

Masukan dapat kami terima paling lambat 14 Juli 2022.

Masukan dapat disampaikan melalui email ditstandarotkospk@gmail.com dan cc: standarsuplemenkeehatan@gmail.com dengan mengunduh format masukan pada <https://bit.ly/FormatMasukanOTSKKOS>

RANCANGAN 2022
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang :
- a. bahwa masyarakat perlu dilindungi dari penggunaan obat, obat tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, kosmetika, dan pangan olahan yang tidak memenuhi persyaratan keamanan, khasiat/manfaat, dan mutu;
 - b. bahwa pada kondisi tertentu, aspek keamanan dan khasiat/manfaat obat, obat tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, pangan olahan dan kosmetika harus dibuktikan secara ilmiah melalui uji klinik;
 - c. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
 - d. bahwa beberapa ketentuan mengenai tata laksana persetujuan uji klinik sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik, perlu disesuaikan dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di

bidang pengawasan obat dan makanan sehingga perlu diganti;

- d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, huruf b, huruf c, dan huruf d, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik;

- Mengingat :
1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
 2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Laksana Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002);

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK.

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Uji Klinik adalah setiap penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia yang menerima suatu produk untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau untuk farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi untuk memastikan keamanan dan/atau efikasi produk yang diteliti.
2. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk

mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.

3. Obat Tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (*galenik*), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat.
4. Obat Kuasi adalah sediaan yang mengandung bahan aktif dengan efek farmakologi yang bersifat non sistemik atau lokal dan untuk mengatasi keluhan ringan.
5. 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.
6. Kosmetika adalah bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada bagian luar tubuh manusia seperti 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. Pangan Olahan adalah makanan atau minuman hasil proses dengan cara atau metode tertentu dengan atau tanpa bahan tambahan.
8. Subjek Uji Klinik adalah individu yang ikut serta dalam Uji Klinik yang memiliki hak dan kewajiban saat keikutsertaannya dalam Uji Klinik.
9. Cara Uji Klinik yang Baik yang selanjutnya disingkat CUKB adalah standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian, pemantauan, audit, perekaman, analisis, dan pelaporan

Uji Klinik yang memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan akurat dan terpercaya, disertai perlindungan terhadap hak, integritas, dan kerahasiaan Subjek Uji Klinik.

10. Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik yang selanjutnya disingkat PPUK adalah persetujuan pelaksanaan Uji Klinik yang diterbitkan oleh Kepala Badan.
11. Komisi Etik adalah institusi independen, yang terdiri dari profesional medik/ilmiah dan anggota nonmedik/nonilmiah di bidang Uji Klinik, yang bertanggung jawab terhadap perlindungan, hak, keamanan, dan kesejahteraan Subjek Uji Klinik.
12. Sponsor adalah perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai suatu Uji Klinik.
13. Organisasi Riset Kontrak yang selanjutnya disingkat ORK adalah suatu organisasi komersial, akademik, atau organisasi lain yang bergerak di bidang riset Obat, Obat Tradisional, Obat Kuasi, Suplemen Kesehatan, Kosmetika, dan Pangan Olahan yang dikontrak sponsor untuk melakukan satu atau lebih tugas dan fungsi Sponsor dalam Uji Klinik.
14. Produk Uji adalah Obat, Obat Tradisional, Obat Kuasi, Suplemen Kesehatan, Kosmetika, atau Pangan Olahan yang akan digunakan dalam Uji Klinik, baik sebagai produk yang akan diujikan maupun sebagai produk yang akan digunakan sebagai pembanding.
15. Peneliti Utama adalah seseorang yang memiliki kapabilitas dan memimpin tim penelitian di suatu sentra penelitian, melibatkan peneliti pembantu dan lainnya serta bertanggung jawab atas seluruh pelaksanaan Uji Klinik di Sentra Uji Klinik.
16. Kejadian Tidak Diinginkan Serious yang selanjutnya disingkat KTDS adalah setiap kejadian medis tidak diinginkan yang terjadi pada uji klinik, tanpa melihat adanya hubungan sebab akibat dengan produk uji yang

mengakibatkan kematian, mengancam jiwa, memerlukan perawatan di rumah sakit, atau perpanjangan perawatan di rumah sakit, mengakibatkan cacat/ketidakmampuan yang menetap atau bermakna atau mengakibatkan cacat bawaan/cacat lahir.

17. Efek Samping Produk Uji yang Serious (*Serious Adverse Drug Reaction*) adalah respon yang berhubungan dengan suatu Produk Uji baik yang diduga maupun yang tidak diduga yang mengakibatkan kematian, mengancam jiwa, memerlukan perawatan di rumah sakit atau perpanjangan perawatan di rumah sakit, mengakibatkan cacat/ketidakmampuan yang menetap atau bermakna atau mengakibatkan cacat bawaan/cacat lahir yang terjadi pada dosis pencegahan, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.
18. Protokol Uji Klinik adalah suatu dokumen lengkap dan rinci yang menguraikan mengenai antara lain organisasi suatu Uji Klinik, latar belakang, tujuan, desain, metodologi dan pertimbangan statistik.
19. Sentra Uji Klinik adalah fasilitas kesehatan, fasilitas perguruan tinggi atau lembaga penelitian milik pemerintah atau swasta yang memenuhi syarat sebagai tempat dilaksanakannya Uji Klinik.
20. Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disingkat BPOM adalah lembaga pemerintah nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan Obat dan Makanan.
21. Hari adalah hari kerja.

BAB II
UJI KLINIK

Bagian Kesatu
Umum

Pasal 2

- (1) Obat dan makanan sebelum atau selama beredar dapat dilakukan Uji Klinik di Indonesia.
- (2) Uji Klinik Obat dan makanan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. Obat;
 - b. Obat Tradisional;
 - c. Obat Kuasi;
 - d. Suplemen Kesehatan;
 - e. Kosmetika; dan
 - f. Pangan Olahan.

Pasal 3

- (1) Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 terdiri atas:
 - a. Uji Klinik Prapemasaran; dan/atau
 - b. Uji Klinik Pascapemasaran.
- (2) Uji Klinik Prapemasaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a merupakan Uji Klinik yang menggunakan Produk Uji yang belum memiliki izin edar di Indonesia, termasuk Uji Klinik dengan Produk Uji yang telah memiliki izin edar dengan perubahan pada indikasi, kombinasi, dan/atau posologi.
- (3) Uji Klinik Pascapemasaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b merupakan Uji Klinik yang menggunakan Produk Uji yang telah memiliki izin edar di Indonesia, untuk mendapatkan data keamanan dan/atau untuk konfirmasi khasiat/manfaat yang telah disetujui.

- (4) Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (2) huruf a sampai dengan huruf e berupa Uji Klinik Prapemasaran dan/atau Uji Klinik Pascapemasaran.
- (5) Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (2) huruf f berupa Uji Klinik Prapemasaran.

Bagian Kedua

Persyaratan

Pasal 4

- (1) Uji Klinik obat dan makanan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 harus mampu memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan melindungi kepentingan masyarakat.
- (2) Selain harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Uji Klinik obat dan makanan juga wajib mengacu pada pedoman CUKB sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Selain harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) Uji Klinik Obat Tradisional juga harus mengacu pada pedoman Uji Klinik Obat Tradisional sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Selain harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) Uji Klinik Pangan Olahan juga harus mengacu pada pedoman Uji Klinik Pangan Olahan sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 5

- (1) Dalam hal Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) dilaksanakan di Indonesia, wajib mendapatkan persetujuan dari BPOM.

- (2) Persetujuan dari BPOM sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diberikan sebelum Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) dilaksanakan.
- (3) Selain harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pelaksanaan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 wajib mendapatkan persetujuan Komisi Etik.

Pasal 6

- (1) Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) tidak ditujukan untuk penelitian dalam rangka pendidikan.
- (2) Dalam hal Uji Klinik ditujukan untuk penelitian dalam rangka pendidikan menggunakan Produk Uji yang belum memiliki izin edar atau Produk Uji yang telah memiliki izin edar di Indonesia dengan perubahan pada indikasi, kombinasi, dan/atau posologi wajib memperoleh persetujuan BPOM sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1).

Pasal 7

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) dan Pasal 6 ayat (2) dikecualikan untuk Pangan Olahan dan Kosmetika.

Pasal 8

- (1) Pelaksanaan Uji Klinik untuk Obat harus dilakukan di Sentra Uji Klinik.
- (2) Sentra Uji Klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus memenuhi kriteria Sentra Uji Klinik sebagaimana tercantum pada Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 9

- (1) Peneliti Utama dan paling sedikit 1 (satu) orang peneliti pendamping di tiap Sentra Uji Klinik yang melaksanakan

Uji Klinik harus memiliki sertifikat CUKB.

- (2) Peneliti Pendamping sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan anggota tim Uji Klinik yang ditunjuk dan disupervisi oleh Peneliti Utama di suatu Sentra Uji Klinik untuk melakukan prosedur terkait Uji Klinik dan/atau untuk mengambil keputusan terkait Uji Klinik.
- (3) Sertifikat CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diterbitkan dalam 5 (lima) tahun terakhir.

BAB III

PENGAJUAN DAN EVALUASI PPUK

Bagian Kesatu

Umum

Pasal 10

Pengajuan PPUK obat dan makanan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) dapat dilakukan oleh Sponsor atau ORK.

Paragraf 1

Sponsor

Pasal 11

- (1) Sponsor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 10 dapat berasal dari dalam wilayah Indonesia atau berasal dari luar wilayah Indonesia.
- (2) Sponsor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai suatu Uji Klinik harus melaksanakan fungsi sesuai dengan Pedoman CUKB sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Dalam hal Sponsor berasal dari luar negeri yang akan melibatkan Sentra Uji Klinik di Indonesia, Sponsor harus mendelegasikan sebagian atau seluruh fungsi kepada perwakilannya atau ORK di Indonesia.

Paragraf 2

ORK

Pasal 12

- (1) ORK sebagaimana dimaksud dalam Pasal 10 harus mempunyai izin beroperasi di Indonesia sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Personel ORK harus memiliki pemahaman yang baik terhadap CUKB yang dibuktikan dengan sertifikat CUKB.

Bagian Kedua

Pengajuan PPUK

Pasal 13

- (1) Pengajuan PPUK disampaikan secara elektronik melalui laman resmi pelayanan PPUK BPOM.
- (2) Pengajuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus disampaikan dengan melampirkan dokumen dan melalui mekanisme sesuai alur permohonan Uji Klinik sebagaimana tercantum dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Dalam hal laman resmi pelayanan PPUK BPOM belum dapat dilaksanakan atau terdapat kendala teknis, permohonan PPUK dapat disampaikan melalui sarana selain laman resmi pelayanan PPUK BPOM menggunakan formulir permohonan sebagaimana tercantum dalam Lampiran VI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Bagian Ketiga

Evaluasi dan Penerbitan Keputusan

Pasal 14

- (1) Sponsor atau ORK melakukan pembayaran dengan

nominal sebagaimana tercantum dalam surat perintah bayar paling lama 10 (sepuluh) hari kalender terhitung sejak surat perintah bayar terbit.

- (2) BPOM melakukan evaluasi menggunakan mekanisme *time to respond* terhadap dokumen persyaratan pengajuan persetujuan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 13.
- (3) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) melalui pemeriksaan dan penilaian terhadap dokumen Uji Klinik.
- (4) Hasil evaluasi Uji Klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan dalam jangka waktu paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak tanggal dilakukannya pembayaran.
- (5) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat mengikutsertakan ahli.
- (6) Dalam hal hasil evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) memerlukan perbaikan dan/atau tambahan data, BPOM meminta perbaikan dan/atau tambahan data kepada Sponsor atau ORK.
- (7) Mekanisme evaluasi *time to respond* sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaksanakan dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. perhitungan jangka waktu evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dihentikan apabila berdasarkan hasil evaluasi memerlukan perbaikan dan/atau tambahan data; dan
 - b. perhitungan jangka waktu evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dimulai kembali dari awal setelah Sponsor atau ORK menyampaikan perbaikan dan/atau tambahan data.

Pasal 15

- (1) Sponsor atau ORK menyampaikan perbaikan dan/atau tambahan data berdasarkan permintaan dari BPOM sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (7) paling lama 100 (seratus) Hari terhitung sejak tanggal

diterbitkannya permintaan.

- (2) Dalam hal Sponsor atau ORK yang mengajukan persetujuan Uji Klinik Obat Tradisional, Obat Kuasi, Suplemen Kesehatan dan Kosmetika tidak dapat menyampaikan perbaikan dan/atau tambahan data sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) Sponsor atau ORK harus melampirkan rencana aksi dan kendala yang memuat komitmen batas waktu yang diperlukan untuk menyampaikan perbaikan dan/atau tambahan data.
- (3) Perkembangan rencana aksi dan kendala sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaporkan kepada BPOM setiap 100 (seratus) Hari.
- (4) Dalam hal Sponsor atau ORK tidak dapat memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2), pengajuan dianggap batal dan biaya yang telah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

Pasal 16

Dalam hal ditetapkan kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat oleh pemerintah, evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 untuk Obat yang digunakan dalam rangka penanggulangan kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat diterbitkan paling lama 15 (lima belas) Hari.

Pasal 17

- (1) BPOM menerbitkan keputusan terhadap hasil evaluasi pengajuan PPUK sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 dan Pasal 15 berupa:
 - a. persetujuan; atau
 - b. penolakan.
- (2) BPOM menerbitkan keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) secara elektronik melalui laman resmi pelayanan PPUK BPOM.
- (3) Dalam hal Sponsor atau ORK mendapatkan keputusan penolakan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b,

pengajuan PPUK dianggap batal dan biaya yang telah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

- (4) Dalam hal pengajuan permohonan secara elektronik terdapat kendala teknis, pemberian keputusan disampaikan melalui sarana selain laman resmi pelayanan PPUK BPOM.

Bagian Kelima

Masa Berlaku

Pasal 18

- (1) PPUK memiliki masa berlaku selama 2 (dua) tahun terhitung sejak tanggal diterbitkan.
- (2) Dalam hal pelaksanaan Uji Klinik melebihi masa berlaku PPUK sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Sponsor atau ORK harus mengajukan permohonan perpanjangan PPUK kepada Kepala Badan.
- (3) Pengajuan permohonan perpanjangan PPUK sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat disampaikan paling lambat 30 Hari sebelum masa berlaku PPUK berakhir.
- (4) Pengajuan permohonan perpanjangan PPUK sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan melalui laman resmi pelayanan PPUK BPOM.
- (5) Pengajuan permohonan perpanjangan PPUK sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus disertai dengan justifikasi.
- (6) Dalam hal PPUK sudah melebihi masa berlaku dan tidak dilakukan perpanjangan, Sponsor atau ORK harus mengajukan kembali permohonan baru sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 13.
- (7) Dalam hal laman resmi pelayanan PPUK BPOM belum dapat digunakan atau mengalami kendala teknis, pengajuan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dapat disampaikan melalui sarana selain laman resmi pelayanan PPUK BPOM.

Bagian Keenam

Komisi Independen Monitoring Data

Pasal 19

- (1) Dalam kondisi tertentu berdasarkan hasil kajian risiko, BPOM dapat meminta kepada Sponsor untuk membentuk komisi independen monitoring data.
- (2) Komisi independen monitoring data sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan suatu komisi monitoring data yang independen.
- (3) Komisi independen monitoring data sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibentuk oleh Sponsor untuk menilai kemajuan suatu Uji Klinik pada interval tertentu, data keamanan, *endpoint* efikasi yang kritis, serta memberi rekomendasi kepada Sponsor apakah suatu uji klinik diteruskan, dimodifikasi atau dihentikan.

BAB IV

PRODUK UJI

Pasal 20

- (1) Produk Uji yang akan digunakan dalam Uji Klinik harus memiliki data keamanan dan persyaratan mutu sesuai dengan tahapan uji kliniknya.
- (2) Produk Uji sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diproduksi di fasilitas yang telah menerapkan cara pembuatan/produksi yang baik.
- (3) Penerapan cara pembuatan/produksi yang baik sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (4) Dalam hal diperlukan pemasukan Produk Uji sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ke dalam wilayah Indonesia, Sponsor atau ORK harus mendapatkan persetujuan dari BPOM.
- (5) Ketentuan lebih lanjut mengenai pemasukan Produk Uji sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan Badan Pengawas Obat dan

Makanan yang mengatur mengenai Pengawasan Pemasukan Obat dan Makanan ke dalam Wilayah Indonesia.

BAB V
PELAPORAN UJI KLINIK

Bagian Kesatu
Kejadian Tidak Diinginkan Serius dan Efek Samping Produk
Uji yang Serius

Pasal 21

- (1) Peneliti Utama harus melaporkan KTDS dalam Uji Klinik di Indonesia kepada:
 - a. Sponsor; dan
 - b. Komisi Etik.
- (2) Pelaporan KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dilakukan paling lambat 24 (dua puluh empat) jam sejak pertama kali kejadian diketahui.
- (3) Pelaporan KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b paling lambat 3 (tiga) hari kalender sejak pertama kali kejadian diketahui.
- (4) Dalam hal KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3) masih berlanjut, pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai rangkaian kejadian berakhir.

Pasal 22

- (1) Sponsor wajib melaporkan KTDS dari Uji Klinik di Indonesia kepada BPOM.
- (2) Pelaporan KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berlaku untuk uji klinik:
 - a. fase I;
 - b. vaksin;
 - c. Produk Uji dalam penanganan kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat; atau

- d. berdasarkan evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (3) memiliki risiko tinggi.
- (3) Pelaporan KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan paling lambat:
 - a. 24 (dua puluh empat) jam terhitung sejak pertama kali diketahui KTDS berupa kematian.
 - b. 3 (tiga) hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk KTDS lainnya.
- (3) Pelaporan susulan terhadap kejadian sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dilakukan sampai rangkaian kejadian berakhir.

Pasal 23

- (1) Sponsor wajib melaporkan Efek Samping Produk Uji yang Serius dari Uji Klinik di Indonesia kepada BPOM.
- (2) Pelaporan Efek Samping Produk Uji yang Serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan paling lambat:
 - a. 7 (tujuh) hari kalender untuk laporan awal terhitung sejak pertama kali diketahui kejadian yang mengancam jiwa dan/atau kematian, dan untuk laporan lengkap dalam waktu 8 (delapan) hari kalender berikutnya; dan
 - b. 15 (lima belas) hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk efek samping serius lainnya.
- (3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan dengan menggunakan format sebagaimana tercantum dalam Lampiran VII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini atau format pelaporan lain yang mencantumkan informasi minimal sesuai dengan Lampiran VII.

Pasal 24

- (1) Sponsor harus melaporkan Efek Samping Produk Uji yang Serius dan tidak diduga (*Unexpected Serious Adverse Drug Reaction*) dari Uji Klinik di negara lain yang melibatkan

Sentra Uji Klinik di Indonesia kepada BPOM setelah Sponsor menerima informasi Efek Samping Produk Uji yang Serius dan tidak diduga tersebut.

- (2) Efek Samping Produk Uji yang Serius dan tidak diduga (*Unexpected Serious Adverse Drug Reaction*) sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan Efek Samping Produk Uji Serius yang belum tercantum dalam informasi produk.
- (3) Dalam hal efek samping sebagaimana dimaksud pada ayat (1) masih berlanjut, pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai dengan rangkaian efek samping berakhir.
- (4) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

Bagian Kedua

Pelaporan Pelaksanaan Uji Klinik

Pasal 25

- (1) Sponsor wajib melaporkan perkembangan pelaksanaan Uji Klinik kepada BPOM dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. disampaikan setiap 6 (enam) bulan;
 - b. saat berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik; dan/atau
 - c. jika terjadi penghentian pelaksanaan Uji Klinik sebelum waktunya dengan menjelaskan alasannya.
- (2) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b disampaikan paling lambat 30 (tiga puluh) Hari sejak berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik.
- (3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c disampaikan paling lambat 15 (lima belas) Hari sejak penghentian pelaksanaan Uji Klinik.
- (4) Laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan dengan menggunakan format sebagaimana tercantum dalam Lampiran VIII, Lampiran, IX dan Lampiran X yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

BAB VI PERUBAHAN DOKUMEN

Pasal 26

- (1) Sponsor atau ORK wajib melaporkan perubahan dokumen Uji Klinik dilengkapi dengan alasan perubahan kepada BPOM jika terdapat perubahan terhadap dokumen Uji Klinik setelah terbitnya PPUK.
- (2) Dalam hal perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berdampak pada hasil Uji Klinik, wajib mendapatkan persetujuan dari BPOM.
- (3) Pelaporan dan pengajuan perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tidak dikenakan biaya sebagai penerimaan negara bukan pajak.
- (4) BPOM melakukan evaluasi dan menerbitkan keputusan terhadap dokumen Uji Klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan (2) menggunakan mekanisme *time to respond* terhadap perubahan dokumen Uji Klinik dalam jangka waktu paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak perubahan dokumen Uji Klinik diterima.
- (5) Sponsor atau ORK dapat melanjutkan Uji Klinik bila dalam waktu 20 (dua puluh) hari kerja tidak mendapat tanggapan BPOM.
- (6) Evaluasi dan penerbitan keputusan terhadap pengajuan perubahan dokumen Uji Klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan Pasal 14 ayat (5) sampai dengan Pasal 14 ayat (7), Pasal 15, dan Pasal 17 ayat (1), Pasal 17 ayat (2), dan Pasal 17 ayat (4).

BAB VII PENGAWASAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

Pasal 27

- (1) Pengawasan pelaksanaan Uji Klinik dilakukan melalui Inspeksi CUKB.

- (2) Inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan tindakan untuk melaksanakan suatu pemeriksaan resmi terhadap dokumen, fasilitas, rekaman dan sumber lain yang dianggap oleh otoritas regulatori ada hubungannya dengan Uji Klinik termasuk uji bioekivalensi, yang dilakukan di sentra Uji Klinik, Sponsor, ORK, dan/atau tempat lain yang berhubungan dengan pelaksanaan Uji Klinik tersebut.
- (3) Inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan untuk memastikan pelaksanaan Uji Klinik sesuai dengan standar CUKB.
- (4) Inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan sebelum, saat, dan/atau setelah Uji Klinik dilaksanakan terhadap sentra Uji Klinik, Sponsor, dan/atau ORK.
- (5) Inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan oleh inspektur CUKB Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- (6) Dalam pelaksanaan inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (5), mengikutsertakan personel lain.
- (7) Personel lain sebagaimana dimaksud pada ayat (6) merupakan personel yang berdasarkan kompetensi dan/atau keahliannya ditunjuk untuk ikut serta dalam pelaksanaan inspeksi CUKB.

BAB VIII

TINDAK LANJUT HASIL PENGAWASAN

Pasal 28

Tindak lanjut hasil pengawasan berupa inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) berupa:

- a. pembinaan teknis; dan/atau
- b. sanksi administratif.

Pasal 29

- (1) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28

huruf a merupakan tindakan yang dilaksanakan oleh BPOM dalam rangka memberikan pembinaan terhadap perbaikan dan pencegahan apabila berdasarkan hasil inspeksi CUKB diperlukan tindakan perbaikan.

- (2) Terhadap tindak lanjut berupa pembinaan teknis, Peneliti Utama, Sponsor, dan/atau ORK wajib menyampaikan laporan tindakan perbaikan dan pencegahan dalam batas waktu paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal surat hasil inspeksi.
- (3) Dalam hal berdasarkan evaluasi BPOM terhadap laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) belum lengkap dan benar, BPOM menyampaikan permintaan perbaikan terhadap laporan tindakan perbaikan dan pencegahan.
- (4) Dalam penyampaian laporan tindakan perbaikan dan pencegahan sebagaimana dimaksud pada ayat (3), Peneliti Utama, Sponsor, dan/atau ORK dapat menyampaikan laporan paling banyak 2 (dua) kali untuk masing-masing perbaikan dalam batas waktu paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal surat permintaan BPOM sebagaimana dimaksud pada ayat (3).

Penjelasan ketentuan pasal 29

1. Peneliti Utama, Sponsor, dan/atau ORK wajib menyerahkan laporan CAPA terlebih dahulu ke BPOM dalam waktu 20 HK.
2. Jika hasil evaluasi laporan CAPA belum lengkap dan benar, BPOM menerbitkan surat TD.
3. Dalam pemenuhan surat TD tersebut, kepada Peneliti Utama, Sponsor, dan/atau ORK diberikan perpanjangan pemenuhan TD kembali paling banyak 2 kali.
4. Terhadap perpanjangan pemenuhan surat TD, lama waktu pemenuhan TD paling lama 20 HK. Ketentuan ini tidak tercantum di dalam rumusan ayat.

Dalam hal Peneliti Utama, Sponsor, dan/atau ORK ~~belum atau~~ tidak dapat menyampaikan laporan tindakan

~~perbaikan dan pencegahan secara lengkap dan benar dalam batas waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (2), maka Badan POM dapat memberikan perpanjangan atau maka Peneliti Utama, Sponsor, dan/atau ORK dapat mengajukan permohonan perpanjangan waktu penyampaian laporan tindakan perbaikan dan pencegahan paling banyak 1 (satu) ~~2 (dua)~~ kali dilengkapi dengan justifikasi.~~

- (5) Dalam hal Peneliti Utama, Sponsor, dan/ atau ORK tidak dapat menyampaikan perbaikan sesuai dengan batas waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3), BPOM dapat memberikan tindak lanjut berupa sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 huruf b.

Pasal 30

- (1) Pelanggaran terhadap ketentuan dalam Pasal 4 ayat (2), Pasal 5 ayat (1), Pasal 5 ayat (3), Pasal 6 ayat (2), Pasal 22 ayat (1), Pasal 23 ayat (1), Pasal 25 ayat (1), Pasal 26 ayat (1), Pasal 29 ayat (2), dan/atau Pasal 29 ayat (4) dikenai sanksi administratif berupa:
- a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. penangguhan Uji Klinik; dan/atau
 - d. penghentian pelaksanaan Uji Klinik.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dikenakan jika Peneliti Utama, Sponsor, dan/ atau ORK tidak melakukan dan melaporkan tindakan perbaikan dan pencegahan sesuai hasil pengawasan pelaksanaan Uji Klinik.
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b dikenakan jika tidak ada perbaikan terhadap sanksi peringatan sebelumnya.
- (4) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c dikenakan jika:
- a. berdasarkan pengkajian terdapat pelanggaran terkait

- pelaksanaan Uji Klinik; dan/atau
- b. tidak ada perbaikan terhadap sanksi peringatan keras sebelumnya.
- (5) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dikenakan dalam jangka waktu paling lama 60 (enam puluh) hari kerja dan pelaksanaan Uji Klinik dapat diaktifkan kembali jika telah dilakukan tindakan perbaikan serta pencegahan terhadap hasil pengawasan pelaksanaan Uji Klinik.
- (6) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d dikenakan jika:
- a. berdasarkan pengkajian terdapat pelanggaran terkait pelaksanaan Uji Klinik yang berdampak serius pada keselamatan subjek Uji Klinik;
 - b. berdasarkan pengkajian terdapat pelanggaran yang berdampak serius pada kredibilitas data uji klinik: dan/atau
 - c. tidak ada perbaikan terhadap sanksi penangguhan Uji Klinik sebelumnya.

BAB IX

KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 31

Sponsor atau ORK yang telah melaksanakan Uji Klinik sebelum berlakunya Peraturan Badan ini harus menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lama 6 (enam) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini diundangkan.

BAB X

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 32

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku:

1. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.4991 Tahun 2004 tentang Inspeksi Uji Klinik; dan
2. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1987), dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 33

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal ...

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

BENNY RIYANTO

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2022 NOMOR

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI
KLINIK

PEDOMAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK

A. KETENTUAN UMUM

Dalam menilai pendaftaran obat baru, dewasa ini dunia internasional telah sepakat untuk hanya mengakui kesahihan data uji klinik yang dilakukan dengan memenuhi suatu standar yang disebut *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice* (ICH-GCP). GCP atau Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) adalah suatu standar kualitas etik dan ilmiah internasional untuk mendisain, melaksanakan, mencatat, dan melaporkan uji klinik yang melibatkan partisipasi subjek manusia. Negara-negara yang tidak mengikuti standar ini akan tersisih dalam kegiatan uji klinik dan pengembangan obat baru dan juga tidak dapat mengekspor hasil produksi obatnya ke negara lain.

Bersamaan dengan itu, tuntutan dunia internasional untuk melindungi hak asasi manusia dan upaya menjaga keselamatan manusia yang menjadi subjek uji klinik terasa semakin mendesak. Untuk itu, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) bersama dengan beberapa kalangan pelaku uji klinik mempertimbangkan perlunya kejelasan mengenai cara dan prosedur untuk melakukan CUKB di Indonesia yang dituangkan dalam bentuk suatu buku pedoman. Pedoman CUKB Indonesia ini sepenuhnya mengadopsi standar yang ditetapkan dalam ICH-GCP yang dilengkapi dengan ketentuan mengenai beberapa hal yang belum diatur dalam ICH-GCP.

Ketentuan ini disusun bersama dengan memperhatikan pendapat berbagai pihak yang terlibat dalam uji klinik, yaitu peneliti, sponsor, komisi etik, laboratorium, dan akademia. Dengan demikian diharapkan semua pelaku uji klinik dapat mengetahui cara melakukan uji klinik sesuai

dengan standar yang baik dalam rangka memotivasi dan mengembangkan kegiatan uji klinik di Indonesia.

Ketentuan umum mengenai uji klinik di Indonesia:

1. Pedoman CUKB diberlakukan untuk pelaksanaan uji klinik semua produk uji, meliputi obat, obat tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, kosmetika, dan pangan olahan.
2. Uji klinik yang dilaksanakan harus mampu memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan melindungi kepentingan masyarakat.
3. Uji klinik yang dilaksanakan harus memperhatikan dan memenuhi 3 prinsip etik dasar, yaitu *respect to the person*, *beneficence* dan *justice*.
4. Institusi yang banyak melakukan uji klinik perlu mempunyai Komisi Etik yang bertugas melakukan kaji ilmiah dan kaji etik suatu dokumen uji klinik.
5. Peneliti uji klinik dari institusi yang belum/tidak mempunyai Komisi Etik sendiri dapat meminta layanan kaji ilmiah dan kaji etik dari Komisi Etik terdekat.
6. Komisi Etik yang dimaksud pada nomor 5 harus memenuhi persyaratan seperti yang diuraikan dalam pedoman CUKB.
7. Komisi Etik akan menghentikan uji klinik yang telah berjalan tanpa persetujuan Komisi Etik.
8. Komisi Etik atau institusinya dibenarkan menarik sejumlah biaya yang wajar dari peneliti atau sponsor sebagai imbalan pelayanan kaji etik yang diberikan.
9. Protokol uji klinik termasuk *Post Marketing Surveillance* (PMS), harus dikaji dan disetujui terlebih dahulu oleh suatu Komisi Etik. Surat Permohonan kaji etik yang diajukan oleh peneliti dilengkapi dengan semua dokumen yang diperlukan untuk itu.
10. Untuk meningkatkan efisiensi dalam pelaksanaan uji klinik multisentra, penilaian etik sebaiknya satu kali yaitu di institusi tempat peneliti utama bekerja. Penilaian etik di sentra lainnya dilakukan bila dirasakan perlu oleh sentra tersebut. Komisi Etik yang memberikan persetujuan harus mengetahui semua sentra penelitian yang terlibat dan memantau, bila perlu mengaudit pelaksanaan uji klinik multisentra tersebut.
11. Peneliti Utama bertanggung jawab terhadap kegiatan penelitian yang

dilaksanakan di sentra pelaksanaan uji klinik dan sebagai pemimpin tim uji klinik.

12. Tim Peneliti, Monitor (*Clinical Research Associate/CRA*), dan Koordinator Uji Klinik (*Clinical Research Coordinator/CRC*) harus mematuhi prinsip CUKB dan memahami protokol agar dapat melaksanakan tugasnya masing-masing dengan baik.
13. Peneliti melaporkan semua Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius/ KTDS (*Serious Adverse Events*) dari uji klinik di Indonesia kepada Sponsor dalam waktu 24 (dua puluh empat) jam sejak pertama kali kejadian diketahui dan ke Komisi Etik dalam waktu 3 (tiga) hari kalender sejak pertama kali kejadian diketahui.
14. Sponsor wajib melaporkan KTDS dari Uji Klinik di Indonesia kepada BPOM. Pelaporan KTDS berlaku untuk uji klinik fase I, vaksin, Produk Uji dalam penanganan kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat, atau berdasarkan evaluasi memiliki risiko tinggi. Pelaporan KTDS tersebut dilakukan paling lambat 24 (dua puluh empat) jam terhitung sejak pertama kali diketahui KTDS berupa kematian dan 3 (tiga) hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk KTDS lainnya. Pelaporan susulan dilakukan sampai rangkaian kejadian berakhir.
15. Sponsor melaporkan efek samping produk uji yang serius dari uji klinik di Indonesia kepada BPOM dalam waktu 7 (tujuh) hari kalender untuk laporan awal terhitung sejak pertama kali diketahui kejadian yang mengancam jiwa dan/atau kematian serta disusul dengan laporan selengkap mungkin dalam waktu 8 (delapan) hari kalender selanjutnya; dan 15 (lima belas) hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk efek samping serius lainnya.
16. Sponsor harus melaporkan efek samping produk uji yang serius dan tidak diduga (*Unexpected Serious Adverse Drug Reaction*) dari uji klinik di negara lain yang melibatkan sentra di Indonesia kepada BPOM setelah Sponsor menerima informasi efek samping produk uji yang serius dan tidak diduga tersebut. Bila efek samping tersebut masih berlanjut, pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai dengan rangkaian kejadian berakhir. Pelaporan tersebut dapat menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.
17. Semua subjek uji klinik harus diberi kompensasi oleh sponsor yang

dapat berupa asuransi bila terjadi cedera terkait uji klinik. Pernyataan pemberian kompensasi atau asuransi ini harus tercantum dalam informasi yang diberikan kepada calon subjek.

18. Uji klinik untuk kepentingan pendidikan dengan sponsor maupun tanpa sponsor harus mengikuti Pedoman CUKB dan pengawasannya dilakukan oleh supervisor/pembimbing penelitian tersebut.
19. Uji klinik untuk kepentingan pendidikan menggunakan produk uji yang belum memiliki izin edar atau telah memiliki izin edar di Indonesia dengan perubahan pada indikasi, kombinasi, dan/atau posologi harus mengikuti ketentuan sebagaimana uji klinik prapemasaran.
20. Uji klinik harus dimonitor secara berkala oleh sponsor/perwakilan sponsor/organisasi riset kontrak yang berkedudukan di Indonesia. Dalam hal peneliti bertindak sebagai sponsor (Sponsor-Peneliti), monitoring penelitian dapat dilakukan oleh institusi tempat Peneliti Utama bekerja, namun di luar tim peneliti. Tim pemantau penelitian harus melakukan pemantauan berdasarkan Pedoman CUKB di Indonesia.
21. Peneliti utama dapat bukan dokter atau dokter gigi, namun harus berlatar belakang di bidang kesehatan. Peneliti utama memiliki kualifikasi untuk dapat memberikan supervisi kepada tim peneliti pada pelaksanaan uji klinik, serta anggota tim yang mampu menjalankan fungsinya dalam uji klinik sesuai dengan keahlian medisnya (misalnya dokter atau dokter gigi).
22. Peneliti dan pihak sponsor uji klinik harus memahami dokumen yang diperlukan dalam uji klinik.
23. Untuk penelitian multinasional yang mengikutsertakan institusi penelitian di Indonesia, peneliti utama di Indonesia harus orang Indonesia yang berasal dari institusi penelitian tersebut. Kebijakan mengenai publikasi harus lebih dulu disetujui bersama antara sponsor dan peneliti, dan dicantumkan dalam surat perjanjian yang ditandatangani kedua belah pihak sebelum uji klinik dimulai. Kebijakan mengenai authorship juga harus disetujui lebih dulu antar para peneliti.
24. Perjanjian kerja sama dan pembagian pelaksanaan rangkaian kegiatan uji klinik yang jelas harus telah dibuat pada uji klinik yang dilakukan di sentra uji klinik yang memiliki sentra satelit. Peneliti Utama di sentra

uji klinik bertanggung jawab terhadap pelaksanaan Uji Klinik di sentra satelit.

B. CARA UJI KLINIK YANG BAIK

CUKB adalah suatu standar kualitas etik dan ilmiah internasional untuk mendesain, melaksanakan, mencatat, dan melaporkan uji klinik yang melibatkan partisipasi subjek manusia. Mematuhi standar ini akan memberi kepastian kepada publik bahwa hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek uji klinik dilindungi sesuai dengan prinsip yang berasal dari Deklarasi Helsinki, serta bahwa data uji klinik tersebut dapat dipercaya.

Pedoman ini disusun dengan mempertimbangkan pedoman CUKB yang saat ini berlaku di Uni Eropa, Jepang, dan Amerika Serikat, maupun di Australia, Kanada, negara-negara Nordik, dan *World Health Organization* (WHO).

Pedoman ini harus diikuti jika menghasilkan data uji klinik yang ditujukan untuk diserahkan kepada otoritas regulatori.

Prinsip yang ditetapkan dalam pedoman ini dapat juga digunakan untuk penelitian klinik lain yang mungkin mempunyai dampak terhadap keamanan dan kesejahteraan subjek manusia.

1. DAFTAR ISTILAH

1.1. Akses Langsung/ *Direct Access*

Izin untuk memeriksa, menganalisis, memastikan, dan mereproduksi rekaman dan laporan yang penting untuk evaluasi suatu uji klinik. Semua pihak (misalnya, otoritas regulatori dalam dan luar negeri, monitor dan auditor pihak sponsor) yang mempunyai akses langsung harus mengambil semua langkah pencegahan dalam batas-batas persyaratan regulatori yang berlaku untuk menjaga kerahasiaan identitas subjek dan informasi milik sponsor.

1.2. Amandemen (terhadap Protokol)/ *Amendment (to the Protocol)*

Lihat 1.3 Amandemen Protokol.

1.3. Amandemen Protokol/ *Protocol Amendment*

Suatu uraian tertulis tentang perubahan atau penjelasan resmi suatu protokol.

1.4. Audit/ *Audit*

Suatu pemeriksaan sistematis dan independen terhadap kegiatan dan dokumen terkait uji klinik untuk menentukan apakah kegiatan tersebut dilaksanakan, dan apakah data dicatat, dianalisis dan dilaporkan dengan akurat sesuai dengan protokol, Prosedur Kerja Baku (PKB) dari sponsor, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.5. Brosur Peneliti/*Investigator's Brochur*

Suatu kumpulan data klinik dan nonklinik mengenai suatu produk yang diteliti yang relevan dengan penelitiannya pada subjek manusia.

1.6. Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB)/*Good Clinical Practice (GCP)*

Suatu standar untuk disain, pelaksanaan, pencapaian, pemantauan, pengauditan, perekaman, analisis dan pelaporan uji klinik yang memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan dapat dipercaya dan akurat, serta bahwa hak, integritas, dan kerahasiaan subjek uji klinik dilindungi.

1.7. Data Sumber/*Source Data*

Seluruh informasi dalam rekaman asli dan salinan yang disahkan dari rekaman asli dari penemuan klinik, observasi, atau aktivitas lain dalam suatu uji klinik yang diperlukan untuk rekonstruksi dan evaluasi uji klinik tersebut.

Data sumber terkandung dalam dokumen sumber (rekaman asli atau salinan yang disahkan).

1.8. Dokumentasi/*Documentation*

Semua rekaman dalam bentuk apapun (termasuk, tetapi tidak terbatas pada rekaman tertulis, elektronik, magnetik dan optik, dan *scan*, sinar-X, dan elektrokardiogram) yang menggambarkan atau merekam metode, pelaksanaan dan/atau hasil suatu uji klinik, faktor yang mempengaruhi suatu uji klinik, dan langkah yang diambil.

1.9. Dokumen Esensial/*Essential Documents*

Dokumen yang secara tersendiri maupun keseluruhan dapat digunakan untuk menilai pelaksanaan suatu uji klinik dan mutu data yang dihasilkan (lihat 8. Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik).

1.10. Dokumen Sumber/*Source Documents*

Dokumen, data dan rekaman asli, misalnya rekam rumah sakit, bagan klinik dan ruang kerja, catatan laboratorium, memorandum, buku harian subjek, atau *checklist* evaluasi, rekaman penyerahan obat dari apotik, data rekaman dari peralatan otomatis, salinan atau transkrip yang disahkan setelah dipastikan sebagai salinan yang akurat, *microfiche*, negatif foto, mikrofilm atau media magnetik, sinar X, file subjek, dan rekaman yang disimpan di apotik, di laboratorium, dan di departemen teknik-medik yang terlibat dalam uji klinik tersebut.

1.11. Efek Samping Obat (ESO)/Adverse Drug Reaction (ADR)

Pada pengalaman klinik sebelum persetujuan izin edar suatu obat baru atau penggunaan baru obat tersebut, khususnya ketika dosis terapi masih belum pasti. Semua respons yang merugikan dan tidak diinginkan terhadap suatu obat, dengan dosis berapapun, harus dianggap sebagai ESO. Istilah respons terhadap suatu obat berarti bahwa hubungan sebab-akibat antara suatu obat dengan suatu kejadian yang tidak diinginkan sedikitnya merupakan suatu kemungkinan, yakni hubungannya tidak dapat disingkirkan.

Untuk obat yang telah dipasarkan, ESO adalah respons terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik (lihat Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat).

1.12. Efek Samping Obat yang Tidak Terduga/Unexpected Adverse Drug Reaction

ESO yang sifat atau keparahannya tidak sesuai dengan yang tercantum dalam informasi produk (misalnya Brosur Peneliti untuk suatu produk penelitian yang belum mendapat izin edar atau brosur (*package insert*)/ringkasan karakteristik produk untuk produk yang telah mendapat izin edar) (lihat Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat).

1.13. Formulir Laporan Kasus (FLK)/Case Report Form (CRF)

Dokumen dalam bentuk cetakan, optik, atau elektronik yang dirancang untuk merekam semua informasi yang dibutuhkan protokol untuk dilaporkan kepada sponsor mengenai setiap subjek uji klinik.

1.14. Inspeksi/ *Inspection*

Aktivitas oleh otoritas regulatori yang melaksanakan suatu pemeriksaan resmi terhadap dokumen, fasilitas, rekaman, dan sumber lain yang dianggap oleh otoritas regulatori ada hubungannya dengan uji klinik dan yang terdapat di sentra uji klinik, pada sponsor dan/atau di tempat ORK, atau di tempat lain yang dianggap cocok oleh otoritas regulatori tersebut.

1.15. Institusi (medik)/ *Institution (medical)*

Setiap badan atau perwakilan umum atau swasta atau fasilitas medis atau dental dimana uji klinik dilaksanakan.

1.16. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)/ *Adverse Event (AE)*

Kejadian medik apapun yang tidak diinginkan yang terjadi pada seorang pasien atau subjek uji klinik yang mendapat suatu produk farmaseutik tanpa perlu adanya hubungan sebab-akibat dengan pengobatan ini. Karena itu KTD dapat berupa tanda (termasuk hasil laboratorium yang abnormal), gejala, atau penyakit yang tidak diinginkan dan tidak menguntungkan yang secara temporal dihubungkan dengan penggunaan suatu obat (yang diteliti), terlepas dari ada atau tidak adanya hubungan dengan obat yang diteliti tersebut (lihat Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat).

1.17. Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (KTDS) atau Efek Samping Obat yang Serius (ESO Serius)/ *Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)*

Setiap kejadian medik tidak diinginkan, yang pada dosis berapapun:

- a. mengakibatkan kematian;
- b. mengancam jiwa;
- c. memerlukan perawatan di rumah sakit atau perpanjangan perawatan di rumah sakit;

- d. mengakibatkan cacat/ketidakmampuan yang menetap atau bermakna; atau
- e. mengakibatkan cacat bawaan/cacat lahir.

Lihat Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat.

1.18. Kepatuhan (dalam uji klinik)/ *Compliance (in relation to trials)*

Kepatuhan terhadap semua persyaratan yang berkaitan dengan uji klinik, persyaratan CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.19. Kerahasiaan/ *Confidentiality*

Pencegahan terjadinya pengungkapan informasi milik sponsor atau identitas subjek selain kepada orang yang berhak.

1.20. Kesejahteraan (subjek uji klinik)/ *Well-being (of the trial subjects)*

Keutuhan jasmani dan rohani subjek yang ikut serta dalam uji klinik.

1.21. Ketersamaran/ *Blinding/Masking*

Suatu prosedur agar satu atau lebih pelaku uji klinik tidak mengetahui pengobatan mana yang diberikan kepada setiap subjek. Tersamar-tunggal biasanya berarti subjek yang tidak tahu, dan tersamar-ganda biasanya berarti subjek, peneliti, monitor, dan terkadang, pengolah data tidak mengetahui pengobatan yang diterima setiap subjek.

1.22. Komisi Etik (KE)/ *Independent Ethics Committee (IEC)*

Suatu badan independen (suatu dewan pengkaji atau suatu komisi, institusional, regional, nasional, atau supranasional), yang terdiri dari profesional medik dan anggota non-medik, yang bertanggung jawab untuk menjamin perlindungan hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek manusia yang terlibat dalam suatu uji klinik dan untuk memberi kepastian publik mengenai perlindungan itu, antara lain dengan mengkaji dan menyetujui/memberikan dukungan terhadap protocol uji klinik, kelayakan para peneliti, fasilitas, dan cara serta bahan yang digunakan untuk memperoleh dan mendokumentasi PSP dari subjek uji klinik tersebut.

Status hukum, komposisi, fungsi, cara kerja, dan persyaratan regulatori mengenai Komisi Etik mungkin berbeda antar berbagai negara, tetapi Komisi Etik harus dimungkinkan bekerja sesuai dengan CUKB seperti tercantum dalam pedoman ini.

1.23. Komisi Independen Monitoring Data (KIMD) (Badan Monitoring Data dan Keamanan, Komisi Monitoring, Komisi Monitoring Data)/*Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)*

Suatu komisi monitoring data independen yang dapat dibentuk oleh sponsor untuk menilai pada interval tertentu kemajuan suatu uji klinik, data keamanan, dan *endpoint* efikasi yang kritis, dan memberi rekomendasi kepada sponsor apakah suatu uji klinik diteruskan, dimodifikasi atau dihentikan.

1.24. Komisi Koordinasi/*Coordinating Committee*

Suatu komisi yang dibentuk oleh sponsor untuk mengkoordinasi pelaksanaan suatu uji klinik multisentra.

1.25. Kontrak/*Contract*

Suatu persetujuan tertulis, diberi tanggal dan ditandatangani, antara dua atau lebih pihak yang terlibat, mengenai pendelegasian dan pembagian tugas dan kewajiban, dan, jika dikehendaki, mengenai keuangan. Protokol dapat digunakan sebagai dasar suatu kontrak.

1.26. Kode Identifikasi Subjek/*Subject Identification Code*

Suatu pengenal unik yang diberikan oleh peneliti kepada setiap subjek uji klinik untuk melindungi identitas subjek dan digunakan sebagai pengganti nama subjek sewaktu peneliti melaporkan kejadian tidak diinginkan dan/atau data uji klinik lainnya.

1.27. Laporan Audit/*Audit Report*

Suatu evaluasi tertulis oleh auditor dari sponsor tentang hasil audit.

1.28. Laporan Interim Uji Klinik/*Interim Clinical Trial/Study Report*

Suatu laporan tentang hasil sementara dan evaluasinya berdasarkan analisis yang dilakukan selama uji klinik tersebut masih berlangsung.

1.29. Laporan Monitoring/*Monitoring Report*

Suatu laporan tertulis dari monitor kepada sponsor setelah setiap kunjungan ke tempat uji klinik dan/atau komunikasi lainnya terkait uji klinik sesuai dengan PKB sponsor.

1.30. Laporan Uji Klinik/*Clinical Trial/ Study Report*

Uraian tertulis tentang suatu uji klinik dari suatu bahan terapeutik, profilaktik, atau diagnostik yang dilakukan pada subjek manusia, yang menggabungkan seluruh uraian, penyajian dan analisis klinik dan statistik dalam satu laporan (lihat Pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Uji Klinik).

1.31. Monitoring/*Monitoring*

Aktivitas memantau kemajuan suatu uji klinik, dan menjamin bahwa uji klinik tersebut dilaksanakan, direkam dan dilaporkan sesuai dengan protokol, PKB, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.32. *Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)/* Pendapat (dari Komisi Etik)

Penilaian dan/atau saran yang diberikan oleh KE.

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

Seseorang atau suatu organisasi (komersial, akademik atau lainnya) yang dikontrak oleh sponsor untuk melaksanakan satu atau lebih tugas dan fungsi terkait uji klinik dari sponsor.

1.34. Otoritas Regulatori/*Regulatory Authorities*

Badan yang berwenang untuk mengatur. Dalam pedoman CUKB, istilah Otoritas Regulatori termasuk otoritas yang menilai data klinik yang diserahkan dan yang melakukan inspeksi (lihat 1.14). Badan ini kadangkala disebut juga otoritas yang kompeten.

1.35. Pemastian Mutu/*Quality Assurance (QA)*

Semua tindakan terencana dan sistematis yang disusun guna memastikan bahwa uji klinik tersebut dilakukan dan datanya dihasilkan, didokumentasi (direkam), dan dilaporkan sesuai dengan CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.36. Peneliti/*Investigator*

Seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu sentra uji klinik. Jika suatu uji klinik dilaksanakan oleh suatu tim di suatu sentra uji klinik, peneliti adalah pemimpin yang

bertanggung jawab dari tim tersebut dan disebut Peneliti Utama. Lihat juga Peneliti Pendamping.

1.37. Peneliti/Institusi/Investigator/Institution

Suatu pernyataan yang berarti "peneliti dan/atau institusi yang bersangkutan, jika diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku".

1.38. Peneliti Koordinator/Coordinating Investigator

Seorang peneliti yang bertanggung jawab untuk mengkoordinasi para peneliti lain di berbagai sentra yang ikut serta dalam suatu uji klinik multisentra.

1.39. Peneliti Pendamping/Sub investigator

Anggota tim uji klinik yang ditunjuk dan disupervisi oleh peneliti di suatu sentra uji klinik untuk melakukan prosedur terkait uji klinik yang sangat penting dan/atau untuk mengambil keputusan terkait uji klinik yang penting (misalnya rekan, residen, peneliti lainnya). Lihat juga 1.36 Peneliti.

1.40. Penelusuran Audit/Audit Trail

Dokumentasi yang memungkinkan rekonstruksi urutan dari semua kejadian.

1.41. Pengawasan Mutu/Quality Control (QC)

Teknik dan kegiatan operasional yang dilakukan dalam sistem pemastian mutu untuk memastikan bahwa persyaratan untuk mutu dari kegiatan yang terkait uji klinik telah dipenuhi.

1.42. Persetujuan (dari Komisi Etik)/Approval (in relation to Independent Ethics Committee)

Keputusan KE bahwa uji klinik telah dikaji dan dapat dilaksanakan di tempat institusi tersebut dalam batas-batas yang telah ditetapkan oleh KE, institusi, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.43. Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)/Informed Consent

Suatu proses dengan mana seorang subjek secara sukarela menegaskan kesediaannya untuk berpartisipasi dalam suatu uji klinik setelah mendapat penjelasan mengenai seluruh aspek uji klinik yang relevan dengan keputusan subjek untuk berpartisipasi. PSP didokumentasi secara tertulis, ditandatangani, dan diberi tanggal.

1.44. Persyaratan Regulatori yang Berlaku/*Applicable Regulatory Requirement(s)*

Semua hukum dan peraturan yang mengatur pelaksanaan uji klinik dari produk yang diteliti.

1.45. Produk Pembanding/*Comparator (Product)*

Suatu produk yang diteliti atau yang sudah dipasarkan (yakni kontrol aktif), atau plasebo, yang digunakan sebagai pembanding dalam suatu uji klinik.

1.46. Produk yang Diteliti/*Investigational Product*

Suatu bentuk farmasetik dari suatu bahan aktif atau plasebo yang sedang diteliti atau digunakan sebagai pembanding dalam suatu uji klinik, termasuk suatu produk yang sudah dipasarkan jika digunakan atau diproduksi (diformulasi atau dikemas) dengan cara yang berbeda dari bentuk yang telah disetujui, atau jika digunakan untuk suatu indikasi yang belum disetujui, atau jika digunakan untuk mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai suatu penggunaan yang telah disetujui.

1.47. Prosedur Kerja Baku (PKB)/*Standard Operating Procedures (SOPs)*

Instruksi tertulis yang rinci untuk mencapai keseragaman dalam melakukan suatu fungsi tertentu.

1.48. Protokol/*Protocol*

Suatu dokumen yang menguraikan tujuan, desain, metodologi, pertimbangan statistik, dan organisasi suatu uji klinik. Protokol biasanya juga memberikan latar belakang dan alasan mengapa uji klinik ini dilakukan, tetapi hal-hal ini dapat diberikan dalam dokumen lain yang dirujuk oleh protokol. Dalam pedoman CUKB, istilah protokol berarti protokol dan amandemen protokol.

1.49. Randomisasi/*Randomization*

Proses alokasi subjek uji klinik pada kelompok obat yang diteliti atau kelompok pembanding dengan memberikan peluang yang sama dalam menentukan alokasi tersebut untuk mengurangi bias.

1.50. Rekam Medik Asli/*Original Medical Record*

Lihat 1.10 Dokumen Sumber.

1.51. Rencana Monitoring/*Monitoring Plan*

Dokumen yang berisi tentang strategi, metode, rincian tanggung jawab, dan persyaratan untuk melakukan monitoring uji klinik.

1.52. Saksi yang Tidak Memihak/*Impartial Witness*

Seseorang yang:

- a. independen/tidak terlibat dalam uji klinik yang bersangkutan;
- b. tidak dapat dipengaruhi secara tidak wajar oleh orang yang terlibat dalam uji klinik tersebut;
- c. hadir pada proses pemberian persetujuan jika subjek atau wakil sah subjek tidak dapat membaca; dan
- d. membacakan formulir PSP dan informasi tertulis lainnya yang diberikan kepada subjek.

1.53. Salinan Resmi/*Certified Copy*

Salinan (terlepas dari jenis media yang digunakan) dari catatan asli yang telah diverifikasi (yaitu dengan tanda tangan dan tanggal atau berdasarkan proses validasi) untuk mendapatkan informasi yang sama dengan dokumen asli.

1.54. Sentra Satelit/*Satellite Site*

Sentra satelit merupakan fasilitas kesehatan di luar institusi sentra uji klinik yang terpisah secara geografis yang melakukan kegiatan uji klinik dan mendukung kemudahan akses dan rekrutmen subjek uji klinik. Kegiatan yang didelegasikan Sentra Uji Klinik kepada Sentra Satelit harus jelas dan spesifik serta disetujui dan didokumentasikan di *delegation log* atau dokumen lainnya. Pada setiap uji klinik, baik yang dilakukan pada Sentra Satelit maupun Sentra Uji Klinik, memiliki persyaratan infrastruktur dan pelatihan yang sama.

Sentra Satelit harus memiliki fasilitas sesuai Kriteria sebagaimana tercantum dalam Lampiran IV dan tim Peneliti yang kompeten untuk pelaksanaan Uji Klinik.

1.55. Sertifikat Audit/*Audit Certificate*

Suatu pernyataan konfirmasi oleh auditor bahwa suatu audit telah dilakukan.

1.56. Studi non klinik/*Nonclinical Study*

Studi biomedik yang tidak dilakukan pada subjek manusia.

1.57. Sponsor/*Sponsor*

Seseorang, perusahaan, institusi, atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai suatu uji klinik.

1.58. Sponsor-Peneliti/ *Sponsor Investigator*

Seorang individu yang memprakarsai sekaligus melaksanakan suatu uji klinik, sendiri atau dengan orang lain, dan langsung di bawah petunjuknya mengatur pemberian, penyerahan, atau penggunaan produk yang diteliti kepada/oleh seorang subjek. Istilah ini tidak mencakup orang lain selain seorang individu (misalnya tidak mencakup suatu badan hukum atau suatu perwakilan). Kewajiban seorang sponsor-peneliti ialah sebagai sponsor maupun sebagai peneliti.

1.59. Subjek/Subjek Uji Klinik/ *Subject/Trial Subject*

Seorang individu yang ikut serta dalam suatu uji klinik sebagai penerima produk yang diteliti atau sebagai kontrol.

1.60. Subjek Rentan/ *Vulnerable Subjects*

Individu yang kerelaannya untuk ikut serta dalam suatu uji klinik mungkin dipengaruhi oleh harapan, yang bisa benar atau tidak benar, akan keuntungan/manfaat akibat keikutsertaannya, atau adanya suatu respon pembalasan dari orang yang hirarkinya lebih tinggi jika menolak untuk berpartisipasi. Sebagai contoh anggota kelompok dengan struktur hirarki adalah mahasiswa kedokteran, farmasi, kedokteran gigi dan ilmu keperawatan, karyawan rumah sakit dan laboratorium, pegawai industri farmasi, anggota angkatan bersenjata, dan orang tahanan/tawanan.

Subjek rentan lainnya adalah pasien dengan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, penghuni panti jompo, pengangguran atau orang miskin, pasien dalam keadaan darurat, kelompok minoritas etnik, tuna wisma, pengembara, pengungsi, anak, dan mereka yang tidak sanggup memberikan persetujuan.

1.61. Sentra Uji Klinik/ *Trial Site*

Lokasi tempat uji klinik dilakukan.

1.62. Uji/Studi Klinik/ *Clinical Trial/ Study*

Setiap penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia yang menerima suatu produk untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau untuk farmakodinamik lainnya,

dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi untuk memastikan keamanan dan/atau efikasi produk yang diteliti. Istilah uji klinik mempunyai arti sama dengan studi klinik.

1.63. Uji Klinik Fase I

Tahap pertama uji klinik yang umumnya melibatkan subjek manusia sehat untuk mendapatkan data awal terkait keamanan, farmakokinetik, dan farmakodinamik suatu produk uji, jika memungkinkan.

1.64. Uji Klinik Fase II

Tahap uji klinik setelah fase I menggunakan desain studi berpembandingan (misalnya berpembandingan plasebo) untuk mengetahui efek terapeutik dan aspek keamanan jangka pendek produk uji pada subjek manusia dengan jumlah terbatas yang menderita penyakit atau kondisi sesuai indikasi yang diajukan. Uji klinik fase II juga bertujuan untuk menentukan rentang atau rejimen dosis dan mengonfirmasi hubungan dosis-respon sebagai dasar untuk merancang desain studi yang lebih ekstensif, jika memungkinkan.

1.65. Uji Klinik Fase III

Tahap uji klinik setelah fase II yang melibatkan pasien dengan jumlah yang lebih banyak dan umumnya lebih bervariasi. Uji klinik ini bertujuan adalah menentukan keamanan dan efikasi jangka pendek serta jangka panjang zat aktif, dan mengetahui efek terapeutik secara umum maupun relatif. Pola dan profil ESO yang sering terjadi harus diteliti dan karakteristik unik produk uji harus dieksplorasi (misalnya interaksi obat yang berhubungan secara klinis dan faktor yang menyebabkan perbedaan dalam efek terapeutik, seperti usia). Uji klinik tahap ini sebaiknya menggunakan desain acak tersamar ganda, namun desain lain dapat digunakan, seperti studi keamanan jangka panjang. Pelaksanaan uji klinik fase ini harus dilakukan dengan kondisi semirip mungkin dengan kondisi penggunaan produk uji yang sebenarnya.

1.66. Uji Klinik Fase IV

Tahap uji klinik yang dilakukan setelah produk uji mendapatkan izin edar dan dipasarkan. Uji klinik fase IV dilakukan berdasarkan karakteristik produk uji, biasanya dalam bentuk pengawasan pascapemasaran atau penilaian terhadap efektivitas terapeutik atau strategi pengobatan. Meskipun metode yang digunakan dapat berbeda, uji ini harus sesuai dengan standar ilmiah dan etika yang digunakan pada uji prapemasaran. Setelah obat beredar, uji klinik yang dilakukan untuk mengetahui efikasi dan keamanan terkait indikasi baru, metode administrasi atau kombinasi baru, dan sebagainya dianggap sebagai uji klinik untuk produk baru.

1.67. Uji Klinik Multisentra/*Multicentre Trial*

Suatu uji klinik yang dilaksanakan menurut satu protokol di lebih dari satu sentra, dan karena itu, dilakukan oleh lebih dari satu peneliti.

1.68. Validasi Sistem Terkomputerisasi/*Validation of Computerized Systems*

Sistem yang menggunakan komputerisasi harus dapat secara konsisten memberikan hasil yang dapat dipercaya mulai dari desain hingga transisi ke sistem baru. Proses validasi dilakukan dengan mempertimbangkan tujuan penggunaan sistem dan pengaruh sistem pada perlindungan subjek dan reliabilitas hasil uji klinik.

1.69. Wakil yang Dapat Diterima secara Hukum (Wakil yang Sah)/*Legally Acceptable Representative*

Seseorang atau suatu badan hukum atau badan lain yang diberi kuasa di bawah hukum yang berlaku untuk memberikan persetujuan, atas nama seorang calon subjek, untuk berpartisipasi dalam uji klinik.

2. PRINSIP ICH

- 2.1. Uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan prinsip etik yang berasal dari Deklarasi Helsinki, serta konsisten dengan CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 2.2. Sebelum suatu uji klinik diprakarsai, semua risiko dan ketidaknyamanan yang dapat diduga sebelumnya harus ditimbang

terhadap manfaat yang diharapkan bagi masing-masing subjek uji klinik dan masyarakat. Suatu uji klinik harus dimulai dan dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada risikonya.

- 2.3. Hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek uji klinik merupakan pertimbangan yang paling penting dan harus di atas kepentingan ilmu pengetahuan dan masyarakat.
- 2.4. Informasi nonklinik dan klinik yang ada mengenai suatu produk yang diteliti harus memadai untuk menunjang uji klinik yang diusulkan.
- 2.5. Uji klinik harus berlandaskan ilmiah yang kuat dan diuraikan dalam protokol dengan rinci dan jelas.
- 2.6. Suatu uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan protokol yang sebelumnya telah mendapat persetujuan/dukungan dari KE.
- 2.7. Pelayanan medik yang diberikan kepada subjek dan keputusan medik yang dibuat atas nama subjek, harus selalu menjadi tanggung jawab seorang dokter yang berkualifikasi atau, jika sesuai, seorang dokter gigi yang berkualifikasi.
- 2.8. Setiap individu yang terlibat dalam pelaksanaan suatu uji klinik harus memenuhi syarat pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk melaksanakan tugasnya masing-masing.
- 2.9. PSP yang diberikan secara sukarela harus diperoleh dari setiap subjek sebelum ikut serta dalam uji klinik.
- 2.10. Semua informasi uji klinik harus dicatat, ditangani, dan disimpan dengan cara yang memungkinkan untuk dilaporkan, diinterpretasi, dan diverifikasi secara akurat. Prinsip ini berlaku untuk segala bentuk penyimpanan yang tercantum dalam pedoman ini, terlepas dari jenis media yang digunakan.
- 2.11. Kerahasiaan rekaman yang dapat mengidentifikasi subjek harus dilindungi demi menghargai hak pribadi dan peraturan kerahasiaan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 2.12. Produk yang diteliti harus dibuat, ditangani, dan disimpan sesuai dengan penerapan cara pembuatan/produksi yang baik yang berlaku dan digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.

2.13. Sistem dengan prosedur yang menjamin mutu dari setiap aspek uji klinik harus diberlakukan. Jaminan mutu aspek uji klinik untuk memastikan perlindungan subjek dan reliabilitas hasil uji klinik.

3. KOMISI ETIK (KE)

3.1. Tanggung jawab

3.1.1. KE harus melindungi hak, keamanan, dan kesejahteraan semua subjek uji klinik. Perhatian khusus harus diberikan pada uji klinik yang mengikutsertakan subjek rentan.

3.1.2. KE harus memperoleh dokumen uji klinik yang mencakup protokol/amandemen protokol uji klinik, formulir PSP tertulis dan pembaruannya yang diajukan peneliti untuk digunakan dalam uji klinik, prosedur untuk merekrut subjek (misalnya iklan), informasi tertulis yang akan diberikan kepada subjek, Brosur Peneliti, informasi keamanan yang ada, informasi mengenai pembayaran dan kompensasi yang tersedia bagi subjek, riwayat hidup terbaru dari peneliti dan/atau dokumentasi lainnya yang membuktikan kualifikasi dan dokumen lain yang mungkin diperlukan KE untuk memenuhi tanggung jawabnya.

KE harus mengkaji suatu uji klinik yang diusulkan dalam jangka waktu yang pantas dan mendokumentasi pandangannya secara tertulis, mengidentifikasi dengan jelas uji klinik yang dimaksud, dokumen yang dikaji dan tanggal untuk hal berikut:

- a. persetujuan/dukungan;
- b. modifikasi yang diperlukan sebelum persetujuan/dukungan;
- c. tidak menyetujui/penolakan; dan
- d. penghentian/penundaan persetujuan/dukungan yang telah diberikan sebelumnya.

3.1.3. KE harus mempertimbangkan kualifikasi peneliti untuk uji klinik yang diusulkan berdasarkan dokumen berupa riwayat hidup terbaru dan/atau dokumen yang relevan lainnya yang diminta oleh KE.

- 3.1.4. KE harus melakukan pengkajian berkelanjutan untuk setiap uji klinik yang sedang berjalan pada interval yang sesuai dengan tingkat risikonya terhadap subjek manusia, sedikitnya sekali setahun.
- 3.1.5. KE dapat meminta informasi tambahan selain dari yang dituliskan dalam 4.8.10 untuk diberikan kepada subjek jika, dalam pertimbangan KE, informasi tambahan itu akan menambah secara berarti pada perlindungan hak, keamanan dan/atau kesejahteraan subjek.
- 3.1.6. Bila suatu uji klinik nonterapeutik akan dilaksanakan dengan persetujuan wakil sah (lihat 4.8.12, 4.8.14), KE harus menentukan bahwa protokol dan/atau dokumen lain yang diusulkan itu memuat dengan memadai unsur etik yang relevan dan memenuhi persyaratan regulatori yang berlaku untuk uji klinik tersebut.
- 3.1.7. Jika protokol menunjukkan bahwa persetujuan sebelumnya dari subjek uji klinik atau wakil sah subjek tidak mungkin diperoleh (lihat 4.8.15), KE harus menentukan bahwa protokol dan/atau dokumen lain yang diusulkan itu memuat secara memadai unsur etik yang relevan dan memenuhi persyaratan regulatori yang berlaku untuk uji klinik tersebut (yaitu dalam keadaan darurat).
- 3.1.8. KE harus mengkaji baik jumlah maupun cara pembayaran kepada subjek untuk menjamin tidak ada masalah paksaan atau pengaruh yang tidak semestinya terhadap subjek uji klinik. Pembayaran kepada subjek diberikan secara rata selama penelitian (prorata) dan tidak dibayarkan secara keseluruhan setelah subjek selesai berpartisipasi pada uji klinik tersebut.
- 3.1.9. KE harus memastikan bahwa informasi mengenai pembayaran kepada subjek, termasuk cara, jumlah, dan jadwal pembayaran kepada subjek uji klinik dicantumkan dalam PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek. Cara pembayaran yang diberikan secara rata (prorata) selama penelitian harus dijelaskan.

3.2. Komposisi, Fungsi dan Cara Kerja

3.2.1. KE harus terdiri dari sejumlah anggota yang secara kolektif mempunyai kualifikasi dan pengalaman untuk mengkaji dan menilai aspek ilmiah, medik, dan etik uji klinik yang diusulkan.

KE dianjurkan untuk mempunyai:

- a) Sedikitnya 5 (lima) anggota.
- b) Sedikitnya 1 (satu) anggota yang minat utamanya adalah bidang non-ilmiah.
- c) Sedikitnya 1 (satu) anggota yang independen dari institusi/sentra uji klinik.

Hanya anggota KE yang independen dari peneliti dan sponsor uji klinik yang boleh memberikan suara/ pendapat mengenai hal yang berkaitan dengan uji klinik. Daftar anggota KE dan kualifikasinya harus tersedia.

3.2.2. KE harus melakukan fungsinya sesuai dengan prosedur kerja tertulis, menyimpan rekaman kegiatan secara tertulis dan notula rapat, serta mematuhi CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

3.2.3. KE harus membuat keputusannya pada rapat yang telah dijadwalkan dengan kehadiran sedikitnya mencapai kuorum, seperti yang ditetapkan dalam prosedur kerja.

3.2.4. Hanya anggota yang berpartisipasi pada pengkajian dan diskusi KE yang boleh memberikan suara atau menyampaikan pendapat dan/atau saran.

3.2.5. Peneliti dapat memberikan informasi mengenai aspek apapun dari penelitian, tetapi tidak boleh berpartisipasi dalam memberikan pertimbangan atau suara/pendapat pada rapat KE.

3.2.6. KE boleh mengundang ahli lain yang bukan anggota dengan keahlian di bidang khusus untuk membantu.

3.3. Prosedur

KE harus menetapkan, mendokumentasi secara tertulis, dan mengikuti prosedurnya yang harus mencakup:

3.3.1. Menentukan komposisinya (nama dan kualifikasi anggota) dan di bawah otoritas mana KE ini berada.

3.3.2. Menjadwalkan, menginformasikan, dan melaksanakan

rapat/pertemuan kepada anggotanya.

- 3.3.3. Melakukan kajian awal dan berkelanjutan terhadap uji klinik.
- 3.3.4. Menentukan frekuensi kajian yang berkelanjutan, sesuai kebutuhan.
- 3.3.5. Sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku, melakukan kajian yang dipercepat dan memberikan persetujuan/dukungan terhadap perubahan minor pada uji klinik yang sedang berlangsung yang sebelumnya telah disetujui/didukung oleh KE.
- 3.3.6. Menyatakan bahwa tidak ada subjek yang boleh dimasukkan ke dalam suatu uji klinik sebelum KE mengeluarkan persetujuan/dukungan tertulis untuk uji klinik tersebut.
- 3.3.7. Menyatakan bahwa tidak ada penyimpangan atau perubahan protokol yang boleh dilakukan sebelum mendapatkan persetujuan/dukungan tertulis untuk amandemen tersebut dari KE, kecuali jika diperlukan untuk menghindari bahaya langsung terhadap subjek atau jika perubahan tersebut hanya menyangkut aspek logistik atau administratif uji klinik (misalnya perubahan monitor, nomor telepon) (lihat 4.5.2).
- 3.3.8. Menyatakan bahwa peneliti harus segera melapor kepada KE mengenai:
 - a) Penyimpangan atau perubahan protokol untuk menghilangkan bahaya langsung terhadap subjek uji klinik (lihat 3.3.7, 4.5.2 , 4.5.4).
 - b) Perubahan yang meningkatkan risiko terhadap subjek dan/atau mempengaruhi pelaksanaan uji klinik secara bermakna (lihat 4.10.2).
 - c) Semua efek samping produk uji yang serius dan tidak terduga.
 - d) Informasi baru yang mungkin memengaruhi keamanan subjek atau pelaksanaan uji klinik secara negatif.
- 3.3.9. Menjamin bahwa KE segera memberitahu peneliti/institusi secara tertulis mengenai:
 - a) Keputusan/pendapat yang berkaitan dengan uji klinik.

- b) Alasan pengambilan keputusan/pendapat tersebut.
- c) Prosedur naik banding terhadap keputusan/pendapat tersebut.

3.4. Rekaman

KE harus menyimpan semua rekaman yang relevan (misalnya prosedur tertulis, daftar anggota, daftar pekerjaan/afiliasi anggota, dokumen yang diserahkan, notula rapat dan korespondensi) untuk jangka waktu sedikitnya 3 (tiga) tahun setelah selesainya uji klinik dan menyediakan rekaman tersebut jika diminta oleh otoritas regulatori. KE dapat diminta oleh peneliti, sponsor, atau otoritas regulatori untuk memberikan prosedur tertulis dan daftar keanggotaannya.

4. PENELITI

4.1. Kualifikasi Peneliti dan Perjanjian Tertulis

- 4.1.1. Peneliti harus memenuhi kualifikasi pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk memikul tanggung jawab atas pelaksanaan yang benar suatu uji klinik. Peneliti juga harus memenuhi semua kualifikasi yang ditetapkan oleh persyaratan regulatori yang berlaku dan memberikan bukti kualifikasi tersebut melalui riwayat hidup terbaru dan/atau dokumen relevan lainnya yang diminta oleh pihak sponsor, KE, dan/atau otoritas regulatori.
- 4.1.2. Peneliti harus sepenuhnya memahami penggunaan yang benar dari produk yang diteliti, seperti diuraikan dalam protokol, Brosur Peneliti yang terbaru, informasi produk, dan sumber informasi lainnya yang disediakan oleh pihak sponsor.
- 4.1.3. Peneliti harus menyadari dan harus mematuhi, CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 4.1.4. Peneliti/institusi harus mengizinkan monitoring dan audit oleh pihak sponsor, serta inspeksi oleh otoritas regulatori yang berwenang.
- 4.1.5. Peneliti harus memelihara daftar nama orang yang terqualifikasi yang menerima pendelegasian tugas penting terkait pelaksanaan uji klinik dari peneliti.

4.2. Sumber Daya yang Memadai

- 4.2.1 Peneliti harus dapat menunjukkan (misalnya berdasarkan data retrospektif) kemampuannya untuk merekrut subjek yang sesuai dengan jumlah yang diperlukan dalam jangka waktu yang telah disetujui.
- 4.2.2 Peneliti harus mempunyai waktu yang cukup untuk melaksanakan dan menyelesaikan uji klinik dengan benar dalam jangka waktu yang telah disetujui.
- 4.2.3 Peneliti harus mempunyai staf yang memenuhi syarat dalam jumlah yang cukup dan fasilitas yang memadai selama uji klinik agar pelaksanaan uji klinik tersebut benar dan aman.
- 4.2.4 Peneliti harus memastikan bahwa semua orang yang membantu pelaksanaan uji klinik telah mendapat penjelasan yang memadai mengenai protokol, produk yang diteliti, serta tugas dan fungsi mereka yang berkaitan dengan uji klinik.
- 4.2.5 Peneliti bertanggung jawab terhadap semua kegiatan pelaksanaan uji klinik di sentra uji klinik.
- 4.2.6 Semua anggota tim penelitian di bawah koordinasi peneliti utama harus memiliki kualifikasi dalam melaksanakan tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik, serta melaksanakan semua prosedur untuk menjamin integritas penelitian dan data yang dihasilkan.

4.3. Pelayanan Medik bagi Subjek Uji Klinik

- 4.3.1. Seorang dokter (atau dokter gigi, jika sesuai) yang cakap, yang menjadi peneliti atau peneliti pembantu untuk uji klinik, harus bertanggung jawab untuk semua keputusan medik (atau dental) yang berkaitan dengan uji klinik tersebut.
- 4.3.2. Selama dan sesudah keikutsertaan seorang subjek dalam suatu uji klinik, peneliti/institusi harus memastikan bahwa pelayanan medik yang memadai tersedia bagi subjek jika terjadi KTD, termasuk nilai laboratorium yang bermakna secara klinik, yang berkaitan dengan uji klinik. Peneliti/institusi harus menyampaikan kepada subjek jika pelayanan medik diperlukan untuk penyakit lain yang didapat selama uji klinik yang diketahui oleh peneliti.

4.3.3. Peneliti dianjurkan untuk memberitahu dokter pribadi subjek tentang keikutsertaan subjek tersebut dalam uji klinik jika subjek mempunyai dokter pribadi dan jika subjek setuju dokter pribadinya diberitahu.

4.3.4. Meskipun seorang subjek tidak diwajibkan untuk memberikan alasannya menarik diri dari suatu uji klinik yang sedang berlangsung, peneliti harus berusaha untuk memperoleh alasan tersebut, dengan tetap menghormati hak subjek sepenuhnya.

4.4. Komunikasi dengan KE

4.4.1 Sebelum memulai suatu uji klinik, peneliti/institusi harus telah memperoleh persetujuan/dukungan tertulis dan bertanggal dari KE untuk protokol uji klinik tersebut, formulir PSP tertulis, formulir persetujuan yang diperbarui, prosedur perekrutan subjek (misalnya iklan), dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek.

4.4.2 Sebagai bagian dari permohonan tertulis peneliti/institusi kepada KE, peneliti/institusi harus menyediakan Brosur Peneliti yang terbaru. Jika Brosur Peneliti diperbarui selama uji klinik, peneliti/institusi harus memberikan Brosur Peneliti yang telah diperbarui tersebut kepada KE.

4.4.3 Selama uji klinik, peneliti/institusi harus memberikan semua dokumen yang harus dikaji kepada KE.

4.5. Kepatuhan terhadap Protokol

4.5.1. Peneliti/institusi harus melaksanakan uji klinik sesuai dengan protokol yang telah disetujui oleh sponsor dan jika diperlukan, oleh otoritas regulatori dan yang telah diberi persetujuan/dukungan oleh KE. Peneliti/institusi dan sponsor harus menandatangani protokol tersebut, atau suatu kontrak alternatif, untuk memastikan persetujuannya.

4.5.2. Peneliti tidak boleh melakukan penyimpangan atau perubahan apapun pada protokol tanpa persetujuan dari sponsor dan sebelum amandemennya dikaji dan disetujui/diberi dukungan yang terdokumentasi dari KE,

kecuali bila diperlukan untuk meniadakan bahaya langsung terhadap subjek uji klinik, atau jika perubahan tersebut hanya menyangkut aspek logistik atau administratif uji klinik tersebut (misalnya perubahan monitor, perubahan nomor telepon).

- 4.5.3. Peneliti, atau orang yang ditunjuk oleh peneliti, harus mendokumentasi dan menjelaskan setiap penyimpangan protokol yang telah disetujui.
- 4.5.4. Peneliti dapat melakukan suatu penyimpangan atau perubahan protokol untuk meniadakan bahaya yang langsung terhadap subjek uji klinik tanpa terlebih dulu mendapat persetujuan/dukungan dari KE. Penyimpangan/perubahan yang dilakukan, alasannya, dan jika sesuai, amandemen protokol yang diusulkan harus diajukan sesegera mungkin kepada:
 - a. KE untuk pengkajian dan persetujuan/dukungan;
 - b. sponsor untuk persetujuan; dan, jika diperlukan,
 - c. otoritas regulatori.

4.6. Produk yang Diteliti

- 4.6.1. Peneliti/institusi bertanggung jawab dalam menjamin akuntabilitas produk yang diteliti di sentra uji klinik.
- 4.6.2. Jika diperkenankan/diperlukan, peneliti/institusi dapat/harus menyerahkan beberapa atau semua tugas peneliti/ institusi untuk akuntabilitas produk yang diteliti di sentra uji klinik kepada seorang apoteker atau orang lain yang sesuai di bawah supervisi peneliti/ institusi.
- 4.6.3. Peneliti/institusi dan/atau seorang apoteker atau orang lain yang sesuai yang ditunjuk oleh peneliti/institusi harus menyimpan rekaman pengiriman produk ke sentra uji klinik, inventaris di sentra tersebut, penggunaan oleh setiap subjek, dan pengembalian produk yang tidak terpakai ke sponsor atau disposisi dengan cara lain. Rekaman ini harus mencantumkan tanggal, jumlah, nomor bets/seri, tanggal kedaluwarsa (bila ada) dan nomor kode khusus yang diberikan pada produk yang diteliti dan subjek uji klinik. Peneliti harus menyimpan semua rekaman yang

mendokumentasi secara memadai bahwa subjek diberi dosis yang ditetapkan dalam protokol dan mencocokkan semua produk penelitian yang diterima dari sponsor.

- 4.6.4. Produk yang diteliti harus disimpan seperti yang ditetapkan oleh sponsor (lihat 5.14.2 dan 5.15.3) dan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 4.6.5. Peneliti harus menjamin bahwa produk yang diteliti hanya digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.
- 4.6.6. Peneliti, atau seorang yang ditunjuk oleh peneliti/institusi, harus menjelaskan penggunaan yang benar produk yang diteliti kepada setiap subjek dan harus memeriksa pada interval waktu yang sesuai dengan uji klinik yang bersangkutan, bahwa setiap subjek mengikuti instruksi dengan benar.

4.7. Prosedur Randomisasi dan Pembukaan Ketersamaran

Peneliti harus mengikuti prosedur randomisasi uji klinik, jika ada, dan harus menjamin bahwa kodenya hanya dibuka sesuai dengan protokol. Jika uji kliniknya tersamar, peneliti harus segera mendokumentasikan dan menjelaskan kepada sponsor setiap pembukaan ketersamaran sebelum waktunya (misalnya, pembukaan ketersamaran secara tidak sengaja, pembukaan ketersamaran akibat KTDS) dari produk yang diteliti.

4.8. Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) dari Subjek Uji Klinik

- 4.8.1. Untuk memperoleh dan mendokumentasi PSP, peneliti harus mematuhi persyaratan regulatori yang berlaku, serta mengikuti CUKB dan prinsip etik sesuai Deklarasi Helsinki. Sebelum memulai uji klinik, peneliti harus mempunyai persetujuan/dukungan tertulis dari KE untuk PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek.
- 4.8.2. PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek harus direvisi bilamana didapatkan informasi baru yang penting yang mungkin relevan dengan persetujuan subjek. PSP tertulis dan

informasi tertulis yang telah direvisi harus mendapat persetujuan/dukungan dari KE sebelum digunakan. Subjek atau wakil sah subjek harus diberitahu pada waktu yang tepat jika ada informasi baru yang mungkin relevan dengan keinginan subjek untuk melanjutkan keikutsertaannya dalam uji klinik tersebut. Komunikasi tentang informasi ini harus didokumentasi.

- 4.8.3. Peneliti maupun staf uji klinik tidak boleh memaksa atau terlalu memengaruhi seorang subjek agar ikut serta atau melanjutkan keikutsertaannya dalam suatu uji klinik.
- 4.8.4. Informasi tertulis maupun lisan mengenai uji klinik yang bersangkutan, termasuk PSP tertulis tidak boleh mengandung bahasa yang menyebabkan subjek atau wakil sah subjek melepaskan atau seolah-olah melepaskan haknya yang sah, atau membebaskan atau seolah-olah membebaskan peneliti, institusi, sponsor, atau wakil mereka dari tanggung jawab akibat kecerobohan.
- 4.8.5. Peneliti, atau seseorang yang ditunjuk oleh peneliti, harus memberitahu selengkapnya kepada subjek atau, jika subjek tidak dapat memberikan PSP, wakil sah subjek, mengenai semua aspek uji klinik yang relevan termasuk informasi tertulis dan persetujuan/dukungan dari KE.
- 4.8.6. Bahasa yang digunakan dalam informasi tertulis maupun lisan tentang uji klinik yang bersangkutan, termasuk PSP tertulis, harus nonteknis dan praktis serta dapat dimengerti oleh subjek atau wakil sah subjek dan saksi yang tidak memihak, jika ada.
- 4.8.7. Sebelum PSP dapat diperoleh, peneliti atau seorang yang ditunjuk oleh peneliti harus memberikan cukup waktu dan kesempatan kepada subjek atau wakil sah subjek untuk menanyakan tentang rincian uji klinik tersebut dan untuk memutuskan apakah akan ikut serta atau tidak dalam uji klinik. Semua pertanyaan tentang uji klinik harus dijawab sampai subjek atau wakil sah subjek merasa puas.
- 4.8.8. Sebelum keikutsertaan seorang subjek dalam uji klinik, PSP tertulis harus ditandatangani dan diberi tanggal sendiri

oleh subjek atau oleh wakil sah subjek, serta orang yang memimpin diskusi mengenai PSP tersebut.

- 4.8.9. Jika subjek atau wakil sah subjek tidak dapat membaca, harus ada saksi yang tidak memihak selama diskusi mengenai PSP. Saksi harus menandatangani dan memberikan tanggal sendiri pada formulir PSP setelah PSP dan informasi tertulis lainnya dibacakan dan dijelaskan kepada subjek atau wakil sah subjek, serta subjek atau wakil sah subjek telah menyetujui secara lisan keikutsertaan subjek dalam uji klinik dan, jika memungkinkan, telah menandatangani dan memberi tanggal sendiri pada formulir PSP tersebut.

Dengan menandatangani formulir persetujuan tersebut, saksi memberikan kesaksian bahwa informasi dalam formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya telah dijelaskan dengan akurat, dan tampaknya dimengerti oleh subjek atau wakil sah subjek, serta bahwa PSP itu diberikan dengan sukarela oleh subjek atau wakil sah subjek.

- 4.8.10. Diskusi mengenai PSP maupun PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek harus mencakup penjelasan berikut ini:

- a) Bahwa uji klinik melibatkan penelitian.
- b) Tujuan uji klinik.
- c) Perlakuan dalam uji klinik dan kemungkinan alokasi pengobatan secara acak.
- d) Prosedur uji klinik yang akan diikuti, termasuk semua prosedur invasif.
- e) Tanggung jawab subjek.
- f) Aspek uji klinik yang bersifat eksperimental.
- g) Risiko atau ketidaknyamanan yang dapat diperkirakan terhadap subjek dan, jika berlaku, terhadap embrio, fetus, atau bayi yang menyusui.
- h) Manfaat yang diharapkan. Jika tidak dimaksudkan adanya manfaat klinik bagi subjek, subjek harus diberitahu akan hal tersebut.

- i) Prosedur atau pengobatan alternatif yang mungkin ada bagi subjek, serta kemungkinan manfaat dan risikonya yang penting.
- j) Kompensasi dan/atau pengobatan yang tersedia bagi subjek bila terjadi cedera yang berkaitan dengan uji klinik.
- k) Pembayaran prorata yang diharapkan, bila ada, kepada subjek untuk keikutsertaannya dalam uji klinik.
- l) Biaya yang diperkirakan, bila ada, untuk subjek untuk keikutsertaannya dalam uji klinik.
- m) Bahwa keikutsertaan subjek dalam uji klinik adalah sukarela dan subjek setiap saat boleh menolak untuk ikut serta atau menarik diri dari uji klinik tanpa hukuman atau kehilangan manfaat yang merupakan hak subjek jika tidak menarik diri.
- n) Bahwa monitor, auditor, KE, dan otoritas regulatori akan diberi akses langsung pada rekam medik asli subjek untuk verifikasi prosedur dan/atau data uji klinik, tanpa melanggar kerahasiaan subjek, sebatas yang diizinkan oleh hukum dan peraturan yang berlaku dan bahwa, dengan menandatangani PSP tertulis, subjek atau wakil sah subjek memberi hak untuk akses tersebut.
- o) Bahwa rekaman yang mengidentifikasi subjek akan dijaga kerahasiaannya dan sebatas diizinkan oleh hukum dan/atau peraturan yang berlaku, tidak akan dibuka untuk umum. Jika hasil uji klinik ini dipublikasi, identitas subjek akan tetap dirahasiakan.
- p) Bahwa subjek atau wakil sah subjek akan diberitahu pada waktu yang tepat jika ada informasi yang mungkin relevan dengan keinginan subjek untuk meneruskan keikutsertaannya dalam uji klinik.
- q) Orang yang dihubungi untuk informasi lebih lanjut mengenai uji klinik dan hak subjek uji klinik, serta pihak yang dihubungi jika terjadi cedera yang berkaitan dengan uji klinik.

- r) Keadaan dan/atau alasan yang kedepannya dapat menyebabkan keikutsertaan subjek dalam uji klinik dihentikan.
- s) Perkiraan lamanya keikutsertaan subjek dalam uji klinik.
- t) Perkiraan jumlah subjek yang ikut serta dalam uji klinik.

4.8.11. Sebelum ikut serta dalam uji klinik, subjek atau wakil sah subjek harus menerima satu salinan PSP tertulis yang telah ditandatangani dan diberi tanggal dan informasi tertulis lainnya yang disediakan untuk subjek. Selama keikutsertaan seorang subjek dalam uji klinik, subjek atau wakil sah subjek harus menerima satu salinan formulir persetujuan terbaru yang telah ditandatangani dan diberi tanggal dan satu salinan amandemen terhadap informasi tertulis yang disediakan untuk subjek.

4.8.12. Jika suatu uji klinik (terapeutik atau nonterapeutik) mengikutsertakan subjek yang hanya dapat dimasukkan dalam uji klinik dengan persetujuan wakil sah subjek (misalnya anak atau pasien dengan demensia yang parah), subjek harus diberitahu tentang uji klinik tersebut sebatas yang dapat dimengerti oleh subjek dan, bila sanggup, subjek harus menandatangani dan memberi tanggal sendiri PSP tertulisnya.

4.8.13. Kecuali yang diuraikan dalam 4.8.14, suatu uji klinik nonterapeutik (yaitu suatu uji klinik yang tidak mengharapkan adanya manfaat klinik langsung bagi subjek) harus dilaksanakan pada subjek yang memberikan sendiri persetujuannya dan yang menandatangani dan memberi tanggal PSP tertulisnya.

4.8.14. Uji klinik nonterapeutik dapat dilaksanakan pada subjek dengan persetujuan dari seorang wakil yang sah asalkan syarat berikut dipenuhi:

- a) Tujuan uji klinik tidak dapat dicapai dengan suatu uji klinik pada subjek yang dapat memberikan sendiri PSP.
- b) Risiko yang dapat diduga pada subjek rendah.

- c) Dampak negatif terhadap kesejahteraan subjek minimal dan rendah.
- d) Uji klinik tersebut tidak dilarang oleh hukum.
- e) Persetujuan/dukungan dari KE dengan jelas dicari untuk inklusi subjek semacam itu, dan persetujuan/dukungan tertulis mencakup aspek ini.

Uji klinik demikian, hanya jika suatu pengecualian dibenarkan, harus dilaksanakan pada pasien yang mempunyai suatu penyakit atau kondisi yang merupakan indikasi dari produk yang diteliti. Subjek pada uji klinik ini harus dimonitor dengan sangat ketat dan harus ditarik jika mereka tampak sangat tertekan.

- 4.8.15. Dalam keadaan darurat, jika persetujuan sebelumnya dari subjek tidak mungkin diperoleh, persetujuan dari wakil sah subjek, bila hadir, harus dimintakan. Jika persetujuan sebelumnya dari subjek tidak mungkin diperoleh, dan wakil sah subjek tidak ada, keikutsertaan subjek memerlukan langkah-langkah yang diuraikan dalam protokol dan/atau di bagian lain, dengan persetujuan/dukungan yang terdokumentasi dari KE, untuk melindungi hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek, serta untuk menjamin kepatuhannya terhadap persyaratan regulatori yang berlaku. Subjek atau wakil sah subjek harus diberitahu tentang uji klinik itu sesegera mungkin dan persetujuan untuk melanjutkan serta persetujuan lainnya yang sesuai (lihat 4.8.10) harus diminta.

4.9. Rekaman dan Laporan

- 4.9.1. Peneliti/institusi harus menjaga dokumen sumber dan rekaman uji klinik yang akurat dan memadai untuk seluruh subjek di masing-masing sentra uji klinik. Data sumber harus jelas asalnya, dapat dibaca, berasal dari waktu yang sama, asli, akurat, dan lengkap. Perubahan pada data sumber harus tertelusur dan tidak menghilangkan data asli, serta dapat dijelaskan jika perlu (misalnya melalui rekam jejak).

- 4.9.2. Peneliti harus memastikan keakuratan, kelengkapan,

terbacanya, dan ketepatan waktu dari data yang dilaporkan kepada pihak sponsor dalam FLK dan pada semua laporan yang diperlukan.

- 4.9.3. Data yang dilaporkan dalam FLK, yang berasal dari dokumen sumber, harus konsisten dengan dokumen sumber atau bila ada ketidakcocokan harus dijelaskan.
- 4.9.4. Perubahan atau koreksi terhadap FLK harus diberi tanggal, diparaf, dan dijelaskan (bila perlu), serta tidak boleh menutup tulisan yang asli (yaitu, harus tetap dapat ditelusuri). Hal ini berlaku untuk perubahan atau koreksi secara tertulis maupun secara elektronik (lihat 5.19.4.n)). Sponsor harus memberikan bimbingan kepada peneliti dan/atau wakil yang ditunjuk peneliti dalam membuat koreksi demikian. Sponsor harus mempunyai prosedur tertulis untuk menjamin bahwa perubahan atau koreksi dalam FLK yang dibuat oleh wakil yang ditunjuk sponsor didokumentasi, diperlukan, dan disahkan oleh peneliti. Peneliti harus menyimpan catatan rekaman tentang perubahan dan koreksi tersebut.
- 4.9.5. Peneliti/institusi harus menyimpan dokumen uji klinik seperti disebutkan dalam Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik (lihat 8) dan seperti diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku. Peneliti/institusi harus mengambil langkah-langkah untuk mencegah kerusakan dini atau tanpa disengaja dari dokumen ini.
- 4.9.6. Dokumen esensial harus disimpan sampai sedikitnya 2 (dua) tahun setelah persetujuan izin edar terakhir dan sampai tidak ada penundaan atau pertimbangan permohonan izin edar atau sedikitnya 2 (dua) tahun setelah penghentian uji klinik secara resmi. Dokumen ini harus disimpan dalam jangka waktu yang lebih lama jika dipersyaratkan oleh regulator atau sesuai perjanjian dengan sponsor. Sponsor bertanggung jawab untuk memberitahu peneliti/institusi jika dokumen tersebut tidak perlu disimpan lagi (lihat 5.6.12).
- 4.9.7. Aspek keuangan uji klinik harus didokumentasi dalam suatu

perjanjian antara pihak sponsor dan peneliti/institusi.

4.9.8. Peneliti/institusi harus dapat menyediakan akses langsung semua rekaman yang berkaitan dengan uji klinik sesuai permintaan monitor, auditor, KE, atau otoritas regulatori.

4.10. Laporan Perkembangan Uji Klinik

4.10.1. Peneliti harus menyerahkan ringkasan tertulis mengenai status uji klinik kepada KE setiap tahun, atau lebih sering, bila diminta oleh KE.

4.10.2. Peneliti harus segera memberikan laporan tertulis kepada pihak sponsor, KE (lihat 3.3.8) dan, jika berlaku, institusi bila ada perubahan yang memengaruhi secara bermakna pelaksanaan uji klinik dan/atau meningkatkan risiko terhadap subjek.

4.11. Pelaporan Keamanan

4.11.1. Semua KTDS harus dilaporkan dengan segera kepada sponsor, kecuali untuk KTDS yang tidak memerlukan pelaporan segera sebagaimana tercantum pada protokol atau dokumen lain (misalnya Brosur Peneliti) sebagai. Laporan tersebut merupakan laporan awal yang harus segera dilengkapi dalam bentuk laporan lanjutan secara tertulis dan rinci. Laporan awal dan lanjutan tersebut harus mengidentifikasi subjek dengan nomor kode yang khas yang diberikan kepada subjek uji klinik dan bukan nama, nomor identitas pribadi dan/atau alamat subjek. Peneliti juga harus mematuhi persyaratan regulatori terkait pelaporan ESO serius yang tidak terduga kepada otoritas regulatori dan KE.

4.11.2. KTD dan/atau kelainan laboratorium yang pada protokol dikategorikan dapat berdampak kritis terhadap evaluasi keamanan harus dilaporkan kepada pihak sponsor sesuai dengan persyaratan pelaporan dan dalam jangka waktu yang ditetapkan sponsor di dalam protokol.

4.11.3. Terkait pelaporan kematian, peneliti harus memberikan informasi tambahan yang diminta kepada pihak sponsor dan KE, misalnya laporan otopsi dan laporan medik terakhir.

4.12. Penghentian Dini atau Penangguhan suatu Uji Klinik

Jika uji klinik dihentikan dini atau ditangguhkan karena sebab apapun, peneliti/institusi harus segera memberitahu subjek uji klinik, menjamin terapi dan tindak lanjut yang sesuai bagi subjek, dan, jika diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku, harus memberitahu otoritas regulatori. Sebagai tambahan:

4.12.1. Jika peneliti menghentikan atau menangguhkan suatu uji klinik tanpa persetujuan sebelumnya dari pihak sponsor, peneliti harus memberitahu institusi (jika berlaku), dan peneliti/institusi harus segera memberitahu sponsor dan KE, dan harus memberikan penjelasan tertulis yang rinci kepada sponsor dan KE tentang penghentian atau penangguhan tersebut.

4.12.2. Jika sponsor menghentikan atau menangguhkan suatu uji klinik (lihat 5.22), peneliti harus segera memberitahu institusi (jika berlaku) dan peneliti/ institusi harus segera memberitahu KE dan memberikan penjelasan tertulis yang rinci kepada KE tentang penghentian atau penangguhan tersebut.

4.12.3. Jika KE menghentikan atau menangguhkan persetujuan/dukungannya untuk suatu uji klinik (lihat 3.1.2 dan 3.3.9), peneliti harus memberitahu institusi (jika berlaku) dan peneliti/institusi harus segera memberitahu dan memberi sponsor penjelasan tertulis yang rinci tentang penghentian atau penangguhan tersebut kepada sponsor.

4.13. Laporan Akhir oleh Peneliti

Setelah suatu uji klinik selesai, peneliti harus memberitahu institusi (jika berlaku). Selain itu, peneliti/institusi harus memberikan ringkasan hasil uji klinik tersebut kepada KE dan laporan yang diperlukan kepada otoritas regulatori.

5. SPONSOR

5.1. Manajemen Mutu

Sponsor harus menerapkan sistem yang dapat menjaga kualitas seluruh tahapan uji klinik.

Sponsor harus fokus pada kegiatan uji klinik yang penting untuk memastikan perlindungan subjek dan reliabilitas hasil uji. Manajemen mutu meliputi pengembangan metode uji klinik yang efisien dan perangkat yang mendukung, serta prosedur untuk pengumpulan dan pemrosesan data yang penting dalam pengambilan keputusan.

Metode yang digunakan untuk memastikan dan menjaga kualitas uji harus proporsional dengan risiko yang muncul dalam uji serta pentingnya informasi yang dikumpulkan. Sponsor harus memastikan bahwa semua aspek uji klinik layak secara operasional dan harus terhindar dari prosedur dan pengumpulan data yang tidak diperlukan. Protokol, FLK, dan dokumen operasional lainnya harus jelas, tidak berlebihan, dan konsisten.

Sistem manajemen mutu harus menggunakan pendekatan berbasis risiko seperti yang dijelaskan sebagaimana berikut ini:

5.1.1. Identifikasi Proses dan Data yang Kritis/*Critical Process and Data Identification*

Saat pengembangan protokol, sponsor harus mengidentifikasi proses dan data yang kritis untuk memastikan perlindungan subjek dan reliabilitas data hasil uji klinik.

5.1.2. Identifikasi Risiko/*Risk Identification*

Sponsor harus mengidentifikasi risiko terhadap proses dan data uji klinik yang kritis. Risiko harus dipertimbangkan pada aspek yang berkaitan dengan sistem (misalnya PKB, sistem terkomputerisasi, personel) dan uji klinik (misalnya desain uji klinik, pengumpulan data, proses PSP).

5.1.3. Evaluasi Risiko/*Risk Evaluation*

Sponsor harus mengevaluasi risiko yang teridentifikasi terhadap pengendalian risiko yang ada dengan mempertimbangkan:

- a) Kemungkinan kesalahan yang terjadi.
- b) Sejauh mana kesalahan tersebut akan terdeteksi.
- c) Dampak kesalahan tersebut pada perlindungan subjek dan reliabilitas hasil uji klinik.

5.1.4. Pengendalian Risiko/*Risk Control*

Sponsor harus memutuskan risiko yang dapat dikurangi dan/atau risiko yang dapat diterima. Pendekatan yang dilakukan untuk mengurangi risiko hingga mencapai tingkat yang dapat diterima harus proporsional dengan potensi risiko. Kegiatan pengurangan risiko secara komprehensif menyatu dalam pengembangan desain protokol dan penerapannya, rencana monitoring, perjanjian yang menjelaskan peran dan tanggung jawab masing-masing pihak, perlindungan sistematis untuk memastikan kepatuhan terhadap PKB, dan pelatihan terkait proses dan prosedur.

Batas toleransi mutu harus ditetapkan dengan mempertimbangkan karakteristik medis dan statistik dari variabel serta desain statistik uji klinik untuk mengidentifikasi permasalahan sistematis yang berdampak pada keselamatan subjek dan reliabilitas hasil uji klinik. Deteksi penyimpangan dari batas toleransi mutu yang telah ditentukan harus dievaluasi untuk menentukan apakah perlu suatu tindakan.

5.1.5. Komunikasi Risiko/*Risk Communication*

Sponsor harus mendokumentasikan kegiatan manajemen mutu. Sponsor harus mengkomunikasikan kegiatan manajemen mutu kepada pihak yang terlibat atau terdampak dari kegiatan tersebut untuk memfasilitasi peninjauan risiko dan perbaikan berkelanjutan selama pelaksanaan uji klinik.

5.1.6. Kaji Risiko/*Risk Review*

Sponsor harus secara berkala meninjau langkah-langkah pengendalian risiko untuk memastikan kegiatan manajemen mutu yang diterapkan tetap efektif dan relevan dengan mempertimbangkan pengetahuan dan pengalaman terkini.

5.1.7. Pelaporan Risiko/*Risk Reporting*

Sponsor harus menjelaskan pendekatan manajemen mutu yang diterapkan dalam uji klinik dan merangkum penyimpangan penting dari batas toleransi mutu yang telah ditentukan dan tindakan perbaikan dalam laporan uji klinik (ICH E3, Bagian 9.6 Jaminan Mutu Data).

5.2. Pemastian Mutu dan Pengawasan Mutu

- 5.2.1. Sponsor bertanggung jawab untuk melaksanakan dan memelihara sistem pemastian mutu dan pengawasan mutu dengan PKB tertulis untuk memastikan bahwa uji klinik dilaksanakan dan data dihasilkan, didokumentasi (direkam) dan dilaporkan sesuai dengan protokol, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 5.2.2. Sponsor bertanggung jawab untuk mendapatkan persetujuan dari semua pihak yang terlibat untuk menjamin akses langsung (lihat 1.1) ke semua sentra uji klinik, data/dokumen sumber, dan laporan untuk tujuan monitoring dan audit oleh pihak sponsor, serta inspeksi oleh otoritas regulatori dalam dan luar negeri.
- 5.2.3. Pengawasan mutu harus diterapkan pada setiap tahap penanganan data untuk memastikan bahwa semua data dapat dipercaya dan telah diproses dengan benar.
- 5.2.4. Perjanjian (kontrak) yang dibuat oleh sponsor dengan peneliti/institusi dan pihak lain yang terlibat dalam uji klinik harus dalam bentuk tertulis sebagai bagian dari protokol atau dalam suatu perjanjian yang terpisah.

5.3. Organisasi Riset Kontrak (ORK)

- 5.3.1. Sponsor dapat menyerahkan sebagian atau seluruh tugas dan fungsi sponsor yang berkaitan dengan uji klinik kepada suatu ORK, tetapi tanggung jawab akhir atas mutu dan integritas data uji klinik tetap ada pada sponsor. ORK harus melaksanakan pemastian dan pengawasan mutu.
- 5.3.2. Setiap tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik yang diserahkan kepada dan diterima oleh suatu ORK harus dinyatakan secara tertulis.
Sponsor harus memastikan pengawasan terhadap seluruh tugas dan fungsi terkait uji klinik yang dilaksanakan atas nama sponsor, termasuk tugas dan fungsi terkait uji klinik yang disubkontrakkan ke pihak ORK.
- 5.3.3. Setiap tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik yang tidak secara khusus diserahkan kepada dan diterima oleh ORK tetap berada pada sponsor.

5.3.4. Segala sesuatu mengenai sponsor dalam pedoman ini juga berlaku bagi ORK sebatas tugas dan fungsi sponsor yang berkaitan dengan uji klinik yang telah diterima ORK.

5.4. Keahlian Medik

Sponsor harus menunjuk personil medik dengan kualifikasi yang sesuai yang siap untuk memberikan nasehat mengenai masalah atau pertanyaan medik yang berkaitan dengan uji klinik. Jika perlu, dapat ditunjuk konsultan luar untuk tujuan ini.

5.5. Desain Uji Klinik

5.4.1. Sponsor harus melibatkan personil dengan kualifikasi yang sesuai (misalnya ahli biostatistik, ahli farmakologi klinik, dan dokter) pada semua tahap uji klinik, sejak penyusunan protokol dan FLK, serta perencanaan analisis sampai pada analisis dan persiapan laporan uji klinik interim dan akhir.

5.4.2. Untuk petunjuk lebih lanjut, lihat 6. Protokol dan Amandemen Protokol Uji Klinik, pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik, dan pedoman ICH lainnya yang sesuai terkait desain, protokol, dan pelaksanaan uji klinik.

5.6. Manajemen Uji Klinik, Penanganan Data dan Penyimpanan Rekaman

5.6.1. Sponsor harus melibatkan personil dengan kualifikasi yang sesuai untuk mengawasi pelaksanaan uji klinik secara keseluruhan, menangani data, melakukan verifikasi data, analisis statistik. dan mempersiapkan laporan uji klinik.

5.6.2. Sponsor dapat mempertimbangkan untuk membentuk suatu KIMD untuk menilai kemajuan suatu uji klinik, termasuk data keamanan dan *endpoint* efikasi yang sangat penting pada interval tertentu dan memberikan rekomendasi kepada sponsor apakah suatu uji klinik dilanjutkan, dimodifikasi, atau dihentikan. KIMD harus mempunyai prosedur kerja tertulis dan menyimpan rekaman tertulis dari semua pertemuannya.

5.6.3. Jika menggunakan penanganan data uji klinik secara elektronik dan/atau sistem data elektronik jarak jauh, sponsor harus:

- a) Memastikan dan mendokumentasi bahwa sistem pengolahan data elektronik sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan sponsor untuk kelengkapan, keakuratan, dapat dipercaya, dan pencapaian yang konsisten (yaitu validasi).

Sponsor harus melakukan validasi sistem pada penilaian risiko yang mempertimbangkan sistem yang digunakan yang dapat mempengaruhi perlindungan subjek dan reliabilitas hasil uji klinik.

- b) Mempertahankan PKB untuk menggunakan sistem ini. PKB harus mencakup pengaturan sistem, instalasi, dan penggunaan. PKB harus menggambarkan validasi sistem dan pengujian fungsionalitas, pengumpulan dan penanganan data, pemeliharaan sistem, langkah-langkah keamanan sistem, kontrol perubahan, pencadangan data, pemulihan, perencanaan kontingensi, dan penonaktifan. Tanggung jawab sponsor, peneliti, dan pihak lain sehubungan dengan penggunaan sistem yang terkomputerisasi ini harus jelas, dan pengguna harus diberikan pelatihan dalam penggunaannya.
- c) Memastikan bahwa sistem tersebut didesain untuk membolehkan perubahan data dengan cara sedemikian hingga perubahan data tersebut didokumentasi dan bahwa tidak ada penghapusan dari data yang telah dimasukkan (yaitu mempertahankan jejak data, jejak audit, jejak edit).
- d) Mempertahankan sistem keamanan yang mencegah akses data oleh orang yang tidak berhak.
- e) Mempertahankan daftar orang yang diberi wewenang untuk membuat perubahan data (lihat 4.1.5 dan 4.9.4).
- f) Mempertahankan *back up* data yang cukup.
- g) Menjaga ketersamaran, bila ada (misalnya mempertahankan ketersamaran selama memasukkan dan mengolah data).
- h) Memastikan integritas data termasuk data yang menggambarkan konteks, isi, dan struktur. Hal ini

sangat penting ketika membuat perubahan pada sistem yang terkomputerisasi, seperti pemutakhiran perangkat lunak atau migrasi data.

- 5.6.4. Jika dilakukan transformasi data selama pengolahan, harus selalu dimungkinkan untuk membandingkan data dan observasi yang asli dengan data yang telah diolah.
- 5.6.5. Sponsor harus menggunakan suatu kode identifikasi subjek yang jelas (lihat 1.27) yang memungkinkan identifikasi dari semua data yang dilaporkan untuk setiap subjek.
- 5.6.6. Sponsor atau pemilik data lainnya harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor mengenai uji klinik yang bersangkutan (lihat 8. Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik).
- 5.6.7. Sponsor harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku di negara dimana obat tersebut disetujui dan/atau dimana sponsor bermaksud untuk minta persetujuan.
- 5.6.8. Jika sponsor menghentikan perkembangan klinik dari suatu produk yang diteliti (yaitu untuk suatu atau semua indikasi, cara pemberian atau bentuk sediaan), sponsor harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor selama sedikitnya 2 (dua) tahun setelah penghentian resmi atau sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 5.6.9. Jika sponsor menghentikan perkembangan klinik dari suatu produk yang diteliti, sponsor harus memberitahu semua peneliti/institusi uji klinik dan semua otoritas regulatori.
- 5.6.10. Setiap pemindahan kepemilikan data harus dilaporkan kepada otoritas yang sesuai, sebagaimana yang diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku.
- 5.6.11. Dokumen esensial yang spesifik sponsor harus disimpan sampai sedikitnya 2 (dua) tahun setelah persetujuan permohonan izin edar dan sampai tidak ada penundaan atau pertimbangan permohonan izin edar atau sedikitnya 2 (dua) tahun telah berlalu sejak dihentikannya secara resmi perkembangan klinik dari produk yang diteliti tersebut. Akan

tetapi, dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama jika dipersyaratkan oleh otoritas regulatori atau jika dibutuhkan oleh sponsor.

5.6.12. Sponsor harus memberitahu peneliti/institusi secara tertulis tentang perlunya penyimpanan dokumen dan kapan dokumen terkait uji klinik tersebut tidak lagi diperlukan.

5.7. Pemilihan Peneliti

5.7.1 Sponsor bertanggung jawab untuk memilih peneliti/institusi. Setiap peneliti harus memenuhi syarat melalui pelatihan dan pengalaman dan harus mempunyai sumber daya yang cukup (lihat 4.1, 4.2) untuk melaksanakan secara benar uji klinik yang bersangkutan. Jika organisasi suatu komisi koordinasi dan/atau seleksi peneliti koordinator akan digunakan dalam uji klinik multisentra, maka organisasi dan/atau seleksi mereka adalah tanggung jawab sponsor.

5.7.2 Sebelum mengadakan suatu perjanjian dengan peneliti/institusi untuk melaksanakan suatu uji klinik, sponsor harus memberikan protokol dan Brosur Peneliti yang terbaru dan memberikan cukup waktu bagi peneliti/institusi tersebut untuk mengkaji protokol dan informasi yang diberikan.

5.7.3 Sponsor harus memperoleh persetujuan peneliti/institusi untuk:

- a) melaksanakan uji klinik sesuai CUKB, dengan persyaratan regulatori yang berlaku (lihat 4.1.3), dan dengan protokol yang disetujui oleh sponsor serta diberi persetujuan/dukungan oleh KE (lihat 4.5.1);
- b) mematuhi prosedur perekaman/pelaporan data;
- c) mengizinkan monitoring, audit dan inspeksi (lihat 4.1.4), dan
- d) menyimpan dokumen esensial yang berkaitan dengan uji klinik sampai sponsor memberitahu peneliti/institusi bahwa dokumen ini tidak lagi diperlukan (lihat 4.9.5 dan 5.6.12).

Sponsor dan peneliti/institusi harus menandatangani protokol atau suatu dokumen alternatif untuk menegaskan perjanjian ini.

5.8. Pembagian Tanggung jawab

Sebelum memulai suatu uji klinik, sponsor harus mendefinisikan, menetapkan, dan membagi semua tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik.

5.9. Kompensasi kepada Subjek dan Peneliti

5.9.1. Jika diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku, sponsor harus menyediakan asuransi atau harus melindungi (meliputi hukum dan keuangan) peneliti/institusi terhadap tuntutan yang timbul akibat uji klinik, kecuali untuk tuntutan yang timbul akibat malpraktek dan/atau kelalaian.

5.9.2. Kebijakan dan prosedur pihak sponsor harus menyatakan besarnya biaya pengobatan subjek uji klinik bila terjadi cedera yang berkaitan dengan uji klinik, sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.9.3. Jika subjek uji klinik menerima kompensasi, proses dan cara pemberian kompensasi itu harus mengikuti persyaratan regulatori yang berlaku.

5.10. Keuangan

Aspek keuangan uji klinik harus didokumentasi dalam suatu perjanjian antara sponsor dan peneliti/institusi.

5.11. Pemberitahuan/Penyerahan kepada Otoritas Regulatori

Sebelum memulai uji klinik, sponsor (atau sponsor dan peneliti, bila diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku) harus menyerahkan permohonan yang diperlukan kepada otoritas yang sesuai untuk dikaji, diterima, dan/atau diizinkan (sebagaimana diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku) untuk memulai suatu uji klinik. Surat pemberitahuan/penyerahan harus diberi tanggal dan berisi informasi yang cukup untuk mengidentifikasi protokol yang diajukan.

5.12. Konfirmasi Kajian oleh KE

5.12.1. Sponsor harus memperoleh dari peneliti/institusi:

- a) Nama dan alamat KE peneliti/institusi.

- b) Suatu pernyataan yang diperoleh dari KE bahwa ia diatur dan bekerja sesuai dengan CUKB dan hukum serta peraturan yang berlaku.
- c) Persetujuan/dukungan dari KE yang didokumentasi dan, jika diminta oleh sponsor, salinan protokol yang terbaru, PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek, prosedur perekrutan subjek, dan dokumen yang berkaitan dengan pembayaran dan ganti rugi yang disediakan untuk subjek, dan dokumen lainnya yang mungkin diminta oleh KE.

5.12.2. Jika pada persetujuan/dukungannya, KE mensyaratkan perubahan dalam setiap aspek uji klinik tersebut, misalnya modifikasi protokol, PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek, dan/atau prosedur lainnya, maka sponsor harus memperoleh dari peneliti/institusi salinan dari modifikasi yang dibuat dan tanggal persetujuan/dukungan yang diberikan oleh KE.

5.12.3. Sponsor harus memperoleh dokumentasi dan tanggal persetujuan dengan dukungan, dan penarikan atau persetujuan/dukungan dari KE.

5.13. Informasi tentang Produk yang Diteliti

5.13.1. Sewaktu merencanakan uji klinik, sponsor harus menjamin bahwa telah ada data keamanan dan efikasi yang cukup dari studi nonklinik dan/atau uji klinik untuk mendukung paparan pada manusia dengan cara pemberian, pada dosis, selama jangka waktu pemberian, dan pada populasi uji klinik yang akan diteliti.

5.13.2. Sponsor harus memperbarui Brosur Peneliti jika ada informasi baru yang bermakna (lihat 7. Brosur Peneliti).

5.14. Pembuatan, Pengemasan, Pelabelan, dan Pengkodean Produk yang Diteliti

5.14.1. Sponsor harus menjamin bahwa produk yang diteliti (termasuk pembanding aktif dan plasebo, bila digunakan) diuraikan sesuai tahap perkembangan produk tersebut, dibuat sesuai dengan cara pembuatan/produksi yang baik

yang berlaku, dan diberi kode dan label dengan cara yang melindungi ketersamaran, bila dilakukan. Selain itu, pelabelan harus mengikuti persyaratan regulatori yang berlaku.

- 5.14.2. Sponsor harus menentukan suhu penyimpanan, kondisi penyimpanan (misalnya perlindungan dari cahaya), waktu penyimpanan, cairan dan prosedur rekonstitusi, dan peralatan untuk menginfus produk, bila ada, yang dapat diterima untuk produk yang diteliti. Sponsor harus memberitahukan persyaratan regulatori ini kepada semua pihak yang terlibat (misalnya monitor, peneliti, ahli farmasi, dan manajer penyimpanan).
- 5.14.3. Produk yang diteliti harus dikemas untuk mencegah kontaminasi dan kerusakan yang tidak dapat diterima selama transportasi dan penyimpanan.
- 5.14.4. Dalam uji klinik yang tersamar, sistem pengkodean untuk produk yang diteliti harus memasukkan suatu mekanisme yang memungkinkan identifikasi produk dengan cepat, apabila terjadi kedaruratan medik, tetapi tidak boleh menyebabkan terbukanya ketersamaran tanpa diketahui.
- 5.14.5. Jika perubahan formulasi yang bermakna dilakukan pada produk yang diteliti atau produk pembanding selama pengembangan klinik, maka hasil studi tambahan dari produk formulasi tersebut (misalnya stabilitas, laju disolusi, ketersediaan hayati) yang dibutuhkan untuk menilai apakah perubahan ini akan mengubah secara bermakna profil farmakokinetik produk tersebut harus tersedia sebelum formulasi baru tersebut digunakan dalam uji klinik.

5.15. Pasokan dan Penanganan Produk yang Diteliti

- 5.15.1. Sponsor bertanggung jawab untuk memasok peneliti/institusi dengan produk yang diteliti.
- 5.15.2. Sponsor tidak boleh memasok peneliti/institusi dengan produk yang diteliti sampai sponsor memperoleh semua dokumentasi yang diperlukan (misalnya persetujuan/dukungan dari KE dan otoritas regulatori).

5.15.3. Sponsor harus memastikan bahwa prosedur tertulis mencakup instruksi yang harus diikuti oleh peneliti/institusi untuk penanganan dan penyimpanan produk yang diteliti untuk uji klinik yang bersangkutan dan dokumentasinya. Prosedur tersebut harus menyebutkan penerimaan produk yang cukup dan aman, penanganan, penyimpanan, pemberian dan penerimaan kembali produk yang tidak terpakai dari subjek, dan pengembalian produk yang tidak terpakai kepada sponsor (atau disposisi alternatif jika diberi kuasa oleh sponsor dan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku).

5.15.4. Sponsor harus:

- a) Menjamin pengiriman produk yang diteliti kepada peneliti tepat pada waktunya.
- b) Menyimpan rekaman yang mendokumentasi pengiriman, penerimaan, disposisi, pengembalian, dan pemusnahan produk yang diteliti (lihat 8. Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik).
- c) Mempertahankan suatu sistem untuk penerimaan kembali produk yang diteliti dan mendokumentasi pengembalian ini (misalnya untuk pengiriman kembali produk cacat, meminta kembali setelah uji klinik selesai, meminta kembali produk kedaluwarsa).
- d) Mempertahankan suatu sistem untuk disposisi produk penelitian yang tidak terpakai dan untuk mendokumentasikan disposisi ini.

5.15.5. Sponsor harus:

- a) Mengambil langkah untuk menjamin produk uji stabil selama periode penggunaan.
- b) Menjaga jumlah produk uji yang memadai untuk uji klinik dalam rangka mengkonfirmasi ulang spesifikasi, jika diperlukan, dan menjaga rekaman analisis dan karakteristik sampel bets. Sepanjang produk stabil, sampel harus disimpan hingga dilakukan analisis data uji selesai atau sesuai dengan persyaratan regulatori,

manapun yang merepresentasikan periode penyimpanan terlama.

5.16. Akses terhadap Dokumen

5.16.1. Sponsor harus menjamin bahwa pada protokol atau perjanjian tertulis lainnya terdapat pernyataan bahwa peneliti/institusi memberikan akses langsung pada data/dokumen sumber untuk monitoring, audit, pengkajian KE, dan inspeksi regulatori yang berkaitan dengan uji klinik.

5.16.2. Sponsor harus memastikan bahwa setiap subjek telah menyetujui, secara tertulis, akses langsung pada rekam medik asli dari subjek tersebut untuk monitoring, audit, pengkajian KE, dan inspeksi regulatori yang berkaitan dengan uji klinik.

5.17. Informasi Keamanan

5.17.1. Sponsor bertanggung jawab atas evaluasi keamanan berkesinambungan produk yang diteliti.

5.17.2. Sponsor harus dengan cepat memberitahu semua peneliti/institusi yang terlibat dan otoritas regulatori tentang temuan yang dapat merugikan keamanan subjek, mempengaruhi pelaksanaan uji klinik yang bersangkutan, atau mengubah persetujuan/dukungan dari KE untuk melanjutkan uji klinik tersebut.

5.18. Pelaporan Efek Samping Produk Uji

5.18.1. Sponsor harus mempercepat pelaporan kepada semua peneliti/institusi yang terlibat, kepada KE, bila diperlukan dan kepada otoritas regulatori tentang semua efek samping produk uji yang serius dan tidak terduga.

5.18.2. Laporan yang dipercepat semacam itu harus mengikuti persyaratan regulatori yang berlaku dan sesuai dengan Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat.

5.18.3. Sponsor harus menyerahkan kepada otoritas regulatori semua laporan keamanan yang berkala dan yang terkini, sebagaimana diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku.

5.19. Monitoring

5.19.1. Tujuan dari monitoring uji klinik adalah untuk memastikan bahwa:

- a) Hak dan kesejahteraan subjek manusia dilindungi.
- b) Data uji klinik yang dilaporkan akurat, lengkap, dan dapat diverifikasi dengan dokumen sumber.
- c) Pelaksanaan uji klinik sesuai dengan protokol/amandemen yang saat ini disetujui, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.19.2. Pemilihan dan Kualifikasi Monitor

- a) Monitor harus ditunjuk oleh sponsor.
- b) Monitor harus dilatih secara benar dan harus mempunyai pengetahuan ilmiah dan/atau klinik yang diperlukan untuk memantau uji klinik secara memadai. Kualifikasi seorang pemantau harus didokumentasi.
- c) Monitor harus memahami benar produk yang diteliti, protokol, PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek, PKB sponsor, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.19.3. Luas dan Sifat Monitoring

Sponsor harus menjamin bahwa uji klinik dimonitor secara memadai. Sponsor harus menentukan luas dan sifat monitoring yang sesuai. Penentuan luas dan sifat monitoring harus didasarkan pada pertimbangan seperti sasaran, tujuan, desain, kompleksitas, ketersamaran, ukuran, dan *endpoint* uji klinik. Pada umumnya, monitoring diperlukan di sentra uji klinik sebelum, selama, dan sesudah uji klinik. Dalam keadaan luar biasa, sponsor dapat menetapkan bahwa monitoring sentral yang disertai dengan prosedur seperti pelatihan dan pertemuan para peneliti dan pedoman tertulis yang ekstensif dapat menjamin bahwa pelaksanaan uji klinik yang sesuai mengikuti CUKB. Pengambilan sampel secara statistik dapat diterima sebagai cara untuk memilih data yang akan diverifikasi.

Sponsor dapat melakukan monitoring secara *on-site*, kombinasi monitoring terpusat dan monitoring on site, atau monitoring terpusat saja jika didasari dengan justifikasi yang kuat. Harus ada perjanjian terlebih dahulu antara sponsor dengan peneliti jika ada monitoring terpusat.

Monitoring terpusat dilakukan pada sentra uji klinik. Monitoring terpusat merupakan evaluasi jarak jauh terhadap data yang sudah terkumpul pada waktu yang sudah ditetapkan. Pengumpulan data dilakukan oleh tim peneliti yang terqualifikasi dan sudah mendapatkan pelatihan (misal: pengelola data, ahli biostatistik).

Monitoring terpusat memberikan manfaat tambahan yang dapat melengkapi dan mengurangi durasi dan/atau frekuensi *on-site* monitoring dan membantu untuk membedakan antara data yang reliabel maupun yang berpotensi tidak reliabel.

Pengkajian yang dapat mencakup analisis statistik untuk akumulasi data dari monitoring terpusat dapat digunakan untuk:

- a) mengidentifikasi data yang hilang, data yang tidak konsisten, data *outlier*, serta variabilitas dan deviasi protokol yang tidak terduga;
- b) memeriksa tren data seperti rentang, konsistensi, dan variabilitas data di dalam maupun di seluruh fasilitas uji klinik;
- c) mengevaluasi kesalahan yang sistematis atau bermakna dalam pengumpulan dan pelaporan data di dalam fasilitas maupun lintas fasilitas, atau potensi manipulasi data atau integritas data;
- d) menganalisis karakteristik sentra dan metrik kinerja;
- e) pemilihan sentra dan/atau proses untuk monitoring di fasilitas yang telah ditentukan.

5.19.4. Tanggung Jawab Monitor

Sesuai dengan persyaratan sponsor, monitor harus menjamin bahwa uji klinik dilaksanakan dan didokumentasi secara benar dengan melakukan kegiatan

berikut bila relevan dan diperlukan untuk uji klinik dan sentra uji klinik:

- a) Bertindak sebagai jalur komunikasi utama antara sponsor dan peneliti.
- b) Memastikan bahwa peneliti mempunyai kualifikasi dan sumber daya yang cukup (lihat 4.1, 4.2, 5.7) dan tetap memadai selama periode uji klinik, serta fasilitas, termasuk laboratorium peralatan dan staf memadai untuk pelaksanaan uji klinik yang benar dan aman dan tetap memadai selama periode uji klinik.
- c) Memastikan hal berikut untuk produk yang diteliti:
 - i) Masa dan kondisi penyimpanan dapat diterima dan pasokan cukup selama uji klinik.
 - ii) Produk yang diteliti hanya diberikan kepada subjek yang memenuhi syarat untuk menerimanya dan pada dosis yang ditetapkan protokol.
 - iii) Subjek diberikan petunjuk yang diperlukan untuk penggunaan, penanganan, penyimpanan, dan pengembalian produk yang diteliti secara benar.
 - iv) Penerimaan, penggunaan, dan pengembalian produk yang diteliti di sentra uji klinik diawasi dan didokumentasi secara memadai.
 - v) Disposisi produk yang diteliti yang tidak terpakai di sentra uji klinik mengikuti persyaratan regulatori yang berlaku dan sesuai dengan sponsor.
- d) Memastikan bahwa peneliti mengikuti protokol yang disetujui dan semua amandemen yang disetujui, bila ada.
- e) Memastikan bahwa PSP tertulis diperoleh sebelum setiap subjek ikut serta dalam uji klinik.
- f) Memastikan bahwa peneliti menerima Brosur Peneliti yang terbaru, semua dokumen, dan semua bahan uji klinik yang diperlukan untuk melaksanakan uji klinik dengan benar dan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.

- g) Memastikan bahwa peneliti dan staf uji klinik peneliti mendapat penjelasan yang memadai terkait uji klinik tersebut.
- h) Memastikan bahwa peneliti dan staf uji klinik peneliti melakukan fungsi uji klinik yang ditetapkan, sesuai dengan protokol dan perjanjian tertulis lainnya antara sponsor dan peneliti/institusi, dan tidak mendelegasikan fungsi ini kepada orang yang tidak berhak.
- i) Memastikan bahwa peneliti hanya memasukkan subjek yang memenuhi syarat ke dalam uji klinik.
- j) Melaporkan kecepatan perekrutan subjek.
- k) Memastikan bahwa dokumen sumber dan rekaman uji klinik lainnya akurat, lengkap, selalu diperbarui, dan dipertahankan.
- l) Memastikan bahwa peneliti memberikan semua laporan, pemberitahuan, permohonan, dan berkas yang diperlukan, dan bahwa dokumen ini akurat, lengkap, tepat waktu, terbaca, diberi tanggal, dan mengidentifikasi uji klinik yang bersangkutan.
- m) Memeriksa keakuratan dan kelengkapan pengisian FLK, dokumen sumber, dan rekaman lain yang berkaitan dengan uji klinik satu sama lain. Monitor secara khusus harus memastikan bahwa:
 - i) Data yang diperlukan oleh protokol dilaporkan secara akurat dalam FLK dan sesuai dengan dokumen sumber.
 - ii) Setiap ada modifikasi dosis dan/atau terapi didokumentasi dengan baik untuk setiap subjek uji klinik.
 - iii) KTD, obat yang diberikan dalam waktu yang sama, dan penyakit yang timbul selama uji klinik berlangsung dilaporkan sesuai dengan protokol dalam FLK.

- iv) Kunjungan yang tidak dilakukan subjek, tes yang tidak dijalani, dan pemeriksaan yang tidak dilakukan dilaporkan dengan jelas dalam FLK.
- v) Semua subjek yang mengundurkan diri dan keluar dari uji klinik dilaporkan dan dijelaskan dalam FLK.
- n) Memberitahu peneliti tentang kesalahan pengisian, tidak diisinya, atau tidak terbacanya FLK. Monitor harus memastikan bahwa koreksi, penambahan, atau penghapusan dilakukan dengan benar, diberi tanggal, dijelaskan (bila perlu), dan diparaf oleh peneliti atau oleh seorang anggota staf uji klinik dari peneliti yang diberi wewenang untuk memaraf perubahan dalam FLK atas nama peneliti. Pemberian wewenang ini harus didokumentasikan.
- o) Menentukan apakah semua KTD dilaporkan dengan benar dalam jangka waktu yang diperlukan oleh CUKB, protokol, KE, sponsor, dan persyaratan regulatori yang berlaku.
- p) Menentukan apakah peneliti mempertahankan dokumen esensial (lihat 8. Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik).
- q) Menyampaikan penyimpangan terhadap protokol, PKB, CUKB, dan persyaratan regulatori kepada peneliti, serta mengambil tindakan yang sesuai untuk mencegah terulangnya penyimpangan tersebut.

5.19.5. Prosedur Monitoring

Monitor harus mengikuti PKB tertulis yang ditetapkan sponsor dan juga prosedur yang ditentukan oleh sponsor untuk monitoring suatu uji klinik tertentu.

5.19.6. Laporan Monitoring

- a) Monitor harus menyerahkan suatu laporan tertulis kepada sponsor setelah setiap kunjungan ke sentra uji klinik atau komunikasi yang berkaitan dengan uji klinik.

- b) Laporan harus mencantumkan tanggal, tempat, nama monitor, dan nama peneliti atau orang lain yang dihubungi.
- c) Laporan harus berisi suatu ringkasan dari apa yang dikaji oleh monitor dan pernyataan monitor mengenai penemuan/fakta penting, penyimpangan dan kekurangan, kesimpulan, tindakan yang diambil atau akan diambil dan/atau tindakan yang dianjurkan untuk menjamin kepatuhan.
- d) Pengkajian dan tindak lanjut dari laporan monitoring pada sponsor harus didokumentasi oleh wakil yang ditunjuk sponsor.
- e) Laporan monitoring *on-site* dan/atau terpusat harus diberikan kepada sponsor (termasuk manajemen dan staf yang bertanggung jawab atas uji klinik dan pengawasan sentra) dengan tepat waktu untuk dapat dikaji dan ditindaklanjuti. Hasil dari kegiatan monitoring harus didokumentasikan secara rinci agar dapat dilakukan verifikasi terhadap rencana monitoring. Pelaporan kegiatan monitoring terpusat harus rutin dilakukan dan dapat disusun terpisah dari visit sentra.

5.19.7. Rencana Monitoring

Sponsor harus menyusun rencana monitoring yang dirancang khusus untuk perlindungan subjek dan risiko terhadap integritas data. Rencana monitoring tersebut harus menggambarkan strategi, tanggung jawab semua pihak yang terlibat, berbagai metode yang akan digunakan, dan alasan penggunaan metode tersebut. Rencana monitoring juga harus menekankan pada data dan proses yang kritis. Perhatian khusus harus diberikan pada aspek yang tidak termasuk kegiatan uji klinik rutin dan membutuhkan keterampilan khusus. Rencana monitoring harus merujuk pada kebijakan dan prosedur yang berlaku.

5.20. Audit

Jika sponsor melakukan audit sebagai bagian penerapan pemastian mutu, mereka harus mempertimbangkan:

5.20.1. Tujuan

Tujuan suatu audit oleh sponsor, yang independen dan terpisah dari monitoring rutin atau fungsi pengawasan mutu, harus ditujukan untuk mengevaluasi pelaksanaan uji klinik dan kepatuhan terhadap protokol, PKB, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.20.2. Pemilihan dan Kualifikasi Auditor

- a) Sponsor harus menunjuk individu yang independen dari sistem/uji klinik untuk melakukan audit.
- b) Sponsor harus menjamin bahwa auditor mempunyai kualifikasi melalui pelatihan dan pengalaman untuk melaksanakan audit secara benar. Kualifikasi seorang auditor harus didokumentasikan.

5.20.3. Prosedur Audit

- a) Sponsor harus menjamin bahwa audit sistem uji klinik dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis terkait apa yang diaudit, bagaimana mengaudit, frekuensi audit, dan bentuk serta isi laporan audit.
- b) Rencana dan prosedur audit dari sponsor untuk suatu audit uji klinik harus berpedoman pada kepentingan uji klinik yang akan diserahkan kepada otoritas regulatori, jumlah subjek dalam uji klinik tersebut, jenis dan kompleksitas uji klinik, tingkat risiko bagi subjek uji klinik, dan masalah lain yang teridentifikasi.
- c) Pengamatan dan penemuan auditor harus didokumentasikan.
- d) Untuk melindungi kebebasan dan nilai dari fungsi audit, otoritas regulatori tidak boleh meminta laporan audit secara rutin. Otoritas regulatori dapat meminta laporan audit atas dasar kasus per kasus bila ada bukti ketidakpatuhan yang serius terhadap CUKB atau dalam proses hukum
- e) Sponsor harus menyediakan sertifikat audit bila diperlukan sesuai peraturan yang berlaku.

5.21. Ketidakpatuhan

5.20.1. Ketidakpatuhan terhadap protokol, PKB, CUKB, dan/atau persyaratan regulatori yang dilakukan oleh peneliti/institusi atau staf sponsor harus ditindaklanjuti segera oleh sponsor dalam rangka menjamin kepatuhan.

Jika ditemukan ketidakpatuhan yang secara bermakna atau berpotensi mempengaruhi perlindungan subjek atau reliabilitas hasil uji klinik, sponsor harus melakukan *root cause analysis* dan menerapkan tindakan perbaikan dan pencegahan yang tepat.

5.20.2. Jika monitoring dan/atau audit menemukan ketidakpatuhan yang serius dan/atau yang berlangsung terus-menerus yang dilakukan oleh peneliti/institusi, sponsor harus menghentikan keikutsertaan peneliti/institusi tersebut dalam uji klinik. Bila keikutsertaan seorang peneliti/institusi dihentikan karena ketidakpatuhan, sponsor harus segera memberitahu otoritas regulatori.

5.22. Penghentian Dini atau Penangguhan suatu Uji Klinik

Jika suatu uji klinik dihentikan dini atau ditangguhkan, sponsor harus dengan cepat memberitahu peneliti/institusi dan otoritas regulatori mengenai penghentian atau penangguhan tersebut beserta alasannya. KE juga harus segera diberitahu dan diberikan alasan penghentian atau penangguhan tersebut, sebagaimana ditetapkan oleh persyaratan regulatori yang berlaku.

5.23. Laporan Uji/ Studi Klinik

Dalam hal uji klinik telah selesai atau dihentikan dini, sponsor harus memastikan bahwa laporan uji klinik tersebut disiapkan dan diberikan kepada otoritas regulatori sebagaimana diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku. Sponsor juga harus menjamin bahwa laporan uji klinik dalam berkas permohonan pemasaran memenuhi standar Pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik.

(Catatan: Pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik menetapkan bahwa laporan studi yang dipersingkat dapat diterima dalam kasus-kasus tertentu).

5.24. Uji Klinik Multisentra

Untuk uji klinik multisentra, sponsor harus memastikan bahwa:

- 5.24.1. Semua peneliti melaksanakan uji klinik dengan kepatuhan yang ketat terhadap protokol yang disetujui oleh sponsor dan, jika perlu, oleh otoritas regulatori, dan telah diberi persetujuan dukungan oleh KE.
- 5.24.2. FLK didesain untuk menangkap data yang diperlukan di semua sentra uji klinik multisentra. Untuk peneliti yang mengumpulkan data tambahan, FLK tambahan juga harus disediakan dengan desain yang sesuai untuk menangkap data tambahan tersebut.
- 5.24.3. Tanggung jawab peneliti koordinator dan peneliti lain yang ikut serta didokumentasi sebelum uji klinik dimulai.
- 5.24.4. Semua peneliti diberi instruksi untuk mengikuti protokol, mematuhi standar yang sama untuk penilaian penemuan klinik dan laboratorium, serta untuk melengkapi FLK.
- 5.24.5. Komunikasi antara para peneliti difasilitasi.

6. PROTOKOL DAN AMANDEMEN PROTOKOL UJI KLINIK

Isi suatu protokol uji klinik pada umumnya mencakup topik di bawah ini. Namun, informasi spesifik mengenai sentra uji klinik dapat dituliskan pada halaman protokol yang terpisah atau dinyatakan dalam suatu perjanjian terpisah. Beberapa informasi di bawah ini dapat dicantumkan dalam dokumen lain yang dirujuk protokol, misalnya Brosur Peneliti.

6.1. Informasi Umum

- 6.1.1. Judul protokol, nomor identifikasi protokol, dan tanggal. Setiap amandemen juga harus dilengkapi dengan nomor dan tanggal amandemen.
- 6.1.2. Nama dan alamat sponsor dan monitor (jika lain dari sponsor).
- 6.1.3. Nama dan gelar orang yang diberi wewenang untuk menandatangani protokol dan amandemen protokol untuk pihak sponsor.

- 6.1.4. Nama, gelar, alamat, dan nomor telepon ahli medis (atau dokter gigi jika sesuai) dari pihak sponsor untuk uji klinik yang bersangkutan.
- 6.1.5. Nama dan gelar peneliti yang bertanggung jawab untuk melaksanakan uji klinik, serta alamat dan nomor telepon tempat penelitian.
- 6.1.6. Nama, gelar, alamat, dan nomor telepon dokter (atau dokter gigi, jika sesuai) yang memenuhi syarat, yang bertanggungjawab untuk semua keputusan medis (atau dental) yang berkaitan dengan sentra uji klinik (jika orang yang berbeda dengan peneliti).
- 6.1.7. Nama dan alamat laboratorium klinik dan departemen dan/atau institusi medis dan/atau teknis lain yang terlibat dalam uji klinik tersebut.

6.2. Informasi Latar Belakang

- 6.2.1. Nama dan uraian mengenai produk yang diteliti.
- 6.2.2. Ringkasan penemuan dari studi nonklinik yang secara potensial mempunyai makna klinik dan dari uji klinik lain yang relevan.
- 6.2.3. Ringkasan risiko dan manfaat yang diketahui dan yang potensial, jika ada, bagi subjek manusia.
- 6.2.4. Uraian dan justifikasi untuk cara pemberian, dosis, regimen dosis, dan jangka waktu pemberian.
- 6.2.5. Pernyataan bahwa uji klinik tersebut akan dilaksanakan sesuai dengan protokol, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.
- 6.2.6. Uraian mengenai populasi yang akan diteliti.
- 6.2.7. Rujukan pada literatur dan data yang relevan dengan uji klinik tersebut, dan yang memberikan latar belakang untuk uji klinik tersebut.

6.3. Tujuan dan Maksud Uji Klinik

Suatu uraian rinci mengenai tujuan dan maksud uji klinik.

6.4. Desain Uji Klinik

Integritas ilmiah dari uji klinik yang bersangkutan dan kredibilitas data dari uji klinik tersebut sangat bergantung pada desain uji klinik. Uraian mengenai desain uji klinik, harus mencakup.

- 6.4.1. Pernyataan khusus mengenai *endpoint* primer dan sekunder, jika ada, yang akan diukur selama uji klinik.
- 6.4.2. Uraian mengenai jenis/desain uji klinik yang akan dilaksanakan (misalnya desain paralel, berpembanding plasebo, tersamar ganda), dan diagram skematis mengenai desain, prosedur dan tahapan uji klinik tersebut.
- 6.4.3. Uraian mengenai cara yang dipakai untuk meminimalkan/menghindari bias, termasuk:
 - a) Randomisasi
 - b) Ketersamaran
- 6.4.4. Uraian mengenai pengobatan dan dosis serta aturan dosis produk yang diteliti dalam uji klinik tersebut. Juga mencakup uraian tentang bentuk sediaan, kemasan, dan label dari produk yang diteliti.
- 6.4.5. Lamanya partisipasi yang diharapkan dari subjek, dan uraian mengenai urutan serta lamanya semua periode uji klinik, termasuk observasi lanjutan, jika ada.
- 6.4.6. Uraian mengenai "aturan penghentian" atau "kriteria untuk tidak meneruskan" untuk masing-masing subjek, bagian-bagian uji klinik dan seluruh uji klinik.
- 6.4.7. Prosedur akuntabilitas untuk produk yang diteliti, termasuk plasebo dan pembanding, jika ada.
- 6.4.8. Menjaga kode acak pemberian obat pada uji klinik dan prosedur untuk membuka kode tersebut.
- 6.4.9. Identifikasi setiap data yang akan direkam secara langsung dalam FLK (yakni tidak ada rekaman data tertulis atau elektronik sebelumnya) dan akan dianggap sebagai data sumber.

6.5. Pemilihan dan Penghentian Subjek

- 6.5.1. Kriteria inklusi subjek
- 6.5.2. Kriteria eksklusi subjek
- 6.5.3. Kriteria penghentian subjek (yakni menghentikan pengobatan dengan produk yang diteliti/pengobatan dalam uji klinik) dan prosedurnya, yang menyatakan:
 - a) Kapan dan bagaimana menghentikan subjek dari uji klinik/pengobatan dengan produk yang diteliti.

- b) Jenis dan waktu data yang akan dikumpulkan dari subjek yang dihentikan.
- c) Apakah dan bagaimana subjek akan diganti.
- d) Tindak lanjut untuk subjek yang dihentikan dari pengobatan dengan produk yang diteliti/pengobatan dalam uji klinik.

6.6. Pengobatan Subjek

- 6.6.1. Pengobatan yang akan diberikan, termasuk nama semua produk, dosis, aturan dosis, cara pemberian dan jangka waktu pemberian, termasuk jangka waktu tindak lanjut untuk subjek untuk setiap pengobatan dengan produk yang diteliti/kelompok pengobatan dalam uji klinik.
- 6.6.2. Obat/pengobatan yang diperbolehkan (termasuk rescue medication) dan yang tidak diperbolehkan sebelum dan/atau selama uji klinik berlangsung.
- 6.6.3. Prosedur untuk memonitor kepatuhan subjek.

6.7. Penilaian Efikasi

- 6.7.1. Spesifikasi parameter efikasi.
- 6.7.2. Cara dan waktu penilaian, perekaman, dan analisis parameter efikasi.

6.8. Penilaian Keamanan

- 6.8.1. Spesifikasi parameter keamanan.
- 6.8.2. Cara dan waktu penilaian, perekaman dan analisis parameter keamanan.
- 6.8.3. Prosedur untuk memperoleh laporan, dan untuk mencatat dan melaporkan kejadian yang tidak diinginkan dan penyakit yang muncul selama uji klinik berlangsung.
- 6.8.4. Jenis dan lamanya tindak lanjut terhadap subjek setelah kejadian yang tidak diinginkan.

6.9. Statistik

- 6.9.1. Uraian mengenai metode statistik yang akan digunakan, termasuk waktu analisis interim yang direncanakan.
- 6.9.2. Jumlah subjek yang direncanakan akan dimasukkan. Pada uji klinik multisentra, jumlah subjek yang direncanakan untuk setiap sentra uji klinik harus ditetapkan. Alasan

untuk memilih besar sampel, termasuk perhitungan *power* dari uji klinik dan justifikasi klinik.

6.9.3. Batas kemaknaan yang akan digunakan.

6.9.4. Kriteria untuk menghentikan uji klinik.

6.9.5. Prosedur untuk menjelaskan data yang hilang, tidak dipakai, dan palsu.

6.9.6. Prosedur untuk melaporkan penyimpangan dari rencana statistik semula (setiap penyimpangan dari rencana statistik semula harus disertai penjelasan dan pembenaran dalam protokol dan/atau dalam laporan akhir, mana yang sesuai).

6.9.7. Pemilihan subjek yang akan dimasukkan dalam analisis (misalnya semua subjek yang dirandom, semua subjek yang minum obat, semua subjek yang memenuhi syarat, subjek yang dapat dievaluasi).

6.10. Akses Langsung pada Data/ Dokumen Sumber

Sponsor harus memastikan bahwa dalam protokol atau perjanjian tertulis lainnya telah tercantum bahwa peneliti/institusi akan mengizinkan monitoring, audit, pengkajian KE, dan inspeksi regulatori yang berkaitan dengan uji klinik dengan memberikan akses langsung pada data/dokumen sumber.

6.11. Pengawasan Mutu dan Pemastian Mutu

6.12. Etik

Uraian mengenai pertimbangan etik yang berkaitan dengan uji klinik.

6.13. Penanganan Data dan Penyimpanan Dokumen

6.14. Keuangan dan Asuransi

Keuangan dan asuransi, jika tidak dicantumkan dalam suatu perjanjian terpisah.

6.15. Suplemen

(Catatan: Karena protokol dan laporan uji klinik/studi klinik sangat berkaitan, informasi relevan lebih lanjut dapat ditemukan dalam Pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik).

7. BROSUR PENELITI

7.1. Pendahuluan

Brosur Peneliti adalah suatu kumpulan data klinik dan nonklinik produk uji yang relevan dengan studi produk tersebut pada subjek manusia. Tujuan Brosur Peneliti adalah menyediakan informasi bagi peneliti dan orang lain yang terlibat dalam uji klinik untuk memudahkan dalam memahami dasar pemikiran tentang ciri utama protokol dan mematuhi, misalnya dosis, interval/frekuensi dosis, cara pemberian dan prosedur monitoring keamanan.

Brosur Peneliti juga memberikan wawasan untuk menunjang manajemen klinik dari subjek uji klinik selama berlangsungnya uji klinik. Informasi tersebut harus dikemukakan dalam bentuk yang ringkas, sederhana, obyektif, seimbang, dan bukan dalam bentuk promosi sehingga memungkinkan seorang klinisi, atau calon peneliti, untuk memahaminya dan membuat sendiri penilaian manfaat risiko yang tidak bias mengenai kelayakan uji klinik yang diusulkan. Untuk alasan ini, seorang yang memiliki kualifikasi medis biasanya ikut serta dalam mengedit suatu Brosur Peneliti, tetapi isi Brosur Peneliti harus disetujui oleh cabang ilmu yang menghasilkan data yang diuraikan tersebut.

Pedoman ini menjabarkan informasi minimal yang harus dimasukkan ke dalam Brosur Peneliti dan memberikan saran untuk susunannya. Diharapkan bahwa jenis dan luasnya informasi yang ada akan bervariasi sesuai dengan taraf perkembangan produk yang diteliti.

Jika produk yang diteliti telah dipasarkan dan farmakologinya telah dimengerti secara luas oleh dokter praktisi, Brosur Peneliti yang ekstensif mungkin tidak diperlukan. Jika diperkenankan oleh otoritas regulatori, suatu brosur informasi produk yang umum, brosur dalam kemasan, atau pelabelan bisa menjadi alternatif yang sesuai, asalkan mencakup informasi yang rinci, komprehensif, dan baru mengenai semua aspek dari produk yang diteliti yang mungkin penting bagi peneliti.

Jika suatu produk yang dipasarkan akan diteliti untuk suatu penggunaan baru (indikasi baru), Brosur Peneliti yang khusus untuk penggunaan baru itu harus disiapkan. Brosur

Peneliti harus dikaji ulang sedikitnya sekali setahun dan bila diperlukan direvisi sesuai dengan prosedur tertulis yang dimiliki sponsor. Revisi yang lebih sering mungkin diperlukan, tergantung tahap pengembangan dan timbulnya informasi baru yang relevan. Namun, sesuai dengan CUKB, informasi baru yang relevan mungkin demikian penting sehingga harus dikomunikasikan kepada peneliti, dan mungkin kepada KE dan/atau otoritas regulatori sebelum dimasukkan ke dalam Brosur Peneliti yang direvisi.

Pada umumnya, sponsor bertanggung jawab untuk menjamin bahwa Brosur Peneliti yang terbaru diberikan kepada peneliti dan peneliti bertanggung jawab untuk memberikannya kepada KE yang bertanggung jawab. Dalam hal suatu uji klinik disponsori oleh peneliti, peneliti sponsor tersebut harus menentukan apakah suatu brosur dapat diperoleh dari produsen komersial.

Jika produk yang diteliti itu disediakan oleh peneliti-sponsor, dia harus memberikan informasi yang diperlukan kepada semua pihak yang terlibat dalam uji klinik.

Jika pembuatan suatu Brosur Peneliti yang resmi tidak praktis, sebagai pengganti maka peneliti-sponsor harus menyusun informasi yang lebih lengkap/luas pada protokol uji klinik yang mencantumkan informasi terkini yang minimal ada sebagaimana dijelaskan pada pedoman ini.

7.2. Pertimbangan Umum

Brosur Peneliti harus mencakup:

7.2.1. Halaman Judul

Pada halaman judul harus tercantum nama sponsor, identitas setiap produk yang diteliti (yaitu nomor penelitian, nama kimia atau nama generik yang disetujui, nama dagang, jika diizinkan secara sah dan dikehendaki oleh sponsor) dan tanggal diterbitkannya. Dianjurkan juga untuk mencantumkan nomor edisi dan rujukan pada nomor dan tanggal edisi yang digantikannya. Contoh diberikan dalam Format pada 7.4.

7.2.2. Pernyataan Kerahasiaan

Sponsor dapat memasukkan suatu pernyataan yang menginstruksikan peneliti/penerima untuk memperlakukan Brosur Peneliti sebagai dokumen rahasia hanya untuk informasi dan penggunaan oleh tim peneliti dan KE.

7.3. Isi Brosur Peneliti

Brosur Peneliti harus berisikan bagian-bagian berikut, masing-masing dengan rujukan literatur jika sesuai:

7.3.1. Daftar Isi

Contoh Daftar Isi diberikan dalam 7.4 Format 2.

7.3.2. Ringkasan

Suatu ringkasan singkat (sebaiknya tidak lebih dari 2 (dua) halaman) harus diberikan, menyoroti informasi bermakna yang ada mengenai fisik, kimia, farmasetika, farmakologi, toksikologi, farmakokinetik, metabolik, dan informasi klinik yang relevan dengan tahap pengembangan klinik produk yang diteliti.

7.3.3. Pendahuluan

Suatu pernyataan pendahuluan singkat yang mencantumkan informasi terkait nama kimia (dan nama generik dan nama dagang jika disetujui) produk yang diteliti, semua bahan aktif, kelas farmakologi produk yang diteliti, dan kedudukan yang diharapkan dalam kelas ini (misal keuntungannya), alasan untuk melakukan penelitian dengan produk yang diteliti, dan indikasi profilaktik, terapeutik, atau diagnostik yang diharapkan. Pada prinsipnya, pernyataan pendahuluan harus menggambarkan pendekatan umum yang akan diikuti dalam menilai produk yang diteliti.

7.3.4. Sifat Fisika, Kimia, dan Farmasetika, serta Formulasi

Uraian tentang bahan produk yang diteliti (termasuk rumus kimia dan/atau struktur kimia) dan ringkasan singkat tentang sifat fisika, kimia, dan farmasetik yang relevan harus dicantumkan. Agar tindakan pengamanan yang sesuai dapat diambil selama uji klinik berlangsung, uraian

formulasi yang akan digunakan, termasuk eksipiennya, harus diberikan dan dijelaskan jika relevan secara klinik. Instruksi untuk penyimpanan dan penanganan sediaan obat harus diberikan. Kemiripan struktur kimia dengan senyawa yang telah diketahui harus dicantumkan.

7.3.5. Studi Nonklinik

Pendahuluan:

Hasil dari semua studi farmakologi, toksikologi, dan farmakokinetik nonklinik yang relevan dan studi metabolisme produk yang diteliti harus diberikan dalam bentuk ringkasan. Ringkasan ini harus mencantumkan metodologi yang digunakan, hasilnya, dan diskusi mengenai relevansi penemuan tersebut terhadap efek terapeutik yang diteliti, serta efek yang merugikan dan tidak diinginkan yang mungkin terjadi pada manusia.

Informasi yang diberikan dapat mencakup hal berikut, jika ada/diketahui:

- a) Spesies yang diteliti
- b) Jumlah dan jenis kelamin hewan dalam setiap kelompok
- c) Satuan dosis (misalnya mg/kg)
- d) Interval dosis
- e) Cara pemberian
- f) Lama pemberian obat
- g) Informasi tentang distribusi sistemik
- h) Lamanya tindak lanjut setelah pemberian obat
- i) Hasil yang mencakup aspek berikut:
 - i. Sifat dan frekuensi efek farmakologi atau efek toksik
 - ii. Keparahan atau intensitas efek farmakologi atau efek toksik
 - iii. Mula kerja efek
 - iv. Reversibilitas efek
 - v. Lamanya efek
 - vi. Hubungan dosis-respons

Format penyajian informasi dalam bentuk tabel/daftar sedapat mungkin digunakan untuk memperjelas informasi tersebut.

Bagian di bawah ini menjelaskan temuan terpenting dari uji klinik, termasuk hubungan dosis respons dari efek yang diamati, relevansinya pada manusia, dan aspek yang akan diteliti pada manusia. Jika berlaku, penemuan dosis yang efektif dan nontoksik pada spesies hewan yang sama harus dibandingkan, misalnya pembahasan tentang indeks terapi. Relevansi informasi ini terhadap dosis yang diusulkan pada manusia harus disebutkan. Bilamana mungkin, perbandingan harus dibuat berdasarkan kadar darah/jaringan dan bukan atas dasar mg/kg.

a) *Farmakologi Nonklinik*

Ringkasan mengenai aspek farmakologi produk yang diteliti dan, jika sesuai, metabolitnya yang bermakna yang diteliti pada hewan, harus dimasukkan. Ringkasan semacam itu harus menggabungkan studi yang menilai potensi aktivitas terapetiknya (misalnya pemodelan efikasi, ikatan reseptor, dan spesifisitas) maupun yang menilai keamanannya (misalnya studi khusus untuk menilai kerja farmakologi yang lain daripada efek terapi yang diharapkan).

b) *Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Hewan*

Ringkasan tentang farmakokinetik, transformasi biologik, dan disposisi produk uji dalam semua spesies yang diteliti harus diberikan. Pembahasan terkait temuan harus mencakup absorpsi dan bioavailabilitas lokal dan sistemik dari produk uji dan metabolitnya, serta hubungannya dengan penemuan farmakologi dan toksikologi pada spesies hewan.

c) *Toksikologi*

Ringkasan efek toksikologi yang ditemukan pada studi yang relevan dan dilakukan pada spesies hewan yang

berbeda harus diuraikan di bawah judul berikut, jika sesuai:

- 1) Dosis tunggal
- 2) Dosis berulang
- 3) Karsinogenitas
- 4) Studi khusus (misalnya iritasi dan sensitisasi)
- 5) Toksisitas reproduksi
- 6) Genotoksisitas (mutagenisitas)

7.3.6. Efek pada Manusia

Pendahuluan:

Berbagai efek produk uji pada manusia yang sudah diketahui harus dijelaskan dengan seksama, termasuk informasi mengenai farmakokinetik, metabolisme, farmakodinamik, hubungan dosis-respons, keamanan, efikasi, dan aktivitas farmakologi lainnya. Jika mungkin, ringkasan setiap uji klinik yang telah selesai harus diberikan. Informasi mengenai hasil penggunaan produk uji selain dari hasil uji klinik juga harus diberikan, misalnya berdasarkan pengalaman selama pemasaran.

a) Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Manusia

Ringkasan informasi mengenai farmakokinetik produk uji harus diberikan, termasuk sebagaimana berikut, jika ada:

- 1) Farmakokinetik (termasuk metabolisme, jika sesuai, dan absorpsi, ikatan protein plasma, distribusi, dan eliminasi).
- 2) Bioavailabilitas produk uji (absolut, jika mungkin, dan/atau relatif) menggunakan bentuk sediaan pembanding.
- 3) Sub-kelompok populasi (misalnya jenis kelamin, umur, dan gangguan fungsi organ).
- 4) Interaksi (misalnya interaksi dengan produk lain dan efek makanan).
- 5) Data farmakokinetik lainnya (misalnya hasil studi populasi yang dilakukan dalam uji klinik).

b) Keamanan dan Efikasi

Ringkasan informasi harus diberikan mengenai keamanan, farmakodinamik, efikasi, dan hubungan dosis-respons produk uji (termasuk metabolit, jika ada) yang diperoleh dari uji klinik terdahulu pada manusia (sukarelawan sehat dan/atau pasien). Implikasi dari informasi ini harus dibahas. Bila sejumlah uji klinik telah selesai, ringkasan keamanan dan efikasi dari berbagai uji klinik tersebut menurut indikasi dalam sub-kelompok dapat menyajikan data dengan jelas. Ringkasan efek samping produk uji dalam bentuk tabel untuk semua uji klinik (termasuk uji klinik untuk semua indikasi yang diteliti) akan memberikan informasi yang bermanfaat. Perbedaan penting dalam pola/insidens efek samping produk uji pada berbagai indikasi atau sub-kelompok harus dibahas.

Brosur Peneliti harus memberikan uraian tentang risiko dan efek samping produk uji yang mungkin terjadi berdasarkan pengalaman terdahulu dengan produk yang diteliti dan produk sejenis. Juga harus diberikan uraian tentang tindakan pencegahan atau monitoring khusus yang akan dilakukan sebagai bagian dari penelitian penggunaan produk yang bersangkutan.

c) Pengalaman Pemasaran

Brosur Peneliti harus mencantumkan negara dimana produk uji telah dipasarkan atau disetujui. Informasi bermakna apapun yang diperoleh berdasarkan penggunaan di pasar harus disampaikan dalam bentuk ringkasan (misalnya formulasi, dosis, cara pemberian, dan efek samping produk uji). Brosur Peneliti harus menyebutkan semua negara dimana produk uji tidak mendapat persetujuan pemasaran atau ditarik dari peredaran.

7.3.7. Ringkasan Data dan Pedoman untuk Peneliti

Bagian ini harus memberikan penjelasan menyeluruh mengenai data nonklinik dan klinik, dan bilamana mungkin, harus meringkas informasi dari berbagai sumber mengenai berbagai aspek terkait produk uji. Dengan cara ini, peneliti mendapatkan interpretasi yang paling informatif tentang data yang ada dan penilaian tentang implikasi informasi tersebut untuk uji klinik yang akan datang. Jika sesuai, laporan mengenai produk sejenis yang telah dipublikasi harus dijelaskan sehingga dapat membantu peneliti untuk mengantisipasi efek samping produk uji atau masalah lain dalam uji klinik.

Tujuan keseluruhan bagian ini adalah untuk memberikan peneliti suatu pengertian yang jelas tentang risiko dan efek samping produk uji yang mungkin terjadi, dan tentang uji khusus, pengamatan, dan tindakan pencegahan yang mungkin diperlukan untuk suatu uji klinik.

Pemahaman terkait hal ini harus berdasarkan pada informasi fisika, kimia, farmasetik, farmakologi, toksikologi, dan klinik yang ada terkait produk uji.

Peneliti juga harus diberikan pedoman terkait pengenalan dan pengobatan jika terjadi overdosis dan efek samping produk uji yang mungkin terjadi berdasarkan pengalaman terdahulu pada manusia dan sifat farmakologi produk yang diteliti.

7.4. Format 1:

HALAMAN JUDUL (contoh)	
NAMA SPONSOR	
Produk	:
Nomor Penelitian	:
Nama	: Kimia, Generik (bila disetujui) Nama Dagang (jika diizinkan secara sah dan dikehendaki oleh Sponsor)
BROSUR PENELITI	
Nomor Edisi	:
Tanggal diterbitkan	:
Menggantikan Nomor Edisi sebelumnya	:
Tanggal	:

RANCAN

7.4 Format 2:**DAFTAR ISI BROSUR PENELITI**

-	Pernyataan Kerahasiaan (fakultatif).....
-	Halaman Tanda Tangan (fakultatif).....
1	Daftar Isi.....
2	Ringkasan.....
3	Pendahuluan.....
4	Sifat Fisika, Kimia dan Farmaseutik dan Formulasi.....
5	Studi Nonklinik.....
5.1	Farmakologi Nonklinik.....
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.

Lampiran lain (jika ada)

8. DOKUMEN ESENSIAL UNTUK PELAKSANAAN SUATU UJI KLINIK

8.1. Pendahuluan

Dokumen esensial adalah dokumen yang secara tersendiri maupun kolektif memungkinkan evaluasi terhadap pelaksanaan suatu uji klinik dan mutu dari data yang dihasilkan. Dokumen ini berguna untuk menunjukkan kepatuhan peneliti, sponsor, dan monitor terhadap standar CUKB dan terhadap semua persyaratan regulatori yang berlaku.

Dokumen esensial juga berguna untuk sejumlah tujuan penting lainnya. Penyimpanan dokumen esensial di tempat peneliti/institusi dan sponsor dengan tepat waktu akan sangat membantu keberhasilan manajemen suatu uji klinik oleh peneliti, sponsor dan monitor.

Dokumen ini juga yang biasanya diaudit oleh auditor independen dari sponsor dan diinspeksi oleh otoritas regulatori sebagai bagian dari proses untuk memastikan validitas pelaksanaan uji klinik dan integritas data yang dikumpulkan.

Daftar minimal dokumen esensial yang telah dikembangkan dapat dikelompokkan dalam 3 (tiga) bagian sesuai dengan tahap pelaksanaan uji klinik, yaitu 1) sebelum fase klinik dimulai, 2) selama pelaksanaan klinik, dan 3) setelah uji klinik selesai atau dihentikan. Maksud/tujuan dari setiap dokumen harus dijelaskan, serta informasi apakah dokumen disimpan oleh peneliti/institusi atau sponsor atau keduanya. Penggabungan beberapa dokumen dapat diterima, sepanjang unsur masing-masing dokumen mudah dikenali.

Arsip induk uji klinik (*trial master files*) harus sudah ada pada awal uji klinik, di tempat peneliti/institusi maupun di kantor sponsor. Penutupan suatu uji klinik hanya dapat dilakukan jika monitor telah memeriksa arsip di tempat peneliti/institusi dan sponsor, serta memastikan bahwa semua dokumen yang diperlukan ada dalam arsip yang sesuai.

Masing-masing atau semua dokumen yang disebutkan dalam pedoman ini harus tersedia untuk diaudit oleh auditor dari sponsor dan diinspeksi oleh otoritas regulatori.

Sponsor dan peneliti/institusi harus menjaga catatan lokasi penyimpanan dokumen esensial, termasuk dokumen sumber. Sistem penyimpanan yang digunakan selama uji klinik dan untuk pengarsipan (terlepas dari jenis media yang digunakan) harus menyediakan identifikasi dokumen, riwayat perubahan, serta sistem pencarian dan pengambilan dokumen.

Dokumen esensial untuk uji klinik harus tersedia atau dapat dikurangi jika ada justifikasi (sebelum uji klinik dimulai) berdasarkan pada pentingnya dan relevansi dokumen tersebut pada uji klinik.

Sponsor harus memastikan bahwa peneliti memiliki kendali dan akses terhadap data FLK yang dilaporkan kepada sponsor. Sponsor tidak boleh memiliki kontrol eksklusif atas data tersebut.

Jika salinan digunakan untuk mengganti dokumen asli (misal dokumen sumber, FLK), salinan tersebut harus memenuhi persyaratan sebagai salinan resmi.

Peneliti/institusi harus memiliki kendali atas semua dokumen esensial dan rekaman yang diperoleh sebelum, selama, dan setelah pelaksanaan uji klinik.

8.2. Sebelum Fase Klinik dari Uji Klinik Dimulai

Selama tahap perencanaan dokumen berikut harus dibuat dan harus ada dalam arsip sebelum uji klinik dimulai secara resmi (Tabel 8.2.1 sampai 8.2.20).

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.2.1	Brosur Peneliti	Mendokumentasi bahwa informasi ilmiah yang baru dan relevan mengenai produk uji telah diberikan kepada peneliti	x	x
8.2.2	Protokol dan amandemen (jika ada) yang telah ditandatangani, dan contoh FLK	Mendokumentasi persetujuan peneliti dan sponsor terhadap protokol/amandemen dan FLK	x	x
8.2.3	Informasi yang diberikan kepada subjek uji klinik			
	- Formulir PSP (termasuk semua	Mendokumentasikan PSP	x	x

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	terjemahan yang berlaku)			
	- Informasi tertulis lainnya	Mendokumentasikan bahwa subjek akan diberi informasi tertulis yang sesuai (isi dan susunan kata) untuk menunjang kemampuan subjek dalam memberikan persetujuan penuh.	x	x
	- Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasikan bahwa tindakan merekrut dilakukan dengan layak dan tidak menggunakan paksaan	x	
8.2.4	Aspek keuangan dari uji klinik	Mendokumentasikan perjanjian keuangan antara peneliti/institusi dan sponsor uji klinik	x	x
8.2.5	Pernyataan asuransi (jika diperlukan)	Mendokumentasikan bahwa kompensasi bagi subjek akan disediakan untuk cedera yang berkaitan dengan uji klinik	x	x
8.2.6	Perjanjian yang ditandatangani antara pihak-pihak yang terlibat, misalnya:			
	- Peneliti/institusi dan sponsor		x	x
	- Peneliti/institusi dan ORK		x	x (jika diperlukan)
	- Sponsor dan ORK			x
	- Peneliti/institusi dan otoritas (jika diperlukan)		x	x
8.2.7	Persetujuan/dukungan dari KE yang terdokumentasi dan bertanggung mengenai hal berikut: - Protokol dan amandemen - FLK (jika berlaku) - Formulir PSP	Mendokumentasikan bahwa uji klinik tersebut telah dikaji oleh KE dan telah mendapat persetujuan/dukungan. Mengidentifikasi nomor versi dan tanggal dari setiap dokumen.	x	x

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	- Informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek - Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan) - Kompensasi subjek (jika ada) dukungan persetujuan/ dokumen lainnya			
8.2.8	Komposisi KE	Mendokumentasikan bahwa komposisi KE sesuai CUKB	x	x (jika diperlukan)
8.2.9	Otoritas/ Persetujuan/ Pemberitahuan Protokol oleh otoritas regulatori (jika diperlukan)	Mendokumentasi otorisasi/persetujuan/pemberitahuan yang sesuai oleh otoritas regulatori telah diperoleh sebelum dimulainya uji klinik sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.	x (jika diperlukan)	x (jika diperlukan)
8.2.10	<i>Curriculum Vitae</i> dan/atau dokumen relevan lainnya yang membuktikan kualifikasi peneliti dan peneliti pembantu	Mendokumentasi kualifikasi dan kelayakan untuk melaksanakan uji klinik dan/atau memberikan supervisi medik kepada subjek	x	x
8.2.11	Nilai/Kisaran Normal untuk Prosedur dan/atau Tes Medik/ Laboratorium/Teknik yang termasuk dalam Protokol	Mendokumentasi nilai dan/atau kisaran normal dari tes-tes tersebut	x	x
8.2.12	Prosedur/Pengujian Medik/Laboratorium /Teknik: - sertifikasi; - akreditasi; - pengawasan dan/atau penilaian mutu eksternal yang sudah ditetapkan; atau	Mendokumentasi kompetensi fasilitas untuk melakukan pengujian yang diperlukan dan mendukung hasil yang dapat dipercaya.	x (jika diperlukan)	x

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	- validasi lainnya (jika diperlukan)			
8.2.13	Contoh Label yang dilekatkan pada wadah produk yang diteliti	Mendokumentasi kepatuhan terhadap peraturan pemberian label yang berlaku dan kesesuaian instruksi yang diberikan kepada subjek		x
8.2.14	Instruksi penanganan produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik (jika tidak dimasukkan dalam Protokol atau Brosur Peneliti)	Mendokumentasi instruksi yang diperlukan untuk menjamin penyimpanan, pengemasan, pemberian, dan disposisi produk uji yang benar dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik	x	x
8.2.15	Dokumen pengiriman produk uji dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik	Mendokumentasi tanggal pengiriman, nomor bets, dan cara pengiriman produk uji dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik. Memungkinkan penelusuran bets produk, pemeriksaan kondisi pengiriman, dan pertanggungjawabannya	x	x
8.2.16	Sertifikat Analisis Produk uji dikirimkan	Mendokumentasi identitas, kemurnian, dan kekuatan produk uji yang akan digunakan dalam uji klinik		x
8.2.17	Prosedur pembukaan kode untuk Uji Klinik Tersamar	Mendokumentasi bagaimana, dalam keadaan darurat, identitas produk penelitian yang tersamar dapat dibuka tanpa membuka ketersamaran pengobatan subjek yang lain	x	x (pihak ketiga jika ada)
8.2.18	Daftar Acak Induk	Mendokumentasi cara randomisasi populasi uji klinik		x (pihak ketiga jika

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/Institusi	Sponsor
				ada)
8.2.19	Laporan Monitoring Pra-Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa tempat pelaksanaan uji klinik sesuai untuk uji klinik tersebut (dapat digabung dengan 8.2.20)		x
8.2.20	Laporan Monitoring Dimulainya Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa prosedur uji klinik telah dikaji dengan peneliti dan stafnya (dapat digabung dengan 8.2.19)	x	x

8.3. Selama Pelaksanaan Uji Klinik

Selain memiliki dokumen tersebut di atas, dokumen berikut harus ditambahkan pada arsip selama pelaksanaan uji klinik sebagai bukti bahwa semua informasi baru yang relevan didokumentasi pada saat informasi tersebut tersedia.

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/Institusi	Sponsor
8.3.1	Brosur Peneliti yang Diperbarui	Mendokumentasi bahwa peneliti diberi informasi yang relevan secara tepat waktu pada saat informasi tersebut tersedia	x	x
8.3.2	Revisi terhadap - Protokol/ amandemen dan FLK - Formulir PSP - Informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek - Iklan untuk merekruit subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi revisi terhadap dokumen yang berkaitan dengan uji klinik yang terjadi selama uji klinik berlangsung	x	x
8.3.3	Dokumen bertanggal/ tentang persetujuan/ dukungan dari KE untuk hal berikut: - Amandemen protokol - Revisi terhadap	Mendokumentasi bahwa amandemen dan/atau revisi telah dikaji KE dan telah diberi persetujuan/dukungan. Mengidentifikasi nomor	x	x

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Formulir PSP ○ Informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek ○ Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan) - Dokumen lain yang diberi persetujuan/dukungan - Pengkajian uji klinik berkelanjutan (jika diperlukan)	versi dan tanggal dari setiap dokumen.		
8.3.4	Otorisasi/ Persetujuan/ Pemberitahuan oleh otoritas regulatori bila diperlukan untuk: - Amandemen protokol dan dokumen lainnya	Mendokumentasi kepatuhan terhadap persyaratan regulatori yang berlaku	x (jika diperlukan)	x
8.3.5	<i>Curriculum Vitae</i> Peneliti dan/atau Peneliti Pembantu yang baru	(lihat 8.2.10)	x	x
8.3.6	Nilai/ Kisaran Normal yang diperbaharui untuk Prosedur/ Pengajuan Medik/ Laboratorium/ Teknik yang tercakup dalam Protokol	Mendokumentasi nilai dan/atau kisaran normal yang direvisi selama uji klinik berlangsung (lihat 8.2.11)	x	x
8.3.7	Prosedur/Pengajuan Medik/Laboratorium/ Teknik yang diperbarui: - sertifikasi; - akreditasi; - pengawasan mutu dan/atau penilaian mutu eksternal yang sudah ditetapkan; atau - validasi lainnya (jika diperlukan).	Mendokumentasi bahwa pengujian tetap memadai selama uji klinik berlangsung (lihat 8.2.12)	x (jika diperlukan)	x
8.3.8	Dokumen pengiriman produk yang diteliti	(lihat 8.2.15)	x	x

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik			
8.3.9	Sertifikat Analisis untuk bets baru produk yang diteliti	(lihat 8.2.16)		x
8.3.10	Laporan Kunjungan Monitor	Mendokumentasi kunjungan ke sentra uji klinik serta temuan oleh monitor		x
8.3.11	Komunikasi yang relevan selain kunjungan ke sentra uji klinik - Surat-surat - Notula rapat - Catatan pembicaraan telepon	Mendokumentasi perjanjian atau diskusi penting mengenai administrasi uji klinik, pelanggaran protokol, pelaksanaan uji klinik, pelaporan KTD	x	x
8.3.12	Formulir PSP yang telah ditandatangani	Mendokumentasi bahwa persetujuan diperoleh sesuai dengan CUKB dan protokol dan diberi tanggal sebelum keikutsertaan setiap subjek dalam uji klinik	x	
8.3.13	Dokumen sumber	Mendokumentasi adanya subjek dan memperkuat integritas data uji klinik yang dikumpulkan, memasukkan dokumen asli yang berkaitan dengan uji klinik, dengan pengobatan medis, dan riwayat penyakit subjek	x	
8.3.14	FLK yang telah dilengkapi, diberi tanggal, dan ditandatangani	Mendokumentasi bahwa peneliti atau anggota staf peneliti yang berwenang memastikan pengamatan yang direkam	x (salinan)	x (asli)
8.3.15	Dokumentasi koreksi FLK	Mendokumentasi semua perubahan/tambahan atau koreksi yang dibuat dalam FLK	x (salinan)	x (asli)

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
		setelah data awal dicatat		
8.3.16	Pemberitahuan oleh peneliti yang menemukan KTD yang serius dan laporan yang berkaitan kepada sponsor	Pemberitahuan oleh peneliti yang menemukan KTD yang serius dan laporan yang berkaitan kepada sponsor sesuai dengan 4.11	x	x
8.3.17	Pemberitahuan oleh Sponsor dan/atau Peneliti, jika berlaku, kepada otoritas regulatori dan KE tentang efek samping produk uji yang serius dan tidak terduga dan informasi keamanan lainnya	Pemberitahuan oleh sponsor dan/atau peneliti, jika berlaku, kepada otoritas regulatori dan KE tentang efek samping produk uji yang serius dan tidak terduga sesuai dengan 5.18 dan 4.11.1 dan informasi keamanan lainnya sesuai dengan 5.17.2.	X (jika diperlukan)	x
8.3.18	Pemberitahuan oleh Sponsor kepada Peneliti tentang Informasi Keamanan	Pemberitahuan oleh sponsor kepada peneliti tentang informasi keamanan sesuai 5.17.2.	x	x
8.3.19	Laporan interim atau tahunan kepada KE dan otoritas regulatori	Laporan interim atau tahunan yang diberikan kepada KE sesuai dengan 4.10 dan kepada otoritas regulatori sesuai dengan 5.18.3.	x	x (jika diperlukan)
8.3.20	Daftar Skrining Subjek	Mendokumentasi identifikasi subjek yang masuk dalam skrining pra-uji klinik	x	x (jika diperlukan)
8.3.21	Daftar Kode Identifikasi Subjek	Mendokumentasi bahwa peneliti/institusi menyimpan kerahasiaan daftar nama semua subjek yang telah diberi nomor penelitian sewaktu masuk dalam uji klinik. Memungkinkan peneliti/institusi untuk membuka identitas subjek	x	
8.3.22	Daftar Subjek yang	Mendokumentasi	x	

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/Institusi	Sponsor
	masuk uji klinik	masuknya subjek ke dalam uji klinik secara kronologis dengan memberikan nomor penelitian		
8.3.23	Pertanggungjawaban produk yang diteliti di sentra uji klinik	Mendokumentasi bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai dengan protokol	x	x
8.3.24	Lembar tandatangan	Mendokumentasi tandatangan dan paraf semua orang yang berwenang untuk memasukkan data dan/atau membuat koreksi dalam FLK	x	x
8.3.25	Catatan penyimpanan sampel cairan/jaringan tubuh (jika ada)	Mendokumentasi lokasi dan identifikasi sampel yang disimpan jika pemeriksaan perlu diulang	x	x

8.4. Setelah Uji Klinik Selesai atau Dihentikan

Setelah uji klinik selesai atau dihentikan, semua dokumen yang disebutkan dalam 8.2 dan 8.3 harus ada dalam arsip bersama dengan dokumen berikut.

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/Institusi	Sponsor
8.4.1	Pertanggungjawaban produk uji di sentra uji klinik	Mendokumentasi bahwa produk uji telah digunakan sesuai dengan protokol. Mendokumentasi pertanggungjawaban akhir produk uji yang diterima di sentra uji klinik, diberikan kepada subjek, dikembalikan oleh subjek, dan dikembalikan kepada sponsor.	x	x
8.4.2	Dokumentasi pemusnahan produk uji	Mendokumentasi pemusnahan produk uji yang tidak terpakai oleh sponsor atau di sentra uji klinik	x (jika dimusnahkan di sentra uji klinik)	x
8.4.3	Daftar Lengkap	Memungkinkan	x	

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	Kode Identifikasi Subjek	identifikasi semua subjek yang masuk dalam uji klinik jika diperlukan tindak lanjut. Daftar harus disimpan secara rahasia dan selama waktu yang disetujui bersama.		
8.4.4	Sertifikat Audit (jika ada)	Mendokumentasikan bahwa audit telah dilakukan		x
8.4.5	Laporan Monitoring Penutupan Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa semua kegiatan yang diperlukan untuk penutupan uji klinik telah diselesaikan dan salinan dokumen esensial disimpan dalam arsip yang sesuai		x
8.4.6	Dokumentasi alokasi pengobatan dan pembukaan kodenya	Dikembalikan ke sponsor untuk mendokumentasi pembukuan kode yang mungkin telah terjadi		x
8.4.7	Laporan akhir oleh Peneliti kepada KE jika diperlukan, dan jika berlaku, kepada otoritas regulatori	Mendokumentasi selesainya uji klinik	x	
8.4.8	Laporan Studi Klinik	Mendokumentasi hasil dan interpretasi uji klinik	x (jika berlaku)	x

C. PETUNJUK PEMBUATAN INFORMASI UNTUK CALON SUBJEK

Informed Consent/PSP terdiri dari 2 bagian yaitu :

1. Penjelasan yang diberikan kepada calon subjek sebelum diminta kesediaannya untuk ikut dalam penelitian. Bagian ini terdiri dari 2 (dua) bagian, yaitu:

1.1. Elemen dasar (*basic element*) yang memuat penjelasan sebagai berikut:

- 1.1.1. kegiatan ini adalah suatu penelitian;
- 1.1.2. tujuan penelitian dan mengapa calon subjek diminta untuk ikut serta;
- 1.1.3. prosedur penelitian;

- 1.1.4. risiko potensial dan rasa tidak enak yang akan dialami calon subjek;
- 1.1.5. manfaat langsung bagi subjek (bila ada);
- 1.1.6. prosedur alternatif;
- 1.1.7. penjagaan kerahasiaan data;
- 1.1.8. kompensasi jika terjadi kecelakaan dalam penelitian;
- 1.1.9. besarnya uang imbalan untuk subjek;
- 1.1.10. partisipasi berdasarkan kesukarelaan;
- 1.1.11. nama dan alamat peneliti yang harus dihubungi jika terjadi kecelakaan atau jika subjek bertanya;
- 1.1.12. subjek dapat dikeluarkan dari penelitian;
- 1.1.13. perkiraan jumlah seluruh subjek yang akan diikutsertakan; dan
- 1.1.14. insentif bagi subjek (jika ada).

1.2. Elemen tambahan (additional element):

- 1.2.1. kemungkinan dapat timbul risiko yang belum diketahui pada saat ini;
- 1.2.2. bahaya potensial (jika ada) bagi subjek yang mengundurkan diri sebelum penelitian selesai;
- 1.2.3. kemungkinan timbulnya biaya bagi perusahaan asuransi kesehatan akibat keikutsertaan calon subjek dalam penelitian;
- 1.2.4. penjelasan terkait kandungan bahan tertentu dalam Produk Uji yang menimbulkan kepekaan terhadap keyakinan kelompok masyarakat tertentu.

2. Formulir untuk membubuhkan tanda tangan

Penjelasan untuk PSP harus disusun dengan kalimat-kalimat dan kata-kata yang mudah dimengerti oleh orang awam.

D. CONTOH PENJELASAN YANG DIBERIKAN KEPADA CALON SUBYEK DAN FORMULIR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN (PSP)*

**Nama obat, peneliti, institusi, dll. di bawah ini adalah fiktif*

Penjelasan mengenai penelitian pengobatan hepatitis B menahun

dengan siklosan

Kami, tim peneliti di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Seroja, Jakarta, sedang melakukan penelitian untuk mengetahui apakah keamanan dan efektivitas siklosan untuk mengobati penyakit hepatitis B kronis, yaitu suatu penyakit hati menahun (lebih dari 6 bulan) yang disebabkan sejenis virus. Hingga sekarang belum diketahui adanya obat yang memuaskan untuk mengobati penyakit tersebut. Tiga puluh penderita hepatitis B kronis yang berumur antara 18-60 tahun akan diikutsertakan dalam penelitian ini.

Anda menderita penyakit hepatitis B menahun dan karena itu diminta ikut serta dalam penelitian ini.

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa siklosan mempercepat penyembuhan beberapa infeksi virus tertentu, termasuk virus hepatitis B. Belum diketahui apakah obat baru yang belum dipasarkan ini juga efektif untuk mengobati hepatitis B pada manusia.

Bila bersedia ikut, dokter akan memberi anda tablet siklosan atau plasebo (obat yang tidak mempunyai khasiat apapun). Baik anda maupun dokter anda tidak tahu mana dari kedua obat ini yang akan anda peroleh. Penelitian ini akan berlangsung selama 6 bulan. Dalam kurun waktu 6 bulan tersebut anda diminta untuk melakukan 6 kali kunjungan. Pada setiap kunjungan, anda akan diberi 1 paket obat uji untuk pemakaian 1 bulan. Setiap hari anda harus makan obat tiga kali satu tablet. Semua obat yang tersisa harus dikembalikan pada waktu anda diperiksa ulang. Obat tidak boleh diberikan kepada orang lain. Selain itu dilakukan pemeriksaan fisik dan pengukuran tekanan darah. Dokter akan mengambil contoh darah anda sebanyak satu sendok makan (15 mL) dari pembuluh darah di lengan anda dengan menggunakan jarum suntik. Jumlah keseluruhan darah yang diambil ini tidak akan mengganggu kesehatan anda. Pengambilan darah dari pembuluh darah lengan biasanya hanya menimbulkan rasa nyeri ringan, namun terkadang juga dapat terjadi infeksi dan/ atau bengkak dan warna biru yang akan sembuh setelah beberapa hari.

Obat siklosan dapat menimbulkan mual atau muntah. Obat ini juga dapat mengurangi jumlah sel darah merah anda sehingga anda menjadi pucat dan dapat juga mengurangi sel darah putih anda sehingga anda menjadi lebih mudah terkena infeksi. Bila ini terjadi, dokter akan menurunkan dosis obat atau menghentikan pengobatan sementara dan menunggu hingga kondisi anda pulih kembali.

Keamanan siklus pada wanita hamil juga belum diketahui pada saat ini. Karena itu penderita wanita yang bersedia ikut dalam penelitian ini diharuskan menggunakan salah satu metode untuk mencegah kehamilan.

Obat ini mungkin bermanfaat untuk menyembuhkan penyakit anda, tapi mungkin juga tidak. Anda akan mendapat obat atau plasebo, pemeriksaan dokter, serta pemeriksaan laboratorium secara cuma-cuma.

Bila timbul cedera akibat penelitian ini, anda akan diberi pertolongan dan dibebaskan dari biaya yang diperlukan untuk itu.

Untuk setiap kunjungan, anda akan mendapat uang transport sebesar Rp. X (X rupiah). Di luar itu tidak ada tambahan biaya apapun yang akan kami berikan kepada anda.

Anda bebas menolak ikut dalam penelitian ini. Bila anda telah memutuskan untuk ikut, anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat tanpa menyebabkan berubahnya kualitas pelayanan dari dokter anda.

Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain menghubungkannya dengan anda, kecuali pihak-pihak yang diberi kewenangan, seperti Komisi Etik, monitor, dan inspektur Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Selama anda ikut dalam penelitian, setiap informasi baru yang dapat mempengaruhi pertimbangan anda untuk terus ikut atau berhenti dari penelitian ini akan segera disampaikan kepada anda.

Bila anda tidak menaati instruksi yang diberikan oleh para peneliti, anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini.

Bila anda memutuskan untuk tidak ikut dalam penelitian ini anda akan mengikuti penatalaksanaan rutin sebagaimana yang anda tempuh selama ini, yaitu konsultasi berkala, pemeriksaan laboratorium, dan mendapat vitamin seperlunya.

Anda diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini.

Bila sewaktu-waktu terjadi cedera atau efek yang tidak diinginkan serta memerlukan penjelasan lain terkait uji klinik ini, anda dapat menghubungi Dokter Kuntadi di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Seroja, Jl. Mawar 35, Jakarta. No. Hp. 081234567890 atau telpon rumah sakit 4456789 (Dalam hal uji klinik multisentra, maka informasi tersebut di atas ada untuk tiap sentra)

Formulir Persetujuan *Informed Consent*

Semua penjelasan di atas telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh dokter. Saya mengerti bahwa bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari Dr. Kuntadi.

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

Tanda tangan pasien/subjek:

Tanggal:

(Nama jelas:)

Tanda tangan saksi:

(Nama jelas:)

Catatan:

- Tanda tangan saksi hanya diperlukan jika subjek tuna netra atau buta huruf.
- Saksi merupakan orang yang memiliki hubungan secara hukum

E. DEKLARASI HELSINKI

Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008 64th

WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.

2. Consistent with the mandate of the WMA, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.
6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
7. Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.
8. While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.
9. It is the duty of physicians who are involved in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and

confidentiality of personal information of research subjects. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professionals and never with the research subjects, even though they have given consent.

10. Physicians must consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.
11. Medical research should be conducted in a manner that minimises possible harm to the environment.
12. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional.
13. Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
14. Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
15. Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

Risks, Burdens and Benefits

16. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.
17. All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the

condition under investigation. Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

18. Physicians may not be involved in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. When the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of definitive outcomes, physicians must assess whether to continue, modify or immediately stop the study.

Vulnerable Groups and Individuals

19. Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm. All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.
20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non - vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

Scientific Requirements and Research Protocols

21. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
22. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described and justified in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, potential conflicts of interest, incentives for subjects and information regarding provisions for treating and/ or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study.
In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.

Research Ethics Committees

23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.

Privacy and Confidentiality

24. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information.

Informed Consent

25. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

26. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the

information.

After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

27. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.
30. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in

the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

31. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient- physician relationship.
32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/ or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s) , except in the following circumstances:

Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Post-Trial Provisions

34. In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the trial. This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.

Research Registration and Publication and Dissemination of Results

35. Every research study involving human subjects must be registered in a

publicly accessible database before recruitment of the first subject.

36. Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

Unproven Interventions in Clinical Practice

37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.

LAMPIRAN II

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

NOMOR ... TAHUN 2022

TENTANG

TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI

KLINIK

PEDOMAN UJI KLINIK OBAT TRADISIONAL

A. PENDAHULUAN

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang tersebar di seluruh wilayah Indonesia. Varietas tumbuhan yang sangat beraneka ragam merupakan keistimewaan tersendiri bagi Indonesia dalam meningkatkan potensi pengembangan Obat Tradisional.

Obat Tradisional merupakan bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pengembangan Obat Tradisional yang terus berkembang pesat, potensi pengembangan dimasa yang akan datang tidak hanya terbatas untuk tumbuhan yang telah memiliki riwayat empiris secara turun temurun untuk pengobatan namun juga termasuk pengembangan untuk tumbuhan yang belum memiliki riwayat empiris secara turun temurun untuk pengobatan, yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai Obat Bahan Alam. Potensi pengembangan tersebut dilakukan dengan tetap memperhatikan pemenuhan standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, dan mutu.

Obat Bahan Alam merupakan produk yang mengandung bahan yang berasal dari bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral alam, sediaan sarian (galenik) dapat dalam bentuk tunggal atau campuran dari bahan tersebut yang sudah terbukti berkhasiat dan aman digunakan untuk pencegahan, pengobatan, dan/atau perawatan, serta memelihara kesehatan berdasarkan pembuktian secara empiris dan/atau ilmiah serta dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat.

Pengembangan tersebut dapat dimanfaatkan dalam rangka menunjang sektor kesehatan untuk meningkatkan derajat kesehatan dan kesejahteraan masyarakat.

Pedoman Uji Klinik Obat Tradisional ini merupakan acuan bagi sponsor atau ORK dalam pelaksanaan uji klinik Obat Tradisional yang memerlukan pembuktian keamanan dan khasiatnya secara ilmiah untuk:

1. Obat Tradisional yang memerlukan bukti/data klinik lebih lanjut.
2. Pengembangan Fitofarmaka.

B. DAFTAR ISTILAH

1. Empiris

Komposisi dan penggunaan yang telah dipraktekkan berdasarkan pengalaman secara turun temurun meliputi bagian tanaman, cara pembuatan, dosis, cara dan tujuan penggunaan, serta khasiat.

2. Obat Tradisional

Obat Tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat.

3. Jamu

Jamu adalah Obat Tradisional yang diproduksi di Indonesia.

4. Obat Herbal Terstandar

Obat Herbal Terstandar adalah produk yang mengandung bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah distandardisasi.

5. Fitofarmaka

Fitofarmaka adalah produk yang mengandung bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik serta bahan baku dan produk jadinya telah distandardisasi.

6. Senyawa Penanda

Senyawa penanda adalah kandungan kimia tumbuhan yang dapat digunakan untuk identifikasi.

C. SKEMA PENGEMBANGAN OBAT TRADISIONAL

Dalam rangka pembuktian keamanan dan khasiat obat tradisional secara ilmiah, pada umumnya dimulai dari fase uji pra klinik dan dilanjutkan dengan uji klinik fase I, II, III dan IV pada manusia.

Pengembangan obat tradisional dapat dilakukan terhadap produk uji dengan kategori sebagai berikut:

1. Produk uji memiliki riwayat empiris Indonesia.
2. Produk uji terdaftar, dengan rasionalisasi komposisi dari empirisnya.
3. Produk uji tanpa riwayat empiris Indonesia, meliputi:
 - a. Produk uji dengan perubahan dari riwayat empiris Indonesia;
 - b. Produk uji dengan bahan baku baru atau kombinasi baru;
 - c. Produk uji berupa produk impor dan lisensi baru

Mempertimbangkan hal tersebut, pembuktian keamanan dan khasiat obat tradisional secara ilmiah dapat mengikuti skema yang berbeda untuk pelaksanaan uji pra klinik sampai dengan uji kliniknya.

Skema uji klinik Obat Tradisional beserta data uji pra klinik yang diperlukan, dilaksanakan sesuai dengan skema tahapan uji pembuktian keamanan dan manfaat Obat Tradisional melalui uji klinik sebagaimana tercantum dalam huruf F.

D. KLAIM DAN METODE PEMBUKTIAN

1. Klaim yang diajukan menjanjikan suatu kegunaan/ manfaat yang positif bagi konsumen. Klaim harus sesuai dengan tujuan uji klinik, yang harus dibuktikan dengan metode yang tepat.
2. Klaim obat tradisional yang dibuktikan dengan uji klinik dapat sesuai dengan klaim empiris ataupun klaim baru.
3. Klaim dapat berdasarkan tujuan primer, tujuan sekunder maupun tujuan tersier yang terdapat di dalam protokol uji klinik yang disetujui Badan POM. Dalam hal tujuan primer lebih dari satu, jumlah subjek perlu dihitung berdasarkan masing-masing tujuan primer tersebut, dan digunakan jumlah subjek yang terbesar.
4. Metode pembuktian dalam uji klinik harus dilakukan secara Randomized Control Trial (RCT). Metode ini merupakan metode uji yang terbaik untuk pembuktian klaim karena adanya alokasi random (acak) subjek ke dalam kelompok kontrol atau kelompok produk uji.
5. Karakteristik produk uji harus sesuai dengan hasil uji pra klinik dan sesuai dengan produk yang akan dipasarkan.
6. Untuk mendapatkan data klinik maka uji klinik harus dilakukan sesuai dengan standar CUKB.

7. Dalam rangka pembuktian keamanan dan khasiat suatu produk pada umumnya dimulai dari fase uji nonklinik dilanjutkan dengan uji klinik fase I, II, III dan IV pada manusia. Untuk produk obat tradisional, fase uji klinik tidak selalu harus mengikuti berbagai fase tersebut, termasuk jumlah subjek uji mengingat kemungkinan adanya bukti empiris pada beberapa obat tradisional. Namun, harus tetap mengikuti kaidah-kaidah ilmiah terutama menghitung jumlah subjek agar dapat dilakukan analisa statistik. Hal ini dapat dilihat pada alur dalam skema tahapan uji pembuktian keamanan dan manfaat sebagaimana tercantum dalam huruf F.
8. Dalam uji klinik Obat Tradisional dapat dilakukan dengan menerapkan konsep *reverse pharmacology* yang pada prinsipnya riwayat penggunaan empiris sebaiknya didukung dengan data retrospektif berupa dokumentasi yang kuat, cermat dan relevan tentang penggunaan dan/atau pengamatan efek klinis obat tradisional yang digunakan di masyarakat, data senyawa marker, dan/atau data keamanan berupa data monitoring efek samping maupun data toksisitas termasuk toksisitas praklinik untuk mendukung keberhasilan uji klinik dan adanya kemungkinan tidak mengikuti fase sebagaimana yang disebutkan pada angka 7.
9. Dalam hal diperlukan data keamanan lebih lanjut pasca pemasaran dan/atau untuk konfirmasi efikasi yang telah disetujui, harus dilakukan melalui farmakovigilans dengan ketentuan yang telah ditetapkan bahwa telah dilakukan uji klinik pra-pemasaran sebelumnya dan telah mendapat izin edar di Indonesia.
10. Studi penentuan dosis (*dose ranging study*) dalam tahapan uji klinik diperlukan bila dosis efektif belum dapat ditentukan. Studi penentuan dosis tersebut, dimaksudkan untuk dapat menentukan dosis efektif yang kemudian konsisten diberikan pada fase-fase selanjutnya dalam uji klinik maupun setelah kemudian dapat diedarkan. Bila telah ada konversi yang pasti dari dosis efektif pada hewan coba kepada manusia, studi penentuan dosis dapat tidak dilakukan.
11. Uji klinik obat tradisional dapat dilakukan dengan menggunakan metode tersamar (*blind*) atau tidak tersamar (*open label*) tergantung feasibilitas.
12. Produk pembanding yang digunakan harus sudah terdaftar, serta memiliki justifikasi ilmiah dan klinis.
13. Bila menggunakan plasebo sebagai produk pembanding maka harus memperhatikan aspek keamanan subjek sesuai etika penelitian.

14. Penentuan jumlah subjek dalam uji klinik harus diperhitungkan secara statistik dan memperhatikan kemaknaan klinis sesuai tujuan primer penelitian.

E. PELAKSANAAN UJI KLINIK OBAT TRADISIONAL

1. Uji klinik yang dilakukan di Indonesia dalam rangka pengembangan produk yang akan dipasarkan, harus dimintakan persetujuan pelaksanaan uji klinik kepada Badan POM sebelum pelaksanaan uji klinik.
2. Pelaksanaan uji klinik obat tradisional harus mengacu kepada prinsip-prinsip CUKB.
3. Sponsor harus melaksanakan pertemuan antar peneliti untuk memahami isi protokol, sehingga dalam pelaksanaan uji terdapat kesamaan pemahaman di antara tim penelitian, demikian pula dengan sponsor.
4. Protokol uji klinik yang akan diajukan kepada Badan POM harus sudah disetujui dan ditandatangani oleh sponsor, peneliti dan ORK bila ada.
5. Langkah-langkah berikut dapat digunakan sebagai acuan dalam rangka persiapan pelaksanaan uji klinik:
 - a) Karakteristik produk uji:

Terhadap produk yang akan diuji dilakukan pemastian tumbuhan:

 - kebenaran identitas untuk tumbuhan yang digunakan.
 - tidak termasuk dalam daftar bahan yang dilarang digunakan dalam produk obat tradisional di Indonesia sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
 - riwayat penggunaan harus dapat ditelusur apakah obat tradisional yang akan diuji klinik memiliki riwayat empiris baik untuk obat tradisional dalam negeri ataupun obat tradisional asing dan bagian tumbuhan yang digunakan.
 - identifikasi senyawa aktif/senyawa penanda untuk keperluan standardisasi. Dapat juga digunakan *inhouse marker* yang sudah divalidasi.
 - b) Standardisasi bahan baku dan produk uji :
 - cara penyiapan bahan baku dan produk uji, termasuk metode ekstraksi yang digunakan,

- metode analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa aktif atau senyawa penanda harus dilampirkan baik yang bermanfaat maupun yang terkait dengan keamanan.
 - komposisi produk yang akan diuji harus sudah dicantumkan secara lengkap di protokol.
 - Proses standardisasi dilakukan agar produk uji di tiap fase uji dan setelah dipasarkan/diedarkan memiliki konsistensi.
- c) Pihak sponsor ataupun produsen harus membuat produk uji sesuai dengan CPOTB sehingga produk uji konsisten pada setiap tahap atau fase uji.
- d) Lakukan penilaian terhadap profil keamanan dan aspek hasil uji praklinik lainnya.
- e) Bila diperlukan dapat menggunakan ORK yang disebutkan dalam protokol.
- f) Sponsor harus membentuk tim monitor pelaksanaan uji klinik dan harus memiliki perencanaan dalam melakukan monitoring terhadap sentra uji klinik.
- g) Tempat pelaksanaan uji klinik dan tim peneliti harus dicantumkan dalam protokol uji klinik:
- Tempat penelitian harus sesuai dengan tujuan dan etika penelitian.
 - Terdapat peneliti dengan latar belakang keahlian yang sesuai.
- h) Pembuatan/penyusunan protokol uji klinik harus sesuai dengan CUKB sebagaimana tercantum dalam huruf G.
- i) Harus ada penjaminan mutu pelaksanaan uji klinik untuk menghasilkan data yang akurat dan berintegritas.
- j) Pertimbangan/peninjauan dan persetujuan maupun amandemen terutama terkait keselamatan setiap protokol uji klinik yang sama harus diberikan oleh Komisi Etik dan Badan POM.
- k) Calon subjek tidak boleh dilakukan tindakan prosedur uji klinik apapun sebelum calon subjek mendapat penjelasan mengenai uji klinik dan menyatakan persetujuan dengan menandatangani lembar *informed consent*. Pelanggaran sebagaimana tersebut di atas merupakan pelanggaran etik yang bersifat *critical*.
- l) Penapisan (*screening*) calon subjek dan penyertaan (*enrollment*) subjek harus sesuai dengan kriteria yang tercantum dalam protokol uji klinik.

- m) Pengelolaan pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan maupun pelaporan lain harus sesuai dengan CUKB.
 - n) Pengelolaan data penelitian.
 - o) Laporan akhir penelitian.
6. Kelengkapan protokol secara utuh, peran dari peneliti, Komisi Etik, sponsor, pihak regulator, dokumen yang harus tersedia dan lainnya yang terkait dapat mengacu kepada Pedoman Cara Uji klinik yang Baik di Indonesia.
 7. Pendampingan uji klinik oleh Badan POM:
 - a. Berupa konsultasi pada saat penyusunan protokol paling banyak 2 (dua) kali sebelum pengajuan PPUK.
 - b. Protokol sebagaimana dimaksud pada butir a merupakan protokol yang telah ditandatangani oleh peneliti utama, sponsor, dan ORK (bila ada). Pendampingan dilakukan untuk mengkaji dan mengevaluasi aspek ilmiah, aspek etik dan aspek mampu laksana protokol uji klinik. Protokol yang sudah sesuai dengan hasil pendampingan dapat dilakukan pengajuan PPUK.
 - c. Dilakukan dalam bentuk inspeksi sebelum, pada saat dan/atau setelah pelaksanaan uji klinik untuk memastikan uji klinik dilakukan sesuai protokol dan prinsip CUKB agar didapatkan hasil yang terbaik.
 - d. Sebelum inspeksi pelaksanaan uji klinik dilakukan, peneliti/sponsor dapat mengajukan pendampingan dalam rangka evaluasi kesesuaian dengan protokol yang telah mendapat PPUK.
 8. Uji klinik pada kondisi khusus
 Pada kondisi khusus, misalnya pada keadaan bencana alam, pandemi, atau kedaruratan dapat dibuat aturan khusus untuk percepatan penelitian dengan tidak meninggalkan kaidah ilmiah, kaidah etik dan keselamatan masyarakat.

F. KATEGORI PRODUK BERDASAR HASIL UJI KLINIK

Kategori produk uji sesuai pengelompokan obat tradisional dapat ditentukan berdasar tujuan uji klinik yang telah dilakukan :

1. Jika hasil uji klinik berdasar tujuan primer terbukti berbeda bermakna secara statistik dan klinik antara kelompok uji dan kelompok kontrol maka produk uji dapat masuk kategori Fitofarmaka.
2. Apabila hasil uji klinik berdasar tujuan primer tidak berbeda bermakna secara statistik dan klinis antara kelompok uji dan

kelompok kontrol, tetapi hasil uji klinik berdasar tujuan sekunder berbeda bermakna secara statistik dan klinik antara kelompok uji dan kelompok kontrol maka tetap dapat dikategorikan sebagai Fitofarmaka dengan klaim sesuai tujuan sekunder.

3. Apabila tujuan primer dan sekunder tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik dan klinis antara kelompok uji dan kelompok kontrol tetapi berbeda bermakna secara statistik dan klinik pada parameter wellness (tujuan tersier) maka dapat dikategorikan sebagai Obat Herbal Terstandar.
4. Jika hasil uji klinik tidak menunjukkan efek baik pada tujuan primer, sekunder maupun tersier :
 - a. Jika status produk uji adalah jamu atau OHT maka kategori produk akan tetap pada status produk uji awal sebelum dilakukan uji klinik.
 - b. Jika produk uji belum memiliki NIE maka pendaftaran sebagai Fitofarmaka ditolak.
5. Kategori produk berdasarkan uji klinik pada kondisi khusus dapat ditetapkan sesuai aturan khusus yang diperuntukkan pada kondisi tersebut.

F. SKEMA TAHAPAN UJI PEMBUKTIAN KEAMANAN DAN KHASIAT OBAT TRADISIONAL MELALUI UJI KLINIK

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
A. DENGAN RIWAYAT EMPIRIS Persyaratan riwayat empiris : <ol style="list-style-type: none"> 1. Terdokumentasi : <ol style="list-style-type: none"> a. Diketahui pemilik/ penulis dokumentasi tersebut. b. Merupakan sumber yang dipercaya. c. Sudah dipublikasikan minimal 3 generasi. 2. Tidak berubah dari riwayat penggunaan empiris (formula, klaim, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan riwayat penggunaan empiris) 	Tidak harus dilakukan.	Tidak harus dilakukan	Harus dilakukan.	Uji klinik fase IV dilakukan jika diperlukan data keamanan lebih lanjut dan/atau untuk konfirmasi efikasi yang telah disetujui.
B. PRODUK TERDAFTAR				
1. Jamu				

PRODUK UJI KLINIK		DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
		TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
a. Memiliki dokumen empiris mengikuti jalur A.	Tidak berubah dari riwayat penggunaan empiris (Formula, klaim, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan riwayat penggunaan empiris)	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Harus dilakukan	s.d.a
b. Tanpa dokumen empiris mengikuti jalur sebagai berikut.	1). Klaim, formula, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan yang terdaftar.	Harus dilakukan	Tidak harus dilakukan apabila sudah beredar minimal 15 (lima belas) tahun.	Harus dilakukan	s.d.a
	2). Klaim berbeda, tetapi	Harus dilakukan	Harus	Harus dilakukan	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK		DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
		TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
	formula, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan yang terdaftar.		dilakukan		
2. Obat Herbal Terstandar					
a). Klaim, formula, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan yang terdaftar.		Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Harus dilakukan	s.d.a
b). Klaim berbeda, tetapi formula, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan yang terdaftar.	1). Klaim baru ada riwayat empirisnya	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Harus dilakukan	s.d.a
	2). Klaim baru tidak ada riwayat empirisnya	Tidak harus dilakukan	Harus dilakukan	Harus dilakukan	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
3. Perubahan salah satu aspek lainnya pada Jamu dan OHT terdaftar antara lain perubahan dosis menjadi lebih tinggi tanpa riwayat dosis empiris, cara pemberian, komposisi produk, bagian tanaman yang digunakan dan cara pembuatan.	Harus dilakukan	Harus dilakukan ⁽⁵⁾	Harus dilakukan	s.d.a
4. Obat Tradisional Impor dan Lisensi				
1). Klaim, formula, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan yang terdaftar.	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan apabila sudah beredar minimal 30 tahun di Indonesia.	Uji Klinik dilakukan dengan mengikuti fase I, II, III seperti proses pengembangan obat baru dapat dilakukan di luar negeri,	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
			atau bila diperlukan harus dilakukan uji klinik di Indonesia.	
2). Klaim berbeda, tetapi formula, bentuk sediaan, dosis dan durasi penggunaan sama dengan yang terdaftar.	Tidak harus dilakukan	Harus dilakukan	Uji Klinik dilakukan dengan mengikuti fase I, II, III seperti proses pengembangan obat baru, dapat dilakukan di luar negeri, atau bila diperlukan harus	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
			dilakukan uji klinik di Indonesia.	
5. Perubahan salah satu aspek lainnya pada Obat Tradisional Impor/Lisensi terdaftar antara lain perubahan dosis menjadi lebih tinggi, cara pemberian, komposisi produk, bagian tanaman yang digunakan dan cara pembuatan.	Harus dilakukan	Harus dilakukan ⁽⁵⁾	Uji Klinik dilakukan dengan mengikuti fase I, II, III seperti proses pengembangan obat baru dapat dilakukan di luar negeri, atau bila diperlukan harus dilakukan uji klinik di	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
			Indonesia.	
C. NON EMPIRIS				
1. Produk dengan Bahan Baku Baru atau Kombinasi Baru	Harus dilakukan	Harus dilakukan	Uji Klinik dilakukan dengan mengikuti fase I, II, III seperti proses pengembangan obat baru.	s.d.a
2. Obat Tradisional Impor/Lisensi Baru	Harus dilakukan	Harus dilakukan.	Uji Klinik dilakukan dengan mengikuti fase I, II, III seperti proses pengembangan obat baru	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
			dapat dilakukan di luar negeri, atau bila diperlukan harus dilakukan uji klinik di Indonesia.	
3. Berasal dari riwayat Empiris dengan perubahan				
1) Dosis (dapat lebih rendah atau lebih tinggi dari dosis empiris)	Jika dosis yang digunakan di bawah dosis dalam riwayat empiris, tidak harus dilakukan uji toksisitas akut. Uji toksisitas	Harus dilakukan jika dosis yang digunakan diluar rentang riwayat	Harus dilakukan	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
	<p>subkronis atau kronis dilakukan sesuai dengan durasi/lama penggunaan dan karakteristik bahan uji.</p> <p>Jika dosis yang digunakan diatas dosis dalam riwayat empiris maka harus dilakukan uji toksisitas akut. Apabila pada uji toksisitas akut tidak ditemukan</p>	empiris.		

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
	kelainan organ, maka uji toksisitas subkronis atau kronis dilakukan sesuai dengan durasi/lama penggunaan dan karakteristik bahan uji.			
2) Klaim khasiat (khusus untuk perubahan terhadap riwayat empiris, perubahan untuk produk terdaftar mengikuti ketentuan B)	Tidak harus dilakukan uji toksisitas akut. Uji toksisitas subkronis atau kronis dilakukan sesuai dengan durasi/lama	Harus dilakukan	Harus dilakukan	s.d.a

PRODUK UJI KLINIK	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKO-DINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
	penggunaan dan karakteristik bahan uji.			
3) Perubahan salah satu aspek lainnya antara lain perubahan cara pemberian, komposisi ramuan, bagian tanaman yang digunakan dan cara pembuatan. ⁽⁵⁾	Harus dilakukan	Harus dilakukan	Harus dilakukan	s.d.a

- (1) Pelaksanaan tahapan uji klinik jamu mengikuti fase I, II dan III dengan beberapa pengecualian yaitu farmakokinetik yang merupakan bagian dari fase I tidak perlu dilakukan, sedangkan farmakodinamik dapat sekaligus dikerjakan pada pasien di fase II. Keamanan penggunaan pada manusia yang biasanya diamati di fase I pada orang sehat juga dapat langsung dilakukan pada fase II dengan pertimbangan keamanan penggunaan pada manusia sudah ditunjukkan selama penggunaan empiris.
- (2) Uji klinik fase II dan III terhadap produk uji dengan riwayat empiris/produk terdaftar dengan kriteria tertentu dapat dilakukan sekaligus.
- (3) Dalam uji klinik Obat Tradisional dapat dilakukan dengan menerapkan konsep reverse pharmacology yang pada prinsipnya riwayat penggunaan empiris sebaiknya didukung dengan data retrospektif berupa dokumentasi yang kuat, cermat dan relevan

tentang penggunaan dan/atau pengamatan efek klinis obat tradisional yang digunakan di masyarakat, data senyawa marker, dan/atau data keamanan berupa data monitoring efek samping maupun data toksisitas termasuk toksisitas praklinik untuk mendukung keberhasilan uji klinik dan adanya kemungkinan tidak mengikuti fase sebagaimana yang disebutkan pada (1) dan (2).

- (4) Bila jamu yang diuji secara RCT dengan jumlah sampel yang cukup secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna baik secara statistik maupun klinik dibandingkan kelompok kontrol maka jamu tersebut sudah dianggap memenuhi persyaratan untuk diedarkan.
- (5) Dapat tidak dilakukan sepanjang tersedia justifikasi ilmiah yang akan dievaluasi oleh Badan POM.

G. TEMPLATE PROTOKOL UJI KLINIK OBAT TRADISIONAL

1. INFORMASI UMUM (COVER)

Judul, fase uji klinik, nomor/versi dan tanggal, nama Peneliti Utama dan tim Peneliti, Nama Koordinator Peneliti (bila ada), Sponsor, ORK (bila ada)

2. INFORMASI LATAR BELAKANG

- a. Ringkasan terkait penyakit yang akan diteliti
- b. Ringkasan terkait produk uji dan produk pembandingan
- c. Ringkasan penemuan dari studi praklinik yang secara potensial mempunyai makna klinik dan dari uji klinik lain yang relevan
- d. Hasil uji praklinik produk uji (farmakodinamik, uji toksisitas akut, subkronik dan kronik 9-12 bulan)
- e. Ringkasan risiko dan manfaat yang diketahui
- f. Pernyataan bahwa uji klinik tersebut akan dilaksanakan sesuai protokol, CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku
- g. Rujukan pada literature (misalnya Perkeni, dll) dan data yang relevan

3. TUJUAN DAN MAKSUD UJI KLINIK

Uraian rinci mengenai tujuan dan maksud uji klinik, dapat berupa tujuan primer dan sekunder

4. DESAIN

- a. Menjelaskan secara singkat desain studi dan secara umum bagaimana desain dapat menjawab pertanyaan/tujuan uji.
- b. Dapat memberikan gambaran tipe/desain uji (misal *placebo controlled*, *double blind*, *single blind* atau *open label*).
- c. Dilakukan secara *on top* dengan obat standar
- d. Data site, lama studi, *study schedule*
- e. Jumlah subjek (*sample size*) dan perhitungan statistik jumlah subjek

5. PEMILIHAN SUBJEK

- a. Kriteria inklusi.

Contoh kriteria inklusi untuk kolesterol : umur, nilai kolesterol subjek, nilai BMI, dan lain-lain.

ATP III Classification of LDL, Total, and HDL Cholesterol (mg/dL)	
LDL Cholesterol – Primary Target of Therapy	
<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
Total Cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High
HDL Cholesterol	
<40	Low
≥60	High

b. Kriteria eksklusi

Contoh kriteria eksklusi : penyakit penyerta yang tidak diperbolehkan (misalnya: kardiovaskular, hipertensi, gagal ginjal, diabetes mellitus, dan lain-lain), wanita hamil, ibu menyusui, dan lain-lain.

6. PENGHENTIAN SUBJEK

- a. kriteria *withdrawal*
- b. kriteria *drop out*

7. PELAKSANAAN UJI

- a. Menjelaskan pelaksanaan uji berupa pengobatan yang akan diberikan (nama produk, dosis, aturan dosis, cara pemberian dan jangka waktu pemberian baik produk uji maupun produk pembanding)
- b. Pengobatan yang diperbolehkan (*concomitant medication*)
- c. Prosedur memonitor kepatuhan subjek

8. PENILAIAN EFIKASI

- a. Menjawab tujuan uji klinik
- b. Parameter efikasi (Dalam pelaksanaan uji perlu diperhatikan: Cara dan waktu penilaian, perekaman dan analisis parameter efikasi)

9. PENILAIAN KEAMANAN

Parameter keamanan, dalam pelaksanaan uji :

- a. perlu diperhatikan prosedur pelaporan dan untuk mencatat dan melaporkan kejadian yang tidak diinginkan dan penyakit yang muncul selama uji klinik berlangsung

- b. Jenis dan lamanya tindak lanjut terhadap subjek setelah KTD
- c. pelaporan kejadian tidak diinginkan serius dan efek samping disesuaikan dengan Perka BPOM No. 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik

10. STATISTIK

Uraian mengenai metode statistik yang digunakan

11. AKSES LANGSUNG PADA DATA/DOKUMEN SUMBER

Sponsor harus memastikan bahwa dalam protokol atau perjanjian tertulis lainnya telah tercantum bahwa peneliti/institusi akan mengizinkan monitoring, audit, pengkajian komisi etik dan inspeksi regulatori yang berkaitan dengan uji klinik memberikan akses langsung pada data/dokumen sumber

12. PENGAWASAN MUTU DAN PEMASTIAN MUTU

Termasuk *study termination*

13. ETIK

Uraian mengenai pertimbangan etik yang berkaitan dengan uji klinik, persetujuan etik yang telah diperoleh

14. PENANGANAN DATA DAN PENYIMPANAN DOKUMEN

- a. Semua rekaman dalam bentuk apapun (termasuk, tetapi tidak terbatas pada rekaman tertulis, elektronik, magnetik dan optik, dan scan, sinar-X, dan elektrokardiogram) yang menggambarkan atau merekam metode, pelaksanaan dan/atau hasil suatu uji klinik, faktor yang mempengaruhi suatu uji klinik, dan langkah yang diambil.
- b. Tempat penyimpanan dokumen (cetakan, optik, e-CRF)
- c. Lama penyimpanan dokumen

15. KEUANGAN DAN ASURANSI

- a. kompensasi
- b. asuransi (bila ada)

16. KEBIJAKAN PUBLIKASI

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

RANCANGAN

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI
KLINIK

PEDOMAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

1. PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Pada dasarnya pangan dikonsumsi untuk memenuhi kebutuhan gizi serta untuk pemenuhan selera/sensori. Namun saat ini perhatian masyarakat tidak hanya untuk dua fungsi diatas, namun juga terhadap manfaat pangan yang berhubungan dengan peran pangan terhadap fisiologis dan atau kondisi patologis manusia. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, perubahan gaya hidup dan meningkatnya prevalensi penyakit tidak menular (PTM), serta perkembangan riset, terutama dalam bidang pangan, gizi dan kesehatan, telah mendorong inovasi dan pengembangan produk pangan. Hal ini merupakan peluang untuk menghasilkan produk pangan yang memberikan manfaat bagi kesehatan.

Pemerintah dalam hal ini berperan menetapkan regulasi untuk melindungi kesehatan masyarakat dengan menjamin pangan olahan yang beredar aman, bermanfaat dan bermutu, dan masyarakat memperoleh informasi yang benar, tepat dan tidak menyesatkan serta menjamin praktek perdagangan pangan yang adil dan bertanggungjawab. Pernyataan manfaat pangan terhadap kesehatan pada label produk pangan harus dapat dipertanggungjawabkan dan dibuktikan kebenarannya antara lain melalui uji laboratorium dan/atau uji klinik.

Uji klinik merupakan salah satu kegiatan yang penting dilakukan untuk menilai dan memastikan profil kemanfaatan pangan dan/atau suatu komponen pangan. Pelaksanaan uji klinik yang baik dapat menghasilkan data/bukti pada manusia yang memenuhi unsur keshahihan dan terpercaya yang diperlukan oleh pelaku usaha sebagai bukti dukung dalam pengajuan pengkajian klaim.

Peraturan Badan POM yang mengatur mengenai Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan uji klinik menetapkan bahwa pelaku usaha/ORK/Lembaga Penelitian dapat mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan uji klinik pangan olahan. Dalam melaksanakan uji klinik, stakeholder harus menerapkan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) sebagaimana tercantum dalam Lampiran I, dan untuk memudahkan uji klinik pangan olahan, selain mengacu pada CUKB, maka disusun juga pedoman uji klinik pangan olahan sebagai acuan tambahan.

1.2 TUJUAN

Pedoman ini sebagai acuan tambahan dalam melaksanakan uji klinik pangan olahan.

2. PERSIAPAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

Dalam persiapan uji klinik pangan olahan ada beberapa hal yang perlu diperhatikan antara lain deskripsi pangan olahan, pertanyaan penelitian dan hipotesis, desain uji klinik, luaran/*outcome*, jumlah sampel, karakteristik subjek, produk uji, dan kontrol.

Uji Acak Terkontrol (*Randomized Control Trials /RCT*) merupakan uji eksperimental terbaik yang digunakan untuk mengevaluasi manfaat pangan olahan. Di dalam RCT, variabel bebas (antara lain perlakuan, paparan, pangan olahan yang diuji) dan variabel tergantung (antara lain luaran/*outcome* atau efek kesehatan) diukur di bawah kondisi terkontrol untuk memastikan hasil yang didapat adalah benar-benar merupakan efek pangan olahan yang diuji. Dalam hal RCT tidak mungkin dilakukan, dapat dilakukan uji eksperimental lain atau uji observasional.

2.1 PRODUK UJI DAN PEMILIHAN KONTROL YANG SESUAI

Pangan olahan yang diuji harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. memenuhi persyaratan keamanan, mutu dan gizi;
- b. disertai data keamanan sebagai pangan (sejarah sebagai pangan, uji toksisitas, data preklinik, potensi alergi, dll) bila pangan olahan mengandung ingredien baru (*novel ingredient*);
- c. dalam bentuk pangan olahan siap dikonsumsi.

Dalam mempersiapkan produk uji harus dipertimbangkan beberapa hal berikut ini:

- a. tujuan penggunaan produk uji;
- b. jumlah yang tepat untuk mencapai ketersediaan hayati dan efek fisiologis;
- c. takaran saji produk uji yang sesuai untuk konsumsi normal;
- d. diproduksi dan disimpan sesuai cara produksi pangan yang baik dan aman untuk mengurangi variasi antar bets;
- e. penggunaan kontrol yang tepat sehingga dapat menunjukkan manfaat produk uji;
- f. pelaksanaan studi pendahuluan untuk pengembangan produk uji guna mengetahui kelayakannya dari berbagai unsur, terutama mutu, proses produksi dan penerimaan subjek.

2.2 PERTANYAAN PENELITIAN DAN HIPOTESIS

Merumuskan pertanyaan penelitian dan hipotesis yang sesuai (*well-defined*) merupakan langkah awal dalam merancang suatu uji klinik. Hal tersebut harus didasarkan pada kajian komprehensif terhadap bukti yang ada dan jelas menyatakan bagaimana intervensi pangan olahan yang diuji dapat memberikan manfaat kesehatan. Hipotesis yang baik adalah yang berisi pernyataan tunggal yang jelas.

Rumusan pertanyaan penelitian harus jelas dan tepat. Langkah penting ini akan menentukan banyak aspek seperti tujuan, desain uji klinik, produk uji dan parameter luaran.

Uji klinik yang baik memiliki tujuan utama yang jelas. Jika penelitian memiliki tujuan sekunder atau tersier, maka desain dan strategi penelitian harus dibuat sedemikian rupa untuk mencapai tujuan tambahan tersebut.

2.3 DESAIN UJI KLINIK

Desain uji klinik yang optimal dapat mengurangi sebanyak mungkin sumber bias. Beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan dalam memilih desain uji klinik, antara lain:

- a. tipe desain yang sesuai;
- b. metode randomisasi;
- c. ketersamaran (*blinding*);
- d. pemilihan kontrol;
- e. pengawasan asupan makanan dan pemantauan kepatuhan;

- f. lama intervensi dan lama penelitian;
- g. analisis data;
- h. penelitian pendahuluan/*pilot study*;
- i. jumlah tempat penelitian.

2.4 LUARAN

Luaran adalah indikator yang diukur pada subjek atau pada sampel biologi. Pemilihan luaran dapat mempengaruhi keabsahan suatu uji klinik. Secara umum ada 3 (tiga) tipe luaran dalam uji klinik, yaitu luaran primer, kepatuhan, dan efek samping.

2.4.1 Luaran Primer

Luaran primer digunakan untuk menjawab pertanyaan penelitian dan menghitung jumlah sampel. Luaran primer harus ditentukan dengan tepat sehingga dapat menilai aspek penting untuk kesehatan, sensitif terhadap intervensi, dan terukur.

Luaran yang terbaik adalah efek yang dapat diamati (*end-point*). Jika luaran tersebut tidak mungkin/sulit diukur maka dapat digunakan luaran *biomarker* sebagai parameter tidak langsung (*surrogate*) yang dapat memprediksi *end-point*.

2.4.2 Luaran Kepatuhan

Dalam penelitian yang dikondisikan sesuai dengan kehidupan sehari-hari (*free-living trials*), pemantauan kepatuhan subjek dalam mengonsumsi pangan olahan uji harus dimonitor karena sangat penting untuk menilai keabsahan hasil penelitian.

2.4.3 Luaran Efek Samping

Uji klinik juga harus mengukur luaran efek samping. Efek samping bervariasi, mulai dari gejala ringan sampai berat. Luaran efek samping dapat berupa pengukuran biokimia, hematologi, atau luaran lainnya yang dapat diamati.

2.5 SUBJEK PENELITIAN

Subjek harus mewakili populasi sesuai dengan target klaim produk uji. Perhitungan jumlah subyek harus berdasarkan pertimbangan ilmiah yang valid, salah satunya dapat menggunakan perhitungan dan penetapan *power of study* dengan memperhatikan luaran penelitian. Subjek harus memenuhi kriteria seleksi (inklusi dan eksklusi).

3. PELAKSANAAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

Pelaksanaan uji klinik pangan olahan harus mengacu kepada Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB). Pelaksanaan uji klinik pangan olahan harus memperhatikan dan merencanakan asupan zat gizi dan non gizi secara keseluruhan bagi subjek.

3.1 MERENCANAKAN DAN MEMPRODUKSI PANGAN UNTUK SUBJEK SELAMA PENELITIAN

Penelitian di bidang pangan olahan dapat dirancang untuk memenuhi kecukupan zat gizi atau kebutuhan lainnya. Kebutuhan energi untuk setiap subjek harus diperhatikan agar berat badan subjek tetap stabil, karena hal tersebut dapat mempengaruhi perencanaan penyediaan pangan, kecuali *free-living studies* yang tidak memungkinkan mengontrol asupan energi.

3.1.1 Penentuan Kebutuhan Energi

Penentuan kebutuhan energi per orang per hari berdasarkan kepada Angka Kecukupan Gizi (AKG) yang telah ditetapkan oleh Menteri Kesehatan, atau menggunakan metode lain yang valid.

Disamping itu perlu menjaga berat badan tetap stabil sepanjang penelitian, karena perubahan berat badan secara signifikan dapat mempengaruhi hasil penelitian misalnya kadar kolesterol darah dan tekanan darah. Asupan energi masih dapat diatur bila perubahan berat badan dari nilai awal sekitar 2%.

Dalam *free-living studies*, pada umumnya berat badan subjek berfluktuasi karena asupan energi sulit dikontrol. Subjek perlu diarahkan untuk menjaga pola makan dan aktivitas selama penelitian untuk mencegah fluktuasi tersebut. Peneliti harus selalu mempertimbangkan variabel yang dapat mempengaruhi fluktuasi berat badan sebelum melakukan perubahan rencana asupan energi subjek, termasuk inkonsistensi dalam prosedur penimbangan berat badan, penyakit, atau peningkatan aktivitas fisik.

3.1.2 Merancang Menu

Dalam merancang menu perlu dipertimbangkan variasi menu misalnya perputaran variasi menu dilakukan setiap 3 (tiga) hari. Menu harus dirancang untuk mendorong kepatuhan subjek terhadap pangan untuk subjek selama penelitian. Kepatuhan subjek mungkin akan lebih tinggi jika menu makanan lebih bervariasi.

Beberapa kriteria yang perlu dipertimbangkan dalam merancang menu:

- Zat Gizi
 - ✓ Jumlah zat gizi
 - ✓ Jenis zat gizi
 - ✓ Pangan sumber
 - ✓ Adanya penghambat/peningkat penyerapan zat gizi
 - ✓ Rempah-rempah/bumbu
 - ✓ Pangan dengan aturan tertentu, misalnya minuman beralkohol
- Jenis Menu
 - ✓ Jumlah energi
 - ✓ Putaran menu
 - ✓ Menu hari kerja vs akhir pekan
 - ✓ Menu darurat
 - ✓ Pangan alternatif
 - ✓ Takaran saji / *food units*
- Subjek:
 - ✓ Usia
 - ✓ Gaya hidup
 - ✓ Agama (liburan dan/atau perayaan khusus)
 - ✓ Budaya
 - ✓ Cara penyimpanan pangan
 - ✓ Penyiapan dan pengemasan pangan
 - ✓ Variasi dalam putaran menu
 - ✓ Distribusi makanan dan minuman
 - ✓ Takaran saji
 - ✓ Alergi / intoleransi
 - ✓ Kecukupan gizi
- Perencanaan Produksi

- ✓ Keseragaman pangan pada semua kelompok subjek
- ✓ Penimbangan pangan mentah vs matang
- ✓ Pangan komersial, ketersediaan pangan lokal dan musiman, produk kaleng/beku/segar.
- ✓ Bets pangan / pangan yang disiapkan secara individual.
- Standardisasi
 - ✓ Database zat gizi
 - ✓ Analisis zat gizi
 - ✓ Spesifikasi makanan
 - ✓ Prosedur penyiapan makanan dan resep

Setelah putaran menu dibuat, kandungan zat gizi harus diketahui dengan uji laboratorium atau dapat dihitung menggunakan metode analisis pangan lainnya yang lazim digunakan.

3.1.3 Penyiapan Pangan, Keamanan dan Pengkodean

Pangan untuk subjek selama penelitian harus disiapkan sesuai dengan protokol standar untuk memastikan konsistensi komposisi zat gizi selama penelitian, sebagai berikut:

- Deskripsi setiap pangan harus jelas. Misalnya, susu *full cream*, rendah lemak atau bebas lemak.
- Identifikasi pangan yang akan digunakan selama penelitian, termasuk deskripsi pangan, ukuran dan jenis kemasan.
- Standarisasi **formula**, termasuk teknik memasak, waktu dan suhu.
- Metode yang digunakan untuk mengukur/menakar pangan harus akurat dan tervalidasi.
- Pasokan pangan harus dari distributor/pemasok yang sama
- Ruang dan fasilitas penyimpanan pangan harus memenuhi ketentuan.
- Proses produksi pangan harus dapat ditelusuri menggunakan kode dan semua pangan harus diberi label yang jelas.

3.1.4 Distribusi Pangan dan Kepatuhan Subjek selama Penelitian

Untuk uji klinik yang mengharuskan subjek mengonsumsi pangan di fasilitas penelitian, maka harus disediakan ruang makan yang nyaman dan bersih.

Peneliti harus mempersiapkan cara mengawasi dan memastikan kepatuhan subjek dalam mengonsumsi pangan.

Kepatuhan dapat dipantau antara lain dengan memeriksa sisa makanan dalam wadah dan dicatat dalam catatan harian.

3.2 KEPATUHAN DAN PENGAWASAN

Kepatuhan adalah salah satu faktor penting dalam uji klinik. Terdapat berbagai metode untuk menilai kepatuhan. Rendahnya kepatuhan dapat mengurangi kekuatan penelitian untuk mendeteksi efek dan menyebabkan temuan palsu. Untuk menjaga integritas penelitian dan memastikan kepatuhan, selama penelitian harus digunakan metode yang baik dan sesuai.

Metode untuk memantau kepatuhan pada umumnya tergantung pada desain penelitian, tingkat intervensi, lama penelitian, dan jenis pangan.

Food Frequency Questionnaire (FFQs) dan pencatatan makanan 24 jam (24 hours food recall) lazim digunakan untuk penelitian kualitatif dan epidemiologi dengan menggunakan pencatatan asupan makanan untuk mendapatkan data asupan aktual. Apabila menggunakan metode ini, maka peneliti diharapkan menyadari bahwa metode ini mempunyai kelemahan seperti *under reporting* makanan tidak sehat dan *over reporting* makanan sehat, yang dapat menimbulkan interpretasi yang salah tentang hubungan sebab akibat yang dinilai dalam uji klinik.

Metode lain untuk menentukan kepatuhan adalah dengan memeriksa sisa makanan dalam wadah dan dicatat dalam catatan harian. Pendekatan ini dapat digunakan apabila terdapat kurangnya sumber daya.

Kepatuhan dalam uji klinik biasanya dipantau melalui observasi langsung konsumsi seluruh pangan termasuk pangan uji. Subjek pada umumnya dianggap baik, bila tingkat kepatuhan lebih dari 90%.

Peneliti harus menjelaskan dan memperhitungkan ketidakpatuhan yang terjadi dalam uji klinik.

4. PASCA PELAKSANAAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

Analisis sampel harus mengikuti standar prosedur yang ketat dan tervalidasi untuk menjamin kualitas tinggi, variasi dalam bets (*intra-batch*) rendah dan variasi antar-*assay* rendah.

Analisis data melibatkan tiga langkah utama:

- a. persiapan data

Data yang diperoleh harus diperiksa akurasi dan diverifikasi. Jaminan mutu data yang diambil harus ditegakkan melalui audit acak, pencatatan ganda / *double entry* data dan/atau penggunaan sistem elektronik.

b. statistik deskriptif

Analisis statistik deskriptif dilakukan untuk menjelaskan antara lain rerata, frekuensi, distribusi, atau persentase.

c. statistik inferensial

Analisis statistik inferensial dilakukan untuk menguji adanya perbedaan atau adanya hubungan menggunakan antara lain uji t (*t-test*) atau analisis varians (*ANOVA*).

Penarikan kesimpulan hasil uji klinik harus didasarkan pada kemaknaan klinik dan kemaknaan statistik dan hanya berlaku untuk populasi target yang telah digunakan dan luaran yang diukur dalam uji klinik tersebut.

Persiapan diseminasi hasil penelitian untuk forum ilmiah harus mengikuti standar penulisan ilmiah, komprehensif dan transparan. Untuk menghindari kecurigaan terhadap publikasi yang bias, harus ada pernyataan konflik kepentingan (*conflict of interest*) dan nama industri yang mensponsori penelitian tersebut untuk menjamin integritas dan kredibilitas penelitian.

Arsip penelitian harus terdiri dari semua dokumen penting yang dikumpulkan selama perencanaan, pelaksanaan dan analisis data hasil uji klinis untuk akses di masa depan.

Pelestarian/pengawetan sampel biologis menggunakan strategi yang komprehensif untuk pengumpulan, transportasi dan penyimpanan sampel jangka panjang.

5. PENUTUP

Pedoman ini memuat tahapan yang diperlukan untuk merancang, melaksanakan, menganalisis kualitas laporan hasil penelitian yang akan dijadikan bukti dalam mendukung permohonan klaim manfaat terhadap kesehatan.

Diharapkan pedoman ini dapat bermanfaat bagi para peneliti, akademisi dan industri, khususnya produsen pangan olahan yang ingin melakukan uji klinik produknya, sehingga menghasilkan data yang sah, akurat dan dapat dipercaya.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

RANCANGAN

LAMPIRAN IV
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI
KLINIK

KRITERIA SENTRA UJI KLINIK

A. PERSYARATAN ADMINISTRATIF

1. Fasilitas klinik berupa fasilitas kesehatan yang telah mendapatkan perizinan sesuai peraturan perundang-undangan
2. Memiliki tenaga medis yang telah memiliki surat izin praktik di fasilitas tersebut.

B. ORGANISASI

1. Sentra uji klinik harus memiliki struktur organisasi yang dilengkapi dengan nama-nama personil pada tiap jabatan.
2. Tugas dan tanggung jawab tiap personil harus dirinci dengan jelas dalam uraian tugas atau dalam bentuk lain yang sesuai.
3. Sentra uji klinik harus melibatkan tim peneliti yang memiliki kompetensi terkait CUKB.
4. Peneliti utama dan minimal satu peneliti pendamping di tiap sentra uji klinik harus memiliki sertifikat CUKB, kualifikasi pendidikan, dan pengalaman yang memadai.

C. FASILITAS DAN PERALATAN

1. Fasilitas klinik dan Peralatan
 - 1.1. Fasilitas untuk uji klinik hendaklah memiliki disain (tata letak ruangan) dan ukuran yang memadai untuk setiap area/ruang, kondisi lingkungan yang sesuai, aman dan nyaman bagi subjek.
 - 1.2. Peralatan harus terkalibrasi dan mempunyai program kalibrasi. Bukti kalibrasi harus terdokumentasi dengan baik. Label kalibrasi terakhir ditempel pada alat, jika ada.
 - 1.3. Untuk fasilitas klinik minimal tersedia ruangan dan peralatan seperti

di bawah ini:

1.3.1. Ruang penerimaan subjek

1.3.2. Ruang konsultasi Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)

1.3.2.1. Ruangan untuk menjelaskan uji klinik, melakukan wawancara dengan subjek, dan menandatangani Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP).

1.3.2.2. Tersedia lemari terkunci untuk penyimpanan dokumen awal subjek.

1.3.3. Ruang Prosedur/Pemeriksaan/Tindakan

1.3.3.1. Terdiri dari ruang prosedur atau pemeriksaan atau ruang tindakan jika terjadi kejadian yang tidak diinginkan.

1.3.3.2. Tersedia peralatan yang dibutuhkan untuk prosedur/pemeriksaan/tindakan, misalnya timbangan badan, pengukur tinggi badan, spigmomanometer, stetoskop, dan termometer.

1.3.3.3. Tersedia wadah pembuangan alat habis pakai (misal jarum suntik) dan limbah medis lainnya sedemikian sehingga tidak terjadi kontaminasi.

1.3.3.4. Tersedia tempat penyimpanan obat untuk darurat yang dapat dikunci dan dilengkapi dengan obat darurat dan kartu stok obat manual atau sistem komputerisasi (mencantumkan nama obat, tanggal dan jumlah terima, tanggal dan jumlah pemakaian, sisa stok, nomor bets, kedaluwarsa obat, dan penanggung jawab).

1.3.3.5. Tersedia tabung oksigen yang dilengkapi canal nasal atau masker dan kartu stok untuk pengecekan oksigen.

1.3.3.6. Tersedia alat kejut jantung/defibrilator.

1.3.4. Ruang Penyimpanan Obat

1.3.4.1. Harus ada ruang/area untuk menyimpan obat dan tersedia lemari terkunci yang memadai untuk penyimpanan obat, sesuai dengan persyaratan penyimpanan obat

1.3.4.2. Penyimpanan obat uji klinik terpisah dari obat lain, termasuk obat uji klinik lain, dan diberi **tanda khusus**.

1.3.4.3. Akses ke ruang ini dikendalikan untuk menghindari akses orang yang tidak berwenang.

1.3.4.4. Suhu dan kelembaban ruangan dikendalikan sesuai dengan kondisi yang diperlukan untuk penyimpanan obat yang dipantau menggunakan alat termohigrometer atau alat lain yang sesuai.

1.3.5. Ruang Dispensing Obat

1.3.5.1. Dapat digabung dengan ruang penyimpanan obat, kecuali obat tertentu yang memerlukan ruang dispensing khusus seperti obat sitotoksik.

1.3.5.2. Tersedia peralatan untuk dispensing.

2. Fasilitas Penyimpanan Dokumen

2.1. Harus tersedia lemari terkunci yang memadai untuk mengamankan dan menyimpan dokumen uji klinik.

2.2. Penyimpanan dokumen uji klinik terpisah dari dokumen lain, termasuk dokumen uji klinik lainnya dan diberi label khusus.

2.3. Akses ke ruang tersebut harus terkendali dan terbatas hanya untuk petugas yang berwenang untuk pengendalian dokumen.

2.4. Tersedia prosedur pengaturan peminjaman dan catatan peminjaman.

2.5. Tersedia pengendalian binatang pengerat dan hama.

2.6. Untuk uji klinik yang telah selesai, dokumen dapat disimpan di ruang arsip sentra uji klinik atau dikontrakkan ke pihak ketiga.

3. Fasilitas Penunjang

3.1. Tersedia fasilitas pengelolaan limbah medis atau bisa dikontrakkan dengan pihak ketiga.

3.2. Tersedia alat elektronik dan komunikasi yang memadai sesuai kebutuhan.

3.3. Sistem komputer dan manajemen data

3.3.1. Tersedia sistem komputer dan sistem manajemen data yang memadai.

3.3.2. Komputer yang berisikan informasi atau data terkait uji klinik harus terkontrol (misalnya dengan penggunaan *password*), dan hanya dapat diakses oleh personil tertentu.

3.3.3. Tersedia *back up* data yang tersimpan di tempat yang aman dan

terpisah dari tempat penyimpanan data asli.

3.3.4. Sistem aplikasi yang digunakan harus divalidasi.

3.4. Tersedia sistem mitigasi risiko jika terjadi kondisi darurat, misalnya kebakaran dan gempa bumi.

3.5. Tersedia generator listrik untuk mengantisipasi pemadaman listrik.

D. SISTEM MANAJEMEN MUTU

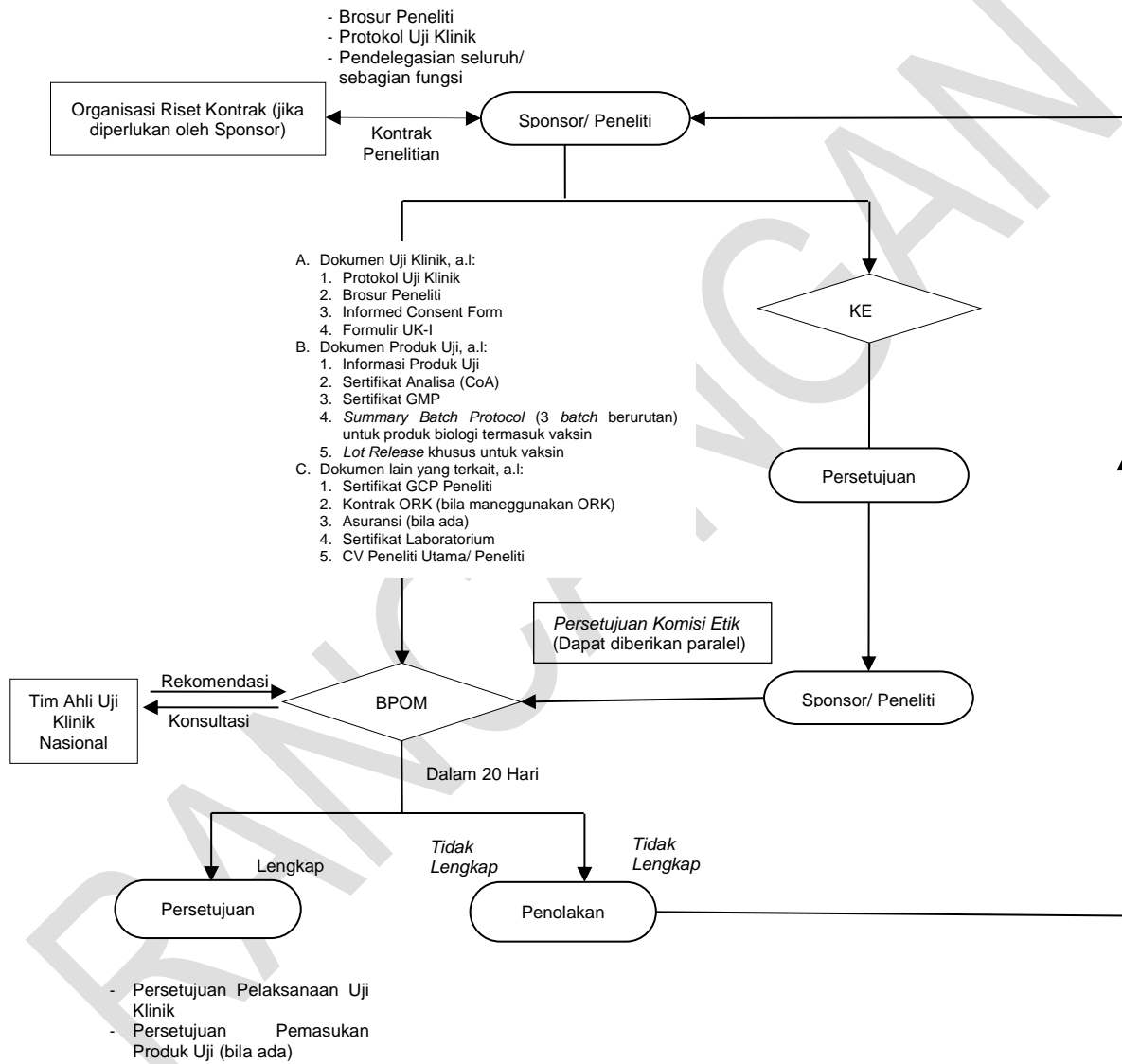
1. Tersedia sistem manajemen mutu.
2. Tersedia prosedur yang valid dan mudah diakses, minimal sebagai berikut:
 - 2.1. Proses mendapatkan persetujuan dari KE dan regulatori.
 - 2.2. Pemilihan dan penggantian peneliti (berisi informasi kriteria pemilihan peneliti).
 - 2.3. Penyusunan kontrak/perjanjian ORK dengan sponsor.
 - 2.4. Rekrutmen subjek.
 - 2.5. Pengambilan darah.
 - 2.6. Pengelolaan obat uji klinik.
 - 2.7. Penanganan dan pelaporan KTD.
 - 2.8. Pelaporan uji klinik.
 - 2.9. Pencatatan dan pelaporan deviasi/penyimpangan protokol.
 - 2.10. Prosedur *informed consent*/PSP.
 - 2.11. Randomisasi.
 - 2.12. Penyusunan, pengkajian dan pengisian FLK.
 - 2.13. Pengelolaan dokumen uji klinik.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN V
 PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 NOMOR ... TAHUN 2022
 TENTANG
 TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI
 KLINIK

ALUR PERMOHONAN PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VI
 PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 NOMOR ... TAHUN 2022
 TENTANG
 TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI
 KLINIK

FORMULIR PERMOHONAN PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK¹

Kepada Yth:

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan R.I.
 Jln. Percetakan Negara 23
JAKARTA

I. INFORMASI UMUM

1. Judul Protokol Uji Klinik:		
2. Nomor/versi dan tanggal protokol (protokol final):		
3. Fase Uji Klinik (I, II, III atau IV):		
4. Desain Uji Klinik:		
5. Tujuan Uji Klinik:		
6. Penggunaan pembanding dalam Uji Klinik:		
<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak		
7. Bila jawaban nomor 6 Ya, pembanding yang digunakan dalam Uji Klinik:		
<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak		
8. Jumlah subjek:		
9. a. Dokumen Uji Klinik yang diserahkan	Ya	Tidak
- Protokol Uji Klinik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)/ <i>Informed Consent</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Persetujuan Komisi Etik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Brosur Peneliti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Dokumen Lain:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sebutkan:		
.....		
.....		

¹ Disesuaikan dengan jenis produk uji

.....		
b. Dokumen Produk Uji yang diserahkan:		Ya	Tidak
- Informasi Produk Uji		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sertifikat Analisa (CoA)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <i>Summary Batch Protocol</i> (3 <i>batch</i> berurutan) khusus untuk produk biologi termasuk vaksin		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <i>Lot Release</i> khusus untuk vaksin			
c. Dokumen Pendukung lain			
- Sertifikat CUKB Peneliti Utama dan Peneliti Pendamping		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Surat Kontrak ORK (disebutkan fungsi Sponsor yang didelegasikan/dikontrakkan kepada ORK serta sumber daya yang dimiliki ORK, bila menggunakan ORK)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Asuransi (bila ada)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sertifikat Laboratorium		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <i>Curriculum Vitae</i> Peneliti Utama/ Peneliti Pendamping		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Kategori Produk Uji yang digunakan untuk Uji Klinik			
<input type="checkbox"/> Kategori I	Produk yang diuji baru dimana belum pernah dilakukan Uji Klinik sebelumnya		
<input type="checkbox"/> Kategori II	Produk yang diuji baru dimana tahapan Uji Klinik Prapemasaran (fase I, II ataupun III) masih berlangsung		
<input type="checkbox"/> Kategori III	Produk yang diuji sudah mendapat izin edar di Indonesia dan akan dilakukan Uji Klinik untuk indikasi baru, cara pemakaian baru, dosis baru.		
<input type="checkbox"/> Kategori IV	Produk yang sudah mendapat izin edar di Indonesia dan akan dilakukan Uji Klinik untuk melihat aspek khasiat/keamanan lebih lanjut.		
<input type="checkbox"/> Kategori V	Dan lainnya, sebutkan:		
Catatan:			
Kategori tersebut di atas bukan merupakan fase-fase dalam Uji Klinik, dimaksudkan hanya untuk menggambarkan status Produk Uji.			

II. INFORMASI SENTRA PELAKSANA

Uji Klinik multisentra
<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak
Sentra dalam negeri (sebutkan):
Sentra luar negeri (sebutkan):

Cantumkan nama Peneliti Utama dan peneliti pendamping pada tiap sentra pelaksana:

- Peneliti Utama

Terakhir terlibat dalam Uji Klinik tahun...dengan jumlah subjek...

III. INFORMASI PRODUK UJI

Merupakan Produk Uji: impor

lokal

1. Nama generik:
2. Nama dagang:
3. Nama kimia:
4. Kelas farmakologi (untuk obat):
5. Bentuk sediaan dan kekuatan Produk Uji:
6. Kemasan:
7. Cara pemberian:
8. Tanggal kedaluwarsa:
9. Nomor batch:
10. Jenis dan jumlah Produk Uji Klinik yang akan diimpor (bila ada keperluan importasi):
11. Jenis dan jumlah Produk Uji Klinik yang akan digunakan (untuk produk uji klinik lokal):
12. Nama dan alamat produsen:
13. Nama dan alamat importir (bila ada keperluan importasi):
14. Status peredaran Produk Uji di negara lain (bila ada):
15. Dalam hal berisi/mengandung tumbuhan:
 - Nama tumbuhan (*scientific name*):
Bila komposisi terdiri dari beberapa tumbuhan, jelaskan satu persatu nama tumbuhan tersebut berikut *scientific name* dan informasi mengenai senyawa yang dikandungnya.
 - Bagian tumbuhan yang digunakan:
 - Sumber perolehan bahan baku:
 - Bentuk simplisia atau ekstrak:
 - Bukti riwayat penggunaan tradisional (bila ada) dan/atau

berdasarkan jurnal penelitian:

- Standardisasi yang dilakukan termasuk:
 - metode ekstraksi/metode penyiapan bahan
 - metode penentuan kualitatif dan kuantitatif senyawa aktif/senyawa identitas

IV. INFORMASI PRODUK PEMBANDING

Merupakan Produk Uji: impor

lokal

1. Nama produk:
2. Komposisi bahan aktif dan kuantitas:
3. Indikasi/kegunaan:
4. Bentuk sediaan:
5. Cara pemberian dan dosis:
6. Kemasan:
7. Tanggal kedaluwarsa:
8. Nomor batch:
9. Sertifikat analisa:
10. Jenis dan jumlah produk pembanding yang akan diimpor (bila ada keperluan importasi):
11. Jenis dan jumlah produk pembanding yang akan digunakan (untuk produk pembanding lokal):
12. Nama dan alamat produsen:
13. Nama dan alamat importir (bila ada keperluan importasi):
14. Status peredaran produk pembanding di negara lain (bila ada):
15. Dalam hal berisi/mengandung tumbuhan:
 - Nama produk:
Bila komposisi terdiri dari beberapa tumbuhan, jelaskan satu persatu nama tumbuhan tersebut berikut scientific name dan informasi mengenai senyawa yang dikandungnya.
 - Bagian tumbuhan yang digunakan (bila ada):
 - Sumber perolehan bahan baku (bila ada):
 - Bentuk simplisia atau ekstrak (bila ada):
 - Bukti riwayat penggunaan tradisional dan/atau berdasarkan jurnal penelitian (bila ada):
 - Standardisasi yang dilakukan termasuk (bila ada):
 - Metode ekstraksi/ metode penyiapan bahan

- Metode penentuan kualitatif dan kuantitatif senyawa aktif/senyawa identitas

V. INFORMASI SPONSOR DAN ORGANISASI RISET KONTRAK (bila ada)

1. Nama dan alamat Sponsor:
2. Penanggung jawab yang mewakili Sponsor (nama dan nomor telepon):
3.1. Nama dan alamat ORK (jika mengadakan kontrak dengan ORK): ...
3.2. Jenis kewenangan yang didelegasikan oleh Sponsor kepada ORK: 3.2.1 ... 3.2.2 ...
3.3. Surat perjanjian terkait nomor 3.2 antara Sponsor dengan ORK: <input type="checkbox"/> Ada <input type="checkbox"/> Tidak
(terlampir)

VI. PERSETUJUAN KOMISI ETIK

Persetujuan Komisi Etik (terlampir)

- Nama dan alamat Komisi Etik :
- Nomor dan tanggal persetujuan :

VII. PERNYATAAN PENELITI

Saya/kami akan memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Nomortentang Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik.

(materai)

Tanda tangan

Nama (tulisan balok)

Tanggal

*Catatan: asli diserahkan ke Badan POM

VIII. PERNYATAAN SPONSOR

Kami akan memenuhi ketentuan-ketentuan yang diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Nomortentang Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik.

Kami menyatakan bahwa informasi yang diserahkan adalah benar dan tepat pada tanggal penyerahan berkas.

Kami akan menginformasikan kepada Komisi Etik dan Kepala Badan setiap perubahan informasi yang terjadi.

Kami akan memberikan jaminan terhadap klaim yang terjadi berkaitan dengan terjadinya cedera atau kematian dalam pelaksanaan Uji Klinik kecuali cedera atau kerugian terjadi karena ketidakpatuhan terhadap uji klinik.

(materai)

Tanda tangan

Nama (tulisan balok)

Tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VII
 PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 NOMOR ... TAHUN 2022
 TENTANG
 TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

FORMULIR PELAPORAN EFEK SAMPING PRODUK UJI YANG SERIUS

PELAPORAN	
EFEK SAMPING PRODUK UJI YANG SERIUS	
Saat pertama diketahui (Hari/Tanggal):	Inisial Subjek : No ID Subjek :
Manifestasi kejadian (jelaskan)	Sentra Uji Klinik : Kode Sentra : Peneliti Utama : Negara : Judul dan Versi Protokol : Persetujuan Komisi Etik :
Kondisi sebelum kejadian (jelaskan)	
Penanganan kejadian (jelaskan)	
Kesudahan <input type="checkbox"/> Sembuh <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Sembuh dengan gejala sisa <input type="checkbox"/> Belum sembuh <input type="checkbox"/> Lainnya (Sebutkan)	
Partisipasi dalam uji klinik <input type="checkbox"/> diteruskan, jelaskan <input type="checkbox"/> dihentikan, jelaskan	
..... ,	
Mengetahui,	
(Sponsor)	(Peneliti Utama)

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VIII
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

FORMAT LAPORAN PELAKSANAAN UJI KLINIK TIAP 6 (ENAM) BULAN

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik dari Badan Pengawas Obat dan Makanan RI 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 Serious)
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,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN IX
 PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 NOMOR ... TAHUN 2022
 TENTANG
 TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

FORMAT LAPORAN BERAKHIRNYA PELAKSANAAN UJI KLINIK

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik dari Badan Pengawas Obat dan Makanan RI 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 *Withdrawal/Drop* : ... (sebutkan alasan bila ada)
Out
 Kejadian Efek Samping Produk : ... (sebutkan bila ada dan
 yang Serious sebutkan akhir dari efek samping
 produk yang serius)
 Jumlah Sisa Produk Uji : ... (sebutkan dikemakan sisa
 Produk Uji tersebut)
 Ringkasan Hasil Uji Klinik : ... (Jelaskan secara singkat
 hasil dan kesimpulan Uji
 Klinik)

Jakarta, ...

Sponsor Uji klinik

Tanda tangan

Nama jelas

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN X

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 NOMOR ... TAHUN 2022
 TENTANG
 TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

FORMAT LAPORAN PENGHENTIAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik dari Badan Pengawas Obat dan Makanan RI 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 Subjek yang Direncanakan	:
Jumlah Subjek yang Masuk Uji Klinik	:
Jumlah Subjek yang Menyelesaikan Uji Klinik	:
Jumlah Subjek yang Drop Out	:
Dimulainya Uji Klinik	:
Jumlah Sisa Produk Uji	:...
	(dikembalikan ke sponsor/dimusnahkan/lainnya, jelaskan)
Alasan Penghentian	:

Jakarta, ...

Sponsor Uji klinik

Tanda tangan

Nama jelas

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

Masukan dapat kami terima paling lambat 14 Juli 2022

Masukan dapat disampaikan melalui email ditstandarotkospk@gmail.com dan cc: standarsuplemenkehatan@gmail.com dengan mengunduh format masukan pada <https://bit.ly/FormatMasukanOTSKKOS>

LAMPIRAN

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

NOMOR ... TAHUN 2022

TENTANG

TATA LAKSANA PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK

PEDOMAN UJI KLINIK SUPLEMEN KESEHATAN

A. PENDAHULUAN

Seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi serta tingkat pola konsumsi masyarakat yang semakin meningkat terhadap produk suplemen kesehatan, maka berkembang suplemen kesehatan dengan bentuk sediaan baru dan klaim manfaat baru, yang merupakan hasil dari pengembangan atau inovasi produk. Potensi pengembangan tersebut dilakukan dengan tetap memperhatikan pemenuhan standar dan/atau persyaratan keamanan, manfaat, dan mutu. Pengembangan tersebut dapat dimanfaatkan dalam rangka menunjang sektor kesehatan untuk meningkatkan derajat kesehatan serta kesejahteraan masyarakat.

Pedoman Uji Klinik Suplemen Kesehatan ini merupakan acuan bagi sponsor atau Organisasi Riset Kontrak (ORK) dalam pelaksanaan uji klinik suplemen kesehatan yang memerlukan pembuktian keamanan dan manfaat secara ilmiah melalui bukti/data klinik.

B. DAFTAR ISTILAH

1. Suplemen Kesehatan adalah produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan/atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan.
2. Klaim Suplemen Kesehatan yang selanjutnya disebut Klaim adalah segala bentuk uraian yang menyatakan, menyarankan atau menyiratkan bahwa terdapat

hubungan antara Suplemen Kesehatan atau bahan aktif Suplemen Kesehatan dengan manfaat kesehatan.

C. SKEMA PEMBUKTIAN KEAMANAN DAN MANFAAT SUPLEMEN KESEHATAN

Dalam rangka pembuktian keamanan dan manfaat suplemen kesehatan secara ilmiah, pada umumnya dimulai dari fase uji pra klinik dan dilanjutkan dengan uji klinik fase I, II, III dan IV pada manusia.

Pembuktian keamanan dan klaim manfaat suplemen kesehatan dapat dilakukan terhadap produk uji dengan kelompok sebagai berikut:

- a. kelompok 1 (satu) untuk bahan aktif tunggal berupa vitamin atau mineral yang sudah diketahui profil keamanan dan kemanfaatannya
- b. Kelompok 2 (dua) untuk bahan aktif tunggal (selain vitamin dan mineral) atau kombinasi yang sudah diketahui profil keamanan dan kemanfaatannya.
- c. Kelompok 3 (tiga) untuk:
 - a) bahan aktif tunggal atau kombinasi yang baru;
 - b) posologi baru;
 - c) klaim baru;
 - d) bentuk sediaan baru; atau
 - e) belum diketahui profil keamanan dan manfaatnya.

Mempertimbangkan hal tersebut, pembuktian keamanan dan manfaat suplemen kesehatan secara ilmiah dapat mengikuti skema yang berbeda untuk pelaksanaan uji pra klinik sampai dengan uji kliniknya.

Skema uji klinik Suplemen Kesehatan beserta data uji pra klinik yang diperlukan, dilaksanakan sesuai dengan skema tahapan uji pembuktian keamanan dan manfaat Suplemen Kesehatan melalui uji klinik sebagaimana tercantum dalam huruf F.

D. KLAIM DAN METODE PEMBUKTIAN

1. Klaim yang diajukan menjanjikan suatu kegunaan/ manfaat yang positif bagi konsumen. Klaim harus sesuai dengan tujuan uji klinik, yang harus dibuktikan dengan metode yang tepat.
2. Klaim suplemen kesehatan yang dibuktikan dengan uji klinik dapat sesuai dengan jenis dan tingkat pembuktian klaim sebagaimana tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Jenis Klaim Suplemen Kesehatan dan Dokumen Pendukung

Jenis Klaim	Tingkat Pembuktian	Dokumen Pendukung
Klaim Umum/ Zat Gizi	Umum	<p>Penetapan klaim didukung oleh sekurang-kurangnya 1 (satu) dari sumber pembuktian ilmiah sebagai berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Referensi yang sah dari buku teks, jurnal ilmiah, farmakope atau monografi; b. Pustaka mengenai riwayat penggunaan empiris bahan aktif (contoh: monografi, dokumen yang dipublikasikan). c. Untuk kombinasi harus ada justifikasi rasionalitas.
Klaim Fungsional	Menengah	<p>Penetapan klaim harus didukung oleh sekurang-kurangnya 1 (satu) dari sumber pembuktian pada produk akhir sebagai berikut :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Bukti ilmiah dari hasil uji pada manusia (hanya bila dalam hal uji eksperimental pada manusia tidak etis, uji pada hewan dapat diterima bersama-sama dengan uji epidemiologi atau literatur ilmiah lain dan dokumen riwayat penggunaan tradisional). Dalam kasus end point dari uji pada manusia tidak memungkinkan (<i>feasible</i>), <i>surrogate end point</i> dapat digunakan b. Referensi yang sah dari buku teks, farmakope, monografi Untuk kombinasi baru, bila tidak ada pembuktian pada produk akhir harus ada justifikasi

		<p>rasionalitas untuk dosis masing-masing komponen dan bukti tidak ada interaksi yang merugikan.</p> <p>Harus disertai bukti tambahan sekurang-kurangnya 1 (satu) dari sumber pembuktian sebagai berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bukti ilmiah dari uji pada hewan Pustaka mengenai riwayat penggunaan tradisional (contoh: teks klasik, dokumen yang dipublikasikan). Bukti dari review ilmiah terpublikasi
Klaim Pengurangan Risiko Penyakit	Tinggi	<p>Penetapan klaim harus didukung oleh bukti utama:</p> <p>Bukti ilmiah dari uji intervensi pada manusia (uji klinik) dari produk jadi atau produk dengan komposisi yang sama.</p> <p>Data dukung tambahan paling sedikit satu dari data berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> Teks referensi otoritatif contohnya Farmakope, Monografi Pendapat ilmiah dari pihak yang berwenang di negara lain Tinjauan ilmiah yang dipublikasikan (<i>scientific reviews</i> atau <i>meta-analysis</i>)

- Tujuan primer pada protokol uji klinik harus berdasarkan klaim yang akan diajukan untuk registrasi produk.
 Dalam hal tujuan primer lebih dari satu, jumlah subjek perlu dihitung berdasarkan masing-masing tujuan primer tersebut, dan digunakan jumlah subjek yang terbesar.
- Dalam rangka pembuktian keamanan dan manfaat suatu produk pada umumnya dimulai dari fase uji nonklinik dilanjutkan dengan uji klinik fase I, II, III dan IV

pada manusia. Untuk produk suplemen kesehatan, fase uji klinik tidak selalu harus mengikuti berbagai fase tersebut. Namun, harus tetap mengikuti kaidah-kaidah ilmiah terutama menghitung jumlah subjek agar dapat membuktikan tujuan primer dengan analisis statistik yang sesuai dengan tidak melupakan kemaknaan klinis. Hal ini dapat dilihat pada alur dalam skema tahapan uji pembuktian keamanan dan manfaat sebagaimana tercantum dalam huruf F.

5. Dalam persiapan uji klinik suplemen kesehatan ada beberapa hal yang perlu diperhatikan antara lain
 - a. penelitian dilakukan terhadap subjek sehat. Suplemen Kesehatan adalah produk yang ditujukan untuk populasi yang sehat. Oleh karena itu, uji coba yang dirancang untuk mendukung klaim produk harus dilakukan pada subjek yang mewakili populasi umum yang sehat.
 - b. Untuk suplemen vitamin/mineral diperlukan pemeriksaan baseline kadar vitamin/mineral dalam darah dan kadarnya setelah diberikan suplemen kesehatan tersebut.
 - c. rasionalitas kombinasi harus ada ditunjang dengan efek masing-masing bahan aktif agar dapat diketahui efek sinergis.
 - d. rasionalitas *single compound* sebagai suplemen kesehatan dikaitkan dengan adanya masalah defisiensi di Indonesia.
 - e. farmakodinamik pada hewan diperlukan pada produk kombinasi baru yang mengandung herbal yang belum diketahui data ilmiahnya.
 - f. farmakodinamik pada hewan tidak diperlukan pada produk mengandung vitamin dan mineral yang sudah cukup data ilmiahnya.
 - g. Klaim penurunan risiko penyakit (*risk reduction*) harus dilakukan pada orang dengan risiko tinggi dengan jumlah sample yang sesuai dengan kaidah ilmiah perhitungan sample dan jangka waktu uji yang sesuai secara klinis.
 - h. Pada uji klinik untuk klaim *risk reduction*, subyek harus ada paparan terhadap faktor risiko (*challenge test*) dan keluaran yang dapat diukur dan bermakna secara klinis, dibandingkan dengan kelompok pembanding/control yang tidak diberi produk uji.

Sebagai catatan perlu diketahui bahwa untuk klaim *risk reduction* perlu data epidemiologi pada populasi tertentu untuk mendukung rasionalitas rencana suatu uji klinik.

6. Uji klinik adalah uji eksperimental pada manusia. Uji Acak menggunakan pembandingan/kontrol (*Randomized Control Trials/RCT*) merupakan uji eksperimental terbaik yang digunakan untuk mengevaluasi manfaat suplemen kesehatan. Di dalam RCT, variabel bebas (antara lain perlakuan, paparan, suplemen kesehatan yang diuji) dan variabel tergantung (antara lain luaran/outcome atau efek kesehatan) sesuai dengan klaim yang akan diajukan dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Untuk memastikan hasil yang didapat adalah benar-benar merupakan efek dari suplemen kesehatan yang diuji. Bukti ilmiah hasil penelitian epidemiologis dapat diperlukan sebelum uji klinik diizinkan, atau pada kasus tertentu dimana uji klinik tidak etis untuk dilakukan.
7. Uji klinik suplemen kesehatan dapat dilakukan dengan menggunakan metode tersamar (*blind*) atau tidak tersamar (*open label*) tergantung feasibilitas studi.
8. Data pasca pemasaran untuk konfirmasi efikasi dan keamanan harus didapatkan dengan monitoring efek samping suplemen kesehatan sesuai kewajiban saat mendapatkan izin edar di Indonesia.

E. PELAKSANAAN UJI KLINIK SUPLEMEN KESEHATAN

1. Uji klinik yang dilakukan di Indonesia dalam rangka pengembangan produk, termasuk uji klinik yang diinisiasi oleh peneliti dengan tujuan untuk pengembangan produk yang akan diedarkan, harus dimintakan persetujuan pelaksanaan uji klinik kepada Badan POM.
2. Pelaksanaan uji klinik suplemen kesehatan harus mengacu kepada prinsip-prinsip CUKB, hal tersebut dimaksudkan agar data klinik yang dihasilkan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah dan etis sehingga menjadi data klinik yang shahih, akurat dan terpercaya. Kualitas data yang demikian diperlukan sebagai data dukung saat registrasi, sehingga keputusan registrasi yang dihasilkan tidak bias. Selain ditujukan untuk memperoleh data dengan kualitas sebagaimana disebutkan di atas, prinsip CUKB dimaksudkan untuk melindungi subjek manusia yang berpartisipasi dalam uji klinik.
3. Pemantauan kepatuhan subjek dalam mengonsumsi suplemen kesehatan uji harus dimonitor karena sangat penting untuk menilai keabsahan hasil.
4. Karakteristik produk uji

Pada produk suplemen kesehatan yang mengandung herbal, maka dipastikan hal-hal sebagai berikut:

- a. kebenaran identitas untuk herbal yang digunakan.
 - b. tidak termasuk dalam daftar bahan yang dilarang digunakan dalam suplemen kesehatan di Indonesia.
 - c. riwayat penggunaan harus dapat ditelusur apakah herbal yang diuji memiliki riwayat empiris sebagai bahan pangan dan tidak untuk mengobati penyakit dalam dosis yang digunakan. Hal ini sesuai dengan kegunaan suplemen yaitu digunakan untuk memelihara kesehatan.
 - d. bagian herbal yang digunakan.
 - e. identifikasi senyawa aktif/senyawa untuk keperluan standardisasi.
5. Herbal yang digunakan untuk kombinasi dalam suplemen harus herbal yang sudah terstandar. Standardisasi bahan baku dan produk uji
- a. cara penyiapan bahan baku dan produk uji, termasuk metode ekstraksi untuk bahan berasal dari ekstrak tanaman yang digunakan.
 - b. metode analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa aktif atau senyawa identitas. Proses standardisasi dilakukan agar produk uji di tiap fase uji dan yang akan dipasarkan/diedarkan memiliki keterulangan yang sama.
6. Dilakukan penilaian terhadap data praklinik/nonklinik/epidemiologi yang ada/telah dilakukan, penilaian terhadap profil keamanan dan/atau aspek lainnya, LD50, data toksisitas akut, subkronik dan/atau kronik sesuai dosis yang akan digunakan pada uji klinik.
7. Sponsor memiliki peran penting dalam pemilihan peneliti, tempat uji klinik, dan persiapan tempat uji klinik. Pertimbangan utama yang harus dijadikan landasan pemilihan tempat uji klinik, antara lain:
- a. Terdapat peneliti dengan latar belakang keahlian yang sesuai
 - b. Ketersediaan sumber daya, sistem dan fasilitas/perangkat penunjang di tempat penelitian
 - c. Ketersediaan *Standard Operating Procedures (SOP)*
8. Sesuai dengan prinsip GCP/CUKB bahwa uji klinik yang akan dilaksanakan harus memiliki protokol yang jelas, rinci dan lengkap. Pembuatan/penyusunan protokol uji klinik, dimulai dari hal administrasi seperti judul, nomor/versi dan

tanggal, nama dan institusi peneliti utama, nama koordinator peneliti (bila ada), hingga yang bersifat ilmiah, seperti:

a. Desain

- a) Menjelaskan secara singkat desain studi dan secara umum bagaimana desain dapat menjawab pertanyaan/tujuan uji
- b) Dapat memberikan gambaran tipe/desain uji (misal *placebo controlled*, *double blind*, *single blind* atau *open label*)

b. Tujuan

- a) Harus tepat sasaran, jelas dan fokus, Parameter yang digunakan harus dapat diukur dan benar dapat digunakan untuk ukuran pencapaian tujuan.
- b) Tujuan dapat terdiri dari tujuan primer dan sekunder ataupun bahkan tersier. Namun perlu diperhatikan adalah bahwa tujuan uji klinik harus jelas, tepat sasaran dan fokus.
 - Parameter/endpoint untuk efikasi/manfaat dan keamanan
 - Parameter/endpoint dimaksudkan harus dapat menjawab tujuan penelitian.

c. Penyediaan dokumen lain terkait dengan pelaksanaan uji klinik.

- a) Adanya penjaminan mutu pelaksanaan uji klinik untuk dapat menghasilkannya data yang akurat dan terpercaya.
- b) Pengajuan persetujuan untuk dokumen/pelaksanaan uji klinik.
- c) Pertimbangan/peninjauan dan persetujuan uji klinik oleh Komisi Etik dan regulator.
- d) Persetujuan subjek (*Informed Consent*) dan rekrutmen subjek
- e) Penapisan (*screening*) dan penyertaan (*enrollment*) subjek.
- f) Pengelolaan pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan maupun pelaporan lain.
- g) Pengelolaan data penelitian.
- h) Laporan akhir penelitian.

F. SKEMA TAHAPAN UJI PEMBUKTIAN KEAMANAN DAN MANFAAT SUPLEMEN KESEHATAN MELALUI UJI KLINIK

PRODUK UJI	DATA PRAKLINIK		DATA UJI KLINIK	
	TOKSISITAS	FARMAKODINAMIK	PRAPEMASARAN (Uji Klinik Fase I,II, III)	PASCAPEMASARAN (Uji Klinik Fase IV)
Kelompok 1: Suplemen kesehatan dengan bahan aktif tunggal berupa vitamin atau mineral yang sudah diketahui profil keamanan dan kemanfaatannya	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Monitoring Samping dilakukan Efek harus
Kelompok 2: Suplemen kesehatan dengan bahan aktif tunggal (selain vitamin dan mineral) atau kombinasi yang sudah diketahui profil keamanan dan kemanfaatannya	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Tidak harus dilakukan	Monitoring Samping dilakukan Efek harus
Kelompok 3 (tiga): Suplemen kesehatan dengan a) bahan aktif tunggal atau kombinasi yang baru; b) posologi baru; c) klaim baru; d) bentuk sediaan baru; atau e) belum diketahui profil keamanan dan manfaatnya.	Harus dilakukan	Harus dilakukan pada produk kombinasi yang mengandung herbal yang belum ada data ilmiahnya	Harus dilakukan	Monitoring Samping dilakukan Efek harus