yang baik (CPOTB), dengan prosedur operasional baku tertulis untuk menjamin mutu tiap *batch*, termasuk dalam pengemasan, pelabelan dan pengkodean produk yang diteliti.
  - g. Keamanan dan khasiat bahan uji sangat dipengaruhi oleh kualitas bahan bakunya termasuk yang digunakan sebagai sediaan Uji Klinik. Beberapa faktor yang mempengaruhi mutu bahan baku, diklasifikasikan sebagai internal (genetik) dan eksternal (lingkungan) antara lain metoda koleksi, budidaya, panen, pasca panen, transportasi dan penyimpanan. Faktor-faktor tersebut merupakan parameter fisika dan kimia, sebagaimana yang tercantum pada Farmakope Herbal Indonesia (FHI).<sup>18</sup>

### 2.3.3. Uji Klinik Vaksin

Uji Klinik vaksin seperti halnya Uji Klinik obat, pengujian untuk keamanan, imunogenisitas, dan tolerabilitas. Pada Uji Praklinik memanfaatkan hewan coba, dan pada 3 fase Uji Klinik mengikutsertakan subjek manusia.<sup>19</sup> Pemantauan kejadian yang tidak diinginkan merupakan komponen keamanan utama dari Uji Klinik vaksin prapemasaran. Pemantauan reaksi vaksin terhadap kejadian tidak diinginkan (KTD) pascapemasaran dilakukan pada fase 4 atau survailans pasca pemasaran

### 2.3.4. Uji Klinik Alat Kesehatan

Alat kesehatan adalah instrumen, apparatus, mesin dan/atau implan yang tidak mengandung obat yang digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, menyembuhkan dan meringankan penyakit, merawat orang sakit, memulihkan kesehatan pada manusia, dan/atau membentuk struktur dan memperbaiki fungsi tubuh.<sup>3</sup>

Cara Uji Klinik alat kesehatan yang baik yang disebut CUKAKB adalah standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian, pemantauan, audit, perekaman, analisis, dan pelaporan. Uji Klinik ini memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan akurat dan terpercaya, serta hak, integritas, dan kerahasiaan subjek dilindungi.<sup>3</sup> Uji Klinik alat kesehatan adalah penelitian pada subjek manusia dengan metode intervensi yang dilakukan untuk menilai keamanan, kemanfaatan, dan efektifitas atau kinerja alat kesehatan. Sebelum melakukan Uji Klinik pada manusia, harus dilakukan Uji Praklinik. Uji Praklinik dapat dilakukan secara *in-vivo* maupun *in-vitro* pada hewan uji atau *cell line*. Uji Praklinik dapat berupa uji biokompatibilitas yang terdiri dari uji toksisitas, uji sensitivitas, uji sitotoksitas, uji karsinogenitas, uji hemakompatibilitas, uji mutagenitas, uji sensitivitas, dan uji iritasi.<sup>3</sup>

**Tabel 1. Penggolongan alat kesehatan<sup>3</sup>**

Kelas	Uji Klinik	Contoh Produk
Kelas A	Tidak	Verband
Kelas B	Tidak	Jarum Suntik
Kelas C	Tertentu	Implan ortopedi
Kelas D	Harus / wajib	<i>Stent</i> jantung, <i>Pace-maker</i>

#### **Kategori Produk Uji yang digunakan untuk Uji Klinik: <sup>3</sup>**

Kategori I: Produk yang diuji baru, dimana belum pernah dilakukan Uji Klinik sebelumnya.

Kategori II: Produk yang diuji pada tahapan Uji Klinik Prapemasaran

(fase pilot, pivotal atau *post approval study*) masih berlangsung.

Kategori III: Produk yang diuji sudah mendapat izin edar di Indonesia dan akan dilakukan Uji Klinik untuk indikasi baru dan cara penggunaan baru.

Kategori IV: Produk yang sudah mendapat izin edar di Indonesia dan akan dilakukan Uji Klinik untuk melihat aspek manfaat/keamanan lebih lanjut.

Kategori V: Lainnya.

Catatan: Kategori tersebut di atas bukan merupakan fase-fase dalam Uji Klinik, tetapi hanya untuk menggambarkan status Produk Uji

Untuk Uji Klinik alat kesehatan terutama alat kesehatan kelas C tidak tepat jika mengikutsertakan subjek sehat. Tahap awal Uji Klinik alat kesehatan dinamakan “pilot”. Pada tahap “pilot” mengikutsertakan subjek dengan penyakit atau kondisi yang sedang dipelajari dengan besar sampel yang lebih kecil daripada Uji Klinik alat kesehatan tahap kedua yang dinamakan “pivotal”. Besar total subjek yang diikuti untuk Uji Klinik keamanan dan keefektifan alat kesehatan yaitu 100 – 200 subjek.<sup>7</sup> Tahap selanjutnya Uji Klinik alat kesehatan dilakukan Uji Klinik paska pemasaran.

Dalam mendesain studi, pertimbangan statistik sebaiknya secara prospektif ditentukan dan didasarkan pada prinsip dan metodologi ilmiah. Kehati-hatian harus diambil dalam mengembangkan rencana statistik dan termasuk hal yang perlu dipertimbangkan, antara lain:

1. *endpoint* yang terkait secara klinik
2. tingkat, kekuatan signifikansi statistik
3. justifikasi ukuran sampel
4. metodologi analisis (termasuk sensitivitas dan analisis *poolability*).

Desain sebaiknya menjamin bahwa evaluasi statistik yang bersumber dari uji merefleksikan suatu pemahaman lengkap,

keluaran yang signifikan secara klinik. Diskusi dengan pihak regulator yang berwenang diperlukan apabila ada keraguan terhadap rencana desain Uji Klinik yang diusulkan.

Secara umum tahapan Uji Klinik untuk semua produk uji memiliki kesamaan. Mengingat Uji Klinik alat kesehatan tidak dimungkinkan dilakukan mengikutsertakan subjek sehat, sehingga pada alkes digunakan istilah yang berbeda. Perbedaan tahap uji antara obat, fitofarmaka, alkes dan vaksin seperti tabel berikut.

**Tabel 2. Perbedaan tahap Uji Klinik antara obat, fitofarmaka, alat kesehatan & vaksin** <sup>7,19</sup>

Obat , fitofarmaka	Alat Kesehatan	Vaksin
<p>Fase 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menguji keamanan dan toleransi</li> <li>• Jumlah subjek penelitian 20-100 orang sehat</li> <li>• Menentukan dosis dan kejadian tidak diinginkan (KTD)</li> <li>• Khusus untuk fitofarmaka yang berasal dari non-empiris</li> </ul>	<p>Pilot</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menguji keamanan dan kinerja</li> <li>• Jumlah subjek, populasi kecil 10-30 penderita</li> <li>• Menentukan keamanan dan informasi kinerja</li> </ul>	<p>Fase 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menguji keamanan dan <i>immunogenicity</i> kandidat vaksin</li> <li>• Jumlah subjek penelitian 10 -100 orang sehat</li> <li>• Menentukan <i>tolerability</i> vaksin</li> </ul>
<p>Fase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menguji Keamanan dan efektivitas</li> <li>• Jumlah subjek, populasi terbatas 50-200 orang penderita</li> <li>• Mengkonfirmasi dosis dan kejadian tidak diinginkan (KTD)</li> </ul>	<p>Pivotal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menguji efektivitas dan keamanan</li> <li>• Jumlah subjek, populasi lebih besar 150-300 penderita</li> <li>• Menentukan efektivitas dan KTD</li> </ul>	<p>Fase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Memonitor keamanan, efek samping potensial, respon imun, dan menentukan dosis optimum dan waktu pemberian</li> <li>• Jumlah subjek uji 100-1.000 orang</li> </ul>
<p>Fase 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menguji Keamanan dan efektivitas</li> <li>• Jumlah subjek, populasi besar 100-1.000 orang penderita</li> <li>• Menentukan interaksi obat-obat dan KTD</li> </ul>		<p>Fase 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mengetahui Efektivitas klinis dalam pencegahan penyakit dan menyediakan informasi keamanan lebih lanjut</li> <li>• Jumlah subjek uji 1.000-10.000 pada populasi heterogen</li> </ul>

dan waktu observasi yang lebih panjang

---

Fase 4	Paska pemasaran	Fase 4
<ul style="list-style-type: none"><li>• Studi <i>post aproval</i></li><li>• Mengumpulkan data jangka panjang dan KTD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mengumpulkan data pada pemakaian jangka panjang dan KTD paska pemasaran</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveilans paska pemasaran</li><li>• Mengumpulkan data reaksi vaksin yang tidak biasa dan langka</li></ul>

---

## 2.4. Sainifikasi Jamu

Ramuan jamu empiris yang akan digunakan untuk komunitas (tidak untuk dipasarkan), dapat didukung dengan bukti ilmiah melalui Sainifikasi Jamu. Sainifikasi Jamu bertujuan menyediakan bukti ilmiah tentang keamanan dan kemanfaatan jamu melalui kegiatan penelitian berbasis pelayanan kesehatan. Alur pikir yang digunakan untuk menyediakan bukti ilmiah penggunaan jamu adalah pendekatan “Logiko empiriko verifikatif”, yaitu melakukan penelitian ilmiah yang dapat diterima secara keilmuan untuk memverifikasi manfaat penggunaan jamu yang secara empiris telah digunakan oleh masyarakat. Pembuktian terhadap data empirik dapat dilakukan dengan metode *reverse pharmacology*, yaitu membuktikan data empirik lapangan yang sudah lazim digunakan ke studi klinik untuk menghasilkan produk Jamu Sainifik. Sainifikasi jamu menggunakan metoda kualitatif dan kuantitatif (*Mixed method*).<sup>1</sup>

Uji Klinik ramuan jamu empirik dilakukan dengan mengukur manfaat intervensi jamu empirik terhadap parameter klinik dan peningkatan kualitas hidup, baik diukur secara objektif maupun subjektif, sebagai pengukuran *outcome* klinik. Sifat bahan uji jamu adalah sebagai ramuan sesuai dengan bentuk empiriknya yang berbeda dengan fitofarmaka atau obat. Uji Klinik jamu dilakukan dengan pendekatan holistik. Pengukuran variabel *outcome* klinik pada pengobatan dengan jamu haruslah mampu menyeimbangkan parameter objektif (pendekatan etik/ukuran menurut pandangan dokter) dan parameter subjektif (pendekatan

emik/ukuran menurut pandangan pasien).<sup>20</sup>

### **Evaluasi Kualitas Hidup (*Quality of life*)** <sup>20</sup>

Jamu digunakan tidak hanya untuk promotif dan preventif, tetapi juga untuk menjaga kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup. Penilaian kualitas hidup dapat dilakukan menggunakan kuesioner wawancara, skala (skor) kebugaran (*wellness index scale*), *Visual Analogue Scale* (VAS) untuk penilaian keluhan nyeri sendi, skala NEPEAN untuk keluhan gangguan lambung, skala SIKIROV untuk keluhan wasir, dan skala keluhan lainnya. Pedoman Studi Klinik Khusus Ramuan Jamu akan disusun untuk melengkapi Panduan Pelaksanaan Uji Klinik.

## **2.5. Monitoring dan Evaluasi**

Pelaksanaan Uji Klinik menggunakan prinsip CUKB. Inspeksi CUKB dapat dilaksanakan sebelum, pada saat, dan/atau setelah Uji Klinik dilaksanakan. Dalam melaksanakan fungsi monitoring dan evaluasi, Kepala BPOM dapat memerintahkan pihak sponsor Uji Klinik untuk menanggukhan atau menghentikan Uji Klinik yang sedang berjalan bila terjadi masalah dalam hal keamanan klinik, setelah berkonsultasi dengan Tim Ahli Uji Klinik Nasional. Peneliti utama wajib melaporkan Uji Klinik untuk kejadian yang tidak diinginkan serius (KTDS) dan efek samping produk yang serius kepada pihak sponsor dan Komisi Etik. Pelaporan paling lambat 24 jam sejak kejadian pertama diketahui dan pelaporan berikutnya sampai rangkaian kejadian berakhir. Selanjutnya sponsor wajib melaporkan efek samping Produk yang serius kepada Kepala BPOM/ Ditjen Farmalkes, paling lambat 15 hari kalender terhitung sejak pertama kali kejadian diketahui. Jika terjadi perubahan dokumen, Peneliti utama wajib melaporkan dan mendapatkan persetujuan dari sponsor, Komisi Ilmiah, Komisi Etik, dan regulator (BPOM/ Ditjen Farmalkes).<sup>1,3</sup>

## **2.6. Regulasi Terkait Uji Klinik**

### **2.6.1. Peraturan perundang-undangan**

1. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.<sup>21</sup>
2. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 18 tahun 2002 tentang Sistem Nasional Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.<sup>22</sup>
3. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 48 tahun 2009 tentang Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi yang Berisiko Tinggi dan Berbahaya.<sup>23</sup>
4. Peraturan Pemerintah nomor 41 tahun 2006 tentang Perizinan Melakukan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan Bagi Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing, dan Orang Asing.<sup>24</sup>
5. Peraturan Pemerintah nomor 39 tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.<sup>25</sup>
6. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 63 tahun 2017 tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan Yang Baik.<sup>3</sup>
7. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 66 tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Registri Penelitian Klinik.<sup>26</sup>
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1333/MENKES/SK/X/2002 tentang Persetujuan Penelitian Kesehatan terhadap Manusia.<sup>27</sup>
9. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1031/MENKES/SK/VII/2005 tentang Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan.<sup>28</sup>
10. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 657/MENKES/PER/VIII/2009 tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologi dan Muatan Informasinya.<sup>29</sup>
11. Peraturan Menteri Negara Riset dan Teknologi Republik

Indonesia nomor 8 Tahun 2012 tentang Daftar Bidang Penelitian Berisiko Tinggi dan Berbahaya dan Instansi Pemerintah yang Berwenang Memberikan Ijin Kegiatan Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi yang Berisiko Tinggi dan Berbahaya.<sup>30</sup>

12. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia nomor 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.<sup>1</sup>

### 2.6.2. Regulator

Uji Klinik merupakan bagian dari penelitian dan pengembangan kesehatan. Penelitian dan pengembangan kesehatan harus memperhatikan asas perikemanusiaan, keseimbangan, manfaat, perlindungan, penghormatan terhadap hak dan kewajiban, keadilan, *gender* dan nondiskriminatif, dan norma-norma agama. Oleh karena itu penelitian dan pengembangan yang mengikutsertakan manusia sebagai subjek dan memanfaatkan hewan coba sebagai subjek harus sesuai dengan kaidah etika penelitian dan pengembangan. Semua protokol penelitian yang mengikutsertakan subjek manusia atau hewan coba harus diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK). Protokol penelitian yang bisa diajukan untuk proses telaah etik adalah penelitian yang belum dimulai pelaksanaannya. Masa berlaku surat persetujuan etik penelitian kesehatan selama 1 tahun terhitung sejak tanggal dikeluarkan. Jika penelitian masih berlanjut, maka dilakukan pengajuan ulang untuk telaah kaji etik.<sup>27,28</sup>

Setiap fasilitas pelayanan kesehatan, lembaga penelitian dan pengembangan atau lembaga lainnya yang mengirimkan, membawa dan atau menggunakan spesimen klinik, materi biologik dan/atau muatan informasinya dalam rangka penyelenggaraan penelitian dan pengembangan kesehatan, pelayanan kesehatan, pendidikan serta kepentingan lainnya ke luar negeri atau sebaliknya, harus dilengkapi dengan Perjanjian

Alih Material (MTA) dan dokumen pendukung lainnya yang relevan.<sup>29</sup>

Mengirimkan, membawa dan atau menggunakan spesimen klinik, materi biologik dan/atau muatan informasinya ke luar negeri atau sebaliknya, dari keadaan dan/atau penyakit infeksi yang mempunyai potensi disalahgunakan sebagai senjata biologi atau bahan senjata biologi; universal nilai komersial atau menghasilkan devisa negara yang bermakna sebagai produk kedokteran/kesehatan; dapat menimbulkan dampak kepedulian kesehatan dan kedaruratan kesehatan masyarakat di tingkat nasional maupun internasional termasuk di dalamnya pandemik dan potensi pandemik. elain harus dilengkapi dengan Perjanjian Alih Material juga harus mendapatkan izin dari Kepala Badan Litbangkes atas nama Menteri. Kesehatan Republik Indonesia.<sup>29</sup>

Kegiatan Penelitian, Pengembangan, dan/atau Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi yang Berisiko Tinggi adalah kegiatan penelitian, pengembangan, dan/atau penerapan ilmu pengetahuan dan teknologi yang karena sifat dan/atau konsentrasinya, baik secara langsung maupun tidak langsung, dapat membahayakan, mencemarkan dan/atau merusak lingkungan hidup manusia serta makhluk hidup lainnya. Kegiatan Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi yang Berisiko Tinggi dan Berbahaya hanya dapat dilakukan atas dasar izin tertulis dari Kepala Badan Litbangkes atas nama Menteri Kesehatan Republik Indonesia.<sup>23,30</sup>

Kegiatan penelitian dan pengembangan oleh perguruan tinggi asing, lembaga penelitian dan pengembangan asing, badan usaha asing, dan orang asing di wilayah Negara Kesatuan Republik Indonesia dilakukan atas dasar izin tertulis dari Menteri Riset dan Teknologi Pendidikan Tinggi (Ristek Dikti) Republik Indonesia.<sup>24</sup>

Penelitian yang dilakukan di lembaga, satuan kerja, dan/ atau fasilitas pelayanan kesehatan milik Kementerian Kesehatan yang menyelenggarakan fungsi penelitian bidang kesehatan, wajib melakukan registri. Registri penelitian klinik dilakukan di

satuan kerja di Badan Litbangkes.<sup>26</sup>

Pelaksanaan Uji Klinik pra-pemasaran Obat, Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, Kosmetika dan Pangan Olahan, sebelum dimulai wajib mendapatkan persetujuan Kepala BPOM Republik Indonesia. Sedangkan untuk Uji Klinik paska-pemasaran Obat, Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, Kosmetika dan Pangan Olahan, sebelum dimulai wajib menyampaikan notifikasi kepada Kepala BPOM Republik Indonesia. Pengajuan persetujuan atau notifikasi tersebut tidak ditujukan untuk penelitian dalam rangka pendidikan.<sup>1</sup>

Pelaksanaan Uji Klinik pra-pemasaran Alat Kesehatan, sebelum dimulai wajib mendapatkan persetujuan Direktur Jenderal Kefarmasian dan Alkes (Farmalkes) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Uji Klinik paska pemasaran Alat Kesehatan, sebelum dimulai wajib menyampaikan notifikasi kepada Direktur Jenderal Farmalkes, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pengajuan persetujuan atau notifikasi tersebut tidak ditujukan untuk penelitian dalam rangka pendidikan.<sup>3</sup>

### **2.6.3. Sanksi**

Pelanggaran terhadap perizinan akan dijatuhi sanksi administratif mulai dari teguran, peringatan, pemberhentian sementara kegiatan, sampai dengan pembatalan atau pencabutan izin oleh instansi pemberi izin. Sanksi dapat juga berupa sanksi pidana penjara dan/atau denda sesuai dengan peraturan perundang-undangan terhadap Uji Klinik yang mengakibatkan bahaya bagi keselamatan manusia, kesehatan masyarakat, kelestarian fungsi lingkungan hidup, kerukunan bermasyarakat, keselamatan bangsa, dan merugikan negara.<sup>1,3</sup>

### **Daftar Pustaka**

1. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan

Uji Klinik.

2. World Health Organization. Vaccines. Diunduh dari : [www.who.int/topics/vaccines](http://www.who.int/topics/vaccines), 2017.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 63 Tahun 2017 tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan Yang Baik.
4. Meles DK. Peran Uji Praklinik Dalam Bidang Farmakologi. Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Bidang Farmakologi dan Toksikologi pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga di Surabaya pada hari Sabtu, 18 Desember 2010. Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair.
5. Rahmatini. Evaluasi Khasiat dan Keamanan Obat (Uji Klinik). Majalah Kedokteran Andalas No.1, Vol.34. Januari – Juni 2010.
6. European Medicines Agency. ICH Topic M 3 (R2) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Diunduh dari [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-m-3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing\\_authorization\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-m-3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing_authorization_en.pdf). July 2008.
7. Chittester B. Medical Device Clinical Trials – How Do They Compare with Drug Trials? Master Control Compliance Accelerated. 2014. Master Control Inc.
8. U.S. Food and Drug Administration. The Drug Development Process. Tersedia pada: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405382.htm> (Page last updated: 06/24/2015)
9. Thorat SB, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, Thorat RM. Clinical Trial: A Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. Volume 1, Issue 2, March – April 2010, article 019.
10. Mahan VL. Clinical Trial Phases. International Journal of Clinical Medicine, 2014, 5, 1374 –1383. Published online December 2014 in SciRes. Diunduh dari : <http://www.scirp.org/journal/ijcm>
11. Chongtrakul P. Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care. Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Diunduh dari : <https://www.who>.

[int/selection.medicines/committees/expert/18/\\_policy/IUPHAR.Chongtrakul.pdf](http://int/selection.medicines/committees/expert/18/_policy/IUPHAR.Chongtrakul.pdf)

12. Susanti N. Sumber Belajar Penunjang PLPG 2017 Farmasi/SMK. Bab VIII Uji Klinis Sediaan Obat. Diunduh dari: <http://sertifikasiguru.uad.ac.id/wp-content/2016/10/BAB-VIII-UJI-KLINIS-SEDIAAN-OBAT-1.pdf>. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Guru dan Tenaga Kependidikan 2017.
13. Tiwari A. Phases of Clinical Trial. Diunduh dari : <https://www.slideshare.net/drashutoshtiwari/clinical-trial-phases>. 30 Oct 2014.
14. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan POM No. HK.00.05.41.1384 tentang Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka
15. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pedoman Ramuan Empiris Indonesia. 2017
16. The ASEAN Secretariat, ASEAN Common Guideline On Research of Traditional Products (Herbal Medicines).2013
17. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Metodologi Saintifikasi Jamu Untuk Evaluasi Keamanan dan Kemanfaatan Jamu. 2011.
18. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Herbal Indonesia.2010.
19. World Health Organization. Vaccine Safety Basic Learning Manual. 2013
20. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.. Pohon Keilmuan Kesehatan Tradisional Indonesia. 2016.
21. Republik Indonesia. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan.
22. Republik Indonesia. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 18 tahun 2002 Tentang Sisem Nasional Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.
23. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 48 tahun 2009 tentang Penelitian, Pengembangan, dan

Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi yang Berisiko Tinggi dan Berbahaya.

24. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah nomor 41 tahun 2006 tentang Perizinan Melakukan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan Bagi Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing, dan Orang Asing.
25. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah nomor 39 tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
26. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 66 Tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Registri Penelitian Klinik.
27. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1333/MENKES/SK/X/2002 tentang Persetujuan Penelitian Kesehatan terhadap Manusia.
28. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1031/MENKES/SK/VII/2005 tentang Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan.
29. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 657/MENKES/PER/VIII/2009 tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologik dan Muatan Informasinya.
30. Kementerian Negara Riset dan Teknologi Republik Indonesia. Peraturan Menteri Negara Riset dan Teknologi Republik Indonesia nomor 8 Tahun 2012 tentang Daftar Bidang Penelitian Berisiko Tinggi dan Berbahaya dan Instansi Pemerintah yang Berwenang Memberikan Ijin Kegiatan Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan Teknologi yang Berisiko Tinggi dan Berbahaya.

## **BAB 3**

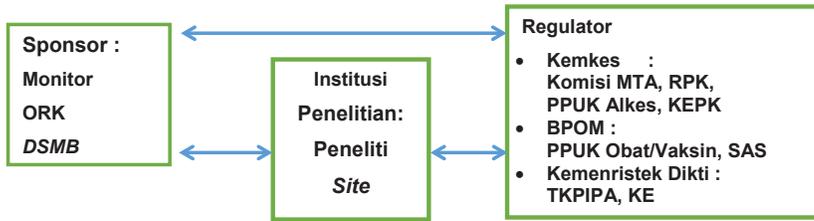
# **PERAN DAN PELAKSANA UJI KLINIK**

**Nelis Imanningsih, Sarwo Handayani, Ani Isnawati**

Dalam melakukan Uji Klinik terdapat beberapa organisasi yang berperan. Secara umum peran organisasi tersebut adalah sebagai regulator, sponsor dan peneliti/institusi penelitian. Regulator berperan untuk memastikan Uji Klinik dilaksanakan dengan mematuhi standar dan peraturan di Indonesia. Sponsor adalah pihak yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola dan membiayai suatu Uji Klinik. Peneliti/ institusi penelitian adalah pihak yang bertanggung jawab atas seluruh pelaksanaan Uji Klinik.<sup>1-3</sup>

Regulator utama Uji Klinik terdiri dari tiga institusi yaitu Kementerian Kesehatan,<sup>3,4</sup> Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM), dan Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi (Kemenristek Dikti).<sup>5-8</sup> Selain ketiga organisasi tersebut, juga terdapat peran institusi lain dalam lingkup Kementerian Kesehatan yaitu: Komisi *Material Transfer Agreement* (MTA),<sup>9</sup> Registri Penelitian Kesehatan (RPK).<sup>10</sup> Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) alat kesehatan dan Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK).<sup>11,12</sup> Peran BPOM mengeluarkan persetujuan PPUK obat dan vaksin, dan *Special Access Scheme* (SAS),<sup>5,12,13</sup> sedangkan dari Kemenristek Dikti adalah Tim Koordinasi Pemberian Ijin Peneliti Asing (TKPIPA) dan Komisi Etik yang akan diuraikan secara rinci dalam bab ini.<sup>14</sup>

Adapun mekanisme koordinasi dalam pelaksanaan Uji Klinik dapat diringkas dalam diagram sebagai berikut. Sponsor dapat menunjuk Monitor, dan *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), sedangkan Organisasi Riset Kontrak (ORK) dapat ditunjuk bila diperlukan. Sponsor juga harus mengikuti aturan yang ditetapkan oleh regulator, menetapkan pelaksana dan mengawasi pelaksanaan Uji Klinik. Intitusi penelitian melaksanakan uji klinik sesuai protokol yang telah ditetapkan bersama sponsor dengan mematuhi aturan yang berlaku. Regulator melakukan pengawasan pelaksanaan Uji Klinik.



Gambar.3.1. Diagram Pengorganisasian Uji Klinik

Keterangan:

ORK : Organisasi Riset Kontrak (*Contract Research Organization/ CRO*)

DSMB : *Data Safety Monitoring Board*

MTA : *Material Transfer Agreement* (Perjanjian Alih Material)

RPK : Registri Penelitian Klinik

PPUK : Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik

SAS : *Special Access Scheme*

TKPIPA : Tim Koordinasi Pemberian Ijin Peneliti Asing

KPEK : Komisi Etik Penelitian Kesehatan (*Institutional Review Board/ IRB, Independent Ethic Committee/IEC*)

Alur pelaksanaan Uji Klinik mulai dari tahap perijinan, pelaksanaan dan pelaporan diuraikan dalam keterangan di bawah ini.

### 3.1. *Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) dan Special Access Scheme(SAS)*.<sup>2,5,13</sup>

Persetujuan pelaksanaan Uji Klinik harus diperoleh sebelum Uji Klinik dilaksanakan, dalam upaya penelitian obat, fitofarmaka, kosmetika, suplemen kesehatan dan pangan olahan, vaksin dan alat kesehatan termasuk upaya pengembangan produk. Pengembangan produk kesehatan harus tetap memberikan jaminan keamanan dan khasiat kemanfaatan kepada konsumen masyarakat pengguna, dengan memperhatikan aspek ilmiah, etika dan regulasi.

Untuk dapat melakukan Uji Klinik terhadap produk yang akan diedarkan di Indonesia, diperlukan persetujuan dari otoritas

pelaksanaan Uji Klinik. Institusi yang memiliki otoritas penerbitan persetujuan Uji Klinik untuk uji obat, obat herbal, suplemen kesehatan, pangan olahan, kosmetika dan vaksin adalah BPOM, sedangkan untuk penerbitan persetujuan Uji Klinik alat kesehatan, otoritasnya ada pada Dirjen Farmalkes Kementerian Kesehatan. Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik mengikuti Peraturan Kepala BPOM Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.

Obat dan makanan serta alat kesehatan yang belum memiliki ijin edar dan belum ada produk sejenis yang beredar, tapi sangat dibutuhkan, dapat masuk ke Indonesia melalui mekanisme SAS. Tata cara pemasukan obat, makanan dan alat kesehatan ke dalam wilayah Indonesia melalui jalur khusus, sesuai kriteria dan persyaratan tertentu tanpa mengurangi jaminan atas keamanan, mutu, kemanfaatan dan kendali biaya. Penggunaan SAS diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan nomor 51 tahun 2014 tentang Pemasukan Alat Kesehatan Melalui Mekanisme Jalur Khusus (SAS) dan Peraturan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 30 Tahun 2017 Tentang Pengawasan Pemasukan Obat dan Makanan ke dalam Wilayah Indonesia. Produk yang dapat menggunakan SAS adalah untuk keperluan: a) sampel untuk registrasi; b) penelitian, pengembangan produk dan/atau ilmu pengetahuan (riset); c) donasi; d) pameran untuk obat tradisional, kosmetika, suplemen kesehatan dan pangan olahan; e) obat untuk kepentingan nasional yang mendesak (Kejadian Luar Biasa /KLB, wabah dan bencana); dan f) penggunaan sendiri/ pribadi untuk obat, produk biologi, obat tradisional, kosmetika, suplemen kesehatan dan pangan olahan.

### **3.2. Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK).** <sup>12,15</sup>

Pada penelitian kesehatan yang menggunakan manusia sebagai subjek, termasuk Uji Klinik, aspek etika yang menyangkut penghargaan atas martabat manusia, tidak dapat dikesampingkan. Etik merupakan seperangkat prinsip yang harus dipatuhi agar pelaksanaan suatu kegiatan oleh seseorang

atau profesi dapat berjalan secara benar, atau suatu filosofi yang mendasari prinsip tersebut. *World Medical Assembly* (WMA) dalam sidangnya di Helsinki pada tahun 1964 mengambil kesepakatan untuk menerbitkan deklarasi khusus tentang etika kedokteran yang menyangkut subjek manusia. Deklarasi Helsinki memuat prinsip etika, dimana kepentingan subjek harus di atas kepentingan lain. Berarti selain diperlukan *ethical clearance* yang dikeluarkan oleh Komisi Etik, diperlukan juga *informed consent* dari subjek penelitian. .

Peneliti harus memahami bahwa informasi tentang substansi penelitian, adalah bersumber dan milik subjek manusia, baik informasi lisan maupun respon biologik. Subjek harus diminta persetujuan untuk memberikan informasinya secara bebas, independen dan sukarela, setelah terlebih dahulu memahami seluk beluk penelitian tersebut terutama manfaat dan risiko yang akan muncul akibat keikutsertaannya dalam penelitian. Dengan demikian akan terjadi semacam transaksi antara pemberi dan penerima informasi

Oleh karena itu dibutuhkan penilai luar yang objektif, sehingga perolehan informasi penting dari pemilik, benar-benar dapat terjaga. Penilai dari pihak luar yang objektif dan independen umumnya disebut sebagai Komisi Etik Penelitian Kesehatan. Tugas Komisi Etik Penelitian Kesehatan adalah melakukan kajian untuk melindungi keselamatan dan menghargai martabat manusia, baik sebagai subjek penelitian maupun penelitinya. *Ethical clearance* atau persetujuan etik adalah pernyataan, bahwa rencana kegiatan penelitian yang tergambar dalam protokol, telah dikaji dan telah memenuhi kaidah etik sehingga layak dilaksanakan. Selain untuk menjamin subjek penelitian, juga menjaga agar para peneliti melakukan penelitian secara benar yaitu mengikuti kaidah ilmiah dan peraturan yang berlaku.

### **3.3. Tim Penelaah Material Transfer Agreement (MTA).** <sup>6,9,15,16,17</sup>

Pada Uji Klinik sering dilakukan kerjasama dengan pihak luar negeri, terutama pada Uji Klinik *multi center*, atau Uji Klinik

dengan sponsor dari luar negeri. Pelaksanaan Uji Klinik kerjasama dengan institusi internasional dapat menyebabkan berpindahnya Sumber Daya Genetik (SDG) milik Indonesia keluar wilayah Negara Kesatuan RI. Pada awalnya SDG merupakan milik publik, sehingga dapat diakses secara bebas, dan belum ada aturan hukum atau standar perlindungan terhadap SDG. Kemudian dengan adanya Konvensi Keanekaragaman Hayati (*Convention on Biological Diversity*), yang telah diratifikasi Indonesia melalui Undang-Undang nomor 5 tahun 1994 mengupayakan perlindungan SDG. Pasal 15 ayat (1) Undang-undang ini menyatakan “mengakui hak kekuasaan negara atas sumber daya alamnya”, sehingga kekuasaan untuk menentukan akses terhadap SDG berada di tangan pemerintah dan bergantung pada undang-undang negara yang berlaku

Tim penelaah MTA adalah tim independen yang bertugas melakukan telaah terhadap persetujuan pengajuan MTA. Pembentukan tim tersebut merupakan tindak lanjut dari Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 657/MENKES/PER/VII/2009 tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologik dan Muatan Informasinya. Kebijakan ini mengatur pemberian persetujuan atas perjanjian pengalihan materi atau yang lebih dikenal dengan MTA. Pengaturan ini untuk menjaga dan melindungi hak-hak peneliti yang selama ini kerap menjadi pihak yang paling lemah ketika berhadapan dengan pihak asing. Selain itu kebijakan MTA diharapkan akan mampu mengembangkan kemampuan sumber daya lokal dan teknologi di dalam negeri. Tim Penelaah MTA berada di Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI.

### **3.4. Registri Penelitian Klinik (RPK).<sup>10</sup>**

Registri penelitian klinik adalah suatu bentuk pengawasan pemerintah pada setiap penelitian klinik yang dilakukan di Indonesia, termasuk Uji Klinik. Registri penelitian klinik telah dikembangkan secara nasional dalam suatu sistem registri penelitian klinik yaitu <https://ina-registry.org/>, yang dapat diakses

oleh seluruh masyarakat dengan tujuan memberikan kejelasan dan keterbukaan informasi setiap penelitian klinik (termasuk Uji Klinik) yang dilakukan di Indonesia.

Registri penelitian klinik dilakukan di satuan kerja yang ditunjuk oleh Menteri Kesehatan, yaitu Badan Litbangkes. Penelitian klinik dilakukan di lembaga, satuan kerja dan/ atau fasilitas pelayanan kesehatan milik Kementerian Kesehatan yang menyelenggarakan fungsi penelitian bidang kesehatan. Ruang lingkup pengaturan registri penelitian klinik bertujuan untuk: a) melindungi masyarakat dari hasil penelitian yang tidak akuntabel dan transparan, b) melindungi subjek penelitian klinik, c) menyediakan informasi penelitian klinik yang hasilnya dapat dimanfaatkan bagi pembangunan kesehatan, d) menyediakan informasi jumlah, jenis, bentuk, dan tahapan penelitian klinik, termasuk protokolnya, e) meningkatkan keharmonisan dan transparansi informasi penyelenggaraan penelitian antara pemerintah, masyarakat, dan peneliti.

### **3.5. Tim Koordinasi Pemberian Ijin Peneliti Asing (TKPIPA).<sup>7,8,14,18</sup>**

Tim ini dibentuk berdasarkan Peraturan Pemerintah Nomor 41 Tahun 2006 Tentang Perizinan bagi Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing dan Orang Asing dalam melakukan kegiatan penelitian dan pengembangan di Indonesia. Perguruan Tinggi, Lembaga Penelitian dan Pengembangan, Badan Usaha dan Orang Asing untuk melakukan penelitian di Indonesia harus memperoleh Surat Izin Penelitian (SIP) dari Menteri Negara Ristek Dikti. Untuk memperoleh SIP terdapat beberapa persyaratan yang harus dipenuhi dan prosedur yang harus dilalui oleh para Peneliti Asing dan mitra kerjanya. Tim Koordinasi TKPIPA berasal dari perwakilan lembaga terkait, diantaranya Badan Intelijen Negara (BIN), Badan Intelijen Strategis (BAIS) TNI, Mabes Polri, Kementerian Dalam Negeri, Kementerian Luar Negeri, Imigrasi, dan Badan Litbang Kementerian teknis. Tim TKPIPA memberi pertimbangan kepada Menristek Dikti dalam menyikapi proposal

pengajuan penelitian. Peneliti Asing harus bermitra kerja dengan litbang atau perguruan tinggi berbadan hukum Indonesia. Mitra kerja harus atas nama lembaga dan tidak boleh perorangan.

Kemitraan diharapkan dapat saling menguntungkan, sekaligus mengeliminasi dampak sampingan, mulai dari penyalahgunaan izin tinggal, atau pencurian sampel.. Terbentuknya TKPIPA berdasarkan dari banyaknya kasus peneliti asing yang merugikan Indonesia, seperti halnya kekayaan hayati dibawa keluar tanpa izin pemerintah. Begitu juga dengan hasil publikasi penelitian yang acapkali tidak menghargai kontribusi dan melibatkan nama peneliti Indonesia.

### **3.6. Sponsor.** <sup>1,2</sup>

Sponsor adalah institusi atau perusahaan yang mengusahakan suatu kegiatan. Definisi operasional yang ditetapkan oleh Pedoman CUKB, Sponsor adalah seseorang, perusahaan, institusi, atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai Uji Klinik.

Setiap Uji Klinik harus dilakukan berdasarkan perjanjian atau kontrak. Perjanjian/ kontrak yang dibuat antara sponsor dengan peneliti, institusi dan pihak lain (terlibat dalam Uji Klinik) harus dalam bentuk tertulis, dan merupakan bagian terpisah dari protokol atau dalam perjanjian terpisah. Ditinjau dari sumber dana pelaksanaan Uji Klinik, sponsor dapat berasal dari: a) institusi peneliti (misal : lembaga penelitian, universitas), b) luar institusi peneliti (misal : Produsen Obat, "CRO", NGO/Swasta).

Tugas dan tanggung jawab sponsor adalah sebagai berikut :

#### **3.6.1. Menjamin mutu dan melakukan pengawasan mutu.**

Sponsor bertanggung jawab untuk melaksanakan dan memelihara sistem jaminan mutu dan pengawasan mutu dengan prosedur kerja baku secara tertulis,. Pengawasan mutu harus diterapkan pada setiap tahap pengelolaan data untuk memastikan semua data dapat dipercaya dan telah diproses dengan benar. Sponsor juga bertanggungjawab

mendapatkan persetujuan dari semua pihak yang terlibat untuk menjamin akses langsung ke semua tempat Uji Klinik, data/ dokumen sumber dan laporan untuk tujuan monitoring dan audit oleh pihak sponsor serta inspeksi oleh regulator, baik dalam dan luar negeri. Perjanjian kontrak sponsor dengan pihak yang terlibat dalam Uji Klinik dalam bentuk tertulis, merupakan bagian terpisah dari protokol.

### **3.6.2. Menunjuk personil medik**

Sponsor wajib menunjuk personil medik yang mempunyai kualifikasi sesuai dan siap untuk memberikan nasehat dengan adanya masalah atau pertanyaan medik yang berkaitan dengan Uji Klinik. Bila perlu dapat menunjuk konsultan luar untuk keperluan ini.

### **3.6.3. Memilih disain Uji Klinik**

Dalam menentukan disain Uji Klinik, sponsor wajib memilih orang dengan kualifikasi yang sesuai (ahli biostatistik, ahli farmakologi klinik, dan dokter) pada semua tahap Uji Klinik, dimulai sejak penyusunan protokol dan Formulir Laporan Kasus (FLK), perencanaan analisis sampai pada tahap analisis, dan persiapan laporan Uji Klinik sementara dan akhir.

### **3.6.4. Mengawasi pelaksanaan Uji Klinik**

Sponsor harus memilih orang-orang yang sesuai kualifikasi untuk melakukan pengawasan pelaksanaan Uji Klinik secara keseluruhan, menangani data, melakukan verifikasi data, analisis statistik dan mempersiapkan laporan Uji Klinik. Sponsor dapat membentuk DSMB untuk menilai kemajuan suatu Uji Klinik, termasuk data keamanan dan *endpoint* efikasi yang sangat penting pada interval tertentu, dan memberikan rekomendasi kepada sponsor untuk mempertimbangkan apakah Uji Klinik dilanjutkan, dimodifikasi, atau dihentikan. DSMB harus mempunyai

prosedur kerja dan menyimpan rekaman tertulis dari semua pertemuan.

Jika penanganan data Uji Klinik secara elektronik dan/ atau sistem data elektronik jarak jauh, maka sponsor harus :

- a. Memastikan dan mendokumentasikan sistem pengolahan data elektronik sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan oleh sponsor terkait dengan kelengkapan, keakuratan, kepercayaan, dan hasil yang konsisten (mis validitas). Sponsor menggunakan pendekatan diatas untuk validasi sistem penilaian risiko terkait dengan penggunaan sistem elektronik dan pengaruhnya terhadap perlindungan subjek manusia serta hasil uji yang dipercaya;
- b. Melaksanakan prosedur kerja baku dengan menggunakan sistem elektronik;
- c. Memastikan sistem membolehkan perubahan data, namun perubahan harus terdokumentasi dan tidak ada penghapusan data yang telah dimasukkan (mempertahankan jejak data, jejak audit, jejak edit;
- d. Melaksanakan sistem keamanan untuk mencegah akses data oleh orang yang tidak berhak;
- e. Membuat daftar orang yang diberi wewenang untuk membuat perubahan data;
- f. Menyediakan data cadangan yang cukup;
- g. Menjaga ketersamaran (misalnya mempertahankan ketersamaran pada saat memasukkan dan selama mengolah data);
- h. Memastikan integritas data termasuk data yang menerangkan konteks, isi dan struktur sistem

elektronik. Hal ini penting ketika membuat perubahan dalam sistem elektronik seperti *upgrade* perangkat lunak atau migrasi data.

Bila dilakukan transformasi data selama pengolahan, harus dapat dibandingkan data dari observasi yang asli dengan data yang telah diolah. Sponsor wajib menggunakan kode identifikasi subjek yang jelas dan memungkinkan dapat mengidentifikasi semua data yang dilaporkan untuk setiap subjek. Sponsor atau pemilik data lainnya harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor terkait dengan Uji Klinik. Sponsor harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor sesuai persyaratan peraturan yang berlaku. Jika sponsor menghentikan Uji Klinik suatu produk uji (untuk satu atau semua indikasi, cara pemberian atau bentuk sediaan), sponsor harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor selama setidaknya 2 tahun setelah penghentian resmi atau sesuai persyaratan peraturan yang berlaku. Sponsor harus memberitahu semua peneliti/institusi Uji Klinik dan semua otoritas peraturan terkait dengan penghentian Uji Klinik.

Setiap pemindahan kepemilikan data harus dilaporkan kepada otoritas yang tercantum dalam persyaratan peraturan dan perjanjian yang berlaku. Sponsor harus memberitahukan secara tertulis tentang perlunya penyimpanan dan tidak diperlukan lagi dokumen yang terkait Uji Klinik.

### **3.6.5. Memilih Peneliti**

Sponsor bertanggung jawab atas pemilihan peneliti/institusi penelitian. Peneliti terpilih wajib memenuhi syarat telah mendapat pelatihan dan mempunyai pengalaman, serta mempunyai sumber daya yang cukup untuk melaksanakan Uji Klinik secara benar. Jika Uji Klinik

dilakukan secara multisenter, maka seleksi koordinator peneliti menjadi tanggung jawab sponsor.

Sebelum diadakan suatu perjanjian kerjasama dengan peneliti/institusi untuk melaksanakan Uji Klinik, sponsor harus memberikan protokol, brosur penelitian yang terbaru dan memberikan cukup waktu bagi peneliti/institusi tersebut untuk mengkaji protokol serta informasi yang diberikan. Sponsor harus memperoleh persetujuan peneliti/institusi penelitian untuk :

- a. Melaksanakan Uji Klinik sesuai CUKB dan peraturan yang berlaku dan dengan menggunakan protokol yang telah disetujui oleh sponsor dan KE;
- b. Mematuhi prosedur perekaman/pelaporan data;
- c. Mengizinkan monitoring, audit dan pengawasan;
- d. Menyimpan dokumen esensial yang berkaitan dengan Uji Klinik sampai sponsor memberitahukan bahwa dokumen tersebut tidak lagi diperlukan.

### **3.6.6. Membagi tanggung jawab**

Tugas dan tanggung jawab harus ditentukan, ditetapkan dan diberikan oleh sponsor sebelum pelaksanaan Uji Klinik.

### **3.6.7. Memberi kompensasi kepada subjek dan Peneliti**

Jika diperlukan untuk memenuhi persyaratan peraturan yang berlaku, sponsor wajib menyediakan asuransi, atau harus melindungi peneliti/institusi (meliputi hukum dan keuangan) terhadap tuntutan yang timbul akibat Uji Klinik, kecuali untuk tuntutan yang timbul akibat malpraktek dan/atau kelalaian. Sponsor harus menyatakan besarnya biaya pengobatan subjek Uji Klinik bila terjadi cedera yang berhubungan dengan Uji Klinik, sesuai dengan persyaratan peraturan yang berlaku. Demikian pula jika subjek Uji

Klinik menerima kompensasi, proses dan cara pemberian kompensasi harus mengikuti peraturan yang berlaku.

### **3.6.8. Membuat perjanjian keuangan**

Keuangan Uji Klinik harus didokumentasi dalam suatu perjanjian antara sponsor dan peneliti/institusi.

### **3.6.9. Memberitahukan kepada Regulator yang berwenang**

Sponsor harus menyerahkan surat permohonan yang diperlukan kepada otoritas yang sesuai untuk dikaji, diterima dan/atau diizinkan untuk memulai pelaksanaan Uji Klinik. Setiap pemberitahuan dicantumkan tanggal dan informasi yang terkait dengan protokol.

### **3.6.10. Melakukan konfirmasi hasil kajian oleh KE**

- a. Sponsor harus memperoleh data : Nama dan Alamat KE;
- b. Pernyataan dari KE bahwa peneliti/institusi diatur dan bekerja sesuai dengan CUKB dan hukum serta peraturan yang berlaku;
- c. Persetujuan/dukungan dari KE terhadap salinan protokol yang terbaru, persetujuan setelah penjelasan (PSP) secara tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek, prosedur perekrutan subjek dan dokumen administrasi yang berkaitan dengan pembayaran dan ganti rugi yang disediakan untuk subjek harus didokumentasikan. Demikian pula untuk dokumen lainnya yang mungkin diminta oleh KE;
- d. Jika ada perubahan yang dipersyaratkan oleh KE dalam setiap aspek Uji Klinik, misalnya: modifikasi protokol, PSP tertulis yang akan diberikan kepada subjek, dan/atau prosedur lainnya, maka sponsor harus memperoleh dari peneliti/institusi salinan modifikasi yang dibuat dan tanggal persetujuan/dukungan yang diberikan oleh KE;

- e. Sponsor harus memperoleh dokumentasi dan tanggal persetujuan ulang/evaluasi ulang dan penarikan atau penangguhan terhadap persetujuan KE dari peneliti/ institusi.

#### **3.6.11. Memberikan Informasi tentang produk uji**

- a. Dalam merencanakan Uji Klinik, sponsor harus menjamin telah ada data keamanan dan efikasi yang cukup dari studi non klinik dan/atau Uji Klinik. Data ini penting untuk mendukung bentuk penyajian produk uji pada manusia terkait dengan cara pemberian, dosis, jangka waktu pemberian pada populasi Uji Klinik yang akan diteliti;
- b. Sponsor harus memperbaharui brosur penelitian jika ada informasi baru yang bermakna (lihat brosur penelitian)

#### **3.6.12. Membuat, mengemas, mengkode dan melabel produk uji**

- a. Sponsor wajib menjamin produk uji termasuk pembanding dan plasebo, diuraikan sesuai taraf pengembangan produk menurut Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB), diberi kode dan dilabel untuk melindungi ketersamaran. Pelabelan juga harus mengikuti persyaratan peraturan yang berlaku;
- b. Sponsor wajib menentukan suhu dan kondisi penyimpanan, waktu penyimpanan, prosedur dan cara rekonstitusi cairan, dan peralatan terkait produk infus. Sponsor juga harus memberitahukan persyaratan peraturan ini kepada semua pihak yang terlibat;
- c. Produk uji harus dikemas sedemikian rupa supaya terhindar dari kontaminasi dan kerusakan yang tidak dapat diterima selama transportasi dan penyimpanan;
- d. Sistem pengkodean produk uji harus memasukkan mekanisme yang memungkinkan identifikasi produk

dengan cepat apabila terjadi kedaruratan medik, tanpa membuka ketersamaran;

- e. Jika terdapat perubahan formulasi yang bermakna terhadap produk uji atau pembandingan selama pelaksanaan Uji Klinik, maka studi tambahan terkait formulasi produk tersebut (misal: stabilitas, laju disolusi, ketersediaan hayati) dibutuhkan untuk menilai apakah perubahan produk akan mengubah secara bermakna profil farmakokinetik. Data tersebut harus tersedia sebelum formulasi baru itu digunakan dalam Uji Klinik.

### **3.6.13. Memasok dan melakukan penanganan produk uji**

- a. Sponsor bertanggung jawab untuk memasok produk uji kepada peneliti/institusi;
- b. Sponsor tidak boleh memasok produk uji kepada peneliti/institusi sampai dipastikan bahwa sponsor memperoleh semua dokumentasi yang diperlukan;
- c. Sponsor harus memastikan adanya prosedur tertulis yang mencakup instruksi cara penyimpanan produk uji dan dokumentasinya. Prosedur tersebut harus menyebutkan penerimaan, penanganan, penyimpanan, pemberian dan penerimaan kembali produk uji yang tidak terpakai dari subjek, dan pengembalian produk uji yang tidak terpakai kepada sponsor;
- d. Sponsor harus menjamin pengiriman produk uji kepada peneliti tepat waktu;
- e. Sponsor menyimpan rekaman yang berkaitan dengan dokumen pengiriman, penerimaan, disposisi, pengembalian, dan pemusnahan produk uji;
- f. Sponsor membuat suatu sistem dan mendokumentasi penerimaan kembali produk uji misalnya untuk pengembalian produk uji yang cacat, meminta produk

uji yang kadaluarsa, dan meminta kelebihan produk uji setelah Uji Klinik selesai dan mendokumentasikan;

- g. Sponsor menjamin bahwa produk uji tetap stabil selama jangka waktu penggunaan, dan menyimpan produk uji dalam jumlah yang cukup sebagai konfirmasi ulang apabila spesifikasinya diperlukan kelak. Sponsor juga menyimpan dokumen analisis dan karakteristik dari *batch* produk uji yang digunakan. Jika stabilitasnya memungkinkan, sampel harus disimpan sampai data Uji Klinik selesai dianalisis atau sesuai kebutuhan otoritas yang berlaku dengan waktu penyimpanan yang lebih lama.

#### **3.6.14. Memberikan akses terhadap dokumen**

Sponsor harus menjamin dan dinyatakan dalam protokol atau perjanjian tertulis lainnya, bahwa peneliti/institusi memberikan akses langsung pada data/dokumen sumber untuk monitoring, audit, pengkajian KE dan pengawasan institusi yang berwenang. Sponsor juga harus memastikan bahwa setiap subjek telah menyetujui secara tertulis, dan mempunyai akses langsung terhadap rekam medik asli subjek untuk monitoring, audit, pengkajian KE dan pengawasan oleh otoritas pembuat peraturan.

#### **3.6.15. Memberi informasi keamanan**

Sponsor bertanggung jawab terhadap evaluasi keamanan produk uji dan harus dengan cepat memberitahu semua peneliti/institusi yang terlibat Uji Klinik dan otoritas pembuat peraturan, mengenai temuan yang dapat merugikan keamanan subjek, mempengaruhi pelaksanaan Uji Klinik atau akan mengubah persetujuan KE untuk kelanjutan Uji Klinik.

### **3.6.16. Melaporkan efek samping obat**

Jika terjadi efek samping obat yang serius dan tidak terduga maka sponsor harus mempercepat pelaporan kepada semua peneliti/institusi yang terlibat, KE, dan kepada otoritas pembuat peraturan. Laporan tersebut harus mengikuti pedoman manajemen data keamanan klinik. Sponsor harus menyerahkan kepada otoritas pembuat peraturan semua laporan keamanan secara berkala dan yang terbaru.

### **3.6.17. Melakukan monitoring**

Tujuan monitoring Uji Klinik untuk memastikan hak dan kesejahteraan subjek manusia dilindungi. Sponsor dapat menunjuk monitor sesuai kualifikasi yang telah ditetapkan. Monitor menjamin bahwa Uji Klinik dilaksanakan dan didokumentasi dengan benar dan menyerahkan laporan tertulis kepada sponsor sesuai format yang telah ditetapkan setiap kali kunjungan atau komunikasi yang berkaitan dengan Uji Klinik.

### **3.6.18. Melaksanakan audit**

- a. Sponsor dalam melaksanakan audit harus independen dan terpisah dari monitoring rutin ataupun fungsi pengawasan mutu. Tujuan audit adalah mengevaluasi pelaksanaan Uji Klinik dan kepatuhan pada protokol, pedoman kerja baku, CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku;
- b. Auditor yang ditunjuk oleh sponsor harus individu yang independen, dan sponsor menjamin bahwa auditor mempunyai kualifikasi yang diperoleh dari pelatihan dan pengalaman untuk melaksanakan audit secara benar. Kualifikasi auditor harus didokumentasi;
- c. Sponsor harus menjamin bahwa prosedur audit dilaksanakan secara tertulis mengenai apa yang

diaudit, bagaimana mengaudit, frekuensi audit, dan bentuk serta isi laporan audit;

- d. Sponsor dalam membuat perencanaan dan prosedur audit untuk Uji Klinik harus berpedoman pada kepentingan Uji Klinik yang diserahkan kepada otoritas peraturan yaitu jumlah subjek dan tingkat risiko subjek Uji klinik, jenis dan kompleksitas Uji Klinik, dan masalah lain yang teridentifikasi;
- e. Hasil pengamatan dan temuan auditor harus didokumentasi;
- f. Dalam melindungi kebebasan dan nilai fungsi audit, otoritas pembuat peraturan tidak boleh meminta secara rutin laporan audit, namun bisa mencari atau akses dari laporan audit per kasus bila ada bukti ketidakpatuhan yang serius terhadap CUKB atau dalam proses pengadilan;
- g. Sponsor harus membuat sertifikat audit bila diperlukan oleh hukum atau peraturan yang berlaku.

### **3.6.19. Melakukan tindakan cepat terhadap ketidakpatuhan**

Sponsor harus mengambil tindakan cepat untuk ketidakpatuhan terhadap protokol, Prosedur Kerja Baku (PKB), CUKB, dan/atau persyaratan yang berlaku, yang dilakukan oleh peneliti/institusi atau oleh anggota staf dari sponsor.

### **3.6.20. Memberi informasi penghentian dini atau penangguhan Uji Klinik**

Sponsor harus mengambil tindakan cepat memberitahukan kepada peneliti/institusi dan otoritas pembuat peraturan jika Uji Klinik dihentikan dini atau ditangguhkan beserta alasannya. Komisi Etik juga harus diberitahu oleh sponsor atau peneliti/institusi, sebagaimana

yang ditetapkan oleh persyaratan peraturan yang berlaku.

### **3.6.21. Membuat laporan Uji Klinik**

Sponsor memastikan bahwa laporan Uji Klinik akan disiapkan dan diberikan kepada otoritas pembuat peraturan seperti yang dipersyaratkan oleh peraturan yang berlaku, baik untuk Uji Klinik yang selesai dilakukan ataupun yang dihentikan sebelum waktunya. Sponsor harus menjamin bahwa laporan Uji Klinik untuk berkas permohonan pemasaran memenuhi standar Pedoman CUKB dari ICH dalam hal struktur dan isi laporan Uji Klinik.

### **3.6.22. Mengawasi Uji Klinik multisenter**

Dalam pelaksanaan Uji Klinik multisenter, sponsor harus memastikan bahwa semua peneliti baik peneliti koordinator dan peneliti lain mematuhi protokol yang telah disetujui oleh sponsor, otoritas pembuat peraturan dan dukungan *Ethical Clearance* dari KE. Formulir laporan kasus mencakup semua data yang dibutuhkan oleh semua lokasi/site multisenter. Formulir data tambahan disiapkan untuk peneliti yang memerlukan data tambahan. Tanggung jawab koordinator peneliti dan peneliti lain yang berpartisipasi didokumentasikan terutama pada saat Uji Klinik dimulai. Semua peneliti wajib mematuhi standar penilaian yang seragam terkait hasil klinik dan laboratorium, dan melengkapi formulir laporan kasus. Sponsor juga harus memfasilitas komunikasi antar para peneliti.

### **3.6.23. Melakukan amandemen protokol**

Jika terjadi perubahan protokol pada Uji Klinik pra-pemasaran dan/ atau Uji Klinik paska-pemasaran, sponsor wajib mengajukan dokumen amandemen untuk mendapatkan persetujuan Kepala BPOM atau Dirjen Farmalkes sesuai produk uji.

### **3.7. Monitor** <sup>1,2</sup>

Monitor adalah tim yang ditunjuk untuk melakukan monitoring pelaksanaan uji klinis. Tujuan monitoring untuk memastikan bahwa; hak dan kesejahteraan subjek terlindungi, data yang dilaporkan akurat dan lengkap dari sumber dokumen yang terverifikasi, pelaksanaan uji klinis mematuhi protokol yang disetujui dan mengikuti peraturan yang berlaku.

#### **3.7.1. Kualifikasi monitor**

Monitor harus ditunjuk oleh sponsor, harus dilatih secara tepat dan harus memiliki kualifikasi baik yang terdokumentasi. Pengetahuan ilmiah dan / atau klinik diperlukan untuk memantau pelaksanaan Uji Klinik secara memadai. Monitor harus benar-benar memahami produk uji, protokol, formulir PSP yang tertulis dan informasi tertulis lainnya untuk diberikan kepada subjek, PKB, CUKB, dan persyaratan peraturan yang berlaku.

#### **3.7.2. Tanggung jawab monitor**

Monitor wajib memastikan bahwa Uji Klinik dilakukan dan didokumentasikan dengan baik. Kegiatan yang dilakukan oleh monitor dalam mengawasi Uji Klinik adalah :

- a. Bertindak sebagai penghubung utama komunikasi antara sponsor dan peneliti;
- b. Memastikan bahwa peneliti memiliki kualifikasi dan sumber daya yang memadai dan mencukupi selama masa penelitian. Fasilitas, termasuk laboratorium, peralatan, dan staf juga memadai untuk melakukan Uji Klinik secara aman dan benar selama masa penelitian;
- c. Memastikan kondisi produk uji:
  - Memiliki masa berlaku dan kondisi penyimpanan yang baik, dan persediaan selama uji coba mencukupi.

- Hanya diberikan kepada subjek yang memenuhi syarat untuk menerima dan sesuai dosis yang ditentukan di protokol.
  - Diberikan ke subjek dengan instruksi yang diperlukan terkait penggunaan, penanganan, penyimpanan, dan pengembalian produk penelitian yang tepat. Penerimaan, penggunaan, dan pengembalian produk uji di lokasi Uji Klinik dikendalikan dan didokumentasikan secara memadai.
  - Penanganan produk uji yang sudah tidak digunakan di lokasi Uji Klinik disesuaikan dengan peraturan persyaratan yang berlaku dan aturan sponsor.
- d. Memastikan peneliti mengikuti protokol yang disetujui, dan semua amandemen yang disetujui jika ada;
- e. Memastikan bahwa PSP diperoleh sebelum partisipasi subjek dalam Uji Klinik;
- f. Memastikan bahwa peneliti menerima brosur penelitian yang terbaru, semua dokumen, dan semua perlengkapan uji yang diperlukan;
- g. Memastikan bahwa peneliti dan tim peneliti mendapatkan informasi yang lengkap tentang pelaksanaan Uji Klinik;
- h. Memastikan bahwa peneliti dan tim peneliti melakukan Uji Klinik sesuai dengan protokol dan perjanjian tertulis lainnya, antara sponsor dan peneliti/institusi peneliti, dan tidak mendelegasikan fungsi ini kepada individu yang tidak berwenang;
- i. Memastikan bahwa peneliti hanya mengikut sertakan subjek yang memenuhi syarat;

- j. Melaporkan tingkat perekrutan subjek;
- k. Memastikan bahwa sumber dokumen dan catatan Uji Klinik lainnya akurat, lengkap, selalu diperbaharui dan terpelihara;
- l. Memastikan bahwa peneliti menyediakan semua laporan yang diperlukan, notifikasi, aplikasi, dan pengiriman. Semua dokumen adalah akurat, lengkap, tepat waktu, dapat dibaca, diberi tanggal, dan mengidentifikasi pelaksanaan Uji Klinik;
- m. Memeriksa keakuratan dan kelengkapan entri FLK, sumber dokumen dan catatan uji lainnya yang terkait satu sama lain. Monitor secara khusus harus memastikan bahwa:
  - Data yang diperlukan sesuai protokol, dilaporkan secara akurat pada FLK dan konsisten dengan sumber dokumen;
  - Setiap dosis dan / atau modifikasi terapi didokumentasikan dengan baik untuk masing-masing subjek uji coba;
  - Efek samping/kejadian yang merugikan, pemberian obat-obatan dan penyakit-penyakit yang timbul saat Uji Klinik dilaporkan sesuai dengan protokol pada FLK;
  - Kunjungan yang gagal dilakukan oleh subjek, tes yang tidak dilakukan, dan pemeriksaan yang tidak dilakukan dilaporkan dengan jelas pada FLK;
  - Semua penarikan dan penghentian subjek yang terdaftar di Uji Klinik dilaporkan dan dijelaskan dalam FLK.
- n. Menginformasikan peneliti untuk semua kesalahan entri, kelalaian, atau tidak sahnya FLK. Monitor harus memastikan bahwa koreksi, penambahan, atau

penghapusan yang dibuat, diberi tanggal, dijelaskan (jika perlu), dan diparaf oleh peneliti atau oleh anggota tim peneliti Uji Klinik yang diberi wewenang untuk melakukan perubahan FLK;

- o. Menentukan apakah semua efek samping/kejadian yang merugikan dilaporkan secara tepat dalam jangka waktu yang ditentukan oleh CUKB, protokol, KE, sponsor, dan persyaratan peraturan yang berlaku;
- p. Menentukan apakah peneliti memelihara dokumen penting untuk pelaksanaan Uji Klinik;
- q. Mengkomunikasikan penyimpangan dari protokol, PKB, CUKB dan persyaratan peraturan yang berlaku ke peneliti, dan mengambil tindakan yang tepat untuk mencegah ulangan kejadian penyimpangan tersebut.

### **3.8. Organisasi Riset Kontrak** <sup>1,2</sup>

Organisasi Riset Kontrak (ORK) adalah organisasi yang dikontrak oleh sponsor untuk mengkoordinir seluruh atau sebagian tugas dan fungsi sponsor yang berkaitan dengan Uji Klinik. Organisasi Riset Kontrak dapat juga merupakan institusi/ lembaga penelitian, misalnya : Badan Litbang Kementerian, Unit Penelitian Perguruan Tinggi dan Litbang Swasta yang harus berlokasi di Indonesia. Setiap tugas dan fungsi yang berkaitan dengan Uji Klinik yang diserahkan kepada ORK harus dinyatakan tertulis. Adapun tugas dan tanggung jawab ORK adalah menjamin mutu dan pengawasan mutu.

Selain itu ada tugas dan fungsi sponsor yang tidak secara khusus diserahkan dan diterimakan pada ORK. Tanggung jawab akhir mutu dan integritas data Uji Klinik tetap pada sponsor seperti melengkapi dan mendukung semua dokumen yang diperlukan sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku, dan melakukan koordinasi antara sponsor dan peneliti. Pihak auditor sponsor mendapat izin memeriksa, menganalisis untuk melakukan verifikasi dan membuat laporan. Pihak tersebut

dapat mengambil tindakan pencegahan yang wajar dengan menjaga rahasia subjek. Semua catatan baik berupa catatan tertulis, elektronik, magnetik, optik maupun pindaian, *x-ray* dan elektrodigram yang dapat menggambarkan atau mencatat metode dan perilaku serta faktor-faktor yang mempengaruhi dan tindakan yang diambil. Dari dokumen yang secara individual dan kolektif dapat dievaluasi pelaksanaan penelitian dan kualitas data yang dihasilkan.

Uji Klinik yang memenuhi standar cara Uji Klinik yang baik untuk desain, perilaku, kinerja, pemantauan, audit, pencatatan, analisis, dan pelaporan, memberikan jaminan data dan hasil yang dilaporkan dapat dipercaya dan akurat. Demikian pula hak, integritas, kerahasiaan subjek uji klinik dijamin terlindungi.

### **3.9. Data Safety Monitoring Board**<sup>1,2</sup>

*Data Safety Monitoring Board* (DSMB) adalah sebuah komite ahli penelitian klinik, yang terdiri atas dokter, ahli statistik, dan pendukung pasien yang bertugas memantau kemajuan Uji Klinik dan mengkaji data keamanan dan efektivitas selama Uji Klinik berlangsung. Komisi ini tidak boleh beranggotakan individu, organisasi, dan lembaga yang melakukan Uji Klinik. Anggota DSMB melayani berdasarkan kapasitas individu dan keahliannya, serta memberikan rekomendasi terkait Uji Klinik.

Tanggung jawab utama DSMB adalah a) secara berkala meninjau dan mengevaluasi keseluruhan data studi untuk keselamatan subjek uji, pelaksanaan Uji Klinik dan kemajuannya, serta efikasi produk uji. b) memberikan rekomendasi kepada pelaksana Uji Klinik tentang kelanjutan, modifikasi, atau penghentian percobaan. *Data Safety Monitoring Board* bertanggung jawab menentukan proses *review* Uji Klinik yang dilakukan, termasuk peristiwa pemicu yang membutuhkan *review* mendadak, menghentikan prosedur yang tidak sesuai dengan protokol, membuka kerahasiaan (*unmasking* atau *unblinding*), dan menetapkan prosedur pemungutan suara. *Data Safety Monitoring Board* juga bertanggung jawab untuk menjaga

kerahasiaan diskusi internal dan kegiatannya, serta menjaga kerahasiaan isi laporan yang diberikan kepadanya. Hal-hal yang ditinjau oleh DSMB adalah:

- a. Data sementara / akhir sebagai bukti efek samping terkait penelitian;
- b. Data sementara / akhir sebagai bukti efikasi produk uji sesuai dengan pedoman statistik yang ditetapkan sebelumnya;
- c. Kualitas dan kelengkapan data, dan ketepatan waktu;
- d. Kinerja dari masing-masing pihak yang terlibat dalam Uji Klinik;
- e. Ketepatan sasaran dalam perekrutan subjek;
- f. Ketaatan pada protokol;
- g. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil atau kerahasiaan data Uji Klinik (seperti pelanggaran protokol, membuka “masking”, dll);
- h. Faktor eksternal Uji Klinik misalnya perkembangan ilmiah atau terapeutik yang dapat mempengaruhi keselamatan peserta atau etika penelitian.

*Data Safety Monitoring Board* harus menyimpulkan setiap ulasan dengan mengeluarkan rekomendasi mengenai apakah studi harus dilanjutkan tanpa perubahan, dimodifikasi, atau dihentikan. Rekomendasi mengenai modifikasi desain dan pelaksanaan penelitian dapat mencakup:

- a. Modifikasi protokol penelitian berdasarkan tinjauan data keamanan;
- b. Penangguhan atau penghentian sebelum waktunya terhadap Uji Klinik karena kekhawatiran serius tentang keselamatan subjek, pelaksanaan yang tidak memadai, atau keikutsertaan subjek yang tidak mencukupi;
- c. Penundaan atau penghentian sebelum waktunya terhadap Uji Klinik karena tujuan penelitian telah diperoleh sesuai dengan pedoman statistik yang telah ditetapkan sebelumnya;
- d. Memberikan opsi untuk peneliti, saat DSMB menentukan bahwa hasil studi primer secara substansial kurang dari

yang diharapkan (seperti rekomendasi untuk meningkatkan jumlah pusat percobaan atau memperpanjang periode rekrutmen);

- e. Tindakan korektif terhadap peneliti yang kinerjanya kurang, atau menimbulkan keraguan dalam pelaksanaan uji.

Keanggotaan DSMB harus mencerminkan disiplin dan spesialisasi medis yang diperlukan untuk menginterpretasi data dari Uji Klinik dan untuk mengevaluasi keselamatan subjek. Jumlah anggota DSMB tergantung pada fase persidangan, masalah medis, kompleksitas desain, dan analisis Uji Klinik, serta tingkat potensi risiko. Pada umumnya anggota DSMB terdiri dari tiga sampai tujuh anggota, minimal terdiri dari:

- a. Ahli dalam aspek klinik penyakit / populasi subjek yang sedang dipelajari;
- b. Satu atau lebih ahli biostatistik; dan
- c. Peneliti dengan keahlian melakukan uji klinik dengan metodologi yang digunakan.

Apabila dibutuhkan, spesialis *ad hoc* dapat diundang untuk berpartisipasi sebagai anggota *non-voting*. Anggota DSMB selain tidak boleh terlibat dalam pelaksanaan Uji Klinik, juga tidak boleh memiliki kepentingan (keuangan, kepemilikan, profesi, atau kepentingan lain) yang dapat memengaruhi sifat ketidakberpihakan, dan kemandirian pengambilan keputusan dalam meninjau pelaksanaan Uji Klinik.

Frekuensi pertemuan DSMB tergantung beberapa faktor termasuk tingkat keikutsertaan subjek, masalah keamanan atau kejadian buruk yang tidak diperkirakan, ketersediaan data, dan jadwal analisis sementara yang akan dilakukan. Bentuk Laporan DSMB berupa: a) Laporan Lisan, b) Laporan Rangkuman, c) Laporan Akhir, d) Laporan Aksi Cepat (*Immediate Action Report*), dan e) Rekomendasi kepada Peneliti.

### **3.10. Peneliti.** <sup>1,2,4,19,20</sup>

Peneliti adalah seseorang yang bertanggungjawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu tempat uji klinik. Jika pelaksanaan uji klinik dilakukan oleh tim, maka peneliti adalah pemimpin yang bertanggungjawab dari tim tersebut dan disebut sebagai Peneliti Utama, dapat dibantu oleh Peneliti Pembantu.

#### **3.10.1. Kualifikasi peneliti**

Peneliti yang melakukan Uji Klinik harus memenuhi persyaratan pendidikan, pelatihan, dan pengalaman yang menunjukkan bahwa peneliti yang bersangkutan mampu dan bertanggung jawab untuk melakukan Uji Klinik. Selain itu peneliti juga memenuhi persyaratan yang ditentukan oleh regulator, dan harus menunjukkan bukti kualifikasinya melalui biodata terbaru dan dokumen lain yang disyaratkan oleh sponsor, komisi etik, dan regulator. Peneliti harus memahami kegunaan produk uji yang diteliti sebagaimana dijelaskan di dalam protokol, brosur penelitian, informasi produk uji, dan dari sumber informasi lain. Peneliti wajib memiliki sertifikat GCP, mengikuti GCP, dan mengikuti perundangan yang berlaku. Peneliti/institusi penelitian wajib mendukung dilakukannya monitoring dan *auditing* oleh sponsor, pengawasan oleh Kementerian atau lembaga pemerintah yang berwenang. Peneliti wajib menyediakan nama-nama peneliti yang memenuhi persyaratan kompetensi atau keahlian yang diberi delegasi tugas dalam melaksanakan Uji Klinik.

#### **3.10.2. Tugas dan tanggung jawab peneliti**

##### **3.10.2.1. Kelayakan sumber daya**

Peneliti wajib menunjukkan kemampuan dapat merekrut sejumlah subjek penelitian selama jangka waktu penelitian yang disepakati, memiliki waktu cukup melakukan dan menyelesaikan penelitian selama jangka waktu yang disepakati. Peneliti memiliki staf berkualitas yang cukup, dan menggunakan fasilitas yang memadai

selama jangka waktu penelitian yang direncanakan untuk melaksanakan Uji Klinik dengan baik dan aman. Peneliti juga menjamin semua orang yang terlibat di dalam penelitian telah diberi informasi dengan memadai dan benar tentang protokol, produk uji, dan lingkup tugas yang dilakukan selama Uji Klinik.

### **3.10.2.2. Jaminan pelayanan medik bagi subjek Uji Klinik**

Peneliti dengan kompetensi dokter, bertanggung jawab terhadap semua keputusan medik yang berhubungan dengan Uji Klinik, termasuk setiap kejadian yang tidak diinginkan dan pemeriksaan penunjang lain yang dibutuhkan. Jadi peneliti wajib memastikan ketersediaan pelayanan medik bagi subjek jika terjadi kejadian yang tidak diinginkan.

### **3.10.2.3. Mendapat persetujuan dari Komisi Etik (KE)**

Sebelum memulai Uji Klinik, peneliti wajib mendapatkan opini berupa persetujuan tertulis dan bertanggal dari KE terhadap protokol Uji Klinik, termasuk formulir *informed consent* tertulis, prosedur rekrutmen subjek penelitian (misal iklan), dan informasi tertulis lainnya yang diperuntukan untuk subjek. Sebagai bagian dari permohonan persetujuan oleh peneliti/ institusi penelitian kepada KE, peneliti wajib memberikan brosur penelitian terkini. Jika terjadi perubahan protokol dalam pelaksanaan penelitian maka peneliti wajib mengajukan amandemen protokol ke KE.

### **3.10.2.4. Menjaga produk uji**

Peneliti bertanggung jawab terhadap akuntabilitas produk uji. Jika diperkenankan atau diperlukan, peneliti wajib menyerahkan sebagian atau semua tugasnya kepada

seorang apoteker atau orang lain yang sesuai, dibawah supervisi peneliti, agar akuntabilitas produk uji terjamin. Peneliti atau seorang apoteker atau orang lain yang ditunjuk oleh peneliti/institusi penelitian, wajib menyimpan catatan tentang pengiriman dan inventaris produk uji di tempat Uji Klinik. Juga catatan tentang penggunaan produk uji oleh setiap subjek. Produk yang tidak terpakai harus dikembalikan ke sponsor atau ditempatkan dengan cara lain. Catatan ini harus mencantumkan tanggal, jumlah, nomor *batch*/seri, tanggal kadaluwarsa (bila ada) dan nomor kode khusus yang diberikan pada produk uji dan subjek uji klinik. Peneliti wajib memelihara catatan yang berisi dokumentasi bahwa subjek diberikan dosis sesuai ketentuan protokol dan mencocokkan semua produk uji yang diterima dari sponsor.

Produk uji harus disimpan sesuai ketentuan dari sponsor dan sesuai dengan persyaratan peraturan yang berlaku. Peneliti memastikan produk uji hanya digunakan sesuai dengan protokol yang telah disetujui. Peneliti juga wajib menjelaskan penggunaan yang benar dari produk uji ke setiap subjek dan memeriksa secara berkala sesuai kebutuhan penelitian, bahwa setiap subjek mengikuti instruksi dengan benar.

#### **3.10.2.5. Melakukan Uji Klinik sesuai dengan protokol**

Peneliti/institusi penelitian wajib melakukan Uji Klinik sesuai dengan protokol yang disetujui oleh sponsor dan oleh instansi yang berwenang, dan yang telah diberi persetujuan/pendapat oleh KE. Di dalam melakukan penelitian, peneliti tidak boleh melakukan penyimpangan, atau perubahan protokol tanpa persetujuan dari sponsor dan sebelum persetujuan amandemen / opini diperoleh dari KE .

Peneliti wajib mendokumentasikan dan menjelaskan perubahan-perubahan yang dilakukan dari protokol.

Formulir perubahan terhadap protokol dapat diaplikasikan tanpa persetujuan KE hanya untuk menghindari bahaya yang darurat terhadap subjek penelitian, atau bila perubahannya hanya pada aspek logistik atau administratif penelitian. Perubahan yang dilakukan dan alasan melakukannya, juga amandemen protokol yang diajukan harus diserahkan kepada KE sesegera mungkin.

#### **3.10.2.6. Mengikuti prosedur randomisasi dan ketersamaran**

Peneliti wajib mengikuti prosedur randomisasi Uji Klinik yang telah ditetapkan (jika ada), dan menjamin bahwa kode ketersamaran hanya dibuka sesuai protokol. Setiap pembukaan ketersamaran yang dilakukan sebelum waktunya (misal karena tidak sengaja, akibat adanya kejadian yang tidak diinginkan yang serius), wajib didokumentasikan oleh peneliti dan dijelaskan kepada sponsor.

#### **3.10.2.7. Memperoleh Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) dari Subjek Penelitian**

Dalam memperoleh dan mendokumentasikan PSP, peneliti wajib mematuhi persyaratan peraturan yang berlaku, dan wajib mematuhi CUKB dan prinsip-prinsip etik yang berasal dari Deklarasi Helsinki. Sebelum Uji Klinik dimulai, peneliti wajib memiliki persetujuan tertulis / pendapat tertulis dari KE tentang formulir PSP dan informasi tertulis lainnya yang disediakan untuk subjek.

Formulir PSP dan informasi tertulis lainnya yang diberikan kepada subjek harus direvisi saat ada informasi penting baru yang relevan dengan persetujuan subjek. Setiap formulir PSP atau informasi tertulis lain yang telah direvisi, harus menerima persetujuan/ pendapat dari KE sebelum digunakan. Subjek wajib diberi tahu sesegera mungkin jika terdapat informasi baru yang berhubungan dengan kesediaan subjek untuk terus berpartisipasi dalam

penelitian. Proses komunikasi antara peneliti dan subjek dalam hal ini harus didokumentasikan

Peneliti harus menginformasikan secara lengkap kepada subjek semua aspek yang berkaitan dengan penelitian termasuk informasi tertulis dan persetujuan / opini dari KE. Peneliti harus memberikan cukup waktu dan kesempatan kepada subjek untuk menanyakan tentang rincian penelitian dan memutuskan untuk ikut atau tidak dalam penelitian.

Peneliti wajib memastikan bahwa sebelum subjek berpartisipasi dalam penelitian, formulir PSP sudah harus ditandatangani dan diberi tanggal oleh subjek atau walinya, saksi dan oleh peneliti yang melakukan penjelasan tentang PSP. Selama subjek partisipasi dalam penelitian, subjek atau walinya wajib menerima salinan pembaruan formulir yang ditandatangani dan bertanggal, dan setiap amandemen terhadap informasi tertulis yang diberikan kepada subjek.

#### **3.10.2.8. Melakukan pencatatan dan pelaporan**

Peneliti wajib memelihara dokumen asli dan catatan uji yang mencakup semua pengamatan masing-masing subjek penelitian. Data sumber harus dapat dikaitkan, terbaca, terkini, asli, akurat, dan lengkap. Perubahan pada data sumber harus bisa dilacak, dengan tidak mengaburkan dokumen yang asli, dan harus dapat dijelaskan jika perlu (misal, melalui jejak audit).

Peneliti harus memastikan keakuratan, kelengkapan, keterbacaan, dan ketepatan waktu dari data yang dilaporkan ke sponsor di FLK dan di semua laporan yang dibutuhkan. Peneliti juga memelihara dokumen penelitian sesuai persyaratan yang berlaku, dan melakukan tindakan pencegahan pengrusakan dokumen yang tidak disengaja atau sebelum waktunya.

Aspek keuangan penelitian harus didokumentasikan dalam sebuah kesepakatan antara sponsor dan peneliti / institusi penelitian. Atas permintaan monitor, auditor, KE, atau otoritas pengatur, peneliti / institusi penelitian menyediakan akses langsung ke semua catatan penelitian.

#### **3.10.2.9. Membuat laporan kemajuan Uji Klinik**

Peneliti wajib menyerahkan ringkasan tertulis tentang status Uji Klinik kepada KE dan sponsor setiap tahun. Setiap kejadian spesifik dan kemajuan dalam kegiatan penelitian harus disampaikan dalam bentuk laporan sesuai protokol Uji Klinik.

#### **3.10.2.10. Melaporkan Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (KTDS)**

Peneliti wajib melaporkan semua KTDS, kecuali KTDS yang diidentifikasi oleh protokol tidak memerlukan pelaporan segera. Laporan langsung harus diikuti segera dengan laporan tertulis secara rinci. Laporan langsung dan tindak lanjut harus berisi identifikasi subjek dengan nomor kode unik subjek penelitian. Peneliti juga wajib mematuhi persyaratan peraturan yang berlaku terkait dengan pelaporan reaksi efek samping obat yang tidak diharapkan, kepada regulator dan KE. Untuk laporan kematian, peneliti wajib memberikan kepada sponsor dan KE termasuk informasi tambahan yang diminta (misalnya laporan otopsi dan laporan medik terakhir).

#### **3.10.2.11 Menginformasikan penghentian sebelum waktunya atau penundaan penelitian**

Peneliti wajib segera menginformasikan penghentian/ penundaan penelitian, dan memastikan terapi dan tindak lanjut yang tepat untuk subjek. Jika diperlukan oleh persyaratan peraturan yang berlaku, peneliti memberi tahu regulator jika dilakukan penghentian sebelum waktunya,

atau penundaan penelitian

Jika peneliti menghentikan atau menanggukkan penelitian tanpa persetujuan sponsor terlebih dahulu, peneliti wajib memberi tahu institusi penelitian, kemudian institusi penelitian harus segera menginformasikan kepada sponsor, KE, dan memberikan penjelasan tertulis secara rinci tentang penghentian atau penangguhan kepada sponsor dan KE.

Jika sponsor menghentikan atau menunda penelitian, peneliti wajib segera menginformasikan institusi penelitian, dan memberikan penjelasan tertulis tentang penghentian atau penangguhan kepada KE.

Jika KE menghentikan atau menunda persetujuan / pendapatnya tentang percobaan, peneliti wajib memberi tahu institusi penelitian, dan peneliti / institusi penelitian segera memberitahukan dan memberikan penjelasan tertulis secara rinci tentang penghentian atau penangguhan kepada sponsor.

### **3.10.2.12. Memberikan laporan akhir**

Setelah menyelesaikan penelitian, peneliti wajib menginformasikan ke institusi penelitian. Kemudian, peneliti / institusi penelitian harus memberikan ringkasan hasil Uji Klinik dan laporan kepada KE dan regulator. Dengan adanya pemahaman tentang peran dan pelaksana Uji Klinik, diharapkan peneliti, institusi pelaksana Uji Klinik dapat menerapkan dan melaksanakan Uji Klinik dengan baik dan benar sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

## Daftar Pustaka

1. Integrated Addendum To ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline. Current Step 4 version. dated 9 November 2016
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik di Indonesia. Edisi III. ISBN : 978-602-74036-0-4. Tahun 2015.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1179A/Menkes/SK/X/1999 tentang Kebijakan Nasional Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 791/Menkes/SK/VII/ 1999 tentang Koordinasi Penyelenggaraan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
5. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomer 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.
6. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 30 Tahun 2017 Tentang Pengawasan Pemasukan Obat Dan Makanan Ke Dalam Wilayah Indonesia.
7. Kementerian Riset dan Teknologi Republik Indonesia. Peraturan Menteri Negara Riset dan Teknologi Nomor 08/M/PER/IX/2007 Tentang Pelaporan Hasil Pelaksanaan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan Oleh Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing dan Orang Asing.
8. Kementerian Riset dan Teknologi Republik Indonesia. Peraturan Menteri Negara Riset dan Teknologi Nomor 09/M/PER/XII/2007 Tentang Tim Koordinasi, Pengawasan, dan Sanksi Pelaksanaan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan Oleh Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing dan Orang Asing.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri

Kesehatan Nomor 657 /MENKES/ PER/VIII/2009, Tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologik dan Muatan Informasinya.

10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 66 Tahun 2013 Tentang Penyelenggaraan Registri Penelitian Klinik.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 63 Tahun 2017 Tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan Yang Baik.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1333/Menkes/SK/X/2002 tentang Persetujuan Penelitian Kesehatan Terhadap Manusia.
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan no 51 tahun 2014, tentang Pemasukan Alat Kesehatan melalui Mekanisme Jalur Khusus (*Special Access Scheme*)
14. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Nomor 41 Tahun 2006 Tentang Perizinan bagi Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing dan Orang Asing dalam Melakukan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan di Indonesia;
15. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Nomor 48 Tahun 2009 tentang Perizinan Pelaksanaan Kegiatan Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Yang Beresiko Tinggi dan Berbahaya.
16. Republik Indonesia. Undang-undang Nomor 5 Tahun 1994 tentang Pengesahan *United Nations Convention on Biological Diversity*.
17. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor: 658/Menkes/Per/VIII/2009 tentang Jejaring Laboratorium Diagnosis Penyakit Infeksi New Emerging dan Re-Emerging.
18. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Nomor 20 Tahun 2005 tentang Alih Teknologi Kekayaan Intelektual serta Hasil Penelitian dan Pengembangan oleh Perguruan Tinggi dan Lembaga Penelitian dan Pengembangan.
19. Republik Indonesia. Undang-undang No 14 tahun 2001 tentang

Paten (Lembar Negara RI Tahun 2002 Nomor 109, Tambahan Lembar Negara RI Nomor 4130).

20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 791/Menkes/SK/VII/ 1999 tentang Koordinasi Penyelenggaraan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.



# **BAB 4**

## **PROSEDUR UJI KLINIK UNTUK PENCEGAHAN DAN PENGOBATAN**

**Delima, CS Whinie Lestari, Indri Rooslamati, Frans X  
Suharyanto Halim, M. Karyana**

### **4.1. Pendahuluan**

Uji Klinik merupakan suatu cara ilmiah untuk membuktikan keamanan dan kemanfaatan dari suatu produk uji. Sebelum Uji Klinik dimulai, perlu disiapkan protokol secara baik dan harus mendapatkan persetujuan dari sponsor, komisi etik penelitian kesehatan (KEPK), dan institusi yang berwenang mengeluarkan ijin Uji Klinik (Badan Pengawas Obat dan Makanan/BPOM). Protokol Uji Klinik merupakan suatu rencana yang sangat rinci mengenai bagaimana Uji Klinik dilakukan dan bagaimana data dikumpulkan dan dianalisis. Pelaksanaan Uji Klinik wajib mengikuti protokol versi terakhir yang disetujui KEPK dan BPOM untuk produk uji yang akan diregistrasi. Setiap perubahan protokol harus mendapat persetujuan dari KEPK dan BPOM untuk produk uji yang akan diregistrasi.

Produk uji pada Uji Klinik dapat berupa obat, fitofarmaka, vaksin, alat kesehatan, pangan olahan, metode, ataupun kombinasi dari produk uji. Namun, panduan ini khusus pada produk uji untuk pencegahan dan terapi. Analisis/evaluasi/penilaian pada Uji Klinik dapat berupa efikasi, keamanan, kualitas hidup, farmakogenomik, dan farmakoekonomik. Pada Panduan Pelaksanaan Uji Klinik, penilaian dibatasi pada efikasi, keamanan, dan kualitas hidup.

### **4.2. Sistematika Protokol Uji Klinik**

Sistematika protokol Uji Klinik yang digunakan dalam panduan ini merujuk pada panduan Uji Klinik yang baik dari *International*

*Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH)*, Peraturan Kepala BPOM No.21 tahun 2015 tentang Tatalaksana Persetujuan Uji Klinik dan Peraturan Menteri Kesehatan No.63 Tahun 2017 tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan yang baik dan disesuaikan dengan kebutuhan penelitian di Badan Litbangkes.<sup>1-5</sup> Protokol Uji Klinik merupakan dokumen lengkap dan rinci, umumnya terdiri dari sinopsis, latar belakang, hipotesis, tujuan, metode, pertimbangan etik, persetujuan pelaksanaan Uji Klinik, registri penelitian klinik, pembiayaan dan asuransi, kepemilikan data dan spesimen, kebijakan publikasi, daftar rujukan, dan dilengkapi lampiran (dokumen esensial termasuk di dalamnya brosur penelitian).

#### **4.2.1. Sinopsis**

Pada Uji Klinik, sinopsis protokol merupakan ringkasan bagaimana suatu Uji Klinik akan dilakukan. Isi sinopsis adalah nomor protokol, nama sponsor, nama ketua pelaksana (*principle investigator*), nama Uji Klinik, judul Uji Klinik, fase Uji Klinik, tujuan primer dan sekunder, metode (desain, tempat, waktu, produk uji, populasi dan sampel, kriteria inklusi/eksklusi, intervensi (formula, dosis, cara pemberian), penilaian hasil akhir (keamanan, efikasi, kualitas hidup), analisis statistik (lihat lampiran 1).

#### **4.2.2. Latar belakang**

Latar belakang berisi gambaran situasi, rumusan masalah, pertanyaan penelitian, dan respon terhadap masalah sehingga direncanakan suatu Uji Klinik. Uji Klinik yang dilakukan harus memberikan manfaat nyata bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan kepentingan masyarakat serta harus sesuai dengan prinsip dan pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan Cara Uji Klinik Alat Kesehatan yang Baik (CUAKB) di Indonesia.<sup>1-5</sup> Selain itu, perlu penjelasan mengenai produk uji, baik yang akan diujikan maupun yang akan digunakan sebagai pembanding.

Ringkasan hasil penelitian sebelumnya untuk produk uji

perlu disampaikan, termasuk data empirik (untuk fitofarmaka), studi *in-vitro* atau *in-vivo* yang memiliki hasil yang bermakna dan ringkasan penelitian klinik lainnya yang relevan. Tinjauan pustaka dan data penting yang relevan, latar belakang klinik, epidemiologik atau kesehatan masyarakat terkait dengan penelitian ini dapat disampaikan sebagai data pendukung. Beberapa hal penting lainnya yang perlu dituliskan dalam latar belakang adalah alasan pemilihan, cara pemberian/ penggunaan produk uji, rejimen, dosis, periode intervensi, dan pemilihan populasi penelitian. Selain itu perlu dijelaskan alasan pemilihan jenis kontrol (misalnya plasebo, tidak ada pengobatan, zat aktif, respon dosis).

Rumusan masalah sangat penting untuk memberikan gambaran secara keseluruhan serta langkah-langkah yang akan dilaksanakan pada Uji Klinik ini. Rumusan masalah yang disusun dalam bentuk pertanyaan atau pernyataan yang jelas, menjadi dasar dalam menentukan tujuan penelitian dan merupakan dasar dalam membuat hipotesis.

#### **4.2.3. Hipotesis**

Hipotesis merupakan praduga hasil penelitian yang harus dibuktikan kebenarannya. Dalam upaya pembuktian hipotesis, peneliti melakukan intervensi sesuai protokol Uji Klinik. Contoh: Obat A (produk uji) lebih efektif daripada obat B (obat standar).

#### **4.2.4. Tujuan Uji Klinik**

Tujuan Uji Klinik merupakan penjelasan rinci untuk menjawab masalah penelitian melalui hasil/luaran akhir yang didapatkan. Tujuan dituangkan dalam bentuk pernyataan (misalnya: untuk menilai, menentukan, membandingkan, mengevaluasi). Tujuan pada Uji Klinik umumnya dinyatakan dengan luaran yang akan dicapai. Sesuai dengan hasil/luaran akhir yang ingin dicapai, tujuan mencakup untuk mencapai luaran primer atau utama/*primary endpoint* (misalnya:

kelayakan, keberterimaan/*acceptability*, efikasi, efektifitas, keamanan) dan/atau luaran sekunder atau luaran lainnya/*secondary endpoint* (misalnya dosis respons, efek intervensi terhadap kejadian penyakit, tingkat keparahan penyakit atau perilaku kesehatan).

### **Primary endpoint**

Luaran akhir primer adalah tujuan utama yang akan dicapai dalam Uji Klinik yaitu menguji kebenaran hipotesis. Tujuan ini pada umumnya menjadi dasar perencanaan statistik untuk Uji Klinik, termasuk perhitungan besar sampel untuk memberikan kekuatan yang sesuai dalam pengujian secara statistik.

### **Secondary endpoint**

Luaran akhir sekunder adalah tujuan yang memberikan informasi lain selain luaran primer. Tujuan ini tidak harus berupa pengujian hipotesis, dapat berupa luaran umum yang non-eksperimental, misalnya untuk mengembangkan suatu registri atau untuk mendapatkan perjalanan alamiah penyakit.<sup>4</sup>

## **4.2.5. Metode** <sup>1, 6–13</sup>

### **4.2.5.1. Desain Uji Klinik**

Desain Uji Klinik ditetapkan berdasarkan hipotesis yang dibangun dari pertanyaan/rumusan masalah penelitian. Jenis desain disesuaikan dengan fase Uji Klinik (fase 1, 2, 3, atau 4) dan jenis produk uji. Desain dasar yang paling banyak digunakan adalah Uji Klinik randomisasi dengan kontrol paralel yaitu uji komparatif antara kelompok eksperimental dan kelompok kontrol yang alokasi subjeknya dilaksanakan secara random. Selain itu ada desain alternatif seperti desain menyilang (*cross-over design*), desain faktorial (*factorial design*), desain randomisasi klaster (*cluster randomization*), *non-inferiority*

*design, double blinded, open label, dose escalation, dose-ranging, dll.*

Beberapa perbandingan desain Uji Klinik obat, vaksin, dan alat kesehatan: <sup>7</sup>

Obat-Vaksin	Alat Kesehatan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umumnya dilakukan randomisasi</li> <li>• Ada grup kontrol</li> <li>• Populasi besar</li> <li>• Dapat menggunakan plasebo</li> <li>• Dapat membandingkan produk uji dengan produk lain yang sudah ada/disetujui</li> <li>• Dapat dilakukan "ketersamaran/blinding"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jarang dilakukan randomisasi</li> <li>• Ada grup kontrol</li> <li>• Populasi terbatas</li> <li>• Jarang menggunakan plasebo</li> <li>• Dapat membandingkan produk uji dengan produk lain yang sudah ada/disetujui</li> <li>• Sulit untuk dilakukan "ketersamaran/blinding"</li> </ul>

#### 4.2.5.2. Prosedur pemilihan subjek

Populasi subjek penelitian harus sesuai dengan protokol tahapan Uji Klinik. Apabila diperlukan seleksi subjek, maka perlu dibedakan antara seleksi subjek (misalnya seleksi dilakukan dengan kriteria inklusi dan eksklusi, misalnya dengan menggunakan iklan) dengan rekrutmen subjek. Perlu ditentukan apakah prosedur seleksi akan dilakukan dengan *informed consent* yang berbeda atau tidak. Di dalam catatan prosedur seleksi dicantumkan pula keterangan mengapa calon subjek tidak *eligible* dan mengapa calon subjek yang awalnya *eligible* menjadi tidak dapat direkrut.

Kriteria kelayakan harus memberikan definisi karakteristik subjek yang memenuhi persyaratan untuk menjadi subjek dalam penelitian.

#### Kriteria inklusi

Individu harus memenuhi semua kriteria inklusi/persyaratan untuk dapat berpartisipasi dalam Uji Klinik. Risiko dari intervensi perlu diperhatikan dalam penyusunan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga dapat

meminimalisasi risiko yang dapat ditimbulkan. Dilakukan identifikasi karakteristik klinik atau pemeriksaan laboratorium yang spesifik untuk digunakan sebagai kriteria perekrutan atau pengecualian. Apabila dalam Uji Klinik, status reproduksi (misalnya kehamilan, menyusui, potensi reproduksi) merupakan kriteria kelayakan, maka perlu diberikan persyaratan kontrasepsi spesifik, misalnya *licensed hormon* atau *barrier methods*.

List kriteria inklusi dibuat sebanyak yang diperlukan sesuai Uji Klinik yang akan dilakukan. Beberapa kriteria inklusi yang umum dalam Uji Klinik adalah sebagai berikut:

- karakteristik demografi (jenis kelamin, rentang usia) tertentu, dan
- kondisi kesehatan tertentu, dibuktikan dengan riwayat medik atau didiagnosis dengan kondisi/penyakit atau menunjukkan tanda atau gejala klinik atau hasil pemeriksaan fisik/psikik pada saat rekrutmen subjek, dan
- pemeriksaan laboratorium tertentu, dan
- mampu minum obat secara oral dan bersedia mengikuti pengawasan pengobatan (untuk produk uji oral), dan
- bagi wanita maupun laki-laki potensi reproduksi: penggunaan kontrasepsi efektif yang diperbolehkan, dan
- kesediaan mematuhi semua prosedur dan menyetujui tentang lamanya studi, dan
- mengisi formulir *informed consent* yang ditandatangani dan diberi tanggal.

### **Kriteria eksklusi**

Kriteria eksklusi adalah keadaan yang menyebabkan subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi tidak dapat diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria yang artinya sama tidak boleh dimasukkan dalam kriteria inklusi dan juga eksklusi (kriteria eksklusi bukan lawan/sebaliknya

dari kriteria inklusi), misalnya usia  $\geq 18$  tahun sebagai kriteria inklusi dan  $< 18$  tahun sebagai kriteria eksklusi. Keadaan yang menjadi kriteria eksklusi dapat berupa adanya penyakit lain, penggunaan obat atau alat yang bersamaan, alergi terhadap produk uji, faktor lain yang dapat menyebabkan kerugian atau peningkatan risiko pada peserta atau keluarga, keadaan yang memengaruhi variabel yang diteliti, kepatuhan pasien, atau masalah etik. Kriteria eksklusi harus dinyatakan dengan jelas dan logis. Kriteria harus sesuai dengan desain studi dan risiko penelitian.

### **Randomisasi**

Randomisasi atau alokasi acak merupakan prosedur standar dalam Uji Klinik untuk mengalokasikan secara acak subjek ke dalam kelompok intervensi/eksperimen atau kelompok kontrol. Dengan randomisasi, subjek pada kelompok intervensi/eksperimen dan kelompok kontrol diharapkan sama dan seimbang, baik dalam jumlah maupun karakteristik sehingga mengurangi faktor perancu/*confounding*.

Cara randomisasi yang dilakukan dalam suatu Uji Klinik perlu dijelaskan dalam protokol, apakah randomisasi sederhana, randomisasi dalam blok, atau randomisasi dalam strata.<sup>8,9</sup>

### **Pembatalan partisipasi subjek**

Peserta/subjek bebas mengundurkan diri kapan pun dari partisipasi dalam penelitian. Peneliti juga dapat menghentikan partisipasi subjek dalam penelitian jika terdapat:

- kejadian buruk klinis (*adverse event*), hasil laboratorium yang tidak valid, atau kondisi medik atau situasi lain yang terjadi sehingga partisipasi lanjutan dalam penelitian ini tidak dapat mencapai tujuan bagi subjek;

- subjek memenuhi kriteria eksklusi (yang baru berkembang atau yang tidak diketahui sebelumnya) yang menghalangi partisipasi dalam studi ini lebih lanjut.

Catatan penting tentang pembatalan yang perlu dilampirkan adalah:

- a. kapan dan bagaimana membatalkan partisipasi subjek dari Uji Klinik;
- b. jenis dan waktu data yang dikumpulkan dari subjek yang dibatalkan partisipasinya;
- c. apa dan bagaimana subjek akan diganti;
- d. tindak lanjut untuk subjek yang dibatalkan partisipasinya dari Uji Klinik.

### **Besar sampel**

Estimasi besar sampel perlu dihitung agar pertanyaan penelitian dapat dijawab dengan tingkat ketepatan yang dikehendaki dan tidak menyalahi etika. Penghitungan besar sampel tergantung jenis desain dan luaran/*outcome* yang diteliti. Beberapa hal yang sudah harus diketahui atau ditetapkan oleh peneliti adalah kesalahan tipe 1 ( $\alpha$ ), kesalahan tipe 2 ( $\beta$ ) atau power ( $1-\beta$ ), *outcome* pada kelompok kontrol serta *effect size*, variabilitas (standar deviasi), desain yang digunakan, perkiraan *drop out*, data berpasangan atau independen.<sup>8,9</sup>

Contoh perhitungan besar sampel<sup>8,10</sup>:

- a. Besar sampel untuk menguji hipotesis beda 2 proporsi untuk data tidak berpasangan (variabel *outcome*: tipe kategorik)

$$n1 = n2 = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1Q_1 + P_2Q_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$n1 = n2$  = jumlah peserta per kelompok

$Z_{\alpha}$  = deviat baku normal untuk  $\alpha$ ; bila  $\alpha = 0,05$  (uji 2 arah), maka  $Z_{\alpha} = 1,96$

$Z_{\beta}$  = deviat baku normal untuk  $\beta$ ; bila  $\beta = 0,20$  (selalu satu arah), maka  $Z_{\beta} = 0,842$

$P_1$  = proporsi kesembuhan pada kelompok eksperimental

$P_2$  = proporsi kesembuhan pada kelompok kontrol

$P = (P_1 + P_2)/2$ ;  $Q = (1-P)$ ;  $Q_1 = (1-P_1)$ ;  $Q_2 = (1-P_2)$

$(P_1 - P_2)$  = *effect size*, beda proporsi kesembuhan minimal yang secara klinis dianggap penting

- b. Besar sampel untuk menguji hipotesis beda 2 *mean* untuk data tidak berpasangan (variabel *outcome*: tipe numerik)

$$n1 = n2 = \frac{2 S^2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(x_1 - x_2)^2}$$

$n1=n2$  = jumlah peserta per kelompok

$Z_{\alpha}$  = deviat baku normal untuk  $\alpha$ ; bila  $\alpha = 0,05$  (uji 2 arah), maka  $Z_{\alpha} = 1,96$

$Z_{\beta}$  = deviat baku normal untuk  $\beta$ ; bila  $\beta = 0,20$  (selalu satu arah), maka  $Z_{\beta} = 0,842$

$S$  = simpang baku/ *standard deviation*

$x_1 - x_2$  = *effect size*, beda klinik terkecil yang penting

#### 4.2.5.3. Intervensi yang diterima oleh subjek

Intervensi pada Uji Klinik adalah pemberian atau penerapan produk uji pada subjek. Produk uji yang akan digunakan dalam Uji Klinik harus memenuhi kriteria sebagai berikut: <sup>3</sup>

1. memiliki data keamanan awal dan persyaratan mutu sesuai dengan tahapan Uji Klinik;
2. bila diperlukan pemasukan produk uji ke wilayah Indonesia, sponsor harus mendapatkan persetujuan dari Kepala BPOM (produk uji selain alat kesehatan)

- atau dari Direktur Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan (produk uji berupa alat kesehatan);
3. bila produk uji mengandung bahan tertentu yang "sensitif" terhadap keyakinan kelompok masyarakat tertentu harus dijelaskan dalam persetujuan setelah penjelasan (PSP) sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan;
  4. produk pembandingan untuk Uji Klinik obat menggunakan obat standar yang digunakan dalam pelayanan.

Pengajuan pemasukan produk uji ke wilayah Indonesia dilakukan secara tertulis bersamaan dengan pengajuan persetujuan Uji Klinik.

### **Perlakuan subjek**

Perlakuan yang akan diberikan kepada subjek perlu dicantumkan secara jelas dan rinci, termasuk:

- deskripsi dari produk uji dan plasebo (brosur penelitian/ *investigator brochure* untuk uji obat, *package insert*, *proposed labeling* dan *final labeling* untuk alat pemasaran);
- perlakuan yang akan diberikan, termasuk dosis, jadwal dosis, *tracking dose*, cara pemberian, serta jangka waktu pemberian termasuk jangka waktu tindak lanjut untuk subjek pada setiap perlakuan yang diteliti.

### **Cara intervensi**

Salah satu upaya mengurangi bias dalam Uji Klinik adalah melakukan ketersamaran (*masking, blinding*) saat intervensi. Ketersamaran dapat mengurangi bias, baik yang berasal dari peneliti, subjek, maupun evaluator penelitian. Bias dapat terjadi di berbagai tahap Uji Klinik, maka ketersamaran juga harus diupayakan pada berbagai tahapan Uji Klinik, seperti pada saat randomisasi/alokasi

subjek, pelaksanaan Uji Klinik, pengukuran, dan evaluasi hasil.

Jenis ketersamaran:

a. Uji Klinik tanpa ketersamaran/ terbuka (*open trial atau open label*)

Pada Uji Klinik terbuka, baik peneliti maupun subjek mengetahui pengobatan yang diberikan. Desain ini seringkali dilakukan untuk penelitian pendahuluan yang akan dilanjutkan dengan desain acak tersamar ganda, atau apabila secara teknis ketersamaran tidak mungkin dilaksanakan. Misalnya studi untuk membandingkan mastektomi sederhana plus radiasi dengan mastektomi radikal pada pengobatan kanker payudara.

b. Tersamar tunggal (*single masking*)

Pada desain ini subjek tidak tahu pengobatan yang diberikan, sedangkan peneliti mengetahuinya. Secara teoritis hal yang sebaliknya juga dapat dilakukan (subjek mengetahui sedangkan peneliti tidak), namun jarang dilakukan. Kerugian pada Uji Klinik tersamar tunggal sama seperti pada Uji Klinik terbuka yaitu terjadinya bias, terutama bias pengukuran, karena peneliti dapat memberikan perhatian lebih pada kelompok perlakuan.

c. Tersamar ganda (*double masking*)

Pada desain ini, baik peneliti maupun subjek tidak mengetahui pengobatan yang diberikan. Hal ini akan mengurangi terjadinya berbagai bias dan dianggap sebagai baku emas untuk Uji Klinik.

d. Tersamar triple (*triple masking*)

Pada desain ini, baik subjek, peneliti, maupun evaluator tidak tahu obat yang diberikan. Sebagian ahli tidak menggunakan istilah ini, meskipun terdapat tiga komponen ketersamaran, cukup disebut sebagai

tersamar ganda saja.

Penggunaan plasebo dapat digunakan sebagai salah satu upaya ketersamaran baik pada desain paralel ataupun desain menyilang. Hal penting yang harus diperhatikan jika menggunakan plasebo yaitu:

- a. plasebo dapat digunakan apabila belum ada pengobatan untuk penyakit yang diteliti. Apabila pengobatan yang diteliti merupakan tambahan pada regimen standar yang sudah ada, maka plasebo juga dapat digunakan;
- b. plasebo diperlukan apabila hasil pengobatan bersifat subjektif, misalnya berkurangnya rasa sakit, perubahan gambaran radiologis dan lain sebagainya. Apabila efek yang dinilai bersifat objektif, misalnya kadar kimia darah, maka penggunaan plasebo tidak penting;
- c. plasebo lebih aman digunakan untuk penyakit yang tidak berat. Pada penyakit berat, terutama bila sudah terdapat indikasi sebelumnya bahwa obat yang diteliti bermanfaat, penggunaan plasebo menjadi tidak etis;
- d. maksud penggunaan plasebo adalah untuk mengurangi atau menyingkirkan bias, baik dari sisi peneliti maupun dari sisi subjek penelitian. Dari sisi peneliti, apabila mengetahui jenis obat yang digunakan, mungkin cenderung untuk melakukan penilaian atau tindakan yang menguntungkan subjek yang diberi obat yang diteliti. Dari sisi subjek, ketersamaran dengan menggunakan plasebo akan mengurangi atau meniadakan pengaruh efek plasebo/*placebo effect* yakni perasaan mengalami suatu efek padahal efek tersebut itu tidak ada.

#### **4.2.5.4. Kepatuhan terhadap protokol**

Beberapa hal yang perlu diperhatikan terkait kepatuhan terhadap protokol adalah sebagai berikut<sup>1,2,4</sup>.

- Peneliti melakukan penelitian sesuai protokol yang disetujui oleh sponsor dan oleh instansi yang berwenang (jika diperlukan) dan yang telah diberi persetujuan/pendapat oleh komisi etik. Peneliti/ lembaga penelitian menandatangani protokol atau kontrak untuk menunjukkan persetujuan.
- Peneliti tidak boleh melakukan penyimpangan atau perubahan protokol tanpa persetujuan dari sponsor dan *direview* terlebih dahulu, dan amandemen harus mendapat persetujuan dari komisi etik, kecuali sangat diperlukan untuk mengurangi bahaya yang muncul tiba-tiba terhadap subjek, atau saat perubahannya hanya pada aspek logistik atau administratif penelitian (misalnya perubahan monitor, perubahan nomor telepon).
- Peneliti, atau seseorang yang ditunjuk oleh peneliti, mendokumentasikan dan menjelaskan perubahan-perubahan yang dilakukan dari protokol yang telah disetujui.
- Peneliti dapat mengaplikasikan formulir perubahan, terhadap protokol untuk menghindari bahaya yang timbul mendadak terhadap subjek penelitian tanpa persetujuan komisi etik. Perubahan yang dilakukan dan alasannya, serta amandemen protokol yang diajukan harus diserahkan sesegera mungkin kepada:
  - a. komisi etik untuk *direview* dan persetujuan;
  - b. sponsor untuk persetujuan, dan
  - c. institusi yang berwenang.

#### 4.2.5.5. Penilaian keamanan, efikasi, atau kualitas hidup

##### Penilaian keamanan<sup>1–5</sup>

Perlu ditetapkan waktu pencatatan dan penilaian

kejadian tidak diinginkan (KTD) yang mungkin terjadi selama pelaksanaan Uji Klinik. Dibuat *list* KTD yang potensial terjadi, cara penanganan, dan modifikasi yang akan dilakukan.

Persiapan yang perlu dilakukan:

1. spesifikasi dari parameter keamanan, termasuk kejadian yang tidak diinginkan (KTD), evaluasi laboratorium, tanda vital, dan beberapa parameter spesifik. Setiap parameter keamanan harus didefinisikan secara jelas;
2. metode dan waktu untuk penilaian, pencatatan, dan analisis parameter keamanan. Cara dan waktu penilaian, perekaman, dan analisis parameter keamanan harus diuraikan dalam bentuk narasi secara rinci;
3. prosedur untuk memperoleh laporan, dan untuk mencatat dan melaporkan KTD dan penyakit yang muncul selama Uji Klinik berlangsung;
4. jenis dan lama pengamatan/tindak lanjut subjek setelah terjadi KTD.

### **Penilaian efikasi<sup>1-5</sup>**

Dilakukan terhadap:

1. spesifikasi parameter efikasi yang tergantung pada relevansi dan kepentingan klinik. Parameter efikasi dapat diklasifikasikan menjadi primer, sekunder, dan tersier sesuai dengan tujuan. Setiap parameter efikasi harus didefinisikan secara jelas. Parameter efikasi yang diturunkan kedalam beberapa kriteria atau pengukuran harus valid, dapat dipercaya, dan dapat diproduksi kembali (*reproducible*);
2. cara dan waktu untuk penilaian, pencatatan, dan analisis parameter efikasi.  
Cara dan waktu penilaian, pencatatan, dan analisis parameter efikasi harus diuraikan dalam bentuk narasi secara rinci. Parameter efikasi yang valid, dapat dipercaya, dan dapat diproduksi kembali

(*reproducible*) harus dikaitkan dengan pemilihan titik waktu pengukuran. Di samping itu, penetapan waktu ini juga harus diperhatikan dalam penetapan kriteria inklusi/eksklusi dan penetapan nilai awal parameter efikasi. Apabila diperlukan hal khusus seperti peralatan, pelatihan pengukuran parameter efikasi, harus diuraikan secara rinci.

#### **Penilaian kualitas hidup**<sup>11–15</sup>

Produk uji tidak hanya digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, memperbaiki dan mengobati penyakit tetapi juga untuk menjaga kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup. Sebagai contoh, fitofarmaka atau suplemen kesehatan mungkin tidak menyembuhkan pasien dengan penyakit tertentu, seperti kanker dan *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), tetapi dapat membantu meningkatkan kualitas hidup mereka. WHO *Quality of Life* (QOL) manual, yang dikembangkan oleh Program WHO *on Mental Health*, dapat digunakan untuk membantu mengevaluasi hasil penelitian klinik seperti ini. Beberapa instrumen lain untuk menilai kualitas hidup adalah *The Nepean Dyspepsia Index*, *SF-36 Quality of Life Questionnaire*, *Visual Analog Scale*.

#### **4.2.5.6. Manajemen data**<sup>16-18</sup>

Manajemen data merupakan hal penting pada setiap Uji Klinik dan perlu direncanakan secara rinci sejak tahap persiapan untuk memastikan Uji Klinik berjalan dengan lancar yaitu semua data yang diperlukan terkumpul secara akurat dan tepat waktu, proses Uji Klinik termonitor, keselamatan pasien terpantau, data dapat dianalisis untuk menjawab pertanyaan penelitian, dan hasil dapat segera dipublikasi.

Manajemen data mencakup proses pencatatan

(*record*), penyimpanan (*store*), pengiriman (*transfer*) data, dan jika diperlukan, secara efisien dan akurat mengubah informasi yang terkumpul menjadi data yang diperlukan (menganalisis data) untuk menyusun laporan penelitian. Untuk mencatat data yang diperlukan dalam Uji Klinik, dibuat formulir laporan kasus (FLK) atau *case report form* (CRF).

### **Kegiatan manajemen data**

Beberapa kegiatan manajemen data yang perlu direncanakan adalah:

1. Metode dan perangkat lunak/*software* yang akan digunakan, baik untuk pengelolaan data (entri, penyimpanan, verifikasi, koreksi, dan penarikan data/*retrieval*) maupun proses analisis data.
2. Kesepakatan dalam proses/rangkaian kegiatan manajemen, prosedur operasional kegiatan manajemen data, personel yang berwenang, uraian tugas dan tanggung jawab, jadwal kegiatan, dan hal yang harus dihasilkan.
3. Validasi data yang akan dilakukan, secara manual atau otomatis. Data entri ganda/*double data entry* juga dapat menjadi salah satu upaya validasi data.
4. Kontrol kualitas data (*data quality control*) yang dilaksanakan pada setiap tahap penanganan data untuk memastikan semua data terkumpul adalah andal/*reliable* dan sudah diproses secara tepat. *Review* data dilakukan terhadap variabel penting dari semua subjek dan variabel tertentu dari sebagian subjek yang dipilih secara acak.
5. Jaminan mutu data (*data quality assurance*) yang akan dilaksanakan oleh pihak independen antara lain terhadap: hasil *data quality control*, dokumen validasi sistem manajemen data, dan kepatuhan terhadap SOP.
6. Penguncian data (*database lock*) yang akan

- dilaksanakan jika semua data sudah terkumpul dan data yang tidak sesuai sudah semua terklarifikasi dan disetujui. Waktu penguncian *database* disepakati sebelum penelitian dimulai.
7. Metode dan waktu pengiriman data final kepada sponsor atau pihak terkait perlu disepakati sebelumnya.

### **Formulir Laporan Kasus/FLK** <sup>4,19--21</sup>

Protokol Uji Klinik perlu dilengkapi dengan formulir laporan kasus atau *case report form* yaitu dokumen dalam bentuk cetakan, optik, atau elektronik yang dirancang untuk merekam semua informasi yang dibutuhkan protokol untuk dilaporkan setiap subjek Uji Klinik kepada sponsor<sup>4</sup>. Data yang dicatat pada FLK disesuaikan dengan kebutuhan dan jenis penelitian. Formulir laporan kasus dapat diisi langsung oleh personil yang berwenang atau menyalin data dari rekam medik, lembar hasil pemeriksaan laboratorium dan/atau data sumber lainnya. Perlu disusun pedoman pengisian FLK sebagai panduan. Formulir laporan kasus ditulis secara singkat, padat, jelas, dan terbaca, biasanya tinta pulpen hitam/biru. Jika ada kekeliruan pengisian, data yang akan dikoreksi cukup dicoret dengan 1 garis lurus (data semula harus tetap terbaca); data koreksi dituliskan di dekat data semula, lalu diberi inisial pengoreksi dan tanggal dilakukan koreksi.

Susunan FLK sangat beragam tergantung pada kebutuhan dan jenis penelitian. Sebagai contoh adalah berikut:

1. Identitas subjek. Pada identitas subjek memuat inisial subjek, nomor identitas (ID) subjek, dan tanggal pencatatan. Tercantum pula tanggal lahir, jenis kelamin, etnis, ras, nomor rekam medis, nomor kontak yang bisa dihubungi dan pada saat emergensi, serta yang membuat data tsb dan tanggalnya.<sup>19</sup> Inisial subjek,

nomor ID subjek serta tanggal selalu dicantumkan pada setiap kepala halaman FLK.

2. Kriteria yang memenuhi persyaratan (kriteria inklusi dan eksklusif)  
Pada bagian ini memuat kriteria inklusi dan eksklusif. Data subjek yang tercantum dalam formulir, ditandatangani oleh *principle investigator* (PI) *site* dengan mencantumkan tanggal.<sup>19</sup>
3. *Informed consent*. Pada bagian ini dicantumkan saat/waktu (pukul berapa) diperolehnya *informed consent*, nama yang mendapatkan *informed consent* dan apa komentarnya. Bila *informed consent* ditolak, cantumkan tanggal dan komentarnya.<sup>19</sup>
4. Riwayat medik berupa daftar riwayat penyakit yang pernah dialami, diagnosis, dilakukan operasi /tindakan pembedahan atau tidak, awal mula penyakit sampai saat pemeriksaan;<sup>19,20</sup> dan dicantumkan siapa yang melakukan pencatatan data riwayat medik tersebut.<sup>19</sup>
5. Obat yang diberikan bersamaan (total obat yg diberikan per hari dan indikasi). Memuat daftar obat yang diberikan atau terapi bukan obat yang diberikan bersamaan; nama obat/terapi non obat yang diberikan, apa indikasinya, berapa dosisnya, diberikan berapa kali per hari dan berapa lama diberikan serta bagaimana cara pemberian obat (per oral, iv, dll), kapan mulai diberikan dan kapan berakhir.<sup>19-21</sup>
6. Pemeriksaan tanda vital, dicantumkan jenis pemeriksaan tanda vital; sebutkan kunjungan yang ke berapa; pengukuran tinggi badan (TB), berat badan (BB), frekuensi nafas/*respiratory rate* (RR), frekuensi denyut jantung/*heart rate* (HR), tekanan darah (sistolik dan diastolik), suhu tubuh pengukuran secara oral, aksila atau timpani dan kapan; tanggal dan saat dilakukan; dan siapa yang melakukan pemeriksaan tersebut.<sup>20</sup>

7. Pemeriksaan fisik: waktu pemeriksaan, kunjungan ke-berapa, sebutkan ada/tidak kelainan, apakah kelainan tersebut bermakna /tidak. <sup>20,21</sup> Siapa yang melakukan pemeriksaan dan wajib diketahui dan tanggal ditandatangani oleh *principle investigator* (PI).<sup>19</sup>
8. Hasil pemeriksaan *electrocardiography* (ECG): dicantumkan waktu pemeriksaan, tanggal dan jam; jumlah kunjungan, bagaimana posisi subjek pada waktu dilakukan (duduk atau terlentang), hasil ECG (normal atau ada kelainan). Siapa yang melakukan dan siapa yang membaca hasil ECG serta saran yang dianjurkan.<sup>19</sup>
9. Catatan pertanggungjawaban alat/produk uji (*Device Accountability Log*). Dalam catatan ini ditulis nama PI, dan nomor protokol, dibagi menjadi 3 bagian yaitu :
  - a. penerimaan alat: tanggal diterima, nomor *batch*, tipe, model, dan siapa penerima;
  - b. penggunaan alat: tanggal digunakan, ID subjek studi, dan dibagikan oleh siapa (inisial); dan
  - c. pengembalian/perbaikan/pemusnahan alat: tanggal disposisi alat, alasan, dikonfirmasi oleh siapa dan saran yang dianjurkan.
10. Catatan pertanggungjawaban obat (per protokol). Dalam catatan ini ditulis nama PI, nomor protokol, juga dicantumkan inisial subjek, ID subjek, jumlah dan dosis unit (mg) kemudian dibagi menjadi 3 bagian yaitu:
  - a. dibagikan kepada subjek: Jumlah yang diberikan, jumlah unit/ dosis, tanggal/kapan, dibagikan oleh siapa;
  - b. dikembalikan oleh subjek: jumlah yang dikembalikan, jumlah unit/dosis, kapan/tanggal, diverifikasi oleh siapa; dan
  - c. kepatuhan: diperkirakan jumlah unit/dosis yang digunakan, jumlah sebenarnya yang digunakan, persentase kepatuhan.<sup>19</sup>

11. Catatan pertanggungjawaban obat (per subjek). Catatan ini memuat inisial subjek, ID subjek, jumlah “lot” dan randomisasi, serta dibagi menjadi 3 bagian yaitu:
  - a. dibagikan kepada subjek: jumlah yang diberikan, jumlah unit/dosis, kapan dibagikan (tanggal), perkiraan tanggal dosis pertama;
  - b. dikembalikan oleh subjek: jumlah yang dikembalikan, jumlah unit/dosis, kapan dikembalikan (tanggal) dan diverifikasi oleh siapa; dan
  - c. kepatuhan: jumlah sebenarnya yang digunakan, perkiraan jumlah unit yang digunakan, persentase kepatuhan.<sup>19</sup>
12. Penyimpanan spesimen penelitian dengan *Laboratory Information Management System* (LIMS). Dalam daftar ini ditulis nama PI, nomor protokol, dan ID subjek, juga dicantumkan lokasi penyimpanan (gedung apa dan nomor ruangan), nomor “Freezer” dan nomor rak. Selain itu terdapat daftar yang memuat inisial subjek, ID subjek, jumlah kunjungan (kunjungan 1, 2, 3, dst), tanggal dan jam sampel diletakkan di “freezer, tanggal dan jam sampel diambil dari “freezer” dan laporan akhir bagaimana sampel dikirim, dianalisis dan dituliskan juga jika sisa sampel akan dimusnahkan/ habis.
13. Catatan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) yaitu catatan yang berisi deskripsi kejadian tak diinginkan, tanggal mulai dan tanggal berakhirnya kejadian; frekuensi kejadian per hari: terus menerus (ya/tidak), sering/jarang; seberapa serius, terapi yang diberikan; tindakan yang diberikan; sebutkan inisial PI dan tanggal pelaporan.<sup>19-21</sup>
14. Catatan Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (KTDS) per subjek. Dalam catatan ini dicantumkan

nama PI, nomor protokol, dan ID subjek, nomor KTDS, uraian KTDS, kategori serta klasifikasi KTDS. Catat mulai dan berakhirnya KTDS, tentukan derajat, dan hasil.<sup>19</sup>

15. Catatan Kejadian Tak Diinginkan yang Serius (KTDS) per protokol. Catatan ini memuat nama PI, nomor protokol, ID subjek, deskripsi KTDS, kategori serta klasifikasi KTDS. Catat kapan mulai dan berakhirnya KTDS, tentukan derajatnya, dan hasilnya.<sup>19</sup>
16. Catatan penyimpangan/"*violation*" subjek. Catatan ini memuat tanggal mulai terjadi dan berakhirnya penyimpangan, deskripsi, serta kategori penyimpangan. Apakah penyimpangan yang terjadi :
  - a. berdampak terhadap keamanan subjek;
  - b. mempengaruhi integritas data;
  - c. berpengaruh terhadap kesediaan subjek dalam berpartisipasi.Catatan ini dilaporkan kepada komisi etik dengan mencantumkan inisial PI dan tanggalnya.
17. Catatan pengunduran diri (*Subject off study form*). Catatan ini memuat tanggal subjek mengundurkan diri (tanggal, bulan, dan tahun). Catatan kunjungan terakhir dilengkapi dengan catatan kunjungan pertama, kedua dan seterusnya serta alasan pengunduran diri, dan siapa yang melengkapi/mengisi *form*.

#### 4.2.5.7. Analisis Statistik<sup>8,9</sup>

Setiap metode statistik yang akan digunakan perlu ditetapkan dan dijelaskan, termasuk waktu dilakukannya analisis. Jenis analisis/uji statistik tergantung pada desain, jenis variabel, jumlah subjek, serta karakteristik data. Ada dua strategi analisis yaitu *intention-to-treat (ITT)* dan *per protocol (PP)*. Analisis *intention-to-treat* menyertakan semua subjek yang sudah masuk dalam Uji Klinik tanpa melihat kepatuhan peserta terhadap protokol, sedangkan

analisis *per protocol* hanya menyertakan subjek yang mematuhi protokol dalam analisis.

Jika diperlukan, analisis interim atau analisis hasil Uji Klinik yang dilakukan sebelum Uji Klinik selesai, dapat direncanakan sejak awal terutama pada Uji Klinik yang berlangsung lama dan bertujuan menilai efek yang berbahaya.

#### 4.2.5.8. Kelengkapan pelaksanaan prosedur Uji Klinik

Setiap kegiatan dalam Uji Klinik dilengkapi dengan *standard operating procedure* (SOP) yang berisi langkah-langkah kegiatan yang dilakukan dalam penelitian.

#### 4.2.6. Pertimbangan Etik<sup>1,4,22--24</sup>

Uji Klinik menggunakan subjek manusia wajib mendapatkan persetujuan etik penelitian dari Komisi Etik. Prinsip etik dalam Uji Klinik, mengacu pada deklarasi Helsinki yang terdiri dari prinsip dasar seluruh penelitian medik dan prinsip tambahan terkait pelayanan medik. Selanjutnya, dalam perkembangan penelitian, penelitian klinik termasuk Uji Klinik juga mengacu pada prinsip etik sesuai dengan 7 (tujuh) standar *review* etik dari WHO tahun 2011 yaitu: <sup>23</sup>

1. Desain ilmiah dan pelaksanaan penelitian.

Penelitian yang dapat diterima secara etis jika menggunakan metode ilmiah yang valid. Komisi etik juga menilai penelitian yang akan dilaksanakan, kualifikasi peneliti, pemantauan dan audit dengan ketentuan yang adekuat serta lokasi penelitian yang sesuai (misalnya ketersediaan staf yang kompeten dan infrastuktur yang sesuai).

2. Risiko dan manfaat potensial.

Penelitian yang dapat diterima secara etis, jika risiko telah diminimalkan dan didapat manfaat potensial dari penelitian Risiko dapat terjadi dalam dimensi yang berbeda misalnya risiko fisik, sosial, keuangan, atau psikologis dan dapat

terjadi pada individu, keluarga atau populasi.

3. Pemilihan populasi dan rekrutmen peserta penelitian.  
Penelitian yang dapat diterima secara etis, memastikan bahwa prinsip keadilan berlaku, yaitu tidak ada suatu kelompok yang menanggung beban lebih. Demikian juga tidak ada kelompok yang diambil manfaatnya secara tidak adil, baik manfaat langsung dari partisipasi, dan juga pengetahuan baru yang dirancang dari hasil penelitian. Selain itu juga strategi rekrutmen dilakukan seimbang dan objektif untuk menggambarkan tujuan penelitian, risiko dan manfaat potensial dari partisipasi penelitian dan rincian lain yang sesuai.
4. Bujukan, manfaat finansial, dan biaya keuangan.  
Hal yang secara etis dapat diterima adalah biaya penggantian individu terkait dengan partisipasi penelitian termasuk transportasi, perawatan anak, kehilangan upah terkait waktu yang digunakan untuk mengikuti penelitian. Namun penggantian tidak boleh terlalu besar. Perawatan medik gratis atau bentuk kompensasi-kompensasi lain yang terlalu luas mendorong partisipan menyetujui berpartisipasi dalam penelitian.
5. Perlindungan privasi dan kerahasiaan peserta penelitian.  
Pelanggaran terhadap privasi dan kerahasiaan peserta adalah tidak etis dan dapat menyebabkan perasaan kehilangan kontrol atau rasa malu, stigma sosial, penolakan oleh keluarga atau komunitas, kehilangan peluang pekerjaan atau perumahan. Jadi harus dilakukan pencegahan untuk melindungi privasi dan kerahasiaan peserta.
6. Proses *informed consent*.  
Dasar etik dari *informed consent* adalah prinsip menghormati subjek penelitian. Individu yang kompeten, berhak memilih dengan bebas untuk berpartisipasi dalam penelitian dan membuat keputusan berdasarkan pemahaman yang memadai terhadap penelitian. Keputusan untuk anak atau orang dewasa yang tidak memiliki kapasitas mental untuk

memberikan *informed consent* harus dibuat oleh pembuat keputusan pengganti yang legal. *Informed consent* untuk penelitian penting karena merupakan bukti bahwa partisipan atau pengganti bersedia dan menyetujui penelitian yang berarti bahwa penelitian layak etik.

#### 7. Pertimbangan masyarakat.

Penelitian tidak hanya berdampak pada individu yang berpartisipasi, tapi juga pada komunitas di tempat pelaksanaan penelitian. Perlu menghormati dan melindungi komunitas untuk meminimalkan efek negatif seperti stigma dan mempromosikan efek positif pada komunitas termasuk efek kesehatan dan pengembangan kapasitas. Peneliti seharusnya aktif terlibat bersama masyarakat dalam pengambilan keputusan tentang desain dan pelaksanaan penelitian (termasuk proses *informed consent*), peka dan menghormati budaya masyarakat setempat, praktik tradisional dan keagamaan.

Penjabaran dari 7 (tujuh) standar tersebut terdapat pada pedoman etik internasional dari *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) yang bekerja sama dengan WHO tahun 2016 memuat 25 (dua puluh lima) pedoman. Sesuai dengan perkembangan persyaratan lolos etik untuk Uji Klinik, setiap pemohon kaji etik harus melengkapi protokol penelitian yang diajukan dengan protokol etik penelitian dan daftar tilik mengacu pada WHO-CIOMS 2016 (Lampiran no. 2 dan 3). Permohonan persetujuan etik diajukan dengan surat pengantar dari pimpinan satuan kerja.

### 4.2.7. Persetujuan pelaksanaan Uji Klinik <sup>3,5</sup>

Setiap Uji Klinik dengan tujuan mendapatkan ijin edar produk uji, protokol Uji Klinik perlu mendapatkan persetujuan pelaksanaan Uji Klinik dari BPOM (obat, fitofarmaka, vaksin, pangan olahan, kosmetika, dan suplemen kesehatan). Persetujuan pelaksanaan Uji Klinik untuk alat kesehatan, didapatkan dari Direktorat Jenderal Farmasi dan Alat

Kesehatan.

#### **4.2.8. Registri penelitian klinik**

Setiap penelitian klinik termasuk Uji Klinik perlu didaftarkan ke Registri Penelitian Klinik pada <https://ina-registry.org/> yang dikelola oleh Badan Litbangkes.

#### **4.2.9. Pembiayaan dan asuransi**

Jika diminta regulator, sponsor harus menyediakan pembiayaan dan asuransi atau mengganti kerugian pembayai klaim yang diajukan akibat kegiatan dari penelitian. Pembiayaan ini dapat mempertimbangkan dan memperhitungkan jaminan pelayanan kesehatan yang berlaku di Indonesia (BPJS kesehatan). Aspek pembiayaan harus didokumentasikan dalam kesepakatan antara sponsor dan peneliti/ institusi penelitian.

#### **4.2.10. Kepemilikan data dan spesimen**

Data dan spesimen dari semua protokol Uji Klinik yang dilaksanakan adalah milik bersama dari anggota tim peneliti, kecuali diatur lain. Akses atau pun pemanfaatan data dan spesimen ini hanya dapat diberikan atas persetujuan bersama. Penyimpanan data dilakukan di unit tertentu dari institusi penelitian. Data dijaga, dirawat dan disimpan dalam jangka waktu sesuai dengan ketentuan, minimal 5 tahun dan dapat dikelompokkan untuk keperluan analisis di kemudian hari. Data spesimen memiliki kode atau identitas khusus yang tidak mengandung informasi yang dapat menghubungkan spesimen dengan subjek penelitian.

Spesimen penelitian dapat disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu  $-70^{\circ}\text{C}$  s.d.  $-80^{\circ}\text{C}$  yang terkunci di repositori spesimen. Spesimen diberi label berisi identitas khusus yang telah ditentukan oleh tim manajemen data dan laboratorium. Kode yang menghubungkan identitas khusus dengan subjek penelitian disimpan di lemari terkunci atau di komputer yang dilengkapi dengan kata sandi (*password*) di ruangan yang

aman. Akses ke spesimen hanya diberikan kepada orang-orang yang berwenang. Spesimen dapat dilacak dengan menggunakan piranti lunak yang sesuai dan dapat diakses hanya oleh orang-orang yang berwenang.

#### 4.2.11. Kebijakan publikasi

Hasil penelitian yang dilakukan diharapkan dapat diinformasikan kepada masyarakat dan pemangku kebijakan melalui presentasi di berbagai pertemuan ilmiah dan publikasi bersama dalam bentuk jurnal atau buku. Selain merupakan salah satu indikator utama kesuksesan penelitian, publikasi juga merupakan bentuk tanggung jawab terhadap subjek penelitian. Semua anggota tim peneliti mendapat kesempatan yang sama untuk mempublikasi hasil penelitian sesuai dengan kontribusinya. *Authorship* sangat tergantung dari keikutsertaan secara intelektual, mulai tahap perencanaan, pelaksanaan, hingga penafsiran, setidaknya sebagian dari penelitian yang berhubungan dengan bidang keahliannya, sehingga hasil penelitian dapat ditulis dalam sebuah tulisan ilmiah yang layak dipublikasi. Kriteria untuk *authorship* mengikuti standar internasional yang berlaku dan terbatas pada mereka yang memberi kontribusi dalam studi dan penyusunan *manuscript/naskah*.

Urutan penulis dituliskan sebagai berikut:

- a. penulis pertama, yaitu peneliti yang memberi kontribusi terbesar dalam rancangan, pengumpulan, serta analisis data dan penulisan naskah;
- b. penulis kedua dan selanjutnya, yaitu peneliti yang ikut serta dalam penelitian sampai penulisan naskah. Urutan penulis disusun berdasarkan kontribusinya;
- c. penulis pertama ganda, yaitu dua penulis yang memberi kontribusi yang sama dalam penelitian dan penulisan naskah (biasanya di belakang nama penulis diberi lambang bintang dengan catatan kaki yang menjelaskan kontribusinya);
- d. penulis kedua terakhir, yaitu penulis senior kedua yang

- mempunyai tanggungjawab yang sama dengan penulis senior terakhir dalam melaksanakan penelitian dan penulisan naskah;
- e. penulis terakhir, yaitu penulis senior yang bertanggungjawab setara dengan peneliti utama dalam studi;
  - f. penulis korespondensi, yaitu penulis yang ikut menulis naskah dan mengirimkannya ke jurnal ilmiah, berkorespondensi dengan editor jurnal, memberi respons terhadap pertanyaan dari *reviewer*, dan memberi penjelasan dari tim penulis;
  - g. penulis grup, yaitu nama kelompok penulis yang digunakan karena pembatasan jumlah penulis.

Umumnya, pada bagian akhir naskah, dicantumkan ucapan terima kasih (*acknowledgement*) untuk memberi penghargaan kepada mereka yang telah mendukung pelaksanaan penelitian. Ucapan terima kasih kepada institusi yang memberikan dukungan dana dapat dimasukkan ke naskah publikasi.

Pencantuman nomor registrasi harus dilakukan terhadap Uji Klinik yang terdaftar pada sebuah sistem registrasi protokol berbasis internet, seperti sistem registrasi pada <https://www.clinicaltrials.gov/> atau <http://apps.who.int/trialsearch/> atau <https://ina-registry.org/>. Pencantuman nomor registrasi harus dilakukan terhadap Uji Klinik yang terdaftar pada sebuah sistem registrasi protokol berbasis internet, seperti sistem registrasi pada <https://www.clinicaltrials.gov/> atau <http://apps.who.int/trialsearch/> atau <https://ina-registry.org/>.

Jika terjadi pergantian peneliti pada suatu tempat penelitian, peneliti utama dapat memutuskan apakah peneliti sebelumnya akan menjadi salah satu penulis ataukah akan dicantumkan di akhir naskah, dalam bagian “ucapan terima kasih”. Peneliti utama (PI Protokol) dari suatu studi bertanggung jawab membuat Komite Penulisan Naskah (KPN) yang beranggotakan peneliti-peneliti dari setiap tempat penelitian dan seorang ahli statistik. Komite ini akan membuat strategi penulisan secara menyeluruh. Komite Penulisan Naskah

akan membuat sebuah rencana untuk menyebarluaskan hasil penelitian, termasuk di antaranya pertemuan atau seminar yang diusulkan untuk mempresentasikan hasil ini, jumlah naskah yang akan ditulis beserta isinya, dan jurnal yang dipilih, daftar, serta urutan penulis naskah. Kemudian disusul dengan pembuatan/ penyusunan naskah awal yang merinci hasil utama penelitian tersebut. Peneliti lain dari setiap tempat penelitian yang mempunyai usul untuk artikel tambahan sangat didorong untuk memasukkan ringkasan konsep naskahnya ke KPN untuk dipertimbangkan.

#### 4.2.12. Daftar rujukan <sup>25</sup>

Semua informasi/data/ide yang disitasi dalam narasi protokol harus diberi nomor sitasi, dan sumber rujukan yang diacu harus dicantumkan dalam daftar rujukan. Tata penulisan sitasi dan rujukan mengikuti cara Vancouver (*Vancouver style*). Nomor sitasi dalam narasi protokol dituliskan sebagai *superscript* menurut urutan rujukan yang digunakan.

Contoh penulisan daftar rujukan:

1. Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature*. 2008; 451(7177):397–399.
2. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. Goldacre B. Trivial Disputes. *Bad Science*. Weblog. [Online] Available from: <http://www.badsience.net/2008/02/trivial-disputes-2/> [Accessed 19th June 2008].
4. Department of Health. *More help for people with dementia*. Available at: <http://nds.coi.gov.uk/content/detail.asp?NewsAreaID=2&ReleaseID=371217>. [Accessed 20th June 2008].
5. Smith A. *Making mathematics count: the report of Professor Adrian Smith's inquiry into-14 mathematics education*.

London: The Stationery Office; 2004.

6. Ramalho R, Helffrich G, Schmidt DN, Vance D. Tracers of uplift and subsidence in the Cape Verde archipelago. *Journal of the Geological Society*. [Online] 2010;167(3): 519–538. Available from: doi:10.1144/0016-76492009-056 [Accessed: 14th June 2010]

#### 4.2.13. Lampiran

Lampiran terdiri dari susunan tim peneliti, jadual penelitian, rincian rencana anggaran, biodata ketua pelaksana, persetujuan atasan yang berwenang, kesediaan anggota tim peneliti, naskah penjelasan dan formulir persetujuan setelah penjelasan (PSP), formulir laporan kasus (FLK), protokol etik penelitian, dan daftar tilik.

#### 4.3. Penutup

Prosedur Uji Klinik untuk pencegahan dan pengobatan berbeda dengan prosedur penelitian observasional. Protokol Uji Klinik harus mengikuti panduan Uji Klinik yang baik/*good clinical practice* (GCP), melakukan manajemen data yang menjamin telusur balik, dan kerahasiaan data yang ketat. Uji Klinik melibatkan banyak pihak termasuk sponsor dan monitor yang mempunyai tugas dan tanggung jawab masing-masing.

#### Daftar Pustaka

1. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version. 9 November 2016.
2. Guidance for Industry. E9 Statistical Principles for Clinical Trials. ICH. September 1998.
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.

4. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik di Indonesia. Edisi III. ISBN : 978-602-74036-0-4. Tahun 2015.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 63 Tahun 2017 tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan yang Baik.
6. National Institute on Child and Human Development (NICHD). The Clinical Intervention Study Protocol Template for Pediatric Pharmacology Research Units (PPRU). 2008.
7. Chittester B. Medical Device Clinical Trials – How Do They Compare with Drug Trials? *GxP Lifeline*. A Master Control Publication.
8. Sastroasmoro S, Setiabudy R, Setyawati A, Taher A, Harimurti K, Idris NS. Uji Klinik. Landasan Teori dan Panduan Praktis. Jakarta: Sagung Seto; 2017.
9. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
10. Lwanga SK and Lemeshow S. Sample size determination in health studies. A Practical manual. Geneva, WHO. Software version by KC Lun and Peter Chiam, National University of Singapore.
11. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)\_BREF. 2004. Available from: [https://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/en/indonesian\\_whoqol.pdf](https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/indonesian_whoqol.pdf) [Accessed 16th Nov 2018]
12. Arinton IG, Samudro P, Soemohardjo S. The Nepean Dyspepsia Index: Translation and Validation in Indonesian Language. The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. 2006; 7(2): 38—41.
13. Salim S, Yamin M, Alwi I, Setiati S. Validity and Reliability of the Indonesian Version of SF-36 Quality of Life Questionnaire on Patients with Permanent Pacemakers. Act Med Indones-Indones

- J Intern Med. 2017; 49 (1): 10—16.
14. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measure of Adult Pain. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (S11): S240—52.
  15. Haefeli M, Elfering A. Pain Assessment. *Eur Spine J*. 2006; 15: S17—24.
  16. Rondel RK, Varley SA, Webb CF. *Clinical Data Management*. 2nd ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2000.
  17. McFadden E. *Management of Data in Clinical Trials*. 2nd ed. New Jersey. John Wiley & Sons; 2007.
  18. INARESPOND. Data Management. Jakarta. 2010.
  19. ICTR - University of Wisconsin Madison. *Case Report Form Templates*. Available from: <https://ictr.wisc.edu/clinical-research-toolkit-2/case-report-form-templates/> [Accessed 16<sup>th</sup> Nov 2018].
  20. Worldwide Antimalarial Resistance Network (WWARN). *Case Report Form template version: 6.0 (8 November 2012)*. Available from: [\\_ohr.tmu.edu.tw/files/archive/534\\_e9de32fd.doc](http://ohr.tmu.edu.tw/files/archive/534_e9de32fd.doc) [Accessed 16<sup>th</sup> Nov 2018].
  21. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2014 Oct-Dec; 5(4): 159—166.
  22. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Medical Research Involving Human Subjects. 2002.
  23. World Health Organization.. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. 2011
  24. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), WHO. *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. 2016.
  25. Imperial College London. *Citing & Referencing: Vancouver Style*. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf> [Accessed 16th Nov 2018].



## Lampiran 1.

### Template Sinopsis Protokol Uji Klinik

Sinopsis Protokol	
Nomor Protokol:	
Nama Sponsor:	
Ketua Pelaksana:	
Judul Protokol:	
Fase Uji Klinik:	
Tujuan	
Tujuan Primer:	
Tujuan Sekunder:	
Hipotesis:	
Metode	
Desain Studi:	
Waktu Studi	
Lokasi Studi:	
Produk Uji:	
Yang diujikan :	
Sebagai pembanding:	
Kriteria Subjek:	
Kriteria inklusi	
Kriteria eksklusi	
Besarnya Sampel:	
Metode Alokasi Subjek:	
Cara Intervensi:	
Lama Intervensi:	
Luaran Studi:	
Luaran primer	
Luaran sekunder	
Analisis Statistik:	



## Lampiran 2.

Protokol Etik Penelitian Kesehatan  
Yang Mengikutsertakan Manusia Sebagai Subjek  
(Untuk pengajuan etik secara on-line pada SIM-EPK yang akan  
diberlakukan kemudian)

### Daftar Isi:

- A. Judul Penelitian (p-protokol no 1)\*
- B. Ringkasan usulan penelitian (p-protokol no 2)
- C. Isu Etik yang mungkin dihadapi
- D. Ringkasan Daftar Pustaka
- E. Kondisi Lapangan
- F. Disain Penelitian
- G. Sampling
- H. Intervensi
- I. Monitor Hasil
- J. Penghentian Penelitian dan Alasannya
- K. Adverse Event dan Komplikasi (Kejadian Yang Tidak Diharapkan)
- L. Penanganan Komplikasi
- M. Manfaat
- N. Jaminan Keberlanjutan Manfaat
- O. Informed Consent
- P. Wali
- Q. Bujukan
- R. Penjagaan Kerahasiaan
- S. Rencana Analisis
- T. Monitor Keamanan
- U. Konflik Kepentingan
- V. Manfaat Sosial
- W. Hak atas Data
- X. Publikasi
- Y. Pendanaan
- Z. Komitmen Etik

AA. Daftar Pustaka

AB. Lampiran

1. CV Peneliti Utama

2. Sampel Formulir Laporan kasus

Protokol Etik Penelitian Kesehatan  
yang Mengikutsertakan Manusia sebagai Subjek

Isilah form dibawah dengan uraian singkat dan berikan tanda contreng (X/V) pada kotak atau lingkari pada salah satu pilihan jawaban yang menggambarkan penelitian.

Keterangan:

- P: Nomor Urutan Protokol CIOMS 2016 – Lampiran 1;  
S: Standar Kelaikan Etik (WHO-2011 dan Pedoman KEPKPN 2017);  
C: Check List/Daftar Tilik  
G: Guideline CIOMS 2016  
IC: CIOMS 2016, terdapat di Pedoman CIOMS 2016 pada Lampiran 2

**A. Judul Penelitian (p-protokol no 1)\***

1. Lokasi Penelitian : \_\_\_\_\_
2. Waktu Penelitian direncanakan (mulai – selesai): \_\_\_\_\_
3. Apakah penelitian ini multi-senter Ya  Tidak
4. Jika Multi senter apakah sudah mendapatkan persetujuan etik dari senter/institusi yang lain (lampirkan jika sudah) Ya  Tidak

**Identifikasi (p10)**

1. Peneliti  
(Mohon CV Peneliti Utama dilampirkan)  
Peneliti Utama (PI) : \_\_\_\_\_  
Institusi : \_\_\_\_\_
2. Anggota Peneliti : \_\_\_\_\_  
Institusi : \_\_\_\_\_  
Sponsor (p9) : \_\_\_\_\_  
Nama : \_\_\_\_\_  
Alamat : \_\_\_\_\_

**B. Ringkasan usulan penelitian (p-protokol no 2)**

1. ringkasan dalam 200-400 kata, (ditulis dalam bahasa yang mudah difahami oleh “awam” bukan dokter/profesi)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- 
- 
2. Justifikasi penelitian (p3). Tuliskan mengapa penelitian ini harus dilakukan, manfaatnya untuk penduduk di wilayah penelitian ini dilakukan (Negara, wilayah, lokal)-Standar 2/A (Adil)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**C. Isyu Etik yang mungkin dihadapi**

1. Pendapat peneliti tentang isyu etik yang mungkin dihadapi dalam penelitian ini, dan bagaimana cara menanganinya (p4) – sesuaikan dengan 7 butir standar kelaikan etik (S) dan G berapa

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**D. Ringkasan Daftar Pustaka**

1. Ringkasan hasil studi sebelumnya sesuai topik penelitian, termasuk yang belum dipublikasi yang diketahui para peneliti dan sponsor, dan informasi penelitian yang sudah dipublikasi, termasuk jika ada kajian-kajian pada hewan. Maksimum 1 hal (p5)- G 4

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**E. Kondisi Lapangan**

1. Gambaran singkat tentang lokasi penelitian lihat P-2



2. Deskripsi detail tentang desain penelitian.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3. Bila uji coba klinis, deskripsi harus meliputi apakah kelompok treatment ditentukan secara random, (termasuk bagaimana metodenya) P-5, 21 dan apakah blinded atau terbuka. *(Bila bukan uji coba klinis cukup tulis: tidak relevan) (p12)*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**G. Sampling**

1. Jumlah subjek yang dibutuhkan sesuai tujuan penelitian dan bagaimana penentuannya secara statistik (P-1, 3, 5)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. Kriteria partisipan atau subjek *dan justifikasi exclude/include.* (P-3)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



3. Treatment/Pengobatan lain yang mungkin diberikan atau diperbolehkan, atau menjadi kontraindikasi, selama penelitian

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

4. Tes klinis atau laboratorium atau tes lain yang harus dilakukan

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**I. Monitor Hasil**

Sampel dari form laporan kasus yang sudah distandarisir, metode pencatatan respon terapeutik (deskripsi dan evaluasi metode dan frekuensi pengukuran), prosedur *follow-up*, dan, bila mungkin, ukuran yang diusulkan untuk menentukan tingkat kepatuhan subjek yang menerima treatment (lihat lampiran) (p17)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**J. Penghentian Penelitian dan Alasannya**

Aturan atau kriteria kapan subjek bisa diberhentikan dari penelitian atau uji klinis, atau, dalam hal studi multi senter, kapan sebuah pusat/lembaga di non aktifkan, dan kapan penelitian bisa dihentikan (tidak lagi dilanjutkan)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**K. Adverse Event dan Komplikasi (Kejadian Yang Tidak Diharapkan)**

1. Metode pencatatan dan pelaporan adverse events atau reaksi, dan syarat penanganan komplikasi (P-4, 6)

---

---

---

---

---

---

2. Risiko yang diketahui dari adverse events, termasuk risiko yang terkait dengan masing masing rencana intervensi, dan terkait dengan obat, vaksin, atau terhadap prosedur yang akan diuji cobakan (P-4, 5)

---

---

---

---

---

---

**L. Penanganan Komplikasi (p-14)**

1. Rencana detil bila ada risiko lebih dari minimal/ luka fisik, membuat rencana detil,
2. Adanya asuransi,
3. Adanya fasilitas pengobatan / biaya pengobatan
4. Kompensasi jika terjadi disabilitas atau kematian (P-14)

---

---

---

---

---

---

**M. Manfaat**

1. Manfaat penelitian secara pribadi bagi subjek dan bagi yang lainnya (P-4)

---

---

---

---

- 
- 
- 
2. Manfaat penelitian bagi penduduk, termasuk pengetahuan baru yang kemungkinan dihasilkan oleh penelitian (P-1, 4)
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

**N. Jaminan Keberlanjutan Manfaat (p28)**

1. Kemungkinan keberlanjutan akses bila hasil intervensi menghasilkan manfaat yang signifikan,
  2. modalitas yang tersedia,
  3. pihak yang akan mendapatkan keberlangsungan pengobatan, organisasi yang akan membayar,
  4. berapa lama (P-6, 14)
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

**O. Informed Consent**

1. Cara yang diusulkan untuk mendapatkan *informed consent* dan prosedur yang direncanakan untuk mengkomunikasikan informasi penelitian kepada calon subjek, termasuk nama dan posisi wali bagi yang tidak bisa memberikannya. (P-9)
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

2. Khusus Ibu Hamil: adanya perencanaan untuk memantau kesehatan ibu dan kesehatan anak jangka pendek maupun jangka panjang (P-14, 19)
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-

---

---

**P. Wali (p-10, 16, 17)**

1. Adanya wali yang berhak bila calon subjek tidak bisa memberikan *informed consent* (P-10, 16, 17)

---

---

---

---

---

2. Adanya orang tua atau wali yang berhak bila anak paham tentang *informed consent* tapi belum cukup umur.

---

---

---

---

---

**Q. Bujukan**

1. Deskripsi bujukan atau insentif pada calon subjek untuk ikut berpartisipasi, seperti uang, hadiah, layanan gratis, atau yang lainnya (P-13)

---

---

---

---

---

---

2. Rencana dan prosedur, dan orang yang bertanggung jawab untuk menginformasikan bahaya atau keuntungan peserta, atau tentang riset lain tentang topik yang sama, yang bisa mempengaruhi keberlangsungan keterlibatan subjek dalam penelitian (P-9) (p33)

---

---

---

---

---

---

3. Perencanaan untuk menginformasikan hasil penelitian pada subjek atau partisipan (P-24)

---

---

---

---

---

---

**R. Penjagaan Kerahasiaan**

1. Proses rekrutmen (misalnya lewat iklan), serta langkah untuk menjaga privasi dan kerahasiaan selama rekrutmen (P-3)

---

---

---

---

---

---

---

2. Langkah proteksi kerahasiaan data pribadi, dan penghormatan privasi orang, termasuk kehati-hatian untuk mencegah bocornya rahasia hasil tes genetik pada keluarga kecuali atas izin dari yang bersangkutan (P- 4, 11, 12 dan 24)

---

---

---

---

---

---

---

3. Informasi tentang bagaimana kode; bila ada, untuk identitas subjek dibuat, di mana di simpan dan kapan, bagaimana dan oleh siapa bisa dibuka bila terjadi emergensi (P-11, 12)

---

---

---

---

---

---

---

4. Kemungkinan penggunaan lebih jauh dari data personal atau material biologis

---

---

---

---

---

---

---

**S. Rencana Analisis**

Deskripsi tentang rencana rencana analisa statistik, termasuk rencana analisa interim bila diperlukan, dan kriteria bila atau dalam kondisi bagaimana akan terjadi penghentian prematur keseluruhan penelitian (P-4);

---

---

---

---

---

---

---

**T. Monitor Keamanan**

Rencana untuk memonitor keberlangsungan keamanan obat atau intervensi lain yang dilakukan dalam penelitian atau trial, dan, bila diperlukan, pembentukan komite independen untuk data dan safety monitoring (P-4);

---

---

---

---

---

**U. Konflik Kepentingan**

Pengaturan untuk mengatasi konflik finansial atau yang lainnya yang bisa mempengaruhi keputusan para peneliti atau personil lainnya; menginformasikan pada komite lembaga tentang adanya *conflict of interest*; komite mengkomunikasikannya ke komite etik dan kemudian mengkomunikasikan pada para peneliti tentang langkah langkah berikutnya yang harus dilakukan (P-25)

---

---

---

---

---

**V. Manfaat Sosial**

1. Untuk riset yang dilakukan pada seting sumberdaya lemah/rendah, kontribusi yang dilakukan sponsor untuk "*capacity building*" untuk telaah ilmiah dan etik dan untuk riset kesehatan; dan jaminan bahwa tujuan *capacity building* adalah agar sesuai nilai dan harapan para partisipan dan komunitas tempat penelitian (P-8)

---

---

---

---

---

2. Protokol riset atau dokumen yang dikirim ke komite etik harus meliputi deskripsi rencana pelibatan komunitas, dan menunjukkan sumber sumber yang dialokasikan untuk aktivitas aktivitas pelibatan tersebut. Dokumen ini menjelaskan apa yang sudah dan yang akan dilakukan, kapan dan oleh siapa, untuk memastikan bahwa masyarakat dengan jelas terpetakan untuk memudahkan pelibatan mereka selama riset, untuk memastikan bahwa tujuan riset sesuai kebutuhan masyarakat, dan diterima oleh mereka. Bila perlu masyarakat harus dilibatkan dalam penyusunan protokol atau dokumen ini (P-7)

---

---

---

---

---

---

**W. Hak atas Data**

Terutama bila sponsor adalah industri, kontrak yang menyatakan siapa pemilik hak publikasi hasil riset, dan kewajiban untuk menyiapkan bersama dan diberikan pada para PI draft laporan hasil riset (P-24) (B dan H, S1,S7);

---

---

---

---

---

---

**X. Publikasi**

Rencana publikasi hasil pada bidang tertentu (seerti epidemiology, generik, sosiologi) yang bisa berisiko berlawanan dengan kemaslahatan komunitas, masyarakat, keluarga, etnik tertentu, dan meminimalisir risiko kemudharatan kelompok ini dengan selalu mempertahankan kerahasiaan data selama dan setelah penelitian, dan mempublikasi hasil hasil penelitian sedemikian rupa dengan selalu mempertimbangkan martabat dan kemulyaan mereka (P-1, 4)

---

---

---

---

---

---

Bila hasil riset negatip, memastikan bahwa hasilnya tersedia melalui publikasi atau dengan melaporkan ke otoritas pencatatan obat-obatan (P-24)

---

---

---

---

---

---

**Y. Pendanaan**

Sumber dan jumlah dana riset; lembaga penyandang dana, dan deskripsi komitmen finansial sponsor pada kelembagaan penelitian, pada para peneliti, para subjek riset, dan, bila ada, pada komunitas (P-25)

---

---

---

---

---

---

**Z. Komitmen Etik**

1. Pernyataan peneliti utama bahwa prinsip prinsip yang tertuang dalam pedoman ini akan dipatuhi

---

---

---

---

---

2. (*Track Record*) Riwayat usulan review protokol etik sebelumnya dan hasilnya (isi dengan judul dan tanggal penelitian, dan hasil review Komite Etik

---

---

---

---

---

3. Pernyataan bahwa bila terdapat bukti adanya pemalsuan data akan ditangani sesuai policy sponsor untuk mengambil langkah yang diperlukan

---

---

---

---

---

Tanda tangan Peneliti Utama

\_\_\_\_\_, tanggal \_\_\_\_\_

( \_\_\_\_\_ )

**AA. Daftar Pustaka**

Daftar referensi yang dirujuk dalam protokol (p40)

**AB. Lampiran**

1. CV Peneliti Utama
2. Sampel Formulir Laporan kasus

\* Urutan nomor pada Protokol Asli CIOMS 2016



### Lampiran 3.

#### KEPPKN – 2017

#### Penerapan 3 Prinsip ke 7 Standar:

#### Kriteria/ Dasar Pengambilan Keputusan Persetujuan Usulan Protokol: Laik Etik

1. Daftar Tilik ini merupakan Catatan Telaah Protokol Penelitian yang diusulkan oleh Peneliti untuk memperoleh Persetujuan Etik. Terdiri dari 7 butir Standar Universal.
2. Tim penelaah (KEPK) harus memberikan keputusan dengan memberikan tanda 'Setuju' atau 'tidak setuju', apakah protokol yang diajukan peneliti laik etik untuk dilaksanakan.
3. Dalam setiap standar terdapat indikator-indikator, jika suatu standar dalam protokol penelitian memenuhi indikator tersebut, maka protokol dinyatakan memenuhi standar. Indikator tersebut merupakan referensi sebagai justifikasi standar dimaksud, yang berasal dari pedoman CIOMS 2016.
4. Suatu protokol dinyatakan laik etik, dan dapat diberikan Persetujuan Etik, jika protokol tersebut memenuhi semua (7-tujuh) Standar.
5. Standar Etik tidak formatif atau matematis, dan tidak setiap kondisi/ aspek yang disajikan dalam protokol selalu mengindikasikan tingkat etik dan tidak etik yang sama. Untuk itu diperlukan kajian mendalam tim KEPK.
6. Terdapat batasan-batasan atas suatu kondisi untuk dinyatakan Laik Etik atau Tidak Laik Etik. Suatu kondisi dinyatakan Laik Etik oleh sebagian penelaah tetapi dapat dinyatakan Tidak Laik Etik oleh anggota lainnya. Keduanya mungkin terjadi dalam pertimbangan Etik; keduanya dilakukan setelah memberikan pertimbangan – pertimbangan bijak atas protokol, setelah memahami pemikiran dan pandangan peneliti.

7. Daftar Tilik ini harus diisi oleh Peneliti sebelum Peneliti mengajukan protokol ke KEPK untuk ditelaah oleh KEPK dan memperoleh Persetujuan Etik,.

7-STANDAR KELAIKAN ETIK PENELITIAN		YA	TIDAK	N/A*
1.	Nilai Sosial/ Klinis (Pertimbangan masyarakat)			
2.	Nilai Ilmiah (Desain ilmiah dan pelaksanaan penelitian)			
3.	Pemerataan Beban dan Manfaat (Pemilihan populasi dan rekrutmen peserta penelitian)			
4.	Risiko dan manfaat potensial			
	a. Potensi manfaat > risiko			
	b. Potensi manfaat $\geq$ risiko			
	c. Potensi manfaat $\leq$ risiko			
	d. Standar risiko minimal $\leq$			
	e. Sedikit diatas standar resiko minimal			
	f. Risiko terhadap peneliti			
5.	Bujukan/ Eksploitasi/ Inducement (Bujukan, manfaat finansial, dan biaya keuangan)			
6.	Rahasia dan Privacy (Perlindungan privasi dan kerahasiaan peserta penelitian)			
7.	<i>Informed Consent</i> (Proses <i>informed consent</i> )			

\*N/A = *Not applicable* – tidak dapat diterapkan/tidak berlaku

INDIKATOR dari 7 STANDAR KELAIKAN ETIK PENELITIAN				
INDIKATOR STANDAR 1	Nilai Sosial dan atau Klinis.	YA	TIDAK	N/A*
<i>Penelitian ini memenuhi standar Nilai Sosial/Klinis, <u>minimal</u> terdapat <u>satu</u> diantara 6 (enam) nilai berikut ini :</i>				
1.1.	Terdapat <u>Novelty</u> (kebaruan). Dalam penelitian ini terdapat nilai kebaruan, yaitu terdapat minimal satu dari 3 <i>faktor</i> berikut :			
	a. Potensi menghasilkan informasi yang valid atau kualitas informasi yang akan dihasilkan			

	b. Memiliki relevansi yang bermakna dengan masalah kesehatan			
	c. Memiliki kontribusi terhadap suatu penciptaan/kebermanfaatan dalam melakukan evaluasi intervensi kebijakan, atau sebagai bagian dari pelaksanaan kegiatan yang mempromosikan kesehatan individu atau masyarakat			
1.2	Sebagai upaya mendesiminasikan hasil			
1.3	Menghasilkan pentingnya informasi yang akan dihasilkan oleh penelitian.			
1.4	Memberikan kontribusi untuk mempromosikan kesehatan individu atau masyarakat			
1.5	Menghasilkan alternatif cara mengatasi masalah, dan atau potensi mengubah keputusan klinis atau pembuat kebijakan atas hasil penelitian.			
1.6	Hasil penelitian menyajikan data & informasi yang dapat dimanfaatkan untuk pengambilan keputusan klinis/sosial			
<b>INDIKATOR STANDAR 2 Nilai Ilmiah</b>		<b>YA</b>	<b>TIDAK</b>	<b>N/A*</b>
<i>Penelitian ini memenuhi standar nilai ilmiah, minimal terdapat <u>satu</u> diantara 6 (enam) nilai berikut ini</i>				
2.1	Disain penelitian mengikuti kaidah ilmiah, yang menjelaskan antara lain ( <i>non-intervensi</i> ):			
	a. Desain penelitian; <i>Terdapat deskripsi detil tentang desain ujicoba atau penelitian. Bila ujicoba klinis, deskripsi harus meliputi apakah kelompok intervensi ditentukan secara random, (termasuk bagaimana metodenya), dan apakah blinded atau terbuka</i>			
	b. Tempat dan waktu penelitian			
	c. Jenis sampel, besar sampel, kriteria inklusi dan eksklusi; teknik sampling <i>Terdapat uraian tentang jumlah subjek yang dibutuhkan sesuai tujuan penelitian dan bagaimana penentuannya secara statistik</i>			
	d. Variabel penelitian dan definisi operasional;			
	e. Instrument penelitian/alat untuk mengambil data/bahan penelitian ;			
	f. Prosedur penelitian dan keterlibatan subjek			

	g. Intervensi/cara pengumpulan data (uraikan secara detail langkah-langkah yang akan dilakukan)			
	h. Tata cara pencatatan selama penelitian, termasuk efek samping dan komplikasi bila ada;			
	i. Rencana analisis data			
2.2	Mengacu pada kemampuan untuk menghasilkan informasi yang valid dan handal (bermakna) sesuai dengan tujuan yang dinyatakan dalam protokol penelitian.			
2.3	Terdapat uraian tentang penelitian lanjutan yang dapat dilakukan dari hasil penelitian yang sekarang			
2.4	Hasil penelitian menyajikan data & informasi yang dapat dimanfaatkan untuk pengambilan keputusan klinis/sosial			
2.5	Relevansinya bermakna dengan masalah kesehatan			
2.6	Penelitian <i>intervensi</i>			
	a. Terdapat ringkasan hasil studi sebelumnya sesuai topik penelitian yang diusulkan, baik yang belum dipublikasi/diketahui peneliti dan sponsor, dan sudah dipublikasi, termasuk kajian-kajian pada hewan			
	b. Terdapat gambaran singkat tentang lokasi penelitian, informasi demografis dan epidemiologis yang relevan tentang daerah penelitian, termasuk informasi ketersediaan fasilitas yang laik untuk keamanan dan ketepatan penelitian.			
	c. Terdapat deskripsi dan penjelasan semua intervensi (metode perlakuan), termasuk rute administrasi, dosis, interval dosis, dan masa perlakuan produk yang digunakan (investigasi dan pembandingan)			
	d. Terdapat rencana dan alasan untuk meneruskan atau menghentikan standar terapi selama penelitian			
	e. Terdapat uraian jenis perlakuan/pengobatan lain yang mungkin diberikan atau diperbolehkan, atau menjadi kontraindikasi, selama penelitian			
	f. Terdapat penjelasan tentang pemeriksaan klinis/ non klinis yang harus dilakukan			

g. Terdapat format laporan kasus yang sudah terstandar, metode pencatatan respon terapeutik (deskripsi dan evaluasi metode dan frekuensi pengukuran), prosedur tindak lanjut, dan, bila mungkin, ukuran yang diusulkan untuk menentukan tingkat kepatuhan subjek yang menerima perlakuan.			
h. Terdapat aturan atau kriteria kapan subjek bisa diberhentikan dari penelitian atau uji klinis, atau, dalam hal studi multi senter, kapan sebuah pusat/lembaga di non-aktifkan, dan kapan penelitian bisa dihentikan (tidak lagi dilanjutkan)			
i. Terdapat uraian tentang metode pencatatan dan pelaporan <i>Adverse Events</i> atau reaksi, dan syarat penanganan (jika terjadi) komplikasi			
j. Terdapat uraian tentang risiko yang diketahui dari <i>Adverse Events</i> , termasuk risiko yang terkait dengan masing-masing rencana intervensi, dan terkait dengan obat, vaksin, atau terhadap prosedur yang akan diujicobakan			
k. Terdapat deskripsi tentang rencana analisis statistik, termasuk rencana analisis interim bila diperlukan, dan kriteria bila atau dalam kondisi bagaimana akan terjadi penghentian prematur keseluruhan penelitian			
l. Terdapat rincian sumber dan jumlah dana riset; lembaga penyanggah dana, dan pernyataan komitmen finansial sponsor pada kelembagaan penelitian, para peneliti, para subjek riset, dan, bila ada, pada komunitas			
m. Terdapat dokumen pengaturan ( <i>financial disclosure</i> ) untuk mengatasi konflik finansial atau yang lainnya yang bisa mempengaruhi keputusan para peneliti atau personil lainnya; peluang adanya konflik kepentingan ( <i>conflict of interest</i> ); dan langkah-langkah berikutnya yang harus dilakukan			

	n. Terdapat penjelasan jika hasil riset negatif dan memastikan bahwa hasilnya tersedia melalui publikasi atau dengan melaporkan ke otoritas pencatatan obat-obatan (BPOM)			
<b>INDIKATOR</b>	<b>STANDAR</b>	<b>Pemerataan Beban dan Manfaat</b>		
<b>3</b>				
	<i>Pemerataan beban dan manfaat mengharuskan peserta/ subjek diambil dari kualifikasi populasi di wilayah geografis di mana hasilnya dapat diterapkan.</i> Sehingga protokol suatu penelitian hendaknya mencerminkan adanya perhatian atas <u>satu</u> diantara butir-butir di bawah ini:			
3.1	Tercantum uraian bahwa manfaat dan beban didistribusikan secara merata			
3.2	Rekrutmen subjek dilakukan berdasarkan pertimbangan ilmiah, dan tidak berdasarkan status sosial ekonomi, atau karena mudahnya subjek dimanipulasi atau dipengaruhi untuk mempermudah proses maupun pencapaian tujuan penelitian. Bila pemilihan berdasarkan pada sosial ekonomi, harus atas dasar pertimbangan etik dan ilmiah			
	<i>- Terdapat rincian kriteria subjek dan alasan penentuan yang tidak masuk kriteria dari kelompok kelompok berdasarkan umur, sex, faktor sosial atau ekonomi, atau alasan lainnya</i>			
3.3	Dalam memilih atau tidak memilih subjek tertentu, pertimbangkan kekhususan subjek sehingga perlu perlindungan khusus selama menjadi subjek; hal ini dapat dibenarkan karena peneliti mempertimbangkan kemungkinan memburuknya kesenjangan kesehatan			
3.4	Kelompok subjek yang tidak mungkin memperoleh manfaat dari penelitian ini, dapat dipisahkan dari subjek lain, agar terhindar dari risiko dan beban yang sama			
3.5	Kelompok yang kurang terwakili dalam penelitian medis harus diberikan akses yg tepat untuk berpartisipasi, selain sebagai subjek/ sampel penelitian			
3.6	Pembedaan distribusi beban dan manfaat juga dapat dipertimbangkan untuk dilakukan jika berkaitan dengan lokasi populasi			

3.7	Jumlah/ proporsi subjek terpinggirkan dalam penelitian ini terwakili secara seimbang dengan kelompok lain			
3.8	Subjek terpilih menerima beban keikutsertaan dalam penelitian lebih besar (>) dibanding dengan peluang menikmati manfaat pengetahuan dan hasil dari penelitian			
3.9	Kelompok rentan tidak dikeluarkan dari partisipasi dalam penelitian, meski bermaksud melindunginya; tetap diikutsertakan agar memperoleh manfaat secara proporsional sebagaimana subjek dari kelompok lainnya			
3.10	Penelitian tidak memanfaatkan subjek secara berlebihan karena kemudahan memperoleh subjek, misalnya tahanan, mahasiswa peneliti, bawahan peneliti; juga karena dekatnya dengan lokasi penelitian, kompensasi utk subjek kecil, dan sejenisnya			
	<b>(Guidelines 4 and 5) (Guideline 6) (Guideline 19) (Guidelines 15, 16 and 17) (Guideline 9)</b>			
	a. Terdapat pernyataan yang jelas tentang pentingnya penelitian, pentingnya untuk pembangunan dan untuk memenuhi kebutuhan bangsa, khususnya penduduk/komunitas di lokasi penelitian			
	b. Kriteria subjek dan alasan penentuan yang tidak masuk kriteria dari kelompok kelompok berdasarkan umur, sex, faktor sosial atau ekonomi, atau alasan alasan lainnya			
	c. Terdapat alasan melibatkan anak atau orang dewasa yang tidak bisa mandiri, atau kelompok rentan, serta langkah langkah bagaimana memaksimalkan manfaat penelitian bagi mereka			
	d. Terdapat rencana dan alasan untuk meneruskan atau menghentikan standar terapi selama penelitian, jika diperlukan termasuk jika tidak memberi manfaat kepada subjek dan populasi			

e. Terdapat penjelasan tentang perlakuan lain yang mungkin diberikan atau diperbolehkan, atau menjadi kontraindikasi, selama penelitian, sekaligus memberi manfaat bagi subjek karena adanya pengetahuan dan pengalaman itu			
f. Terdapat penjelasan tentang rencana pemeriksaan klinis atau pemeriksaan laboratorium lain yang harus dilakukan untuk mencapai tujuan penelitian sekaligus memberikan manfaat karena subjek memperoleh informasi kemajuan penyakit/ kesehatannya			
g. Disertakan format laporan kasus yang sudah distandarisasi, metode pencatatan respon terapeutik (deskripsi dan evaluasi metode dan frekuensi pengukuran), prosedur tindak lanjut, dan, bila mungkin, ukuran yang diusulkan untuk menentukan tingkat kepatuhan subjek yang menerima perlakuan; lengkap dengan manfaat yg diperoleh subjek karena dapat dipantaunya kemajuan kesehatan/ penyakitnya			
h. Terdapat uraian tentang potensi manfaat/keuntungan dengan keikutsertaan dalam penelitian secara pribadi bagi subjek dan bagi yang lainnya			
i. Terdapat uraian keuntungan yang dapat diharapkan dari penelitian ini bagi penduduk, termasuk pengetahuan baru yang dapat dihasilkan			
j. Terdapat uraian kemungkinan dapat diberikan kelanjutan akses bila hasil intervensi menghasilkan manfaat yang signifikan, modalitas yang tersedia, pihak-pihak yang akan mendapatkan keberlangsungan pengobatan, organisasi yang akan membayar, dan untuk berapa lama			
k. Ketika penelitian melibatkan ibu hamil, ada penjelasan tentang adanya rencana untuk memonitor kesehatan ibu dan kesehatan anak dalam jangka pendek maupun jangka panjang			

INDIKATOR STANDAR 4 Potensi Manfaat dan Risiko		YA	TIDAK	N/A*
<p><i>Risiko kepada subjek seminimal mungkin dengan keseimbangan memadai/tepat dalam kaitannya dengan prospek potensi manfaat terhadap individu, nilai sosial dan ilmiah suatu penelitian.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• menyiratkan ketidaknyamanan, atau beban yang merugikan mulai dari yang amat kecil dan hampir pasti terjadi.</li> <li>• potensi subjek mengalami kerugian fisik, psikis, sosial, material</li> <li>• kerugian/bahaya yang besar dan atau bermakna.</li> <li>• risiko kematian tinggi, belum/tidak adanya perawatan yang efektif</li> </ul>				
4.1	Terdapat uraian potensi manfaat penelitian yang lebih besar bagi individu/subjek dibanding risiko			
4.2	Terdapat uraian risiko sama atau lebih kecil dari minimal, yang didukung bukti intervensi setidaknya menguntungkan;			
4.3	Tersedia intervensi efektif (sesuai dengan <i>golden standard</i> ) yang harus diberikan kepada kelompok intervensi dan kontrol;			
4.4	Terdapat uraian tentang kerugian yang dapat dialami oleh subjek, tetapi hanya sedikit di atas ambang risiko minimal			
4.5	Terdapat uraian tentang tinggi rendahnya potensi risiko penelitian terhadap peneliti			
4.6	Terdapat uraian tentang tinggi rendahnya risiko penelitian terhadap kelompok/ masyarakat			
4.7	Terdapat simpulan agregat risiko dan manfaat dari keseluruhan penelitian			
4.8	Terdapat uraian tentang risiko/ potensi subjek mengalami kerugian fisik, psikis, dan social yang minimal			
4.9	Terdapat penjelasan tentang keuntungan yang diperoleh secara sosial dan ilmiah; yaitu prospek dan potensi dari hasil penelitian yang menghasilkan ilmu pengetahuan baru sebagai media yang diperlukan untuk melindungi dan meningkatkan kesehatan masyarakat; dibandingkan dengan potensi kerugian / risiko yang dapat terjadi kepada subjek			

4.10	Penelaah telah mempertimbangkan secara cermat, wajar, hati-hati, bahwa risiko penelitian ini tidak cukup untuk menolak atau menyetujui protokol dari aspek potensi risiko dan kemanfaatan			
<b>INDIKATOR STANDAR 5 Bujukan/ Eksploitasi/ Inducement (undue)</b>		<b>YA</b>	<b>TIDAK</b>	<b>N/A*</b>
5.1	Terdapat penjelasan tentang insentif bagi subjek, dapat berupa uang, hadiah, layanan gratis jika diperlukan, atau lainnya yang mengindikasikan “wajar”			
5.2	Insentif pada penelitian yang berisiko luka fisik, atau lebih berat dari itu, diuraikan insentif yg lebih detail, termasuk asuransi, bahkan kompensasi jika terjadi disabilitas, bahkan kematian			
5.3	Terdapat uraian yang mengindikasikan adanya eksploitasi dan atau bujukan yang tidak semestinya ( <i>undue-inducement</i> )		v	
5.4	Kompensasi yang diberikan kepada subjek berupa jenis-jumlah-waktu-media-prasyarat yang diterima oleh subjek mengindikasikan “wajar”			
<b>INDIKATOR STANDAR 6 Rahasia dan Privacy</b>		<b>YA</b>	<b>TIDAK</b>	<b>N/A*</b>
6.1	Meminta persetujuan baru ketika ada indikasi munculnya masalah kesehatan baru selama penelitian (yg sebelumnya tidak ada)			
6.2	Peneliti mengharuskan konsultasi lanjutan ketika menemukan indikasi penyakit serius; dengan tetap menjaga hubungan peneliti-subjek			
6.3	Peneliti harus netral terhadap temuan baru, tidak memberikan pendapat tentang temuannya itu dan menyerahkan kepada ahlinya			
6.4	Peneliti menjaga kerahasiaan temuan tersebut, jika terpaksa maka peneliti membuka rahasia setelah menjelaskan kepada subjek ttg keahlusannya peneliti menjaga rahasia dan seberapa besar peneliti telah melakukan pelanggaran atas prinsip ini dengan membuka rahasia tersebut			

<b>(Guideline 24) (Guidelines 11 and 12) (Guidelines 11 and 12) (Guidelines 4, 11, 12 and 24) (Guidelines 16 and 17) (Guideline 9) (Guideline 3)</b>			
a. Terdapat penjelasan bagaimana peneliti menjaga kerahasiaan subjek sejak rekrutmen hingga penelitian selesai, bahkan jika terjadi pembatalan subjek karena subjek tidak memenuhi syarat sbg peserta penelitian	v		
b. Terdapat penjelasan bagaimana peneliti menjaga privacy subjek ketika harus menjelaskan prosedur penelitian dan keikutsertaan subjek, dimana subjek tidak bisa berada dalam kelompok subjek oleh sebab jadwal yg tidak sesuai atau materi penjelasan yang spesifik			
c. Terdapat penjelasan bagaimana peneliti akan tetap menjaga kerahasiaan dan privacy subjek meski subjek diwakili, karena alasan usia, alasan budaya (seperti misalnya sekelompok masyarakat cukup diwakili kepala kelompok masyarakat itu, atau anggota keluarga diwakili oleh kepala keluarga)			
d. Terdapat penjelasan yang menunjukkan bahwa peneliti memahami terdapat beberapa data/informasi dimana kerahasiaan/privacy merupakan hal yang mutlak dan karenanya harus sangat dijaga; disertai penjelasan detail tentang bagaimana menjaganya, misalnya hasil test genetika.			
e. Terdapat uraian tentang bagaimana peneliti membuat kode identitas subjek dibuat, alasan pembuatan kode, di mana di simpan dan kapan, serta bagaimana dan oleh siapa kode identitas subjek bisa dibuka bila terjadi emergensi			
f. Terdapat penjelasan tentang kemungkinan penggunaan data personal atau material biologis dari subjek untuk penelitian lain/ penelitian lanjutan			
g. Terdapat penjelasan jika hasil riset negatif dan memastikan bahwa hasilnya tersedia melalui publikasi atau dengan melaporkan ke otoritas pencatatan obat obatan (BPOM)			

INDIKATOR STANDAR 7 Informed Consent		YA	TIDAK	N/A*
<i>Penelitian ini dilengkapi dengan Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP/ Informed Consent), secara lengkap seperti berikut ini</i>		v		
7.1	Terdapat Lembar <i>informed consent</i> (35 butir)dengan penjelasan (PSP) yang akan disampaikan kepada partisipan			
7.2	Terdapat penjelasan proses mendapatkan persetujuan, mempergunakan prosedur yang laik (kelaikan cara mendapatkan persetujuan subjek)			
7.3	Disertakan rincian isi naskah penjelasan yang akan diberikan kepada calon subjek, meliputi :			
	Bahasa naskah, mudah difahami subjek			
	Manfaat penelitian, yang difahami subjek			
	Perlakuan yang diterima subjek penelitian, jelas bagi subjek, tdk ada yg disembunyikan			
	Lama keikutsertaan subjek dalam penelitian; jelas durasinya, dalam minggu, hari perminggu, jam per hari, pagi-sore-malam per hari			
	Karakteristik subjek penelitian; jelas bagi subjek bahwa karakter subjek cocok untuk penelitian ini			
	Jumlah subjek penelitian yang diperlukan; berapa jumlah subjek yg dibutuhkan, termasuk subjek ybs, risiko penelitian jika subjek ybs tidak melanjutkan keikutsertaan dalam proses penelitian			
	Kemungkinan risiko penelitian terhadap kesehatan subjek; dengan mengikuti penelitian ini, ada kemungkinan subjek memperoleh dampak yg terkait dengan kesehatan			
	Jaminan kerahasiaan data, subjek memahami bahwa data subjek dijaga kerahasiaannya, tanpa diminta, dan berlaku utk semua subjek			
Unsur paksaan ( <i>coercient</i> ) ada atau tidak, bagaimana peneliti menjelaskan bahwa keikutsertaan dalam penelitian ini tidak memaksa, tidak ada pemaksaan				

	Penjelasan pengobatan medis dan ganti rugi apabila diperlukan, jika diantara risiko penelitian yang dapat terjadi adalah sakit/ gangguan kesehatan, maka dijelaskan jaminan/ wujud ganti rugi yang diberikan kepada subjek, dari siapa berapa besar, kapan, dan bagaimana caranya			
	Nama jelas, nomor telepon penanggung jawab penelitian, termasuk nomor cadangan, dan alamat kantor/ rumah penanggung jawab penelitian			
	Nama jelas, no telepon penanggung jawab medis, termasuk nomor cadangan, dan alamat kantor/ rumah penanggung jawab medis, termasuk KEPK yang memberikan persetujuan layak etik.			
	Hak mengundurkan diri sewaktu-waktu tanpa ada sanksi, subjek mempunyai hak mengundurkan diri setelah memahami dan mempertimbangkan dampaknya kepada penelitian			
	Kesediaan subjek penelitian atau wali yang sah (tanda tangan pada lembar Persetujuan Setelah Penjelasan/PSP), setelah subjek/ wali memahami semua penjelasan dan makna dari tanda tangan pada proses penelitian			
	Tanda tangan saksi			
	Pilihan pengobatan/ perlakuan selain yang disebut dalam penelitian (yang tidak merupakan bagian dari penelitian).			
7.4	Penggunaan kalimat memudahkan subjek memperoleh kejelasan			



## **BAB 5**

# **DOKUMEN ESENSIAL UJI KLINIK**

**M. Karyana, Rita Marleta, Nelis Imanningsih**

Dokumen esensial adalah dokumen yang dapat dijadikan bahan evaluasi terhadap pelaksanaan Uji Klinik dan mutu data yang dihasilkan, baik secara tersendiri maupun keseluruhan. Dokumen ini berguna untuk menunjukkan kepatuhan peneliti, sponsor dan monitor terhadap standar CUKB dan terhadap semua ketentuan yang berlaku. Dokumen esensial juga berguna untuk sejumlah tujuan penting lainnya. Dokumen esensial harus disimpan di tempat peneliti/ insitusi dan di tempat sponsor dengan tepat waktu agar manajemen Uji Klinik berjalan baik. Dokumen ini merupakan bahan audit oleh auditor independen dari sponsor, dan merupakan bahan yang diperiksa oleh institusi yang berwenang, sebagai bagian dari proses validasi pelaksanaan Uji Klinik dan integritas data yang dikumpulkan.<sup>1</sup>

Daftar minimal dokumen esensial dapat dikelompokkan dalam 3 bagian sesuai tahap pelaksanaan uji klinik, yaitu 1) sebelum fase Uji Klinik dimulai; 2) selama pelaksanaan Uji Klinik; dan 3) setelah Uji Klinik selesai atau dihentikan. Setiap dokumen diberi keterangan mengenai maksud/tujuan dokumen, dan siapa yang memegang dokumen tersebut (peneliti/ institusi, sponsor atau keduanya). Penggabungan beberapa dokumen diperbolehkan sepanjang unsur masing-masing dokumen mudah dikenali.

Arsip induk Uji Klinik (*trial master file*) harus sudah ada pada awal Uji Klinik, di tempat peneliti/ institusi maupun di kantor sponsor dan lokasi penelitian. Semua dokumen yang disebutkan dalam pedoman harus tersedia untuk dilakukan audit oleh auditor dari sponsor dan diperiksa oleh institusi yang berwenang. Pemberhentian suatu Uji Klinik hanya dapat dilakukan jika monitor telah memeriksa arsip di tempat peneliti/insitusi dan sponsor serta memastikan bahwa semua dokumen yang diperlukan ada dalam arsip yang sesuai.

### 5.1. Brosur Penelitian (BP) <sup>1-4</sup>

Brosur penelitian merupakan rangkuman data non-klinik dan klinik mengenai produk uji yang berasal dari berbagai sumber. Brosur penelitian penting karena memberikan informasi kepada peneliti dan pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian. Dengan demikian peneliti mendapat interpretasi paling informatif dari data yang ada dan mendapatkan penilaian terhadap implikasi informasi untuk penelitian di masa depan. Brosur penelitian membantu peneliti untuk mengantisipasi kemungkinan risiko dan reaksi obat yang merugikan/tidak diinginkan serta mengenai tes khusus, observasi, dan tindakan pencegahan yang mungkin diperlukan atau masalah lain dalam penelitian. Brosur penelitian mempermudah pemahaman mengenai alasan rasional, dan kepatuhan terhadap protokol penelitian, seperti dosis, frekuensi/interval dosis, cara pemberian obat, dan prosedur pemantauan keamanan. Brosur penelitian juga harus diberikan kepada peneliti tentang pengenalan dan pengobatan untuk kasus *over-dosis* dan reaksi obat yang merugikan/tidak diinginkan berdasarkan pada pengalaman sebelumnya pada manusia dan farmakologi produk uji. Pemahaman ini harus berdasarkan pada informasi fisik, kimia, farmasi, farmakologi, toksikologi, dan klinik yang tersedia mengenai produk uji.

Brosur penelitian juga memberikan wawasan untuk mendukung manajemen klinik subjek selama penelitian berlangsung. Informasi tersebut harus disajikan secara ringkas, sederhana, objektif, seimbang, dan dalam bentuk non-promosi yang memungkinkan peneliti memahami dan membuat penilaian risiko-manfaat yang tidak memihak terhadap kelayakan penelitian yang diajukan. Untuk alasan ini, orang yang mempunyai kualifikasi medik pada umumnya harus berpartisipasi dalam pengeditan BP, tetapi isi BP harus disetujui oleh disiplin ilmu yang menghasilkan data tersebut. Pada pedoman ini, ketentuan isi brosur penelitian dipisahkan atas dua yaitu 1) brosur penelitian terkait penelitian obat, fitofarmaka, dan vaksin; 2) brosur penelitian terkait penelitian alat kesehatan.

Jenis dan cakupan informasi yang tersedia diharapkan sejalan dengan tahap pengembangan produk uji. Jika produk uji dipasarkan dan agar data farmakologinya dipahami secara luas oleh praktisi medik, maka BP harus dilengkapi dengan data *pharmacovigilance* (informasi yang berhubungan dengan pendeteksian, penilaian, pemahaman dan pencegahan kejadian yang tidak diinginkan atau kejadian lainnya yang terkait dengan penggunaan obat) yang mungkin diperlukan. Brosur, selebaran, atau label yang memuat informasi dasar produk yang digunakan untuk pemasaran harus merujuk pada BP. Jika produk yang dipasarkan sedang diteliti untuk indikasi baru, BP untuk indikasi tersebut harus disiapkan. Brosur penelitian harus ditinjau minimal setahun sekali dan diperbaiki seperlunya sesuai dengan prosedur yang berlaku dari sponsor. Perbaikan dapat dilakukan lebih sering tergantung perkembangan dan informasi baru yang relevan. Sesuai dengan CUKB, informasi baru yang relevan harus dikomunikasikan kepada penyidik, Komite Etik, dan/atau regulator sebelum BP diperbaiki.

Secara umum, sponsor bertanggung jawab untuk memastikan bahwa BP yang terbaru tersedia untuk peneliti, dan peneliti bertanggungjawab memberikan BP terbaru kepada Komite Etik. Jika penelitian didanai oleh sponsor, peneliti dari institusi tersebut wajib memastikan bahwa brosur harus disediakan oleh produsen komersial. Jika produk uji disediakan oleh institusi (contoh: BPTOOT), peneliti institusi tersebut menyediakan informasi yang diperlukan bagi mereka yang terlibat dalam penelitian. Jika BP belum tersedia, institusi peneliti tersebut harus menyediakan informasi produk yang diteliti di latar belakang protokol penelitian.

## 5.1.1 Brosur Penelitian Uji Klinik Obat , Fitofarmaka dan Vaksin

1-4

Secara umum BP Uji Klinik obat, fitofarmaka dan vaksin berisi dua hal pokok yaitu

### 1. Halaman Judul

Halaman judul mencantumkan nama sponsor, identitas setiap produk yang diteliti (nomor penelitian, nama generik atau nama kimia, nama dagang yang diizinkan dan diinginkan oleh sponsor), dan tanggal terbit. Selain itu, disarankan juga untuk mencantumkan nomor edisi, serta referensi untuk nomor dan tanggal edisi yang digantikan. Contoh bisa dilihat pada Lampiran 1.

### 2. Pernyataan Kerahasiaan

Sponsor dapat menyertakan sebuah pernyataan yang menginstruksikan peneliti/penerima untuk memperlakukan BP sebagai dokumen rahasia dan hanya menggunakannya sebagai informasi bagi tim peneliti dan komisi etik.

Brosur Penelitian berisikan bagian yang sesuai dengan sumber data. Semua informasi tertuang dalam daftar isi dengan contoh yang dapat dilihat pada Lampiran 2.

#### 5.1.1.1 Ringkasan

Ringkasan singkat sebaiknya tidak lebih dari dua halaman, berisi informasi fisik, kimia, farmasi, farmakologi, toksikologi, farmakokinetik, metabolik, dan klinik yang signifikan dan relevan dengan tahap pengembangan Uji Klinik dari produk uji.

#### 5.1.1.2 Pendahuluan

Pendahuluan merupakan pengantar singkat produk yang diteliti, mencantumkan nama kimia (nama generik dan dagang saat disetujui); bahan aktif; kategori farmakologi dan posisi yang diharapkan dalam kategori

ini (misalnya, keuntungan); alasan untuk melakukan penelitian dengan produk ini; serta indikasi profilaksis, terapeutik, atau indikasi diagnostik. Pada akhir pendahuluan, diuraikan tentang pendekatan yang wajib diikuti dalam mengevaluasi produk yang diteliti.

#### **5.1.1.3 Sifat dan Formulasi Fisik, Kimia, dan Farmasi**

Kandungan bahan produk uji (termasuk rumus kimia dan/atau struktur formula) harus dideskripsikan, begitu pula sifat fisik, kimia, dan farmasetik yang sesuai diuraikan secara singkat.

Untuk dapat melakukan tindakan pengamanan yang tepat selama penelitian, deskripsi formulasi yang akan digunakan, termasuk eksipien (bahan tambahan dalam obat, selain zat aktif), harus dituliskan dan dibenarkan jika relevan secara klinik. Selain itu cara penyimpanan dan penanganan sediaan bahan uji juga harus diinfokan, demikian pula bila ada kemiripan struktur kimia dengan senyawa lain yang telah diketahui.

#### **5.1.1.4 Kumulatif Hasil Penelitian Sebelumnya**

Pada BP obat, fitofarmaka, dan vaksin diharuskan memberikan informasi penelitian sebelumnya yaitu :

##### **Penelitian Pre-klinik**

Informasi atau data yang merupakan hasil semua penelitian pre-klinik berupa data farmakologi, toksikologi, farmakokinetik, dan metabolisme yang relevan dengan produk yang diteliti, harus tersedia dalam bentuk ringkasan. Ringkasan ini harus mencantumkan metodologi yang digunakan, hasil, dan diskusi tentang hubungan hasil temuan dengan efek terapeutik yang sedang diteliti, termasuk kemungkinan adanya efek yang tidak diinginkan dapat terjadi pada manusia.

Informasi yang diberikan mencakup hal-hal di bawah ini, (jika tersedia):

- a. Spesies hewan yang diuji
- b. Jumlah dan jenis kelamin hewan di tiap kelompok
- c. Satuan/unit dosis (misalnya, milligram/kilogram atau mg/kgBB)
- d. Interval dosis
- e. Cara pemberian bahan uji
- f. Durasi pemberian dosis
- g. Informasi tentang distribusi sistemik
- h. Durasi *follow-up* paska-intervensi bahan uji
- i. Hasil, termasuk aspek berikut:
  - Sifat dan frekuensi efek farmakologi atau toksisitas
  - Tingkat keparahan atau intensitas efek farmakologi atau toksisitas
  - Waktu mulai terjadinya efek
  - Kemungkinan untuk menghilangkan efek (reversibiliti)
  - Durasi efek
  - Reaksi terhadap dosis

Bila memungkinkan informasi dapat disajikan dalam bentuk tabel. Selanjutnya wajib dibahas berbagai temuan penting penelitian, termasuk efek, reaksi dosis yang relevan terhadap manusia, dan aspek yang akan dipelajari. Jika memungkinkan, dilakukan perbandingan dosis efektif dan yang tidak toksik pada spesies hewan yang sama dengan mendiskusikan indeks terapeutiknya. Berdasarkan informasi ini dibahas usulan dosis untuk manusia. Disamping itu bila memungkinkan, perbandingan dosis tersebut berdasarkan kadar bahan uji dalam darah/jaringan, bukan berdasarkan mg/kgBB.

## **Farmakologi Pre-klinik**

Informasi farmakologi pre-klinik harus menyertakan ringkasan aspek farmakologi produk yang diteliti dan hasil metabolisme yang signifikan pada hewan. Pada ringkasan ini juga mencantumkan penelitian yang menilai potensi aktivitas terapeutik (misalnya model efikasi, pengikatan reseptor, dan spesifitas), serta penelitian yang menilai tingkat keamanan (misalnya studi khusus yang menilai efek farmakologi selain efek terapeutik yang diinginkan).

Informasi mengenai farmakokinetik dan metabolisme produk pada hewan, harus menyertakan ringkasan farmakokinetik, perubahan biologik, dan produk investigasi pada semua spesies yang diteliti. Berbagai temuan ini harus membahas mengenai penyerapan dan bioavailabilitas lokal dan sistemik dari produk yang diteliti, metabolitnya, dan juga hubungannya dengan hasil farmakologi dan toksikologi pada hewan.

## **Toksikologi**

Informasi toksikologi harus menjelaskan efek toksikologi yang ditemukan dalam penelitian yang relevan pada spesies hewan yang berbeda dengan menggunakan topik yang sesuai, seperti:

- Dosis tunggal.
- Dosis berulang.
- Karsinogenesis.
- Penelitian khusus (misalnya: iritasi dan sensitisasi).
- Toksisitas reproduksi.
- Genotoksisitas (mutagenisitas).

## **Efek pada Manusia**

Informasi bagian ini merupakan pembahasan efek dari produk uji pada manusia, termasuk informasi tentang farmakokinetik, metabolisme, farmakodinamik, reaksi dosis, keamanan, kemanjuran, dan aktivitas farmakologi lainnya. Bila memungkinkan, harus disertakan ringkasan setiap penelitian klinik yang telah dilakukan. Informasi mengenai hasil penggunaan produk yang diteliti selain dari penelitian, juga disajikan dari pengalaman selama pemasaran.

Ringkasan informasi farmakokinetik dan metabolisme produk uji pada manusia harus dipaparkan, termasuk hal-hal sebagai berikut, yaitu:

- Farmakokinetik (termasuk metabolisme, dan penyerapan, pengikatan protein plasma, distribusi, dan eliminasi);
- Ketersediaan hayati produk yang diteliti (mutlak, dan/atau relatif jika memungkinkan) menggunakan formulir rujukan dosis;
- Sub-kelompok populasi (misalnya jenis kelamin, umur, dan gangguan fungsi organ);
- Interaksi (misalnya interaksi antar produk dan efek dari makanan).
- Data farmakokinetik lain (misalnya hasil studi populasi yang dilakukan dalam penelitian).

Ringkasan informasi keamanan dan efikasi harus membahas keamanan produk uji (termasuk metabolisme), farmakodinamik, khasiat, dan reaksi dosis yang diperoleh dari berbagai penelitian sebelumnya pada manusia (sukarelawan dan/atau pasien sehat), termasuk implikasi dari informasi ini. Jika terdapat penelitian yang telah selesai, ringkasan informasi menggunakan produk uji terhadap keamanan dan kemanjuran dari seluruh penelitian tersebut yang

didasarkan pada indikasi di sub-kelompok dapat memberikan presentasi data yang jelas. Informasi tabel ringkasan reaksi obat yang merugikan untuk semua Uji Klinik (termasuk untuk semua indikasi yang dipelajari) sangat bermanfaat. Perbedaan pola/kejadian reaksi obat yang merugikan/tidak diinginkan di seluruh indikasi atau sub-kelompok harus didiskusikan.

Brosur Penelitian Uji Klinik obat, fitofarmaka dan vaksin harus memberikan informasi mengenai risiko merugikan yang mungkin terjadi dan reaksi dari produk uji. Informasi berdasarkan pengalaman sebelumnya baik dengan produk yang sedang diselidiki maupun dari produk terkait sehingga penyidik dapat mengantisipasi. Penjelasan tentang tindakan pencegahan atau pemantauan khusus yang dilakukan juga harus dijelaskan sebagai bagian dari investigasi penggunaan produk.

Pada BP, pengalaman pemasaran produk uji harus mengidentifikasi negara-negara yang telah memasarkan dan menyetujui produk uji. Informasi penting penggunaan produk yang telah dipasarkan harus dirangkum (misalnya formulasi, dosis, cara administrasi, dan reaksi produk yang merugikan). Brosur Penelitian juga harus mengidentifikasi semua negara yang tidak menyetujui/mendaftarkan pemasaran produk uji, atau menarik produk uji dari pemasaran/registrasi.

### **5.1.2 Brosur Penelitian pada Uji Klinik Alat Kesehatan (Alkes) <sup>5-8</sup>**

9-11

Brosur Penelitian pada Uji Klinik Alkes adalah dokumen lengkap dan rinci. memberikan informasi bagi peneliti mengenai data keamanan dan/ atau kinerja Alkes yang memadai dari hasil uji praklinik atau Uji Klinik, untuk menjustifikasi paparan Alkes yang diuji terhadap manusia. Alat kesehatan yang dimaksud

dalam Uji Klinik adalah instrumen, aparatus, mesin dan atau implan yang tidak mengandung obat yang digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, menyembuhkan dan meringankan penyakit, merawat orang sakit, memulihkan kesehatan manusia, dan/atau membentuk struktur dan memperbaiki fungsi tubuh; (seperti implan ortopedi, *stent* jantung, *pace-maker*). Uji Klinik yang dimaksud adalah penelitian pada subyek manusia dengan menggunakan Alkes sebagai intervensi, tidak berlaku untuk Alkes *in-vitro* dan untuk keperluan diagnostik. Cara Uji Klinik Alkes yang baik (CUKAKB) merupakan standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian target, pemantauan, audit, perekaman, analisis, dan pelaporan. Tahapan Uji Klinik Alkes yang harus dicantumkan dalam brosur penelitian pada prinsipnya sama dengan tahapan Uji Klinik obat, yaitu Uji Klinik pra-pemasaran, paska-pemasaran. Produk uji yang akan digunakan dalam Uji Klinik Alkes harus memiliki data keamanan awal dan persyaratan mutu sesuai dengan tahapan Uji Klinik, dan dalam pengujiannya membutuhkan produk pembanding.

Brosur penelitian Alkes dapat diperbaharui selama pelaksanaan Uji Klinik. jika didapatkan informasi baru yang signifikan (misalnya didapatkan perubahan risiko yang signifikan). Peneliti wajib menerima BP serta seluruh perubahan yang ada, dan menjaga kerahasiaan seluruh informasi tersebut. Informasi yang tercantum dalam BP adalah :

1. Informasi umum yang sesuai dengan dokument lainnya, disertai identifikasi BP meliputi nama Alkes, nomor referensi dokumen (bila ada), versi atau tanggal BP, pernyataan kerahasiaan, ringkasan riwayat revisi (bila terjadi amandemen); dan nama serta alamat pemohon/ pabrikan dari Alkes yang diteliti
2. Informasi alat meliputi ringkasan pustaka terkait alasan desain dan tujuan penggunaan Alkes yang diteliti, klasifikasi peraturan alat, uraian umum dan komponen alat, ringkasan proses produksi dan evaluasi, mekanisme kerja beserta data dukungannya, cara instalasi dan penggunaan alat termasuk

cara penyimpanan, keamanan, pemeriksaan, kinerja klinik, dan manajemen penggunaan.

3. Pengujian praklinik, disajikan dalam bentuk ringkasan yang telah dilakukan disertai dengan hasil pengujian (penentuan desain, uji *in-vitro* dan *in-vivo*, uji mekanik dan listrik, uji kehandalan, validasi, uji kinerja, dan keamanan biologis) yang membenarkan penggunaannya pada manusia.
4. Data klinik terkait informasi sebelumnya yang relevan termasuk karakteristik indikasi lainnya.
5. Manajemen risiko meliputi analisis risiko (termasuk identifikasi risiko residu), hasil penilaian risiko, dan kontra indikasi serta peringatan lainnya.
6. Peraturan dan rujukan lainnya seperti daftar standar nasional atau internasional.

Pada Uji Klinik, selain BP masih banyak lagi dokumen yang harus dipersiapkan sebagai dokumen esensial karena ini merupakan bagian penting dalam pengajuan persetujuan Uji Klinik pra-pemasaran maupun paska-pemasaran. Dokumen harus dibuat secara tertulis oleh sponsor ataupun ORK.

## **5.2. Dokumen Esensial Sebelum Fase Uji Klinik** <sup>1-4, 12-13</sup>

Dokumen Uji Klinik adalah dokumen lengkap permohonan pelaksanaan Uji Klinik. Umumnya terdiri dari Protokol Uji Klinik, Brosur Penelitian, Persetujuan Setelah Penjelasan (*informed consent*), Persetujuan Komisi Ilmiah, Persetujuan Komisi Etik. Semua dokumen berikut harus dibuat dan harus ada dalam arsip sebelum tahap fase klinik dari Uji Klinik dimulai.

NO	Judul dokumen	Maksud/tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Insititusi/Pen eliti	Sponsor
1	Brosur penelitian	Mendokumentasikan informasi ilmiah yang baru dan relevan tentang produk yang diteliti telah diberikan kepada peneliti	X	X
2	Protokol dan amandemen (jika ada) yang telah ditandatangani dan contoh formulir laporan kasus (FLK)	Mendokumentasikan perjanjian antara peneliti dan sponsor terhadap protokol/ amandemen dan FLK	X	X
3	Informasi yang diberikan kepada subjek Uji Klinik: - Formulir persetujuan setelah penjelasan / PSP (termasuk semua terjemahan yang berlaku)	Mendokumentasikan PSP  Mendokumentasikan bahwa subjek akan diberi informasi tertulis yang sesuai (isi dan susunan kata) untuk menunjang kemampuan subjek dalam memberikan persetujuan penuh berpartisipasi pada penelitian.	X  X	X  X
	- Informasi tertulis lainnya			
	- Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasikan bahwa tindakan merekrut dilakukan dengan layak dan tidak menggunakan paksaan	X	
	Aspek keuangan dari Uji Klinik	Mendokumentasikan perjanjian keuangan antara peneliti/institusi dan sponsor Uji Klinik	X	X
	Pernyataan asuransi (jika diperlukan)	Mendokumentasikan bahwa kompensasi bagi subjek akan disediakan untuk cedera yang berkaitan dengan Uji Klinik	X	X
	Perjanjian yang ditandatangani: - Peneliti/ instansi dan sponsor - Peneliti/ instansi dan ORK	Mendokumentasikan perjanjian antara pihak-pihak terkait misalnya:	X  X (jika	X  X (jika

NO	Judul dokumen	Maksud/tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Insititusi/Peneliti	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sponsor dan ORK</li> <li>- Peneliti/ institusi dan otoritas (jika diperlukan)</li> </ul>		diperlukan	diperlukan)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protokol dan amandemen</li> <li>- FLK (jika diberlakukan)</li> <li>- Formulir PSP</li> <li>- Informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek (jika ada)</li> <li>- Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)</li> <li>- Kompensasi subjek (jika ada)</li> <li>- Dokumen persetujuan/dukungan lainnya</li> </ul>	<p>Mendokumentasikan bahwa Uji Klinik tersebut telah dikaji oleh KI/KE dan telah mendapat persetujuan/dukungan</p> <p>Mengidentifikasi nomor versi dan tanggal setiap dokumen</p>	X	X
	Komposisi KI/KE	Mendokumentasikan bahwa komposisi KI/KE disusun sesuai CUKB	X (jika diperlukan)	X (jika diperlukan)
	Otorisasi/persetujuan /pemberitahuan protocol oleh otoritas peraturan (jika diperlukan)	Mendokumentasikan otorisasi/ persetujuan/ pemberitahuan oleh otoritas peraturan yang diperoleh (jika diperlukan) sebelum dimulai Uji Klinik sesuai dengan ketentuan yang berlaku	X (jika diperlukan)	X (jika diperlukan)
	<i>Curriculum vitae</i> dan/atau dokumen relevan lainnya yang membuktikan kualifikasi peneliti dan peneliti pembantu	Mendokumentasikan kualifikasi dan pemenuhan syarat untuk melaksanakan Uji Klinik dan/atau memberikan supervisi medik kepada subjek	X	X
	Nilai/kisaran normal untuk prosedur dan/ atau tes medik/ laboratorium/ teknik yang termasuk dalam protokol	Mendokumentasikan nilai dan/atau kisaran normal dari tes-tes tersebut	X	X

NO	Judul dokumen	Maksud/tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Insititusi/Pen eliti	Sponsor
	Prosedur/ tes medik/ laboratorium/ teknik: - Sertifikasi atau - Akreditasi atau - Pengawasan mutu dan/ atau penilaian mutu eksternal atau - validasi lainnya (jika diperlukan)	Mendokumentasikan kompetensi fasilitas untuk melakukan tes yang diperlukan, dan mendukung hasil yang dapat dipercaya	X (jika diperlukan)	X
	Contoh label yang dilekatkan pada wadah produk yang diteliti	Mendokumentasikan kepatuhan terhadap peraturan pemberian label yang berlaku dan kesesuaian instruksi yang diberikan kepada subjek	X	
	Instruksi terhadap produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan Uji Klinik (jika dimasukkan dalam protokol atau brosur penelitian)	Mendokumentasikan instruksi yang diperlukan untuk menjamin penyimpanan, pengemasan, pemberian dan pembuangan yang benar dari produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan Uji Klinik	X	X
	Dokumen pengiriman produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan Uji Klinik	Mendokumentasikan tanggal pengiriman, nomor <i>batch</i> dan cara pengiriman produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan Uji Klinik  Memungkinkan penelusuran <i>batch</i> produk, pemeriksaan kondisi pengiriman dan pertanggungjawabannya	X	X
	Sertifikat analisis produk yang diteliti	Mendokumentasikan identitas, kemurnian dan kekuatan produk yang diteliti yang akan digunakan dalam Uji Klinik	X	
	Prosedur pembukaan kode untuk Uji Klinik tersamar	Mendokumentasikan cara identifikasi produk yang diteliti tanpa membuka kode pengobatan, subjek yang lain, dan dalam keadaan darurat	X	X
	Daftar acak induk	Mendokumentasikan cara randomisasi populasi Uji Klinik	X (pihak ketiga jika berlaku)	

NO	Judul dokumen	Maksud/tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Institusi/Peneliti	Sponsor
	Laporan <i>monitoring</i> pra Uji Klinik	Mendokumentasikan bahwa tempat pelaksanaan sesuai untuk Uji Klinik (dapat digabung dengan laporan monitoring Uji Klinik)		X
	Laporan <i>monitoring</i> dimulainya Uji Klinik	Mendokumentasikan bahwa prosedur Uji Klinik dikaji dengan peneliti dan stafnya (dapat digabung dengan laporan monitoring pra Uji Klinik)	X	X

### 5.3. Dokumen Esensial Selama Pelaksanaan Fase Uji Klinik <sup>1-4, 12-13</sup>

Selain dokumen di atas yang ada dalam arsip, dokumen berikut ini harus ditambahkan pada arsip tersebut selama pelaksanaan Uji Klinik, sebagai bukti bahwa semua informasi baru yang relevan telah didokumentasikan.

No Bab	Judul dokumen	Maksud/tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Institusi / Peneliti	Sponsor
1.	Brosur penelitian yang harus diperbarui	Mendokumentasikan peneliti diberi informasi yang relevan secara tepat pada saat dokumen tersedia	X	X
2.	Dokumen bertanggung jawab tentang persetujuan/dukungan dari KI/KE untuk hal berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amandemen protokol</li> <li>- Revisi terhadap: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formulir PSP</li> <li>- Informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek (jika ada)</li> </ul> </li> <li>- Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)</li> <li>- Dokumen persetujuan/dukungan lainnya</li> <li>- Pengkajian Uji Klinik berkelanjutan (jika diperlukan)</li> </ul>	Mendokumentasikan bahwa Uji Klinik tersebut telah dikaji oleh KI/KE dan telah mendapat persetujuan/dukungan  Mengidentifikasi nomor versi dan tanggal setiap dokumen	X	X

3.	Otorisasi/persetujuan /pemberitahuan oleh otoritas peraturan (jika diperlukan) untuk amandemen protokol dan dukungan lainnya	Mendokumentasikan kepatuhan terhadap ketentuan yang berlaku	X (jika diperlukan)	X
4.	<i>Curriculum vitae</i> peneliti dan/atau dan peneliti pembantu	Mendokumentasikan kualifikasi dan pemenuhan syarat untuk melaksanakan Uji Klinik dan/ atau memberikan supervisi medik kepada subjek	X	X
5.	Nilai/ kisaran normal yang diperbarui untuk prosedur /tes medik/ laboratorium/ teknik yang termasuk dalam protokol	Mendokumentasikan nilai dan kisaran adekuat yang direvisi selama Uji Klinik	X	X
6.	Prosedur/ tes medik/laboratorium /teknik yang diperbarui: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sertifikasi atau</li> <li>- Akreditasi atau</li> <li>- Pengawasan mutu dan/atau penilaian mutu eksternal atau</li> <li>- Validasi lainnya (jika diperlukan)</li> </ul>	Mendokumentasikan bahwa tes tetap adekuat selama Uji Klinik berlangsung	X (jika diperlukan)	X
7.	Dokumen pengiriman produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan Uji Klinik	Mendokumentasikan tanggal pengiriman, nomor <i>batch</i> , dan cara pengiriman produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan Uji Klinik Memungkinkan penelusuran <i>batch</i> produk, pemeriksaan kondisi pengiriman dan penanggungjawabannya.	X	X
8.	Sertifikat analisis untuk <i>batch</i> baru produk yang diteliti	Mendokumentasi identitas, kemurnian, kekuatan produk yang diteliti yang akan digunakan dalam Uji Klinik	X	
9.	Laporan kunjungan <i>monitoring</i>	Mendokumentasikan kunjungan ke tempat Uji	X	

		Klinik serta temuan oleh monitor		
10.	Komunikasi yang relevan setelah kunjungan ke tempat Uji Klinik: - surat-surat - notulen rapat Catatan pembicaraan telepon	Mendokumentasikan perjanjian atau diskusi penting mengenai administrasi Uji Klinik, pelanggaran protokol, pelaksanaan Uji Klinik, dan kejadian tidak diinginkan (KTD)	X	X
11.	Formulir PSP yang telah ditandatangani	Mendokumentasikan bahwa persetujuan diperoleh sesuai dengan CUKB dan protokol yang bertanggal sebelum keikutsertaan setiap subjek dalam Uji Klinik. Juga mendokumentasikan ijin akses langsung pada dokumen	X	
12.	Dokumen sumber	Mendokumentasikan keberadaan subjek dan memperkuat integritas data Uji Klinik yang dikumpulkan, termasuk dokumen asli yang berkaitan dengan Uji Klinik, dengan pengobatan medik dan riwayat penyakit subjek waktu masuk dalam Uji Klinik. Memungkinkan membuka identitas subjek	X	
13.	Daftar subjek yang masuk Uji Klinik	Mendokumentasikan masuknya subjek ke dalam Uji Klinik secara kronologis dengan memberikan nomor penelitian	X	
14.	Pertanggungjawaban produk yang diteliti di tempat Uji Klinik	Mendokumentasikan bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai protokol	X	X
15.	Lembar tandatangan	Mendokumentasikan tandatangan dan paraf semua orang yang berhak untuk memasukkan data dan/atau membuat koreksi pada FLK	X	X
16.	Catatan penyimpanan sampel cairan/jaringan tubuh (jika ada)	Mendokumentasikan lokasi dan identifikasi sampel yang disimpan jika pemeriksaan perlu diulang.	X	X

#### 5.4. Dokumen Esensial Setelah Uji Klinik Selesai atau Diberhentikan<sup>1-4, 12-13</sup>

Setelah Uji Klinik selesai atau diberhentikan semua dokumen yang disebutkan sebelum dan selama pelaksanaan Uji Klinik harus ada dalam arsip bersama dokumen berikut.

No Bab	Judul dokumen	Maksud/tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Insititusi/ Peneliti	Sponsor
1.	Pertanggungjawaban produk yang diteliti di tempat Uji Klinik	Mendokumentasikan bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai protokol. Mendokumentasikan pertanggungjawaban akhir produk yang diteliti yang diterima di tempat Uji Klinik, diberikan kepada subjek, dikembalikan oleh subjek dan dikembalikan kepada sponsor	X	X
2.	Dokument pemusnahan produk yang diteliti	Mendokumentasikan pemusnahan produk yang diteliti yang tidak terpakai oleh sponsor atau di tempat Uji Klinik	X (jika dimusnahkan di tempat UUi Klinik)	X
3.	Daftar lengkap kode identifikasi subjek	Memungkinkan identifikasi semua subjek yang masuk dalam Uji Klinik jika diperlukan tindak lanjut. Daftar harus disimpan secara rahasia dan selama waktu yang disetujui bersama	X	
4.	Sertifikat audit (jika ada)	Mendokumenasikan bahwa audit telah dilakukan	X	
5.	Laporan <i>monitoring</i> penutupan Uji Klinik	Mendokumentasikan bahwa semua kegiatan yang diperlukan untuk penutupan Uji Klinik telah dilengkapi dan salinan dokumen esensial disimpan dalam arsip yang sesuai	X	
6.	Dokument alokasi pengobatan dan pembukaan kode	Mengembalikan ke sponsor untuk mendokumentasikan	X	

		pembukaan kode yang mungkin terjadi		
7.	Laporan akhir oleh peneliti kepada KI/KE jika diperlukan dan jika diberlakukan kepada otoritas peraturan	Mendokumentasikan selesainya Uji Klinik.	X	
8.	Laporan studi klinik	Mendokumentasikan hasil dan interpretasi Uji Klinik	X (jika berlaku)	X

## Daftar Pustaka

1. Clinical investigation of medical devices for human subjects— Good clinical practice 2011.
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Republik Indonesia. Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik di Indonesia. Edisi III. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Republik Indonesia. 2016.
3. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version. 9 November 2016.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 63 Tahun 2017 Tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan Yang Baik.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 62 Tahun 2017, Tentang Izin Edar Alat Kesehatan, Alat Kesehatan Diagnostik In Vitro dan Perbekalan Kesehatan Rumah Tangga.
6. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 1998 Tentang Pengamanan Sediaan Farmasi Dan Alat Kesehatan.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 62 Tahun 2017 Tentang izin Edar Alat Kesehatan, Alat Kesehatan Diagnostik In Vitro Dan Perbekalan Kesehatan Rumah Tangga

8. World Health Organization. International Standards for Clinical Trial Registries.2018.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan No HK.02.03//767/2014 tentang Pedoman Pelayanan Izi Edar Alat Kesehatan.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Klasifikasi Alat Kesehatan, Alat Kesehatan DIV & PKRT. Direktorat Penilaian Alat Kesehatan & PKRT. Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan tahun 2017.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pelayanan Izin Edar Alat Kesehatan (Alkes). Direktorat Bina Produksi dan Distribusi Alat Kesehatan, Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kemenkes RI 2014
12. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline For Good Clinical Practice E6(R1). 1996.

## Lampiran 1

### Halaman Judul

Nama Sponsor : .....

Produk : .....

Nomor Penelitian : .....

Nama Kimia : .....

Nama Generik : .....

Nama Dagang : .....

(jika diizinkan secara sah dan dikehendaki oleh sponsor)

### Brosur Penelitian

Nomor Edisi : .....

Tanggal diterbitkan : .....

Menggantikan Nomor Edisi sebelumnya : .....

Tanggal : .....



## Lampiran 2

### DAFTAR ISI BROSUR PENELITIAN Pernyataan Kerahasiaan (fakultatif) Halaman Tandatangan (fakultatif)

1. Daftar Isi	:	.....
2. Ringkasan	:	.....
3. Pendahuluan	:	.....
4. Sifat Fisik, Kimia, Farmaseutik dan ormulasi	:	.....
5. Studi Non-klinik	:	.....
5.1. Farmakologi Non-klinik		.....
5.2. Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Hewan		.....
5.3. Toksikologi		.....
6. Efek pada Manusia	:	.....
6.1. Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Manusia		.....
6.2. Keamanan dan Efikasi		.....
6.3. Pengalaman Pemasaran		.....
7. Ringkasan Data dan Pedoman untuk Peneliti		.....
NB: Rujukan pada		1. Publikasi
		2. Laporan
Daftar rujukan ini harus ada pada akhir setiap bab.		



## BAB 6

# TATA PENULISAN PELAPORAN UJI KLINIK

Julianty Pradono, Raharni Budiarto, Vivi Lisdawati

Laporan Penelitian adalah laporan ilmiah yang ditulis secara lengkap sebagai bagian dari hasil suatu penelitian setelah kegiatan penelitian berakhir.<sup>1</sup> Laporan Penelitian merupakan pertanggungjawaban ilmiah dan sebagai dokumen tertulis dari kegiatan penelitian. Dokumen ini merupakan bagian penting dari proses penelitian yang meliputi perencanaan, pelaksanaan, pengelolaan, penulisan laporan, pemanfaatan dan publikasi hasil penelitian, serta evaluasi terhadap keseluruhan kegiatan yang telah dilaksanakan. Laporan Penelitian memberikan informasi kegiatan yang telah dilaksanakan serta hasil yang telah dicapai sehingga luaran yang akan diperoleh wajib diungkapkan secara rinci dan operasional seperti dalam protokol.<sup>2</sup>

Pada Uji Klinik, laporan akhir penelitian diminta untuk diberikan kepada *Institutional Review Board* (IRB atau Komisi Etik Institusi) dan juga kepada otoritas regulasi agar dapat mendokumentasikan penyelesaian dari Uji Klinik. Laporan akhir Uji Klinik bertujuan untuk mendokumentasikan hasil dan interpretasi dari Uji Klinik yang telah dilakukan.<sup>3</sup>

Pada tahun 2015, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menerbitkan pernyataan baru tentang pengungkapan publik hasil Uji Klinik.<sup>4</sup> Pernyataan WHO tidak hanya menegaskan kembali keharusan etika pelaporan hasil Uji Klinik, tetapi juga menentukan kerangka waktu pelaporan, panggilan untuk melaporkan hasil dari Uji Klinik walaupun masih belum dipublikasikan, dan menguraikan langkah tindak lanjut untuk registri Uji Klinik dan hasil yang akan dipublikasikan. Pernyataan ini memperbarui dan memperluas pernyataan WHO 2005 bahwa “pendaftaran” semua uji intervensi adalah bersifat ilmiah, merupakan tanggung jawab etika, dan moral.<sup>5</sup>

Deklarasi Helsinki dan pernyataan lain menguraikan alasan kuat mengapa Uji Klinik intervensi harus dilaporkan secara tepat waktu.<sup>6,7,8</sup> Apabila tidak melaporkan hasil Uji Klinik, maka kemungkinan akan mengarah pada diseminasi yang bias. Bias ini memiliki konsekuensi yang merugikan yaitu:

- mempengaruhi pemahaman tentang kondisi ilmiah.
- mengarah pada inefisiensi dalam alokasi sumber daya penelitian dan pengembangan serta pendanaan intervensi kesehatan.
- menciptakan biaya tidak langsung untuk entitas publik dan swasta, termasuk pasien yang dapat membayar perawatan sub-optimal atau berbahaya.
- berpotensi mendistorsi pengambilan keputusan tentang peraturan terkait kesehatan masyarakat.

Hambatan dalam pelaporan hasil adalah kurangnya pemahaman pada kebanyakan pendaftar Uji Klinik yang dibiayai oleh sponsor untuk menyerahkan hasil melalui akses publik. Saat ini akses publik dapat dimasukkan dalam *ClinicalTrials.gov* dan Uji Klinik Uni Eropa. Untuk memastikan semua Uji Klinik intervensi dilaporkan, insentif dan undang-undang diperlukan untuk menjamin kepatuhan semua Uji Klinik dilaporkan. WHO menyatakan dan menunjukkan data bahwa pelaporan hasil sejauh ini masih belum cukup.

Badan Kesehatan Dunia menyerukan komite etik, otoritas regulator, badan profesional, sponsor, penyelidik, dan lembaga pendanaan untuk bertindak di wilayah hukum mereka dan memastikan hasil semua Uji Klinik dilaporkan dan diungkapkan kepada publik.<sup>9</sup> Meskipun ada kewajiban etika dan hukum untuk segera mengungkapkan temuan, sebagian besar adalah *highly likely applicable clinical trials* (HLACTs), tidak melaporkan hasil ke *ClinicalTrials.gov* secara tepat waktu selama masa penelitian. Uji Klinik yang didanai industri lebih sering mematuhi kewajiban hukum daripada Uji Klinik didanai oleh *National Institute of Health* (NIH-US) atau lembaga pemerintah atau akademik lainnya.<sup>10</sup>

*The Food and Drug Administration* (FDA) yang merupakan Badan POM di Amerika telah mengeluarkan *The Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA) of 2007 yaitu memperluas

jenis dan meningkatkan kualitas pelaporan publik tentang Uji Klinik. Hal itu merubah, sponsor dan simpatisan untuk memutuskan kapan, cara melaporkan hasil Uji Klinik, dan membantu memastikan peneliti membuat data yang relevan tersedia atau terkait. Laporan Uji Klinik diinformasikan untuk saat ini maupun untuk penelitian di masa yang akan datang.<sup>11</sup> *The Food and Drug Administration Amendments Act 2007*, memperluas persyaratan pendaftaran dan memberikan batas waktu, yang ditetapkan secara hukum untuk pelaporan yang sistematis terhadap ringkasan hasil Uji Klinik. Kepatuhan terhadap persyaratan pelaporan hasil Uji Klinik masih rendah di banyak negara, karena ketidakjelasan beberapa persyaratan hukum.<sup>12</sup>

*The Food and Drug Administration Amendments Act* di Amerika menetapkan persyaratan hukum untuk sponsor dan mitra utama yang ditunjuk (misal pihak yang bertanggung jawab) untuk melaporkan hasil Uji Klinik. Selain pendaftaran, undang-undang menetapkan sistem dan mandat untuk melaporkan ringkasan hasil dalam jangka waktu tertentu, terlepas dari keputusan publikasi di jurnal. Menurut undang-undang, pihak yang bertanggung jawab termasuk lembaga peneliti, bisa dimintai pertanggungjawaban atas ketidakpatuhan, dengan potensi pemotongan dana hibah dari lembaga, dan proses pidana. Tujuan dari aturan tersebut adalah memperjelas persyaratan, ketentuan peraturan yang tidak jelas.

*The Food and Drug Administration Amendments Act 2007* dan NIH di Amerika mewadahi bukan hanya peneliti individu, tetapi semua pihak yang bertanggung jawab atas Uji Klinik. Banyak Pusat Medik atau Akademik di Amerika, menyatakan bahwa sebagian besar Uji Klinik mereka berada di bawah FDAAA, kebijakan NIH, atau keduanya.<sup>13</sup> Organisasi perlu memastikan bahwa sistem, prosedur, dan nilai-nilai organisasi mendukung pelaporan Uji Klinik lengkap dan tepat waktu. Pihak-pihak yang bertanggung jawab terhadap Uji Klinik akan dimintai pertanggungjawabannya oleh publik.<sup>14</sup> Masyarakat Ilmiah diharapkan juga memiliki akses terhadap kelengkapan dan informasi yang berkualitas dari setiap Uji Klinik yang berada di bawah pengelolaan mereka.

*The Food and Drug Administration Amendments Act 2007* merupakan

undang-undang yang menjadi tambahan yang sangat signifikan bagi otoritas FDA di Amerika. Dua undang-undang penting lainnya yang diotorisasi ulang yaitu: Undang-Undang untuk obat-obatan terbaik bagi anak dan bagi penelitian anak. Keduanya dirancang untuk mendorong lebih banyak penelitian internal ke arah pengembangan dan perawatan anak. Secara keseluruhan, peraturan baru ini memberi manfaat signifikan bagi mereka yang mengembangkan produk medik, dan bagi mereka yang menggunakannya.<sup>15</sup>

Di Indonesia, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 66 tahun 2013 tentang penyelenggaraan registri penelitian klinik, untuk menjamin penelitian klinik yang akuntabel dan transparan serta dalam rangka perlindungan terhadap kesehatan masyarakat. Pemerintah melakukan pengawasan setiap penelitian klinik. Selanjutnya Pemerintah secara nasional mengembangkan suatu sistem registri penelitian klinik yang dapat diakses oleh seluruh masyarakat dengan tujuan memberikan kejelasan informasi setiap penelitian klinik yang dilakukan di Indonesia. Penelitian klinik yang tidak diregistri tidak dapat dipublikasi pada jurnal ilmiah nasional maupun internasional yang diakui oleh Kementerian Kesehatan.<sup>16</sup>

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik disebutkan bahwa pada pelaporan pelaksanaan Uji Klinik, sponsor wajib melaporkan perkembangan pelaksanaan Uji Klinik yang dilakukan kepada Kepala BPOM:

- a. setiap 6 (enam) bulan;
- b. saat berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik; dan/atau
- c. jika terjadi penghentian pelaksanaan Uji Klinik sebelum waktunya dengan menjelaskan alasannya.

Pelaporan sebagaimana dimaksud dilakukan paling lambat 30 (tiga puluh) hari kerja sejak berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik. Jika terjadi penghentian pelaksanaan Uji Klinik sebelum waktunya, pelaporan dengan menjelaskan alasannya dilakukan paling lambat 15 (lima belas) hari kerja sejak penghentian pelaksanaan Uji Klinik.. Laporan menggunakan format sebagaimana tercantum dalam Lampiran.<sup>17</sup> (Lihat Lampiran 1,2,3)

*Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) digunakan di seluruh dunia untuk memperbaiki pelaporan Uji Klinik versi terbaru. CONSORT 2010 memperbarui pedoman pelaporan berdasarkan bukti metodologi dan pengalaman yang terakumulasi.<sup>18</sup> Pada Panduan ini, laporan Uji Klinik terdiri dari bagian protokol yang dilengkapi dengan hasil penelitian yang telah dilaksanakan. Laporan Penelitian bersifat ilmiah dan memiliki *raw data* penelitian yang sudah final. Draft artikel sebagai bagian dari tahap diseminasi hasil penelitian, wajib diunggah di aplikasi dengan laman: [e-riset.litbang.kemkes.go.id](http://e-riset.litbang.kemkes.go.id), dan catatan bahwa laporan Uji Klinik bersifat **confidential**, sampai hasil penelitian sudah dipublikasikan. Melalui aplikasi ini, Badan Litbangkes mendukung kebijakan keterbukaan informasi penelitian kepada publik.

#### 6.1. **Sistematika Penulisan Laporan**<sup>19 20 21</sup>

Menyusun Laporan Penelitian merupakan kewajiban peneliti yang melaksanakan penelitian, dengan berprinsip pada kejujuran, etika, kaidah ilmiah, serta berdasar pada data dan hasil, dengan menggunakan bahasa Indonesia yang baik dan benar.

Beberapa hal yang perlu diperhatikan sebelum membuat laporan penelitian adalah:

1. Pemahaman terhadap kerangka teori dan kerangka konsep penelitian sesuai protokol penelitian yang telah memperoleh persetujuan etik penelitian.
2. Kecukupan bahan pustaka sebagai acuan dan kelaikan pembahasan hasil.
3. Kelengkapan data.
4. Analisis data dilakukan sesuai dengan tujuan penelitian.

Laporan Penelitian disusun menurut urutan sebagai berikut:

##### 6.1.1 Sampul luar.

Meliputi unsur utama, yaitu Judul Penelitian dan Nama Institusi. Di dalam judul sebaiknya sudah teridentifikasi randomisasi.

### **6.1.2 Ringkasan Eksekutif**

Ringkasan eksekutif merupakan bagian dari laporan penelitian yang ditujukan untuk para pengambil keputusan serta diletakkan di halaman paling depan sesudah halaman muka. Ringkasan eksekutif adalah laporan singkat hasil penelitian teknis/ilmiah yang disajikan dalam “bahasa eksekutif”. Di dalam Ringkasan eksekutif perlu dicantumkan rasional atau justifikasi penelitian, desain, metoda, hasil dan kesimpulan. Ringkasan eksekutif tidak perlu dilengkapi tabel, grafik, ataupun kepustakaan. Jumlah halaman sekitar 2-3 halaman, dengan sistematika sebagai berikut:

- a. Judul dan Nama Penyusun,
- b. Latar belakang dan Tujuan,
- c. Metoda
- d. Hasil Utama dan Relevansi,
- e. Kesimpulan dan Saran yang mempunyai implikasi bagi pengelola program.

Ringkasan eksekutif hanya ditulis untuk penelitian yang hasilnya dapat dimanfaatkan oleh pengelola program.

### **6.1.3 Sampul dalam**

Berisi Susunan Nama Tim yang terlibat dalam pelaksanaan penelitian sesuai Surat Keputusan yang telah ditetapkan oleh Eselon 2 atau Eselon 1 lembaga/institusi penelitian terkait, tentang pelaksanaan penelitian yang dilaporkan.

### **6.1.4 Kata Pengantar**

Pengantar Laporan Penelitian menggambarkan keterlibatan, kemajuan dan interaksi peneliti atau lembaga dalam penelitian ini dan keterbatasannya. Kata pengantar berfungsi untuk menjelaskan secara singkat maksud laporan penelitian, judul penelitian, manfaat hasil penelitian dan

ucapan terima kasih kepada pihak yang telah mendukung penelitian dan sumber pembiayaan. Jika ada perubahan judul, maka harus dijelaskan di dalam kata pengantar.

#### **6.1.5 Abstrak**

Abstrak merupakan ringkasan dari isi Laporan Penelitian. Abstrak Laporan Penelitian menggunakan maksimal 300 kata dan isinya harus singkat, padat, serta jelas. Abstrak mencakup latar belakang, masalah yang diteliti, tujuan pokok penelitian, , metode penelitian, tempat dan waktu penelitian, data/pengetahuan/ teknologi yang dihasilkan, serta kesimpulan. Di dalam abstrak tidak ada tabel, grafik, dan kepustakaan. Setelah uraian abstrak, di bagian bawah secara terpisah dilengkapi dengan 3-5 kata kunci untuk mempermudah penelusuran.

#### **6.1.6 Daftar Isi**

Untuk memudahkan pembaca menemukan bab yang dibutuhkan, bila diperlukan dapat ditambahkan sub-bab.

#### **6.1.7 Daftar Tabel/Gambar/Grafik/Singkatan/Peta/Lampiran**

Daftar dibuat apabila minimal ada tiga tabel/grafik/peta/lampiran yang dimuat dalam Laporan. Daftar dibuat masing-masing dan harus disesuaikan dengan urutan nomor pada masing-masing kelompok.

#### **6.1.8 Pendahuluan**

Pendahuluan harus mengacu pada protokol penelitian, antara lain latar belakang ilmiah yang mendukung penelitian yang dilakukan dan justifikasi penelitian. Tuliskan hasil penelusuran pustaka dan hasil penelitian yang pernah dilakukan peneliti sebelumnya terkait penelitian yang akan dilaksanakan. Apabila pelaksanaan kegiatan tidak sesuai dengan dokumen protokol penelitian atau ada suatu perubahan/penyesuaian yang tidak dapat dielakkan, maka perlu ditambahkan informasi dalam bagian ini mengenai

alasan mengapa tidak sesuai perencanaan. Dalam pendahuluan juga dicantumkan tujuan penelitian dan hipotesis penelitian.

### **6.1.9 Metode**

Metode penelitian harus dituliskan dengan rinci, seperti:

#### **Disain penelitian**

,Apakah menggunakan *placebo controlled*, *double blinded*, *design parallel*, *open label*, *dose escalation* atau *dose ranging*, disesuaikan dengan tujuan untuk dapat menjawab hipotesis. Metode penelitian juga harus menjelaskan kriteria inklusi, eksklusi dan penghentian subjek serta lokasi data dikumpulkan.

#### **Rincian sampel**

Mencakup kriteria populasi dan syarat sampel. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus yang disesuaikan dengan tujuan yang ingin diperoleh dalam penelitian. Cara pengambilan sampel disesuaikan dengan biaya, sumber daya, tempat dan waktu yang dibutuhkan.

#### **Randomisasi**

Metode yang digunakan untuk menghasilkan urutan alokasi acak, termasuk jenis pengacakan, mekanisme, langkah yang diambil untuk melakukan *blinding*: siapa yang melakukan dan siapa yang dikenakan (misal peserta, perawat, peneliti, atau orang yang menilai hasil).

#### **Intervensi**

Setiap tindakan intervensi yang dilakukan untuk setiap kelompok harus dijelaskan secara rinci sehingga memungkinkan melakukan replikasi. Selain itu dicantumkan berapa jumlah sampel yang digunakan untuk Uji Klinik.

## **Penilaian**

Efikasi dan keamanan obat (produk uji), dan luaran penelitian lainnya, baik primer maupun sekunder, penilaiannya harus sudah ditentukan sebelumnya, termasuk bagaimana dan kapan luaran tersebut dinilai.

Pada pelaporan dicantumkan metode analisis statistik yang digunakan, yaitu metode yang digunakan untuk analisis dalam membandingkan kelompok untuk memperoleh hasil primer, ataupun metode analisis tambahan seperti analisis sub-kelompok.

Pada Pelaporan juga wajib melaporkan perkembangan pelaksanaan Uji Klinik yang dilakukan kepada Kepala BPOM:

- a. setiap 6 (enam) bulan;
- b. saat berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik; dan/atau. pelaporan dilakukan paling lambat 30 (tiga puluh) hari kerja sejak berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik.
- c. jika terjadi penghentian pelaksanaan Uji Klinik sebelum waktunya dengan menjelaskan alasannya. Pelaporan paling lambat 15 (lima belas) hari kerja sejak penghentian pelaksanaan Uji Klinik. <sup>22</sup>

Metode yang sudah disesuaikan dengan pencapaian tujuan yang tercantum dalam protokol dapat dituliskan kembali dalam laporan. Apabila dalam pelaksanaan kegiatan terdapat perubahan metode dari dokumen protokol, atau ada suatu perubahan/penyesuaian yang tidak dapat dielakkan, maka perlu ditambahkan alasan mengapa tidak sesuai perencanaan. Perlu diperhatikan apakah perubahan memerlukan dokumen amandemen terhadap persetujuan Etik Penelitian yang sudah diperoleh sebelumnya.

### **6.1.10 Hasil Penelitian**

Hasil penelitian harus disajikan secara sistematis untuk mencapai tujuan dan diberi keterangan jelas mengapa hipotesis penelitian (bila ada) ditolak atau diterima. Penyajian

hasil penelitian secara deskriptif menggunakan narasi dan dapat dilengkapi dengan tabel, grafik dan gambar. Narasi untuk tabel hanya memberi penekanan hasil pengamatan yang penting, tidak merupakan pengulangan isi tabel. Hasil penelitian meliputi antara lain:

### **Alur peserta (sampel/responden)**

Ditampilkan pada setiap tahapan, dapat disajikan dalam bentuk diagram. Khususnya mengenai jumlah peserta (sampel/ responden) yang diacak, jumlah peserta yang menerima pengobatan/perlakuan, peserta yang menyelesaikan penelitian, jumlah yang dapat dianalisis untuk hasil luaran primer. Jika ada penyimpangan protokol dari yang sudah direncanakan, maka harus dijelaskan alasannya secara jelas (dilengkapi dengan keterangan amandemen terhadap persetujuan Etik Penelitian, bila diperlukan).

### **Cantumkan tanggal perekrutan dan tindak lanjut.**

Dijelaskan juga kenapa percobaan diakhiri atau di stop.

### **Cantumkan demografi dan karakteristik klinik masing-masing kelompok.**

#### **Jumlah peserta setiap kelompok yang dianalisis**

Hasil analisis dinyatakan dalam jumlah mutlak (misalnya 10 per 20 dituliskan 10 dari 20 peserta, bukan 50 persen).

### **Luaran dan estimasi**

Hasil luaran primer dan sekunder dibuatkan ringkasan hasil per kelompok dan besar efek yang diperkirakan, serta presisi/ketepatannya (interval kepercayaan 95%). Untuk *binary outcomes* direkomendasikan untuk menampilkan angka absolut dan angka relatif (*effect size*).

### **Analisis tambahan**

Disampaikan keragaman yang dihasilkan melalui analisis, seperti analisis sub-kelompok. Hasil menunjukkan hal-hal yang telah dilakukan dan yang telah digali lebih lanjut.

### **Efek samping**

Semua efek samping yang terjadi dalam setiap kelompok harus dilaporkan.

Hasil penelitian yang bersifat rahasia, untuk pengajuan hak paten, menimbulkan keresahan sosial, menyangkut rahasia negara dan sebagainya, harus diperlakukan secara khusus dan diperuntukkan hanya untuk kalangan terbatas.

## **6.1.11 Pembahasan**

Dalam bagian ini perlu mengemukakan atau memberikan interpretasi terhadap hasil/temuan yang diperoleh dari penelitian berdasarkan analisis. Juga untuk memperoleh kesimpulan guna memenuhi tujuan penelitian. Di dalam pembahasan dicantumkan keterbatasan penelitian, kemungkinan bias yang terjadi, ketidaktepatan, dan keragaman analisisnya.

Pembahasan dapat dilakukan dengan cara:

- a. Melakukan analisis mendalam terhadap hasil penelitian yang diperoleh, menjawab pertanyaan penelitian atau hipotesis yang dirumuskan, dengan mempertimbangkan potensi sumber bias dan bahaya yang terkait.
- b. Melakukan generalisasi hasil uji coba yang masih dalam konteks bukti saat ini.
- c. Melakukan perbandingan antara hasil yang diperoleh dengan masalah yang coba dipecahkan.
- d. Melakukan perbandingan dengan hasil penelitian sebelumnya ataupun berdasarkan referensi yang dibaca.
- e. Menuliskan keterbatasan hasil penelitian dalam

menjawab pertanyaan penelitian.<sup>23</sup>

### 6.1.12 Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan pada Laporan Penelitian diambil atas dasar hasil dan pembahasan yang terkait dengan masalah dan tujuan penelitian.

Saran dalam suatu Laporan Penelitian hendaknya terkait dengan kesimpulan dan implikasinya. Saran yang diusulkan dijelaskan ditujukan kepada siapa. Implikasi yang mungkin timbul, harus dituliskan juga, apakah akan mempunyai implikasi terhadap kebijakan, implikasi terhadap peningkatan kualitas permodelan/ program, formula, paten, atau lainnya.

Kesimpulan dan saran ditulis sesuai tujuan umum yang akan dicapai.

### 6.1.13 Informasi lain

Pada bagian ini perlu disebutkan nomor registri Uji Klinik, dimana bisa mengakses protokol Uji Klinik lengkap (jika memungkinkan), sumber pendanaan, maupun dukungan lainnya terhadap Uji Klinik.

### 6.1.14 Daftar Kepustakaan <sup>24 25</sup>

Daftar kepustakaan harus dituliskan dalam setiap Laporan Penelitian. Rujukan yang dicantumkan hanya yang terkait langsung dengan isi laporan. Sebelum menyusun daftar pustaka, harus menentukan cara penulisan pustaka yang digunakan. Paling banyak digunakan adalah cara Vancouver dan Harvard. Disarankan untuk menyimpan semua *file* elektronik hasil studi pustaka dalam satu *folder*. Saat ini dengan kemajuan teknologi, penulisan referensi harus menggunakan *software* penulisan referensi, misalnya: EndNote® dan Mendeley®.

**Endnote®** adalah catatan referensi yang diletakkan diakhir karya tulis ilmiah sebelum daftar pustaka.

**Mendeley®** merupakan upaya untuk mengintegrasikan sitasi dan referensi manajer ke dalam sebuah tulisan.

Contoh penulisan rujukan dengan cara Vancouver:

a. *Text book*

Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. *Management of pain and anxiety in the dental office*. Philadelphia:WB Saunders; 2002.

b. Dokumen Pemerintah

Canada. *Environmental Health Directorate. Radiation protection in dentistry; recommended safety procedure for use of dental x-ray equipment. Safety code 30*. Ottawa: Ministry of Health; 2000.

c. Artikel dari jurnal

Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. *Azithomycin as aadjuvive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial*. J clin Periodontol; 2008 , 35(8):696-704.

d. Referensi publikasi elektronik

Tasdemir T, Yesilyurt C, Ceyhanli KT, Celik D, Er K. *Evaluation of apical filling after root canal filling by 2 different techniques*. J Can Dent Assoc [Internet]. 2009 Apr [cited 2009 Jun 14];75(3):[about 5pp.]. Available from: <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-3/201.html>.

### 6.1.15 Lampiran.

Beberapa lampiran yang harus disertakan dalam Laporan Penelitian, yaitu:

- a. Lembar Persetujuan Atasan (Mengetahui Ketua Panitia Pembina Ilmiah/PPI disetujui oleh Kepala Satuan Kerja)
- b. Surat Keputusan (SK) yang ditetapkan oleh Eselon 2 atau Eselon 1 tentang pelaksanaan penelitian serta susunan tim peneliti dan litkayasa yang terlibat dalam pelaksanaan penelitian
- c. Surat Persetujuan Etik (*ethical clearence*) atau

amandemen (bila ada) yang diberikan oleh Komisi Etik Badan Litbang Kesehatan.

- d. Lembar Penjelasan Penelitian dan Lembar *informed consent* atau Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)
- e. Dokumen esensial penelitian

Jika ada keterangan lain yang dianggap perlu sebagai informasi dapat disertakan sebagai lampiran, seperti:

- a. Kelengkapan berbagai data, tabel, gambar penting yang dapat dimanfaatkan untuk menelusuri kembali hasil penelitian.
- b. Penjelasan rinci teknik yang digunakan, perhitungan atau rumus yang digunakan, dan lainnya.

Lampiran diberi nomor urut lampiran dan apabila ada lampiran yang terdiri lebih dari satu halaman harus diberi nomor halaman sendiri.

## **6.2. Tata Letak Penyusunan Laporan**

Tata letak isi Laporan Penelitian mengikuti aturan yang dikeluarkan oleh Badan Litbangkes agar terstandarisasi.

### **6.2.1. Pengetikan**

Laporan Penelitian diketik diatas kertas HVS putih A4, berat 70-80 gram, tidak timbal balik. Ruang pengetikan dibatasi 4 cm dari tepi kiri kertas, serta 3 cm dari tepi atas, bawah dan kanan kertas. Pengetikan dengan jarak 1,5 spasi, kecuali abstrak, daftar isi dan daftar kepustakaan. Semua tulisan diketik dengan besar huruf *Arial* 12 rata tepi kiri dan kanan, kecuali judul penelitian dengan besar huruf 14-16.

Tata cara pengetikan:

- a. Judul bab diketik dengan huruf besar bold, tanpa digaris bawah atau diakhiri tanda titik, di bagian tengah atas halaman baru

- b. Judul sub-bab diketik dengan huruf kecil bold mulai dari tepi kiri kertas dan jarak dari naskah sebelumnya 3 spasi
- c. Judul sub sub-bab diketik dengan huruf kecil mulai dari tepi kiri kertas dan jarak dari naskah sebelumnya 3 spasi
- d. Permulaan alenia diketik masuk ke dalam dari tepi kiri kertas 5 ketukan (huruf). Ukuran huruf sub-judul dengan sub-sub-judul tidak perlu dibedakan. Digunakan penomoran: subjudul 1.1 dan sub-sub-judul dengan penomoran 1.1.1

### **6.2.2. Paginasi**

Halaman muka yang mencakup: kata pengantar, abstrak, daftar isi, daftar tabel, diberi nomor urut dengan angka Romawi kecil, yaitu i, ii, iii, iv, v, dan seterusnya. Halaman isi yang mencakup: pendahuluan, metode penelitian, hasil, pembahasan, kesimpulan dan saran, dan daftar kepustakaan diberi nomor urut dengan angka Arab, yaitu 1, 2, 3, 4, 5 dan seterusnya.

### **6.2.3. Kutipan**

Kutipan adalah pendapat orang lain yang dimasukkan dalam laporan penelitian. Kutipan sebaiknya hanya digunakan untuk menguraikan bagian dari peraturan perundang-undangan, definisi, prosedur resmi atau rumusan yang akan berubah artinya bila kata-katanya berubah.

Cara pengetikan kutipan:

- a. Isi kutipan kurang dari 5 baris, diketik diantara dua tanda kutip pada baris dan spasi yang sama dengan tulisan.
- b. Kutipan 5 baris atau lebih, diketik satu spasi masuk 5 ketukan dari tepi kiri dan kanan kertas, tanpa dua tanda kutip.

- c. Biasanya dalam kutipan ada beberapa bagian yang dihilangkan, agar diberi tanda dengan tiga titik (...)

## Daftar Pustaka

- 1 Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia, Panduan Umum Penyusunan Proposal, Protokol dan Laporan Akhir Penelitian. 2013.
- 2 Pradono J, Hapsari D, Supardi S, Budiarto W. Panduan Manajemen Penelitian Kuantitatif. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia, 2018.
- 3 Integrated Addendum to ICH E6 (RI): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version. 9 November 2016
- 4 World Health Organization. International, Clinical Trials, and Registries. Platform, WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results. 2005.
- 5 World Health Organization. *International Standards for Clinical Trial Registries*. Platform (ICTRP), [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp), 18 February 2015.
- 6 World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2015: 2013–16.
- 7 Hudson, K, Collins, F. Sharing and Reporting the Results of Clinical Trials, 2015; 20814: 26–27,.
- 8 Chalmers. Underreporting Research Is Scientific Misconduct, JAMA, 1990; 263, (10): 1405–1408.
- 9 Moorthy K, Karam, Vannice KS. Rationale for WHO' s New Position Calling for Prompt Reporting and Public Disclosure of Interventional Clinical Trial Results. 2015: 10–13.
- 10 Anderson, R, Chiswell, M, Peterson, K, Tasnem, Topping, A, Califf, J, Compliance with Results Reporting at Clinical Trials gov. 2015: 1031–1039.
- 11 Zarin DA, Tse T, Sheehan J. The Proposed Rule for U . S . Clinical Trial Registration and Results Submission. 2015.

- 12 Zarin DA, Tse T, Williams, Pharm D, and Carr S. Trial Reporting in Clinical Trials . gov -The Final Rule. 2016.
- 13 Zarin DA, Tse T, Trial-Results Reporting and Academic Medical Centers Sterile Pyuria. 2015: 2371–2372.
- 14 Hudson C, Lauer. Toward a New Era of Trust and Transparency in Clinical Trials. 2016; 20814: 6–7.
- 15 U.S. Food and Drug Administration, FDA amendments 2007. 2014: 28–29.
- 16 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan RI, Nomor 66 tahun 2013 tentang Registry Penelitian Klinik. 2013.
- 17 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Nomor 21 Tahun 2015 Tentang Tata laksana Persetujuan Uji Klinik. 2015.
- 18 Schulz K, Altman, Moher D. Group. CONSORT 2010 Statement : Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. 2010.
- 19 I. N. Checklist, CONSORT 2010. Checklist of Information to include when Reporting a Randomised Trial. 2010: 1–2.
- 20 Hermayulis. Penulisan Laporan Hasil Penelitian. April, 2011: 1–15.
- 21 Djamaris R. Panduan Penggunaan Mendeley. 2017.
- 22 Moher D, *et al.*, Reporting CONSORT 2010 Explanation and Elaboration : Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials, 2010.
- 23 Universitas Pendidikan Indonesia, Pedoman Penulisan Karya Ilmiah UPI, 2015.
- 24 Murrell A. EndNote X5 Basics Guide ( Win ) Contact A . Set Up. 2016.
- 25 Panduan Menggunakan Mendeley. Mendownload dan Menginstall Mendeley Software Mendeley. website : <https://www.mendeley.com/downloads.2014>



## Lampiran 1

### LAPORAN PELAKSANAAN UJI KLINIK TIAP 6 (ENAM) BULAN No.....

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor ..., untuk Uji Klinik dengan Protokol berjudul “.....”, kami laporkan perkembangan Uji Klinik dimaksud:

Nomor/Versi Protokol :  
Persetujuan Komisi Etik :  
Peneliti Utama :  
Sponsor :  
Organisasi Riset :  
Kontrak(ORK) :  
Sentra Uji Klinik :  
Jumlah Monitoring oleh  
Sponsor/ORK :  
Dimulainya Uji Klinik :  
Jumlah Subjek yang  
Direncanakan :  
Jumlah Subjek yang  
Masuk Uji Klinik :  
Jumlah Subjek yang  
Menyelesaikan Uji Klinik:  
Jumlah Subjek  
Withdrawal/Drop Out : ..... (sebutkan alasan bila ada)  
Jumlah Efek Samping  
Produk yang Serious : .....(sebutkan bila ada dan sebutkan akhir  
dari Efek samping produk yang serius)  
Jumlah Sisa Produk Uji : ..... (sebutkan dikemanakan sisa Produk  
Uji tersebut)

Jakarta, .....

Sponsor Uji Klinik \_\_\_\_\_

Tanda tangan \_\_\_\_\_

Nama jelas \_\_\_\_\_

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

## Lampiran 2

### LAPORAN BERAKHIRNYA PELAKSANAAN UJI KLINIK

No. ....

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor ....., untuk Uji Klinik dengan protokol berjudul “.....”, kami laporkan bahwa Uji Klinik dimaksud telah selesai:

Nomor/Versi Protokol :  
Persetujuan Komisi Etik :  
Peneliti Utama :  
Sponsor :  
Organisasi Riset :  
Kontrak(ORK) :  
Sentra Uji Klinik :  
Jumlah Monitoring oleh Sponsor/ORK :  
Dimulainya Uji Klinik :  
Jumlah Subjek yang Direncanakan :  
Jumlah Subjek yang Masuk Uji Klinik :  
Jumlah Subjek yang Menyelesaikan Uji Klinik:  
Jumlah Subjek Withdrawal/Drop Out : ..... (sebutkan alasan bila ada)  
Jumlah Efek Samping Produk yang Serious : .....(sebutkan bila ada dan sebutkan akhir dari Efek samping produk yang serius)  
Jumlah Sisa Produk Uji : ..... (sebutkan dikemakanan sisa Produk Uji tersebut)

Jakarta, .....

Sponsor Uji Klinik \_\_\_\_\_

Tanda tangan \_\_\_\_\_

Nama jelas \_\_\_\_\_

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

## Lampiran 3

### LAPORAN PENGHENTIAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

No. ....

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor ....., untuk Uji Klinik dengan protokol berjudul “.....”, kami laporkan bahwa Uji Klinik dimaksud dilakukan penghentian pelaksanaan sebelum waktunya:

Nomor/Versi Protokol :  
Persetujuan Komisi Etik :  
Peneliti Utama :  
Sponsor :  
Organisasi Riset :  
Kontrak(ORK) :  
Sentra Uji Klinik :  
Jumlah Monitoring oleh Sponsor/ORK :  
Dimulainya Uji Klinik :  
Jumlah Subjek yang Direncanakan :  
Jumlah Subjek yang Masuk Uji Klinik :  
Jumlah Subjek yang Menyelesaikan Uji Klinik:  
Jumlah Subjek Withdrawal/Drop Out : ..... (sebutkan alasan bila ada)  
Jumlah Efek Samping Produk yang Serious : .....(sebutkan bila ada dan sebutkan akhir dari Efek samping produk yang serius)  
Jumlah Sisa Produk Uji : ..... (sebutkan dikemakanan sisa Produk Uji tersebut)

Jakarta, .....

Sponsor Uji Klinik \_\_\_\_\_

Tanda tangan \_\_\_\_\_

Nama jelas \_\_\_\_\_

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

## BAB 7 EPILOG

Uji Klinik merupakan tindak lanjut penelitian pra-klinik, dan merupakan rangkaian penelitian yang mengikut sertakan subjek manusia disertai adanya intervensi produk uji, untuk menentukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya. Uji Klinik harus memenuhi kaidah ilmiah, etika dan regulasi yang berlaku untuk pembuktian keamanan dan manfaat sehingga dapat digunakan pada manusia.

Umumnya, pelaksanaan Uji Klinik melibatkan banyak pihak dan dilakukan kontrak kerja secara tertulis antara regulator, sponsor dan institusi penelitian yang mempunyai wewenang, tugas dan kewajiban yang jelas dari setiap organisasi. Kualitas suatu penelitian selain dipengaruhi oleh kualitas dan kompetensi tim penelitiannya, juga kualitas protokol yang disusun. Protokol harus dilengkapi dengan dokumen esensial, persetujuan dari Komisi Etik untuk melakukan Uji Klinik, dan persetujuan MTA jika ada kerjasama dengan luar negeri. Tujuan akhir dari penelitian adalah kesesuaian data yang dikumpulkan dengan tujuan yang tercantum dalam protokol, dan telah disahkan oleh institusi penelitian, regulator, dan sponsor. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengawasan pada pelaksanaan Uji Klinik mulai dari persiapan sampai dengan pelaporan oleh pihak yang berwenang dan bertanggung jawab baik dari institusi penelitiannya (Komisi Ilmiah, Panitia Pembina Ilmiah, dll) maupun dari pihak independen (KE, DSMB, BPOM, dll) dan pihak terkait lainnya (sponsor/ORK).

Uji Klinik memerlukan tertib administrasi dan kelola yang ketat yaitu dari kewajiban memiliki dokumen esensial yang mempunyai maksud atau tujuannya, serta siapa yang berkewajiban untuk menyimpan. Kumpulan dokumen esensial atau arsip induk Uji Klinik (*trial master file*) harus ada dan lengkap di lokasi penelitian dan institusi penelitian. Selain itu, semua anggota peneliti yang terlibat diwajibkan menulis semua kegiatan harian dalam *log book* selama pelaksanaan

penelitian untuk memudahkan penelusuran dan audit.

Akuntabel Uji Klinik dinilai dari kewajiban memberikan laporan hasil penelitian secara terbuka baik melalui web registri Uji Klinik, diseminasi dan publikasi yang artikelnya dinantikan untuk dimanfaatkan atau dirujuk oleh masyarakat ilmiah dan program atau pengguna. Laporan penelitian bersifat rahasia sampai dipublikasi. Penulisan laporan Uji Klinik harus secara rinci, menjawab tujuan dan hipotesis dari Uji Klinik. Semua kejadian kontradiksi, kegagalan dalam proses penelitian juga harus dijabarkan. Sebagai bagian etika, penghargaan wajib diberikan kepada organisasi/institusi yang mendukung baik pendanaan maupun yang terlibat pelaksanaan Uji Klinik. .

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI yang telah memberikan ide untuk penyusunan Bunga Rampai Uji Klinik yang dapat digunakan khususnya untuk peneliti Badan Litbangkes.

Terima kasih juga kami sampaikan pada pakar obat tradisional **Prof. Dr.dr. Erni Hernawati Purwaningsih, M.S.**, pakar farmakologi-klinik **Prof. Iwan Dwi Prahasto, M.Med, Sc, Ph.D.**, dan **Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudi, Sp.FK.**, ketua MTA **Prof.Dr.dr. Herkutanto SpF,SH, LL M.**, Pengawas Farmasi dan Makanan (PFM) Madya BPOM **Drs. Hary Wahyu Triestanto Wibowo, Apt.**, dan staf Ditjen Farmalkes ibu **Ismayati** yang telah memberikan masukan dan arahan penulisan buku panduan ini. Juga tim komisi ilmiah periode 2017-2018 dan peneliti yang mempunyai pengalaman dalam penelitian Uji Klinik yang telah membantu menyelesaikan BUKU Panduan Pelaksanaan Uji Klinik.

## GLOSARIUM

BAIS	:	Badan Intelijen Strategis
BIN	:	Badan Intelijen Negara
BPOM	:	Badan Pengawas Obat dan Makanan
CIP	:	Clinical investigation plan
CPOB	:	Cara Pembuatan Obat yang Baik
CRF	:	<i>Case Report Form</i>
CRO	:	Contract Research Organization
CUAKB	:	Cara Uji Klinik Alat Kesehatan yang Baik
CUKB	:	Cara Uji Klinik yang Baik
DKI	:	Dewan Kaji Institusi atau Komisi Etik merupakan badan independen yang anggotanya terdiri dari tenaga medik, ilmiah dan non ilmiah, yang bertanggungjawab untuk menjamin perlindungan hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek manusia yang terlibat dalam suatu uji klinik.
Dirjen Farmalkes	:	Direktorat Jenderal Farmasi dan Alat Kesehatan
DMP	:	<i>Data Management Plan</i>
DSMB	:	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
Formulir Laporan Kasus/FLK	:	Merupakan dokumen dalam bentuk cetakan, optik, atau elektronik yang dirancang untuk merekam semua informasi yang dibutuhkan protocol untuk dilaporkan kepada sponsor mengenai setiap subjek Uji Klinik
GCP	:	<i>Good Clinical Practice</i>
Hipotesis	:	Merupakan praduga hasil penelitian yang harus dibuktikan kebenarannya

ICH	:	International Conference on Harmonisation
ID	:	<i>Identity</i>
IDMC	:	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
<i>Informed Consent</i> atau persetujuan setelah penjelasan/ PSP	:	Merupakan pernyataan persetujuan subjek untuk ikut serta dalam penelitian setelah diterangkan maksud, tujuan, cara, keuntungan, dan kemungkinan kerugian bila subjek ikut dalam penelitian
<i>Intention to Treat/ ITT</i>	:	Merupakan cara analisis dengan menyertakan semua subjek yang sudah masuk dalam uji klinis tanpa melihat kepatuhan peserta terhadap protocol
KE	:	Komisi Etik
Ketersamaran/ <i>masking/ blinding</i>	:	Merupakan suatu prosedur untuk menjaga subjek/ partisipan atau peneliti dari beberapa fakta atau observasi yang mungkin dapat menyebabkan bias atau memengaruhi aksi/ keputusan terkait penelitian yang sedang dilaksanakan.
KLB	:	Kejadian Luar Biasa
KEPK	:	Komisi Etik Penelitian Kesehatan (IRB / <i>Institutional Review Board</i> , IEC/ <i>Independent Ethic Committee</i> )
KPN	:	Komite Penulisan Naskah
KTD	:	Kejadian Tidak Diinginkan
KTDS	:	Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius
Kualitas Hidup	:	Merupakan kondisi atau derajat seseorang menilai dirinya sendiri mampu berfungsi secara fisik, emosional, dan sosial.
Litbangkes	:	Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

MTA	:	<i>Material Transfer Agreement (PPM/Perjanjian Pengalihan Material)</i>
Menristekdikti	:	Menteri Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi
NCT	:	<i>National Clinical Trial</i>
NGO	:	Non Government Organization
ORK	:	Organisasi Riset Kontrak ( <i>CRO / Contract Research Organization</i> )
<i>Per protocol/ PP</i>	:	Merupakan cara analisis yang hanya menyertakan subjek yang mematuhi protocol dalam analisis.
PKB	:	Prosedur Kerja Baku
Plasebo	:	Merupakan suatu obat atau prosedur tanpa efek yang diberikan kepada subjek penelitian sebagai control dari kelompok produk uji sesungguhnya.
PI	:	<i>Principle Investigator</i>
PP	:	<i>Per Protocol</i>
PPUK	:	Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik
PSP	:	Persetujuan Setelah Penjelasan
Protokol Uji Klinik	:	Merupakan suatu rencana yang sangat rinci mengenai bagaimana Uji Klinik dilakukan dan bagaimana data dikumpulkan dan dianalisis.
QoL	:	<i>Quality of Life</i>
Randomisasi atau alokasi acak	:	Merupakan prosedur standar dalam Uji Klinik untuk mengalokasikan secara acak subjek kedalam kelompok eksperimen atau kelompok kontrol.
RPK	:	Registri Penelitian Klinik
SAS	:	<i>Special Access Scheme</i>
SDG	:	Sumber Daya Genetik

- Sinopsis protokol : Merupakan ringkasan bagaimana suatu Uji Klinik akan dilakukan, berisi nomor protokol, nama sponsor, nama ketua pelaksana (*principle investigator*), nama uji klinik, judul uji klinik, fase uji klinik, tujuan primer dan sekunder, metode (desain, tempat, waktu, produk uji, populasi dan sampel, criteria inklusi/eksklusi, intervensi (formula, dosis, cara pemberian), penilaian hasil akhir (keamanan, efikasi, kualitas hidup), analisis statistik
- SIP : Surat Ijin Penelitian
- SOP : *Standard Operating Procedure*
- TKPIPA : Tim Koordinasi Pemberian Ijin Peneliti Asing
- TNI : Tentara Nasional Indonesia
- WHO : *World Health Organization*
- WHO-CIOMS : *World Health Organization–Council for International Organization of Medical Sciences*
- WMA : World Medical Assembly

## INDEX

- A**  
audit, vi, 20, 35, 36, 37, 40, 41, 42,  
45, 50, 69, 106, 112, 120, 142  
Authorship, 72
- B**  
Besar Sampel, 77  
BPOM, 9, 13, 17, 24, 30, 31, 43, 52,  
54, 60, 71, 98, 104, 126, 130, 136,  
142, 143, 144
- C**  
Cara Intervensi, 77  
Cara Uji Klinik yang Baik, 9, 11, 55,  
144  
CONSORT, 9, 127, 136  
CUKB, 9, 18, 24, 35, 37, 38, 41, 42,  
43, 45, 50, 55, 106, 107, 115, 119,  
144
- D**  
Data Safety Monitoring Board  
(DSMB), 30
- E**  
Efikasi, 123  
ethical clearance, 32
- F**  
fitofarmaka, 9, 12, 17, 18, 19, 21, 22,  
31, 54, 55, 64, 71, 107, 108, 109,  
112
- G**  
GCP, 8, 9, 11, 48, 74, 144
- H**  
Hipotesis, vii, 56, 77, 144
- I**  
ICH, 9, 11, 27, 42, 52, 54, 75, 121,  
135, 144  
Informed consent, 66, 70
- J**  
jamu, 10, 12, 23
- K**  
Keamanan, 19, 22, 27, 28, 78, 91,  
123  
Kejadian Tidak Diinginkan yang  
Serius (KTDS), 51, 68  
KEPK, v, 10, 25, 30, 32, 54, 95, 105,  
145  
Ketersamaran/ masking/ blinding,  
145  
Konvensi Keanekaragaman Hayati,  
33  
Kualitas Hidup, 23, 145

## L

Laporan, vii, 11, 35, 41, 47, 51, 65, 78, 94, 117, 119, 120, 121, 123, 124, 127, 128, 129, 132, 133, 134, 135, 142, 144

## M

Material Transfer Agreement, v, 9, 30, 31, 33, 145  
Monitor, vi, 30, 41, 43, 44, 45, 78, 85, 91  
MTA, v, 9, 10, 30, 31, 33, 142, 143, 145

## N

nomor, 9, 24, 25, 28, 29, 32, 33, 49, 51, 55, 63, 66, 67, 68, 73, 74, 94, 105, 108, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 126, 129, 132, 133, 134, 146

## O

obat, vi, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 30, 31, 32, 41, 44, 51, 54, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 66, 67, 71, 86, 91, 93, 98, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 130, 143, 145

## P

Peraturan perundang-undangan, v, 24  
Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik, v, 30, 31, 137, 138, 140, 145  
Persetujuan Setelah Penjelasan, 50,

104, 105, 114, 133, 146

Plasebo, 145

Produk uji, 10, 12, 13, 39, 49, 54, 60, 64, 113

Prosedur Kerja Baku, 42, 145

Protokol, vi, 8, 10, 25, 54, 65, 73, 74, 77, 78, 79, 92, 94, 95, 114, 115, 135, 137, 138, 140, 142, 146

Publikasi, 78, 93, 123

## Q

*Quality*, 23, 64, 75, 146

## R

Randomisasi, 58, 127, 129, 146

Registri, v, vii, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 34, 53, 71, 146

Registri Penelitian Klinik, 29, 31, 33, 53, 71, 146

Regulator, v, vi, 25, 30, 38

Riset, vi, 18, 25, 26, 29, 30, 31, 34, 45, 52, 137, 138, 140, 145

RISTOJA, 18

## S

Saintifikasi jamu, 23

Sanksi, v, 27, 52

Sinopsis, vi, 55, 77, 146

Special Access Scheme (SAS), 30

Sponsor, v, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 77, 79, 108, 114, 117, 120, 122, 137, 138, 139, 140

## T

Tim Koordinasi Pemberian Ijin  
Peneliti Asing (TKPIPA), v, 30, 34  
toksisitas, 9, 14, 16, 20, 109, 110

## U

Uji Klinik, iii, iv, v, vi, vii, 8, 9, 10, 11,  
12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,  
21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 31,  
32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41,  
42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50,  
51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59,  
60, 61, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71,  
73, □74, 75, 77, 106, 108, 112,  
113, 114, 115, 116, 117, 118, 119,  
120, 121, 124, 125, 126, 127, 130,  
132, 136, 137, 138, 139, 140, 142,  
143, 144, 146

Uji Klinik alat kesehatan, 9, 10, 20,  
21, 31

Uji Klinik fase I, 16, 19

Uji Klinik fase II, 19

Uji Klinik fitofarmaka, 10, 18, 19

Uji Klinik obat, 9, 12, 18, 19

Uji Klinik vaksin, 10, 19

## V

vaksin, 9, 12, 14, 19, 21, 22, 30, 31,  
54, 57, 71, 86, 98, 107, 108, 109,  
112

## W

WHO, 8, 11, 14, 27, 64, 69, 71, 75,  
76, 78, 79, 121, 124, 125, 135,  
146

## X

x-ray, 45, 133

## Z

zat, 13, 14, 55, 109



## BIOGRAFI PENULIS



Dr. dr. Vivi Setiawaty, M.Biomed  
Puslitbang Biomedis  
dan Teknologi Dasar  
Kesehatan



DR. Vivi Lisdawati, MSi, Apt.  
Direktur Pengkajian Penyakit  
Infeksi dan Penyakit Menular  
Rumah Sakit Penyakit Infeksi  
(RSPi) Prof. Dr. Sulianti  
Saroro Direktorat Jenderal  
Pelayanan Kesehatan  
Kemenkes RI



Prof. dr. Emiliana Tjitra,  
MSc, PhD  
PAKAR



Dr. dr. Julianty Pradono, MS  
Puslitbang Upaya Kesehatan  
Masyarakat



Drs. Ondri Dwi Sampurno, MSi.  
Apt  
Puslitbang Sumber Daya dan  
Pelayanan Kesehatan



dra. Lucie Widowati MSi. Apt.  
Puslitbang Sumber Daya dan  
Pelayanan Kesehatan



Drh. Rita Marleta Dewi, DTM.,  
M.Kes.  
Puslitbang Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan



Dr. Dra. Raharni, Apt, Mkes  
Puslitbang Sumber Daya dan  
Pelayanan Kesehatan



Dra. Ani Isnawati, M.Kes, Apt  
Puslitbang Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan



Dra. Sarwo Handayani, MSc  
Puslitbang Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan



dr. Frans X. Suharyanto  
Halim, MS, Sp/Ok.  
Puslitbang Sumber Daya dan  
Pelayanan Kesehatan



Dr. Mohammad Karyana  
Puslitbang Sumber Daya dan  
Pelayanan Kesehatan



Dr. dr. C.S. Whinie Lestari, M.Kes  
Puslitbang Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan



Dr. Nelis Imanningsih, MSc  
Puslitbang Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan



dr. Delima, M.Kes.  
Puslitbang Sumber Daya dan  
Pelayanan Kesehatan



Indri Rooslamati, MSc, Apt  
Puslitbang Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan



Diterbitkan oleh :  
**LEMBAGA PENERBIT  
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN**  
Jalan Percetakan Negara No. 23, Jakarta 10560  
Telp. (021) 4261088, ext. 222, 223. Fax (021) 4243933

ISBN 978-602-373-164-0

