

STRATEGI JITU PENGEMBANGAN OBAT DI INDONESIA

**Pemetaan Kapasitas Lembaga, Pemetaan Site Uji
Klinik, dan Bimbingan Teknis Cara Uji Klinik yang Baik**

**Badan Pengawas Obat dan Makanan
Republik Indonesia
Tahun 2023**

STRATEGI JITU PENGEMBANGAN OBAT DI INDONESIA

**Pemetaan Kapasitas Lembaga, Pemetaan Site Uji
Klinik, dan Bimbingan Teknis Cara Uji Klinik yang Baik**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
TAHUN 2023**

STRATEGI JITU PENGEMBANGAN OBAT DI INDONESIA

**Pemetaan Kapasitas Lembaga, Pemetaan Site Uji
Klinik, dan Bimbingan Teknis Cara Uji Klinik yang Baik**

PENGARAH

Dr. Penny Kusumastuti Lukito, M.C.P.s

PENANGGUNG JAWAB

Dra. Togi J. Hutadjulu, Apt., MHA.

KETUA

Dr. Ria Christine Siagian, S.Si, Apt, M.Sc

ANGGOTA

Atti Ratnawati, S.Si, Apt., M.Epid
Lindayana, S.Si., Apt., M.Biomed
Dewi Isnabarika Agrigiana, S.Farm., Apt.
Lisa Bella Aprianda, S.Farm., Apt.
Yunita Ermawati, S.Farm., Apt.
Asti Rahmawati, S.Farm., Apt.
Sheny Clarin Ananta, S.Farm, Apt., M. Farm
dr. Eva Aryani Kusuma Ayu
dr. Henrika Setyawati
Mita Rahayu Rosmana, S.Farm., Apt.
apt. Pradita Rizki Iriani, S.Farm.

Copyright ©Badan POM RI
Dilarang memperbanyak buku ini
sebagian atau seluruh buku ini
tanpa izin tertulis dari penerbit.

Jakarta, Badan POM, 2023
169 hal, 210 x 150 mm

ISBN No. 978-602-415-136-2 (PDF)

PENERBIT

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Republik Indonesia
Jalan Percetakan Negara No. 23,
Jakarta Pusat 10560

KATA PENGANTAR



Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat rahmat dan karunia-Nya, penyusunan Buku Saku “Strategi Jitu Pengembangan Obat di Indonesia” dapat diselesaikan.

Ide penyusunan buku saku ini berawal dengan meningkatnya pengembangan obat baru di Indonesia. Badan POM memiliki tugas dan fungsi mengawal pengembangan produk sejak fase awal pengembangan obat sampai registrasi terkait pemenuhan standar dan persyaratan dalam penelitian dan pengembangan obat, meliputi Cara Berlaboratorium yang Baik/ *Good Laboratory Practices* (GLP), Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)/ *Good Manufacturing Practices* (GMP), Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB)/ *Good Clinical Practices* (GCP) dan *Good Submission Practices* (GSubP) untuk dapat dipastikan aspek keamanan, mutu dan khasiat obat yang dikembangkan.

Badan POM bercita-cita mewujudkan ekosistem pengembangan obat yang dapat mendorong percepatan pengembangan obat di Indonesia. Mengingat saat ini di Indonesia terdapat banyak hasil penelitian dari lembaga penelitian, universitas, dan industri farmasi yang berpotensi untuk dikembangkan dan dihilirisasi.

Sebagai tindak lanjut, Badan POM perlu memetakan kemampuan beberapa lembaga riset di Indonesia yang berpotensi menghasilkan produk Obat Pengembangan Baru (OPB) yang dapat dihilirisasi menjadi produk obat yang akan diedarkan di Indonesia melalui kegiatan *mapping* kapasitas lembaga riset di Indonesia yang akan dilakukan secara bertahap dan berkesinambungan. Selain itu, Badan POM memetakan kesiapan fasilitas *site* uji klinik melalui kegiatan visitasi ke rumah sakit atau fasilitas pelayanan kesehatan yang telah

melakukan uji klinik. Berdasarkan hasil pemetaan kapasitas *site* uji klinik tersebut, Badan POM dapat melakukan bimbingan teknis untuk peningkatan kapasitas *site*. Kegiatan bimbingan teknis dilakukan sebagaimana Modul Pelatihan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB).

Akhir kata, kami menyampaikan apresiasi dan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku ini sehingga buku ini dapat terbit.

Kepala Badan POM

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Penny Kusumastuti', written over a horizontal line.

Dr. Penny Kusumastuti Lukito, M.C.P

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	iii
BAB I MAPPING KAPASITAS LEMBAGA RISET.....	
1. Pendahuluan.....	1
2. <i>Tools Mapping</i>	2
BAB II MAPPING KAPASITAS SITE UJI KLINIK.....	
1. Pendahuluan.....	9
2. <i>Tools Mapping</i>	10
BAB III MODUL PELATIHAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK	
Pendahuluan.....	17
A. Modul 1: Peran dan Tanggung Jawab Komisi Etik.....	
1. Pengantar.....	18
2. Tanggung jawab Komisi Etik Independen/ <i>Institutional Review Board (KEI/IRB)</i>	19
3. Komposisi, Fungsi dan Cara Kerja.....	21
4. Prosedur Kerja Komisi Etik.....	22
5. Dokumentasi.....	23
B. Modul 2: Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB dan Prinsip CUKB.....	
1. Pengantar.....	24
2. Ketentuan Umum.....	25
3. Prinsip Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia.....	28
4. Latihan: <i>Matching Game</i> (30 menit).....	32
5. Kesimpulan.....	42

C. Modul 3: Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan Prinsip CUKB.....	
1. Pengantar.....	44
2. Kerangka Regulatori.....	44
3. Kajian oleh Regulator.....	45
4. Regulasi Uji Klinik di Indonesia.....	48
5. Uji Klinik Obat Pengembangan Baru (OPB).....	49
6. Inspeksi Uji Klinik.....	50
D. Modul 4: Peran Peneliti.....	
1. Pengantar.....	51
2. Peran Peneliti.....	51
E. Modul 5: Peran Sponsor.....	
1. Pengantar.....	58
2. Peran Sponsor.....	58
3. Latihan.....	68
F. Modul 6: Fasilitas dalam Uji Klinik.....	
1. Pengantar.....	77
2. Fasilitas dalam Uji Klinik.....	77
3. Latihan.....	80
G. Modul 7: Manajemen Pelaksanaan Uji Klinik.....	
1. Pengantar.....	86
2. Perekrutan Subjek.....	87
3. Kepatuhan terhadap Randomisasi.....	90
4. Penanganan Obat Uji Klinik.....	99
5. Penanganan Kejadian Tidak Diinginkan.....	103

6. Studi Kasus.....	113
H. Modul 8: Dokumen Uji Klinik.....	
1. Pengantar.....	115
2. Dokumen Uji Klinik.....	116
3. Tanya Jawab.....	117
4. Latihan.....	123
5. Contoh Jenis Dokumen dalam ICH/CUKB.....	125
I. Modul 9: Persetujuan Setelah Penjelasan/ <i>Informed Consent</i>	
1. Pengantar.....	140
2. Definisi <i>Informed Consent</i>	141
3. Bagian-bagian <i>Informed Consent</i>	141
4. Pedoman untuk Memperoleh <i>Informed Consent</i>	142
5. Elemen dalam <i>Informed Consent</i>	145
6. Tanya Jawab.....	146
7. Latihan.....	154
J. Modul 10: Kunjungan Sentra Uji Klinik.....	
1. Pengantar.....	161
2. Persiapan.....	161
3. Kunjungan Sentra Uji Klinik.....	162
4. Instrumen.....	162
5. Tindak lanjut.....	166
DAFTAR ISTILAH.....	167

BAB I

MAPPING KAPASITAS LEMBAGA RISET

1. Pendahuluan

Badan POM mengawal pengembangan produk sejak fase awal pengembangan obat sampai registrasi terkait pemenuhan standar dan persyaratan dalam penelitian dan pengembangan obat, meliputi *Good Laboratory Practices* (GLP), *Good Manufacturing Practices* (GMP), *Good Clinical Practices* (GCP) dan *Good Submission Practices* (GSubP) untuk dapat dipastikan aspek keamanan, mutu dan khasiat obat yang dikembangkan. Dalam rangka pengawalan tersebut dan untuk memetakan kemampuan beberapa lembaga riset di Indonesia yang berpotensi menghasilkan produk Obat Pengembangan Baru (OPB) yang dapat dihilirisasi menjadi produk obat yang akan diedarkan di Indonesia melalui kegiatan *mapping* kapasitas lembaga riset secara bertahap dan berkesinambungan.

Sebagai panduan dalam melakukan *mapping* kapasitas lembaga riset, disusunlah *tools mapping* yang diharapkan dapat membantu berbagai pihak dalam melihat kapasitas lembaga terkait berbagai aspek. Tools ini diadaptasi dari Tools Penilaian Mandiri Pengembangan Vaksin di Lembaga Riset. *Tools* ini memuat informasi terkait sumber daya manusia, Laboratorium Obat Pengembangan Baru, pengembangan obat yang dilakukan, pengujian non klinik, uji klinik, pendanaan pengembangan obat, pemahaman peneliti terkait regulasi pengembangan Obat dan hilirisasi, analisa market/ tingkat kebutuhan akan obat pengembangan baru yang sedang dikembangkan, informasi penanganan limbah dan lain lain. Berdasarkan hasil Mapping Lembaga Riset, akan didapatkan data informasi kapasitas dan kapabilitas lembaga riset dan selanjutnya dapat dilakukan pendampingan terhadap produk-produk yang akan dihilirisasi melalui mekanisme pra-OPB dan OPB.

2. *Tools Mapping*

A	Informasi Lembaga Riset			
	1	Nama Lembaga Riset		
	2	Alamat		
	3	Penanggung Jawab		
B	Pemetaan Pengembangan Obat			
	1.	Sumber Daya Manusia (SDM)		
		1.	Berapa jumlah peneliti pada bagian pengembangan obat dan vaksin serta bagaimana sebaran jenjang peneliti yang dimiliki?	
		1. 2	Apakah tersedia profil peneliti dari lembaga tersebut? (seperti bidang keilmuan dan kompetensi yang dimiliki)	
	2.	Infrastruktur Laboratorium Obat Pengembangan Baru		
2. 1		Gambaran Umum Laboratorium		
		Apakah laboratorium telah terakreditasi ISO 17025 dan ISO		

			9001?	
		2. 2	Jenis Laboratorium	
		1.	Laboratorium in silico	
			a. Apakah terdapat laboratorium in silico?	
			b. Fasilitas dan instrumen/ aplikasi di laboratorium in silico	
			c. Apakah dilakukan validasi terhadap sistem yang digunakan?	
		2.	Laboratorium in vitro	
			a. Apakah terdapat laboratorium in vitro dan apakah terdapat laboratorium BSL?	
			b. Fasilitas dan instrumen apa saja yang terdapat di laboratorium in vitro tersebut?	
			c. Ruang lingkup lab. in-vitro (sel, bakteri, jamur, virus, dll)	
			d. Apakah dilakukan kalibrasi kondisi ruangan	

				dan instrumen secara rutin?	
			3.	Laboratorium in vivo	
				a. Apakah terdapat laboratorium in-vivo?	
				b. Fasilitas dan instrumen apa saja yang terdapat di laboratorium in vivo tersebut?	
				c. Apakah dilakukan kalibrasi instrumen secara rutin?	
			4.	<i>Animal Center</i>	
				a. Apakah terdapat fasilitas khusus untuk mengembang biakkan hewan uji seperti <i>animal center</i> ?	
				b. Fasilitas apa saja yang terdapat di dalam <i>animal center</i> ?	
				c. Apa saja hewan yang dikembangkan di dalam fasilitas tersebut? (<i>animal model</i> dan jenisnya, <i>rodent</i> dan <i>non-rodent</i> , termasuk <i>non-human primate</i>)	
				d. Apakah dilakukan kalibrasi peralatan secara rutin?	
		2.3		Instrumen dan fasilitas penelitian lainnya	
			1.	Apakah ada fasilitas canggih yang khusus (<i>advanced instruments</i>)?	

			2.	Apakah terdapat pusat penelitian tertentu?	
	3.	Pengembangan Obat yang dilakukan			
		3.1	Pengembangan Obat yang Sudah Dilakukan		
			1.	Apa saja pengembangan obat yang sudah dilakukan?	
			2.	Apakah dari hasil pengembangan obat tersebut ada yang direncanakan untuk dihilirisasi? Jika ada, agar diinformasikan: a. Nama produk (zat aktif) b. Indikasi c. Nama Ketua Peneliti d. <i>Roadmap</i> pengembangan obat e. Tahapan pengembangan obat yang sudah dilakukan f. Kerja sama/ rencana kerja sama dengan Industri Farmasi g. Jurnal terpublikasi	
			3.	Apakah dari hasil pengembangan obat tersebut ada yang sudah dihilirisasi? Agar diberikan informasi terkait informasi produk, peneliti dan Industri Farmasi produsen	
			4.	Apakah ada kendala dalam proses hilirisasi produk-produk hasil pengembangan tersebut?	
		3.2	Obat Pengembangan Baru yang sedang Dikembangkan		
			1.	Apakah ada OPB yang sedang dikembangkan?	

			2.	Apakah penelitian pada poin a berencana akan dihilirisasi? Jika iya, maka informasi berikut hendaknya dilengkapi: Penelitian 1 a. Nama produk (zat aktif) b. Indikasi c. Nama Ketua Peneliti d. <i>Roadmap</i> pengembangan obat e. Tahapan pengembangan obat yang sudah dilakukan f. Kerja sama/ rencana kerja sama dengan Industri Farmasi g. Jurnal terpublikasi Penelitian 2 dst diisi sesuai poin di atas (jika ada)	
			3.	Apakah ditemukan kendala dalam pengembangan OPB yang masih berlangsung? Apa saja kendala tersebut?	
			4.	Hal-hal apa saja yang memerlukan <i>support</i> dari institusi lain atau dari regulator?	
			3.3	Pengembangan Obat yang akan dilakukan	
			1.	Apakah ada rencana pengembangan obat?	
			2.	Agar dijelaskan terkait zat aktif dan indikasi yang direncanakan	
			3.	Apakah sudah dibuat <i>roadmap</i> pengembangan obat tersebut?	
		4.	Pengujian Non Klinik		

		Menyambung dari pertanyaan poin 3 terkait pengembangan obat yang sudah dilakukan dan yang sedang dikembangkan, mohon diinformasikan beberapa hal terkait pelaksanaan uji non-klinik yang dilakukan:	
		a. Jenis uji non-klinik yang sudah/ sedang dilaksanakan b. Tempat pelaksanaan uji non-klinik c. Mitra dalam pelaksanaan uji non-klinik (jika ada) d. Kendala yang ditemukan	
	5.	Uji Klinik	
		Menyambung dari pertanyaan poin 3 terkait pengembangan obat yang sudah dilakukan dan yang sedang dikembangkan, mohon diinformasikan beberapa hal terkait pelaksanaan uji klinik yang dilakukan:	
		a. Tahapan uji klinik yang sudah/ sedang dilaksanakan b. Tempat pelaksanaan uji klinik (<i>center</i> uji klinik) c. Mitra/sponsor dalam pelaksanaan uji klinik (jika ada) d. Kendala yang ditemukan	
	6.	Pendanaan Pengembangan Obat	
	6.1	Darimana saja sumber pendanaan pengembangan obat yang dilakukan di fasilitas riset?	
	6.2	Bagaimana skema pendanaan pengembangan obat?	
	7.	Pemahaman peneliti terkait regulasi pengembangan Obat dan hilirisasi	
		Apakah sudah mengetahui dan memahami terkait regulasi:	
		a. Pengembangan obat (OPB dan uji klinik)	

		b. Persyaratan GMP fasilitas pengembangan obat c. Persyaratan registrasi obat	
	8.	Informasi penting lainnya:	
		a. b. c. d.	

BAB II

MAPPING KAPASITAS SITE UJI KLINIK

1. Pendahuluan

Uji klinik merupakan salah satu kegiatan penting untuk memastikan profil khasiat dan keamanan suatu obat. Uji klinik harus mampu menghasilkan data yang sah dan terpercaya yang akan digunakan sebagai data pendukung registrasi. Regulator membutuhkan data uji klinik yang sah dan terpercaya untuk menghindari pengambilan keputusan yang bias.

Tingginya peningkatan pelaksanaan uji klinik di Indonesia harus diimbangi dengan kesiapan fasilitas dalam pelaksanaan uji klinik. Uji klinik yang dilaksanakan pada fasilitas yang memadai akan menghasilkan data uji klinik yang berkualitas.

Oleh karena itu, Badan POM perlu memetakan *site* uji klinik untuk melihat kesiapan dan kapasitas *site* dalam melaksanakan uji klinik. Mapping akan dilakukan terhadap rumah sakit yang telah berpengalaman melakukan uji klinik.

Keluaran (*output*) yang diharapkan dari kegiatan *mapping* ini untuk memperoleh profil kapasitas *site* uji klinik di Indonesia, seperti kesiapan fasilitas, personel dan dokumen.

Sebagai panduan dalam melakukan *mapping* kapasitas *site* uji klinik, disusunlah *tools mapping* yang diharapkan dapat membantu berbagai pihak dalam menilai kapasitas *site* uji klinik. *Tools* ini meliputi profil organisasi, fasilitas ruangan yang digunakan dalam uji klinik, personel yang terlibat dalam uji klinik, penanganan dokumen uji klinik dan limbah.

Setelah diperoleh profil *site* uji klinik, Badan POM dapat mengambil langkah selanjutnya untuk kemajuan *site* uji klinik di Indonesia. Untuk *site* yang telah matur dengan sistem yang sudah baik, dapat menjadi *site* unggulan yang bisa dilibatkan dalam uji klinik multisenter multiregional. Sedangkan untuk

site yang masih kurang memadai, Badan POM dapat mengusulkan untuk dilakukan bimbingan teknis untuk peningkatan kapasitas site uji klinik tersebut.

2. *Tools Mapping*

Tanggal *Mapping* :
 Informasi *Site* Uji Klinik :
 Nama Site :
 Penanggung Jawab :
 Informasi Uji Klinik yang
 telah/sedang/akan berlangsung :

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
Organisasi				
1.	Apakah tersedia unit khusus/ <i>Clinical Research Unit</i> untuk pelaksanaan uji klinik ? Jika ada, jelaskan struktur organisasi dan lanjutkan ke pertanyaan no. 2 dan 3. Jika tidak, bagaimana prosedur memulai pelaksanaan uji klinik di <i>center</i> dan lanjutkan ke bagian <i>Quality System</i> .			
2.	Staf penelitian:			
a.	Apakah tugas masing-masing staf dideksripsikan dengan jelas ?			
b.	Apakah jumlah staf memadai sesuai beban kerja ?			
3.	Apakah saat ini terdapat uji klinik yang sedang dilaksanakan ?			Uji klinik yang sedang dilaksanakan
Quality system				
1.	Apakah tersedia SOP untuk setiap proses uji klinik?			

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
	a) Cara pengajuan PPUK pada komisi etik dan BPOM			
	b) Cara penggunaan alat pada ruang tindakan dan laboratorium klinik.			
	c) Penanganan limbah			
	d) Pengelolaan <i>emergency trolley</i>			
	e) Pengelolaan (penyiapan, pemberian, pemusnahan) obat uji			
	f) Penanganan tumpahan untuk obat uji vaksin atau yang bersifat sitotoksik.			
	g) Pengelolaan dokumen uji klinik			
	h) Penangan sampel biologi			
	i) Penanganan listrik atau gangguan suhu pada tempat penyimpanan obat uji.			
	j) Pengambilan, penanganan dan pemusnahan sampel biologi.			
	k) Penanganan sampel biologi jika laboratorium klinik tidak sama dengan lokasi uji klinik.			
2.	Apakah SOP lama terdokumentasi dengan lengkap ?			
4.	Apakah revisi SOP dilakukan sesuai ketentuan ?			
5.	Apakah tersedia akses dan validitas SOP yang digunakan dalam uji klinik ?			
6.	Apakah tersedia kontrak antara Sponsor/CRO dengan Peneliti utama ?			
7.	Apakah dilakukan sosialisasi terkait manajemen mutu di <i>site</i> uji klinik ?			

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
8.	Apakah dilakukan perencanaan dan pelaksanaan pelatihan tim penelitian ?			
9.	Apakah prosedur pengendalian mutu diterapkan pada setiap tahap pengelolaan data untuk memastikan seluruh data dapat dipertanggungjawabkan dan sudah diproses secara benar ?			
10.	Apakah penanganan KTD dan KTDS sesuai dengan SOP dan regulasi ?			
11.	Apakah dilakukan monitoring oleh sponsor ?			
	a) Apakah tersedia <i>log monitoring visit</i> yang mutakhir ?			
	b) Apakah tersedia laporan <i>monitoring</i> ?			
Fasilitas Ruang				
1.	Apakah ruang resepsionis memiliki ukuran yang memadai dan mudah diakses oleh subjek ?			
2.	Apakah area konsultasi subjek memiliki spesifikasi sebagai berikut :			
	a) Ukuran yang memadai dan mudah diakses oleh subjek.			
	b) Tersedia lemari dengan kunci untuk menyimpan dokumen rahasia			
3.	Apakah ruang tindakan memenuhi persyaratan sebagai berikut:			
	a) Ukuran yang memadai dan mudah diakses oleh subjek.			
	b) Peralatan yang terkalibrasi dan tervalidasi.			

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
	c) Tempat pengambilan sampel darah sesuai prosedur pengendalian infeksi.			
	d) Ruang khusus untuk evaluasi <i>reactogenicity</i> pada subjek uji klinik vaksin.			
	e) Tersedia tempat tidur pemeriksaan.			
	f) <i>Emergency trolley</i> dengan persyaratan sebagai berikut :			
	1) Akses terbatas (terkunci)			
	2) Obat-obat dan peralatan yang tersedia harus dapat digunakan untuk mengatasi masalah <i>Airway</i> , <i>Breathing</i> dan <i>Circulation</i> .			
	3) Kartu kendali yang memuat tanggal masuk obat dan peralatan, tanggal penggunaan, nama pengguna, obat dan peralatan yang digunakan dan tanda tangan.			
	4) Pemeriksaan obat dan peralatan secara berkala.			
4.	Apakah ruang penyimpanan obat memenuhi persyaratan sebagai berikut:			
	a) Terdapat lemari terkunci dan terpisah dari obat lainnya untuk menyimpan obat uji.			
	b) Terdapat alat pengukur suhu dan kelembaban.			
	c) Pemantauan suhu dan kelembaban elektronik atau manual dilakukan secara berkala.			

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
	d) Terdapat peralatan untuk mempertahankan vaksin sesuai dengan sistem <i>cold chain</i> yang berlaku.			
	e) Terdapat kartu stok yang memuat nama obat, tanggal masuk obat, tanggal keluar obat dan jumlah sisa obat.			
5.	Apakah Laboratorium Klinis memenuhi persyaratan sebagai berikut:			
	a) Sertifikat akreditasi dari lembaga yang berwenang.			
	b) Peralatan yang telah dilakukan kalibrasi.			
	c) Metode yang digunakan telah divalidasi			
	d) Terdapat tempat penerimaan, penyimpanan dan persiapan sampel.			
	e) Tempat penyimpanan sampel memiliki pengontrol alat suhu.			
6.	Apakah tersedia ruang penyimpanan dokumen ?			
7.	Apakah tersedia <i>generator</i> untuk mengatasi gangguan listrik ?			
Personalia				
1.	Apakah tersedia kualifikasi tim peneliti ?			
2.	Apakah dilakukan pelatihan dan sertifikasi tim peneliti ?			
3.	Apakah dilakukan pengelolaan konflik kepentingan ?			
Dokumen				
1.	Apakah akses dokumen terkontrol ?			

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
2.	Apakah terdapat staf yang secara khusus bertanggung jawab dalam pengelolaan dokumen ?			
3.	Apakah tersedia perjanjian antara sponsor dan peneliti terkait penyimpanan dokumen ?			
4.	Apakah ruang penyimpanan dokumen tahan api (<i>fireproof</i>) dan bebas hama ?			
5.	Apakah terdapat nilai / rentang normal untuk hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium ?			
6.	Apakah tersedia dokumen berikut:			
	a) Protokol			
	b) Persetujuan dan daftar komisi etik			
	c) ICF			
	d) <i>Leaflet</i> tentang uji klinik (jika ada)			
	e) CRF sesuai dengan protokol			
	f) Aspek keuangan tercantum dalam kontrak peneliti utama dan sponsor			
	g) Asuransi (valid selama periode uji klinik)			
	h) Tersedia <i>delegation log sheet</i>			
	i) CV tim penelitian			
	j) Bukti pelatihan GCP			
Penanganan Limbah				
1.	Apakah dilakukan pemisahan tempat pembuangan limbah sesuai jenisnya ?			
	a) Merah : Limbah Radioaktif			
	b) Kuning : Limbah Infeksius atau limbah patologi			
	c) Ungu : Limbah sitotoksik			

No	Kriteria	Ya	Tidak	Keterangan
	d) Cokelat : Limbah bahan kimia kedaluwarsa, tumpahan, atau sisa kemasan, dan limbah farmasi			
	e) Hitam : Limbah non medis			
	f) <i>Safety box</i> : Limbah tajam			
2.	Apakah terdapat alat untuk pemusnahan limbah (contoh: insenerator) ? Jika tidak, lanjut ke pertanyaan No. 3.			
3.	Apakah tersedia perjanjian kerjasama dengan pihak ketiga (jika pemusnahan limbah tidak dilakukan sendiri) ?			

BAB III

MODUL PELATIHAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK (CUKB)

Pendahuluan

Uji klinik merupakan tahapan penting dalam suatu pengembangan obat. Setelah melakukan serangkaian tahapan pengembangan mulai dari sintesis zat aktif, formulasi dan uji pada hewan, uji klinik merupakan tahapan akhir untuk memastikan khasiat dan keamanan obat.

Uji klinik merupakan kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi obat uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau khasiat produk yang diteliti.

Sebelum melaksanakan uji klinik, seluruh pelaku uji klinik harus memahami dan mengikuti prinsip-prinsip CUKB dengan mengikuti pelatihan CUKB. Badan POM membuat modul pelatihan CUKB yang dapat digunakan sebagai panduan oleh pengajar / institusi pelatihan dalam mengadakan pelatihan CUKB. Modul pelatihan ini berisi materi-materi pelatihan yang dibutuhkan oleh peneliti seperti Peran dan Tanggungjawab Komisi Etik Prinsip CUKB, Regulasi Uji Klinik di Indonesia, Peran Pelaku Uji Klinik, Fasilitas dalam Uji Klinik, Manajemen Pelaksanaan Uji Klinik, Dokumen Uji Klinik, Informed Consent, dan Kunjungan ke Senter Uji Klinik. Modul ini mengadopsi modul pelatihan yang berasal dari WHO, dengan modifikasi yang disesuaikan dengan situasi di Indonesia.

MODUL 1

PERAN DAN TANGGUNG JAWAB KOMISI ETIK

Waktu penyampaian : 60 menit

Tujuan:

Pada akhir sesi ini peserta dapat :

1. Mengetahui peran dan tanggungjawab Komisi Etik
2. Memahami pentingnya kajian dan persetujuan etik untuk uji klinik

1. Pengantar

Sebelum suatu uji klinik dilaksanakan, diperlukan persetujuan etik dan persetujuan dari Regulatori. Komisi Etik di institusi tempat pelaksanaan uji klinik yang berada di bawah koordinasi Komisi Etik Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional (KEPPKN), melakukan kajian terhadap uji klinik yang akan dilakukan untuk memastikan bahwa uji klinik :

- a. akan dilakukan secara etis, melindungi keamanan, hak asasi manusia dan kesejahteraan subjek
- b. terjustifikasi secara ilmiah dan desain penelitian memenuhi aspek-aspek ilmiah.

Untuk dapat melakukan evaluasi dokumen uji klinik tanpa *bias*, Komisi Etik terdiri dari ahli bidang sains, etik dan lainnya serta anggota masyarakat yang independen dari sponsor uji klinik dan peneliti. Pada saat uji klinik berjalan, komisi etik akan melakukan monitoring pelaksanaan uji klinik yang telah disetujui untuk memastikan keamanan dan kesejahteraan subjek.

Komisi Etik mengacu pada Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik dan Deklarasi Helsinki yang diakui secara internasional, dimana pedoman tersebut menjelaskan secara rinci etik penelitian. Pedoman ini merupakan standar etika dan ilmiah yang seragam untuk semua uji klinik dengan subjek manusia, dimanapun uji klinik dilaksanakan.

2. **Tanggung jawab Komisi Etik Independen/ *Institutional Review Board* (KEI/IRB)**

KEI/IRB harus bertanggung jawab untuk melaksanakan tugas-tugas sebagai berikut :

- 2.1. KEI/IRB harus menjaga hak, keamanan, dan kesejahteraan semua subjek uji klinik. Perhatian khusus harus diberikan untuk uji klinik yang mengikutsertakan subjek yang rentan (*vulnerable subjects*)
- 2.2. Untuk dapat menjalankan tugasnya dengan baik, KEI/IRB harus mendapat dokumen berikut dari peneliti: protokol uji klinik beserta amandemen-amandemennya, formulir *informed consent* tertulis dari subjek dan *updates*-nya, prosedur rekrutmen subjek (misalnya iklan), informasi tertulis yang disampaikan kepada calon subjek, brosur peneliti, informasi keselamatan yang tersedia, informasi mengenai pembayaran dan kompensasi bagi subjek, daftar riwayat hidup peneliti yang baru dan / atau dokumen lain yang menunjukkan kualifikasinya, dan dokumen-dokumen lain yang diperlukan KEI/IRB untuk menjalankan kewajibannya.
- 2.3. KEI/IRB harus melakukan kajian terhadap protokol uji klinik dalam waktu yang wajar, mendokumentasikan hasil kajiannya dalam bentuk tertulis, jelas terkait dengan penelitian bersangkutan, dokumen-dokumen yang dikaji, dan tanggal kajian. Hasil akhir kajian itu adalah salah satu dari keputusan berikut:
 - a. Disetujui penuh (*full approval*)/pendapat yang menyokong (*favorable opinion*)
 - b. Perlu diubah sebelum memperoleh persetujuan
 - c. Tidak disetujui/ pendapat negatif
 - d. Penghentian/penghentian sementara dari persetujuan yang sudah diberikan sebelumnya
- 2.4. KEI/IRB harus menilai kualifikasi peneliti terkait penelitian yang akan dikerjakan. Ini dilakukan dengan memperhatikan daftar riwayat hidup peneliti dan semua dokumen yang relevan.

- 2.5. KEI/IRB harus melakukan kaji berkelanjutan terhadap penelitian yang sedang berjalan. Kajian ini dilakukan dengan interval tertentu, tergantung dari derajat risiko yang dialami subjek penelitian, tapi setidaknya sekali setahun.
- 2.6. KEI/IRB boleh meminta informasi tambahan untuk diberikan kepada subjek penelitian bila dirasakan bahwa ini akan meningkatkan perlindungan terhadap hak, keamanan dan/atau kesejahteraan subjek penelitian.
- 2.7. Bila suatu penelitian non terapeutik akan dikerjakan dengan memperoleh persetujuan dari wali subjek yang sah, KEI/IRB KEI/IRB harus memastikan bahwa protokol penelitian tersebut beserta dokumen lainnya telah menjelaskan masalah-masalah etikanya dan peraturan yang berlaku.
- 2.8. Bila suatu protokol menunjukkan bahwa *informed consent* sebelum diikutsertakan dalam suatu penelitian tidak mungkin diperoleh dari subjek maupun walinya yang sah, KEI/IRB harus memastikan bahwa dalam protokol dan/atau dokumen lainnya telah diuraikan adanya alasan yang cukup untuk mendapat pengecualian dari keharusan mendapat *informed consent* sebelum diikutsertakannya subjek dalam penelitian yang bersangkutan (misalnya dalam keadaan gawat darurat).
- 2.9. KEI/IRB harus menilai jumlah dan cara pemberian uang kepada subjek untuk memastikan bahwa tidak terjadi pemaksaan (*coercion*) atau ada pengaruh yang tidak wajar terhadap subjek penelitian. Pembayaran kepada subjek harus dibagi dalam beberapa kali pemberian (prorata) dan tidak boleh dijadikan satu lalu diberikan pada akhir penelitian. Hal ini terutama penting dalam penelitian yang partisipasi subjeknya berlangsung lama.
- 2.10. KEI/IRB harus memastikan bahwa informasi mengenai cara, jumlah, dan skedul pembayaran uang kepada

calon subjek telah diuraikan dalam informasi tertulis yang diberikan kepada calon subjek. Cara pemberian prorata juga harus tercantum dalam informasi tersebut.

3. **Komposisi, fungsi dan cara kerja**

Dalam garis besarnya, komposisi, fungsi, dan cara kerja KEI/IRB dapat diuraikan sbb:

- 3.1. KEI/IRB harus beranggotakan sejumlah orang yang secara kolektif mempunyai kualifikasi dan pengalaman untuk melakukan kajian dan menilai segi ilmiah, medis, dan etika dari suatu usulan penelitian.
- 3.2. KEI/IRB beranggota sedikitnya lima orang
- 3.3. Setidaknya ada satu anggota dengan latar belakang non-ilmiah (orang awam)
- 3.4. Setidaknya ada satu anggota dari luar institusi (independen)
- 3.5. Anggota yang tidak independen terhadap peneliti dan/atau sponsor (punya konflik kepentingan) tidak boleh ikut memutuskan/memberi pendapat untuk hal yang berkaitan dengan penelitian tersebut.
- 3.6. KEI/IRB harus mempunyai daftar anggota dan kualifikasinya masing-masing.
- 3.7. KEI/IRB harus melakukan tugasnya sesuai dengan prosedur kerja (*operating procedure*) tertulis, mempunyai dokumentasi tertulis mengenai kegiatannya, mempunyai catatan rapat, dan bekerja sesuai dengan CUKB dan peraturan yang berlaku.
- 3.8. KEI/IRB harus membuat keputusannya dalam rapat yang memang direncanakan untuk itu, dan kuorum harus tercapai sesuai dengan prosedur kerjanya.
- 3.9. Hanya anggota yang sudah mengikuti proses kaji dan diskusinya yang boleh ikut memberi pandangan dan mengambil keputusan.
- 3.10. Peneliti boleh memberi informasi mengenai semua aspek dari penelitiannya, namun tidak boleh ikut dalam

pengambilan keputusan atau membuat pertimbangan mengenai penelitian tersebut.

- 3.11. Bila perlu, KEI/IRB boleh mengundang pakar dengan keahlian tertentu dari luar untuk memberi bantuan/informasi yang diperlukan. Pakar yang diundang ini tidak boleh ikut dalam proses pengambilan keputusan.

4. Prosedur Kerja KE

KEI/IRB harus menetapkan secara tertulis dan mengikuti prosedur kerjanya, antara lain mengenai:

- 4.1. Menentukan komposisinya (nama dan kualifikasi anggotanya) dan otoritas di mana KEI/IRB itu bernaung
- 4.2. Menjadwalkan, mengirimkan undangan, dan menyelenggarakan rapat
- 4.3. Melakukan kajian awal dan kajian lanjutan dari penelitian
- 4.4. Menetapkan frekuensi dari kajian lanjutan, bila diperlukan
- 4.5. Melakukan kaji yang dipercepat (*expedited review*) dan menyetujui usulan perubahan kecil dari suatu penelitian yang sedang berlangsung dan sudah disetujui sebelumnya. Semuanya ini dikerjakan sesuai dengan peraturan yang berlaku.
- 4.6. Menjelaskan bahwa tidak boleh ada subjek yang diikutsertakan dalam suatu penelitian yang belum mendapat persetujuan penuh/pendapat yang menyokong dari KEI/IRB
- 4.7. Menjelaskan bahwa tidak boleh ada penyimpangan atau perubahan protokol apapun yang boleh dilakukan sebelum mendapat persetujuan tertulis dari KEI/IRB untuk amandemen yang diajukan, kecuali bila penyimpangan itu dilakukan untuk mengatasi bahaya mendadak yang dihadapi subjek atau bila perubahan itu hanya bersifat logistik atau administratif (misalnya perubahan monitor, perubahan nomor telepon)

- 4.8. Menjelaskan bahwa peneliti harus segera melapor kepada KEI/IRB bila:
- a) Terjadi penyimpangan atau perubahan protokol untuk mengatasi bahaya mendadak yang dihadapi subjek penelitian.
 - b) Terjadi perubahan-perubahan yang meningkatkan risiko yang dihadapi subjek atau yang secara bermakna mempengaruhi pelaksanaan penelitian.
 - c) Terjadi efek samping yang serius dan tidak terduga.
 - d) Ada informasi baru yang secara bermakna mengurangi keselamatan subjek atau pelaksanaan penelitian
- 4.9. Memastikan bahwa KEI/IRB akan segera memberitahu secara tertulis kepada peneliti mengenai:
- a) Keputusan/pendapatnya mengenai penelitian terkait
 - b) Alasan bila protokol tersebut tidak disetujui atau harus diperbaiki lebih dulu
 - c) Prosedur permohonan peninjauan kembali (*appeal*) bagi peneliti bila protokol tersebut tidak disetujui atau harus diperbaiki lebih dulu

5. **Dokumentasi**

KEI/IRB harus menyimpan semua catatan yang relevan (misalnya berbagai prosedur kerja tertulis, daftar nama anggota beserta pekerjaan dan afiliasinya, semua dokumen yang disampaikan, notulen rapat, surat-menyurat) selama minimal 3 tahun terhitung dari selesainya penelitian. Berbagai dokumen ini harus dapat diperlihatkan bila diminta oleh otoritas regulasi obat.

KEI/IRB mungkin diminta oleh peneliti, sponsor, atau otoritas regulasi untuk memberi salinan dari prosedur kerja tertulis dan daftar anggotanya.

MODUL 2

CARA UJI KLINIK YANG BAIK (CUKB) DAN PRINSIP CUKB

Waktu penyampaian : 90 menit
Pada akhir sesi ini peserta dapat :

- Memahami Pedoman CUKB dan Prinsip CUKB
- Menjelaskan kembali Prinsip CUKB

1. Pengantar

Dalam menilai pendaftaran obat baru, dewasa ini dunia internasional telah sepakat untuk hanya mengakui kesahihan data uji klinik yang dihasilkan dari uji klinik yang dilakukan dengan memenuhi suatu standar yang disebut *Good Clinical Practice (GCP)*. *Good Clinical Practice* adalah suatu standar kualitas etik dan ilmiah internasional untuk mendesain, melaksanakan, mencatat, dan melaporkan uji klinik yang melibatkan keikutsertaan subjek manusia. Negara-negara yang tidak mengikuti standar ini akan tersisih dalam kegiatan uji klinik dan pengembangan obat baru dan juga tidak dapat mengeksport 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 bersama dengan beberapa kalangan pelaku uji klinik mempertimbangkan perlunya kejelasan mengenai cara dan prosedur untuk melakukan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia yang dituangkan dalam bentuk suatu buku pedoman. Pedoman CUKB Indonesia ini sepenuhnya mengadopsi standar yang ditetapkan dalam *International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice (ICH-GCP)* yang dilengkapi dengan ketentuan mengenai beberapa hal yang belum diatur dalam ICH-GCP.

2. Ketentuan Umum

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 herbal, suplemen kesehatan, pangan olahan dan kosmetika.
2. Uji Klinik yang dilaksanakan harus memperhatikan dan memenuhi 3 prinsip etik dasar, yaitu *respect to the person*, *beneficence* dan *justice*.
3. Institusi yang banyak melakukan uji klinik perlu mempunyai Komisi Etik yang bertugas melakukan kaji ilmiah dan kaji etik suatu dokumen uji klinik.
4. Peneliti uji klinik dari institusi yang belum/tidak mempunyai Komisi Etik sendiri dapat meminta layanan kaji ilmiah dan kaji etik dari Komisi Etik terdekat.
5. Komisi Etik harus memenuhi persyaratan seperti yang diuraikan dalam pedoman CUKB. Komisi Etik memberikan keputusan tertulis kepada peneliti, hendaknya paling lambat 30 (tiga puluh) hari kerja terhitung diterimanya surat permohonan kaji etik dari peneliti yang telah dilengkapi dengan semua dokumen yang diperlukan.
6. Komisi Etik akan menghentikan uji klinik yang telah berjalan tanpa persetujuan Komisi Etik.
7. Komisi Etik atau institusinya dibenarkan menarik sejumlah biaya yang wajar dari peneliti atau sponsor sebagai imbalan pelayanan kaji etik yang diberikan.
8. 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.

9. Untuk meningkatkan efisiensi dalam pelaksanaan uji klinik multisenter, penilaian etik sebaiknya satu kali yaitu di institusi tempat peneliti utama bekerja. Penilaian etik di senter-senter lainnya dilakukan bila dirasakan perlu oleh senter tersebut.

Komisi Etik yang memberikan persetujuan harus mengetahui semua senter penelitian yang terlibat dan memantau, bila perlu mengaudit pelaksanaan uji klinik multisenter tersebut.

10. Peneliti Utama bertanggung jawab terhadap kegiatan penelitian yang dilaksanakan di tempat pelaksanaan uji klinik dan sebagai pemimpin tim uji klinik.
11. 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.
12. 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 diketahui dan ke Komisi Etik dalam waktu 3 (tiga) hari kalender sejak pertama diketahui.

Sponsor melaporkan efek samping produk uji yang serius dari uji klinik di Indonesia kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam waktu 7 (tujuh) hari kalender sejak pertama diketahui untuk laporan awal 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 sejak pertama diketahui untuk efek samping serius lainnya.

Sponsor wajib 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 Komisi Etik dan Badan POM.

Bila ada pelaporan susulan KTDS atau efek samping serius, atau efek samping serius tidak diduga dari uji klinik di negara lain harus disampaikan secepatnya sampai rangkaian kejadian berakhir.

13. 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.
14. Uji klinik untuk kepentingan pendidikan dengan sponsor maupun tanpa sponsor harus mengikuti Pedoman CUKB dan pengawasannya dilakukan oleh supervisor / pembimbing penelitian tersebut.
Uji Klinik untuk kepentingan pendidikan menggunakan obat yang belum dipasarkan mengikuti ketentuan sebagaimana uji klinik pra-pemasaran.
15. Uji klinik harus dimonitor secara berkala oleh sponsor/perwakilan sponsor/*Clinical Research Organization* 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.
16. 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;
 - anggota tim yang mampu menjalankan fungsinya dalam uji klinik sesuai dengan keahlian medisnya (misal dokter atau dokter gigi).

17. Peneliti dan pihak sponsor uji klinik harus memahami dokumen yang diperlukan dalam uji klinik.
18. Untuk penelitian multinasional yang mengikutsertakan institusi penelitian di Indonesia, peneliti utama di Indonesia harus orang Indonesia yang berasal dari institusi penelitian tersebut.
19. 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.

3. Prinsip Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia

Prinsip	CUKB (Adopsi ICH)	WHO
<i>Ethical Conduct</i> Prinsip Etik	1	1
<i>Benefit Risk Assessment</i> /Penilaian Manfaat Risiko <i>Continuing Review/Ongoing Benefit-Risk Assessment</i> Pengkajian manfaat risiko berkelanjutan	2	4 dan 8
<i>Rights, Safety and Well-being Subject</i> Perlindungan Subjek	3	4
<i>Risk Identification (Product)</i> Identifikasi Risiko Produk	4	3
<i>Protocol</i> Protokol	5	2
<i>Ethics Committee Approval & Protocol Compliance</i> Kajian oleh Komisi Etik dan Kepatuhan pada Protokol	6	5 dan 6
<i>Investigator Qualifications</i> Kualifikasi Peneliti	7	9
<i>Staff Qualification</i> Kualifikasi Staf	8	10

<i>Informed Consent</i> Persetujuan Setelah Penjelasan	9	7
<i>Records</i> Rekaman	10	11
<i>Confidentiality/Privacy</i> Kerahasiaan	11	12
<i>Good Manufacturing Practice</i> (Product/Supply) Cara Pembuatan Obat yang Baik	12	13
<i>Quality System</i> Sistem Jaminan Mutu	13	14

Prinsip sesuai ICH GCP E-6/ Buku Pedoman CUKB

1. Uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan prinsip etik yang berasal dari Deklarasi Helsinki, dan yang konsisten dengan CUKB dan persyaratan yang berlaku.
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 diprakarsai dan dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada risikonya.
3. Hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek uji klinik merupakan pertimbangan yang paling penting dan harus mengalahkan kepentingan ilmu pengetahuan dan masyarakat.
4. Informasi non klinik dan klinik mengenai suatu produk yang diteliti harus memadai untuk menunjang uji klinik yang diusulkan.
5. Uji klinik harus berlandaskan ilmiah yang kuat, dan diuraikan dalam protokol dengan rinci dan jelas.
6. Suatu uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan protokol yang sebelumnya telah mendapat persetujuan / dukungan dari Dewan Kaji Institusi (DKI) / Komisi Etik Independen (KE)

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.
8. Setiap individu yang terlibat dalam pelaksanaan suatu uji klinik harus memenuhi syarat pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk melaksanakan tugasnya masing-masing.
9. PSP yang diberikan secara sukarela harus diperoleh dari setiap subjek sebelum ikut serta keikutsertaannya dalam uji klinik.
10. Semua informasi uji klinik harus direkam, ditangani, dan disimpan dengan cara yang memungkinkan untuk dilaporkan, diinterpretasi, dan diverifikasi secara akurat.
11. Kerahasiaan rekaman yang dapat mengidentifikasi subjek harus dilindungi, demi menghargai hak pribadi dan peraturan kerahasiaan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.
12. Produk yang diteliti harus dibuat, ditangani, dan disimpan sesuai dengan *Good Manufacturing Practice (GMP)* / Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang berlaku, dan harus digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.
13. Sistem dengan prosedur yang menjamin mutu dari setiap aspek uji klinik harus diberlakukan.

Prinsip sesuai WHO:

Principle 1: Ethical conduct

Research involving humans should be scientifically sound and conducted in accordance with basic ethical principles, which have their origin in the Declaration of Helsinki. Three basic ethical principles of equal importance, namely respect for persons, beneficence, and justice, permeate all other GCP principles.

Principle 2: Research described in a protocol

Research involving humans should be scientifically justified and described in a clear, detailed protocol.

Principle 3: Risk Identification

Before research involving humans is initiated, foreseeable risks and discomforts and any anticipated benefit(s) for the individual research subject and society should be identified. Research of investigational products or procedures should be supported by adequate non-clinical and, when applicable, clinical information.

Principle 4: Benefit-risk assessment

Research involving humans should be initiated only if the anticipated benefit(s) for the individual research subject and society clearly outweigh the risks. Although the benefit of the results of the trial to science and society should be taken into account, the most important considerations are those related to the rights, safety, and well-being of the research subjects.

Principle 5: Review by IEC/IRB

Research involving humans should receive independent ethics committee / institutional review board (IEC/IRB) approval / favourable opinion prior to initiation.

Principle 6: Protocol compliance

Research involving humans should be conducted in compliance with the approved protocol.

Principle 7: Informed consent

Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to research participation in accordance with national culture(s) and requirements. When a subject is not capable of giving informed consent, the permission of a legally authorized representative should be obtained in accordance with applicable law.

Principle 8: Continuing review / ongoing benefit-risk assessment

Research involving humans should be continued only if the benefit-risk profile remains favourable.

Principle 9: Investigator qualification

Qualified and duly licensed medical personnel (i.e. physician or, when appropriate, dentist) should be

responsible for medical care of research subjects, and for any medical decision(s) made on their behalf.

Principle 10: Staff qualifications

Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s) and currently licensed to do so, where required.

Principle 11: Records

All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.

Principle 12: Confidentiality /privacy

The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

Principle 13: Good Manufacturing Practice

Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) and should be used in accordance with the approved protocol.

Principle 14: Quality system

Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

4. Latihan: Matching Game (30 menit)

Peserta diminta untuk mengidentifikasi dan mencocokkan prinsip CUKB dengan aplikasi dari masing-masing prinsip CUKB tersebut yang telah diacak sebelumnya, untuk disesuaikan dengan prinsip CUKB yang sesuai.

Prinsip	Aplikasi
<u>Prinsip 1</u> Uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan prinsip etik yang	Prinsip-prinsip etik pada penelitian biomedik harus direfleksikan pada seluruh prinsip dan proses Cara Uji Klinik yang Baik

berasal dari Deklarasi Helsinki, dan yang konsisten dengan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan persyaratan regulatori yang berlaku.	(CUKB), dimana hal ini mempengaruhi peran dan tanggung jawab setiap pelaku uji klinik yaitu peneliti dan timnya, sponsor dan stafnya (termasuk monitor dan auditor), komisi etik, dan regulatori.
<u>Prinsip 1</u> Uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan prinsip etik yang berasal dari Deklarasi Helsinki, dan yang konsisten dengan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan persyaratan regulatori yang berlaku.	Pelaku uji klinik mempunyai tanggung jawab untuk menjamin pelaksanaan uji klinik mengikuti standar tertinggi secara etik dan ilmiah.
<u>Prinsip 2</u> 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 diprakarsai dan dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada risikonya.	1) Peneliti harus memahami isi protokol, <i>investigator's brochure</i>, dan informasi lain yang relevan terkait risiko dan manfaat yang potensial. 2) Peneliti harus dapat mengidentifikasi risiko dan manfaat yang potensial terhadap subjek dalam pengambilan keputusan.
<u>Prinsip 2</u> 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 diprakarsai dan	Peneliti dapat mencari informasi mengenai risiko potensial dan manfaat mengenai obat uji klinik dari literatur diluar informasi yang disediakan oleh sponsor untuk mempertimbangkan apakah manfaat obat uji klinik lebih besar dari risiko. Peneliti melaporkan masalah terkait risiko subjek dan melaporkan tingkat risiko kepada Sponsor dan Komisi Etik.

dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada risikonya.	Peneliti menyampaikan informasi risiko dan manfaat kepada subjek pada proses <i>informed consent</i> .
<u>Prinsip 2</u> 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 diprakarsai dan dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada risikonya.	Peneliti harus mengkaji <i>investigator's brochure</i> dan informasi risiko dan manfaat lain yang relevan untuk mengambil keputusan pelaksanaan uji klinik.
<u>Prinsip 3</u> Hak, keamanan dan kesejahteraan subjek uji klinik merupakan pertimbangan yang paling penting dan harus mengalahkan kepentingan ilmu pengetahuan dan masyarakat.	Peneliti bertanggung jawab memberikan informasi yang tepat, akurat dan objektif pada saat menyampaikan <i>informed consent</i> kepada subjek. Peneliti harus menjamin pelayanan medik yang memadai tersedia bagi subjek jika terjadi kejadian tidak diinginkan, termasuk hasil lab yang bermakna secara klinik.
<u>Prinsip 4</u> Informasi non klinik dan klinik yang ada mengenai suatu produk yang diteliti harus memadai untuk menunjang uji klinik yang diusulkan.	Peneliti harus mengetahui penggunaan obat uji klinik secara tepat dan memperhatikan data-data non klinik dan klinik sebelumnya, prosedur atau metode pemberian yang tersedia, yang relevan dengan obat uji klinik.
<u>Prinsip 5</u> Uji klinik harus berlandaskan ilmiah yang kuat dan diuraikan dalam protokol dengan rinci dan jelas.	Peneliti dapat diminta pendapatnya selama pembuatan desain protokol. Peneliti bertanggung jawab untuk memahami protokol, <i>Investigator's Brochure</i> dan materi terkait untuk meyakinkan bahwa

	peneliti dapat melaksanakan penelitian sesuai protokol.
<u>Prinsip 6</u> Suatu uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan protokol yang sebelumnya telah mendapat persetujuan / dukungan dari Dewan Kaji Institusi (DKI) / Komisi Etik.	Peneliti harus menyerahkan protokol ke Komite Etik / Dewan Kaji Institusi dan bertanggung jawab memperoleh persetujuan / dukungan sebelum memperoleh subjek.
<u>Prinsip 6</u> Suatu uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan protokol yang sebelumnya telah mendapat persetujuan / dukungan dari Dewan Kaji Institusi (DKI) / Komisi Etik.	1) Peneliti tidak boleh melakukan penyimpangan atau perubahan pada protokol tanpa persetujuan sponsor dan sebelum amendemennya dikaji dan disetujui / diberi dukungan oleh Komite Etik / Dewan Kaji Institusi, kecuali untuk meniadakan bahaya yang langsung terhadap subjek uji klinik. 2) Peneliti harus memahami protokol dan bertanggung jawab terhadap pelaksanaan uji klinik yang sesuai dengan protokol.
<u>Prinsip 7</u> 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.	1) Seorang dokter atau dokter gigi yang memenuhi syarat harus bertanggung jawab untuk keputusan medik (dental) yang berkaitan dengan uji klinik 2) Peneliti dianjurkan untuk memberitahu dokter pribadi subjek tentang keikutsertaan subjek tersebut dalam uji klinik jika subjek mempunyai dokter pribadi dan jika telah mendapat persetujuan.
<u>Prinsip 8</u> Setiap individu yang terlibat dalam pelaksanaan suatu uji klinik harus memenuhi syarat pendidikan, pelatihan, dan	Peneliti bertanggung jawab pada: 1) Pemilihan staf yang memenuhi persyaratan untuk membantu pelaksanaan uji klinik

pengalaman untuk melaksanakan tugasnya masing-masing.	2) Menjamin bahwa staf penelitian telah mendapat pelatihan yang memadai, mengenai etik, protokol, dan prosedur penyampaian <i>informed consent</i> 3) Penegakkan prosedur yang jelas selama uji klinik
<u>Prinsip 8</u> Setiap individu yang terlibat dalam pelaksanaan suatu uji klinik harus memenuhi syarat pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk melaksanakan tugasnya masing-masing.	Peneliti bertanggung jawab pada: 1) Membagi tugas-tugas kepada anggota tim sesuai kualifikasi, pengalaman, dan ijin praktek. 2) Melakukan supervisi anggota tim dalam pelaksanaan tugas. 3) Meyakinkan bahwa anggota tim memenuhi regulasi dan hukum yang berlaku.
<u>Prinsip 9</u> Persetujuan Setelah Penjelasan yang diberikan secara sukarela harus diperoleh dari setiap subjek sebelum ikut serta keikutsertaannya dalam uji klinik.	Peneliti bertanggung jawab menjamin: 1) Staf yang bertanggung jawab menyampaikan <i>informed consent</i> telah mendapat pelatihan yang memadai mengenai etik dan persyaratan pada protokol. 2) <i>Informed consent</i> telah dikaji dan disetujui oleh Komite Etik/Dewan Kaji Institusi sebelum uji klinik dimulai.
<u>Prinsip 9</u> Persetujuan Setelah Penjelasan yang diberikan secara sukarela harus diperoleh dari setiap subjek sebelum ikut serta keikutsertaannya dalam uji klinik.	Peneliti bertanggung jawab menjamin: <i>Informed consent</i> diperoleh dari setiap subjek atau wakil subjek yang sah sebelum keikutsertaan seorang subjek dalam aktivitas uji klinik, termasuk pengujian diagnostic yang diberikan untuk menentukan apakah subjek dapat berpartisipasi dalam uji klinik.
<u>Prinsip 10</u> Semua informasi uji klinik harus direkam, ditangani, dan disimpan dengan cara yang	Peneliti mempersiapkan dan menjaga rekaman riwayat/observasi/data setiap subjek yang diberikan obat uji dan pembanding.

memungkinkan untuk dilaporkan, diinterpretasi, dan diverifikasi secara akurat.	
<u>Prinsip 11</u> Kerahasiaan rekaman yang dapat mengidentifikasi subjek harus dilindungi, demi menghargai hak pribadi dan peraturan kerahasiaan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.	1) Peneliti harus menjalankan prosedur dalam melindungi dan membatasi akses terhadap rekaman uji klinik dan informasi pribadi lain (misal, dengan membuat <i>password</i>, atau menyimpan rekaman di area yang aman). 2) Peneliti harus mengikuti hukum dan regulasi terkait <i>privacy</i> dan kerahasiaan.
<u>Prinsip 11</u> Kerahasiaan rekaman yang dapat mengidentifikasi subjek harus dilindungi, demi menghargai hak pribadi dan peraturan kerahasiaan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.	1) Peneliti harus menjamin bahwa setiap anggota tim penelitian mendapat pelatihan mengenai tanggung jawab dan prosedur untuk melindungi informasi dan rekaman subjek. 2) Peneliti harus menjamin bahwa anggota tim penelitian mengikuti prosedur yang baku untuk tujuan ini 3) Peneliti harus menjamin bahwa subjek telah mengetahui bahwa rekaman dapat dilihat oleh regulator, sponsor, monitor dan Komite Etik / Dewan Kaji Institusi pada saat proses <i>informed consent</i>.
<u>Prinsip 12</u> Produk yang diteliti harus dibuat, ditangani, dan disimpan sesuai dengan <i>Good Manufacturing Practice (GMP)</i> / Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang berlaku, dan harus digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.	1) Peneliti harus memahami <i>investigator's brochure</i> dan protokol, termasuk instruksi penyimpanan dan penanganan obat untuk uji klinik. 2) Peneliti bertanggung jawab menjelaskan kepada subjek mengenai penyimpanan dan penanganan obat untuk uji klinik. 3) Peneliti harus menjamin bahwa obat untuk uji klinik yang tidak digunakan

	harus dikembalikan kepada sponsor setelah uji klinik selesai.
Prinsip 13 Sistem dengan prosedur yang menjamin mutu dari setiap aspek uji klinik harus diberlakukan.	Peneliti harus melakukan supervisi terhadap tim penelitian untuk menjamin pemenuhan prosedur pelaksanaan uji klinik, misalnya pada penyampaian <i>informed consent</i> , penanganan riwayat subjek, transfer data dari rekam medik ke Formulir Laporan Kasus (FLK /CRF), pelaporan kejadian tidak diinginkan, dan masalah yang tidak diantisipasi sebelumnya.

Prinsip sesuai WHO:

Principle 1: Ethical conduct <i>Research involving humans should be scientifically sound and conducted in accordance with basic ethical principles, which have their origin in the Declaration of Helsinki. Three basic ethical principles of equal importance, namely respect for persons, beneficence, and justice, permeate all other GCP principles enumerated below.</i>	Applied through: ▪ Design and approval of the protocol ▪ Informed consent ▪ Scientific and ethical review ▪ A favourable risk / benefit assessment ▪ Fair and transparent procedures and outcomes in the selection of research subject ▪ Compliance with national and international laws, regulations, and standards.
Principle 2: Research described in a protocol <i>Research involving humans should be scientifically justified and described in a clear, detailed protocol</i>	Applied through: ▪ Development of a clear, detailed, scientifically justified and ethically sound protocol that complies with requirements established by national and local laws and regulations ▪ Development of a clear, detailed, scientifically justified and ethically sound protocol that undergoes scientific and ethical review prior to implementation.

Principle 3: Risk Identification Before research involving humans is initiated, foreseeable risks and discomforts and any anticipated benefit(s) for the individual research subject and society should be identified. Research of investigational products or procedures should be supported by adequate non-clinical and, when applicable, clinical information	Applied through: ▪ Conducting a thorough search of available scientific information about the investigational product or procedure(s) (including findings from tests in laboratory animals and any previous human experience) ▪ Developing the investigator's brochure, the study protocol, and the informed consent document to adequately, accurately, and objectively reflect the available scientific information on foreseeable risks and anticipated benefits.
Principle 4: Benefit-risk assessment Research involving humans should be initiated only if the anticipated benefit(s) for the individual research subject and society clearly outweigh the risks. Although the benefit of the results of the trial to science and society should be taken into account, the most important considerations are those related to the rights, safety, and well-being of the research subjects.	Applied through: Appropriate study design and through ethical, scientific, and, where applicable, regulatory review of the study protocol prior to study initiation
Principle 5: Review by IEC/IRB Research involving humans should receive independent ethics committee / institutional review board (IEC/IRB) approval /	Applied through: Protocol review by an IEC / IRB that is constituted and operating in accordance with GCP and applicable national / local laws and regulations

<i>favourable opinion prior to initiation</i>	
Principle 6: Protocol compliance <i>Research in humans should be conducted in compliance with the approved protocol</i>	Applied through: ▪ Verifiable investigator adherence to the protocol requirements ▪ Submission of any protocol changes to the sponsor and to the IEC/IRB (with approval/favourable opinion) prior to their implementation. ▪ Effective monitoring of the study by the sponsor
Principle 7: Informed consent <i>Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to research participation in accordance with national culture(s) and requirements. When a subject is not capable of giving informed consent, the permission of a legally authorized representative should be obtained in accordance with applicable law</i>	Applied through: <i>A process of informing and ensuring comprehension by study subjects (and / or their legally authorized representatives) about the research and obtaining their consent, including appropriate written informed consent.</i>
Principle 8: Continuing review / ongoing benefit-risk assessment <i>Research involving humans should be continued only if the benefit-risk profile remains favourable</i>	Applied through: ▪ Development and implementation of processes for evaluating risks and benefits of the research as additional information becomes available during the course of the study. ▪ Safety monitoring of the study by investigator(s) and sponsor (including use of a data and safety monitoring board [DSMB], where appropriate) ▪ Reporting serious unexpected adverse events or other unanticipated risks to the sponsor, IEC/IRB, and regulators

	▪ Review by the IEC/IRB of any unanticipated risks as they occur, or at scheduled intervals appropriate to the degree of risk ▪ Revising the protocol, investigator's brochure, and/or informed consent document as needed, and suspending or terminating studies if necessary to protect the rights and welfare of study subjects
Principle 9: Investigator qualification Qualified and duly licensed medical personnel (i.e. physician or, when appropriate, dentist) should be responsible for medical care of research subjects, and for any medical decision(s) made on their behalf.	Applied through: The responsibilities of the clinical investigator to the study subject and through the sponsor's selection of qualified investigator(s).
Principle 10: Staff qualifications Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s) and currently licensed to do so, where required.	Applied through: The clinical investigator's selection of appropriate staff to assist with the conduct of the study
Principle 11: Records All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.	Applied through: ▪ The understanding and application of basic elements of data quality and integrity ▪ Adherence to the study protocol as well as applicable written procedures for collecting, recording, reporting, maintaining and analyzing clinical trial information

	The preparation of essential documents (including source documents), at all stages throughout the conduct of the clinical trial.
Principle 12: Confidentiality /privacy The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s)	Applied through: - Appropriate procedures to protect the privacy of the subject - By document and data control to protect the confidentiality of the subject information - Informed consent process which requires as an essential element that certain explanations be provided to the subject about the confidentiality of the subject's records and about access to those records by monitor(s), auditor(s), the IEC/IRB, and the regulatory authority(-ies).
Principle 13: Good Manufacturing Practice Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) and should be used in accordance with the approved protocol.	Applied through: - Appropriately characterizing the investigational product (including any active comparator(s) and placebo, if applicable) - Adhering to applicable GMP standards in the manufacturing, handling and storage of the investigational product - Using the product according to the approved study protocol.
Principle 14: Quality system Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented	Applied through: Development of procedures to control, assure and improve the quality of data and records and the quality and effectiveness of processes and activities related to the conduct and oversight of clinical research

5. Kesimpulan

Kesimpulan dapat menjadi bagian dari presentasi materi atau dibuat dengan menugaskan peserta untuk berpartisipasi aktif

menyusun kesimpulan, antara lain dengan cara sebagai berikut:

- a) Peserta dibagi menjadi 3 kelompok, kemudian diminta untuk menyusun kesimpulan yang telah disediakan dalam potongan kalimat yang dibagikan kepada peserta.
- b) Tujuan aktivitas ini adalah untuk mengingatkan kembali peserta kepada materi pembelajaran yang baru diterima.
- c) Masing-masing kelompok membacakan rangkaian kalimatnya.

Contoh rangkaian kalimat :

- Sponsor melakukan / monitoring uji klinik dalam rangka / memastikan kepatuhan peneliti terhadap protokol / serta mengambil langkah untuk memastikan kepatuhan / atau menghentikan uji klinik / bila terdapat kasus ketidakpatuhan serius.
- *Informed consent* merupakan / keputusan yang diambil oleh individu-individu potensial calon subjek / tanpa adanya unsur paksaan atau bujukan / untuk berpartisipasi / dalam uji klinik yang sebelumnya telah menerima / penjelasan yang cukup dari peneliti.
- *Respect for The Person* / berarti memberikan kesempatan kepada subjek sejauh kemampuannya, / untuk diberikan kesempatan / untuk dapat menentukan apa yang akan diterima atau tidak / dan kepada subjek *vulnerable* / diberikan perlindungan tambahan

Fasilitator dapat membuat sendiri rangkaian kalimat untuk kesimpulan.

MODUL 3

REGULASI UJI KLINIK DI INDONESIA

Waktu penyampaian: 60 menit

Tujuan:

Pada akhir sesi ini peserta dapat:

1. Mengetahui regulasi uji klinik di Indonesia
2. Memahami dan menjelaskan regulasi dalam pelaksanaan uji klinik

1. Pengantar

Suatu uji klinik dapat dilaksanakan jika telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik dan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM). Badan POM mendapatkan mandat untuk melakukan pengawasan uji klinik di Indonesia dengan memberikan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) termasuk uji bioekivalensi serta evaluasi pelaksanaan uji klinik atau inspeksi uji klinik. Pengajuan persetujuan uji klinik pra pemasaran atau notifikasi uji klinik pasca pemasaran dilakukan secara tertulis oleh Sponsor atau Organisasi Riset Kontrak (ORK) kepada Badan POM untuk dikaji dan diberikan keputusan, baik persetujuan, penolakan ataupun permintaan tambahan data.

2. Kerangka Regulatori

Tanggung jawab Regulatori dalam suatu uji klinik antara lain memastikan bahwa uji klinik dilaksanakan secara ilmiah dan terjustifikasi serta subjek terlindungi hak dan kesejahteraannya sebelum dan selama proses uji klinik. Regulator juga memastikan bahwa uji klinik dilakukan sesuai dengan semua peraturan perundang-undangan yang berlaku. Proses ini termasuk catatan/dokumentasi pengembangan, produksi, pengujian, penyimpanan dan distribusi sesuai Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), uji praklinik mengikuti

Good Laboratory Practice (GLP), uji klinik sesuai dengan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dengan peneliti yang kompeten dan berpengalaman serta fasilitas yang memadai.

3. Kajian oleh Regulator

Sesuai CUKB, sebelum pelaksanaan uji klinik dilaksanakan harus dilaksanakan kajian oleh Regulatori untuk penggunaan obat uji atau intervensi terhadap subjek dan untuk memastikan bahwa uji klinik didesain secara tepat untuk dapat mencapai tujuan studi berdasarkan peraturan yang berlaku. Sponsor secara umum bertanggung jawab untuk memastikan bahwa regulatori mengkaji dan memberikan persetujuan sebelum uji klinik dimulai. Sponsor juga harus mendaftarkan uji klinik dalam registri uji klinik.

Prinsip-prinsip dasar etika penelitian biomedis tercermin dalam semua prinsip CUKB dan seluruh proses, berdampak pada peran dan tanggung jawab masing-masing pihak dalam CUKB. Masing-masing pihak yang berpartisipasi dalam penelitian klinis memiliki tanggung jawab untuk memastikan bahwa penelitian dilakukan secara etis dan ilmiah sesuai dengan standar tertinggi yaitu peneliti, Sponsor, Organisasi Riset Kontrak (ORK) dan Komisi Etik.

Regulator bertanggung jawab untuk memproses pengajuan dokumen uji klinik sesuai dengan undang-undang dan peraturan yang berlaku, termasuk mengkaji protokol, *informed consent*, brosur peneliti dan informasi terkait lainnya. Jika protokol atau brosur peneliti ini tidak akurat atau tidak lengkap, protokol tidak memberikan perlindungan terhadap hak-hak dan keselamatan subjek, atau jika pada protokol terdapat kekurangan pada desain untuk memenuhi tujuan studi, regulator dapat meminta untuk dilakukan perbaikan protokol atau menolak permohonan PPUK.

Sesuai dengan undang-undang dan peraturan yang berlaku, regulator dapat melakukan inspeksi terhadap peneliti atau sponsor untuk memastikan kepatuhan terhadap protokol. Regulator harus segera diberitahu bila sponsor mengidentifikasi adanya pelanggaran serius pada peneliti / institusi yang mengarah ke penghentian keikutsertaan subjek dalam penelitian. Regulator juga mendorong Komisi Etik melakukan audit untuk memastikan kepatuhan terhadap persyaratan Komisi Etik dan berkomunikasi dengan regulator secara langsung mengenai isu-isu atau masalah yang mungkin dihadapi dalam mengkaji uji klinik.

Regulator mengkaji data yang diajukan dalam penelitian atau dalam rangka pemberian izin edar dan mungkin memerlukan modifikasi pada protokol sebagai syarat untuk melanjutkan penelitian dan/atau dapat menanggukahkan atau menghentikan penelitian apabila profil manfaat-risiko tidak dapat diterima sesuai dengan undang-undang dan peraturan yang berlaku. Regulator mengambil keputusan berdasarkan data uji klinik dan melakukan inspeksi ke sentra uji klinik.

Regulator bertanggung jawab secara tidak langsung terhadap kualifikasi peneliti. Regulator dapat melakukan hal-hal sebagai berikut : (1) menetapkan standar perizinan dan praktek bagi dokter dan tenaga medis lainnya, (2) menegakkan kepatuhan terhadap standar tersebut, dan (3) memberlakukan tindakan disipliner, yang sesuai, pada dokter dan tenaga medis lainnya yang tidak dapat memenuhi standar tersebut.

Regulator dapat melakukan inspeksi ke sentra uji klinik untuk menentukan apakah pelaksanaan uji klinik sesuai dengan peraturan. Inspeksi uji klinik penting untuk mengakses langsung dan meninjau rekaman uji klinik. Dalam inspeksi, regulator melakukan verifikasi catatan/dokumentasi pada sentra uji klinik dan sponsor dengan data yang dilaporkan kepada Regulator, kemudian menyiapkan dan mendokumentasikan semua catatan pemeriksaan dan temuan.

Inspeksi juga dilakukan untuk mengetahui pemenuhan protokol oleh tim peneliti, termasuk penanganan produk uji klinik, apakah tim peneliti melaksanakan tanggung jawab sesuai tugas yang diberikan untuk melakukan berbagai kegiatan uji klinik (misalnya, skrining subjek untuk menentukan apakah mereka memenuhi kriteria inklusi/eksklusi; memperoleh *informed consent*; melakukan pemeriksaan fisik; mengumpulkan dan menganalisis data penelitian; rekaman, menyalin, atau melaporkan data ke sponsor; pemberian produk yang diteliti untuk subjek), dan menentukan apakah kegiatan ditugaskan kepada staf yang sesuai kompetensinya.

Regulator perlu memperhatikan masalah kerahasiaan subjek, serta kepatuhan sponsor dan peneliti terhadap peraturan yang berlaku terkait penanganan informasi pribadi.

Sesuai dengan peraturan yang berlaku, regulator menetapkan persyaratan cara pembuatan yang baik untuk produk uji klinik, menilai data pembuatan produk yang diajukan untuk mendukung pengajuan penelitian atau pengajuan izin edar, dan/atau melakukan inspeksi fasilitas pembuatan produk. Mengingat produk uji klinik dapat merupakan produk impor, regulator harus mengetahui persyaratan pembuatan di negara asal dan kesesuaian dengan standar *Good Manufacturing Practice* (GMP) / Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) internasional.

Regulator dapat melakukan inspeksi kepada semua pihak yang melakukan atau mengawasi penelitian dan memverifikasi informasi yang disampaikan kepada otoritas Regulatori. Regulator dapat meminta rencana monitoring sponsor sebagai syarat dilanjutkannya penelitian. Regulator juga harus mengembangkan SOP dan sistem mutu untuk kegiatan internal, seperti kebijakan dan prosedur untuk melakukan evaluasi produk uji klinik dan untuk melakukan inspeksi CUKB.

4. Regulasi Uji Klinik di Indonesia

Pelaksanaan uji klinik, termasuk uji bioekivalensi di Indonesia mengacu pada Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia dan peraturan perundang-undangan terkait yang berlaku. Uji klinik *mandatory* untuk komoditi Obat; Obat Herbal dan Suplemen Kesehatan dan bersifat *non mandatory* untuk komoditi pangan olahan dan kosmetik.

Pada prinsipnya suatu uji klinik yang dilaksanakan di Indonesia harus menjamin hak, keamanan dan kesejahteraan subjek serta memberikan manfaat nyata bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan kepentingan masyarakat. Uji klinik harus dilakukan oleh pihak yang berwenang setelah mendapatkan persetujuan dari subjek atau melalui proses persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*).

Terdapat 2 jenis uji klinik yang diatur oleh Badan POM yaitu uji klinik pra pemasaran untuk produk yang belum memperoleh Nomor Izin Edar (NIE) dan pasca pemasaran untuk produk yang telah memperoleh NIE dan beredar di masyarakat.

Pengajuan persetujuan PPUK dilakukan oleh sponsor atau ORK secara elektronik melalui aplikasi SIAP-UK.pom.go.id dengan menyerahkan dokumen sesuai yang dipersyaratkan. Badan POM akan melakukan evaluasi terhadap pengajuan tersebut dengan timeline 20 Hari Kerja *time to respond*.

Produk uji yang akan digunakan dalam uji klinik harus memiliki data keamanan awal dan memenuhi persyaratan mutu sesuai CPOB. Pemasukan produk uji klinik yang berasal dari luar negeri harus mendapatkan persetujuan dari Badan POM. Pengajuan pemasukan produk uji klinik tersebut dilakukan setelah memperoleh PPUK melalui aplikasi e-bpom.pom.go.id.

Apabila dalam pelaksanaan uji klinik akan dilakukan pengiriman spesimen klinik, materi biologik dan muatan

informasinya ke luar negeri, sponsor harus mengajukan persetujuan pengiriman sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Setelah mendapatkan persetujuan pelaksanaan uji klinik pra pemasaran atau melakukan notifikasi uji klinik pasca pemasaran, sponsor atau institusi penelitian harus melakukan registri uji klinik. Registri penelitian klinis bertujuan untuk memberikan kejelasan informasi setiap penelitian klinis yang dilakukan di Indonesia. Registri uji klinik dapat dilakukan melalui website Registri Penelitian Klinis di Indonesia <https://www.ina-registry.org>.

Selain itu, selama perjalanan uji klinik, sponsor atau institusi penelitian harus melaporkan kejadian terkait keamanan produk uji klinik, pelaporan progres uji klinik, dan pelaporan bila terjadi perubahan dalam dokumen uji klinik.

5. Uji Klinik Obat Pengembangan Baru (OPB)

Obat yang dikembangkan oleh institusi riset atau industri farmasi di Indonesia atau di luar negeri, dan dibuat oleh industri farmasi di Indonesia atau di luar negeri, harus melakukan sekurangnyanya satu uji klinik di Indonesia (untuk produksi Indonesia) atau sekurangnyanya dimulai dari uji klinik fase 2 di Indonesia (untuk produk impor).

Permohonan uji klinik OPB diajukan oleh industri farmasi atau institusi riset kepada Badan POM tertulis untuk dilakukan penilaian.

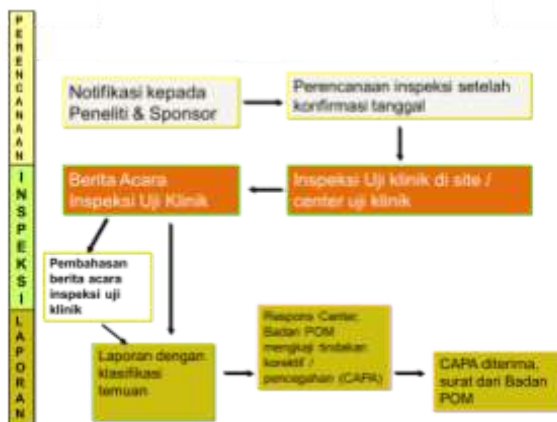
Keputusan terhadap penilaian OPB dapat berupa:

- a. hasil penilaian proses OPB;
- b. persetujuan pelaksanaan uji klinik; dan/atau
- c. penolakan/penangguhan/penghentian.

6. Inspeksi Uji Klinik

Inspektur CUKB Badan POM yang ditetapkan oleh Kepala Badan POM melakukan inspeksi uji klinik terhadap sentra uji klinik atau sponsor. Inspeksi tersebut dilakukan secara sistematis pada sentra, sponsor dan atau Organisasi Riset Kontrak (ORK) atau tempat lain yang berkaitan dengan uji klinik.

Tahapan inspeksi uji klinik meliputi persiapan inspeksi, pelaksanaan inspeksi dan penyusunan laporan hasil inspeksi. Pada saat pelaksanaan inspeksi CUKB, Badan POM melakukan pemeriksaan terhadap dokumen dan fasilitas yang berhubungan dengan uji klinik. Setelah pelaksanaan inspeksi CUKB, Badan POM akan mengirimkan laporan inspeksi yang berisikan pengamatan atau penyimpangan yang dikategorikan sebagai *critical*, *major* atau *minor*. Badan POM meminta institusi/sentra, sponsor dan atau ORK untuk melakukan tindakan korektif/pencegahan (*corrective action preventive action / CAPA*) dalam 20 Hari Kerja.



Gambar 1. Mekanisme Inspeksi Uji Klinik

MODUL 4

PERAN PENELITI

Waktu Penyampaian : 45 menit

Tujuan :

Pada akhir sesi ini peserta dapat memahami peran peneliti dalam uji klinik

1. Pengantar

Pedoman CUKB mencakup perlindungan terhadap subjek manusia dalam uji klinik dan menjamin keamanan dan manfaat dari produk yang sedang dikembangkan. Selain diperlukan suatu standar, pelaksanaan uji klinik juga tidak terlepas dari peran dan tanggung jawab pelaku uji klinik seperti Komisi Etik, Peneliti, Sponsor, dan Regulator.

Peneliti merupakan seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di 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. Seorang peneliti yang bertanggung jawab untuk mengkoordinasi pelaksanaan suatu uji klinik multisenter, disebut peneliti koordinator. Sedangkan peneliti pembantu adalah anggota tim uji klinik yang ditunjuk dan disupervisi oleh peneliti di suatu tempat 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).

2. Peran Peneliti

Peningkatan pelaksanaan uji klinik akhir-akhir ini melibatkan sejumlah besar subjek untuk memenuhi persyaratan statistik dalam suatu uji klinik. Keikutsertaan subjek dalam uji klinik merupakan pengalaman yang sangat bernilai bagi klinisi, namun

dibalik hal itu terdapat potensi masalah yang harus diketahui dan dihindari. Peran klinisi dalam hubungan dokter-pasien berbeda dengan peran peneliti dalam hubungan peneliti-subjek, meskipun klinisi dan peneliti adalah orang yang sama. Tanggung jawab utama klinisi adalah kesehatan dan kesejahteraan pasien, sedangkan tanggung jawab utama peneliti adalah menghasilkan pengetahuan yang dapat atau tidak berkontribusi terhadap kesehatan dan kesejahteraan subjek. Oleh karena itu terdapat potensi konflik antara kedua peran tersebut. Ketika hal ini terjadi, peran klinisi harus diutamakan diatas peran peneliti.

Potensi masalah lainnya adalah pertentangan kepentingan. Penelitian adalah suatu proyek yang didanai oleh sponsor dan klinisi terkadang diberikan tawaran imbalan untuk berpartisipasi. Termasuk juga pembayaran untuk partisipasi subjek, peralatan seperti komputer untuk transfer data, undangan untuk diskusi hasil penelitian dalam suatu konferensi dan publikasi hasil penelitian.

Ketertarikan klinisi untuk mendapatkan keuntungan kadang-kadang dapat menyebabkan terjadinya suatu pertentangan kepentingan dengan tugasnya untuk memberikan pengobatan yang terbaik kepada pasien. Hal ini juga dapat menyebabkan konflik dengan hak pasien untuk mendapatkan informasi yang diperlukan sebelum memutuskan keikutsertaannya dalam uji klinik. Potensi masalah ini dapat diatasi. Nilai-nilai etik klinisi - nurani, kompetensi, otonomi juga diterapkan dalam penelitian. Sehingga tidak terjadi pertentangan kepentingan antara peran sebagai klinisi dan peneliti. Selama klinisi memahami dan mengikuti aturan dasar etik penelitian, maka tidak akan ada kesulitan dalam keikutsertaan penelitian sebagai komponen yang terintegrasi dalam praktek klinis.

Peneliti merupakan kunci sukses suatu uji klinik, dimana Peneliti harus melakukan uji klinik sesuai dengan bidang keahliannya. Seorang Peneliti dapat dibantu oleh 1 atau 2 orang sebagai Peneliti Pembantu (*sub investigator*) tergantung dari luasnya penelitian. Peneliti harus membuat delegasi penugasan kepada semua anggota tim penelitian.

Pedoman CUKB menyebutkan peran peneliti dan timnya secara rinci.

a. Kualifikasi Peneliti:

- Memenuhi kualifikasi pendidikan, pelatihan dan pengalaman yang dibuktikan dengan riwayat hidup (CV) terbaru atau dokumen lainnya yang relevan.
- Memahami penggunaan yang benar dari produk yang diteliti, seperti diuraikan dalam protokol, Brosur Peneliti (*Investigator's Brochure*), dan sumber informasi lain.
- Memahami dan mematuhi CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.
- Mengizinkan dimonitor dan diaudit oleh pihak sponsor, serta diinspeksi oleh otoritas regulatori.
- Memiliki daftar nama anggota tim penelitian yang telah didelegasikan tugas-tugasnya yang terkait dengan uji klinik.

b. Tim Penelitian yang Memadai:

- Peneliti harus memiliki kemampuan untuk merekrut subjek sesuai jumlah yang diperlukan dalam jangka waktu yang telah ditetapkan.
 - Peneliti harus mempunyai waktu yang cukup untuk melaksanakan dan menyelesaikan uji klinik dalam waktu yang telah ditetapkan.
- Alokasi waktu dari Peneliti dapat menjadi kendala operasional di sentra penelitian. Dan isu "*favourite investigator*" perlu diatasi karena menyebabkan pilihan terbatas untuk peneliti utama.

- Peneliti harus memiliki staf penelitian yang memenuhi syarat dalam jumlah yang cukup dan fasilitas sentra yang memadai.
Terbatasnya staf yang berdedikasi untuk uji klinik akan menjadi kendala operasional di sentra penelitian.
 - Peneliti harus memastikan bahwa semua anggota tim penelitian telah mendapat penjelasan yang memadai mengenai protokol, produk yang diteliti, serta tugas dan fungsi mereka yang berkaitan dengan uji klinik.
- c. Perawatan/Pelayanan Medis untuk Subjek:
- Peneliti atau peneliti pembantu berprofesi dokter (atau dokter gigi, jika sesuai) harus bertanggung jawab untuk semua keputusan medis yang berkaitan dengan uji klinik.
 - Selama dan sesudah keikutsertaan seorang subjek dalam suatu uji klinik, peneliti harus memastikan bahwa pelayanan medik yang memadai tersedia bagi subjek jika terjadi kejadian yang tidak diinginkan yang berkaitan dengan uji klinik.
 - 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.
 - 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.
- d. Komunikasi dengan Komisi Etik:
- Sebelum memulai uji klinik, peneliti harus memperoleh persetujuan tertulis dari Komisi Etik dengan menyerahkan dokumen uji klinik kepada Komisi Etik untuk dikaji.
- e. Kepatuhan terhadap Protokol :
- Uji klinik bukan merupakan tugas utama atau satu-satunya para peneliti. Akibatnya, uji klinik tidak selalu dapat berlangsung sepenuhnya sesuai protokol

dan waktu yang disepakati di awal studi. Tidak terpenuhinya protokol pelaksanaan uji klinik dapat menyebabkan masa rekrutmen memanjang, jumlah subjek tidak sesuai perkiraan, masa uji klinik secara menyeluruh menjadi panjang, terjadi penyimpangan terhadap protokol, dan biaya menjadi meningkat.

- Peneliti harus melaksanakan uji klinik sesuai dengan protokol yang telah disetujui oleh sponsor, otoritas regulatori dan Komisi Etik. Protokol harus ditandatangani oleh peneliti dan sponsor.
 - Peneliti tidak boleh melakukan penyimpangan atau perubahan apapun dari protokol tanpa persetujuan sponsor dan mendapatkan persetujuan amandemen dari Komisi Etik, kecuali bila perubahan tersebut menyangkut aspek logistik dan administratif seperti perubahan monitor, nomor telepon. Di Indonesia, dokumen uji klinik yang mengalami perubahan karena berdampak terhadap keselamatan subjek uji klinik, harus mendapatkan persetujuan dari Badan POM.
 - Peneliti harus mendokumentasi dan menjelaskan setiap penyimpangan dari protokol yang disetujui.
 - Peneliti dapat melakukan penyimpangan atau perubahan protokol tanpa terlebih dahulu mendapatkan persetujuan Komisi Etik, jika dipandang perlu untuk meniadakan risiko / bahaya langsung pada subjek, namun penyimpangan dan alasan harus diajukan sesegera mungkin kepada Komisi Etik, sponsor dan otoritas regulatori.
- f. Tanggung jawab pada produk yang diteliti dan randomisasi (lihat juga Modul 7. Manajemen Pelaksanaan Uji Klinik)
- Peneliti dan institusi sebagai sentra uji klinik bertanggung jawab untuk akuntabilitas produk yang diteliti.
 - Akuntabilitas produk yang diteliti di sentra uji klinik diserahkan kepada seorang apoteker atau orang lain yang sesuai di bawah supervisi peneliti / institusi.

- Pengiriman produk ke sentra uji klinik, penggunaan oleh subjek, dan pengembalian produk yang tidak terpakai harus terdokumentasi. Catatan ini berisi tanggal, jumlah, nomor batch/seri, tanggal kadaluarsa dan nomor kode khusus yang diberikan pada produk yang diteliti dan subjek uji klinik.
 - Produk yang diteliti harus disimpan sesuai yang ditetapkan sponsor dan persyaratan regulatori.
 - Peneliti harus menjamin penggunaan produk sesuai protokol yang disetujui.
 - Peneliti harus menjelaskan penggunaan produk yang diteliti kepada subjek dan memeriksa bahwa subjek mengikuti instruksi yang benar.
 - Peneliti harus mengikuti prosedur randomisasi uji klinik dan hanya membuka kode sesuai protokol. Pembukaan ketersamaran sebelum waktunya harus jelas dan terdokumentasi.
- g. Memperoleh dan mendokumentasi Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) lihat modul 9. Persetujuan Setelah Penjelasan / Informed Consent
- h. Dokumentasi dan Validitas Data lihat modul 8. Dokumen Uji Klinik
- i. Melaporkan perkembangan uji klinik (lihat juga Modul 7. Manajemen Pelaksanaan Uji Klinik)
- Peneliti harus memberikan laporan tertulis mengenai status uji klinik kepada Komisi Etik setiap tahun atau lebih sering bila diminta oleh Komisi Etik.
 - Peneliti harus memberikan laporan tertulis kepada sponsor, Komisi Etik dan institusi, bila ada perubahan pelaksanaan uji klinik bermakna dan/atau meningkatkan risiko terhadap subjek.
 - Peneliti melaporkan seluruh Kejadian Tidak Diinginkan Serius (KTDS) dalam uji klinik di Indonesia kepada sponsor paling lambat 24 jam dan ke Komisi Etik paling lambat 3 hari kalender, sejak pertama kali peneliti mengetahui. Jika KTDS masih berlanjut, maka

pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai rangkaian kejadian berakhir.

- Peneliti harus memberitahukan subjek uji klinik bila uji klinik dihentikan dini atau ditangguhkan atas sebab apapun, dan menjamin terapi dan tindak lanjut yang sesuai untuk subjek uji klinik.
- Peneliti harus melaporkan pada institusi, kemudian institusi / peneliti memberitahukan kepada sponsor, Komisi Etik, bila peneliti menghentikan atau menangguhkan uji klinik.
- Jika sponsor menghentikan atau menangguhkan uji klinik, peneliti harus memberitahukan institusi, kemudian institusi / peneliti memberitahukan kepada Komisi Etik.
- Jika Komisi Etik menghentikan atau menangguhkan uji klinik, peneliti harus memberitahukan institusi, kemudian institusi / peneliti memberitahukan kepada sponsor.
- Saat uji klinik selesai, peneliti harus memberikan ringkasan hasil uji klinik kepada Komisi Etik dan otoritas regulatori.

Tim penelitian minimal memiliki peneliti/Investigator dapat dibantu oleh 1 atau 2 orang Sub Investigator, *Study Coordinator* (SC), *Study Nurse*, *Study Pharmacist*, dan personal yang melakukan *diagnostic procedure* seperti *laboratory*, *radio imaging*. Seluruh personal yang terlibat dalam uji klinik harus patuh terhadap CUKB. Selain dengan tim penelitian, Peneliti pastinya akan selalu bekerjasama dengan institusi (misalnya Rumah Sakit) dan Sponsor.

MODUL 5

PERAN SPONSOR

Waktu Penyampaian: 45 menit

Tujuan : Pada akhir sesi ini peserta dapat memahami peran sponsor

1. Pengantar

Pedoman CUKB mencakup perlindungan terhadap subjek manusia dalam uji klinik dan menjamin keamanan dan manfaat dari produk yang sedang dikembangkan. Selain itu, standar mengenai pelaksanaan uji klinik, peran dan tanggung jawab pelaku uji klinik seperti Komisi Etik, Peneliti, Sponsor, serta tidak terlepas juga peran dari Regulator.

Peran Regulator, Komisi Etik dan Peneliti telah disampaikan pada modul sebelumnya, untuk itu peran masing-masing pelaku uji klinik akan disampaikan dalam bentuk *exercise*.

2. Peran Sponsor

Berdasarkan pedoman CUKB, sponsor berperan dan bertanggung jawab dalam:

- a. Pemastian mutu dan pengawasan mutu suatu uji klinik
- b. Penyerahan sebagian atau seluruh tugas dan fungsi sponsor yang berkaitan dengan uji klinik kepada suatu Organisasi Riset Kontrak (ORK) / *Contract Research Organization (CRO)*
- c. Penunjukkan personil medis dengan kualifikasi yang sesuai sebagai penasehat masalah uji klinik
- d. Desain uji klinik
- e. Manajemen uji klinik, penanganan data dan penyimpanan rekaman
- f. Pemilihan peneliti / institusi

- g. Pembagian tanggung jawab dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik
- h. Kompensasi kepada subjek dan peneliti / institusi
- i. Keuangan
- j. Pengajuan uji klinik ke otoritas regulatori
- k. Konfirmasi kajian Komisi Etik dari peneliti / institusi
- l. Informasi tentang produk yang diteliti, Pembuatan, pengemasan, pelabelan dan pengkodean produk yang diteliti, serta pasokan dan penanganan produk yang diteliti
- m. Akses terhadap dokumen
- n. Informasi keamanan dan pelaporan Efek Samping Obat
- o. MONITORING uji klinik
- p. AUDIT
- q. Ketidakpatuhan terhadap protokol, prosedur, CUKB atau persyaratan regulatori
- r. Penghentian dini atau penangguhan suatu uji klinik
- s. Laporan uji klinik
- t. Pelaksanaan uji klinik multisenter.

MONITORING merupakan aktivitas memantau kemajuan suatu uji klinik, dan menjamin bahwa uji klinik itu dilaksanakan, direkam, dan dilaporkan sesuai dengan protokol, *standard operating procedures* (SOPs), CUKB dan ketentuan yang berlaku.

1. Luas dan Sifat Monitoring

Sponsor harus menjamin bahwa uji klinik dimonitor secara adekuat. Sponsor harus menentukan luas dan sifat monitoring. Penentuan luas dan sifat monitoring harus didasarkan pada pertimbangan seperti sasaran, tujuan, desain uji klinik, kompleksitas, ketersamaran, ukuran, dan *endpoint* uji klinik. Dalam menentukan jumlah monitor dan pendidikan/pelatihan/keahlian monitor yang dibutuhkan harus dengan mempertimbangkan jumlah peneliti yang melakukan uji klinik, jumlah dan lokasi sentra uji klinik, jenis produk uji klinik, kompleksitas uji klinik dan sifat penyakit atau kondisi lain.

Pada umumnya diperlukan adanya monitoring di tempat uji klinik, sebelum, selama, dan sesudah pelaksanaan uji klinik. Rencana monitoring uji klinik disesuaikan dengan uji kliniknya, dan minimal pada saat sebelum uji klinik (pra-studi, inisiasi uji klinik), pada saat pelaksanaan uji klinik, dan di akhir uji klinik. Tetapi 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 pelaksanaan uji klinik yang sesuai mengikuti CUKB. Pengambilan sampel secara statistik dapat diterima sebagai cara untuk memilih data yang akan diverifikasi.

2. Tanggung Jawab Monitor

Sesuai dengan persyaratan sponsor, monitor harus memverifikasi bahwa uji klinik dilaksanakan dan didokumentasi dengan benar dengan melakukan kegiatan berikut bila relevan dan diperlukan untuk uji klinik dan tempat uji klinik:

- a. Bertindak sebagai jalur komunikasi antara sponsor dan peneliti.
- b. Memastikan bahwa peneliti memiliki kualifikasi dan sumber daya yang adekuat selama periode uji klinik, bahwa fasilitas, termasuk laboratorium, peralatan dan staf, adekuat untuk melaksanakan uji klinik dengan benar dan aman dan tetap adekuat selama periode uji klinik.
- c. Memastikan untuk produk yang diteliti bahwa :
 - Masa dan kondisi penyimpanan dapat diterima dan pasokannya cukup selama uji klinik.
 - Produk yang diteliti hanya diberikan kepada subjek yang memenuhi syarat untuk menerimanya dan pada dosis yang ditetapkan protokol.

- Subjek dilengkapi dengan petunjuk yang diperlukan untuk penggunaan, penanganan, penyimpanan dan pengembalian produk yang diteliti secara benar.
 - Penerimaan, penggunaan, dan pengembalian produk yang diteliti di tempat uji klinik diawasi dan didokumentasi secara adekuat.
 - Disposisi produk yang diteliti yang tidak terpakai di tempat uji klinik mengikuti persyaratan regulatori yang berlaku dan sesuai dengan sponsor.
- d. Memastikan bahwa peneliti mengikuti protokol yang disetujui dan bila ada, semua amandemen yang disetujui.
 - e. Memastikan bahwa informed consent 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 adekuat mengenai 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. Mengecek keakuratan dan kelengkapan pengisian Case Report Form (CRF), dokumen sumber dan rekaman lain yang berkaitan dengan uji klinik satu sama lain. Monitor secara khusus harus memastikan bahwa:
 - Data yang diperlukan oleh protokol dilaporkan secara akurat dalam CRF dan sesuai dengan dokumen sumber.
 - Setiap ada modifikasi dosis dan/atau terapi didokumentasi dengan baik untuk setiap subjek uji klinik.
 - Kejadian yang tidak diinginkan, pengobatan yang diberikan bersama dan penyakit yang timbul selama uji klinik berlangsung dilaporkan sesuai dengan protokol dalam CRF.
 - Kunjungan yang tidak dilakukan subjek, tes yang tidak dijalani dan pemeriksaan yang tidak dilakukan, dilaporkan dengan jelas dalam CRF.
 - Semua subjek yang mengundurkan diri dan keluar dari uji klinik dilaporkan dan dijelaskan dalam CRF.
- n. Memberitahu peneliti tentang kesalahan pengisian, tidak diisinya atau tidak terbacanya CRF. 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 memberi paraf pada perubahan dalam CRF atas nama peneliti. Pemberian wewenang ini harus didokumentasi.

- o. Menentukan apakah semua kejadian yang tidak diinginkan (KTD) dilaporkan dengan benar dalam jangka waktu yang diperlukan oleh CUKB, protokol, KEI/IRB, sponsor, dan persyaratan regulatori yang berlaku.
 - p. Menentukan apakah peneliti mempertahankan dokumen esensial.
 - q. Menyampaikan penyimpangan dari protokol, SOP, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku kepada peneliti dan mengambil tindakan yang sesuai yang ditujukan untuk mencegah terulangnya penyimpangan tersebut.
 - r. Memastikan bahwa peneliti memiliki akses untuk melakukan unblinding pada subjek tertentu (konsekuensi dari *unblinding* sepenuhnya dipahami)
3. Prosedur monitoring
Monitor harus mengikuti SOP tertulis yang telah ditetapkan sponsor dan juga prosedur yang ditentukan oleh sponsor untuk monitoring suatu uji klinik tertentu.
4. Laporan monitoring
- a. Monitor harus menyerahkan laporan tertulis kepada sponsor setelah mengunjungi tempat uji klinik atau komunikasi yang berkaitan uji klinik.
 - b. Laporan harus mencantumkan tanggal, tempat, nama monitor, dan nama peneliti atau orang lain yang dihubungi.
 - c. Laporan harus berisi 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 laporan monitoring pada sponsor harus didokumentasi oleh wakil yang ditunjuk sponsor.

Pelaksanaan Monitoring:

a. Kunjungan pra-studi

Sponsor bertanggung jawab untuk memastikan bahwa peneliti memahami dengan jelas dan menerima kewajiban yang timbul dalam uji klinik. Kunjungan pra-studi ke sentra uji klinik bertujuan untuk menilai kesesuaian para peneliti dan fasilitas serta membahas secara rinci persyaratan uji klinik, termasuk persyaratan regulatori, dan kajian Komisi Etik. Pemilihan peneliti yang benar menentukan keberhasilan uji klinik.

Di akhir monitoring, monitor memperoleh informasi yang cukup untuk memutuskan apakah peneliti mampu untuk merekrut sejumlah pasien dan tempat uji klinik sesuai.

Untuk menilai kesesuaian peneliti, maka Monitor harus :

- Memperoleh informasi mengenai kualifikasi peneliti, pengalaman uji klinik, dan pengalaman sebelumnya sesuai dengan CUKB.
- Menetapkan jumlah peneliti yang terlibat dalam uji klinik dan memeriksa bahwa peneliti memiliki cukup waktu untuk melakukan studi.
- Menetapkan bahwa peneliti memiliki populasi pasien yang memadai untuk uji klinik dan staf yang memiliki kualifikasi dan pengalaman yang sesuai.
- Menyerahkan fotokopi daftar riwayat hidup dari peneliti dan peneliti pendamping.

Sedangkan untuk menilai kesesuaian tempat uji klinik, maka Monitor harus :

- Menentukan apakah fasilitas dan peralatan cukup, memeriksa layanan peralatan dan pemeliharaan dokumen dan rekaman.
- Memeriksa dimana penyimpanan obat uji klinik dan memastikan kepatuhan penyimpanan dengan kondisi yang sesuai protokol.

b. Kunjungan Studi Inisiasi (*Study Initiation Visit*)

Kunjungan inisiasi studi dilakukan ketika peneliti dan sentra uji klinik disetujui dan semua perlengkapan uji klinik tersedia. Tujuannya adalah untuk memastikan pemahaman yang jelas dan komprehensif dari semua pihak yang terlibat dalam studi.

Monitor harus :

- Memastikan kesesuaian peneliti dan peneliti pendamping, ketersediaan protokol, CRF akhir, form informed consent dan lembar informasi pasien, prosedur untuk dispensing, akuntabilitas dan penyimpanan produk, pembukaan kode random yang relevan dan prosedur randomisasi.
- Memastikan bahwa pelatihan yang dibutuhkan tim peneliti sudah terlaksana, bahwa prosedur kejadian tidak diinginkan dipahami secara keseluruhan, bahwa material uji klinik sudah memadai; fasilitas uji klinik sudah tersedia dan memadai.
- Memastikan kesepakatan waktu yang diperlukan untuk kunjungan monitoring, dengan mempertimbangkan jadwal laboratorium, jadwal dan prosedur uji klinik.

Frekuensi kunjungan monitoring tergantung pada fase dan sifat uji klinik, jadwal pemberian produk dan periode tindak lanjut. Tahap awal studi klinik sangat penting untuk memastikan keberhasilan. Idealnya kunjungan monitoring pertama harus bertepatan dengan jadwal pemberian produk pertama sehingga masalah protokol dapat diselesaikan dan peserta studi mendapatkan kepercayaan.

Sponsor bertanggung jawab untuk memastikan bahwa kewajiban peneliti sebagaimana dimaksud dalam peraturan yang berlaku, dipenuhi dan fasilitas yang digunakan terus dapat diterima. Cara yang paling efektif untuk mencapai jaminan ini adalah untuk mempertahankan *personal contact* antara monitor dan peneliti seluruh investigasi klinik. Monitor harus mengunjungi peneliti pada site untuk memastikan bahwa :

- Fasilitas memadai

- Protokol studi diikuti
 - Perubahan protokol disetujui dan/atau dilaporkan pada sponsor dan Komisi Etik.
 - Catatan lengkap dan akurat dipelihara
 - Laporan akurat, lengkap, dan tepat waktu disusun untuk sponsor dan dki /ke
 - Memeriksa perubahan staf yang dapat mempengaruhi kemajuan studi.
- c. Pada saat pelaksanaan uji klinik
- Monitor harus :
- Memastikan bahwa peneliti menyadari toksisitas dan cara kerja produk sebagaimana tercantum di brosur peneliti (*Investigator's Brochure*) terbaru.
 - Memastikan bahwa peneliti dan peneliti pendamping memahami keseluruhan dan menyadari kewajiban uji klinik sebagaimana tercantum di protokol.
 - Memastikan bahwa peneliti memahami uji klinik yang akan dikerjakan dan memasukkan hasil pengamatan/ pemeriksaan ke CRF.
 - Membahas persyaratan untuk persetujuan komisi etik dan informed consent dan memastikan bahwa peneliti memahami kewajiban hukumnya.
 - Mengevaluasi peralatan yang diperlukan
 - Mendapatkan salinan nilai normal laboratorium yang relevan, memeriksa kesediaan untuk diaudit (jika diperlukan)
 - Memeriksa aspek administrasi, termasuk pemberian kompensasi kepada subjek.
 - Membahas akuntabilitas produk dan tanggung jawab peneliti dan dokumentasi.
 - Memastikan bahwa peneliti setuju untuk memberikan akses ke dokumen sumber.
 - Memastikan tersedianya prosedur untuk manajemen studi dan monitoring, menjelaskan kebutuhan penyimpanan data di akhir studi, serta menjelaskan lamanya studi.

Sponsor bertanggung jawab untuk memastikan bahwa data yang mendukung keamanan dan efektifitas produk akurat dan lengkap. Cara yang paling efektif untuk menjamin keakuratan data adalah mengkaji catatan subjek dan dokumen pendukung lainnya dan membandingkan catatan-catatan dengan laporan yang disiapkan oleh peneliti untuk diserahkan ke sponsor. Oleh karena itu monitor harus membandingkan sejumlah perwakilan dari catatan subjek dan dokumen pendukung lainnya dengan laporan peneliti untuk menentukan bahwa :

- Informasi lengkap, akurat dan terbaca.
- Tidak ada penghilangan data tertentu seperti pemberian obat bersamaan atau penyakit penyerta,
- Kunjungan atau pemeriksaan yang tidak dilakukan tercatat
- Subjek gagal menyelesaikan studi serta alasannya dicatat
- *Informed consent* didokumentasikan

Audit merupakan 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, Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan persyaratan regulatori yang berlaku.

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

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 pada protokol, PKB, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

2. Pemilihan dan kualifikasi auditor

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

3. Proses audit

- Sponsor harus menjamin bahwa audit sistem/uji klinik dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis dari sponsor mengenai apa yang diaudit, bagaimana mengaudit, frekuensi audit, dan bentuk serta isi laporan audit.
- Rencana dan prosedur audit dari sponsor untuk suatu audit uji klinik harus berpedoman pada kepentingan uji klinik untuk 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.
- Pengamatan dan penemuan auditor harus didokumentasi.
- Untuk melindungi kebebasan dan nilai dari fungsi audit, otoritas regulatori tidak boleh meminta secara rutin laporan audit. Otoritas regulatori boleh mencari akses ke laporan audit atas dasar kasus per kasus bila ada bukti ketidakpatuhan yang serius terhadap CUKB atau dalam proses pengadilan.
- Sponsor harus menyediakan sertifikat audit bila diperlukan oleh hukum atau peraturan yang berlaku.

3. Latihan

Latihan ini berkaitan dengan Modul Peran Komisi Etik, Regulator, Peneliti dan Sponsor (30 menit)

i. Latihan Peran Pelaku

Tujuan :

Tujuan latihan ini adalah peserta dapat mengidentifikasi peran yang berbeda dari masing-masing pelaku uji klinik. Latihan ini juga meningkatkan pemahaman dan pentingnya peran pelaku uji klinik.

Metode :

Bagi peserta secara acak menjadi 4 kelompok. Setiap kelompok harus mendiskusikan peran dari :

- Kelompok 1 : Komisi Etik
- Kelompok 2 : Regulator / Badan POM
- Kelompok 3 : Peneliti
- Kelompok 4 : Sponsor

Jawaban:

Komisi Etik

- Berperan dalam melindungi martabat, hak, keamanan, dan kesejahteraan semua subjek atau calon subjek uji klinik.
- Mempertimbangkan prinsip keadilan. Keadilan mempersyaratkan bahwa manfaat dan risiko didistribusikan secara adil di antara semua kelompok dan kelas masyarakat, dengan pertimbangan usia, jenis kelamin, status ekonomi, budaya, dan etnis.
- Melakukan kajian etik studi yang diusulkan secara independen, kompeten, dan tepat waktu.
- Tidak dipengaruhi oleh politik, institusi, profesi dan pangsa pasar.
- Memiliki kompetensi dan efisiensi kerja yang sebanding antar institusi berbeda.
- Melakukan kajian protokol penelitian sebelum penelitian dimulai dan memastikan bahwa dilakukan evaluasi etik berkala terhadap uji klinik yang berjalan setelah mendapatkan persetujuan.
- Mengutamakan kepentingan peserta uji klinik dan kepedulian pada masyarakat, juga mempertimbangkan kepentingan dan kebutuhan para peneliti, sesuai dengan persyaratan dan peraturan yang berlaku.

- Melakukan pengkajian yang berkelanjutan untuk setiap uji klinik yang sedang berjalan pada interval yang sesuai dengan tingkat risikonya terhadap subjek manusia, sedikitnya sekali setahun.

Badan Pengawas Obat Dan Makanan

- Melindungi keamanan dan hak subjek yang ikut serta dalam uji klinik.
- Memastikan bahwa desain uji klinik memadai untuk memenuhi tujuan ilmiah.
- Melaksanakan inspeksi ke sentra uji klinik untuk memastikan data yang diperoleh berkualitas dan dapat dipercaya dengan memperhatikan kerahasiaan.
- Mempersyaratkan protokol uji klinik diajukan untuk dilakukan pengkajian sebelum pelaksanaan uji klinik dan protokol sesuai dengan peraturan yang berlaku.
- Meminta perbaikan atau tambahan data pada pelaksanaan uji klinik dan/atau menghentikan uji klinik.
- Menilai kecukupan monitoring pelaksanaan uji klinik
- Melakukan inspeksi ke sentra uji klinik untuk memastikan hasil yang dilaporkan dapat diandalkan dan berkualitas
- Menentukan prosedur pelaporan dan penanganan efek samping produk uji klinik serius dan deviasi protokol.
- Melakukan inspeksi secara rutin, acak dan/atau karena alasan khusus.
- Melakukan verifikasi prosedur dan pelaksanaan uji klinik yang dilakukan oleh peneliti terhadap protokol atau laporan yang disampaikan oleh peneliti atau sponsor.
- Memeriksa apakah peneliti atau staf yang diberi tanggung jawab memegang/ mengendalikan dokumen yang diperlukan pada saat inspeksi.
- Memeriksa kemudahan untuk mendapatkan kembali arsip data.
- Melakukan pemeriksaan data pada saat inspeksi.
- Mempunyai kemudahan akses untuk melihat data subjek selama inspeksi.

- Memeriksa pengendalian produk uji klinik untuk meminimalkan bahaya kesehatan karena penggunaan produk uji klinik.
- Menilai tingkat kepatuhan sponsor atau peneliti terhadap peraturan uji klinik yang telah ditetapkan.
- Meminta tindakan perbaikan dan pencegahan dari sponsor atau peneliti terhadap temuan inspeksi.
- Melakukan tindakan penegakan hukum bila diperlukan.

Peneliti

- Bertanggung jawab untuk penyediaan pelayanan medis subjek uji klinik
- Memiliki kualifikasi dan kompetensi untuk melaksanakan uji klinik sesuai dengan peraturan yang berlaku.
- Memiliki pengetahuan dan pengalaman di bidang kedokteran/kedokteran gigi sesuai yang dibutuhkan protokol.
- Berpengalaman dalam metode penelitian uji klinik atau memperoleh dukungan ilmiah dari kolega yang berpengalaman.
- Memahami data yang relevan, literatur, dan semua informasi yang disediakan oleh sponsor.
- Memiliki akses ke sumber daya manusia (SDM) dan sumber daya lainnya untuk memikul tanggung jawab penuh dalam melaksanakan uji klinik
- Menyadari dan mematuhi peraturan, hukum dan etik.
- Melakukan seleksi subjek uji klinik
- Melaksanakan uji klinik sesuai dengan protokol yang telah disetujui
- Memberikan informasi pada subjek dan memperoleh persetujuan setelah penjelasan
- Pengendalian produk uji klinik di sentra uji klinik
- Mempunyai staf dalam jumlah cukup dan fasilitas yang memadai
- Memiliki waktu yang cukup untuk melaksanakan dan menyelesaikan uji klinik, dan komitmen untuk tidak

menggunakan subjek, sumber daya dan fasilitas uji kliniknya untuk tujuan lain.

- Memberikan informasi yang memadai terkait protokol, produk, tugas dan fungsi ke semua staf yang terlibat dalam uji klinik.
- Memberitahukan atau mendapatkan persetujuan manajemen Rumah Sakit setempat (medis, administrasi) sesuai dengan peraturan yang ada, untuk pelaksanaan uji klinik.
- Mengajukan permohonan kajian / review ke Komisi Etik
- Bertanggung jawab melakukan analisis efek samping atau kejadian tidak diinginkan yang serius
- Mengelola keuangan uji klinik
- Mengizinkan monitoring dan audit oleh pihak sponsor dan inspeksi oleh Badan POM
- Penyimpanan dokumen dan penanganan data uji klinik di sentra uji klinik
- Penanganan dan akuntabilitas produk uji klinik di sentra uji klinik
- Memberitahu subjek uji klinik dan menjamin tindak lanjut yang sesuai, jika uji klinik di hentikan
- Membuat laporan akhir setelah uji klinik selesai

Sponsor

- Menyediakan dan memastikan penanganan produk uji klinik dan pembanding (jika ada) ke dan dari sentra uji klinik, serta informasi penggunaan produk yang aman.
- Memastikan pelaksanaan uji klinik sesuai dengan prinsip-prinsip ilmiah dan standard CUKB dengan memilih peneliti yang berkualitas, menyediakan protokol dan memastikan kepatuhan protokol, menentukan pembagian tanggung jawab uji klinik, serta memastikan fasilitas, peralatan dan staf adekuat untuk pelaksanaan uji klinik dengan benar dan aman.
- Menyediakan fasilitas, peralatan, dan staf untuk pelaksanaan manajemen uji klinik, penyimpanan rekaman,

penanganan data, pemantauan/ monitoring dan pemastian mutu / *quality assurance*.

- Memastikan kepatuhan terhadap hukum, etika, dan persyaratan peraturan yang berlaku (peraturan lokal dapat menentukan tanggung jawab peneliti)
- Membayar premi asuransi kerugian dengan penerima manfaat adalah subjek penelitian pada saat setiap subjek penelitian direkrut sebelum uji klinik dimulai dan menyediakan kompensasi dan ganti rugi dalam hal cedera atau kematian akibat uji klinik, dan kewajiban lain sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
- Mengendalikan retensi dokumen esensial terkait uji klinik dalam form yang dapat ditelusuri untuk referensi selanjutnya. Arsip data dapat disimpan pada *microfiche* atau elektronik atau *optical record* (misal *compact disc*), namun hardcopy dapat tersedia jika diminta.
- Mengusulkan nama peneliti kepada institusi (rumah sakit).
- Mendefinisikan, menetapkan, membagi tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik (Pendelegasian tanggung jawab)
- Menjamin kepatuhan center uji klinik pada protokol dan prosedur
- Menyediakan Informasi produk
- Menyiapkan dan menyediakan *investigator's brochure* untuk peneliti
- Menyediakan Informasi keamanan
- Menyediakan produk uji klinik dalam jumlah cukup dari setiap betas dilengkapi dengan dokumen hasil analisis dan karakteristik produk.
- Mendokumentasi jumlah produk uji klinik yang dikirim ke sentra uji klinik yang diatur berdasarkan nomor betas atau nomor seri.
- Memastikan bahwa peneliti mampu menetapkan sistem penanganan produk uji klinik yang memadai dan aman di institusi tempat peneliti, termasuk penyimpanan,

penggunaan, pengembalian (ke peneliti atau sponsor) dan jika ada, pemusnahan produk uji klinik.

- Menetapkan prosedur baku / *Standard Operating Procedures* (SOP), dan memastikan peneliti mengikuti SOP
- Menyediakan kompensasi untuk subjek dan peneliti
- Melakukan pemantauan / monitoring
- Pemastian Mutu / *Quality Assurance*
- Membuat laporan uji klinik
- Penanganan Efek Samping
- Memberitahu peneliti/institusi, komisi etik dan Badan POM mengenai penghentian atau penangguhan uji klinik
- Pemberitahuan atau pendaftaran uji klinik ke Badan POM.
- Merupakan jalur komunikasi utama antara sponsor dan peneliti.
- Memonitor perkembangan uji klinik dan memastikan bahwa uji klinik dilaksanakan dan data ditangani sesuai dengan protokol, CUKB, persyaratan etik dan peraturan yang berlaku.
- Memastikan data dicatat dan dilaporkan secara benar dan lengkap, memastikan keakuratan dan kelengkapan pengisian formulir lembar kasus / *case report form* (CRF) serta mengkonfirmasi bahwa persetujuan setelah penjelasan diperoleh dan dicatat untuk semua subjek yang berpartisipasi dalam uji klinik.
- Mendokumentasikan laporan tertulis setiap kunjungan, telepon dan surat kepada peneliti.
- Memiliki kualifikasi untuk memonitor uji klinik secara memadai
- Melakukan penilaian sentra uji klinik
- Memastikan bahwa staf uji klinik memiliki kualifikasi dan patuh pada protokol
- Melakukan manajemen data
- Memastikan bahwa peneliti memberikan semua dokumen yang diperlukan

ii. **STUDI KASUS:**

Peserta dibagi menjadi 4 kelompok dan diberikan berita terkait uji klinik.

Contoh:

<http://health.kompas.com/read/2016/01/16/090000523/6.Orang.Kritis.dalam.Uji.Klinis.Obat.Baru.di.Perancis>
<http://www.nature.com/news/researchers-question-design-of-fatal-french-clinical-trial-1.19221>

Isi berita:

- Uji klinik diajukan oleh Biotrial ke *French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM)* tanggal 30 April 2015 dan disetujui oleh otoritas dan IRB/*institutional review board* (Comité de Protection des Personnes) tanggal 3 Juli 2015.
- Uji klinik dimulai tanggal 9 Juli 2015.
- Uji klinik merekrut 128 subjek sehat usia 18-55, dimana masing-masing diberi pembayaran €1,900 (US\$2,060).
- 90 subjek diberikan obat dengan dosis berbeda, selebihnya diberikan placebo.
- Uji klinik menguji peningkatan dosis tunggal tanpa melakukan pengamatan efek samping serius.
- 6 orang subjek yang sakit adalah yang menerima peningkatan dosis dalam beberapa hari. Subjek pertama yang mengalami gejala efek samping pada tanggal 10 Januari 2016 meninggal pada tanggal 17 Januari 2016.
- Biotrial menghentikan uji klinik pada tanggal 11 Januari 2016; 5 orang subjek lainnya dirawat di rumah sakit. 1 orang subjek diperbolehkan pulang, sedangkan yang lain menunjukkan perbaikan.
- 28 subjek dari 84 subjek lain yang menerima dosis lebih kecil diperiksa sistem saraf dan tidak menunjukkan gejala sebagaimana subjek yang dirawat.

Peserta mendiskusikan dan memberikan informasi tahapan/langkah apa yang harus dilakukan oleh :

- Komisi Etik
- Badan POM
- Peneliti
- Sponsor

MODUL 6

FASILITAS DALAM UJI KLINIK

Waktu Penyampaian: 60 menit

Tujuan :

Pada akhir sesi peserta dapat:

1. Memahami fasilitas uji klinik yang menjamin keselamatan subjek
2. Mengidentifikasi fasilitas uji klinik termasuk peralatan yang diperlukan sesuai protokol
3. Memahami penyimpanan produk uji klinik yang adekuat
4. Memahami pentingnya perlengkapan kedaruratan / *emergency trolley*

1. Pengantar

Berdasarkan Pedoman CUKB, Peneliti harus mempunyai staf yang memenuhi syarat dalam jumlah yang cukup dan fasilitas yang memadai selama masa uji klinik agar uji klinik tersebut dapat dilaksanakan dengan benar dan aman.

Sentra uji klinik harus memiliki fasilitas yang memadai, seperti ketersediaan ruang-ruang sesuai fungsi masing-masing, peralatan medis serta obat untuk keadaan darurat dan peralatan elektronik yang menunjang pelaksanaan uji klinik. Fasilitas uji klinik juga harus memberikan rasa aman dan nyaman serta dapat menjamin kerahasiaan subjek uji klinik.

2. Fasilitas dalam Uji Klinik

Uji klinik harus dilakukan pada kondisi yang menjamin keamanan dan memadai bagi subjek. Sentra yang dipilih harus sesuai dengan tahap perkembangan produk dan potensi risiko, memiliki fasilitas yang memadai, termasuk laboratorium, peralatan medis yang cukup, paramedis dan staf administrasi yang mendukung pelaksanaan uji klinik.

Pemilihan dan penilaian sentra uji klinik dilakukan oleh Monitor sebelum uji klinik dilakukan untuk memastikan bahwa fasilitas (termasuk laboratorium, peralatan dan staf) memadai, dan jumlah subjek uji klinik yang memadai tersedia selama uji klinik. Monitor juga harus menilai sentra uji klinik selama dan sesudah uji klinik untuk memastikan bahwa kepatuhan peneliti sesuai dengan protokol dan penanganan data sesuai dengan SOP yang telah ditentukan.

Fasilitas uji klinik terdiri dari:

a. Staf:

Staf yang terlibat harus memiliki kompetensi untuk mendukung pelaksanaan uji klinik dan dapat mengatasi masalah kedaruratan yang mungkin terjadi dalam uji klinik.

b. Peralatan

Peralatan yang sesuai dengan kebutuhan protokol uji klinik harus tersedia di fasilitas uji klinik. Peralatan harus secara periodik diperiksa, dibersihkan, dipelihara dan dikalibrasi sesuai dengan prosedur tertulis dan rekomendasi dari produsen. Kalibrasi dan pemeliharaan catatan harus rutin dilaksanakan.

c. Ruangan / Area:

- Area penerimaan subjek / *Reception area*
- Ruang Konsultasi / *Consultation room*
- Ruang Tindakan / *Procedure Room*
- Ruang farmasi/tempat penyimpanan produk uji klinik / *Pharmacy/ IP storage*
- Ruang penyimpanan dokumen / *Archives*
- Laboratorium klinik / *Clinical Laboratories*

Semua metode pengujian laboratorium harus divalidasi dan prinsip-prinsip *Good Laboratory Practice (GLP)* harus dipenuhi.

Pengawasan harus dilakukan agar jika ada kerusakan freezer/lemari es yang dapat mempengaruhi sampel penelitian dan reagen analitis yang sensitif terhadap suhu ruangan, dapat diidentifikasi dan diatasi segera.

Tindakan pencegahan yang sesuai harus disiapkan untuk mengurangi kemungkinan atau risiko kontaminasi dari sampel uji klinik terhadap sentra uji klinik.

Jika metodologi pengujian ditentukan oleh sponsor, laboratorium harus memiliki kemampuan yang cukup dalam pelaksanaan pengujian, baik dari segi personel maupun fasilitas. Kemampuan mengolah sampel oleh laboratorium harus memadai untuk memastikan evaluasi dan laporan hasil tepat waktu.

Kontrak pemeliharaan dengan pihak ketiga untuk semua peralatan yang tidak mungkin dilakukan oleh sentra uji klinik harus tersedia dan tercatat.

Jika protokol penelitian membutuhkan analisis di laboratorium yang sering untuk tujuan keamanan, maka diperlukan fasilitas *back-up/* pengganti apabila terdapat gangguan listrik atau kerusakan peralatan.

Reagen laboratorium harus diberi label dengan tepat yang dilengkapi tanggal kedaluwarsa, tanggal preparasi, identitas dan konsentrasi. Reagen tersebut harus disimpan dalam kondisi yang sesuai.

Standard Operating Procedures (SOP)

Laboratorium harus memiliki prosedur yang sistematis untuk pengumpulan sampel, transportasi, persiapan, identifikasi, analisa, dokumentasi, dan verifikasi data laboratorium. Harus tersedia SOP yang meliputi setidaknya aspek-aspek berikut:

- Pembersihan, pemeliharaan dan kalibrasi dari peralatan laboratorium
- Operasi peralatan laboratorium
- Metode analisa
- Teknik transformasi data

Validasi

Merupakan tindakan pembuktian, sesuai dengan prinsip GCP, bahwa prosedur, proses, peralatan (termasuk penggunaan *hardware* dan *software*), material,

aktivitas atau sistem mengarahkan pada hasil yang diharapkan.

d. Fasilitas pembuangan sampah / *Waste disposal facilities*

e. Troli untuk keadaan darurat (***Emergency trolley***)

Troli atau kit untuk keadaan darurat diperlukan di setiap uji klinik.

Merupakan troli/kit yang disiapkan untuk keadaan darurat dengan kelengkapan:

- o Suntikan, jarum suntik (ukuran berbeda), jarum kupu-kupu (jika mungkin), *swab* (penyeka), *strapping* (plester), dan file ampul (jika mungkin).
- o Set infus intravena (IV) dan kanula intravena
- o 4-5 liter cairan IV : Hartmann atau *ringer lactate*, *normal saline*, *dextrose* 5%, plasma.
- o Oksigen, jika perlu
- o *Suction* dan *catheter*
- o *Airway tubes*, jika mungkin, laryngoscope
- o *Tourniquet*
- o *Ambu bag* (anak-anak dan dewasa) dan beberapa masker dengan ukuran berbeda
- o Obat-obatan berupa: cairan dextrose 50%, adrenalin, furosemid (Lasix), diazepam (Valium), hidrokortison/dexametason, phenergen, ergometrin, naloxon (Narcan), insulin, lignocain, anti racun gigitan ular (jika tersedia), atropin, aminofilin, obat anti malaria, aspirin, dan antibiotik.

Staf harus mempunyai akses langsung ke troli atau kit resusitasi. Troli atau kit harus diperiksa setiap hari untuk memastikan bahwa semua peralatan dan perlengkapan siap untuk digunakan.

3. Latihan (30 menit)

Peserta dibagi menjadi beberapa kelompok sesuai fasilitas uji klinik dibawah ini:

- area penerimaan subjek
- ruang konsultasi

- ruang tindakan
- troli untuk keadaan darurat (***Emergency trolley***)
- ruang farmasi/tempat penyimpanan produk uji klinik
- ruang penyimpanan dokumen
- laboratorium klinik
- fasilitas pembuangan sampah
- staf

Setiap kelompok mendiskusikan hal kritis yang harus terdapat pada fasilitas diatas dan menuliskan jawaban pada kertas yang telah tersedia.

Perwakilan kelompok maju ke depan dan menempelkan jawaban pada *flip chart* sesuai fasilitas.

Setelah selesai, semua peserta maju ke depan dan mendiskusikan jawaban untuk tiap fasilitas. Fasilitator menambahkan jawaban jika ada yang terlewat.

Fasilitas

1. Area Penerimaan Subjek
 - Mudah diakses untuk peserta
 - Luas ruangan memadai
 - Nyaman untuk calon subjek uji klinik
 - Resepsionis yang dilatih untuk menghadapi calon subjek / subjek
 - Peralatan komunikasi (telepon, faksimile, dll)
2. Ruang Konsultasi
 - Luas ruangan memadai.
 - Nyaman.
 - Akses terbatas untuk dokumen rahasia : Lemari berkunci.
 - Faksimile atau peralatan komunikasi lain untuk memfasilitasi pelaporan KTDS / SAE dan efek samping.
 - Untuk memfasilitasi pelaporan efek samping.
 - Peralatan khusus untuk uji klinik.
 - Staf yang kompeten :

- ❖ Apakah peneliti utama merekrut, mengelola dan mengatur kunjungan subjek?
- ❖ Jika tidak, apakah ada anggota tim didelegasikan untuk mengatur kunjungan sesuai jadwal kunjungan?

3. Ruang Tindakan

- Semua peralatan diagnostik tersedia sesuai yang dipersyaratkan pada protokol, dikalibrasi dan divalidasi.
- SOP untuk menggunakan peralatan.
- Area bersih untuk pengambilan darah.
- Tersedia *emergency trolley* / kit.
- Oksigen harus tersedia dan diteliti.
- Sistem komputer / *software* tervalidasi.
- Staf.
 - ❖ Peneliti utama atau staf terlatih yang didelegasikan
 - ❖ Staf profesional yang sesuai dengan protokol
 - ❖ Staf memiliki sertifikat *Advanced Life Support* (ALS) or *Cardio Pulmonary Resuscitation* (CPR), sesuai kebutuhan protokol

4. Troli untuk keadaan darurat (***Emergency trolley***)

- Berkunci dan akses terbatas
- Pencatatan jumlah dan masa kadaluarsa secara berkala
- Peralatan misal:
 - ❖ *Airway equipment*, contohnya :oksigen dan perlengkapannya
 - ❖ *Circulation equipment*, contohnya :0.9% NaCl, IV sets, IV cannulae, hypodermic needles, syringes
 - ❖ *Drug for life support*, contohnya : Adrenalin, Atropin, Amiodaron, Hidrokortison, cairan intravena

- ❖ Tambahan, contohnya: elektroda EKG, defibrilator gel pads, sarung tangan, masker

5. Ruang farmasi/tempat penyimpanan produk uji klini
 - Akses terbatas dan suhu diamati / dijaga
 - Produk uji klinik untuk studi yang berbeda dipisahkan dalam rak yang berbeda dan identitas yang jelas
 - Menyiapkan pengelolaan produk uji klinik sesuai dengan protokol yang disetujui oleh staf yang terqualifikasi.
 - Tersedia SOP penanganan kerusakan listrik atau suhu
 - Rekaman : pengiriman, penerimaan, penyimpanan, kembalian dan kerusakan
 - Vaksin :
 - ❖ Penyimpanan sesuai dengan suhu dan kelembaban
 - ❖ Dikirim dan ditangani sesuai mekanisme *cold-chain*
 - ❖ SOP : kebocoran vaksin
6. Ruang penyimpanan dokumen
 - Akses terbatas
 - Dokumen diarsip dengan tepat
 - Tersedia perjanjian kerjasama penyimpanan dokumen, jika dibutuhkan
 - Penanganan kebakaran dan hama
 - Menggunakan *password* pada data elektronik
 - Sistem komputerisasi / *software* tervalidasi jika dibutuhkan
 - Buku harian subjek / *subject's diary*
 - Menjaga agar identifikasi subjek terpisah dari Formulir Lembar Kasus (FLK)/ CRF

7. Laboratorium klinik

- Laboratorium dapat merupakan bagian dari sentra uji klinik atau kerjasama dengan pihak ketiga
- Prinsip *Good Laboratory Practice*
 - ❖ Semua pengujian laboratorium harus divalidasi
 - ❖ Semua peralatan harus dikalibrasi
 - ❖ Pemastian kualitas hasil pengujian
 - ❖ Laboratorium harus diakreditasi
- Peralatan laboratorium sesuai dengan protokol
- Penanganan sampel biologi harus didokumentasikan dengan jelas
- Penyimpanan sampel
- *Back-up power supply* / genset

8. Fasilitas pembuangan sampah

- Sistem kode warna :
 - ❖ Sampah non-infeksi
 - ❖ Sampah infeksi
 - ❖ Benda tajam
- Insinerator
- Kontrak dengan perusahaan pengolahan limbah

9. Kualifikasi staf

- Tenaga medis yang cukup termasuk paramedik, staf
- Peneliti harus :
 - ❖ Mempunyai waktu yang cukup
 - ❖ Mempunyai keahlian
 - ❖ Mempunyai kualifikasi
 - ❖ Kompeten, untuk melakukan uji klinik yang akan dilaksanakan
 - ❖ Mempunyai akses ke subjek uji klinik
- Perawatan medis atau perawatan gigi harus dilakukan oleh dokter atau dokter gigi.
- Memiliki pengetahuan dan pengalaman yang baik dalam bidang obat-obatan/gigi sesuai yang tercantum dalam protokol

- Peneliti harus memastikan bahwa staf :
 - ❖ Familiar dengan protokol uji klinik dan produk uji klinik
 - ❖ Mendapatkan pelatihan untuk melaksanakan tugas terkait uji klinik
 - ❖ Mengetahui dan menyadari kewajiban mereka untuk melindungi hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek uji klinik.
 - ❖ Memahami peraturan yang ada dan pemahaman CUKB

MODUL 7

MANAJEMEN PELAKSANAAN UJI KLINIK

Waktu Penyampaian : 150 menit

Tujuan :

Pada akhir sesi diharapkan peserta mampu:

- Memahami prosedur rekrutmen subjek uji klinik
- Memahami pentingnya randomisasi dalam uji klinik
- Memahami manajemen produk uji klinik
- Memahami manajemen dan pelaporan kejadian tidak diinginkan dalam uji klinik

1. Pengantar

Kegiatan utama dalam uji klinik meliputi pengembangan protokol uji klinik, pengembangan *Standard Operating Procedure (SOP)*, pengembangan sistem dan alat dukung uji klinik, pengembangan dokumen terkait uji klinik dan persetujuannya, pemilihan sentra uji klinik, peneliti dan tim penelitian yang memenuhi kualifikasi, kajian dan persetujuan protokol oleh Komisi Etik, kajian Regulatori, rekrutmen dan proses *informed consent* subjek, penanganan produk uji klinik, pelaksanaan uji klinik, manajemen dan pelaporan keamanan subjek, manajemen data, jaminan mutu pelaksanaan uji klinik dan data serta pelaporan uji klinik. Semua pihak yang terlibat dalam uji klinik bertanggung jawab atas keberhasilan pelaksanaan kegiatan tersebut, untuk itu masing-masing pihak harus mengembangkan dan melaksanakan SOP yang menjelaskan tanggung jawab, pencatatan dan prosedur pelaksanaan uji klinik.

Dalam modul ini akan dibahas beberapa kegiatan dalam pelaksanaan uji klinik, yaitu rekrutmen subjek, randomisasi subjek, penanganan produk uji klinik dan manajemen serta pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan Serius (KTDS) dalam uji klinik.

2. Perekrutan Subjek

Peneliti harus dapat menunjukkan (misalnya berdasarkan data retrospektif) kemampuannya untuk merekrut subjek yang sesuai, sejumlah yang diperlukan dalam jangka waktu yang telah disetujui bersama. Peneliti memiliki tanggung jawab utama untuk perekrutan subjek, memastikan hanya subjek yang memenuhi syarat yang terdaftar dalam studi, dan mendapatkan serta mendokumentasikan *informed consent* dari masing-masing subjek. Tujuan perencanaan dalam perekrutan subjek:

- a. Melaksanakan tugas peneliti dalam rekrutmen subjek
- b. Memperkirakan subjek yang masuk penelitian
- c. Menunjukkan kualitas Peneliti

Dengan menandatangani protokol, peneliti setuju untuk merekrut subjek yang dapat memenuhi persyaratan / kriteria sejumlah yang ditetapkan. Rekrutmen menunjukkan kualitas peneliti. Melakukan perekrutan subjek uji klinik merupakan hal yang esensial.

Metode analisis dalam perencanaan perekrutan subjek yang dapat digunakan adalah *metode funnel analysis* yaitu metode yang menganalisis kebocoran yang mungkin terjadi sehingga hasil akhir tidak sesuai dengan yang diharapkan.

Untuk memperoleh subjek, peneliti melakukan beberapa tahapan sebagai berikut:

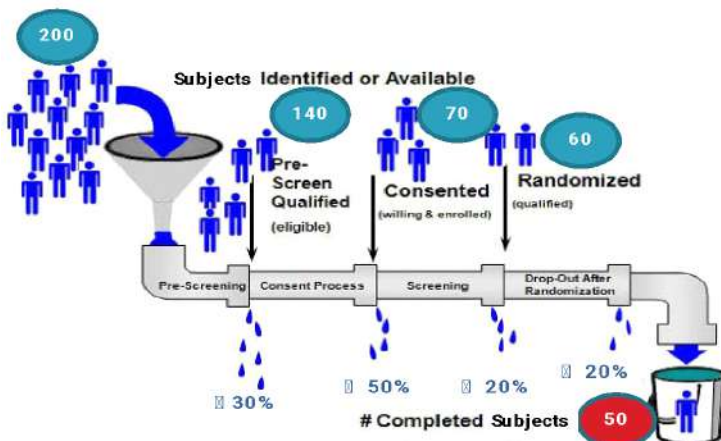
- a. Peneliti melakukan identifikasi subjek yang dapat memenuhi persyaratan / pra skrining. Misalnya dengan melihat rekam medis / *medical record*
- b. *Informed consent*
- c. Skrining

Enrolment yang memadai menjadi dasar dalam bayangan retensi subjek. Dalam proses uji klinik dapat terjadi jumlah subjek menjadi berkurang.

Contohnya, untuk target 200:

Jika calon subjek yang direkrut sejumlah 200 kemudian setelah melihat rekam medis/ *medical record*, ada 30% yang tidak potensial mengikuti uji klinik maka tersedia 140 calon subjek.

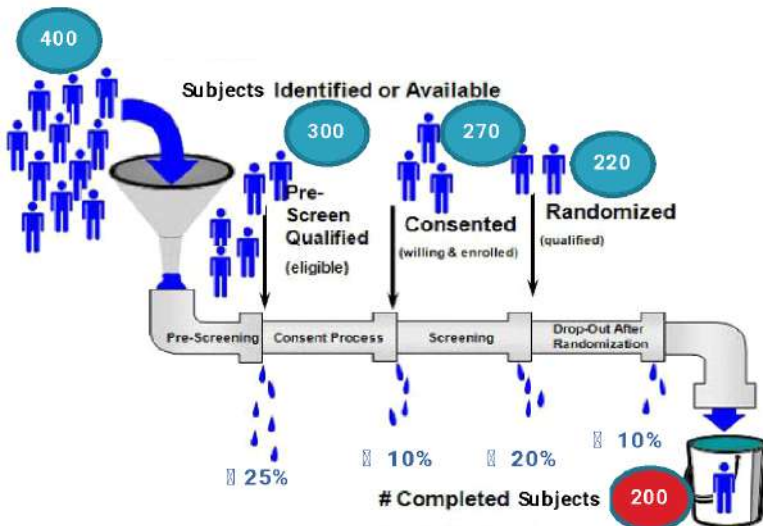
Pada tahapan *informed consent*, jika hanya 50% yang menandatangani *informed consent form* (ICF) maka diperoleh 70 subjek uji klinik. Pada tahapan selanjutnya, jika 20% subjek tidak memenuhi seleksi (kriteria inklusi eksklus) maka subjek *enrol* yang dapat menerima obat / dirandomisasi hanya sekitar 60 subjek. Apabila dalam pelaksanaan uji klinik terjadi *drop out* sebesar 20% maka pada saat uji klinik selesai, subjek yang menyelesaikan uji klinik hanya 50 subjek (hanya sekitar 1/4 dari target).



Gambar 2. Estimating enrolment -1

Peneliti disarankan untuk melakukan perencanaan subjek secara matang dan menghitung mundur jumlah subjek yang diharapkan. Jika diharapkan target akhir sejumlah 200 subjek, dengan perkiraan subjek *drop out* 10% maka diperlukan 220 subjek yang lolos seleksi (kriteria inklusi dan eksklus). Jika diperkirakan hanya 20% subjek yang tidak lolos seleksi maka subjek yang menandatangani ICF adalah sejumlah 270. Jika diperkirakan 10% calon subjek yang tidak menandatangani ICF maka sekitar 300 calon subjek yang diberikan informasi

mengenai uji klinik dan sekitar 400 calon subjek potensial yang tersedia di site uji klinik.



Gambar 5. *Estimating enrolment - 2*

Perencanaan harus dilakukan untuk meyakinkan proses rekrutmen dan meminimalkan kehilangan subjek. Perencanaan dilakukan dengan mengidentifikasi hal-hal berikut:

- Berapa banyak subjek yang dibutuhkan
 - Harus dipikirkan angka realistik.
 - Siapa yang kita cari.
- Dimana dan bagaimana cara mendapatkan subjek
 - Lihat bagaimana profil populasi
 - Siapa yang menilai kelayakan dan bagaimana
 - Berapa banyak biaya yang harus dikeluarkan

- c. Apa halangan / kendala potensial
 - Peneliti harus dapat memperkirakan berapa % calon subjek mau mengikuti studi dan penyebabnya.
 - Peneliti dapat mencontoh studi yang sudah pernah dan lihat apa rintangannya.
 - Buat catatan hal-hal apa yang dapat meminimalkan kebocoran funnel.
 - *Barrier* / hambatan:
 - 1) Subjek percaya pada 1 dokter
 - 2) Subjek percaya pada standar terapi
 - 3) Jarak subjek ke sentra penelitian

Beberapa strategi yang harus dilakukan dalam rekrutmen subjek:

- a. **SELEKSI** : menentukan grup mana yang dapat diambil sebagai subjek (kira-kira subjek potensial)
- b. **REKRUTMEN** : secara aktif mendekati calon subjek untuk menjadi subjek strategi:
 - Iklan, namun harus diperhatikan aspek etik dan legalitas
 - *Informed consent* menyebutkan subjek diberi penggantian waktu dan perjalanan.
- c. **RETENSI** : harus dapat dipertahankan sampai selesai, hindari terlalu banyak subjek *drop out*.
 - Beri motivasi pada subjek
 - Beri *visit card* sebagai pengingat
 - Peneliti membuat *subject visit log*
 - Subjek diingatkan/dimotivasi untuk terus mengikuti studi, misal hasil lab diberikan ke subjek
 - Perlakukan subjek dengan respek
 - Perhatikan faktor-faktor yang berhubungan dengan subjek, misal transportasi.

3. Kepatuhan terhadap Randomisasi

Randomisasi hanya dapat dilakukan pada studi eksperimental (studi dengan intervensi yang dilakukan oleh peneliti), dan uji klinik adalah studi eksperimental.

Pada uji klinik berpembanding; randomisasi merupakan prinsip yang sangat penting dan tidak dapat ditawar serta merupakan satu-satunya cara yang valid untuk alokasi pengobatan. Random tidak dapat diprediksi, sehingga dapat menghindari bias alokasi.

Tujuan: mendapatkan distribusi yang sebanding dalam *baseline characteristics*, terutama faktor-faktor prognostik, sehingga diperoleh komposisi prognostik yang sebanding dalam setiap kelompok pengobatan. Dengan demikian diperoleh pembandingan yang valid. Ini merupakan kekuatan dari uji klinik, yang tidak ada pada studi observasional.

Jenis-jenis randomisasi yang paling banyak digunakan dalam uji klinik:

1. Randomisasi sederhana
2. Randomisasi blok
3. Randomisasi terstratifikasi

1. Randomisasi sederhana

a. Tabel angka random

- paling banyak digunakan karena “*convenient*” dan dapat didokumentasi
- tidak ada pola munculnya angka
- setiap angka (0 - 9) muncul sama seringnya secara rata-rata
- angka harus selalu dibaca dengan arah yang sama (dari kiri ke kanan atau dari atas ke bawah) = aturan baca, dimulai dari salah satu angka secara arbitrer.

b. Angka random dari komputer:

- Selalu cetak angka-angka random yang akan digunakan, karena lain kali akan muncul angka-angka yang berbeda

Contoh:

1) Dua pengobatan A & B:

- a) angka random genap, termasuk 0 = pengobatan A

b) angka random ganjil = pengobatan B

Angka random	1	0	7	5	9	4	2	dst.
Pengobatan	B	A	B	B	B	A	A	dst.
No. urut pasien	1	2	3	4	5	6	7	dst.

2) Dua pengobatan A & B:

a) angka random 0 - 4 = pengobatan A

b) angka random 5 - 9 = pengobatan B

Angka random	1	0	7	5	9	4	2	dst.
Pengobatan	A	A	B	B	B	A	A	dst.
No. urut pasien	1	2	3	4	5	6	7	dst.

3. Tiga pengobatan A, B & C:

a) 1 - 3 = pengobatan A

b) 4 - 6 = pengobatan B

c) 7 - 9 = pengobatan C

d) 0 - diabaikan

Angka random	1	0	7	5	9	4	2	dst.
Pengobatan	A		C	B	C	B	A	dst.
No. urut pasien	1		2	3	4	5	6	dst.

4. Empat pengobatan A, B, C & D:

a) 1 - 2 = pengobatan A

- b) 3 - 4 = pengobatan B
- c) 5 - 6 = pengobatan C
- d) 7 - 8 = pengobatan D
- e) 0 dan 9 - diabaikan

Angka random	1	0	7	5	9	4	2	dst
Pengobatan	A		D	C	-	B	A	dst
No. urut pasien	1		2	3		4	5	dst

2. Randomisasi blok

- a. Untuk menyeimbangkan jumlah pasien per kelompok pada berbagai waktu selama masa perekrutan pasien.
- b. Jika masa perekrutan pasien lama:
 - jika tidak selesai, diperoleh jumlah pasien yang kira-kira sama banyak
 - untuk analisis interim (analisis sebelum studi selesai), juga diperoleh jumlah pasien yang kira-kira sama banyak
- c. Jika terdapat perubahan dalam karakteristik klinik atau demografik selama masa perekrutan pasien (mis. pada perubahan musim).

Ukuran blok

- a. Jumlah rasio alokasi atau kelipatannya
misal rasio alokasi pengobatan 2 : 1, maka ukuran blok = $2 + 1 = 3$ (yang paling kecil), atau kelipatan 3, yaitu 6 atau 9.
- b. Makin kecil ukuran bloknya, makin mudah diprediksi.
- c. Makin besar ukuran bloknya, makin besar kemungkinan tidak seimbang.
- d. Untuk randomisasi terstratifikasi = gunakan ukuran blok yang kecil.

Penggunaan blok acak permutasi (*random permuted blocks*)

- gunakan table random untuk setiap permutasi
- atau gunakan langsung tabel permutasi

Contoh :

Dua pengobatan (A, B) dan ukuran blok 4, maka:
jumlah permutasi dengan 2A dan 2B

$$= \frac{4!}{2! 2!} = \frac{4 \times 3 \times 2 \times 1}{2 \times 1 \times 2 \times 1} = 6 \text{ permutasi}$$

$$= \frac{4!}{2! 2!} = \frac{4 \times 3 \times 2 \times 1}{2 \times 1 \times 2 \times 1} = 6 \text{ permutasi}$$

Gunakan tabel random:

Permutasi: A A B B - angka random 1
 A B A B - angka random 2
 A B B A - angka random 3
 B B A A - angka random 4
 B A B A - angka random 5
 B A A B - angka random 6
 abaikan angka random 0 dan 7 - 9

Angka random	1	0	7	5	9	4	2	dst.
Pengobatan	A A B B	-	-	B A B A	-	B B A A	A B A B	dst.
No. urutan	1 2 3 4			5 6 7 8		9 10 11	13 14 15	dst
pasien						12	16	

3. Randomisasi terstratifikasi

Maka dilakukan stratifikasi prognostik:

- setiap stratum mempunyai prognosis yang homogen
- jumlah variabel yang distratifikasi: pada prakteknya biasanya dibatasi pada 1-2 faktor saja, sehingga tidak lebih dari $2 \times 2 = 4$ strata
- jumlah pasien per stratum, minimal 20 orang
- klinik biasa digunakan sebagai salah satu faktor untuk distratifikasi pada uji klinik multisenter

Kemudian dilakukan randomisasi:

- dilakukan dalam setiap stratum prognostik

- b. digunakan blok permutasi yang relatif kecil (misal ukuran blok 4 untuk 2 pengobatan)

Selanjutnya data analisis:

- a. perbandingan statistik antar pengobatan dilakukan dalam setiap stratum, sedangkan
- b. pasca-stratifikasi (analisis sub kelompok) dilakukan untuk perbandingan pengobatan dari faktor-faktor lain yang tidak dikontrol dengan stratifikasi.

Blinding

Untuk menghindari *bias* selanjutnya digunakan metode *blinding* (*masking*).

- 1. *Single-blind*: subjek tidak mengetahui masuk dalam kelompok pengobatan atau kelompok kontrol, dan tidak mengetahui nama obat yang diberikan sampai uji klinik selesai.
- 2. *Double-blind*: subjek dan peneliti tidak mengetahui subjek masuk dalam kelompok pengobatan atau kelompok kontrol sampai uji klinik selesai.

Jika *blinding* tidak memungkinkan, maka ada 2 (dua) syarat yang harus dipenuhi:

- a. Daftar random harus tetap blind (untuk menghilangkan bias randomisasi). Caranya adalah nomor random setiap subjek tidak diberikan dalam satu daftar tetapi diberikan masing-masing dalam amplop tersendiri. Amplop dibuka setiap kali ada subjek yang memenuhi syarat dengan nomor subjek telah tertera di atas setiap amplop (di dalam amplop tertulis nama obat yang akan diberikan).
- b. Penilaiannya harus *blind* (*blinded evaluation*), artinya dilakukan oleh penilai yang *blind*.

Random game

- 1. Tujuan: setelah permainan ini diharapkan,
 - a. Peserta mampu memahami desain penelitian berdasarkan randomisasi.

- b. Peserta mampu melakukan dan menjelaskan keterbatasan metode randomisasi sederhana dan randomisasi blok.
 - c. Peserta mampu melakukan pendistribusian hasil randomisasi dalam bentuk tabulasi.
2. Alat yang disiapkan:
 - a. Alat tulis
 - b. Flipchart
 - c. Tabel random
 - d. Kartu bertuliskan nomor urut pasien dan kombinasi kodenya (ada 30 kartu)

No. urut pasien	Kode kombinasi	No. urut pasien	Kode kombinasi	No. urut pasien	Kode kombinasi
1.	NBW-BR-Y-	11.	NBW-BO-Y-	21.	NBW-BO-Y-
2.	NBW-BR-Y-	12.	LBW-BR-Y-	22.	LBW-BO-Y+
3.	NBW-BO-Y+	13.	NBW-BO-Y+	23.	LBW-BR-Y-
4.	NBW-BR-Y-	14.	LBW-BR-Y+	24.	LBW-BO-Y+
5.	LBW-BR-Y+	15.	NBW-BR-Y+	25.	NBW-BR-Y-
6.	NBW-BO-Y-	16.	NBW-BR-Y-	26.	NBW-BR-Y+
7.	LBW-BO-Y+	17.	NBW-BR-Y-	27.	LBW-BO-Y-
8.	NBW-BR-Y+	18.	NBW-BR-Y-	28.	NBW-BO-Y+
9.	NBW-BR-Y+	19.	NBW-BO-Y+	29.	NBW-BR-Y-
10.	NBW-BR-Y+	20.	LBW-BR-Y-	30.	LBW-BR-Y+

3. Langkah-langkah permainan
 - a. Mintalah ke-30 peserta mengambil masing-masing satu kartu berdasarkan no. urut. Setiap nomor mempunyai kode kombinasi.
 - b. Mintalah salah seorang peserta mencatat di papan tulis, nama-nama peserta dan kode nomor urutnya, misalnya:

1. Rudi, 2. Evan, 3. Hani, 8. Imran, 15. Irma, 7. Made, dst.
- c. Jelaskan kepada peserta, mereka akan menerima salah satu pengobatan: Vaksin Dengue (kode A) atau Vaksin Hepatitis A (kode B).
- d. Lakukan proses randomisasi blok: ukuran blok 2 untuk 2 pengobatan A & B, ada 2 permutasi: AB dan BA.
 Angka random 0 - 4 = blok AB
 Angka random 5 - 9 = blok BA
 Dengan mata tertutup pilihlah salah satu angka pada tabel random. selanjutnya baca ke kanan, dan diperoleh angka-angka random berikut: 7, 6, 1, 3, 1, 6, 5, 8, 9, 2, 4, 5, 3, 7, 1.

Angka random	7	6	1	3	1	6	5	8
Pengobatan	B A	B A	A B	A B	A B	B A	B A	B A
No. urut subjek	1 2	3 4	5 6	7 8	9 10	11 12	13 14	15 16

Angka random	9	2	4	5	3	7	1
Pengobatan	B A	A B	A B	B A	A B	B A	A B
No. urut subjek	17 18	19 20	21 22	23 24	25 26	27 28	29 30

e. Susunlah pengobatan sesuai nomor urut subjek sbb.:

No. urut subyek	Pengobatan:
1.	Vaksin Hepatitis A (kode B)
2.	Vaksin Dengue (kode A)
3	Vaksin Hepatitis A (kode B)
4.	Vaksin Dengue (kode A)
5.	Vaksin Dengue (kode A)
6.	Vaksin Hepatitis A (kode B)
7.	Vaksin Dengue (kode A)
dan seterusnya.....	

- f. Peserta memperoleh pengobatan sesuai dengan nomor urutnya. Jadi subjek / peserta pertama diberi vaksin Hep A dan subjek kedua diberi vaksin Dengue, dst.
- g. Selanjutnya, setiap subjek diminta maju ke depan untuk mengisikan kode kombinasinya ke dalam tabel dengan cara *tally* (melidi).
- h. Hasil randomisasi: diperoleh pembagian *baseline characteristics* sbb:
 - *Birth weight: Normal (NBW) and Low (LBW)*: NBW 20 orang , LBW 10 orang.
 - *Breastfeeding: Breastfed (BR) atau Bottlefed (BO)*: BR 19 orang, BO 11 orang.
 - *Previous yellow fever: Vaccinated (Y+) atau non-vaccinated (Y-)*, masing-masing 15 orang.

<i>Baseline characteristics</i>	Kelompok pengobatan	
	Vaksin Dengue	Vaksin Hepatitis A
<i>Birth weight</i>		
<i>Normal</i>	9	11
<i>Low</i>	6	4
<i>Breastfeeding</i>		
<i>Breastfed</i>	8	11
<i>Bottlefed</i>	7	4
<i>Previous YF vaccine</i>		
<i>Yes</i>	7	8
<i>No</i>	8	7

Hasil tersebut menunjukkan: *baseline characteristics* subyek terdistribusi dalam kedua kelompok pengobatan secara seimbang (tidak perlu persis sama) - ini tujuan utama dari randomisasi.

4. Penanganan Obat Uji Klinik

4.1. Penanggung Jawab

Penanganan obat merupakan tanggung jawab Sponsor dan Peneliti.

a. Sponsor

Sponsor bertanggung jawab untuk:

- Produksi, pengemasan, labeling, sistem pengkodean
- Penyediaan informasi produk uji klinik / *Investigational Product* (IP) terkini sebagaimana tercantum dalam *Investigator's Brochure* (IB) / Brosur peneliti
- Pengiriman IP
- Memiliki prosedur dan menyimpan rekaman pengiriman, penerimaan, disposisi, pengembalian, pemusnahan, dan penyimpanan IP.

Sesuai dengan pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), sponsor bertanggung jawab untuk memasok produk uji klinik yang diteliti dan pembanding, yang dibuat sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) / *Good Manufacturing Practice* (GMP). Sponsor harus memastikan pengiriman produk uji klinik ke peneliti tepat waktu. Pengiriman produk uji klinik ke peneliti dilakukan bila sponsor telah memperoleh dokumen yang diperlukan (misalnya persetujuan dari Komisi Etik dan Badan POM).

Produk harus dikarakterisasi, diberi kode dengan tepat, dan pengemasan yang sesuai untuk memberikan perlindungan produk dari kerusakan dan pencemaran, prosedur pengamanan proses *blinding* (jika perlu) dan pelabelan yang tepat. Harus menunjukkan suhu penyimpanan, kondisi penyimpanan (misal perlindungan dari cahaya), waktu penyimpanan, prosedur dan rekonstitusi cairan serta alat pemberian produk, jika diperlukan.

Dalam uji klinik *blinded*, sistem pengkodean untuk produk uji klinik dan pembanding harus mencakup

mekanisme yang memungkinkan identifikasi produk yang cepat bila terjadi kasus darurat, namun tidak mengizinkan pembukaan *blinding* yang tidak terdeteksi.

Sponsor harus memastikan prosedur tertulis mencakup instruksi bahwa peneliti/ institusi harus mengikuti penanganan dan penyimpanan produk uji klinik untuk uji klinik dan dokumentasi. Prosedur harus membahas penerimaan yang aman dan memadai, penanganan, penyimpanan, pengiriman, pengambilan produk yang tidak terpakai dari peneliti/institusi dan pengembalian produk uji klinik ke sponsor (atau disposisi alternatif jika diizinkan oleh sponsor dan sesuai dengan peraturan yang berlaku).

Sampel yang cukup dari setiap betas dan catatan analisa serta karakteristik harus disimpan untuk referensi, jika perlu, laboratorium independen mampu memeriksa ulang obat uji klinik untuk kualitas atau untuk menegaskan spesifikasi. Sampel harus dipertahankan baik sampai analisa dari data uji klinik selesai, izin edar, atau seperti yang dipersyaratkan oleh peraturan yang berlaku, yang memiliki periode retensi lebih lama.

Sponsor harus memiliki catatan dokumentasi jumlah dan nomor betas produk uji klinik, pengiriman, penerimaan, disposisi, pengembalian dan/atau pengambilan (misalnya untuk penarikan kembali, adanya keluhan setelah uji klinik, keluhan produk kadaluarsa), disposisi obat uji klinik yang tidak terpakai.

Sponsor harus memastikan bahwa peneliti menjamin penanganan yang aman dan memadai, penyimpanan, penggunaan, pengembalian ke sponsor dan jika sesuai, kerusakan produk uji klinik.

Sponsor harus memberitahu semua pihak yang terlibat (misal monitor, peneliti, farmasi, manager gudang) mengenai ketentuan ini.

b. Peneliti

Peneliti bertanggung jawab terhadap akuntabilitas produk uji klinik/IP *Accountability*, catatan/rekaman penerimaan, ketersediaan, penggunaan, pengembalian produk uji klinik sesuai protokol. Tanggung jawab penanganan produk uji klinik termasuk pembanding di sentra uji klinik berada pada peneliti/institusi tempat penelitian.

Jika diperlukan, peneliti/institusi dapat menetapkan beberapa atau semua peneliti/institusi untuk produk uji klinik akuntabilitas pada sentra uji klinik ke farmasi yang sesuai atau individu lain yang sesuai di bawah supervisi dari peneliti/institusi.

Harus tersedia catatan pengiriman produk ke sentra uji klinik, tempat penyimpanan, kondisi penyimpanan, penggunaan oleh masing-masing subjek, dan kembali ke sponsor atau disposisi alternatif produk uji yang tidak terpakai harus dilakukan. Catatan-catatan ini harus mencakup tanggal, jumlah, bets/nomor seri, tanggal kadaluarsa, dan nomor kode unik yang diberikan untuk produk uji dan pembanding. Peneliti harus mendokumentasikan bahwa subjek diberikan dosis yang ditentukan oleh protokol.

Peneliti harus memastikan bahwa produk uji klinik digunakan hanya sesuai dengan protokol yang disetujui. Peneliti harus mengikuti prosedur randomisasi, jika ada, dan harus memastikan bahwa kode tersebut dibuka hanya untuk kondisi yang ditetapkan pada protokol.

Produk uji klinik harus disimpan sebagaimana ditentukan oleh sponsor dan sesuai dengan peraturan yang berlaku serta protokol yang disetujui. Peneliti,

atau orang yang ditunjuk oleh peneliti/institusi, harus menjelaskan penggunaan yang benar dari produk uji klinik untuk setiap rute pemberian produk uji klinik dan harus memeriksa, interval yang tepat untuk uji klinik, bahwa setiap uji klinik mengikuti petunjuk dengan benar.

4.2. Produk Uji Klinik : Kualitas, Penanganan dan Jumlah

Kualitas produk uji klinik harus dijamin sesuai dengan CPOB, dimana penanganan dan penyimpanan produk harus sesuai dengan spesifikasi pembuatan dan protokol studi. CUKB mengharuskan sponsor mengendalikan akses produk uji klinik dan juga mendokumentasikan jumlah yang diproduksi, kepada siapa produk dikirim, dan disposisi (pengembalian atau kerusakan) dari persediaan yang tidak terpakai. CUKB juga mempersyaratkan peneliti untuk mengawasi penerimaan, administrasi, dan disposisi produk uji klinik, karena produk yang diteliti hanya boleh digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.

Produk uji klinik harus diberi label sebagaimana berikut:

- Nama
- Bentuk sediaan
- *Expiration Date* / kedaluwarsa
- Nomor bets
- Penyimpanan
- Sponsor
- Nomor protokol /Kode
- Rute pemberian
- Kelompok pemberian
- Pernyataan : “Hanya untuk uji klinik”

Produk yang diteliti harus disimpan seperti yang ditetapkan oleh sponsor. Sponsor pun harus mengambil langkah untuk menjamin bahwa produk yang diteliti tetap stabil selama jangka waktu penggunaan. Oleh sebab itu, pemantauan suhu penyimpanan produk uji klinik harus

dilakukan setiap hari. Contoh alat pemantau suhu yang dilengkapi dengan rekaman suhu penyimpanan:

- *Fridge Tag*
- *Q-tag 2 plus*
- *Fridge Data Logger*
- *Temperature Recorder*

5. Penanganan Kejadian Tidak Diinginkan

Meskipun pelaksanaan uji klinik memberikan manfaat untuk subjek uji klinik misalnya :

- Mendapatkan akses pengobatan baru yang belum tersedia untuk umum
- Memperoleh perawatan medis dari ahli di fasilitas perawatan kesehatan terkemuka
- Berperan aktif dalam perawatan kesehatan sendiri
- Membantu orang lain dengan memberikan kontribusi untuk penelitian medis

Namun uji klinik dapat memberikan risiko untuk subjek seperti:

- Efek samping dari pengobatan mungkin tidak menyenangkan, serius atau bahkan mengancam jiwa
- Kemungkinan pengobatan tidak efektif pada beberapa individu

Keselamatan subjek manusia dalam uji klinik sangat penting dan hal ini tercakup dalam pedoman mengenai pertimbangan keselamatan dan etika uji klinik yang melibatkan subjek manusia, di antaranya :

- *World Medical Association (WMA) : Declaration of Helsinki*
- *WHO Guidelines for Good Clinical Practice 1995*
- *CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects 2002*
- *ICH Guidelines for Good Clinical Practice*

Untuk melindungi hak dan keamanan subjek uji klinik, setiap uji klinik harus disetujui dan dimonitoring oleh Komisi Etik (KE)

untuk memastikan risiko serendah mungkin dan manfaat potensial yang layak. Komisi Etik dan Badan POM dapat menghentikan uji klinik jika membahayakan subjek, atau jika ada bukti bahwa risiko lebih besar daripada manfaatnya. Peneliti harus mencatat kejadian tidak diinginkan dan efek samping di dalam formulir lembar kasus (FLK)/ *Case Report Form* (CRF) dan melaporkan kejadian tidak diinginkan dan efek samping yang serius kepada sponsor, Komisi Etik dan Badan POM dalam waktu berdasarkan ketentuan yang berlaku.

5.1. Definisi

a. ***Adverse Event* (AE) / Kejadian tidak diinginkan (KTD)**

Kejadian medik apapun yang tidak diinginkan yang terjadi pada subjek uji klinik yang mendapat suatu produk farmasetik tanpa perlu adanya hubungan sebab akibat dengan pengobatan ini. Pada AE ini terjadi perubahan negatif dari *baseline* terlepas dari hubungan sebab akibatnya. Contohnya, demam setelah divaksinasi.

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

Respon yang merugikan dan tidak diinginkan terhadap suatu produk dengan dosis berapapun.

Hubungan sebab akibat antara respon merugikan / tidak diinginkan dengan produk yang diberikan tidak dapat dikesampingkan. Tetapi hubungan sebab akibat ini harus dikaji dan dijustifikasi. Contohnya, demam setelah pemberian vaksinasi DPT jika diberikan pada anak di daerah endemis malaria, tidak dapat langsung ditetapkan sebagai efek samping. Mungkin saja, anak tersebut sedang mengalami masa inkubasi malaria pada saat divaksinasi dan kemudian mengalami demam sebagai manifestasi dari malaria.

c. ***Serious Adverse Event* (SAE) atau *Serious Adverse Drug Reaction* (Serious ADR)/ Kejadian Tidak**

Diinginkan Serius (KTDS) atau Efek Samping Obat serius (ESO serius)

Setiap kejadian medik tidak diinginkan tanpa memandang besarnya dosis yang dikategorikan sebagai:

- Mengakibatkan kematian
- Mengancam jiwa
- Memerlukan perawatan di rumah sakit atau perpanjangan perawatan di rumah sakit
- Mengakibatkan cacat / ketidakmampuan yang menetap atau bermakna
- Menyebabkan cacat bawaan / cacat lahir

Istilah “serius” dan “berat” tidak sama :

Istilah “berat” sering digunakan untuk menggambarkan intensitas (keparahan) dari kejadian tertentu. Kejadian mungkin secara medis memiliki signifikansi yang relatif kecil (seperti sakit kepala berat).

- Ringan : minimal atau tidak ada pembatasan aktivitas sehari-hari. Tidak dibutuhkan intervensi medis.
- Sedang : ada pembatasan aktivitas tetapi masih dapat bekerja paruh waktu atau penuh dengan asistensi. Mungkin membutuhkan minimal atau tidak membutuhkan intervensi medis.
- Berat : ada pembatasan aktivitas dan membutuhkan intervensi medis.

Istilah “serius” didasarkan pada kriteria hasil/kejadian sebagaimana disebutkan di atas. Keseriusan (bukan keparahan) berfungsi sebagai panduan untuk menentukan kewajiban pelaporan peraturan.

Contohnya:

- Infark miokard dikategorikan sebagai serius walaupun tingkat keparahannya dapat ringan, sedang, atau berat.
- Syok anafilaksis merupakan reaksi alergi yang serius

Seluruh informasi keamanan harus direkam / dicatat / didokumentasikan dengan baik. Sistematika seluruh pelaporan KTD (tidak hanya yang serius), harus dijelaskan dalam protokol. Peneliti harus mendapat pelatihan yang memadai untuk pelaporan KTD yang dipercepat maupun tidak. Setelah uji klinik selesai atau dihentikan, semua dokumen KTD harus dievaluasi dan didiskusikan dalam laporan akhir. Protokol harus mencantumkan proses pelaporan dan pengkajian KTD:

- siapa yang membuat laporan (misal peneliti)
- bagaimana laporan dikumpulkan (misal menggunakan kuesioner atau kartu buku harian)
- durasi *follow-up*, dan
- Interval pelaporan (misal harian, mingguan)
- Semua kejadian tidak diinginkan yang dilaporkan harus diuraikan dengan rinci meliputi hal berikut:
 - Nomor / kode identitas subjek
 - Kode studi / protokol uji klinik
 - Kejadian tidak diinginkan termasuk penjelasan kejadian tersebut
 - Berapa lama kejadian tidak diinginkan terjadi
 - Karakteristik subjek, termasuk penyakit, pemberian obat lain bersamaan
 - Tindakan yang diambil misalnya terapi diberikan
 - Luaran / *outcomes* kriteria serius dan hubungan sebab akibat

Laporan harus termasuk evaluasi reaksi efek samping injeksi (sakit, indurasi, eritema) dan kejadian sistemik (demam, mual, malaise, sakit kepala, anafilaksis) pada baseline, pada waktu pemberian produk dan pemberian produk berikutnya. Perbedaan profil keamanan yang berkaitan dengan tempat suntikan atau rute pemberian harus dicatat.

Hubungan sebab akibat terhadap produk harus diinvestigasi kasus per kasus, dan sifat kimia / biologi dari produk dapat dipertimbangkan menjadi hubungan sebab akibat, meskipun hubungan sebab akibat seringkali sulit jika dihubungkan dengan latar belakang populasi (misal sindrom kematian bayi mendadak). Oleh sebab itu, penting sekali melakukan *monitoring* secara aktif terhadap kejadian tidak diinginkan serius yang dilaporkan setelah pemberian produk, untuk mengevaluasi hubungan sebab akibat.

Sebelum persetujuan, baik pemohon dan Badan POM harus mempertimbangkan apakah laporan KTD sudah cukup untuk menunda (mungkin hanya sementara) suatu pengembangan produk. Mungkin saja diperlukan uji klinik keamanan tambahan untuk mengkonfirmasi hubungan antara produk uji klinik dengan kejadian yang tidak diinginkan.

Lamanya pemantauan subjek uji klinik setelah terjadinya kejadian tidak diinginkan tergantung karakteristik dari kejadian tersebut. Sehingga diperlukan format pelaporan standard yang dapat digunakan untuk merekam informasi suatu KTD. Oleh karena itu, untuk mendapatkan wawasan yang lebih tepat dalam keseimbangan risiko manfaat produk, program surveilans harus dilaksanakan. Selain itu, studi pasca pemasaran tertentu sering dilakukan.

d. ***Unexpected Adverse Event / Kejadian tidak diinginkan yang tidak diduga***

Didefinisikan sebagai kejadian tidak diinginkan namun sifat atau keparahan yang terjadi tidak sesuai dengan informasi produk yang tersedia, misalnya dalam brosur peneliti/ *investigator's brochure* untuk suatu produk penelitian yang belum disetujui.

Informasi berikut menunjukkan bahwa kejadian tidak diinginkan merupakan kejadian yang diduga / *expected*:

- Tercantum dalam brosur peneliti/ *Investigator's Brochure* untuk produk yang belum disetujui.
- Kejadian sudah terdokumentasi yang sebelumnya tercatat sebagai kejadian tidak diinginkan tidak terduga (sehingga dalam kasus ini sudah menjadi kejadian terduga). Namun, jika lebih parah dari yang tercatat maka tetap sebagai “tidak diduga / *unexpected*”.

5.2. **Pelaporan dipercepat untuk kejadian tidak diinginkan serius**

Tujuan dari laporan dipercepat adalah agar regulator, peneliti, dan yang berkepentingan, menyadari terjadinya kejadian/reaksi yang serius. Laporan dipercepat dilakukan untuk kasus-kasus dengan kategori “serius” (lihat kriteria serius di atas).

Peneliti harus melaporkan semua kejadian tidak diinginkan serius kepada sponsor secepatnya / segera. Sponsor dan/ atau peneliti harus melaporkan secepatnya jenis dari kejadian tidak diinginkan yang serius ke Komisi Etik dan Badan POM. Tipe kejadian yang dilaporkan harus disesuaikan dengan negara dimana uji klinik dilakukan. Di Indonesia, dipersyaratkan pelaporan dipercepat sebagai berikut:

- a. Peneliti melaporkan seluruh Kejadian Tidak Diinginkan Serious (KTDS) dalam uji klinik di Indonesia kepada sponsor paling lambat 24 jam dan ke Komisi Etik paling lambat 3 hari kalender, sejak pertama kali peneliti mengetahui. Jika KTDS masih berlanjut, maka pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai rangkaian kejadian berakhir.
- b. Sponsor melaporkan Efek Samping Produk Uji yang Serious ke Badan POM paling lambat 7 hari kalender untuk yang mengancam jiwa dan/atau kematian yang disusul dengan laporan selengkap mungkin dalam waktu 8 hari kalender, dan 15 hari kalender untuk Efek Samping Serious lainnya, terhitung sejak pertama kali diketahui.

Fatal atau mengancam jiwa merupakan kejadian tidak diinginkan yang terduga maupun tidak terduga yang terjadi untuk dilaporkan segera (misal melalui telepon, faksimile atau tertulis) setelah diketahui pertama oleh sponsor untuk kasus yang memenuhi syarat, diikuti laporan lengkap. Laporan ini harus mencakup penilaian tentang pentingnya dan implikasi temuan, termasuk pengalaman sebelumnya yang relevan dengan produk obat yang sama atau mirip.

Kejadian tidak diinginkan serius terduga maupun tak terduga yang non fatal atau mengancam jiwa harus dilaporkan segera mungkin setelah diketahui pertama kali oleh sponsor.

Di negara lain, mungkin dipersyaratkan pelaporan dipercepat untuk semua **Efek Samping Produk Uji yang serius dan tidak terduga (*Unexpected Serious Adverse Drug Reaction*)**. Dalam hal, peneliti melakukan uji klinik multinasional dan terjadi kejadian serius pada sentra uji klinik di luar negeri, maka Indonesia mempersyaratkan agar sponsor melaporkan Efek Samping Produk Uji yang Serious dan Tidak Diduga (*Unexpected Serious Adverse Drug Reaction*) dari uji klinik di negara lain tersebut ke Komisi

Etik dan Badan POM. ICH menentukan jangka waktu pelaporan kasus fatal atau mengancam jiwa selambat-lambatnya 7 hari setelah diketahui pertama kali dan laporan lengkap dalam 8 hari kalender tambahan, serta mempersyaratkan jangka waktu pelaporan untuk non fatal atau mengancam jiwa selambat-lambatnya 15 hari kalender.

5.3. Kriteria pelaporan minimum

Informasi yang diperoleh oleh sponsor atau produsen pada laporan yang harus diserahkan secara cepat pada Badan POM berisikan :

- Identifikasi subjek
- Produk yang diduga
- Sumber pelaporan yang dapat diidentifikasi
- Suatu kejadian atau hasil yang dapat diidentifikasi yang serius diduga maupun tak diduga, dan
- Adanya dugaan hubungan kausal

Informasi selanjutnya harus juga dilaporkan.

5.4. Format pelaporan

Format yang digunakan dalam pelaporan tidak menjadi masalah, dapat dalam bentuk matriks atau narasi presentasi, selama tersedia elemen informasi/data esensial yang harus disertakan pada setiap laporan dipercepat. Jika tidak semua elemen data berikut tersedia pada saat pelaporan awal, maka harus dilakukan upaya untuk mendapatkannya.

- a. Informasi subjek : inisial, identitas lain yang relevan (misal nomor subjek), jenis kelamin, umur dan/atau tanggal lahir, berat badan, tinggi badan
- b. Produk yang diduga: nama merek seperti yang dilaporkan, *International Non-Proprietary Nama* (INN), nomor bets, indikasi yang diduga, bentuk sediaan dan kekuatan, dosis dan regimen (menentukan unit, misal

- mg, ml, mg/kg), rute pemberian, tanggal dan hari pemberian, atau durasi pemberian produk.
- c. Pengobatan lain : produk yang digunakan bersamaan (termasuk non resep) dan terapi produk non obat. Informasi ini akan memberikan informasi yang sama seperti untuk produk yang diduga.
 - d. Rincian kejadian tidak diinginkan yang diduga: deskripsi lengkap kejadian keparahan, serta kriteria mengapa dikategorikan serius harus disebutkan. Selain itu, harus dijelaskan tanda dan gejala, bila memungkinkan, penegakan diagnosa yang dilakukan untuk kejadian tersebut.
Sebagaimana dinyatakan di atas, kejadian tidak diinginkan harus didokumentasikan dengan baik. Laporan harus mencakup evaluasi reaksi efek samping pada awal, saat waktu pemberian produk uji klinik dan pemberian berikutnya.
Tanggal mulai (waktu) dari timbulnya reaksi, tanggal berhenti (waktu) atau durasi reaksi, dimana mengalaminya (misalnya rumah sakit, rawat klinik, rumah, rumah jompo).
 - e. Luaran/ *Outcome* kejadian tidak diinginkan serius : merupakan informasi apakah terjadi kesembuhan atau masih mengalami gejala, juga berisikan informasi tes dan/atau pengobatan yang mungkin telah diberikan dan hasilnya. Untuk hasil yang fatal, harus ada penjelasan penyebab kematian dan kemungkinan hubungan sebab akibat. Temuan otopsi atau post mortem lainnya (termasuk laporan koroner) juga harus disebutkan, bila tersedia. Informasi lain yang dapat dilaporkan adalah hal-hal yang relevan seperti riwayat kesehatan termasuk alergi, penyalahgunaan obat atau alkohol, riwayat keluarga, atau temuan dari investigasi khusus.

- f. Informasi yang membuat laporan (kejadian tidak diinginkan diduga) : nama, alamat, nomor telepon, profesi (khusus)
- g. Hubungan sebab akibat

5.5. Hubungan sebab akibat

Peneliti / *investigator* harus menentukan hubungan sebab akibat. Penilaian hubungan sebab akibat diperlukan untuk menyelidiki kasus dan penetapan sebagai efek samping obat. Untuk tujuan pelaporan, laporan efek samping terkait dengan obat yang dipasarkan (laporan spontan) umumnya menyiratkan hubungan sebab akibat.

Terminologi yang digunakan untuk mendeskripsikan tingkat hubungan sebab akibat antara produk obat dan kejadian, termasuk :

- a. *Very likely/ certain/ definitely : clearly related and most likely explained by the product.*

Contohnya :

- Kejadian narcolepsy setelah pemberian vaksin influenza pandemik.
- Timbulnya penyakit pada pemberian vaksin hidup yang dilemahkan (*live attenuated vaccine*)
- Disfungsi ginjal setelah pemberian Amphotericin B
- Demam setelah pemberian vaksin DPT tipe *whole cell pertussis*.
- Anafilaksis setelah pemberian vaksin

- b. *Probably/ probable : more likely explained by the product.*

Contohnya:

Paralisis setelah pemberian vaksin polio dalam 30 hari, atau dalam 6 bulan untuk penderita defisiensi sistem imun (*immunodeficiency*).

- c. *Possibly/ possible : equally likely explained by another cause but the possibility of the product relationship cannot be ruled out.*

Contohnya: Hipoglikemia pada diabetes

- d. *Unlikely : more likely explained by another cause.*
- e. *Not related/ unrelated : clearly explained by another cause.*

Contohnya :

- Kematian pada uji klinik penyakit kanker
- Kejadian kardiovaskular pada uji klinik yang melibatkan orang tua
- Retensi urin pada subjek yang mengalami pembesaran prostat bukan kanker (*benign prostatic hyperplasia/ BPH*).

- f. *Unclassifiable : insufficient information to permit assessment and identification of the cause.*

Contohnya: Autis setelah pemberian vaksin dengan adanya zat tambahan thiomersal.

Hubungan sebab akibat ditentukan atau dievaluasi berdasarkan faktor berikut:

- a. Hasil laboratorium
- b. Konsistensi timbulnya penyakit dan berulang terjadi di tempat berbeda dan dengan peneliti berbeda.
- c. Frekuensi timbulnya kejadian
 - *Very common* ($>1/10$)
 - *Common* ($>1/100$)
 - *Uncommon* ($>1/1000$)
 - *Rare* ($>1/10\ 000$)
- d. Lama munculnya kejadian setelah pemberian produk. Misalnya anafilaksis setelah pemberian vaksin dapat menjadi berhubungan, namun dapat kurang berhubungan jika muncul setelah beberapa minggu.
- e. Sifat biologi dari produk. Contohnya, sifat biologi *whole cell pertusis* pada vaksin DPT dapat menyebabkan demam.

6. Studi Kasus

Peserta diberikan skenario kasus lalu menentukan apakah kejadian ini dikategorikan serius sehingga dibutuhkan laporan dipercepat.

- Kasus 1:

Seorang anak usia 6 bulan yang menerima vaksin DPT mengandung *whole-cell pertussis*, menangis selama lebih dari 3 jam pada waktu malam hari. Anak tersebut dibawa ke rumah sakit dan dirawat, karena keluarganya tidak dapat mengatasi anak tersebut di rumah. Anak tersebut melanjutkan uji klinik.

- Kasus 2:
Seorang subjek uji klinik memberikan informasi kepada site uji klinik bahwa dia mengalami serangan panik/ *panic attack* karena anak laki-laknya minum obat tanpa pengawasan orang dewasa. Anaknya mengalami kemerahan-merahan.
- Kasus 3:
Seorang subjek uji klinik baru menandatangani *informed consent* dan dijadwalkan untuk pengambilan darah dan pemberian vaksin keesokan harinya. Waktu pulang kerumah, dia ditabrak motor dan dirawat di rumah sakit.
- Kasus 4:
Seorang subjek uji klinik mengalami cegukan selama setengah jam, yang terjadi beberapa jam setelah menerima vaksin uji klinik. Cegukan tersebut tidak tercantum di brosur peneliti/ *investigator's brochure*.
- Kasus 5:
Seorang subjek uji klinik mengalami demam dan kemerahan 10 hari setelah menerima vaksin campak.
- Kasus 6:
Seorang subjek uji klinik jatuh dari sepeda saat pergi ke sekolah. Tangannya patah dan harus dioperasi.

MODUL 8

DOKUMEN UJI KLINIK

Waktu Penyampaian : 60 menit

Tujuan :

Pada akhir sesi diharapkan peserta mampu:

- mengetahui dokumen yang diperlukan dalam uji klinik sebelumnya, saat dan setelah uji klinik
- mengetahui dokumen yang harus disimpan pada peneliti/institusi atau sponsor atau keduanya

1. Pengantar

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. Menyimpan 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.

Terdapat dokumen esensial yang harus tersedia dalam setiap tahap pelaksanaan uji klinik, yaitu sebelum, saat dan setelah uji klinik. Penjelasan diberikan mengenai maksud/tujuan

dari setiap dokumen dan apakah dokumen tersebut harus disimpan pada peneliti/institusi atau sponsor atau keduanya.

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.

2. Dokumen Uji Klinik

Seluruh informasi uji klinik harus direkam/dicatat/didokumentasikan, dikelola, dan disimpan dengan baik sehingga dapat digunakan saat membuat laporan, interpretasi data dan verifikasi hasil. Dokumen berisi data yang memenuhi unsur kualitas dan integritas uji klinik. Dokumen dapat diperbaharui, bila diperlukan. Jika dilakukan perubahan / amandemen dokumen, maka harus ada persetujuan dari Komisi Etik dan Badan POM. Untuk menjaga kerahasiaan data dan identitas subjek, maka dokumen harus terkelola dengan baik.

Dokumen uji klinik harus disiapkan sebelum pelaksanaan uji klinik dimana peneliti / investigator dan sponsor harus mengetahui jenis dan fungsi masing-masing dokumen. Dokumen yang harus tersedia dalam uji klinik dan dapat digunakan untuk menilai pelaksanaan suatu uji klinik dan mutu data yang dihasilkan disebut dokumen esensial. Dokumen esensial yang harus tersedia sebelum, selama dan setelah uji klinik, dapat dilihat dalam bagian akhir modul ini. Di dalam dokumen esensial ini, terdapat dokumen sumber yang merupakan dokumen, data dan rekaman asli yang menjadi sumber informasi dari data yang dihasilkan,

contohnya rekam medis, hasil laboratorium, buku harian subjek, transkrip dari sinar X, dan sebagainya.

Catatan yang dihasilkan harus tertulis dan disimpan / *filing* dalam tempat dengan akses terbatas hanya pada tim penelitian yang telah didelegasikan. Tidak semua dokumen esensial yang tercantum di bagian akhir modul ini disimpan di site penelitian, ada dokumen yang harus tersedia di sponsor.

Pada saat monitoring, audit ataupun inspeksi, petugas akan melakukan verifikasi data yang dihasilkan dengan dokumen sumber. Sehingga penting sekali untuk memahami :

- Mana yang disimpan di site peneliti atau di site sponsor atau dapat pula di kedua tempat tersebut.
- Mana yang harus ada sebelum, selama, sesudah uji klinik.

3. Tanya Jawab

Apa yang dimaksud dengan “informasi uji klinik” dan “dokumen esensial” ?

Informasi uji klinik menunjukkan data, materi dan dokumen uji klinik, termasuk semua rekaman dalam bentuk apapun (tidak terbatas pada rekaman tertulis, elektronik, magnetic dan optic, dan hasil scan, foto 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.

Dokumen esensial adalah dokumen yang secara tersendiri maupun keseluruhan dapat digunakan untuk menilai pelaksanaan suatu uji klinik dan mutu data yang dihasilkan.

Contohnya:

- Data sumber (CUKB 1.51)
- Dokumen sumber (CUKB 1.52)
- Case Report Form / Formulir Lembar Kasus (CUKB 1.11)
- Korespondensi / komunikasi dengan yang melakukan monitoring / pengawasan uji klinik.

- Dokumen uji klinik lain, contohnya, protokol, amandemen protokol, *investigator's brochure*, CV, *informed consent form* / formulir persetujuan setelah penjelasan (blanko dan yang sudah ditandatangani), catatan subjek (skrining, enroled), catatan obat (pengiriman, penerimaan pemusnahan), iklan.

Apa yang dimaksud dengan “merekam” ?

“Merekam” merupakan tindakan mencatat informasi / data sebagai bukti bahwa ada yang telah terjadi / telah diamati. Seluruh pelaku uji klinik bertanggung jawab dalam rekaman.

Apa yang dimaksud dengan “kualitas data”? Apa yang dimaksud dengan “integritas data”? Bagaimana kedua istilah tersebut dihubungkan, dan bagaimana keduanya dapat dicapai dalam CUKB ?

Kualitas dan integritas data merupakan hal yang sangat penting dari suatu data yang dipercaya.

Kualitas data mengacu pada karakteristik data berikut:

- Akurat
- Mudah terbaca
- Lengkap dan direkam pada saat aktivitas dilakukan
- Asli
- Langsung berasal dari orang yang mengumpulkan data / melakukan pengamatan

Harus ada perhatian penuh dalam upaya pencapaian kualitas data sebagaimana karakteristik kualitas data seperti tersebut diatas, yang selanjutnya akan dikelola (seperti diartikan / ditranskripsi, dianalisis, diinterpretasi dan dilaporkan).

Integritas data mengacu pada kerangka data secara utuh, dimana data tersebut dapat dipercaya, konsisten dan dapat diverifikasi.

Kualitas dan integritas data diperoleh dari pengumpulan data yang berasal dari pengamatan-pengamatan selama pelaksanaan prosedur uji klinik sesuai protokol.

Apa yang dimaksud dengan “handling/pengendalian” ? Bagaimana “kualitas dan integritas” data dapat dihasilkan jika data dan dokumen “dikendalikan” ?

Pengendalian merujuk kepada bagaimana data dijaga, dianalisis, diinterpretasi dan dibagikan, dikirim / ditransmisi, atau dilaporkan ke pihak lain. Sebagai contoh, data sumber ditranskripsi oleh peneliti ke dalam *Case Report Form* (CRF) / Formulir Lembar Kasus (FLK), kemudian dikirim ke sponsor untuk pengendalian data selanjutnya.

Pengendalian data untuk menghasilkan kualitas dan integritas data, dapat dibantu dengan menetapkan Prosedur baku / Standard Operating Procedure (SOP) yang mengidentifikasi berbagai tahap pengendalian data di peneliti dan di sponsor, serta untuk menghubungkan peran dan tanggung jawab antara peneliti dan sponsor.

Monitoring uji klinik juga membantu menjamin kualitas dan integritas data yang dihasilkan, dengan cara memverifikasi apakah data dalam FLK yang dikirim / ditransmisi ke sponsor merefleksikan secara akurat informasi subjek yang direkam dalam rekam medis atau riwayat penyakit.

Setiap perubahan atau perbaikan dalam CRF/FLK (tertulis / elektronik) harus diberi tanggal, dicantumkan inisial dan diberi penjelasan (jika perlu) dan tidak boleh mengaburkan data awal yang dimasukkan (pentingnya rekam jejak / *audit trail*). Sponsor harus memiliki prosedur tertulis mengenai perubahan atau perbaikan dalam CRF/FLK.

Siapa yang harus menyimpan informasi dalam uji klinik dan berapa lama? Apa yang dimaksud dengan “tempat penyimpanan”?

Peneliti dan sponsor uji klinik harus menyimpan rekaman selama waktu yang ditetapkan oleh regulasi dan hukum, dan jika tidak ada aturan yang berlaku, maka mengikuti standar CUKB.

Secara umum berdasarkan CUKB, dokumen esensial harus disimpan sekurangnya 2 tahun setelah persetujuan izin edar terakhir pengajuan registrasi, dan sampai tidak ada penundaan atau pertimbangan pengajuan registrasi, atau sekurangnya 2 tahun setelah uji klinik selesai.

Tempat penyimpanan adalah tempat yang memadai untuk menyimpan rekaman untuk penggunaan mendatang, misalnya, untuk menjamin bahwa adanya akses langsung terhadap semua rekaman yang diminta oleh sponsor, Komisi Etik, monitor dan Badan POM. "Peneliti / institusi harus mengambil langkah-langkah untuk mencegah kerusakan dini atau tanpa disengaja dari dokumen ini" (CUKB 4.9).

Mengapa harus menjaga informasi uji klinik ?

Informasi uji klinik harus dijaga untuk evaluasi pelaksanaan uji klinik dan verifikasi hasil uji klinik.

Bagaimana peneliti mengetahui rekaman dan metode mana yang harus dijaga/ dipertahankan ?

Protokol uji klinik umumnya menyebutkan informasi mana yang harus diambil dan metode mana yang harus digunakan. Rekaman juga umumnya ditentukan secara nasional atau diatur oleh hukum dan regulasi lokal.

Apa yang dimaksud dengan "pelaporan" ? Bagaimana dokumen esensial dan data digabungkan untuk melaporkan hasil dari uji klinik ?

Pelaporan adalah aktivitas menyediakan informasi atau data ke pihak lain. Hukum nasional dan regulasi dapat mempersyaratkan beberapa informasi dilaporkan dalam batas waktu spesifik, contohnya, pelaporan kejadian tidak diinginkan serius.

Contoh tanggung jawab pelaporan informasi uji klinik dan hasil :

- Sponsor melaporkan kejadian tidak diinginkan atau efek samping ke regulator, dan menyiapkan ringkasan uji

klirik dalam pengajuan uji klinik selanjutnya atau untuk pemasaran obat uji klinik.

- Monitor menyiapkan dan mengajukan laporan tertulis monitoring dan komunikasi yang relevan ke sponsor.
- Peneliti mengajukan, contohnya, CRF/FLK ke sponsor; laporan perkembangan uji klinik atau ringkasan status uji klinik ke institusi peneliti, komisi etik, sponsor; pelaporan keamanan (pelaporan kejadian tidak diinginkan, anomali laboratorium) ke sponsor dan komisi etik; laporan selesai uji klinik ke sponsor, komisi etik dan badan pom.
- Komisi etik mengirimkan notifikasi ke peneliti dan institusinya, kadang ke Badan POM terkait keputusan atau opini terkait uji klinik (contohnya keputusan untuk penangguhan atau penghentian uji klinik), alasan untuk keputusan tersebut, dan prosedur untuk pengajuan keberatan atas keputusan / appeal.

Apa yang dimaksud dengan "interpretasi" informasi uji klinik dan bagaimana interpretasi menurut CUKB?

"Interpretasi" informasi uji klinik mengacu pada analisis terhadap data dan pengamatan lain dan informasi yang dikumpulkan selama uji klinik. Umumnya protokol menjelaskan perencanaan keseluruhan terhadap interpretasi data uji klinik. Sponsor yang bekerja sama dengan peneliti umumnya melakukan analisis dan interpretasi data dan menyiapkan ringkasan sebagai bagian dari pengajuan registrasi obat. Regulator dapat mengambil keputusan keamanan dan/atau efektivitas obat pada saat pengkajian registrasi obat dari ringkasan dan analisis tersebut.

Sponsor:

- harus menggunakan orang-orang dengan kualifikasi yang sesuai (contohnya ahli biostatistik, ahli farmakologi klinik, dan dokter) untuk mengawasi pelaksanaan uji klinik secara keseluruhan, menangani data, melakukan

verifikasi data, analisis statistik dan mempersiapkan laporan uji klinik (CUKB 5.4, 5.5).

- harus mencantumkan dalam protokol uraian mengenai metode statistik yang akan digunakan, termasuk waktu analisis interim yang direncanakan, batas kemaknaan yang akan digunakan, prosedur untuk menjelaskan data yang hilang, yang tidak dipakai dan yang palsu, prosedur untuk melaporkan penyimpangan dari rencana statistik, pemilihan / seleksi subjek yang akan dimasukkan dalam analisis (CUKB 6.9).

Bagaimana hasil uji klinik harus dipublikasi ?

Penulis harus mempunyai kewajiban etik untuk menyajikan hasil secara akurat, dan mempublikasi hasil positif maupun negatif. Laporan yang tidak mengikuti deklarasi Helsinki tidak dapat diterima untuk dipublikasi.

Protokol uji klinik dapat mencantumkan:

- hasil uji klinik yang negatif seperti efek samping dipublikasikan atau dilaporkan ke Badan POM.
- kondisi yang dipertimbangkan tidak layak dipublikasi, seperti hasil studi epidemiologi, sosiologi atau genetik yang dapat menimbulkan risiko terhadap kepentingan atau komunitas atau populasi atau kelompok suku tertentu.

Siapa yang mempunyai akses terhadap rekaman uji klinik?

Sponsor, monitor, Komisi Etik, dan Badan POM umumnya mempersyaratkan akses langsung ke seluruh informasi terkait pengawasan uji klinik. Akses langsung diartikan sebagai izin untuk memeriksa, menganalisis, memastikan / verifikasi, dan mereproduksi rekaman dan laporan yang penting untuk evaluasi uji klinik (CUKB 1.21).

Dokumen uji klinik harus tersedia untuk diaudit oleh auditor dari sponsor dan diinspeksi oleh Badan POM (CUKB 8).

Di dalam Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) / *Informed Consent Form* (ICF) harus mencantumkan bahwa monitor, auditor, Komisi Etik, dan Badan POM diberikan akses langsung pada rekam medis untuk verifikasi prosedur dan / atau data uji klinik, tanpa melanggar kerahasiaan subjek, sebatas yang diizinkan oleh hukum dan peraturan yang berlaku, dan dengan menandatangani PSP maka subjek atau wali/wakil sah subjek memberi hak untuk akses tersebut (CUKB 4.8). Sponsor, monitor, peneliti dan regulator harus mengendalikan informasi uji klinik sehingga tetap melindungi privasi dan kerahasiaan data subjek uji klinik, serta mematuhi peraturan / ketentuan yang berlaku.

4. Latihan (30 menit)

4.1. Dokumen sumber dan esensial

- Pengenalan jenis dokumen sumber dan dokumen esensial serta dilakukannya diskusi interaktif. Menggunakan tabel dokumen esensial untuk pelaksanaan suatu uji klinik di akhir modul.
- Peserta dibagikan potongan kertas yang mencantumkan berbagai jenis dokumen, kemudian diminta menentukan mana dokumen sumber dan mana dokumen esensial.

4.2. Ketersediaan dokumen: sebelum, selama dan setelah uji klinik

- Pengenalan jenis dokumen yang harus tersedia sebelum, selama atau setelah pelaksanaan uji klinik (*Before, During, After*), menggunakan tabel dokumen esensial untuk pelaksanaan suatu uji klinik di akhir modul.
- Peserta dibagikan potongan kertas yang mencantumkan berbagai jenis dokumen, kemudian diminta menentukan mana dokumen esensial yang harus tersedia sebelum, selama dan setelah uji klinik.

4.3. Jenis dokumen uji klinik

- Pengenalan beberapa format dokumen uji klinik, disertai penjelasan dari fungsi masing-masing dokumen tersebut disertai diskusi interaktif
- Peserta dibagikan contoh dokumen uji klinik kemudian diberi penjelasan cara mengisi dan maksud masing-masing dokumen tersebut.
- Alat yang digunakan
- Fotocopy dokumen uji klinik antara lain:
 - *Study Delegation Log and Signature Sheet*
 - *Subject Identification Code List*
 - *Subject Screening Log*
 - *Subject Enrollment Log*
 - *Source document*
 - *Investigational Product Accountability Log Template*
 - *Temperature Monitoring Card*
 - *Protocol Deviations/Violations & Unanticipated Problems Reporting Form*

4.4. Latihan Kasus

- Peserta dibagi dalam kelompok dan diminta untuk mengkaji suatu kasus berdasarkan peran masing-masing sebagaimana pada modul 4.
- Peserta melakukan verifikasi dokumen uji klinik(form 1, 2 dan 3).
Form 1. Kartu stok produk uji per batch (2 form)
Form 2. Kartu stok keseluruhan produk uji (1 form)
Form 3. Form akuntabilitas produk uji (2 form)
Informasi lain:
No Batch A-119978, kedaluwarsa 12 Agustus 2007, jumlah 510 dosis
No Batch A-111000,kedaluwarsa 10 Januari 2008, jumlah 570 dosis
1 vial = 10 dosis

- Tugas: Evaluasi kelengkapan isian form (tanda tangan, dll)
- *Cross check* antar form di atas apakah ada inkonsistensi/ kesalahan

4.5. Penyimpanan dokumen

- Pengenalan jenis dokumen yang harus disimpan di sponsor atau sentra uji klinik (*site* uji klinik) atau dapat di kedua tempat tersebut. Menggunakan tabel dokumen esensial untuk pelaksanaan suatu uji klinik di akhir modul.
- Peserta dibagikan potongan kertas yang mencantumkan berbagai jenis dokumen, kemudian diminta menentukan mana dokumen yang disimpan oleh *investigator* / peneliti dan mana oleh sponsor.

5. Contoh Jenis Dokumen dalam ICH / CUKB

5.1. 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.

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.1.1	Brosur Peneliti	Mendokumentasi bahwa Informasi ilmiah yang baru dan relevan mengenai produk yang diteliti telah diberikan kepada peneliti	X	X
5.1.2	Protokol dan amandemen (jika ada) yang telah ditandatangani, dan contoh formulir laporan kasus (FLK)	Mendokumentasi persetujuan peneliti dan sponsor terhadap protokol/amandemen dan FLK	X	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.1.3	Informasi yang diberikan kepada subjek uji klinik			
	- Formulir Persetujuan setelah Penjelasan/PSP (termasuk semua terjemahan yang berlaku)	Mendokumentasi PSP	X	X
	- Informasi tertulis lainnya	Mendokumentasi bahwa subjek akan diberi informasi tertulis yang sesuai (isi dan susunan kata) untuk menunjang kemampuan subjek dalam memberikan persetujuan yang penuh.	X	X
	- Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi bahwa tindakan merekrut dilakukan dengan layak dan tidak menggunakan paksaan	X	
5.1.4	Aspek keuangan dari uji klinik	Mendokumentasi perjanjian keuangan antara peneliti/institusi dan sponsor uji klinik	X	X
5.1.5	Pernyataan Asuransi (jika diperlukan)	Mendokumentasi bahwa kompensasi bagi subjek akan disediakan untuk cedera yang berkaitan dengan uji klinik.	X	X
5.1.6	Perjanjian yang ditandatangani antara	Mendokumentasi perjanjian		

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	pihak-pihak yang terlibat, misalnya:			
	– peneliti/institusi dan sponsor – peneliti/institusi dan ORK – sponsor dan ORK – peneliti/institusi dan otoritas (jika diperlukan)		X X X	X X (Jika diperlukan) X X
5.1.7	Persetujuan/ dukungan dari KEI/IRB yang terdokumentasi dan bertanggung mengenai hal berikut : – protokol dan amandemen – FLK (jika berlaku) – formulir PSP – informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek – iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi bahwa uji klinik tersebut telah dikaji oleh KEI/IRB dan telah mendapat persetujuan/ dukungan. Mengidentifikasi nomor versi dan tanggal dari setiap dokumen	X	X
	– kompensasi subjek (jika ada) dukungan persetujuan/ dokumen lainnya			

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.1.8	Komposisi DKI /KE	Mendokumentasi bahwa komposisi KEI/IRB sesuai CUKB	X	X (jika diperlukan)
5.1.9	Otorisasi/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)
5.1.10	<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
5.1.11	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
5.1.12	Prosedur/Tes Medik/ Laboratorik/Teknik: - sertifikasi atau - akreditasi atau - pengawasan mutu dan/ atau penilaian mutu eksternal yang	Mendokumentasi kompetensi fasilitas untuk melakukan tes yang diperlukan, dan mendukung hasil yang dapat dipercaya.	X (jika diperlukan)	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	sudah ditetapkan atau – validasi lainnya (jika diperlukan)			
5.1.13	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
5.1.14	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 yang benar dari produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik	X	X
5.1.15	Dokumen pengiriman produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik.	Mendokumentasi tanggal pengiriman, nomor batch dan cara pengiriman produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik. Memungkinkan penelusuran <i>batch</i> produk, pemeriksaan kondisi pengiriman dan pertanggungjawabannya	X	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.1.16	Sertifikat Analisis Produk yang diteliti yang dikirimkan	Mendokumentasi identitas, kemurnian dan kekuatan produk yang diteliti yang akan digunakan dalam uji klinik		X
5.1.17	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)
5.1.18	Daftar Acak Induk	Mendokumentasi cara randomisasi populasi uji klinik		X (pihak ketiga jika ada)
5.1.19	Laporan Monitoring Pra - Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa tempat pelaksanaan uji klinik sesuai untuk uji klinik yang bersangkutan (dapat digabung dengan 8.2.20)		X
5.1.20	Laporan Monitoring Dimulainya Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa prosedur uji klinik telah dikaji dengan peneliti dan stafnya (dapat digabung dengan 8.2.19)	X	X

5.2. 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
5.2.1	Brosur Peneliti yang Diperbarui	Mendokumentasi bahwa peneliti diberi informasi yang relevan secara tepat waktu pada saat informasi tersebut tersedia	X	X
5.2.2	Revisi terhadap : - protokol/amandemen dan FLK - formulir PSP - informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek - iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi revisi terhadap dokumen yang berkaitan dengan uji klinik yang terjadi selama uji klinik berlangsung	X	X
5.2.3	Dokumen bertanggal/ tentang persetujuan/ dukungan dari KEI/IRB untuk hal berikut : - amandemen protokol - revisi terhadap : o formulir PSP o informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek o iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi bahwa amandemen dan/atau revisi telah dikaji DKI/ KE dan telah diberi persetujuan/dukungan. Mengidentifikasi nomor versi dan tanggal dari setiap dokumen	X	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	- dokumen lain yang diberi persetujuan/dukungan - pengkajian uji klinik berkelanjutan (jika diperlukan)			
5.2.4	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
5.2.5	Curriculum Vitae Peneliti dan/atau Peneliti Pembantu yang baru	(lihat 8.2.10)	X	X
5.2.6	Nilai/Kisaran Normal yang diperbarui untuk Prosedur/Tes Medik/Laboratorik/Teknik yang tercakup dalam Protokol	Mendokumentasi nilai dan kisaran normal yang direvisi selama uji klinik berlangsung (lihat 8.2.11)	X	X
5.2.7	Prosedur/Tes Medik/Laboratorik/Teknik yang diperbarui - sertifikasi atau - akreditasi atau - pengawasan mutu dan/atau penilaian mutu eksternal yang sudah ditetapkan atau - validasi lainnya (jika diperlukan)	Mendokumentasi bahwa tes tetap adekuat selama uji klinik berlangsung (lihat 8.2.12)	X (jika diperlukan)	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.2.8	Dokumentasi Pengiriman Produk yang diteliti dan Bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik	(lihat 8.2.15)	X	X
5.2.9	Sertifikat Analisis untuk <i>Batch</i> baru produk yang diteliti	(lihat 8.2.16)		X
5.2.10	Laporan kunjungan Monitoring	Mendokumentasi kunjungan ke tempat uji klinik serta temuan oleh monitor		X
5.2.11	Komunikasi yang relevan selain kunjungan ke tempat uji klinik - surat-surat - notulen rapat catatan pembicaraan telpon	Mendokumentasi perjanjian atau diskusi penting mengenai administrasi uji klinik, pelanggaran protokol, pelaksanaan uji klinik, pelaporan kejadian tidak diinginkan (KTD)	X	X
5.2.12	Formulir PSP yang telah ditanda-tangani	Mendokumentasi bahwa persetujuan diperoleh sesuai dengan CUKB dan protokol dan diberi tanggal sebelum keikutsertaan setiap subjek dalam uji klinik. Juga mendokumentasi izin akses langsung pada dokumen (lihat 8.2.3)	X	

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.2.13	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	
5.2.14	Formulir Laporan Kasus (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)
5.2.15	Dokumentasi koreksi FLK	Mendokumentasi semua perubahan/tambahan atau koreksi yang dibuat dalam FLK setelah data awal dicatat	X (salinan)	X (asli)
5.2.16	Pemberitahuan oleh peneliti yang menemukan kejadian tidak diinginkan yang serius dan laporan yang berkaitan kepada sponsor	Pemberitahuan oleh peneliti yang menemukan kejadian tidak diinginkan yang serius dan laporan yang berkaitan kepada sponsor sesuai dengan 4.11	X	X
5.2.17	Pemberitahuan oleh Sponsor dan/atau Peneliti, jika berlaku, kepada otoritas regulatori dan DKI/ KE tentang efek samping obat yang serius dan tidak terduga dan	Pemberitahuan oleh sponsor dan/ atau peneliti, jika berlaku, kepada otoritas regulatori dan KEI/IRB tentang efek samping obat yang serius dan tidak terduga sesuai dengan 5.17 dan 4.11.1	X (jika diperlukan)	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	informasi keamanan lainnya.	dan informasi keamanan lainnya sesuai dengan 5.16.2		
5.2.18	Pemberitahuan oleh Sponsor kepada Peneliti tentang Informasi Keamanan	Pemberitahuan oleh sponsor kepada peneliti tentang informasi keamanan sesuai dengan 5.16.2.	X	X
5.2.19	Laporan interim atau tahunan kepada DKI/ KE dan otoritas regulatori	Laporan interim atau tahunan yang diberikan kepada KEI/IRB sesuai dengan 4.10 dan kepada otoritas regulatori sesuai dengan 5.17.3	X	X (jika diperlukan)
5.2.20	Daftar skrining subjek	Mendokumentasi identifikasi subjek yang masuk dalam skrining pra-uji klinik	X	X (jika diperlukan)
5.2.21	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	
5.2.22	Daftar Subjek yang masuk uji klinik	Mendokumentasi masuknya subjek ke dalam uji klinik secara kronologis	X	

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
		dengan memberikan nomor penelitian.		
5.2.23	Pertanggungjawaban produk yang diteliti di tempat uji klinik	Mendokumentasi bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai dengan protokol	X	X
5.2.24	Lembar Tandatangan	Mendokumentasi tandatangan dan paraf semua orang yang berwenang untuk memasukkan data dan/atau membuat koreksi dalam FLK	X	X
5.2.25	Catatan penyimpanan sampel cairan/jaringan tubuh (jika ada)	Mendokumentasi lokasi dan identifikasi sampel yang disimpan jika pemeriksaan perlu diulang	X	X

5.3. Setelah Uji Klinik Selesai atau Dihentikan

Setelah uji klinik selesai atau dihentikan, semua dokumen yang disebutkan dalam 5.1 dan 5.2 harus ada dalam arsip bersama dengan dokumen berikut

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.3.1	Pertanggung jawaban produk yang diteliti di tempat uji klinik	Mendokumentasi bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai dengan protokol. Mendokumentasi pertanggungjawaban akhir produk yang diteliti yang diterima di tempat uji klinik, diberikan kepada subjek, dikembalikan oleh subjek dan dikembalikan kepada sponsor	X	X
5.3.2	Dokumentasi pemusnahan produk yang diteliti	Mendokumentasi pemusnahan produk yang diteliti yang tidak terpakai oleh sponsor atau di tempat uji klinik	X (jika dimusnahkan di tempat uji klinik)	X
5.3.3	Daftar Lengkap Kode Identifikasi Subjek	Memungkinkan identifikasi semua subjek yang masuk dalam uji klinik jika diperlukan tindak lanjut. Daftar harus disimpan secara rahasia dan selama waktu yang disetujui bersama.	X	
5.3.4	Sertifikat Audit (jika ada)	Mendokumentasi bahwa audit telah dilakukan		X
5.3.5	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

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
5.3.6	Dokumentasi alokasi pengobatan dan pembukaan kodenya	Dikembalikan ke sponsor untuk mendokumentasi pembukuan kode yang mungkin telah terjadi.		X
5.3.7	Laporan akhir oleh Peneliti kepada DKI/ KE jika diperlukan, dan jika berlaku, kepada otoritas regulatori	Mendokumentasi selesainya uji klinik	X	
5.3.8	Laporan Studi Klinik	Mendokumentasi hasil dan interpretasi uji klinik	X (jika berlaku)	X

MODUL 9

PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN / *INFORMED CONSENT*

1. Pengantar

Waktu Penyampaian : 90 menit

Tujuan :

pada akhir sesi diharapkan peserta mampu:

- Memahami pentingnya *informed consent*
- Memahami prinsip-prinsip dalam *informed consent*
- Menjelaskan elemen-elemen *informed consent*

Informed consent yang diberikan secara sukarela harus diperoleh dari setiap subjek sebelum ikut serta dalam uji klinik sesuai dengan budaya dan persyaratan masing-masing negara. Jika subjek tidak mampu memberikan *informed consent*, izin dari wali / wakil sah subjek harus diperoleh sesuai dengan hukum yang berlaku.

Secara khusus, tidak seorangpun dapat ikut serta dalam penelitian kedokteran atau ilmiah tanpa memberikan persetujuan secara bebas. Subjek harus ikut serta secara sukarela dan diberi informasi dalam suatu penelitian.

Proses persetujuan harus berisi 3 elemen, yaitu informasi, pemahaman dan kesukarelaan. Untuk semua penelitian biomedis yang melibatkan manusia, peneliti harus mendapatkan *informed consent* secara sukarela dari subjek atau dalam hal individu tidak mampu memberikan *informed*

consent, izin dari wakil yang sah sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Tidak dilakukannya *informed consent* adalah hal yang tidak lazim dan pengecualian untuk hal tersebut, harus disetujui oleh Komisi Etik.

Informed consent merupakan suatu proses yang dimulai dengan pertemuan awal dengan calon subjek dan berlanjut hingga pelaksanaan uji klinik. Dengan memberikan informasi kepada calon subjek, mengulang dan menjelaskan, menjawab pertanyaan yang diajukan dan memastikan bahwa setiap individu memahami setiap prosedur, maka peneliti telah mendapatkan *informed consent* dan dengan demikian berarti menghormati martabat dan otonomi mereka.

Prinsip di atas diaplikasikan dalam proses pemberian informasi, memastikan pemahaman oleh subjek (dan/atau wakil yang sah) tentang uji klinik, mendapatkan persetujuan subjek serta *informed consent* tertulis.

2. Definisi *Informed Consent*

Informed consent adalah proses dimana subjek secara sukarela menyatakan keinginannya untuk ikut serta dalam sebuah uji klinik, khususnya setelah ia telah diberitahu tentang semua aspek yang relevan dengan keputusannya untuk ikut serta. *Informed consent* harus didokumentasikan dalam formulir *informed consent* tertulis yang ditandatangani dan diberi tanggal.

Dengan demikian, *informed consent* harus dipahami sebagai suatu proses dan dokumen, dengan tujuan:

- a. Untuk memastikan bahwa subjek mengendalikan keputusannya untuk ikut serta dalam uji klinik
- b. Untuk memastikan bahwa subjek ikut serta hanya jika uji klinik ini sejalan dengan nilai-nilai, kepentingan, dan pilihan subjek.

Untuk memberikan *informed consent* dengan benar yang bertujuan untuk memastikan bahwa individu membuat keputusan yang bebas dan rasional tentang apakah uji klinik sesuai dengan kebutuhannya; harus dipastikan bahwa informasi

tersebut benar, jelas, tepat dan disampaikan dengan cara yang dapat dipahami oleh subjek sehingga subjek dapat menghargai implikasi uji klinik terhadap kondisi klinis masing-masing, menimbang semua pilihan, mengajukan pertanyaan, dengan demikian membuat keputusan secara bebas dan sukarela.

3. Bagian-bagian *Informed consent*

Informed consent terdiri dari dua bagian:

- a. Informasi untuk subjek uji klinik
Dokumen *informed consent* adalah ringkasan tertulis dari informasi penting yang harus disampaikan kepada subjek dalam rangka mematuhi prinsip etika *informed consent*. Dokumen ini berfungsi sebagai dasar atau panduan untuk penjelasan lisan dan diskusi dengan subjek atau wali / wakil sah subjek. Namun demikian, lembar informasi ini bukan satu-satunya sumber informasi yang akan diterima subjek dalam proses *informed consent*.
- b. Formulir *informed consent* untuk ditandatangani
Formulir *informed consent* adalah dokumen yang akan ditandatangani dan diberi tanggal oleh subjek atau wali / wakil sah subjek dan saksi (jika ada), agar menjadi bukti yang terdokumentasi atau bukti bahwa subjek telah menerima informasi yang cukup tentang uji klinik, produk uji, dan haknya sebagai subjek uji klinik dan bahwa ia bebas dan sukarela ingin ikut serta dalam uji klinik ini.

4. Pedoman untuk memperoleh *Informed consent*

- a. *Informed consent* harus diperoleh dari masing-masing subjek sebelum keikutsertaannya dalam uji klinik;
- b. *Informed consent* adalah suatu proses dimana subjek secara sukarela menegaskan keinginannya untuk ikut serta dalam studi tertentu setelah ia diberitahu tentang semua aspek studi yang terkait dengan keputusannya;
- c. *Informed consent* didokumentasikan dengan *informed consent* tertulis, ditandatangani, dan diberi tanggal;

- d. *Informed consent* harus memenuhi persyaratan peraturan yang berlaku dan mematuhi CUKB dan prinsip-prinsip etika yang terkandung dalam Deklarasi Helsinki;
- e. Setiap informasi tertulis atau dokumen yang akan digunakan dalam proses *informed consent* harus disetujui terlebih dahulu oleh Komisi Etik;
- f. Informasi tertulis atau dokumen harus dikaji jika ada informasi baru yang mungkin berhubungan dengan persetujuan subjek untuk melanjutkan keikutsertaannya dalam uji klinik. Informasi ini harus disetujui oleh Komisi Etik, kecuali jika diperlukan untuk menghilangkan bahaya langsung pada subjek atau jika perubahan hanya berupa aspek logistik atau administratif. Informasi baru harus dikomunikasikan kepada subjek atau wali / wakil sah subjek pada waktu yang tepat. Komunikasi informasi ini harus didokumentasikan;
- g. Tidak dibenarkan bagi peneliti maupun staf penelitian untuk mewajibkan, memaksa, atau mempengaruhi subjek agar ikut serta atau melanjutkan keikutsertaannya dalam uji klinik;
- h. Informasi lisan dan tertulis tentang uji klinik ini tidak boleh mengandung bahasa yang menyebabkan peneliti, institusi, sponsor, atau wakilnya terlepas dari tanggung jawab karena kelalaiannya;
- i. Bahasa yang digunakan dalam informasi tertulis dan lisan pada uji klinik harus praktis, tidak bersifat teknis, dan subjek, wali / wakil sah subjek, dan saksi yang tidak memihak (jika diperlukan) harus memahaminya. Jika bahasa peneliti bukanlah bahasa yang *biasa* digunakan di masyarakat, maka informasi yang diberikan dan formulir persetujuan harus dalam bahasa yang dipahami subjek;
- j. Sebelum memperoleh *informed consent*, peneliti atau wakilnya yang ditunjuk harus memberikan subjek atau wali / wakil sah subjek waktu yang cukup dan kesempatan untuk bertanya tentang rincian uji klinik sehingga ia dapat memutuskan apakah akan ikut serta atau tidak;

- k. Semua pertanyaan tentang studi dari subjek atau wali / wakil sah subjek harus dijawab;
- l. Sebelum subjek ikut serta dalam uji klinik ini, formulir *informed consent* harus ditandatangani dan diberi tanggal sendiri oleh subjek atau wali / wakil sah subjek dan orang yang memberikan penjelasan kepada subjek;
- m. Jika subjek atau wali / wakil sah subjek tidak bisa membaca, saksi yang tidak memihak harus hadir selama proses *informed consent*. Setelah informasi tertulis dibaca dan dijelaskan dan subjek atau wali / wakil sah subjek telah memberikan persetujuan lisan dan, jika mungkin, menandatangani dan memberi tanggal pada formulir *informed consent*, saksi harus menandatangani dan memberi tanggal formulir *informed consent* secara pribadi, yang menyatakan bahwa informasi dijelaskan secara akurat dan tampaknya dipahami oleh subjek atau wali / wakil sah subjek dan bahwa subjek atau wali / wakil sah subjek memberi persetujuannya secara sukarela;
- n. Semua informasi lisan dan tertulis yang disampaikan kepada subjek atau wali / wakil sah subjek selama proses *informed consent* harus mengandung elemen *informed consent*;
- o. Sebelum ikut serta dalam uji klinik ini, subjek atau wali / wakil sah subjek harus menerima salinan formulir *informed consent* yang ditandatangani dan diberi tanggal dan informasi tertulis lainnya selama proses tersebut. Selama keikutsertaan subjek dalam uji klinik ini, ia atau wali / wakil sah subjek harus menerima salinan setiap pembaruan *informed consent* yang ditandatangani dan diberi tanggal serta informasi tertulis yang telah diperbarui;
- p. Dalam kasus uji klinik (terapetik dan non-terapetik) dengan subjek yang dapat diikutsertakan dalam studi hanya dengan persetujuan dari wali / wakil sah subjek (misalnya, anak-anak atau pasien demensia berat), subjek harus diberitahu tentang studi, sejauh yang mampu dipahaminya, dan jika mampu, harus menandatangani dan memberi tanggal formulir *informed consent* sendiri;

- q. Studi Non-terapetik - yaitu, penelitian yang tidak memberikan manfaat untuk subjek - harus dilakukan pada subjek yang memberikan persetujuan, menandatangani dan memberi tanggal formulir *informed consent* sendiri;
- r. Dalam keadaan darurat, jika persetujuan subjek tidak dapat diperoleh, persetujuan dari wali / wakil sah subjek, jika ada, harus diminta. Jika persetujuan dari subjek atau wali / wakil sah subjek tidak dapat diperoleh, maka disertakan persetujuan tertulis dari Komisi Etik untuk melindungi hak-haknya, keamanan, dan kesejahteraan, sesuai dengan peraturan yang berlaku. Subjek atau wali / wakil sah subjek harus diberitahu tentang studi ini secepat mungkin dan mendapatkan persetujuan keikutsertaanya, persetujuan untuk melanjutkan atau persetujuan lainnya.

5. Elemen dalam *Informed consent*

- a. Judul protokol
- b. Identitas sponsor
- c. Identitas peneliti dan institusi
- d. Sumber pembiayaan
- e. Pernyataan bahwa uji klinik adalah suatu penelitian
- f. Tujuan uji klinik
- g. Perlakuan dalam uji klinik (bagaimana subjek diberikan pengobatan) dan kemungkinan alokasi pengobatan secara acak
- h. Prosedur uji klinik yang akan diikuti subjek, termasuk semua prosedur invasif
- i. Tanggung jawab subjek
- j. Aspek uji klinik yang bersifat eksperimental
- k. Risiko yang diduga atau ketidaknyamanan pada subjek dan, jika memungkinkan, kepada embrio, janin, atau bayi
- l. Manfaat yang diharapkan. Jika suatu uji klinik dimaksudkan untuk tidak memberi manfaat klinis bagi subjek, maka subjek harus diberitahu

- m. Prosedur atau pengobatan alternatif yang mungkin tersedia untuk subjek serta kemungkinan manfaat dan risikonya yang penting
- n. Kompensasi dan / atau pengobatan yang tersedia untuk subjek bila terjadi cedera yang berkaitan dengan uji klinik
- o. Pembayaran prorata yang telah diperkirakan, bila ada, kepada subjek untuk ikut serta dalam uji klinik ini
- p. Biaya, jika ada, bagi subjek atas keikutsertaannya dalam uji klinik. Termasuk pelayanan medis rutin yang tidak termasuk dalam uji klinik
- q. Keikutsertaan subjek dalam uji klinik ini bersifat sukarela; subjek boleh menolak untuk ikut serta atau dapat menarik diri dari uji klinik setiap saat, tanpa denda atau kehilangan manfaat yang merupakan haknya
- r. Monitor, auditor, Komisi Etik, dan otoritas regulatori akan mendapatkan akses langsung ke rekam medis subjek untuk melakukan verifikasi prosedur dan/ atau data uji klinik, tanpa melanggar kerahasiaan subjek, sebatas hukum dan peraturan yang berlaku. Dengan menandatangani *informed consent* tertulis, subjek atau wakilnya memberikan akses ini
- s. Rekaman identitas subjek akan dijaga kerahasiaannya dan tidak akan dipublikasikan, sebatas hukum dan peraturan yang berlaku. Jika hasil penelitian ini dipublikasikan, identitas subjek akan tetap dirahasiakan
- t. Risiko potensial disepakati secara rahasia, contohnya stigma, kehilangan reputasi, potensi hilangnya asuransi.
- u. Subjek atau wali / wakil sah subjek akan menerima informasi baru tidak lama setelah informasi tersedia, informasi ini mungkin dapat mempengaruhi keinginan subjek untuk melanjutkan keikutsertaannya dalam uji klinik ini
- v. Personil yang dapat dihubungi untuk mendapatkan informasi lebih lanjut tentang studi dan hak-hak subjek uji klinik, dan jika terjadi cedera terkait uji klinik
- w. Keadaan dan / atau alasan yang dapat menyebabkan keikutsertaan subjek dalam uji klinik diakhiri

- x. Durasi keikutsertaan subjek dalam uji klinik ini
- y. Perkiraan jumlah subjek yang ikut serta dalam uji klinik ini.

6. Tanya Jawab

Apakah arti “memberikan secara bebas” persetujuan atau “sukarela” ikut serta dalam suatu uji klinik? Bagaimana hal ini diterapkan dalam CUKB?

“*Informed consent* adalah prinsip dasar bahwa individu yang potensial berhak untuk memilih secara bebas untuk ikut serta dalam uji klinik. *Informed consent* melindungi kebebasan individu untuk memilih dan menghormati otonomi individu” (CIOMS, *International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

“Suatu persetujuan untuk ikut serta dalam uji klinik merupakan suatu persetujuan yang sah hanya jika diberikan secara sukarela. Elemen *informed consent* ini mengharuskan kondisi yang bebas dari paksaan dan pengaruh yang tidak semestinya” (*The Belmont Report*).

Apakah arti “sesuai dengan persyaratan dan budaya bangsa”?

“Dalam budaya tertentu, seorang peneliti hanya dapat memasuki suatu komunitas untuk melaksanakan penelitian atau melakukan pendekatan kepada calon subjek untuk mendapatkan persetujuan individu, setelah mendapatkan ijin dari pimpinan komunitas, dewan tetua/sesepuh, atau otoritas lainnya. Kebiasaan tersebut harus dihormati. Jika tidak dapat memperoleh *informed consent* dari individu maka ijin dari pimpinan komunitas atau otoritas lainnya dapat menggantikan *informed consent individual*” (CIOMS, *International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

Apa arti “*informed*” *consent*?

“*Informed consent* adalah suatu keputusan untuk ikut serta dalam uji klinik, diambil oleh orang yang kompeten yang telah menerima informasi yang diperlukan; memahami informasi dengan baik; dan setelah mempertimbangkan informasi,

memutuskan tanpa paksaan, pengaruh, bujukan atau intimidasi” (*CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

Siapa yang dapat menyampaikan *informed consent*?

Personil yang melakukan wawancara dalam proses *informed consent* harus memahami uji klinik yang akan dilaksanakan dan dapat menjawab pertanyaan. Sponsor dan Komisi Etik dapat meminta peneliti untuk menyampaikan *informed consent* secara personal. Jika yang menyampaikan *informed consent* selain dari peneliti, peneliti harus memastikan bahwa tanggung jawab ini didelegasikan secara formal kepada orang tersebut dan yang bersangkutan memiliki kualifikasi dan telah mendapatkan pelatihan yang tepat untuk melaksanakan tugas ini.

Informasi apa yang harus disampaikan kepada subjek sesuai dengan CUKB?

Berdasarkan CUKB, elemen penting dalam *informed consent* harus dimasukkan dalam diskusi, *informed consent* form tertulis dan informasi lainnya yang disampaikan kepada subjek yang ikut serta dalam uji klinik. Semua informasi harus dikomunikasikan kepada subjek dengan cara yang mudah dipahami.

"... Informasi tentang risiko tidak boleh dirahasiakan demi mendapatkan kerjasama subjek, dan jawaban yang jujur harus selalu diberikan untuk setiap pertanyaan tentang uji klinik. Harus diperhatikan agar dapat membedakan keterbukaan yang menyebabkan uji klinik tidak valid dengan keterbukaan yang menimbulkan ketidaknyamanan bagi peneliti " (*The Belmont Report*).

Apa yang dimaksud dengan “pemahaman”? Bagaimana peneliti memastikan subjek memahami informasi tentang uji klinik dan bagaimana hal ini diimplementasikan sesuai CUKB?

"Cara menyampaikan informasi sama pentingnya dengan informasi itu sendiri. Misalnya, menyajikan informasi secara tidak teratur dan terlalu cepat, memberikan waktu terlalu sedikit untuk mempertimbangkan keikutsertaan atau membatasi kesempatan untuk bertanya dapat mempengaruhi kemampuan subjek menentukan pilihan " (*The Belmont Report*).

Memberikan informasi kepada subjek secara individual tidak boleh hanya sekedar pembacaan isi dokumen tertulis. Sebaliknya, peneliti harus menyampaikan informasi, baik secara lisan atau tertulis, dalam bahasa yang sesuai dengan tingkat pemahaman individu. Peneliti harus ingat bahwa kemampuan calon subjek untuk memahami informasi yang diperlukan untuk memberikan *informed consent* tergantung pada kedewasaan, kecerdasan, pendidikan dan keyakinan individu. Peneliti harus memastikan bahwa calon subjek telah memahami informasi yang disampaikan. Peneliti harus memberikan kesempatan kepada calon subjek untuk mengajukan pertanyaan dan harus menjawab dengan jujur, segera dan benar. Dalam beberapa kasus peneliti dapat memberikan tes lisan atau tertulis atau menentukan apakah informasi tersebut telah dipahami secara memadai" (*CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

Apa yang dimaksud dengan "individu yang rentan (*vulnerable persons*)"?

Secara umum, seluruh individu, termasuk sukarelawan sehat yang ikut serta sebagai subjek uji klinik harus diperlakukan sebagai individu yang rentan karena:

- a. Selama studi mereka (mungkin) terpapar oleh obat uji klinik yang keamanan dan khasiatnya belum diketahui sepenuhnya; dan
- b. Ada faktor lain-sosial, budaya, ekonomi, psikologis, kesehatan yang mungkin mempengaruhi kemampuan subjek untuk membuat pilihan yang rasional, objektif yang

melindungi kepentingan mereka sendiri, tetapi mungkin tidak mudah terlihat oleh peneliti.

Beberapa kerentanan dapat dengan mudah diidentifikasi karena terlihat jelas (misalnya individu dengan kemampuan mental kurang) atau relevan dengan uji klinik (misalnya anak-anak yang ikut serta dalam uji klinik vaksin pediatrik). Kerentanan lain dari subjek tidak mudah diidentifikasi (misalnya subjek yang tunawisma atau kurang mampu secara ekonomi). Subjek juga dapat menjadi lebih atau kurang rentan selama uji klinik sebagaimana perubahan keadaan status kesehatan dan kehidupannya.

"Individu rentan adalah mereka yang relatif (atau benar-benar) tidak mampu melindungi kepentingan mereka sendiri. Secara formal, mereka mungkin tidak memiliki kekuatan yang cukup, kecerdasan, pendidikan, sumber daya, kekuatan, atau atribut lain yang diperlukan untuk melindungi kepentingan mereka sendiri"(CIOMS, *International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 13*).

Contoh orang yang rentan adalah sebagai berikut, tetapi tidak terbatas pada: anak, orang dengan kemampuan mental kurang, tahanan, orang yang dilembagakan (termasuk anak yatim), pasien dalam keadaan darurat, orang yang kurang beruntung secara ekonomi, individu yang tidak dapat memberikan persetujuan.

"Salah satu contoh khusus dari ketidakadilan akibat dari keterlibatan subjek rentan. Kelompok tertentu, seperti ras minoritas, yang kurang beruntung secara ekonomi, sakit parah, dan mereka yang tinggal dalam suatu lembaga dapat terus dicari sebagai subjek uji klinik, karena kesiapan mereka untuk penelitian. Mengingat status dan kapasitasnya, mereka sering dikompromikan untuk persetujuan tanpa paksaan sehingga harus dilindungi dari bahaya karena keterlibatan dalam penelitian, atau karena mereka mudah untuk dimanipulasi karena penyakit atau kondisi sosial ekonomi " (*The Belmont Report*).

Apa perlindungan khusus yang dibutuhkan untuk memungkinkan populasi yang rentan untuk ikut serta dalam penelitian?

"Untuk subjek penelitian yang secara hukum tidak kompeten, secara fisik atau mental tidak mampu memberikan persetujuan, peneliti harus mendapatkan persetujuan dari wali / wakil sah subjek sesuai dengan hukum yang berlaku. Kelompok-kelompok ini tidak dimasukkan dalam penelitian kecuali penelitian diperlukan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat setempat dan sebaliknya penelitian ini tidak dapat dilakukan pada orang yang kompeten secara hukum " (*Deklarasi Helsinki*).

"Ketentuan khusus mungkin perlu dibuat ketika pemahaman subjek sangat terbatas...misalnya, dengan kondisi ketidakdewasaan atau cacat mental. Setiap subjek yang dikategorikan sebagai tidak kompeten (misalnya bayi dan anak-anak, pasien cacat mental, sakit parah dan koma) harus dipertimbangkan untuk memiliki istilah sendiri. Bahkan untuk orang-orang ini, bagaimanapun, kita harus menghormati dan memberi mereka kesempatan memilih sejauh yang mereka mampu, apakah ikut serta dalam penelitian ataupun tidak. Keberatan subjek untuk terlibat dalam uji klinik harus dihormati, kecuali penelitian akan memberikan terapi yang tidak tersedia di tempat lain. "

"Pihak ketiga yang dipilih harus mereka yang paling memahami situasi subjek yang tidak kompeten tersebut dan berperan dalam kepentingan terbaik bagi orang tersebut. Orang yang berwenang untuk bertindak atas nama subjek harus diberikan kesempatan untuk mengamati penelitian agar dapat menarik persetujuan subjek dari penelitian, jika tindakan tersebut untuk kebaikan subjek "(*The Belmont Report*).

Bagaimana *informed consent* didokumentasikan? Apakah meminta tanda tangan pada *informed consent* dari subjek (atau perwakilan subjek) diperlukan? Bagaimana seharusnya proses didokumentasikan selama uji klinik?

"Memperoleh *informed consent* adalah suatu proses yang dimulai dengan pertemuan awal dengan calon subjek, dan berlanjut sepanjang masa uji klinik tersebut. Dengan menginformasikan calon subjek, dengan pengulangan dan penjelasan, dengan menjawab pertanyaan-pertanyaan mereka yang muncul, dan dengan memastikan bahwa setiap individu memahami setiap prosedur, peneliti memperoleh persetujuan dan dengan demikian berarti telah menghargai martabat dan otonomi subjek. Setiap individu harus diberikan waktu sebanyak yang dibutuhkan sebelum memberikan keputusan, termasuk waktu untuk berkonsultasi dengan anggota keluarga atau orang lain. Waktu yang memadai dan sumber daya harus disiapkan untuk prosedur *informed consent*. "(CIOMS, *International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

"Persetujuan dapat disampaikan dengan beberapa cara. Subjek dapat menunjukkan persetujuannya dengan tindakan sukarela, menyatakan persetujuan secara lisan, atau menandatangani formulir persetujuan. Sebagai aturan umum, subjek harus menandatangani formulir persetujuan, atau dalam hal adanya ketidakmampuan, wali / wakil sah subjek atau perwakilan subjek yang berwenang harus melakukannya. Ketika persetujuan telah diperoleh secara lisan, peneliti bertanggung jawab untuk menyediakan dokumentasi atau bukti persetujuan " (CIOMS, *International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

Jika ada perubahan materi dalam ketentuan atau prosedur uji klinik, dan juga perubahan berkala dalam studi jangka panjang, peneliti harus meminta kembali persetujuan dari subjek..."(CIOMS, *International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4*).

Apakah etis mengikutsertakan subjek yang tidak mampu memberikan persetujuan?

"Bila ada justifikasi atau pembenaran secara etis dan ilmiah untuk melakukan uji klinik dengan individu yang tidak mampu memberikan *informed consent*, maka risiko dari intervensi uji

klirik yang mungkin akan menghambat pemberian manfaat langsung bagi subjek individu harus lebih sedikit kemungkinannya dan tidak lebih besar dari risiko pemeriksaan medis atau psikologis rutin orang tersebut. Sedikit peningkatan risiko tersebut dapat diizinkan bila ada alasan ilmiah atau medis terhadap peningkatan tersebut dan telah disetujui oleh Komisi Etik. (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 9).

Kapan *informed consent* harus diperoleh? Apa yang dimaksud dengan "sebelum keikutsertaan dalam uji klinik"?

Informed consent harus diperoleh dari setiap subjek atau wali / wakil sah subjek sebelum melibatkan mereka dalam setiap kegiatan spesifik uji klinik. Hal ini termasuk tes diagnostik atau lainnya yang dilakukan hanya untuk menentukan kelayakan keikutsertaan subjek dalam uji klinik.

Implementasi

Melaksanakan dan mengawasi proses *informed consent* merupakan tanggung jawab bersama sponsor, peneliti, Komisi Etik, dan pihak berwenang.

Komisi Etik bertanggung jawab untuk:

- a. mengkaji dokumen *informed consent* untuk memastikan bahwa dokumen tersebut akurat, lengkap, dan ditulis dalam bahasa yang akan dipahami oleh calon subjek uji klinik dan diterjemahkan ke dalam bahasa lain, yang sesuai;
- b. meminta modifikasi pada dokumen *informed consent*, yang sesuai; dan
- c. sesuai kewenangan Komisi Etik untuk mengamati proses persetujuan dan uji klinik.

Peneliti bertanggung jawab untuk memastikan bahwa:

- a. staf yang bertanggung jawab untuk memperoleh *informed consent* mendapatkan pelatihan yang tepat, baik dalam

etika penelitian dan persyaratan protokol penelitian yang spesifik;

- b. Komisi Etik mengkaji dan menyetujui formulir *informed consent* dan informasi tertulis lainnya yang akan digunakan dalam penelitian sebelum digunakan; dan
- c. *informed consent* diperoleh dari masing-masing subjek atau wali / wakil sah subjek sebelum mengikutsertakan subjek dalam kegiatan terkait penelitian, termasuk tes diagnostik atau lainnya hanya untuk menentukan kelayakan keikutsertaan subjek dalam penelitian.

Sponsor bertanggung jawab untuk melakukan monitoring uji klinik di center penelitian untuk memastikan bahwa center uji klinik telah memperoleh *informed consent* dari seluruh subjek sebelum mengikutsertakan subjek ke dalam studi. Sesuai dengan hukum dan peraturan nasional dan lokal, regulator dapat melakukan inspeksi ke berbagai pihak yang melakukan atau mengawasi uji klinik untuk memastikan bahwa mereka mematuhi hukum dan peraturan yang berlaku. Sebagai contoh, regulator dapat melakukan inspeksi ke Komisi Etik untuk memastikan bahwa dokumen persetujuan dan prosedur dikaji secara memadai; melakukan inspeksi terhadap peneliti untuk menentukan apakah *informed consent* diperoleh sebelum keikutsertaan subjek dalam uji klinik ini; atau melakukan inspeksi ke sponsor untuk memastikan apakah uji klinik dimonitor dengan benar.

7. Latihan / *Exercise* (30 menit)

7.1. Kepatuhan dalam *Informed consent*

Distribusikan ICF kepada seluruh peserta. Peserta diminta untuk membaca dalam waktu 5 menit, kemudian peserta diminta untuk mengidentifikasi apakah isi ICF sudah memadai dan elemen ICF tersedia sebagaimana *checklist* elemen ICF berikut.

No	Elemen	Ada	Tidak ada
----	--------	-----	-----------

1.	Kegiatan ini adalah suatu penelitian. Subjek diundang/diminta berpartisipasi		
2.	Tujuan penelitian dan mengapa calon subjek diminta untuk ikut serta		
3.	Prosedur penelitian		
4.	Risiko potensial dan rasa tidak enak yang akan dialami calon subjek		
5.	Manfaat langsung bagi subjek (bila ada)		
6.	Prosedur alternatif		
7.	Penjagaan kerahasiaan data		
8.	Kompensasi : - Obat uji dan penanganan AE/SAE tidak dikenakan biaya - Kompensasi bila terjadi kejadian tidak diinginkan dalam penelitian		
9.	Besarnya uang imbalan untuk subjek: - Waktu yang diberikan untuk penelitian Biaya perjalanan/transport		
10.	Partisipasi berdasarkan kesukarelaan. Kewajiban dan hak subjek (kepatuhan dan hak mengundurkan diri)		
11.	Nama dan alamat peneliti yang harus dihubungi bila terjadi kejadian tidak diinginkan atau bila subjek bertanya		
12.	Perkiraan jumlah seluruh subjek yang akan diikutsertakan		
13.	Kemungkinan dapat timbul risiko yang belum diketahui pada saat ini		
14.	Subjek dapat dikeluarkan dari penelitian		
15.	Bahaya potensial (bila ada) bagi subjek yang mengundurkan diri sebelum penelitian selesai		
16.	Kemungkinan timbul biaya bagi perusahaan asuransi kesehatan akibat keikutsertaan calon subjek dalam penelitian		
17.	Insentif bagi subjek (bila ada)		
18.	Kemungkinan dilakukannya randomisasi		
19.	Tanggung jawab subjek		

20.	Monitor, Auditor, Komisi Etik dan Otoritas regulatori dapat mengakses langsung rekam medik subjek untuk diverifikasi, tanpa melanggar kerahasiaan subjek		
21.	Perkiraan lamanya keikutsertaan subjek		

7.2. Video Informed Consent

Peserta diberikan kesempatan untuk menonton video dan diminta memberikan pendapatnya terhadap video tersebut.

Jelaskan bahwa anda akan memutar video mengenai proses *informed consent* dari suatu studi. Peserta sebaiknya tidak fokus pada artistik penampilan dalam video namun harus fokus pada isi, sikap dan komunikasi verbal dan non verbal.

Pada awal diskusi peserta diberikan pertanyaan mengenai observasi hal-hal yang baik dan elemen yang tidak sesuai dengan persyaratan ICF.

7.3. To consent or not to consent

Pernyataan di sebelah kiri dipindahkan ke dalam kertas (satu lembar kertas berisi satu topik yang merupakan potongan *informed consent*) kemudian dibagikan kepada kelompok peserta. Kalimat dalam kertas tersebut didiskusikan oleh kelompok, peserta diminta menilai apakah pernyataan dalam potongan *informed consent* ini memadai atau tidak memadai.

Pernyataan	Kata kunci untuk diskusi
(Waktu untuk memberikan keputusan) Saya akan menyampaikan informasi dan mengundang Bapak/Ibu untuk mengikutsertakan anak Bapak/Ibu pada penelitian ini. Setelah Bapak/Ibu menerima informasi, Bapak/Ibu dapat	Seharusnya tidak membatasi waktu bagi orang tua atau wali sah untuk memutuskan pada hari yang sama. Namun mungkin ada alasan khusus misalnya terkait perencanaan logistik

Pernyataan	Kata kunci untuk diskusi
<i>mengajukan pertanyaan sebanyak mungkin dan dapat bicara pada siapa pun yang Bapak/Ibu rasa nyaman, tapi Bapak/Ibu harus memutuskan sekarang apakah setuju atau tidak mengikutsertakan anaknya pada penelitian ini.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	uji klinik yang mungkin menentukan vaksin harus diberikan dalam waktu satu hari. Waktu untuk membuat keputusan harus menjadi fokus diskusi.
(Partisipasi sukarela) <i>Bapak/Ibu tidak dipaksa untuk mengikutsertakan anaknya dalam penelitian, walaupun saya sangat merekomendasikan Bapak/Ibu untuk menerima undangan mengikuti penelitian ini. Bapak/Ibu dapat memilih apakah anak Bapak/Ibu ikut/tidak. Jika Bapak/Ibu memilih untuk tidak ikut, hal ini tidak mempengaruhi pelayanan Puskesmas ini terhadap keluarga Bapak/Ibu.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Bagian "walaupun saya sangat merekomendasikan Anda menerima undangan ini" dapat dianggap tidak tepat untuk digunakan ketika menjelaskan kepada orang tua atau wali sah bahwa partisipasi dalam penelitian ini bersifat sukarela. "Saya sangat merekomendasikan" adalah pernyataan yang berpengaruh dan sebaiknya tidak digunakan.
(Mengundurkan diri dari penelitian) <i>Partisipasi anak Bapak/Ibu adalah sangat sukarela. Jika Bapak/Ibu tidak ingin anak Bapak/Ibu ikut sekarang atau kapan pun setelah ikut penelitian, Bapak/Ibu dapat membatalkan persetujuan.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Kemungkinan pengunduran diri dijelaskan di sini. Jika orang tua atau wali memutuskan untuk menarik anak mereka dari studi yang sedang berlangsung, bagaimana hal tersebut dalam prakteknya? Apakah hal ini juga dijelaskan?

Pernyataan	Kata kunci untuk diskusi
(Pengambilan darah - 1) <i>Pada kunjungan pertama ke Puskesmas, kami akan mengambil sedikit darah dari tangan anak anda, kira-kira sebanyak 1 sendok teh. Darah ini akan diperiksa untuk melihat apakah ada senyawa yang dapat menolong tubuh anak anda melawan infeksi sebagai pembuktian bahwa vaksin yang diberikan dapat memberikan perlindungan.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Kedua contoh tersebut dapat disajikan bersama dan peserta mendiskusikan pilihan mereka.
(Pengambilan darah - 2) <i>Darah akan diambil dari tangan anak anda dengan menggunakan jarum. Banyaknya darah yang akan diambil adalah sebanyak tanda pada suntikan yang kami tunjukkan ini.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	
(Kompensasi) <i>Bapak/Ibu tidak dikenakan biaya untuk mengikut sertakan anak Bapak/Ibu pada penelitian ini. Biaya transportasi Bapak/Ibu dan anak akan ditanggung penelitian, termasuk biaya transportasi pada semua kunjungan di tahap lanjutan.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Peserta mungkin berharap bahwa kalimat pertama merujuk pada orang tua atau wali anak tidak akan menerima uang, bukannya tidak harus membayar. Mungkin juga dibahas bahwa uji klinik fase I adalah sumber pendapatan di banyak negara.
(Kerahasiaan) <i>Kami akan merahasiakan identitas anak anda dan juga akan sangat merahasiakan rekam medis anak anda. Selain tim penelitian, tim monitoring dan tim inspeksi regulatori, tidak akan ada yang dapat melihat identifikasi anak anda. Hasil penelitian akan dipublikasi atau</i>	Pernyataan ini berasal dari <i>informed consent form</i> yang telah disetujui, dan dapat dipertimbangkan sebagai contoh teks yang baik untuk menjelaskan masalah kerahasiaan.

Pernyataan	Kata kunci untuk diskusi
<i>dipresentasikan pada pertemuan ilmiah, tapi nama anak anda tidak akan disebutkan.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	
(Risiko potensial) <i>Sebagaimana semua penelitian, vaksin yang digunakan pada penelitian ini mempunyai risiko yang sudah diketahui dan risiko yang belum diketahui saat ini.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Pernyataan ini berasal dari <i>informed consent form</i> yang telah disetujui, dan dapat dipertimbangkan sebagai contoh kalimat untuk dilengkapi dengan penjelasan risiko yang diketahui. Seberapa jauh <i>informed consent</i> memberikan penjelasan untuk risiko yang tidak diketahui dapat menjadi topik untuk diskusi.
(Potensi kerugian karena keikutsertaan dalam uji klinik) <i>Satu orang anak yang pernah mengikuti penelitian salah satu vaksin yang akan digunakan pada penelitian ini, meninggal di rumah 2 hari setelah divaksinasi. Penelitinya menyimpulkan bahwa kematian tidak berhubungan dengan vaksin.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Kematian bayi dapat terkait dengan intervensi dalam uji klinik. Apakah informasi tidak meyakinkan yang disajikan dalam pertanyaan ini perlu dicantumkan dalam <i>informed consent form</i>? Apakah hal ini bermanfaat bagi peserta?
(Penyimpanan sisa sample darah) <i>Darah yang dikumpulkan pada penelitian ini akan digunakan untuk pemeriksaan yang telah disebutkan tadi. Setelah pemeriksaan, mungkin saja ada sisa darah lebih. Jika anda setuju, peneliti akan menyimpan sampel sisa ini tanpa mencantumkan informasi identitas anak Bapak/Ibu dan mungkin akan digunakan untuk penelitian lain. Anda tidak akan menerima hasil pemeriksaan tambahan pada sampel anak anda. Anda tetap dapat</i>	Ini adalah permintaan yang sangat umum dalam <i>informed consent form</i>. Orang mungkin mempertanyakan mengapa perlu ada darah tersisa yang dikumpulkan dari bayi. Prinsip <i>beneficence</i> dapat dibahas di sini.

Pernyataan	Kata kunci untuk diskusi
<i>mengikuti penelitian ini tanpa menyetujui penyimpanan darah anak anda.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	
(Berbagi hasil penelitian - 1) <i>Pada akhir penelitian, kami akan menghubungi anda melalui surat untuk memberitahukan informasi mana dari kedua vaksin yang lebih baik dan hasil penelitian. Hasil penelitian akan dibagi kepada anda sebelum dipublikasi umum.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Contoh ini dapat disajikan bersama dan peserta mendiskusikan setuju atau tidak untuk masing-masing pernyataan.
(Berbagi hasil penelitian - 2) <i>Kami akan menyelenggarakan pertemuan dengan anggota komunitas masyarakat pada akhir penelitian, dan memberitahukan hasil penelitian.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	
(Manfaat untuk komunitas) <i>Jika vaksin baru ini ternyata lebih memberikan proteksi terhadap infeksi, maka hal ini akan menjadi peningkatan pada ilmu pengetahuan dan akan bermanfaat bagi banyak penduduk di dunia.</i> ☐ Diterima ☐ Tidak diterima	Apakah pernyataan ini ditujukan untuk issue manfaat bagi komunitas? Hal apa lagi yang dapat disampaikan?

MODUL 10

KUNJUNGAN SENTRA UJI KLINIK

Waktu Pelaksanaan: 150 menit

Tujuan :

Pada akhir sesi diharapkan peserta dapat:

1. Menerapkan prinsip-prinsip Cara Uji Klinik yang Baik
2. Memperoleh gambaran sentra uji klinik

1. Pengantar

Kunjungan ke sentra uji klinik merupakan salah satu bentuk implementasi program pelatihan Cara Uji Klinik yang Baik untuk melihat fasilitas yang diperlukan dalam suatu uji klinik serta manajemen pelaksanaan uji klinik.

Uji klinik merupakan kegiatan yang melibatkan beberapa pihak yang terkait seperti Sponsor uji klinik, Peneliti, Organisasi Riset Kontrak (ORK), Komisi Etik dan Badan POM. Masing-masing mempunyai fungsi dan peran yang harus dijalankan sesuai dengan prinsip-prinsip Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) yang telah diterima secara internasional.

2. Persiapan

Dalam melakukan kunjungan ke sentra uji klinik ada beberapa hal yang perlu dipersiapkan, antara lain adalah :

- a. Peserta membentuk kelompok
- b. Masing-masing peserta membawa alat tulis dan buku catatan
- c. Semua peserta melakukan kunjungan pada sentra uji klinik secara berurutan dari ruangan yang digunakan dalam uji klinik
- d. Setiap kelompok bertanggung jawab dalam pengisian checklist pengamatan kunjungan sentra uji klinik

3. Kunjungan sentra uji klinik

Kunjungan ke sentra uji klinik ini dapat dilakukan di beberapa tempat, antara lain :

- a. Rumah sakit
- b. Puskesmas
- c. Balai Pengobatan / Klinik / Bidan Praktek

4. Instrumen

Untuk menunjang pelaksanaan kunjungan lapangan instrumen yang perlu dipersiapkan adalah *checklist* pengamatan kunjungan site uji klinik sesuai dengan *GCP Inspection Checklist*.

	Fasilitas	Ya	Tidak	Tidak diperlukan/ N/A
1.	Area Penerimaan Subjek			
	Apakah ruangan memiliki luas yang memadai dan dapat diakses oleh calon subjek/subjek uji klinik?			
	Apakah ada petugas resepsionis khusus penelitian?			
2	Area Konsultasi			
	Apakah area konsultasi memiliki luas memadai dan terjaga privasinya sebagai tempat konsultasi calon subjek/subjek dengan peneliti utama pada setiap kunjungan dan tempat proses <i>informed consent</i> ?			
	Apakah dokumen <i>informed consent</i> disimpan dalam lemari berkunci (akses terbatas) ?			
3	Ruang Tindakan / Ruang Prosedur			
	Apakah tersedia peralatan spesifik untuk uji klinik di ruang tindakan/prosedur?			
	Apakah semua peralatan yang dibutuhkan sesuai protokol telah dikalibrasi dan divalidasi?			

	Fasilitas	Ya	Tidak	Tidak diperlukan/ N/A
	Misalnya sphygmomanometer (tensimeter), timbangan, alat pengukur fungsi paru (asma, <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>)			
	Apakah ruang tindakan memadai dan mudah diakses?			
	Apakah tersedia SOP/Instruksi Kerja tentang cara penggunaan alat?			
	Apakah area pengambilan sampel darah dijaga sesuai prosedur pengendalian infeksi?			
	Apakah tersedia area tunggu untuk subjek uji klinik saat pengamatan reaktogenisitas?			
	Apakah tersedia <i>emergency trolley</i> di ruang tindakan?			
	Apakah <i>emergency trolley</i> berkunci dan apakah penggunaan kunci terkendali?			
	Apakah dilakukan monitoring dan pencatatan isi dari <i>emergency trolley</i> (misal: kedaluwarsa, stok, kondisi fisik)?			
	Apakah tersedia tim yang terlatih untuk mengatasi kedaruratan setidaknya memiliki sertifikat: <i>Advanced Life Support (ALS)</i> , <i>Cardiopulmonary Resuscitation (CPR)</i> ?			
4	Farmasi (Area Penyimpanan Produk Uji Klinik)			
	Apakah akses terbatas?			
	Apakah tersedia pencatatan suhu secara manual atau elektronik di area penyimpanan produk uji klinik?			
	Apakah tersedia SOP gangguan listrik terkait penyimpanan produk uji klinik?			
	Apakah penyimpanan obat uji klinik terpisah dari produk lain (studi lain) dan diberikan label yang jelas?			
	Untuk produk vaksin, apakah penyimpanan dan distribusinya dikendalikan (<i>cold chain system</i>)?			

	Fasilitas	Ya	Tidak	Tidak diperlukan/ N/A
	Apakah pemberian produk uji klinik sesuai dengan prosedur yang tercantum dalam protokol?			
	Apakah produk uji klinik diberi label cara penyimpanan dan “hanya untuk uji klinik”?			
	Apakah tersedia kartu stok produk uji klinik yang berisi catatan jumlah produk uji klinik yang diterima dan dikeluarkan, no bets, tanggal kedaluwarsa?			
5	Penyimpanan dokumen			
	Apakah tersedia lemari penyimpanan dokumen?			
	Apakah akses ke penyimpanan dokumen terbatas dan terpantau? Apakah tersedia catatan peminjaman dokumen?			
	Apakah ada petugas khusus yang menangani dokumen?			
	Apakah SOP penyimpanan dokumen yang juga mencakup lamanya penyimpanan di sentra uji klinik?			
	Apakah pada ruang penyimpanan terdapat alat pemadam kebakaran (APAR) dan pengendalian hama (misalnya tikus, ngengat)?			
	Apakah tersedia dokumen pendelegasian tugas kepada anggota tim uji klinik ?			
6	Laboratorium			
	Apakah laboratorium klinik berada di sentra uji klinik?			
	Jika tidak, apakah tersedia SOP pengiriman sampel biologis?			
	Apakah semua peralatan yang digunakan telah dikalibrasi dan semua prosedur pengujian telah divalidasi?			
	Apakah laboratorium telah terakreditasi/ dilakukan pemastian mutu (termasuk profisiensi eksternal) untuk pengujian yang akan dilakukan?			

	Fasilitas	Ya	Tidak	Tidak diperlukan/ N/A
7	Pembuangan limbah			
	Apakah pembuangan sampah spesimen biologi dan benda tajam sudah sesuai ?			
	Apakah tempat pembuangan sampah sudah terpisah dan diberi kode warna khusus sesuai dengan jenis sampahnya? Misalnya: Hitam untuk sampah non-infeksius Kuning untuk sampah infeksius dan darah Kotak Kuning untuk sampah benda tajam			
	Apakah pemusnahan limbah dilakukan di sentra uji klinik atau dilakukan oleh pihak ketiga?			
8	Sistem Pemastian Mutu			
	Apakah tersedia SOP minimal di sentra uji klinik, minimal • SOP untuk mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik & Regulatori • SOP untuk pemilihan peneliti • SOP untuk perekrutan subjek • SOP untuk pengambilan darah • SOP untuk pengelolaan obat uji klinik • SOP untuk pelaporan KTD • SOP untuk pelaporan uji klinik			
	Apakah tersedia catatan pelatihan untuk staf terkait Cara Uji Klinik yang Baik dan prosedur dalam protokol?			
	Apakah tersedia kontrak antara sponsor/ORK dan peneliti?			
	Apakah Sponsor/CRO melakukan monitoring?			
	Apakah KTD dan KTDS ditangani sesuai dengan SOP dan peraturan yang berlaku?			

5. Tindak Lanjut

Setelah dilakukan kunjungan sentra uji klinik, setiap kelompok diminta untuk berdiskusi membahas fasilitas uji klinik yang memenuhi Cara Uji Klinik yang Baik.

DAFTAR ISTILAH

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

Efek Samping Produk untuk pra-registrasi dengan produk baru atau penggunaan baru, khususnya sewaktu dosis terapi masih belum pasti adalah semua respons yang merugikan dan tidak diinginkan terhadap suatu produk, dengan dosis berapapun. **Efek Samping Produk** untuk produk yang sudah dipasarkan adalah respons terhadap suatu produk yang merugikan dan tidak diinginkan serta yang terjadi pada dosis pencegahan, diagnosis/terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.

Efek Samping Produk yang Serius adalah efek samping produk yang mengakibatkan kematian, mengancam jiwa, memerlukan perawatan di rumah sakit atau perpanjangan perawatan di rumah sakit, mengakibatkan cacat/ketidakmampuan yang menetap dan bermakna atau mengakibatkan cacat bawaan/cacat lahir.

Kejadian Tidak Diinginkan Serius, yang selanjutnya disingkat KTDS, adalah setiap kejadian medik tidak diinginkan yang terjadi pada uji klinik, tanpa melihat adanya hubungan sebab akibat yang mengakibatkan kematian, mengancam jiwa, memerlukan perawatan di rumah sakit, atau perpanjangan perawatan di rumah sakit, mengakibatkan cacat/ketidakmampuan yang menetap dan bermakna atau mengakibatkan cacat bawaan/cacat lahir.

Komisi Etik adalah institusi independen, yang terdiri dari profesional medik/ilmiah dan anggota non medik/non ilmiah di bidang uji klinik, yang bertanggung jawab terhadap perlindungan, hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek uji klinik.

Organisasi Riset Kontrak, yang selanjutnya disingkat ORK, adalah seseorang atau suatu organisasi (komersial atau lainnya)

yang dikontrak oleh sponsor untuk melaksanakan satu atau lebih tugas dan fungsi sponsor dalam uji klinik.

Monitoring adalah tindakan memantau kemajuan suatu uji klinik, dan yang menjamin bahwa uji klinik dilaksanakan, direkam, dilaporkan sesuai dengan protokol, SOP, CUKB dan ketentuan yang berlaku.

Peneliti adalah seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu tempat uji klinik

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 atau tempat uji klinik.

Persetujuan Setelah Penjelasan / (PSP) *Informed consent* adalah suatu proses untuk mendapatkan persetujuan dari subjek; setelah mendapat penjelasan mengenai seluruh aspek uji klinik yang relevan, subjek secara sukarela tanpa ada paksaan dalam bentuk apapun menyatakan kemauannya untuk berpartisipasi dalam suatu uji klinik.

Produk Uji adalah obat, obat herbal, suplemen kesehatan, pangan, dan kosmetika yang akan digunakan dalam uji klinik, baik sebagai produk yang akan diujikan maupun sebagai produk yang akan digunakan sebagai pembanding.

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.

Regulatory Authorities/ Otoritas Regulatori adalah Badan yang berwenang untuk mengatur. Dalam pedoman ICH GCP (CUKB) istilah Otoritas Regulatori termasuk otoritas yang menilai data klinik yang diserahkan dan yang melakukan inspeksi (lihat 1.29). Badan ini kadang kala disebut juga otoritas yang kompeten.

Sentra Uji Klinik atau Tempat Uji Klinik adalah fasilitas kesehatan, fasilitas perguruan tinggi atau lembaga penelitian milik pemerintah atau swasta yang memenuhi syarat sebagai tempat dilaksanakannya uji klinik.

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

Setiap kejadian medik tidak diinginkan, yang pada dosis berapapun:

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

Source Documents/ Dokumen Sumber

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).

Standard Operating Procedures (SOPs) / Prosedur Kerja Baku (PKB) adalah instruksi tertulis yang rinci untuk mencapai keseragaman dalam melakukan suatu fungsi tertentu.

Subjek uji klinik adalah individu yang ikut serta dalam uji klinik yang memiliki hak dan kewajiban saat keikutsertaannya dalam uji klinik.

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

Uji Klinik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi produk uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari

absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektivitas produk yang diteliti.



 bpom_ri

 halobpom@pom.go.id

 bpom.official

 Badan POM RI

 obat.bpom

 @BPOM_RI

 081.191.81.533

 081.21.99999.533

 www.pom.go.id

 registrasiobat.bpom

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Republik Indonesia
Jalan Percetakan Negara No. 23
Jakarta Pusat 10560

STRATEGI JITU PENGEMBANGAN OBAT DI INDONESIA

**Pemetaan Kapasitas Lembaga, Pemetaan Site Uji
Klinik, dan Bimbingan Teknis Cara Uji Klinik
yang Baik**

ISBN 978-602-415-136-2 (PDF)

