BADAN POM

PEDOMAN
CARA UJI KLINIK YANG BAIK
DI INDONESIA

Edisi III

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
2016

ISBN
978-602-74036-0-4

BADAN POM

PEDOMAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK DI INDONESIA

Edisi III

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
2016

Katalog Dalam Terbitan.
Badan Pengawas Obat dan Makanan

ISBN : 978-602-74036-0-4

Ind p Indonesia. Badan Pengawas Obat dan Makanan
Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia
(=Guideline for good clinical Practice (GCP)
- - Jakarta : Katalog Dalam Terbitan.
Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2015

SAMBUTAN

Semakin berkembangnya ilmu pengetahuan di bidang obat, obat herbal, kosmetika, suplemen kesehatan dan pangan olahan harus diikuti dengan tersedianya perangkat pengawasan yang menyeluruh dan memadai termasuk dalam rangka pembuktian khasiat dan keamanannya sehingga obat, obat herbal, kosmetika, suplemen kesehatan dan pangan olahan yang dihasilkan dan digunakan masyarakat aman, berkhasiat/bermanfaat dan bermutu. Uji klinik yang harus dilakukan bila memang diperlukan merupakan salah satu tahapan dalam pengembangan produk.

Uji klinik merupakan salah satu kegiatan yang penting dilakukan untuk menilai dan memastikan profil khasiat/kemanfaatan produk. Pelaksanaan uji klinik yang baik dapat menghasilkan data/bukti klinik yang memenuhi unsur keshahihan dan terpercaya yang diperlukan oleh industri sebagai bukti dukung dalam pengajuan registrasi. Bukti dukung shahih dan terpercaya diperlukan pula oleh regulator untuk menghindari keputusan registrasi yang bias.

Uji klinik merupakan 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 absorbsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektifitas produk yang diteliti.

Badan POM terus mendorong upaya pengembangan obat, obat herbal, kosmetika, suplemen kesehatan dan pangan olahan termasuk upaya pengembangan produk melalui uji klinik. Di sisi lain industri juga perlu memberikan upaya optimal dalam rangka jaminan keamanan dan khasiat/kemanfaatan kepada konsumen/masyarakat pengguna. Untuk itu pemahaman industri serta peneliti terhadap Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) perlu selalu ditingkatkan.

Uji klinik berkualitas akan selalu bersinggungan dengan beberapa aspek serta pihak yang aktif terlibat di dalamnya. Regulasi serta pedoman uji klinik yang disediakan harus memberikan kejelasan dengan suasana kondusif, namun dengan tetap memperhatikan aspek ilmiah dan etis uji klinik.

Edisi pertama buku Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia diterbitkan pada tahun 2001. Edisi kedua buku pedoman ini memuat beberapa perbaikan untuk menyesuaikan dengan kondisi terkini dan dengan tetap mengacu kepada *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice E-6* (ICHGCP-E6) yang sudah bersifat universal. Buku tersebut berisi peraturan, pedoman CUKB serta pedoman lain terkait dan ditujukan sebagai acuan bagi para pihak pelaksana uji klinik. Buku ini merupakan acuan dalam rangka pelaksanaan uji klinik, bagaimana merancang, melaksanakan, mendokumentasikan, memonitor, menganalisa, melaporkan uji klinik. Buku ini disusun atas kerjasama Badan POM dengan Kelompok Kerja Uji Klinik yang terdiri dari berbagai unsur seperti akademisi, peneliti, industri, sponsor, ORK (Organisasi Riset Kontrak), serta regulator.

Akhir kata, kami menyampaikan penghargaan kepada semua pihak atas terbitnya buku Pedoman Cara Uji Klinik yang

Baik di Indonesia edisi kedua ini. Semoga buku ini bermanfaat dan dapat menjadikan uji klinik di Indonesia semakin maju.

Jakarta,
Badan Pengawas Obat dan Makanan
Kepala



Dr. Roy A. Sparringa. M.App.Sc

KATA PENGANTAR

Empat belas tahun yang lalu, suatu kelompok bernama Kelompok Kerja Uji Klinik, dengan dukungan Badan Pengawas Obat dan Makanan, menerbitkan edisi pertama Buku Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia ini. Kelompok kerja yang independen ini mewakili para akademisi, otoritas regulasi obat, industri farmasi, organisasi riset kontrak (*contract research organization*, CRO), laboratorium, dan semua pihak yang aktif dalam kegiatan uji klinik. Buku pedoman ini ternyata mendapat sambutan baik dan hingga sekarang digunakan secara luas dan dijadikan pegangan oleh para pelaku uji klinik, dan digunakan sebagai bahan dasar penyebarluasan informasi CUKB.

Banyak perkembangan baru terjadi di Indonesia dalam tahun-tahun terakhir ini yang pada intinya menunjukkan betapa pentingnya penerapan CUKB di Indonesia. Makin banyak rumah sakit di Indonesia yang berupaya mendapatkan akreditasi. Dalam rangka ini mereka juga harus membuktikan dirinya memperhatikan mutu uji klinik dan menjaga keselamatan pasien yang ikut dalam uji klinik. Beberapa rumah sakit bahkan sudah mewajibkan seluruh stafnya memiliki sertifikat CUKB. Organisasi riset kontrak juga memerlukan kejelasan yang lebih rinci menghadapi tantangan tugas mereka yang makin kompleks. Jumlah Komisi Etik Penelitian Kesehatan di Indonesia pada awal tahun 2015 ini sudah mencapai 55 (lima puluh lima) buah. Semuanya ini memerlukan pemahaman yang baik mengenai CUKB.

Perkembangan lain yang menggembirakan ialah meningkatnya keinginan melakukan uji klinik pada obat herbal dan obat tradisional. Semuanya ini memerlukan tata cara uji klinik yang baik, rapi, sehingga keshahihan hasilnya tidak diragukan. Pedoman mengenai pelaksanaan uji kinik obat herbal/tradisional yang belum ada dalam edisi pertama, sekarang telah ada dalam buku edisi baru ini.

Pada tahun-tahun terakhir ini kita juga melihat meningkatnya kegiatan inspeksi uji klinik (oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan), audit oleh sponsor, dan pemantauan oleh rumah sakit atau di tempat pelaksanaan uji klinik. Tidak diragukan

lagi bahwa semuanya ini akan berdampak positif terhadap peningkatan mutu uji klinik di Indonesia. Untuk ini tentu diperlukan perangkat pedoman CUKB yang dijadikan acuan bersama.

Akhirnya kita mengingat kembali akan adanya dua manfaat besar dari penerapan CUKB. Yang pertama ialah terjaminnya keselamatan dan kesejahteraan manusia yang menjadi subjek penelitian. Yang kedua, yang tidak kalah pentingnya ialah data yang dihasilkan akurat dan dapat dipercaya. Adalah kebanggaan bagi kita semua, bila di masa depan Indonesia dikenal dunia sebagai salah satu negara yang mampu melakukan uji klinik dengan standar internasional.

Jakarta,

Ketua,

(Prof. DR.Dr. Rianto Setiabudy, SpFK.)

DAFTAR ISI

	Hal
Sambutan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI	i
Kata Pengantar Ketua Kelompok Kerja Uji Klinik	iv
Daftar Isi	vi
Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik	1
Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia	
A. Ketentuan Umum	34
B. Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik	37
C. Contoh Persetujuan dari Komisi Etik	115
D. Petunjuk Pembuatan Informasi untuk Calon Subjek	116
E. Contoh Penjelasan yang diberikan Kepada Calon Subjek dan Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)	117
F. Deklarasi Helsinki	120
Pedoman Uji Klinik Obat Herbal	127
Pedoman Uji Klinik Pangan Olahan	138
Susunan Keanggotaan Kelompok Kerja Uji Klinik	149
Tim Penyusun Buku Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik	150
Tim Penyusun Pedoman Uji Klinik Pangan Olahan	151

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA

NOMOR 21 TAHUN 2015

TENTANG

TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa masyarakat perlu dilindungi dari penggunaan obat, obat herbal, suplemen kesehatan, pangan olahan dan kosmetika yang tidak memenuhi persyaratan keamanan, khasiat/manfaat, dan mutu;

b. bahwa pada kondisi tertentu, kebenaran aspek keamanan dan khasiat/manfaat obat, obat herbal, suplemen kesehatan, pangan olahan dan kosmetika harus dibuktikan secara ilmiah melalui uji klinik;

c. bahwa ketentuan tata laksana persetujuan uji klinik sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 9 Tahun 2014 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik dan Pedoman Uji Klinik Obat Herbal sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Klinik Obat Herbal perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini;

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

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 8 Tahun 1999 tentang Perlindungan Konsumen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1999 Nomor 22, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3821);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 5063);

3. Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2012 tentang Pangan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 227 Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 5360);

4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3781);

5. Peraturan Pemerintah Nomor 69 Tahun 1999 tentang Label dan Iklan Pangan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1999 Nomor 131); Tambahan Lembaran Negara Nomor 3867);

6. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2004 tentang Keamanan, Mutu dan Gizi Pangan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 107, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4424);

7. Peraturan Pemerintah Nomor 48 Tahun 2010 tentang Jenis dan Tarif Atas Jenis Penerimaan Negara Bukan Pajak yang Berlaku pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 67, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5131);

8. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Kedudukan, Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 3 Tahun 2013;

9. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001

tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen, sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 4 Tahun 2013;

10. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008;

11. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1176/Menkes/Per/VIII/2010 tentang Notifikasi Kosmetika (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 397);

12. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 226);

13. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 66 Tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Registri Penelitian Klinik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 1319);

14. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.4991 Tahun 2004 tentang Inspeksi Uji Klinik;

15. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.4.2411 Tahun 2004 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia;

16. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.41.1381 Tahun 2005 tentang Tata Laksana Pendaftaran Suplemen Makanan;

17. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.41.1384 Tahun 2005 tentang Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka;

18. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.10.11983 Tahun 2010 tentang Kriteria dan Tata Cara Pengajuan Notifikasi Kosmetika (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 598);

19. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 634) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 540);
20. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.11.11.09909 Tahun 2011 tentang Pengawasan Klaim dalam label dan Iklan Pangan Olahan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 18);
21. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.5.12.11.09956 Tahun 2011 tentang Tata Laksana Pendaftaran Pangan Olahan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 811) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 43 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 964);
22. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004;

MEMUTUSKAN:

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

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan ini yang dimaksud dengan:

1. 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 absorbsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektifitas produk yang diteliti.
2. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
3. Obat Herbal/Obat Bahan Alam adalah bahan atau ramuan bahan yang dapat berasal dari tumbuhan, hewan, dan mineral.
4. Suplemen Kesehatan adalah produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan/atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan.
5. Pangan Olahan adalah makanan atau minuman hasil proses dengan cara atau metode tertentu dengan atau tanpa bahan tambahan.
6. Kosmetika adalah bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada bagian luar tubuh manusia (epidermis, rambut, kuku, bibir dan organ genital bagian luar) atau gigi dan membran mukosa mulut terutama untuk membersihkan, mewangikan, mengubah penampilan dan/atau memperbaiki bau badan atau melindungi atau memelihara tubuh pada kondisi baik.
7. Uji Klinik Prapemasaran adalah Uji Klinik yang menggunakan Produk Uji yang belum memiliki izin edar di Indonesia, termasuk Uji Klinik dengan Produk Uji yang telah memiliki izin edar untuk mengetahui indikasi/posologi baru.
8. Uji Klinik Pascapemasaran adalah Uji Klinik yang menggunakan Produk Uji yang sudah melalui Uji Klinik Prapemasaran dan telah memiliki izin edar di Indonesia, untuk mendapatkan data keamanan dan/atau untuk konfirmasi khasiat/manfaat yang telah disetujui.
9. Cara Uji Klinik yang Baik, yang selanjutnya disebut CUKB, adalah standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian,

pemantauan, audit, perekaman, analisis, dan pelaporan Uji Klinik yang memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan akurat dan terpercaya, serta bahwa hak, integritas, dan kerahasiaan Subjek Uji Klinik dilindungi.

10. Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik, yang selanjutnya disebut PPUK, adalah persetujuan pelaksanaan Uji Klinik yang diterbitkan oleh Kepala Badan.
11. Komisi Etik adalah institusi independen, yang terdiri dari profesional medik/ilmiah dan anggota nonmedik/nonilmiah di bidang Uji Klinik, yang bertanggung jawab terhadap perlindungan, hak, keamanan, dan kesejahteraan Subjek Uji Klinik.
12. Sponsor adalah perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai suatu Uji Klinik.
13. Organisasi Riset Kontrak, yang selanjutnya disingkat ORK, adalah seseorang atau suatu organisasi (komersial atau lainnya) yang dikontrak oleh sponsor untuk melaksanakan satu atau lebih tugas dan fungsi sponsor dalam Uji Klinik.
14. Inspeksi Cara Uji Klinik yang Baik, yang selanjutnya disebut Inspeksi CUKB, adalah tindakan *regulator*/Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk melaksanakan suatu pemeriksaan resmi terhadap dokumen, fasilitas, rekaman dan sumber lain yang dianggap oleh otoritas regulatori ada hubungannya dengan Uji Klinik (termasuk uji bioekivalensi), di Sentra Uji Klinik, Sponsor dan/atau di ORK, dan/atau di tempat lain yang berhubungan dengan pelaksanaan Uji Klinik dimaksud.
15. Produk Uji adalah Obat, Obat Herbal, Suplemen Kesehatan, Pangan Olahan, dan Kosmetika yang akan digunakan dalam Uji Klinik, baik sebagai produk yang akan diujikan maupun sebagai produk yang akan digunakan sebagai pembanding.
16. 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.
17. 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.
18. Efek Samping Produk Uji adalah respon terhadap suatu Produk Uji yang merugikan dan tidak diinginkan serta yang terjadi pada dosis pencegahan, diagnosis/terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.

19. Efek Samping Produk Uji yang Serius adalah Efek Samping Produk Uji 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.
20. 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.
21. Subjek Uji Klinik adalah individu yang ikut serta dalam Uji Klinik yang memiliki hak dan kewajiban saat keikutsertaannya dalam Uji Klinik.
22. Persetujuan Setelah Penjelasan atau *Informed Consent*, yang selanjutnya disebut PSP, 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
23. 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.
24. Kepala Badan adalah Kepala Lembaga Pemerintah Non Kementerian yang tugas dan tanggung jawabnya di bidang pengawasan obat dan makanan.

BAB II

UJI KLINIK

Bagian Pertama

Ruang Lingkup dan Jenis Uji Klinik

Pasal 2

Ruang lingkup Peraturan ini meliputi Uji Klinik yang dilakukan di Indonesia untuk:

a. Obat;
b. Obat Herbal;
c. Suplemen Kesehatan;
d. Pangan Olahan; dan
e. Kosmetika.

Pasal 3

Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 terdiri atas:

a. Uji Klinik Prapemasaran; dan

b. Uji Klinik Pascapemasaran.

Bagian Kedua

Persyaratan

Pasal 4

Uji Klinik yang dilakukan harus memberikan manfaat nyata bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan kepentingan masyarakat serta mengacu kepada Pedoman CUKB di Indonesia.

Pasal 5

(1) Pelaksanaan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a sebelum dimulai wajib mendapatkan persetujuan Kepala Badan.

(2) Pelaksanaan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf b sebelum dimulai wajib menyampaikan notifikasi kepada Kepala Badan.

(3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2), untuk Pangan Olahan dan Kosmetika dapat mengajukan persetujuan atau penyampaian notifikasi.

Pasal 6

(1) Pengajuan persetujuan atau notifikasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 tidak ditujukan untuk penelitian dalam rangka pendidikan.

(2) Uji Klinik untuk kepentingan pendidikan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat menggunakan Produk Uji yang belum memiliki izin edar di Indonesia.

(3) Uji Klinik untuk kepentingan pendidikan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) wajib mengikuti ketentuan Uji Klinik Prapemasaran.

Pasal 7

Pelaksanaan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5, sebelumnya harus mendapat persetujuan Komisi Etik.

Pasal 8

(1) Peneliti Utama yang melaksanakan uji klinik harus memiliki sertifikat CUKB.

(2) Ketentuan mengenai sertifikat CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) akan ditetapkan tersendiri.

BAB III

PENGAJUAN PERSETUJUAN UJI KLINIK

Bagian Pertama

Pengajuan Persetujuan Uji Klinik Prapemasaran

Pasal 9

(1) Pengajuan persetujuan Uji Klinik Prapemasaran dilakukan secara tertulis oleh Sponsor atau ORK kepada Kepala Badan.
(2) Pengajuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) menggunakan formulir sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
(3) Alur pengajuan persetujuan Uji Klinik Prapemasaran beserta dokumen yang diperlukan sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Bagian Kedua

Penyampaian Notifikasi Uji Klinik Pascapemasaran

Pasal 10

(1) Penyampaian notifikasi Uji Klinik Pascapemasaran dilakukan secara tertulis oleh Sponsor atau ORK kepada Kepala Badan.
(2) Penyampaian notifikasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) menggunakan contoh formulir sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
(3) Alur penyampaian notifikasi Uji Klinik Pascapemasaran beserta dokumen yang diperlukan sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Bagian Ketiga

Organisasi Riset Kontrak

Pasal 11

(1) ORK sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) dan Pasal 10 ayat (1) harus berlokasi di Indonesia.

(2) Personil ORK harus memiliki pemahaman yang baik terhadap CUKB.

(3) Dalam hal sponsor berasal dari luar negeri yang akan melakukan uji klinik, sponsor tersebut harus mendelegasikan sebagian atau seluruh tugasnya kepada perwakilannya atau ORK yang berlokasi di Indonesia.

Bagian Keempat
Biaya
Pasal 12

Terhadap pengajuan persetujuan uji klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9, dikenai biaya sebagai Penerimaan Negara Bukan Pajak (PNBP) sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB IV

EVALUASI DAN KEPUTUSAN

Bagian Pertama
Evaluasi Dokumen
Pasal 13

(1) Terhadap pengajuan persetujuan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 dan penyampaian notifikasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 10, dilakukan evaluasi dokumen Uji Klinik.
(2) Untuk melakukan evaluasi dokumen Uji Klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibentuk Tim Evaluasi Dokumen Uji Klinik.
(3) Tim Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2), ditetapkan oleh Kepala Badan.
(4) Dalam melakukan evaluasi dokumen Uji Klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Tim Evaluasi dapat meminta pendapat ahli uji klinik.

Bagian Kedua
Uji Klinik Prapemasaran
Pasal 14

(1) Terhadap pengajuan persetujuan Uji Klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1), Kepala Badan dapat memberikan keputusan berupa:

a. persetujuan;
b. penolakan; atau
c. permintaan perbaikan dokumen uji klinik.

(2) Keputusan berupa persetujuan, penolakan, atau permintaan perbaikan dokumen uji klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) untuk Uji Klinik Prapemasaran diterbitkan paling lama dalam 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal diterimanya dokumen.

Bagian Ketiga
Uji Klinik Pascapemasaran
Pasal 15

(1) Kepala Badan dapat memberikan tanggapan terhadap penyampaian notifikasi Uji Klinik Pascapemasaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 10 paling lambat dalam waktu 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal diterimanya dokumen.

(2) Pemohon dapat melaksanakan Uji Klinik Pascapemasaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) bila dalam waktu 20 (dua puluh) hari kerja tidak mendapat tanggapan Kepala Badan.

Bagian Keempat
Masa berlaku
Pasal 16

(1) Persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (1) huruf a berlaku selama 2 (dua) tahun sejak tanggal diterbitkan.
(2) Dalam hal pelaksanaan Uji Klinik melebihi masa persetujuan yang diberikan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Sponsor atau ORK harus mengajukan permohonan perpanjangan persetujuan kepada Kepala Badan.
(3) Pengajuan permohonan perpanjangan persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus disertai dengan alasan.

Bagian Kelima
Tindak Lanjut
Pasal 17

(1) Kepala Badan melakukan Inspeksi CUKB terhadap sentra pelaksanaan Uji Klinik dan/atau tempat lain yang terkait dengan pelaksanaan Uji Klinik.
(2) Dalam melakukan Inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Kepala Badan menugaskan pelaksanaannya kepada inspektur CUKB Badan Pengawas Obat dan Makanan.
(3) Inspeksi CUKB sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat dilaksanakan sebelum, pada saat, dan/atau setelah Uji Klinik dilaksanakan.
(4) Ketentuan mengenai Inspeksi CUKB dilaksanakan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB V

PRODUK UJI

Pasal 18

(1) Produk Uji yang akan digunakan dalam Uji Klinik harus memiliki data keamanan awal dan persyaratan mutu sesuai dengan tahapan uji kliniknya.
(2) Dalam hal diperlukan pemasukan Produk Uji sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ke dalam wilayah Indonesia, sponsor harus mendapatkan persetujuan dari Kepala Badan.
(3) Pengajuan pemasukan Produk Uji sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilakukan secara tertulis bersamaan dengan pengajuan persetujuan Uji Klinik.
(4) Persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diterbitkan bersamaan dengan persetujuan pelaksanaan Uji Klinik, dengan menggunakan format persetujuan pemasukan sebagaimana tercantum dalam Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Pasal 19

Dalam hal Produk Uji sebagaimana dimaksud dalam Pasal 18 mengandung bahan tertentu yang menimbulkan kepekaan terhadap keyakinan kelompok masyarakat tertentu harus dijelaskan dalam PSP.

BAB VI

PENANGGUHAN ATAU PENGHENTIAN UJI KLINIK

Pasal 20

Kepala Badan dapat memerintahkan pihak Sponsor Uji Klinik untuk menangguhkan atau menghentikan Uji Klinik yang sedang berlangsung jika:

a. Terjadi masalah keamanan Uji Klinik dan setelah berkonsultasi dengan ahli uji klinik; dan/atau
b. Uji Klinik dilaksanakan tanpa persetujuan Komisi Etik.

BAB VII

PELAPORAN UJI KLINIK

Bagian Pertama

Kejadian Tidak Diinginkan Serius dan

Efek Samping Produk Uji yang Serius

Pasal 21

(1) Peneliti Utama wajib melaporkan seluruh KTDS dalam Uji Klinik di Indonesia kepada:

a. Sponsor; dan
b. Komisi Etik.

(2) Pelaporan KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dilakukan secepatnya, paling lambat 24 (dua puluh empat) jam sejak pertama kali diketahui.

(3) Pelaporan KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b paling lambat 3 (tiga) hari kalender.

(4) Dalam hal KTDS sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3) masih berlanjut, pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai rangkaian kejadian berakhir.

(5) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3), untuk KTDS yang sejak awal telah dapat diperkirakan terjadi berdasarkan protokol atau dokumen lain sebagai KTDS yang tidak memerlukan pelaporan segera.

Pasal 22

(1) Sponsor wajib melaporkan Efek Samping Produk Uji yang Serius dari Uji Klinik di Indonesia kepada Kepala Badan.

(2) Pelaporan Efek Samping sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan secepatnya paling lambat:

a. 7 (tujuh) hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk laporan awal yang mengancam jiwa dan/atau kematian serta disusul dengan laporan selengkap mungkin dalam waktu 8 (delapan) hari kalender berikutnya; dan
b. 15 (lima belas) hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk efek samping serius lainnya.

(3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) menggunakan format sebagaimana tercantum dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Pasal 23

(1) 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 Uji Klinik di Indonesia kepada Komisi Etik dan Kepala Badan.

(2) Dalam hal kejadian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) masih berlanjut, pelaporan susulan dilakukan secepatnya sampai rangkaian kejadian berakhir.

(3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

Bagian Kedua

Pelaporan Pelaksanaan Uji Klinik

Pasal 24

(1) Sponsor wajib melaporkan perkembangan pelaksanaan Uji Klinik yang dilakukan kepada Kepala Badan:

a. setiap 6 (enam) bulan;

b. saat berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik; dan/atau

c. jika terjadi penghentian pelaksanaan Uji Klinik sebelum waktunya dengan menjelaskan alasannya.

(2) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b dilakukan paling lambat 30 (tiga puluh) hari kerja sejak berakhirnya pelaksanaan Uji Klinik.

(3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c dilakukan paling lambat 15 (lima belas) hari kerja sejak penghentian pelaksanaan Uji Klinik.

(4) Laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) menggunakan format sebagaimana tercantum dalam Lampiran VI, Lampiran VII, dan Lampiran VIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

BAB VIII

PERUBAHAN DOKUMEN

Pasal 25

(1) Sponsor wajib menyerahkan dokumen Uji Klinik yang mengalami perubahan.

(2) Untuk dokumen Uji Klinik yang mengalami perubahan karena berdampak terhadap keselamatan Subjek Uji Klinik, harus mendapat persetujuan Kepala Badan.

BAB IX

SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 26

Pelanggaran terhadap ketentuan dalam Peraturan ini dapat dikenai sanksi administratif berupa:

a. peringatan;

b. penangguhan Uji Klinik; dan/atau

c. penghentian pelaksanaan Uji Klinik.

BAB X

KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 27

Semua ketentuan tentang Uji Klinik sebelum ditetapkannya Peraturan ini masih tetap berlaku sepanjang tidak bertentangan dengan ketentuan dalam Peraturan ini.

BAB XI

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 28

Pada saat Peraturan ini mulai berlaku:

a. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 9 Tahun 2014 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik; dan

b. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Klinik Obat Herbal;

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 29

Peraturan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 29 Desember 2015
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT
DAN MAKANAN REPUBLIK
INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 29 Desember 2015

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



WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2015 NOMOR 1987

LAMPIRAN I
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT
DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

Kepada Yth:

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan R.I.

Jln. Percetakan Negara 23

JAKARTA

☐ Permohonan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik Prapemasaran ☐ Permohonan Notifikasi Pelaksanaan Uji Klinik Pascapemasaran

I. INFORMASI UMUM

1. Judul Protokol Uji Klinik:
2. Nomor/versi dan tanggal protokol (protokol final):
3. Fase Uji Klinik (I, II, III atau IV):
4. Desain Uji Klinik:
5. Tujuan Uji Klinik:

6. Penggunaan pembanding dalam Uji Klinik

Ya ☐ Tidak ☐

7. Bila jawaban nomor 6 Ya, pembanding yang digunakan dalam Uji Klinik:

Plasebo ☐ Kontrol Positif ☐

8. Jumlah subjek:

9.a. Dokumen Uji Klinik yang diserahkan:

	Ya	Tidak
- Protokol Uji Klinik	☐	☐
- Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)/ *Informed Consent.*	☐	☐
- Persetujuan Komisi Etik		
- Brosur Peneliti	☐	☐
- Dokumen lain,	☐	☐
Sebutkan:	☐	☐

.....

.....

.....

.....

.....

9.b. Dokumen Produk Uji yang diserahkan:	Ya	Tidak
- Informasi Produk Uji	☐	☐
- Sertifikat Analisa (*CoA*)	☐	☐
- Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik	☐	☐
- Summary *Batch Protocol* (3 *Batch* berurutan) khusus untuk produk biologi termasuk vaksin	☐	☐
- *Lot Release* khusus untuk vaksin	☐	☐
9.c. Dokumen pendukung lain:		
- Sertifikat GCP Peneliti	☐	☐
- Surat Kontrak ORK (disebutkan fungsi Sponsor yang didelegasikan/ dikontrakkan kepada ORK serta sumber daya yang dimiliki ORK (bila menggunakan ORK)	☐	☐
- Asuransi (bila ada)	☐	☐
- Sertifikat Laboratorium	☐	☐
- *Curriculum Vitae* Peneliti Utama/ Peneliti	☐	☐

10. Kategori Produk Uji yang digunakan untuk Uji Klinik :

☐ Kategori I

Produk yang diuji baru dimana belum pernah dilakukan Uji Klinik sebelumnya

☐ Kategori II

Produk yang diuji baru dimana tahapan Uji Klinik Prapemasaran (fase I, II ataupun III) masih berlangsung

☐ Kategori III

Produk yang diuji sudah mendapat izin edar di Indonesia dan akan dilakukan Uji Klinik untuk indikasi baru, cara pemakaian baru, dosis baru

☐ Kategori IV

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

☐ Kategori V

Dan lainnya, sebutkan:.....

Catatan:

Kategori tersebut di atas bukan merupakan fase-fase dalam Uji Klinik, dimaksudkan hanya untuk menggambarkan status Produk Uji.

II. INFORMASI SENTRA PELAKSANA

Uji Klinik multisenter

Ya ☐ Tidak ☐

Sentra dalam negeri (sebutkan) :

Sentra luar negeri (sebutkan) :

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

- Peneliti Utama
- Terakhir terlibat dalam Uji Klinik tahun ..... dengan jumlah subjek .....

III. INFORMASI PRODUK UJI

Merupakan Produk Uji : impor ☐ lokal ☐

1. Nama generik:
2. Nama dagang:
3. Nama kimia:
4. Kelas farmakologi (untuk obat):
5. Bentuk sediaan dan kekuatan Produk Uji:
6. Kemasan:
7. Cara pemberian:
8. Tanggal kedaluwarsa:
9. Nomor *batch*:
10. Jenis dan jumlah Produk Uji Klinik yang akan diimpor (bila ada keperluan importasi):
11. Jenis dan jumlah Produk Uji Klinik yang akan digunakan (untuk produk uji klinik lokal):
12. Nama dan alamat produsen:
13. Nama dan alamat importir (bila ada keperluan importasi):
14. Status peredaran Produk Uji di negara lain (bila ada):

15. Dalam hal berisi/mengandung tumbuhan:

- Nama tumbuhan (*scientific name*):

  Bila komposisi terdiri dari beberapa tumbuhan, jelaskan satu persatu nama tumbuhan tersebut berikut *scientific name* dan informasi mengenai senyawa yang dikandungnya.

- Bagian tumbuhan yang digunakan:

- Sumber perolehan bahan baku:

- Bentuk simplisia atau ekstrak:

- Bukti riwayat penggunaan tradisional (bila ada) dan/atau berdasarkan jurnal penelitian:

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

IV. INFORMASI PRODUK PEMBANDING

Merupakan obat: impor ☐

lokal ☐

1. Nama produk:

2. Komposisi bahan aktif dan kuantitas:

3. Indikasi/kegunaan:

4. Bentuk sediaan:

5. Cara pemberian dan dosis:

6. Kemasan:

7. Tanggal kedaluwarsa:

8. Nomor *batch*:

9. Sertifikat analisa:

10. Jenis dan jumlah produk pembanding yang akan diimpor (bila ada keperluan importasi):

11. Jenis dan jumlah produk pembanding yang akan digunakan (untuk produk pembanding lokal):

12. Nama dan alamat produsen:

13. Nama dan alamat importir (bila ada keperluan importasi):

14. Status peredaran produk pembanding di negara lain (bila ada):

15. Dalam hal berisi/mengandung tumbuhan:
    - Nama produk:

      Bila komposisi terdiri dari beberapa tumbuhan, jelaskan satu persatu nama tumbuhan tersebut berikut *scientific name* dan informasi mengenai senyawa yang dikandungnya.

- Bagian tumbuhan yang digunakan (bila ada):

- Sumber perolehan bahan baku (bila ada):

- Bentuk simplisia atau ekstrak (bila ada):

- Bukti riwayat penggunaan tradisional dan/atau berdasarkan jurnal penelitian (bila ada):

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

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

1. Nama dan alamat Sponsor:

2. Penanggung jawab yang mewakili Sponsor (nama dan nomor telepon):

3.1. Nama dan alamat ORK (jika mengadakan kontrak dengan ORK):

3.2. Jenis kewenangan yang didelegasikan oleh Sponsor kepada ORK:

3.2.1 .....

3.2.2 .....

.....

3.3. Surat perjanjian terkait nomor 3.2 antara Sponsor dengan ORK:

Ada ☐ Tidak ☐

(terlampir)

VI. PERSETUJUAN KOMISI ETIK

Persetujuan Komisi Etik (terlampir)

- Nama dan alamat Komisi Etik:

- Nomor dan tanggal persetujuan:

VII. PERNYATAAN PENELITI

Saya/kami akan memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.

(materai)

_____

Tanda tangan

_____

Nama (tulisan blok)

_____

Tanggal

*Catatan : asli diserahkan ke Badan POM

VIII. PERNYATAAN SPONSOR

- Kami akan memenuhi ketentuan-ketentuan yang diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.
- Kami menyatakan bahwa informasi yang diserahkan adalah benar pada tanggal penyerahan berkas.
- Kami akan menginformasikan kepada Komisi Etik dan Kepala Badan setiap perubahan informasi yang terjadi.
- Kami akan memberi jaminan terhadap klaim yang terjadi berkaitan dengan terjadinya cedera atau kematian dalam pelaksanaan Uji Klinik kecuali cedera atau kerugian yang terjadi karena ketidakpatuhan terhadap uji klinik

(materai)

_____

Tanda tangan

_____

Nama (tulisan blok)

_____

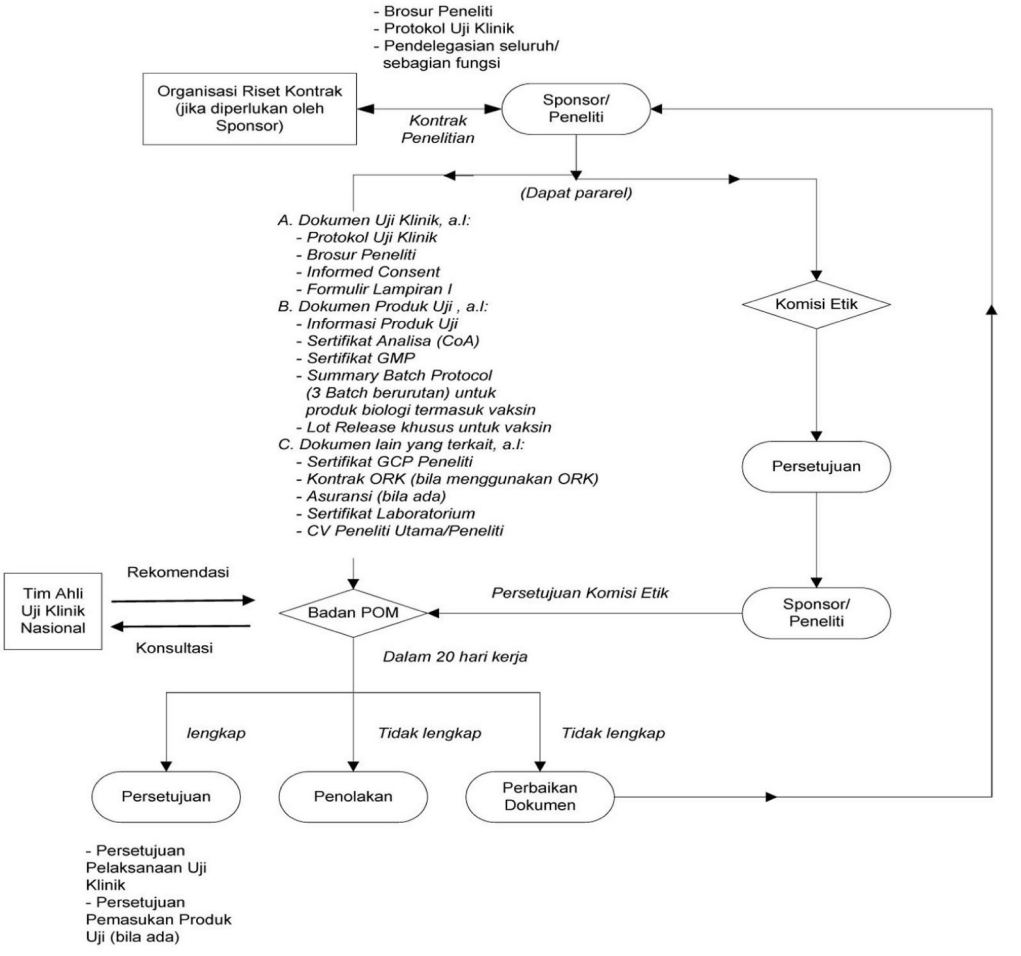
Tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

LAMPIRAN II
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

ALUR PERMOHONAN UJI KLINIK PRAPEMASARAN

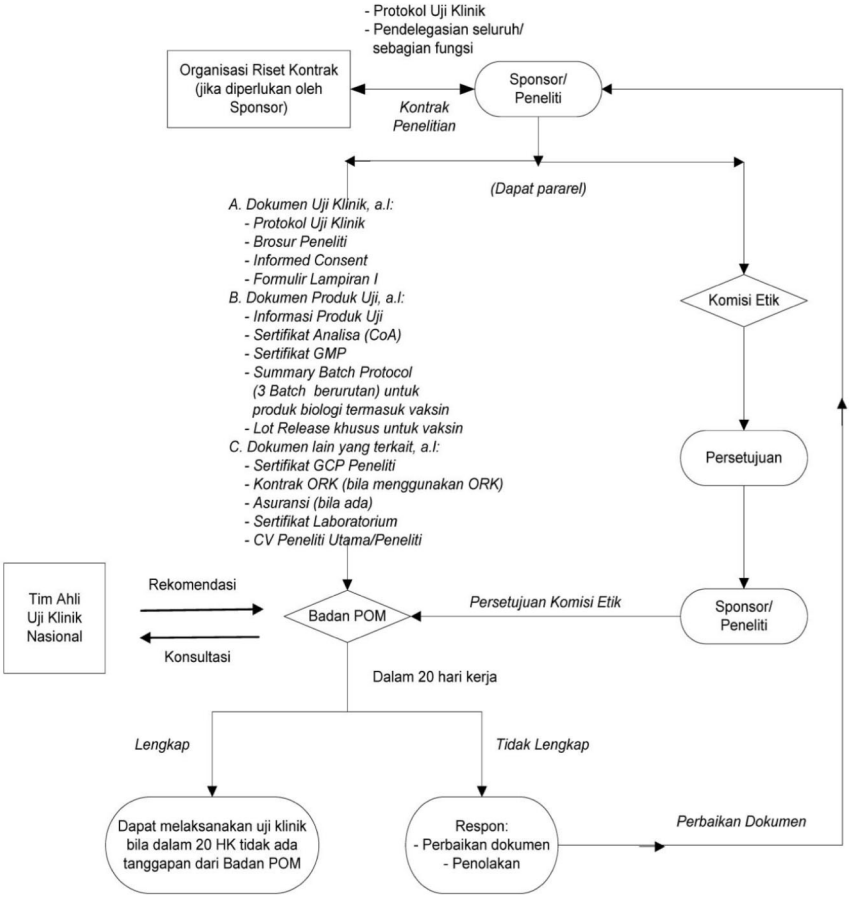


KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

LAMPIRAN III
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

ALUR PENYAMPAIAN NOTIFIKASI UJI KLINIK PASCAPEMASARAN



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

LAMPIRAN IV
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

PERSETUJUAN PEMASUKAN PRODUK UJI

Nomor : .....
Lampiran : .....
Perihal : Persetujuan Pemasukan Produk Uji

Kepada:

Sehubungan dengan surat Saudara No. ..... tanggal ..... perihal permohonan pemasukan Produk Uji, bersama ini diberitahukan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui pemasukan Produk Uji Saudara dengan Protokol berjudul "....."

1. Nama dan Jumlah Produk Uji :
2. Nomor *batch* Produk Uji :
3. Produsen dan sumber asal Produk Uji :
4. Importir :

Dengan ketentuan :

1. Produk Uji tersebut didatangkan dari negara ..... sejumlah tersebut di atas.
2. Produk Uji tersebut digunakan untuk Uji Klinik tersebut di atas dengan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik Nomor ..... dan Persetujuan Komisi Etik Nomor ....

Jakarta, ...
Badan Pengawas Obat dan Makanan
Kepala,

.....
NIP.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

LAMPIRAN V
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

FORMULIR PELAPORAN EFEK SAMPING PRODUK UJI YANG SERIUS

<table>
<tr><td colspan="2">PELAPORAN</td></tr>
<tr><td colspan="2">EFEK SAMPING PRODUK UJI YANG SERIUS</td></tr>
<tr><td>Saat pertama diketahui (Hari/Tanggal):</td><td>Inisial Subjek :
No ID Subjek :</td></tr>
<tr><td>Manifestasi kejadian (jelaskan)</td><td rowspan="2">Sentra Uji Klinik :
Kode Sentra :
Peneliti Utama :
Negara :
Judul dan Versi Protokol :
Persetujuan Komisi Etik :</td></tr>
<tr><td>Kondisi sebelum kejadian (jelaskan)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Penanganan kejadian (jelaskan)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kesudahan
☐ Sembuh
☐ Meninggal
☐ Sembuh dengan gejala sisa
☐ Belum sembuh
☐ Lainnya (Sebutkan .....)</td></tr>
<tr><td>Partisipasi dalam uji klinik</td><td>☐ diteruskan, jelaskan
☐ dihentikan, jelaskan</td></tr>
</table>

....., ...

Mengetahui,

(Sponsor) (Peneliti Utama)

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

LAMPIRAN VI
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

Laporan Pelaksanaan Uji Klinik Tiap 6 (Enam) Bulan

No.....

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

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

Jakarta, ...

Sponsor Uji Klinik

_____

Tanda tangan

_____

Nama jelas

_____

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

LAMPIRAN VII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 21 TAHUN 2015
TENTANG
TATA LAKSANA PERSETUJUAN UJI KLINIK

Laporan Berakhirnya Pelaksanaan Uji Klinik

No. .....

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

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

Jakarta, ...

Sponsor Uji klinik

_____

Tanda tangan

_____

Nama jelas

_____

Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ROY A. SPARRINGA

PEDOMAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK DI INDONESIA

A. KETENTUAN UMUM

Dalam menilai pendaftaran obat baru, dewasa ini dunia internasional telah sepakat untuk hanya mengakui kesahihan data uji klinik yang dilakukan dengan memenuhi suatu standar yang disebut *The International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice* (ICH-GCP). *Good Clinical Practice* adalah suatu standar kualitas etik dan ilmiah internasional untuk mendisain, melaksanakan, mencatat, dan melaporkan uji klinik yang melibatkan partisipasi subjek manusia. Negara-negara yang tidak mengikuti standar ini akan tersisih dalam kegiatan uji klinik dan pengembangan obat baru dan juga tidak dapat mengekspor hasil produksi obatnya ke negara lain.

Bersamaan dengan itu, tuntutan dunia internasional untuk melindungi hak asasi manusia dan upaya menjaga keselamatan manusia yang menjadi subjek uji klinik terasa semakin mendesak. Untuk itu Badan Pengawas Obat dan Makanan 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.

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 prapemasaran.

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 peniliti 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.

B. PEDOMAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK

Terjemahan ICH-GCP (E6)

PENDAHULUAN

Cara Uji Klinik yang Baik, CUKB (*Good Clinical Practice, GCP*) adalah suatu standar kualitas etik dan ilmiah internasional untuk mendesain, melaksanakan, mencatat dan melaporkan uji klinik yang melibatkan partisipasi subjek manusia. Mematuhi standar ini akan memberi kepastian kepada publik bahwa hak, keamanan dan kesejahteraan subjek uji klinik dilindungi, sesuai dengan prinsip yang berasal dari Deklarasi Helsinki, dan bahwa data uji klinik tersebut dapat dipercaya.

Tujuan Pedoman ICH GCP ini adalah untuk menyatukan standar bagi Uni Eropa (EU), Jepang dan Amerika Serikat untuk mempermudah penerimaan bersama data klinik oleh otoritas regulatori di negara-negara tersebut.

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

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

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

1. DAFTAR ISTILAH

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

Pada pengalaman klinik sebelum persetujuan izin edar suatu obat baru atau penggunaan baru obat tersebut, khususnya ketika dosis terapi masih belum pasti: semua respons yang merugikan dan tidak diinginkan terhadap suatu obat, dengan dosis berapapun, harus dianggap sebagai efek samping obat (ESO). Istilah respons terhadap suatu obat berarti bahwa hubungan sebab-akibat antara suatu obat dengan suatu kejadian yang tidak diinginkan sedikitnya merupakan suatu kemungkinan, yakni hubungannya tidak dapat disingkirkan.
Untuk obat yang telah dipasarkan: ESO adalah respons terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik (lihat Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat).

1.2 *Adverse Event (AE)*/ Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

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

1.3 *Amendment (to the Protocol)*/ Amandemen (terhadap Protokol)

Lihat Amandemen Protokol.

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

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

1.5 *Approval (in relation to Institutional Review Board)*/Persetujuan (dari Dewan Kaji Institusi)

Keputusan DKI bahwa uji klinik telah dikaji dan dapat dilaksanakan di tempat institusi tersebut dalam batas-batas yang telah ditetapkan oleh DKI, institusi, Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.6 *Audit*/ Audit

Suatu pemeriksaan sistematis dan independen terhadap kegiatan dan dokumen terkait uji klinik untuk menentukan apakah kegiatan tersebut dilaksanakan, dan apakah data dicatat, dianalisis dan dilaporkan dengan akurat sesuai dengan protokol, prosedur kerja baku (PKB) dari sponsor, Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan persyaratan regulatori yang berlaku.

1.7 *Audit Certificate*/ Sertifikat Audit

Suatu pernyataan konfirmasi oleh auditor bahwa suatu audit telah dilakukan.

1.8 *Audit Report*/ Laporan Audit

Suatu evaluasi tertulis oleh auditor dari sponsor tentang hasil audit.

1.9 *Audit Trail*/ Penelusuran Audit

Dokumentasi yang memungkinkan rekonstruksi urutan dari semua kejadian.

1.10 *Blinding*/ *Masking*/ Ketersamaran

Suatu prosedur agar satu atau lebih pelaku uji klinik tidak mengetahui pengobatan mana yang diberikan kepada setiap subjek. Tersamar-tunggal biasanya berarti subjek yang tidak tahu, dan

tersamar-ganda biasanya berarti subjek, peneliti, monitor,dan terkadang, pengolah data tidak mengetahui pengobatan yang diterima setiap subjek.

1.11 *Case Report Form (CRF)*/ Formulir Laporan Kasus (FLK)

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

1.12 *Clinical Trial/Study*/ Uji Klinik/Studi Klinik

Setiap penelitian pada subjek manusia yang dimaksudkan untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya dari produk yang diteliti, dan/atau untuk mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan terhadap produk yang diteliti, dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari produk yang diteliti dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efikasi. Istilah uji klinik mempunyai arti sama dengan studi klinik.

1.13 *Clinical Trial/Study Report*/ Laporan Uji Klinik

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

1.14 *Comparator* (Product)/ Produk Pembanding

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

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

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

1.16 *Confidentiality*/ Kerahasiaan

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

1.17 *Contract*/ Kontrak

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

1.18 *Coordinating Committee*/ Komisi Koordinasi

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

1.19 *Coordinating Investigator*/ Peneliti Koordinator

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

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

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

1.21 *Direct Access*/ Akses Langsung

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

1.22 *Documentation*/ Dokumentasi

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

1.23 *Essential Documents*/ Dokumen Esensial

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

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

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

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

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

1.26 *Impartial Witness*/ Saksi yang Tidak Memihak

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

1.27 *Independent Ethics Committee (IEC)*/ Komisi Etik (KE)

Suatu badan independen (suatu dewan pengkaji atau suatu komisi, institusional, regional, nasional, atau supranasional), yang terdiri dari profesional medik dan anggota non-medik, yang bertanggungjawab untuk menjamin perlindungan hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek manusia yang terlibat dalam suatu uji klinik dan untuk memberi kepastian publik mengenai perlindungan itu, antara lain dengan mengkaji dan menyetujui/memberikan dukungan terhadap protokol uji klinik, kelayakan para peneliti,

fasilitas dan cara serta bahan yang digunakan untuk memperoleh dan mendokumentasi PSP dari subjek uji klinik tersebut.

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

1.28 *Informed Consent*/ Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)

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

1.29 *Inspection*/ Inspeksi

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

1.30 *Institution (medical)*/ Institusi (medik)

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

1.31 *Institutional Review Board (IRB)*/ Dewan Kaji Institusi (DKI)

Suatu badan independen yang anggotanya terdiri dari tenaga medik, ilmiah dan non ilmiah, yang bertanggungjawab untuk menjamin perlindungan hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek manusia yang terlibat dalam suatu uji klinik dengan antara lain, mengkaji, menyetujui, dan melakukan pengkajian yang berkelanjutan terhadap protokol uji klinik dan amandemennya serta cara dan bahan yang digunakan untuk memperoleh dan mendokumentasi PSP dari subjek uji klinik tersebut.

1.32 *Interim Clinical Trial/Study Report*/ Laporan Interim Uji Klinik

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

1.33 *Investigational Product*/ Produk yang Diteliti

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

1.34 *Investigator*/ Peneliti

Seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu tempat uji klinik. Jika suatu uji klinik dilaksanakan oleh suatu tim di suatu tempat uji klinik, peneliti adalah pemimpin yang bertanggung jawab dari tim tersebut dan disebut Peneliti Utama. Lihat juga Peneliti Pembantu.

1.35 *Investigator/Institution*/Peneliti/Institusi

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

1.36 *Investigator's Brochur*/ Brosur Peneliti

Suatu kumpulan data klinik dan nonklinik mengenai suatu produk yang diteliti yang relevan dengan penelitiannya pada subjek manusia (lihat 7. Brosur Peneliti).

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

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

1.38 *Monitoring*/ Monitoring

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

1.39 *Monitoring Report*/ Laporan Monitoring

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

1.40 *Multicentre Trial*/ Uji Klinik Multisenter

Suatu uji klinik yang dilaksanakan menurut satu protokol tetapi pada lebih dari satu tempat, dan karena itu, dilakukan oleh lebih dari satu peneliti.

1.41 *Nonclinical Study*/ Studi non klinik

Studi biomedik yang tidak dilakukan pada subjek manusia.

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

Penilaian dan/atau saran yang diberikan oleh KE.

1.43 *Original Medical Record*/ Rekam Medik Asli

Lihat Dokumen Sumber.

1.44 *Protocol*/ Protokol

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

1.45 *Protocol Amendment*/ Amandemen Protokol

Suatu uraian tertulis tentang perubahan atau penjelasan resmi suatu protokol.

1.46 *Quality Assuranse (QA)*/ Pemastian Mutu

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

1.47 *Quality Control (QC)*/ Pengawasan Mutu

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

1.48 *Randomization*/ Randomisasi

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

1.49 *Regulatory Authorities*/ Otoritas Regulatori

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 kadangkala disebut juga otoritas yang kompeten.

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

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

(lihat Pedoman ICH untuk Manajemen Data Keamanan Klinik: Definisi dan Standar untuk Pelaporan yang Dipercepat).

1.51 *Source Data*/ Data Sumber

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

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

1.52 *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).

1.53 *Sponsor*/ Sponsor

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

1.54 *Sponsor Investigator*/ Sponsor-Peneliti

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

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

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

1.56 *Sub investigator*/ Peneliti Pembantu

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). Lihat juga Peneliti.

1.57 *Subject/Trial Subject*/ Subjek/Subjek Uji Klinik

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

1.58 *Subject Identification Code*/ Kode Identifikasi Subjek

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

1.59 *Trial Site*/ Tempat Uji Klinik

Lokasi dimana dilakukan kegiatan terkait uji klinik.

1.60 *Unexpected Adverse Drug Reaction*/ Efek Samping Obat yang Tidak Terduga

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

1.61 *Vulnerable Subjects*/ Subjek Rentan

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

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

1.62 *Well-being (of the trial subjects)*/ Kesejahteraan (dari subjek uji klinik)

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

PADANAN ISTILAH*

Bahasa Indonesia ↔ Bahasa Inggris

***Urutan Istilah dalam Bahasa Indonesia disusun menurut abjad.**

- Akses Langsung ↔ *Direct Access*
- Amandemen (terhadap Protokol) ↔ *Amendment (to the Protocol)*
- Amandemen Protokol ↔ *Protocol Amendment*
- Audit ↔ *Audit*
- Brosur Peneliti ↔ *Investigator's Brochure*
- Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) ↔ *Good Clinical Practice* (GCP)
- Data Sumber ↔ *Source Data*
- Dewan Kaji Institusi (DKI) ↔ *Institutional Review Board (IRB)*
- Dokumen Esensial ↔ *Essential Documents*
- Dokumen Sumber ↔ *Source Documents*
- Dokumentasi ↔ *Documentation*
- Efek Samping Obat (ESO) ↔ *Adverse Drug Reaction* (ADR)
- Efek Samping Obat yang Tidak Terduga ↔ *Unexpected Adverse Drug Reaction*
- Formulir Laporan Kasus (FLK) ↔ *Case Report Form* (CRF)
- Inspeksi ↔ *Inspection*
- Institusi (medik) ↔ *Institution (medical)*
- Kepastian Mutu ↔ *Quality Assurance* (QA)
- Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) ↔ *Adverse Event* (AE)
- Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius atau Efek Samping Obat yang Serius (ESO serius) ↔ *Serious Adverse Event* (SAE) *or Serious Adverse Drug Reaction* (*Serious ADR*)
- Kepatuhan (dalam uji klinik) ↔ *Compliance (in relation to trials)*
- Kerahasiaan ↔ *Confidentiality*
- Kesejahteraan (dari subjek uji klinik) ↔ *Well-being (of the trial subjects)*
- Ketersamaran ↔ *Blinding/ Masking*
- Kode Identifikasi Subjek ↔ *Subject Identification Code*
- Komisi Etik (KE) ↔ *Independent Ethics Committee* (IEC)
- Komisi Independen Monitoring-Data (KIMD) (Badan Monitoring Data dan Keamanan, Komisi Monitoring, Komisi Monitoring Data) ↔ *Independent Data-Monitoring Committee* (IDMC) *(Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)*
- Komisi Koordinasi ↔ *Coordinating Committee*
- Kontrak ↔ *Contract*
- Laporan Audit ↔ *Audit Report*
- Laporan Interim Uji Klinik ↔ *Interim Clinical Trial/ Study Report*
- Laporan Monitoring ↔ *Monitoring Report*
- Laporan Uji Klinik ↔ *Clinical Trial/ Study Report*
- Monitoring ↔ *Monitoring*

- Organisasi Riset Kontrak (ORK) ↔ *Contract Research Organization* (CRO)
- Otoritas Regulatori ↔ *Regulatory Authorities*
- Pembanding ↔ *Comparator*
- Pendapat (dari Komisi Etik) ↔ *Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)*
- Peneliti ↔ *Investigator*
- Peneliti Koordinator ↔ *Coordinating Investigator*
- Peneliti Pembantu ↔ *Sub Investigator*
- Peneliti/Institusi ↔ *Investigator/Institution*
- Penelusuran Audit ↔ *Audit Trail*
- Pengawasan Mutu ↔ *Quality Control* (QC)
- Persetujuan (dari Dewan Kaji Institusi) ↔ *Approval (in relation to Institutional Review Board)*
- Persyaratan Regulatori yang Berlaku ↔ *Applicable Regulatory Requirement(s)*
- Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) ↔ *Informed Consent*
- Produk yang Diteliti ↔ *Investigational Product*
- Prosedur Kerja Baku (PKB) ↔ *Standard Operating Procedures* (SOPs)
- Protokol ↔ *Protocol*
- Randomisasi ↔ *Randomization*
- Rekam Medik Asli ↔ *Original Medical Record*
- Saksi yang Tidak Memihak ↔ *Impartial Witness*
- Sertifikat Audit ↔ *Audit Certificate*
- Sponsor ↔ Sponsor
- Sponsor-Peneliti ↔ *Sponsor-Investigator*
- Studi nonklinik ↔ *Nonclinical Study*
- Subjek Rentan ↔ *Vulnerable Subjects*
- Subjek/Subjek Uji Klinik ↔ *Subject/Trial Subject*
- Tempat Uji Klinik ↔ *Trial Site*
- Uji Klinik Multisenter ↔ *Multicentre Trial*
- Uji Klinik/Studi Klinik ↔ *Clinical Trial/Study*
- Wakil yang Dapat Diterima secara Hukum (Wakil yang Sah) ↔ *Legally Acceptable Representative*

2. PRINSIP ICH

2.1 Uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan prinsip etik yang berasal dari Deklarasi Helsinki, dan yang konsisten dengan CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

2.2 Sebelum suatu uji klinik diprakarsai, semua risiko dan ketidaknyamanan yang dapat diduga sebelumnya harus ditimbang terhadap manfaat yang diharapkan bagi masing-masing subjek uji klinik dan masyarakat. Suatu uji klinik harus dimulai dan dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada risikonya.

2.3 Hak, keamanan dan kesejahteraan subjek uji klinik merupakan pertimbangan yang paling penting dan harus mengalahkan kepentingan ilmu pengetahuan dan masyarakat.

2.4 Informasi nonklinik dan klinik yang ada mengenai suatu produk yang diteliti harus memadai untuk menunjang uji klinik yang diusulkan.

2.5 Uji klinik harus berlandaskan ilmiah yang kuat dan diuraikan dalam protokol dengan rinci dan jelas.

2.6 Suatu uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan protokol yang sebelumnya telah mendapat persetujuan/ dukungan dari Dewan Kaji Insitusi (DKI)/ Komisi Etik (KE).

2.7 Pelayanan medik yang diberikan kepada subjek, dan keputusan medik yang dibuat atas nama subjek, harus selalu menjadi tanggung jawab seorang dokter yang berkualifikasi atau, jika sesuai, seorang dokter gigi yang berkualifikasi.

2.8 Setiap individu yang terlibat dalam pelaksanaan suatu uji klinik harus memenuhi syarat pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk melaksanakan tugasnya masing-masing.

2.9 PSP yang diberikan secara sukarela harus diperoleh dari setiap subjek sebelum ikut serta keikutsertaannya dalam uji klinik.

2.10 Semua informasi uji klinik harus direkam, ditangani, dan disimpan dengan cara yang memungkinkan untuk dilaporkan, diinterpretasi, dan diverifikasi secara akurat.

2.11 Kerahasiaan rekaman yang dapat mengidentifikasi subjek harus dilindungi, demi menghargai hak pribadi dan peraturan kerahasiaan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.

2.12 Produk yang diteliti harus dibuat, ditangani, dan disimpan sesuai dengan *Good Manufacturing* Practice (GMP)/Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB) yang berlaku, dan harus digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.

2.13 Sistem dengan prosedur yang menjamin mutu dari setiap aspek uji klinik harus diberlakukan

3. DEWAN KAJI INSTITUSI/ KOMISI ETIK (DKI/KE)

3.1. Tanggung jawab

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

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

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

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

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

3.1.4 DKI/KE harus melakukan pengkajian berkelanjutan untuk setiap uji klinik yang sedang berjalan pada interval yang sesuai dengan tingkat risikonya terhadap subjek manusia, tetapi sedikitnya sekali setahun.

3.1.5 DKI/KE dapat meminta informasi tambahan selain dari yang dituliskan dalam 4.8.10 untuk diberikan kepada subjek jika, dalam pertimbangan DKI/KE, informasi tambahan itu akan menambah secara berarti pada perlindungan hak, keamanan dan/atau kesejahteraan subjek.

3.1.6 Bila suatu uji klinik nonterapeutik akan dilaksanakan dengan persetujuan wakil sah (lihat 4.8.12, 4.8.14), DKI/KE harus menentukan bahwa protokol dan/atau dokumen lain yang diusulkan itu memuat dengan memadai unsur etik yang relevan dan memenuhi persyaratan regulatori yang berlaku untuk uji klinik semacam itu.

3.1.7 Jika protokol menunjukkan bahwa persetujuan sebelumnya dari subjek uji klinik atau wakil sah subjek tidak mungkin diperoleh (lihat 4.8.15), DKI/KE harus menentukan bahwa protokol dan/atau dokumen lain yang diusulkan itu memuat secara memadai unsur etik yang relevan dan memenuhi persyaratan regulatori yang berlaku untuk uji klinik semacam itu (yaitu dalam keadaan darurat).

3.1.8 DKI/KE harus mengkaji baik jumlah maupun cara pembayaran kepada subjek untuk menjamin tidak ada masalah paksaan atau pengaruh yang tidak semestinya terhadap subjek uji klinik. Pembayaran kepada subjek harus dibagi rata selama penelitian dan tidak seluruhnya dibayarkan setelah ia menyelesaikan uji klinik tersebut.

3.1.9 DKI/KE harus memastikan bahwa informasi mengenai pembayaran kepada subjek, termasuk cara, jumlah, dan jadwal pembayaran kepada subjek uji klinik, dicantumkan dalam PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada

subjek. Cara pembayaran yang akan dibagi rata selama penelitian harus dijelaskan.

3.2. Komposisi, Fungsi dan Cara Kerja

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

Dianjurkan agar DKI/KE mempunyai :

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

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

Daftar anggota DKI/KE dan kualifikasinya harus tersedia.

3.2.2 DKI/KE harus melakukan fungsinya sesuai dengan prosedur kerja tertulis, harus menyimpan rekaman tertulis dari kegiatannya dan notulen rapatnya, serta harus mematuhi CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

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

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

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

3.2.6 DKI/KE boleh mengundang bukan anggota dengan keahlian di bidang khusus untuk membantu.

3.3. Prosedur

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

3.3.1 Menentukan komposisinya (nama dan kualifikasi para anggotanya) dan di bawah otoritas mana DKI/KE ini berada.

3.3.2 Menjadwalkan, memberitahu para anggotanya, dan melaksanakan rapat-rapatnya.

3.3.3 Melakukan kajian awal dan berkelanjutan berbagai uji klinik.

3.3.4 Menentukan frekuensi kajian yang berkelanjutan, sesuai keperluan

3.3.5 Sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku, melakukan kajian yang dipercepat dan memberikan persetujuan/dukungan mengenai perubahan kecil pada uji klinik yang sedang berlangsung yang telah mendapat persetujuan/dukungan dari DKI/KE.

3.3.6 Menyatakan bahwa tidak ada subjek yang boleh dimasukkan ke dalam suatu uji klinik sebelum DKI/KE mengeluarkan persetujuan/dukungan tertulis untuk uji klinik tersebut.

3.3.7 Menyatakan bahwa tidak ada penyimpangan atau perubahan dari protokol boleh dimulai sebelum amendemen yang sesuai mendapat persetujuan/dukungan tertulis dari DKI/KE, kecuali jika diperlukan untuk menghilangkan bahaya yang langsung terhadap subjek atau jika perubahan itu hanya menyangkut aspek logistik atau administratif dari uji klinik tersebut (misalnya perubahan monitor, nomor telepon) (lihat 4.5.2).

3.3.8 Menyatakan bahwa peneliti harus segera melapor kepada DKI/KE:

a) Penyimpangan atau perubahan dari protokol untuk menghilangkan bahaya yang langsung terhadap subjek uji klinik (lihat 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
b) Perubahan yang meningkatkan risiko terhadap subjek dan/atau mempengaruhi pelaksanaan uji klinik secara bermakna (lihat 4.10.2).
c) Semua efek samping obat yang serius dan tidak terduga.
d) Informasi baru yang mungkin mempengaruhi secara negatif keamanan subjek atau pelaksanaan uji klinik.

3.3.9 Menjamin bahwa DKI/KE segera memberitahu peneliti/institusi secara tertulis mengenai :

a) Keputusan/pendapatnya yang berkaitan dengan uji klinik.
b) Alasan dari keputusan/pendapat tersebut.
c) Prosedur untuk naik banding terhadap keputusan/pendapat tersebut.

3.4. Rekaman

DKI/KE harus menyimpan semua rekaman yang relevan (misalnya prosedur tertulis, daftar anggota, daftar pekerjaan/afiliasi anggota, dokumen yang diserahkan, notulen rapat dan korespondensi) untuk jangka waktu sedikitnya 3 (tiga) tahun setelah selesainya uji klinik dan menyediakannya jika diminta oleh otoritas regulatori.

DKI/KE dapat diminta oleh peneliti, sponsor, atau otoritas regulatori untuk memberikan prosedur tertulis dan daftar keanggotaannya.

4. PENELITI

4.1 Kualifikasi Peneliti dan Perjanjian Tertulis

4.1.1 Peneliti harus memenuhi kualifikasi pendidikan, pelatihan dan pengalaman untuk memikul tanggung jawab atas pelaksanaan yang benar suatu uji klinik, harus memenuhi semua kualifikasi yang ditetapkan oleh persyaratan regulatori yang berlaku dan harus memberikan bukti kualifikasi tersebut melalui riwayat hidup terbaru dan/atau dokumen relevan lainnya yang diminta oleh pihak sponsor, DKI/KE dan/atau otoritas regulatori.

4.1.2 Peneliti harus sepenuhnya memahami penggunaan yang benar dari produk yang diteliti, seperti diuraikan dalam protokol, Brosur Peneliti yang terbaru, informasi produk dan sumber informasi lainnya yang disediakan oleh pihak sponsor.

4.1.3 Peneliti harus menyadari dan harus mematuhi, CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

4.1.4 Peneliti/institusi harus mengizinkan monitoring dan audit oleh pihak sponsor dan inspeksi oleh otoritas regulatori yang sesuai.

4.1.5 Peneliti harus memelihara daftar nama orang yang memenuhi syarat kepada siapa peneliti telah mendelegasikan tugas-tugas penting yang berkaitan dengan uji klinik.

4.2 Sumber Daya yang Memadai

4.2.1 Peneliti harus dapat menunjukkan (misalnya berdasarkan data retrospektif) kemampuannya untuk merekrut subjek yang sesuai sejumlah yang diperlukan dalam jangka waktu yang telah disetujui bersama.

4.2.2 Peneliti harus mempunyai waktu yang cukup untuk melaksanakan dan menyelesaikan uji klinik dengan benar dalam jangka waktu yang telah disetujui bersama.

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

4.2.4 Peneliti harus memastikan bahwa semua orang yang membantu pelaksanaan uji klinik telah mendapat penjelasan yang memadai mengenai protokol, produk yang diteliti, serta tugas dan fungsi mereka yang berkaitan dengan uji klinik.

4.3 Pelayanan Medik bagi Subjek Uji Klinik

4.3.1 Seorang dokter (atau dokter gigi, jika sesuai) yang cakap, yang menjadi peneliti atau peneliti pembantu untuk uji klinik, harus bertanggung jawab untuk semua keputusan medik (atau dental) yang berkaitan dengan uji klinik tersebut.

4.3.2 Selama dan sesudah keikutsertaan seorang subjek dalam suatu uji klinik, peneliti/institusi harus memastikan bahwa pelayanan medik yang memadai tersedia bagi subjek jika terjadi kejadian yang tidak diinginkan, termasuk nilai laboratorium yang bermakna secara klinik, yang berkaitan dengan uji klinik. Peneliti/institusi harus memberitahu seorang subjek jika pelayanan medik diperlukan untuk penyakit lain yang didapat selama uji klinik, yang diketahui peneliti.

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

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

4.4 Komunikasi dengan DKI / KE

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

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

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

4.5 Kepatuhan terhadap Protokol

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

4.5.2 Peneliti tidak boleh melakukan penyimpangan atau perubahan apapun dari protokol tanpa persetujuan dari sponsor dan sebelum amandemennya dikaji dan disetujui/diberi dukungan yang terdokumentasi dari DKI/KE, kecuali bila diperlukan untuk menghilangkan bahaya langsung terhadap subjek uji klinik, atau jika perubahan tersebut hanya menyangkut aspek logistik atau administratif dari uji klinik tersebut (misalnya perubahan monitor, perubahan nomor telepon).

4.5.3 Peneliti, atau orang yang ditunjuk oleh peneliti, harus mendokumentasi dan menjelaskan setiap penyimpangan dari protokol yang telah disetujui.

4.5.4 Peneliti dapat melakukan suatu penyimpangan atau perubahan dari protokol untuk meniadakan bahaya yang langsung terhadap subjek uji klinik tanpa terlebih dulu mendapat persetujuan/dukungan dari DKI/KE. Penyimpangan/perubahan yang dilakukan, alasannya, dan jika sesuai, amandemen protokol yang diusulkan harus diajukan sesegera mungkin kepada:

a) DKI/KE untuk pengkajian dan persetujuan/ dukungan.
b) Pihak sponsor untuk persetujuan dan, jika diperlukan,
c) Otoritas regulatori.

4.6 Produk yang Diteliti

4.6.1 Tanggung jawab untuk akuntabilitas produk yang diteliti di tempat uji klinik dibebankan pada peneliti/institusi.

4.6.2 Jika diperkenankan/diperlukan, peneliti/institusi dapat/harus menyerahkan beberapa atau semua tugas peneliti/institusi untuk akuntabilitas produk yang diteliti di tempat uji klinik kepada seorang apoteker atau orang lain yang sesuai di bawah supervisi peneliti/institusi.

4.6.3 Peneliti/institusi dan/atau seorang apoteker atau orang lain yang sesuai, yang ditunjuk oleh peneliti/institusi, harus menyimpan catatan pengiriman produk ke tempat uji klinik, inventaris di tempat tersebut, penggunaan oleh setiap subjek, dan produk yang tidak terpakai dikembalikan ke sponsor atau didisposisi dengan cara lain. Catatan ini harus mencantumkan tanggal, jumlah, nomor *batch*/seri, tanggal kedaluwarsa (bila ada) dan nomor kode khusus yang diberikan pada produk yang diteliti dan subjek uji klinik. Peneliti harus menyimpan semua catatan yang mendokumentasi secara memadai bahwa subjek diberi dosis yang ditetapkan dalam protokol dan mencocokkan semua produk penelitian yang diterima dari sponsor.

4.6.4 Produk yang diteliti harus disimpan seperti yang ditetapkan oleh sponsor (lihat 5.13.2 dan 5.14.3) dan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.

4.6.5 Peneliti harus menjamin bahwa produk yang diteliti hanya digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui.

4.6.6 Peneliti, atau seorang yang ditunjuk oleh peneliti/institusi, harus menjelaskan penggunaan yang benar produk yang diteliti kepada setiap subjek dan harus memeriksa pada interval waktu yang sesuai dengan uji klinik yang bersangkutan, bahwa setiap subjek mengikuti instruksi dengan benar.

4.7 Prosedur Randomisasi dan Pembukaan Ketersamaran

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

4.8 Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) dari Subjek Uji Klinik

4.8.1 Untuk memperoleh dan mendokumentasi PSP, peneliti harus mematuhi persyaratan regulatori yang berlaku, dan harus mengikuti CUKB dan prinsip etik yang berasal dari Deklarasi Helsinki. Sebelum memulai uji klinik, peneliti harus mempunyai persetujuan/dukungan tertulis dari DKI/KE untuk PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek.

4.8.2 PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek harus direvisi bilamana didapatkan informasi baru yang penting yang mungkin relevan dengan persetujuan subjek. PSP tertulis dan informasi tertulis yang telah direvisi harus mendapat persetujuan/ dukungan dari DKI/KE sebelum digunakan. Subjek atau wakil sah subjek harus diberitahu pada waktu yang tepat jika ada informasi baru yang mungkin relevan dengan keinginan subjek untuk melanjutkan keikutsertaannya dalam uji klinik tersebut. Komunikasi tentang informasi ini harus didokumentasi.

4.8.3 Peneliti maupun staf uji klinik tidak boleh memaksa atau terlalu mempengaruhi seorang subjek agar ikut serta atau melanjutkan keikutsertaannya dalam suatu uji klinik.

4.8.4 Informasi tertulis maupun lisan mengenai uji klinik yang bersangkutan, termasuk PSP tertulis tidak boleh mengandung

bahasa yang menyebabkan subjek atau wakil sah subjek melepaskan atau seolah-olah melepaskan haknya yang sah, atau membebaskan atau seolah-olah membebaskan peneliti, institusi, sponsor, atau wakil mereka dari tanggung jawab akibat kecerobohan.

4.8.5 Peneliti, atau seseorang yang ditunjuk oleh peneliti, harus memberitahu selengkapnya kepada subjek atau, jika subjek tidak dapat memberikan PSP, wakil sah subjek, mengenai semua aspek uji klinik yang relevan termasuk informasi tertulis dan persetujuan/dukungan dari DKI/KE.

4.8.6 Bahasa yang digunakan dalam informasi tertulis maupun lisan tentang uji klinik yang bersangkutan, termasuk PSP tertulis, harus nonteknis dan praktis dan harus dapat dimengerti oleh subjek atau wakil sah subjek dan saksi yang tidak memihak, jika ada.

4.8.7 Sebelum PSP dapat diperoleh, peneliti, atau seorang yang ditunjuk oleh peneliti, harus memberikan subjek atau wakil sah subjek cukup waktu dan kesempatan untuk menanyakan tentang rincian uji klinik tersebut dan untuk memutuskan apakah akan ikut serta atau tidak dalam uji klinik tersebut. Semua pertanyaan tentang uji klinik tersebut harus dijawab sampai subjek atau wakil sah subjek merasa puas.

4.8.8 Sebelum keikutsertaan seorang subjek dalam uji klinik, PSP tertulis harus ditandatangani dan diberi tanggal sendiri oleh subjek atau oleh wakil sah subjek, dan oleh orang yang memimpin diskusi mengenai PSP tersebut.

4.8.9 Jika seorang subjek tidak dapat membaca atau jika seorang wakil sah subjek tidak dapat membaca, seorang saksi yang tidak memihak harus hadir selama seluruh diskusi mengenai PSP. Setelah formulir PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek, dibacakan dan dijelaskan kepada subjek atau wakil sah subjek, dan setelah subjek atau wakil sah subjek menyetujui secara lisan keikutsertaan subjek dalam uji klinik yang bersangkutan, dan, jika dapat melakukannya, telah menandatangani dan memberi tanggal sendiri pada formulir PSP, saksi harus menandatangani dan memberikan tanggal sendiri pada formulir persetujuan itu.

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

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

a) Bahwa uji klinik ini melibatkan penelitian.
b) Tujuan uji klinik ini.
c) Perlakuan dalam uji klinik ini dan kemungkinan alokasi pengobatan secara acak.
d) Prosedur uji klinik yang akan diikuti, termasuk semua prosedur yang invasif.
e) Tanggung jawab subjek.
f) Aspek uji klinik yang bersifat eksperimental.
g) Risiko atau ketidaknyamanan yang dapat diperkirakan terhadap subjek dan, jika berlaku, terhadap embrio, fetus atau bayi yang menyusu.
h) Manfaat yang diharapkan. Jika tidak dimaksudkan adanya manfaat klinik bagi subjek, subjek harus diberitahu akan hal ini.
i) Prosedur atau pengobatan alternatif yang mungkin ada bagi subjek, serta kemungkinan manfaat dan risikonya yang penting.
j) Kompensasi dan/atau pengobatan yang tersedia bagi subjek bila terjadi cedera yang berkaitan dengan uji klinik.
k) Pembayaran prorata yang diharapkan, bila ada, kepada subjek untuk keikutsertaannya dalam uji klinik.
l) Biaya yang diperkirakan, bila ada, untuk subjek untuk keikutsertaannya dalam uji klinik.
m) Bahwa keikutsertaan subjek dalam uji klinik adalah sukarela dan bahwa subjek boleh menolak untuk ikut serta atau menarik diri dari uji klinik, setiap saat, tanpa hukuman atau kehilangan manfaat yang merupakan hak subjek jika tidak menarik diri.
n) Bahwa monitor, auditor, DKI/KE, dan otoritas regulatori akan diberi akses langsung pada rekam medik asli dari subjek untuk verifikasi prosedur dan/atau data uji klinik, tanpa melanggar kerahasiaan subjek, sebatas yang diizinkan oleh hukum dan peraturan yang berlaku dan bahwa, dengan menandatangani PSP tertulis, subjek atau wakil sah subjek memberi hak untuk akses tersebut.
o) Bahwa rekaman yang mengidentifikasi subjek akan dijaga kerahasiaannya dan sebatas diizinkan oleh hukum dan/atau

peraturan yang berlaku, tidak akan dibuka untuk umum. Jika hasil uji klinik ini dipublikasi, identitas subjek akan tetap dirahasiakan.

p) Bahwa subjek atau wakil sah subjek akan diberitahu pada waktu yang tepat jika ada informasi yang mungkin relevan dengan keinginan subjek untuk meneruskan keikutsertaannya dalam uji klinik.
q) Orang yang dihubungi untuk informasi lebih lanjut mengenai uji klinik dan hak subjek uji klinik, dan siapa yang dihubungi jika terjadi cedera yang berkaitan dengan uji klinik.
r) Keadaan dan/atau alasan yang dapat diduga yang menyebabkan keikutsertaan subjek dalam uji klinik dapat dihentikan.
s) Perkiraan lamanya keikutsertaan subjek dalam uji klinik.
t) Perkiraan jumlah subjek yang ikut serta dalam uji klinik.

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

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

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

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

a) Tujuan uji klinik tidak dapat dicapai dengan suatu uji klinik pada subjek yang dapat memberikan sendiri PSP.

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

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

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

4.9 Rekaman dan Laporan

4.9.1 Peneliti harus memastikan keakuratan, kelengkapan, terbacanya, dan ketepatan waktu dari data yang dilaporkan kepada pihak sponsor dalam Formulir Laporan Kasus (FLK) dan pada semua laporan yang diperlukan.

4.9.2 Data yang dilaporkan dalam FLK, yang berasal dari dokumen sumber, harus konsisten dengan dokumen sumber atau bila ada ketidakcocokan harus dijelaskan.

4.9.3 Perubahan atau koreksi terhadap FLK harus diberi tanggal, diparaf, dan dijelaskan (bila perlu) dan tidak boleh menutup tulisan yang asli (yaitu, harus tetap dapat ditelusuri); ini berlaku untuk perubahan atau koreksi secara tertulis maupun secara elektronik (lihat 5.18.4.n)). Sponsor harus memberikan bimbingan kepada peneliti dan/atau wakil yang ditunjuk peneliti dalam membuat koreksi demikian. Sponsor harus mempunyai prosedur tertulis untuk

menjamin bahwa perubahan atau koreksi dalam FLK yang dibuat oleh wakil yang ditunjuk sponsor didokumentasi, diperlukan dan disahkan oleh peneliti. Peneliti harus menyimpan catatan tentang perubahan dan koreksi tersebut.

4.9.4 Peneliti/institusi harus menyimpan dokumen uji klinik seperti disebutkan dalam Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik (lihat 8) dan seperti diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku. Peneliti/institusi harus mengambil langkah-langkah untuk mencegah kerusakan dini atau tanpa disengaja dari dokumen ini.

4.9.5 Dokumen esensial harus disimpan sampai sedikitnya 2 (dua) tahun setelah persetujuan terakhir permohonan pemasaran di wilayah ICH dan sampai tidak ada penundaan atau pertimbangan permohonan pemasaran di wilayah ICH atau sedikitnya 2 (dua) tahun telah berlalu sejak perkembangan klinik produk yang diteliti dihentikan secara resmi. Dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama jika diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku atau oleh suatu perjanjian dengan sponsor. Adalah tanggung jawab dari pihak sponsor untuk memberitahu peneliti/institusi mengenai kapan dokumen ini tidak lagi diperlukan untuk disimpan (lihat 5.5.12).

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

4.9.7 Atas permintaan monitor, auditor, DKI/KE, atau otoritas regulatori, peneliti/institusi harus dapat menyediakan akses langsung semua rekaman yang berkaitan dengan uji klinik yang diminta.

4.10 Laporan Perkembangan Uji Klinik

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

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

4.11 Pelaporan Keamanan

4.11.1 Semua Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (KTDS) harus dilaporkan dengan segera kepada sponsor kecuali untuk KTDS yang diidentifikasi oleh protokol atau dokumen lain (misalnya Brosur Peneliti) sebagai yang tidak memerlukan pelaporan segera. Laporan segera tersebut harus dengan cepat diikuti dengan laporan tertulis yang rinci. Laporan segera dan lanjutan tersebut harus mengidentifikasi subjek dengan nomor kode yang khas yang diberikan kepada subjek uji klinik dan bukan nama, nomor identitas pribadi dan/atau alamat subjek. Peneliti harus juga mematuhi persyaratan regulatori yang berlaku yang berkaitan dengan pelaporan efek samping obat serius yang tidak terduga, kepada otoritas regulatori dan DKI/KE.

4.11.2 Kejadian tidak diinginkan dan/atau kelainan laboratorium yang diidentifikasi dalam protokol sebagai kritis terhadap evaluasi keamanan harus dilaporkan kepada pihak sponsor sesuai dengan persyaratan pelaporan dan dalam jangka waktu yang ditetapkan sponsor di dalam protokol.

4.11.3 Untuk kematian yang dilaporkan, peneliti harus memberikan kepada pihak sponsor dan DKI/KE informasi tambahan yang diminta (misalnya laporan otopsi dan laporan medik terakhir).

4.12 Penghentian Dini atau Penangguhan suatu Uji Klinik

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

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

4.12.2 Jika sponsor menghentikan atau menangguhkan suatu uji klinik (lihat 5.21), peneliti harus segera memberitahu institusi

(jika berlaku) dan peneliti/institusi harus segera memberitahu DKI/KE dan memberikan penjelasan tertulis yang rinci kepada DKI/KE tentang penghentian atau penangguhan tersebut.

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

4.13 Laporan Akhir oleh Peneliti

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

5. SPONSOR

5.1 Pemastian Mutu dan Pengawasan Mutu

5.1.1 Sponsor bertanggungjawab untuk melaksanakan dan memelihara sistem pemastian mutu dan pengawasan mutu dengan PKB tertulis untuk memastikan bahwa uji klinik dilaksanakan dan data dihasilkan, didokumentasi (direkam) dan dilaporkan sesuai dengan protokol, CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.1.2 Sponsor bertanggungjawab untuk mendapatkan persetujuan dari semua pihak yang terlibat untuk menjamin akses langsung (lihat 1.21) ke semua tempat uji klinik, data/dokumen sumber, dan laporan untuk tujuan monitoring dan audit oleh pihak sponsor serta inspeksi oleh otoritas regulatori dalam dan luar negeri.

5.1.3 Pengawasan mutu harus diterapkan pada setiap tahap penanganan data untuk memastikan bahwa semua data dapat dipercaya dan telah diproses dengan benar.

5.1.4 Perjanjian (kontrak), yang dibuat oleh sponsor dengan peneliti/institusi dan pihak lain yang terlibat dalam uji klinik, harus dalam bentuk tertulis, sebagai bagian dari protokol atau dalam suatu perjanjian yang terpisah.

5.2 Organisasi Riset Kontrak (ORK)/*Contract Research Organization*

5.2.1 Sponsor dapat menyerahkan sebagian atau seluruh tugas dan fungsi sponsor yang berkaitan dengan uji klinik kepada suatu ORK, tetapi tanggungjawab akhir atas mutu dan integritas data uji klinik tetap ada pada sponsor. ORK harus melaksanakan pemastian mutu dan pengawasan mutu.

5.2.2 Setiap tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik yang diserahkan kepada dan diterima oleh suatu ORK harus dinyatakan secara tertulis.

5.2.3 Setiap tugas dan fungsi yang berkaitan dengan uji klinik yang tidak secara khusus diserahkan kepada dan diterima oleh ORK tetap berada pada sponsor.

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

5.3 Keahlian Medik

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

5.4 Desain Uji Klinik

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

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

5.5 Manajemen Uji Klinik, Penanganan Data dan Penyimpanan Rekaman

5.5.1 Sponsor harus menggunakan orang-orang dengan kualifikasi yang sesuai untuk mengawasi pelaksanaan uji klinik secara keseluruhan, menangani data, melakukan verifikasi data, analisis statistik dan mempersiapkan laporan uji klinik.

5.5.2 Sponsor dapat mempertimbangkan untuk membentuk suatu Komisi Independen Monitoring Data (KIMD) untuk menilai kemajuan suatu uji klinik, termasuk data keamanan dan *endpoint* efikasi yang sangat penting pada interval tertentu dan memberikan

rekomendasi kepada sponsor apakah suatu uji klinik dilanjutkan, dimodifikasi atau dihentikan. KIMD harus mempunyai prosedur kerja tertulis dan menyimpan rekaman tertulis dari semua pertemuannya.

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

a) Memastikan dan mendokumentasi bahwa sistem pengolahan data elektronik sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan sponsor untuk kelengkapan, keakuratan, dapat dipercaya, dan pencapaian yang konsisten (yaitu validasi).
b) Mempertahankan PKB untuk menggunakan sistem ini.
c) Memastikan bahwa sistem tersebut didesain untuk membolehkan perubahan data dengan cara sedemikian hingga perubahan data tersebut didokumentasi dan bahwa tidak ada penghapusan dari data yang telah dimasukkan (yaitu mempertahankan jejak data, jejak audit, jejak edit).
d) Mempertahankan sistem keamanan yang mencegah akses data oleh orang yang tidak berhak.
e) Mempertahankan daftar orang yang diberi wewenang untuk membuat perubahan data (lihat 4.1.5 dan 4.9.3).
f) Mempertahankan backup data yang cukup.
g) Menjaga ketersamaran, bila ada (misalnya mempertahankan ketersamaran selama memasukkan dan mengolah data).

5.5.4 Jika dilakukan transformasi data selama pengolahan, harus selalu dimungkinkan untuk membandingkan data dan observasi yang asli dengan data yang telah diolah.

5.5.5 Sponsor harus menggunakan suatu kode identifikasi subjek yang jelas (lihat 1.58) yang memungkinkan identifikasi dari semua data yang dilaporkan untuk setiap subjek.

5.5.6 Sponsor atau pemilik data lainnya, harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor mengenai uji klinik yang bersangkutan (lihat 8. Dokumen Esensial untuk Pelaksanaan suatu Uji Klinik).

5.5.7 Sponsor harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku

di negara di mana obat tersebut disetujui, dan/atau di mana sponsor bermaksud untuk minta persetujuan.

5.5.8 Jika sponsor menghentikan perkembangan klinik dari suatu produk yang diteliti (yaitu untuk suatu atau semua indikasi, cara pemberian atau bentuk sediaan), sponsor harus menyimpan semua dokumen esensial yang spesifik-sponsor selama sedikitnya 2 (dua) tahun setelah penghentian resmi atau sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.5.9 Jika sponsor menghentikan perkembangan klinik dari suatu produk yang diteliti, sponsor harus memberitahu semua peneliti/institusi uji klinik dan semua otoritas regulatori.

5.5.10 Setiap pemindahan kepemilikan data harus dilaporkan kepada otoritas yang sesuai, sebagaimana yang diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku.

5.5.11 Dokumen esensial yang spesifik sponsor harus disimpan sampai sedikitnya 2 (dua) tahun setelah persetujuan permohonan pemasaran yang terakhir di suatu wilayah ICH dan sampai tidak ada penundaan atau pertimbangan permohonan pemasaran di suatu wilayah ICH atau sedikitnya 2 (dua) tahun telah berlalu sejak dihentikannya secara resmi perkembangan klinik dari produk yang diteliti tersebut. Akan tetapi dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama jika diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku atau jika dibutuhkan oleh sponsor.

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

5.6 Pemilihan Peneliti

5.6.1 Sponsor bertanggungjawab untuk memilih peneliti/institusi. Setiap peneliti harus memenuhi syarat melalui pelatihan dan pengalaman dan harus mempunyai sumber daya yang cukup (lihat 4.1, 4.2) untuk melaksanakan secara benar uji klinik yang bersangkutan. Jika organisasi suatu komisi koordinasi dan/atau seleksi peneliti koordinator akan digunakan dalam uji

klinik multisenter, maka organisasi dan/atau seleksi mereka adalah tanggung jawab sponsor.

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

5.6.3 Sponsor harus memperoleh persetujuan peneliti/institusi untuk:

a) melaksanakan uji klinik sesuai CUKB, dengan persyaratan regulatori yang berlaku (lihat 4.1.3), dan dengan protokol yang disetujui oleh sponsor serta diberi persetujuan/ dukungan oleh DKI/KE (lihat 4.5. 1);

b) mematuhi prosedur perekaman/pelaporan data;

c) mengizinkan monitoring, audit dan inspeksi (lihat 4.1.4), dan

d) menyimpan dokumen esensial yang berkaitan dengan uji klinik sampai sponsor memberitahu peneliti/institusi bahwa dokumen ini tidak lagi diperlukan (lihat 4.9.4 dan 5.5.12).

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

5.7 Pembagian Tanggung jawab

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

5.8 Kompensasi kepada Subjek dan Peneliti

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

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

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

5.9 Keuangan

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

5.10 Pemberitahuan/Penyerahan kepada Otoritas Regulatori

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

5.11 Konfirmasi Kajian oleh DKI/KE

5.11.1 Sponsor harus memperoleh dari peneliti/institusi :

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

5.11.2 Jika pada persetujuan/dukungannya, DKI/KE mensyaratkan perubahan dalam setiap aspek uji klinik tersebut, misalnya modifikasi protokol, PSP tertulis dan informasi tertulis

lainnya yang akan diberikan kepada subjek, dan/atau prosedur lainnya, maka sponsor harus memperoleh dari peneliti/institusi salinan dari modifikasi yang dibuat dan tanggal persetujuan/dukungan yang diberikan oleh DKI/KE.

5.11.3 Sponsor harus memperoleh dari peneliti/institusi dokumentasi dan tanggal persetujuan ulang/evaluasi ulang dengan dukungan, dan penarikan atau penangguhan terhadap persetujuan/dukungan dari DKI/KE.

5.12 Informasi tentang Produk yang Diteliti

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

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

5.13 Pembuatan, Pengemasan, Pelabelan dan Pengkodean Produk yang Diteliti

5.13.1 Sponsor harus menjamin bahwa produk yang diteliti (termasuk pembanding aktif dan plasebo, bila digunakan) diuraikan sesuai taraf perkembangan produk tersebut, dibuat sesuai dengan CPOB yang berlaku, dan diberi kode dan label dengan cara yang melindungi ketersamaran, bila dilakukan. Selain itu, pelabelan harus mengikuti persyaratan regulatori yang berlaku.

5.13.2 Sponsor harus menentukan, untuk produk yang diteliti, suhu penyimpanan, kondisi penyimpanan (misalnya perlindungan dari cahaya), waktu penyimpanan, cairan dan prosedur rekonstitusi, dan peralatan untuk menginfus produk, bila ada, yang dapat diterima. Sponsor harus memberitahukan persyaratan regulatori ini kepada semua pihak yang terlibat (misalnya monitor, peneliti, ahli farmasi serta manajer penyimpanan).

5.13.3 Produk yang diteliti harus dikemas untuk mencegah kontaminasi dan kerusakan yang tidak dapat diterima selama transportasi dan penyimpanan.

5.13.4 Dalam uji klinik yang tersamar, sistem pengkodean untuk produk yang diteliti harus memasukkan suatu mekanisme yang memungkinkan identifikasi produk dengan cepat, apabila terjadi kedaruratan medik, tetapi tidak boleh menyebabkan terbukanya ketersamaran tanpa diketahui.

5.13.5 Jika perubahan formulasi yang bermakna dilakukan pada produk yang diteliti atau produk pembanding selama perkembangan klinik, maka hasil studi tambahan dari produk formulasi tersebut (misalnya stabilitas, laju disolusi, ketersediaan hayati) yang dibutuhkan untuk menilai apakah perubahan ini akan mengubah secara bermakna profil farmakokinetik produk tersebut, harus tersedia sebelum formulasi baru itu digunakan dalam uji klinik.

5.14 Pasokan dan Penanganan Produk yang Diteliti

5.14.1 Sponsor bertanggungjawab untuk memasok peneliti/institusi dengan produk yang diteliti.

5.14.2 Sponsor tidak boleh memasok peneliti/institusi dengan produk yang diteliti sampai sponsor memperoleh semua dokumentasi yang diperlukan (misalnya persetujuan/dukungan dari DKI/KE dan otoritas regulatori).

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

5.14.4 Sponsor harus :

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

5.14.5 Sponsor harus:

a) Mengambil langkah untuk menjamin bahwa produk yang diteliti tetap stabil selama jangka waktu penggunaan.
b) Menyimpan produk yang diteliti yang digunakan pada uji klinik yang bersangkutan dalam jumlah yang cukup untuk konfirmasi kembali spesifikasi, jika diperlukan kelak, serta menyimpan dokumen tentang analisis dan karakteristik dari *batch* sampel yang digunakan. Sebatas stabilitasnya memungkinkan, sampel harus disimpan sampai data uji klinik selesai dianalisis atau sebagaimana diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku, tergantung mana yang lebih lama.

5.15 Akses terhadap Dokumen

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

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

5.16 Informasi Keamanan

5.16.1 Sponsor bertanggungjawab atas evaluasi keamanan berkesinambungan produk yang diteliti.

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

5.17 Pelaporan Efek Samping Obat

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

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

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

5.18 Monitoring

5.18.1 Tujuan

Tujuan dari monitoring uji klinik adalah untuk memastikan bahwa:

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

5.18.2 Pemilihan dan Kualifikasi Monitor

a) Monitor harus ditunjuk oleh sponsor.
b) Monitor harus dilatih secara benar dan harus mempunyai pengetahuan ilmiah dan/atau klinik yang diperlukan untuk

memonitor uji klinik secara memadai. Kualifikasi seorang monitor harus didokumentasi.

c) Monitor harus memahami benar produk yang diteliti, protokol, PSP tertulis dan informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek, PKB sponsor, CUKB dan persyaratan regulatori yang berlaku.

5.18.3 Luas dan Sifat Monitoring

Sponsor harus menjamin bahwa uji klinik dimonitor secara adekuat. Sponsor harus menentukan luas dan sifat monitoring yang sesuai. Penentuan luas dan sifat monitoring harus didasarkan pada pertimbangan seperti sasaran, tujuan, desain, kompleksitas, ketersamaran, ukuran dan *endpoint* uji klinik. Pada umumnya diperlukan monitoring di tempat uji klinik, sebelum, selama dan sesudah 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 bahwa pelaksanaan uji klinik yang sesuai mengikuti CUKB. Pengambilan sampel secara statistik dapat diterima sebagai cara untuk memilih data yang akan diverifikasi.

5.18.4 Tanggungjawab Monitor

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

a) Bertindak sebagai jalur komunikasi utama antara sponsor dan peneliti.
b) Memastikan bahwa peneliti mempunyai kualifikasi dan sumber daya yang adekuat (lihat 4.1, 4.2, 5.6) dan tetap 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 :
    i) Masa dan kondisi penyimpanan dapat diterima dan pasokan cukup selama uji klinik.
    ii) Produk yang diteliti hanya diberikan kepada subjek yang memenuhi syarat untuk menerimanya dan pada dosis yang ditetapkan protokol.
    iii) Subjek dilengkapi dengan petunjuk yang diperlukan untuk penggunaan, penanganan, penyimpanan dan pengembalian produk yang diteliti secara benar.

iv) Penerimaan, penggunaan dan pengembalian produk yang diteliti di tempat uji klinik diawasi dan didokumentasi secara adekuat.
v) 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 PSP tertulis diperoleh sebelum setiap subjek ikut serta dalam uji klinik
f) Memastikan bahwa peneliti menerima Brosur Peneliti yang terbaru, semua dokumen dan semua bahan uji klinik yang diperlukan untuk melaksanakan uji klinik dengan benar dan sesuai dengan persyaratan regulatori yang berlaku.
g) Memastikan bahwa peneliti dan staf uji klinik peneliti mendapat penjelasan yang 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 FLK, dokumen sumber dan rekaman lain yang berkaitan dengan uji klinik satu sama lain. Monitor secara khusus harus memastikan bahwa:
    i) Data yang diperlukan oleh protokol dilaporkan secara akurat dalam FLK dan sesuai dengan dokumen sumber.
    ii) Setiap ada modifikasi dosis dan/atau terapi didokumentasi dengan baik untuk setiap subjek uji klinik.
    iii) Kejadian yang tidak diinginkan, pengobatan yang diberikan bersama dan penyakit yang timbul selama uji klinik berlangsung dilaporkan sesuai dengan protokol dalam FLK.

iv) Kunjungan yang tidak dilakukan subjek, tes yang tidak dijalani dan pemeriksaan yang tidak dilakukan, dilaporkan dengan jelas dalam FLK.
v) Semua subjek yang mengundurkan diri dan keluar dari uji klinik dilaporkan dan dijelaskan dalam FLK.

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

5.18.5 Prosedur Monitoring

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

5.18.6 Laporan Monitoring

a) Monitor harus menyerahkan suatu laporan tertulis kepada sponsor setelah setiap kunjungan ke tempat uji klinik atau komunikasi yang berkaitan dengan uji klinik.
b) Laporan harus mencantumkan tanggal, tempat, nama monitor, dan nama peneliti atau orang lain yang dihubungi.
c) Laporan harus berisi suatu ringkasan dari apa yang dikaji oleh monitor dan pernyataan monitor mengenai penemuan/fakta penting, penyimpangan dan kekurangan, kesimpulan, tindakan yang diambil atau akan diambil dan/atau tindakan yang dianjurkan untuk menjamin kepatuhan.
d) Pengkajian dan tindak lanjut dari laporan monitoring pada sponsor harus didokumentasi oleh wakil yang ditunjuk sponsor.

5.19 Audit

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

5.19.1 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.

5.19.2 Pemilihan dan Kualifikasi Auditor

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

5.19.3 Prosedur Audit

a) 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.
b) 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.
c) Pengamatan dan penemuan auditor harus didokumentasi.
d) 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.
e) Sponsor harus menyediakan sertifikat audit bila diperlukan oleh hukum atau peraturan yang berlaku.

5.20 Ketidakpatuhan

5.20.1 Ketidakpatuhan terhadap protokol, PKB, CUKB dan/atau persyaratan regulatori yang berlaku oleh peneliti/institusi atau

oleh anggota staf sponsor, sponsor harus mengambil tindakan cepat untuk menjamin kepatuhan.

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

5.21 Penghentian Dini atau Penangguhan suatu Uji Klinik

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

5.22 Laporan Uji/Studi Klinik

Apakah uji klinik itu selesai atau dihentikan dini, sponsor harus memastikan bahwa laporan uji klinik tersebut disiapkan dan diberikan kepada perwakilan regulatori sebagaimana diperlukan oleh persyaratan regulatori yang berlaku. Sponsor juga harus menjamin bahwa laporan uji klinik dalam berkas permohonan pemasaran memenuhi standar Pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik.
(Catatan : Pedoman ICH untuk Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik menetapkan bahwa laporan studi yang dipersingkat dapat diterima dalam kasus-kasus tertentu).

5.23 Uji Klinik Multisenter

Untuk uji klinik multisenter, sponsor harus memastikan bahwa:

5.23.1 Semua peneliti melaksanakan uji klinik dengan kepatuhan yang ketat terhadap protokol yang disetujui oleh sponsor dan, jika perlu, oleh otoritas regulatori, dan telah diberi persetujuan dukungan oleh DKI/KE.

5.23.2 FLK didesain untuk menangkap data yang diperlukan di semua tempat uji klinik multisenter. Untuk peneliti yang mengumpulkan data tambahan, FLK tambahan juga harus disediakan yang didesain untuk menangkap data tambahan tersebut.

5.23.3 Tanggungjawab peneliti koordinator dan peneliti lain yang ikut serta didokumentasi sebelum uji klinik dimulai.

5.23.4 Semua peneliti diberi instruksi untuk mengikuti protokol, untuk mematuhi satu set standar yang seragam untuk penilaian penemuan klinik dan laboratorium, dan untuk melengkapi FLK.

5.23.5 Komunikasi antara para peneliti difasilitasi.

6. PROTOKOL DAN AMANDEMEN PROTOKOL UJI KLINIK

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

6.1 Informasi Umum

6.1.1 Judul protokol, nomor identifikasi protokol, dan tanggal. Setiap amandemen juga harus dilengkapi dengan nomor dan tanggal amandemen.

6.1.2 Nama dan alamat sponsor dan monitor (jika lain dari sponsor).

6.1.3 Nama dan gelar orang yang diberi wewenang untuk menandatangani protokol dan amandemen protokol untuk pihak sponsor.

6.1.4 Nama, gelar, alamat, dan nomor telepon ahli medis (atau dokter gigi jika sesuai) dari pihak sponsor untuk uji klinik yang bersangkutan.

6.1.5 Nama dan gelar peneliti yang bertanggungjawab untuk melaksanakan uji klinik serta alamat dan nomor telepon tempat penelitian.

6.1.6 Nama, gelar, alamat, dan nomor telepon dokter (atau dokter gigi, jika sesuai) yang memenuhi syarat, yang bertanggungjawab untuk semua keputusan medis (atau dental) yang berkaitan dengan tempat uji klinik (jika orang yang berbeda dengan peneliti).

6.1.7 Nama dan alamat laboratorium klinik dan departemen dan/atau institusi medis dan/atau teknis lain yang terlibat dalam uji klinik tersebut.

6.2 Informasi Latar Belakang

6.2.1 Nama dan uraian mengenai produk yang diteliti.

6.2.2 Ringkasan penemuan dari studi nonklinik yang secara potensial mempunyai makna klinik dan dari uji klinik lain yang relevan.

6.2.3 Ringkasan risiko dan manfaat yang diketahui dan yang potensial, jika ada, bagi subjek manusia

6.2.4 Uraian dan justifikasi untuk cara pemberian, dosis, regimen dosis, dan jangka waktu pemberian.

6.2.5 Pernyataan bahwa uji klinik tersebut akan dilaksanakan sesuai dengan protokol, CUKB, dan persyaratan regulatori yang berlaku.

6.2.6 Uraian mengenai populasi yang akan diteliti.

6.2.7 Rujukan pada literatur dan data yang relevan dengan uji klinik tersebut, dan yang memberikan latar belakang untuk uji klinik tersebut.

6.3 Tujuan dan Maksud Uji Klinik

Suatu uraian rinci mengenai tujuan dan maksud uji klinik.

6.4 Desain Uji Klinik

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

6.4.1 Pernyataan khusus mengenai *endpoint* primer dan sekunder, jika ada, yang akan diukur selama uji klinik.

6.4.2 Uraian mengenai jenis/desain uji klinik yang akan dilaksanakan (misalnya desain paralel, berpembanding plasebo, tersamar ganda), dan diagram skematis mengenai desain, prosedur dan tahapan uji klinik tersebut.

6.4.3 Uraian mengenai cara yang dipakai untuk meminimalkan/ menghindari bias, termasuk:

a) Randomisasi
b) Ketersamaran

6.4.4 Uraian mengenai pengobatan dan dosis serta aturan dosis produk yang diteliti dalam uji klinik tersebut. Juga mencakup uraian tentang bentuk sediaan, kemasan, dan label dari produk yang diteliti.

6.4.5 Lamanya partisipasi yang diharapkan dari subjek, dan uraian mengenai urutan serta lamanya semua periode uji klinik, termasuk observasi lanjutan, jika ada.

6.4.6 Uraian mengenai "aturan penghentian" atau "kriteria untuk tidak meneruskan" untuk masing-masing subjek, bagian-bagian uji klinik dan seluruh uji klinik.

6.4.7 Prosedur akuntabilitas untuk produk yang diteliti, termasuk plasebo dan pembanding, jika ada.

6.4.8 Menjaga kode acak pemberian obat pada uji klinik dan prosedur untuk membuka kode tersebut.

6.4.9 Identifikasi setiap data yang akan direkam secara langsung dalam FLK (yakni tidak ada rekaman data tertulis atau elektronik sebelumnya), dan akan dianggap sebagai data sumber.

6.5 Pemilihan dan Penghentian Subjek

6.5.1 Kriteria inklusi subjek

6.5.2 Kriteria eksklusi subjek

6.5.3 Kriteria penghentian subjek (yakni menghentikan pengobatan dengan produk yang diteliti/pengobatan dalam uji klinik) dan prosedurnya, yang menyatakan :

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

6.6 Pengobatan Subjek

6.6.1 Pengobatan yang akan diberikan, termasuk nama semua produk, dosis, aturan dosis, cara pemberian dan jangka waktu pemberian, termasuk jangka waktu tindak lanjut untuk subjek untuk setiap pengobatan dengan produk yang diteliti/kelompok pengobatan dalam uji klinik.

6.6.2 Obat/pengobatan yang diperbolehkan (termasuk *rescue medication*) dan yang tidak diperbolehkan sebelum dan/atau selama uji klinik berlangsung.

6.6.3 Prosedur untuk memonitor kepatuhan subjek.

6.7 Penilaian Efikasi

6.7.1 Spesifikasi parameter efikasi

6.7.2 Cara dan waktu penilaian, perekaman, dan analisis parameter efikasi.

6.8 Penilaian Keamanan

6.8.1 Spesifikasi parameter keamanan.

6.8.2 Cara dan waktu penilaian, perekaman dan analisis parameter keamanan.

6.8.3 Prosedur untuk memperoleh laporan, dan untuk mencatat dan melaporkan kejadian yang tidak diinginkan dan penyakit yang muncul selama uji klinik berlangsung.

6.8.4 Jenis dan lamanya tindak lanjut terhadap subjek setelah kejadian yang tidak diinginkan.

6.9 Statistik

6.9.1 Uraian mengenai metode statistik yang akan digunakan, termasuk waktu analisis interim yang direncanakan.

6.9.2 Jumlah subjek yang direncanakan akan dimasukkan. Pada uji klinik multisenter, jumlah subjek yang direncanakan untuk setiap tempat uji klinik harus ditetapkan. Alasan untuk memilih besar sampel, termasuk perhitungan *power* dari uji klinik dan justifikasi klinik.

6.9.3 Batas kemaknaan yang akan digunakan.

6.9.4 Kriteria untuk menghentikan uji klinik.

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

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

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

6.10 Akses Langsung pada Data/Dokumen Sumber

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

6.11 Pengawasan Mutu dan Pemastian Mutu

6.12 Etik

Uraian mengenai pertimbangan etik yang berkaitan dengan uji klinik.

6.13 Penanganan Data dan Penyimpanan Dokumen

6.14 Keuangan dan Asuransi

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

6.15 Kebijakan Publikasi

Kebijakan publikasi, jika tidak dicantumkan dalam suatu perjanjian terpisah.

6.16 Suplemen

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

7. BROSUR PENELITI

7.1 Pendahuluan

Brosur Peneliti adalah suatu kumpulan data klinik dan non-klinik mengenai produk yang diteliti yang relevan dengan studi produk tersebut pada subjek manusia.

Tujuannya adalah menyediakan informasi bagi peneliti dan orang lain yang terlibat dalam uji klinik yang bersangkutan untuk memudahkan mereka memahami dasar pemikiran tentang ciri utama protokol dan mematuhinya, misalnya dosis, interval/frekuensi dosis, cara pemberian dan prosedur monitoring keamanan.

Brosur Peneliti juga memberikan wawasan untuk menunjang manajemen klinik dari subjek uji klinik selama berlangsungnya uji klinik. Informasi tersebut harus dikemukakan dalam bentuk yang ringkas, sederhana, obyektif, seimbang, dan bukan dalam bentuk promosi sehingga memungkinkan seorang klinisi, atau calon peneliti, untuk memahaminya dan membuat sendiri penilaian manfaat risiko yang tidak bias mengenai kelayakan uji klinik yang diusulkan.

Untuk alasan ini, seorang yang memiliki kualifikasi medis biasanya ikut serta dalam mengedit suatu Brosur Peneliti, tetapi isi Brosur Peneliti harus disetujui oleh cabang ilmu yang menghasilkan data yang diuraikan tersebut.

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

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

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

Peneliti harus dikaji ulang sedikitnya setiap tahun dan direvisi bila diperlukan sesuai dengan prosedur tertulis dari sponsor. Revisi yang lebih sering mungkin diperlukan, tergantung dari taraf perkembangan dan timbulnya informasi baru yang relevan.

Namun, sesuai dengan CUKB, informasi baru yang relevan mungkin demikian penting sehingga harus dikomunikasikan kepada peneliti, dan mungkin kepada DKI/KE dan/atau otoritas regulatori sebelum dimasukkan ke dalam Brosur Peneliti yang direvisi.

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

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

Jika pembuatan suatu Brosur Peneliti yang resmi tidak praktis, maka sebagai gantinya peneliti-sponsor harus menyiapkan bab informasi latar belakang yang diperluas dalam protokol uji klinik yang mengandung informasi terkini minimal yang diuraikan dalam pedoman ini.

7.2 Pertimbangan Umum

Brosur Peneliti harus mencakup:

7.2.1 Halaman Judul

Di sini harus dicantumkan nama sponsor, identitas setiap produk yang diteliti (yaitu nomor penelitian, nama kimia atau nama generik yang disetujui, nama dagang, jika diizinkan secara sah dan dikehendaki oleh sponsor) dan tanggal diterbitkannya. Dianjurkan juga untuk mencantumkan nomor edisi, dan rujukan pada nomor dan tanggal edisi yang digantikannya. Contoh diberikan dalam Lampiran 1 pada 7.4.

7.2.2 Pernyataan Kerahasiaan

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

7.3 Isi Brosur Peneliti

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

7.3.1 Daftar Isi
Contoh Daftar Isi diberikan dalam Lampiran 2.

7.3.2 Ringkasan
Suatu ringkasan singkat (sebaiknya tidak lebih dari dua halaman) harus diberikan, menyoroti informasi bermakna yang ada mengenai fisik, kimia, farmaseutik, farmakologi, toksikologi, farmakokinetik, metabolik, dan informasi klinik yang relevan dengan taraf perkembangan klinik dari produk yang diteliti.

7.3.3 Pendahuluan
Suatu pernyataan pendahuluan singkat harus diberikan yang berisi nama kimia (dan nama generik dan nama dagang jika disetujui) dari produk yang diteliti, semua bahan aktif, kelas farmakologi produk yang diteliti dan kedudukan yang diharapkan dalam kelas ini (misal keuntungannya), alasan untuk melakukan penelitian dengan produk yang diteliti, dan indikasi profilaktik, terapeutik, atau diagnostik yang diharapkan. Akhirnya, pernyataan pendahuluan tersebut harus memberikan pendekatan umum yang akan diikuti dalam menilai produk yang diteliti.

7.3.4 Sifat Fisik, Kimia, dan Farmaseutik serta Formulasi
Uraian harus diberikan tentang bahan produk yang diteliti (termasuk rumus kimia dan/atau struktur kimia) dan ringkasan singkat harus diberikan tentang sifat fisik, kimia dan farmaseutik yang relevan. Agar cara pengamanan yang sesuai dapat diambil selama uji klinik berlangsung, uraian formulasi yang akan digunakan, termasuk eksipiennya, harus diberikan dan dibenarkan jika relevan secara klinik.
Instruksi untuk penyimpanan dan penanganan bentuk sediaannya juga harus diberikan. Kemiripan struktur kimia dengan senyawa yang telah diketahui harus disebutkan.

7.3.5 Studi Non-klinik
Pendahuluan:
Hasil dari semua studi farmakologi, toksikologi dan farmakokinetik non-klinik yang relevan dan studi metabolisme produk yang diteliti harus diberikan dalam bentuk ringkasan. Ringkasan ini harus menyebutkan metodologi yang digunakan, hasilnya dan diskusi mengenai relevansi dari penemuan tersebut terhadap efek terapeutik yang diteliti serta efek yang merugikan dan tidak diinginkan yang mungkin terjadi pada manusia.

Informasi yang diberikan dapat mencakup hal berikut, jika ada/diketahui:
- Spesies yang diteliti
- Jumlah dan jenis kelamin hewan dalam setiap kelompok
- Satuan dosis (misalnya mg/kg)
- Interval dosis

- Cara pemberian
- Lama pemberian obat
- Informasi tentang distribusi sistemik
- Lamanya tindak lanjut setelah pemberian obat
- Hasil, termasuk aspek berikut :
  - ✓ Sifat dan frekuensi efek farmakologi atau efek toksik
  - ✓ Keparahan atau intensitas efek farmakologi atau efek toksik
  - ✓ Mula kerja efek
  - ✓ Reversibilitas efek
  - ✓ Lamanya efek
  - ✓ Hubungan dosis-respons

Format tabel/daftar harus digunakan apabila mungkin untuk memperjelas penyajian informasi.

Bagian-bagian berikut harus membahas penemuan terpenting dari berbagai studi, termasuk hubungan dosis respons dari efek yang diamati, relevansinya pada manusia, dan aspek yang akan diteliti pada manusia. Jika berlaku, penemuan dosis yang efektif dan non-toksik pada spesies hewan yang sama harus dibandingkan (yaitu indeks terapi harus dibahas). Relevansi dari informasi ini terhadap dosis yang diusulkan pada manusia harus disebutkan.

Bilamana mungkin, perbandingan harus dibuat berdasarkan kadar darah/jaringan dan bukan atas dasar mg/kg.

a) Farmakologi Non-Klinik
Ringkasan mengenai aspek farmakologi produk yang diteliti dan, jika sesuai, metabolitnya yang bermakna yang diteliti pada hewan, harus dimasukkan. Ringkasan semacam itu harus menggabungkan studi yang menilai potensi aktivitas terapeutiknya (misalnya model - model efikasi, ikatan reseptor, dan spesifisitasnya) maupun yang menilai keamanannya (misalnya studi khusus untuk menilai kerja farmakologi yang lain daripada efek terapi yang diharapkan).

b) Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Hewan.
Ringkasan tentang farmakokinetik dan transformasi biologik dan disposisi produk yang diteliti dalam semua spesies yang diteliti harus diberikan. Pembahasan mengenai penemuannya harus menyebutkan absorpsi dan bioavailabilitas lokal dan sistemik dari produk yang diteliti dan metabolitnya, serta hubungannya dengan penemuan farmakologi dan toksikologi pada spesies hewan.

c) Toksikologi
Ringkasan efek toksikologi yang ditemukan pada studi yang relevan dan dilakukan pada spesies hewan yang berbeda harus diuraikan di bawah judul berikut jika sesuai :

- Dosis tunggal
- Dosis berulang
- Karsinogenitas
- Studi khusus (misalnya iritansi dan sensitisasi)
- Toksisitas reproduksi
- Genotoksisitas (mutagenisitas)

7.3.6 Efek pada Manusia

Pendahuluan:

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

a) Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Manusia
Ringkasan informasi mengenai farmakokinetik produk yang diteliti harus diberikan, termasuk yang berikut ini, jika ada:

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

b) Keamanan dan Efikasi
Ringkasan informasi harus diberikan mengenai keamanan, farmakodinamik, efikasi dan hubungan dosis-respons dari produk yang diteliti (termasuk metabolit, jika ada) yang diperoleh dari uji klinik terdahulu pada manusia (sukarelawan sehat dan/atau pasien). Implikasi dari informasi ini harus dibahas. Bila sejumlah uji klinik telah selesai, penggunaan ringkasan keamanan dan efikasi dari

berbagai uji klinik menurut indikasi dalam sub-kelompok dapat menyajikan data dengan jelas. Ringkasan efek samping obat dalam bentuk tabel untuk semua uji klinik (termasuk uji klinik untuk semua indikasi yang diteliti) akan berguna. Perbedaan penting dalam pola/insidens efek samping obat pada berbagai indikasi atau sub-kelompok harus dibahas.

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

c) Pengalaman Pemasaran
Brosur Peneliti harus menyebutkan negara-negara di mana produk yang diteliti telah dipasarkan atau disetujui. Informasi bermakna apapun yang timbul dari penggunaan di pasar harus diringkaskan (misalnya formulasi, dosis, cara pemberian, dan efek samping obat). Brosur Peneliti harus menyebutkan semua negara di mana produk yang diteliti tidak mendapat persetujuan pemasaran atau ditarik dari peredaran.

7.3.7 Ringkasan Data dan Pedoman untuk Peneliti

Bagian ini harus memberikan diskusi menyeluruh mengenai data non-klinik dan data klinik, dan bilamana mungkin, harus meringkas informasi dari berbagai sumber mengenai berbagai aspek produk yang diteliti. Dengan cara ini, peneliti dilengkapi dengan interpretasi yang paling informatif tentang data yang ada dan dengan penilaian tentang implikasi dari informasi tersebut untuk uji klinik yang akan datang. Jika sesuai, laporan mengenai produk sejenis yang telah dipublikasi harus dibahas. Ini dapat membantu peneliti untuk mengantisipasi efek samping obat atau masalah lain dalam uji klinik.

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

Pengertian ini harus berdasarkan pada informasi fisik, kimia, farmaseutik, farmakologi, toksikologi dan klinik yang ada mengenai produk yang diteliti.

Pedoman juga harus diberikan kepada peneliti klinik mengenai pengenalan dan pengobatan dosis berlebih dan efek samping obat yang mungkin terjadi berdasarkan pengalaman terdahulu pada manusia dan sifat farmakologi produk yang diteliti.

7.4 Lampiran 1:

HALAMAN JUDUL (contoh)

NAMA SPONSOR

Produk :

Nomor Penelitian :

Nama : Kimia, Generik (bila disetujui)
Nama Dagang (jika diizinkan secara sah dan dikehendaki oleh Sponsor)

BROSUR PENELITI

Nomor Edisi :

Tanggal diterbitkan :

Menggantikan Nomor Edisi sebelumnya :

Tanggal :

7.5 Lampiran 2 :

DAFTAR ISI BROSUR PENELITI (Contoh)

- Pernyataan Kerahasiaan (fakultatif).....
- Halaman Tandatangan (fakultatif).....

1. Daftar Isi.....
2. Ringkasan.....
3. Pendahuluan.....
4. Sifat Fisik, Kimia dan Farmaseutik dan Formulasi.....
5. Studi Non-Klinik.....
   - 5.1 Farmakologi Non-klinik.....
   - 5.2 Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Hewan.....
   - 5.3 Toksikologi.....
6. Efek pada Manusia.....
   - 6.1 Farmakokinetik dan Metabolisme Produk pada Manusia.....
   - 6.2 Keamanan dan Efikasi.....
   - 6.3 Pengalaman Pemasaran.....
7. Ringkasan Data dan Pedoman untuk Peneliti.....

NB : Rujukan pada:

1. Publikasi
2. Laporan

Daftar rujukan ini harus ada pada akhir setiap Bab.
Lampiran lain (jika ada)

8. DOKUMEN ESENSIAL UNTUK PELAKSANAAN SUATU UJI KLINIK

8.1 Pendahuluan

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

Dokumen Esensial juga berguna untuk sejumlah tujuan penting lainnya. 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.

Daftar minimal dokumen esensial yang telah dikembangkan dapat dikelompokkan dalam tiga bagian sesuai dengan tahap pelaksanaan uji klinik: 1) sebelum fase klinik dimulai, 2) selama pelaksanaan klinik, dan 3) setelah uji klinik selesai atau dihentikan. Penjelasan diberikan mengenai maksud/tujuan dari setiap dokumen dan apakah dokumen tersebut harus disimpan pada peneliti/institusi atau sponsor atau keduanya. Penggabungan beberapa dokumen dapat diterima, sepanjang unsur masing-masing dokumen mudah dikenali.

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

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

8.2 Sebelum Fase Klinik dari Uji Klinik Dimulai

Selama tahap perencanaan dokumen berikut harus dibuat dan harus ada dalam arsip sebelum uji klinik dimulai secara resmi.

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.2.1	Brosur Peneliti	Mendokumentasi bahwa Informasi ilmiah yang baru dan relevan mengenai produk yang diteliti telah diberikan kepada peneliti	X	X
8.2.2	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
8.2.3	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

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	- Iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi bahwa tindakan merekrut dilakukan dengan layak dan tidak menggunakan paksaan	X	
8.2.4	Aspek keuangan dari uji klinik	Mendokumentasi perjanjian keuangan antara peneliti/institusi dan sponsor uji klinik	X	X
8.2.5	Pernyataan Asuransi (jika diperlukan)	Mendokumentasi bahwa kompensasi bagi subjek akan disediakan untuk cedera yang berkaitan dengan uji klinik.	X	X
8.2.6	Perjanjian yang ditandatangani antara pihak-pihak yang terlibat, misalnya:	Mendokumentasi perjanjian		
	– peneliti/institusi dan sponsor		X	X
	– peneliti/institusi dan ORK		X	X (Jika diperlukan)
	– sponsor dan ORK			X
	– peneliti/institusi dan otoritas (jika diperlukan)		X	X
8.2.7	Persetujuan/ dukungan dari DKI/KE yang terdokumentasi dan bertanggal mengenai hal berikut : – protokol dan	Mendokumentasi bahwa uji klinik tersebut telah dikaji oleh DKI/KE dan telah mendapat persetujuan/ dukungan. Mengidentifikasi nomor versi dan tanggal dari setiap dokumen	X	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	amandemen – FLK (jika berlaku) – formulir PSP – informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek – iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan) – kompensasi subjek (jika ada) dukungan persetujuan/ dokumen lainnya			
8.2.8	Komposisi DKI /KE	Mendokumentasi bahwa komposisi DKI/KE sesuai CUKB	X	X (jika diperlukan)
8.2.9	0torisasi/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)

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.2.10	*Curriculum Vitae* dan/atau dokumen relevan lainnya yang membuktikan kualifikasi peneliti dan peneliti pembantu	Mendokumentasi kualifikasi dan kelayakan untuk melaksanakan uji klinik dan/atau memberikan supervisi medik kepada subjek	X	X
8.2.11	Nilai/Kisaran Normal untuk Prosedur dan/atau Tes Medik/ Laboratorium/ Teknik yang termasuk dalam Protokol	Mendokumentasi nilai dan/atau kisaran normal dari tes-tes tersebut	X	X
8.2.12	Prosedur/Tes Medik/ Laboratorik/Teknik: – sertifikasi atau – akreditasi atau – pengawasan mutu dan/ atau penilaian mutu eksternal yang sudah ditetapkan atau – validasi lainnya(jika diperlukan)	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
8.2.13	Contoh Label yang dilekatkan pada wadah produk yang diteliti	Mendokumentasi kepatuhan terhadap peraturan pemberian label yang berlaku dan kesesuaian instruksi yang diberikan kepada subjek		X
8.2.14	Instruksi penanganan produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik (jika tidak dimasukkan dalam Protokol atau Brosur Peneliti)	Mendokumentasi instruksi yang diperlukan untuk menjamin penyimpanan, pengemasan, pemberian dan disposisi yang benar dari produk yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik	X	X
8.2.15	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 *batch* produk, pemeriksaan kondisi pengiriman dan pertanggungjawabannya	X	X
8.2.16	Sertifikat Analisis Produk yang diteliti yang dikirimkan	Mendokumentasi identitas, kemurnian dan kekuatan produk yang diteliti yang akan digunakan dalam uji klinik		X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.2.17	Prosedur pembukaan kode untuk Uji Klinik Tersamar	Mendokumentasi bagaimana, dalam keadaan darurat, identitas produk penelitian yang tersamar dapat dibuka tanpa membuka ketersamaran pengobatan subjek yang lain.	X	X (pihak ketiga jika ada)
8.2.18	Daftar Acak Induk	Mendokumentasi cara randomisasi populasi uji klinik		X (pihak ketiga jika ada)
8.2.19	Laporan Monitoring Pra - Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa tempat pelaksanaan uji klinik sesuai untuk uji klinik yang bersangkutan (dapat digabung dengan 8.2.20)		X
8.2.20	Laporan Monitoring Dimulainya Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa prosedur uji klinik telah dikaji dengan peneliti dan stafnya (dapat digabung dengan 8.2.19)	X	X

8.3 Selama Pelaksanaan Uji Klinik

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

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.3.1	Brosur Peneliti yang Diperbarui	Mendokumentasi bahwa peneliti diberi informasi yang relevan secara tepat waktu pada saat informasi tersebut tersedia	X	X
8.3.2	Revisi terhadap : – protokol/amandemen dan FLK – formulir PSP – informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek – iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan)	Mendokumentasi revisi terhadap dokumen yang berkaitan dengan uji klinik yang terjadi selama uji klinik berlangsung	X	X
8.3.3	Dokumen bertanggal/ tentang persetujuan/ dukungan dari DKI/KE untuk hal berikut : – amandemen protokol – revisi terhadap : o formulir PSP o informasi tertulis lainnya yang akan diberikan kepada subjek	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
	○ iklan untuk merekrut subjek (jika digunakan) – dokumen lain yang diberi persetujuan/ dukungan – pengkajian uji klinik berkelanjutan (jika diperlukan)			
8.3.4	Otorisasi/Persetujuan/ Pemberitahuan oleh otoritas regulatori bila diperlukan untuk : – amandemen protokol dan dokumen lainnya	Mendokumentasi kepatuhan terhadap persyaratan regulatori yang berlaku	X (jika diperlukan)	X
8.3.5	Curriculum Vitae Peneliti dan/atau Peneliti Pembantu yang baru	(lihat 8.2.10)	X	X
8.3.6	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

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.3.7	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
8.3.8	Dokumentasi Pengiriman Produk yang diteliti dan Bahan-bahan yang berkaitan dengan uji klinik	(lihat 8.2.15)	X	X
8.3.9	Sertifikat Analisis untuk *Batch* baru produk yang diteliti	(lihat 8.2.16)		X
8.3.10	Laporan kunjungan Monitoring	Mendokumentasi kunjungan ke tempat uji klinik serta temuan oleh monitor		X
8.3.11	Komunikasi yang relevan selain kunjungan ke tempat uji klinik – surat-surat	Mendokumentasi perjanjian atau diskusi penting mengenai administrasi uji klinik, pelanggaran protokol,	X	X

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
	– notulen rapat catatan pembicaraan telpon	pelaksanaan uji klinik, pelaporan kejadian tidak diinginkan (KTD)		
8.3.12	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 Iangsung pada dokumen (lihat 8.2.3)	X	
8.3.13	Dokumen Sumber	Mendokumentasi adanya subjek dan memperkuat integritas data uji klinik yang dikumpulkan, memasukkan dokumen asli yang berkaitan dengan uji klinik, dengan pengobatan medis, dan riwayat penyakit subjek	X	
8.3.14	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)
8.3.15	Dokumentasi koreksi FLK	Mendokumentasi semua perubahan/tambahan atau koreksi yang dibuat dalam FLK setelah data awal dicatat	X (salinan)	X (asli)

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.3.16	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
8.3.17	Pemberitahuan oleh Sponsor dan/atau Peneliti, jika berlaku, kepada otoritas regulatori dan DKI/ KE tentang efek samping obat yang serius dan tidak terduga dan informasi keamanan lainnya.	Pemberitahuan oleh sponsor dan/ atau peneliti, jika berlaku, kepada otoritas regulatori dan DKI/KE tentang efek samping obat yang serius dan tidak terduga sesuai dengan 5.17 dan 4.11.1 dan informasi keamanan lainnya sesuai dengan 5.16.2	X (jika diperlukan)	X
8.3.18	Pemberitahuan oleh Sponsor kepada Peneliti tentang Informasi Keamanan	Pemberitahuan oleh sponsor kepada peneliti tentang informasi keamanan sesuai dengan 5.16.2.	X	X
8.3.19	Laporan interim atau tahunan kepada DKI/ KE dan otoritas regulatori	Laporan interim atau tahunan yang diberikan kepada DKI/KE sesuai dengan 4.10 dan kepada otoritas regulatori sesuai dengan 5.17.3	X	X (jika diperlukan)
8.3.20	Daftar skrining subjek	Mendokumentasi identifikasi subjek yang masuk dalam skrining pra-uji klinik	X	X (jika diperlukan)

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.3.21	Daftar Kode Identifikasi Subjek	Mendokumentasi bahwa peneliti/institusi menyimpan kerahasiaan daftar nama semua subjek yang telah diberi nomor penelitian sewaktu masuk dalam uji klinik. Memungkinkan peneliti/institusi untuk membuka identitas subjek.	X	
8.3.22	Daftar Subjek yang masuk uji klinik	Mendokumentasi masuknya subjek ke dalam uji klinik secara kronologis dengan memberikan nomor penelitian.	X	
8.3.23	Pertanggungjawaban produk yang diteliti di tempat uji klinik	Mendokumentasi bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai dengan protokol	X	X
8.3.24	Lembar Tandatangan	Mendokumentasi tandatangan dan paraf semua orang yang berwenang untuk memasukkan data dan/atau membuat koreksi dalam FLK	X	X
8.3.25	Catatan penyimpanan sampel cairan/jaringan tubuh (jika ada)	Mendokumentasi lokasi dan identifikasi sampel yang disimpan jika pemeriksaan perlu diulang	X	X

8.4 Setelah Uji Klinik Selesai atau Dihentikan

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

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.4.1	Pertanggung jawaban produk yang diteliti di tempat uji klinik	Mendokumentasi bahwa produk yang diteliti telah digunakan sesuai dengan protokol. Mendokumentasi pertanggung-jawaban akhir produk yang diteliti yang diterima di tempat uji klinik, diberikan kepada subjek, dikembalikan oleh subjek dan dikembalikan kepada sponsor	X	X
8.4.2	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
8.4.3	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	

	Judul Dokumen	Maksud/Tujuan	Disimpan dalam arsip	
			Peneliti/ Institusi	Sponsor
8.4.4	Sertifikat Audit (jika ada)	Mendokumentasi bahwa audit telah dilakukan		X
8.4.5	Laporan Monitoring Penutupan Uji Klinik	Mendokumentasi bahwa semua kegiatan yang diperlukan untuk penutupan uji klinik telah diselesaikan, dan salinan dokumen esensial disimpan dalam arsip yang sesuai		X
8.4.6	Dokumentasi alokasi pengobatan dan pembukaan kodenya	Dikembalikan ke sponsor untuk mendokumentasi pembukuan kode yang mungkin telah terjadi.		X
8.4.7	Laporan akhir oleh Peneliti kepada DKI/ KE jika diperlukan, dan jika berlaku, kepada otoritas regulatori	Mendokumentasi selesainya uji klinik	X	
8.4.8	Laporan Studi Klinik	Mendokumentasi hasil dan interpretasi uji klinik	X (jika berlaku)	X

C. Contoh Persetujuan Dari Komisi Etik

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran ..... dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, ... with regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

Versi :
Version

Nama peneliti utama :
Name of the principal investigator

Nama institusi :
Name of institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

Jakarta,

Ketua
Chairman

D. Petunjuk Pembuatan Informasi Untuk Calon Subjek

INFORMED CONSENT

Informed Consent *terdiri dari 2 bagian yaitu :*

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

   1.1 Elemen dasar *(basic element)* yang memuat penjelasan sbb :
   - kegiatan ini adalah suatu penelitian
   - tujuan penelitian dan mengapa calon subjek diminta untuk ikut serta
   - prosedur penelitian
   - risiko potensial dan rasa tidak enak yang akan dialami calon subjek
   - manfaat langsung bagi subjek (bila ada)
   - prosedur alternatif
   - penjagaan kerahasiaan data
   - kompensasi jika terjadi kecelakaan dalam penelitian
   - besarnya uang imbalan untuk subjek
   - partisipasi berdasarkan kesukarelaan
   - nama dan alamat peneliti yang harus dihubungi jika terjadi kecelakaan atau jika subjek bertanya
   - subjek dapat dikeluarkan dari penelitian
   - perkiraan jumlah seluruh subjek yang akan diikutsertakan
   - insentif bagi subjek (jika ada)

   1.2 Elemen tambahan *(additional element)* :
   - kemungkinan dapat timbul risiko yang belum diketahui pada saat ini
   - bahaya potensial (jika ada) bagi subjek yang mengundurkan diri sebelum penelitian selesai
   - kemungkinan timbulnya biaya bagi perusahaan asuransi kesehatan akibat keikutsertaan calon subjek dalam penelitian

2. **Formulir untuk membubuhkan tanda tangan**
   Catatan : Penjelasan untuk *informed consent* harus disusun dengan kalimat-kalimat dan kata-kata yang mudah dimengerti oleh orang awam.

E. Contoh penjelasan yang diberikan kepada calon subjek dan formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) (nama obat, peneliti, institusi, dll. di bawah ini adalah fiktif) :

Penjelasan mengenai penelitian pengobatan hepatitis B menahun dengan siklosan

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

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

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

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

Obat siklosan dapat menimbulkan mual atau muntah. Obat ini juga dapat mengurangi jumlah sel darah merah anda sehingga anda menjadi pucat dan dapat juga mengurangi sel darah putih anda sehingga anda menjadi lebih mudah terkena infeksi. Bila ini terjadi,

dokter akan menurunkan dosis obat atau menghentikan pengobatan sementara dan menunggu hingga kondisi anda pulih kembali.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Formulir Persetujuan *Informed Consent*

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

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

Tanda tangan pasien/subjek : Tanggal :

(Nama jelas : .....)

Tanda tangan saksi :

(Nama jelas : .....)

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

F. Deklarasi Helsinki

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

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

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)
59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008
64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.
   The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.

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

General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."

4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.

5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.

6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, effciency, accessibility and quality.

7. Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.

8. While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.

9. It is the duty of physicians who are involved in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professionals and never with the research subjects, even though they have given consent.

10. Physicians must consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

11. Medical research should be conducted in a manner that minimises possible harm to the environment.

12. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional.

13. Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.

14. Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that

this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

15. Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

Risks, Burdens and Benefits

16. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.

17. All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation.
Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

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

Vulnerable Groups and Individuals

19. Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm.
All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.

20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non-vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

Scientific Requirements and Research Protocols

21. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.

22. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described and justified in a research protocol.
The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, potential conflicts of interest, incentives for subjects and information regarding provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study.
In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.

Research Ethics Committees

23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.
The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.

Privacy and Confidentiality

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

Informed Consent

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

26. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information.
After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

27. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.

28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing

informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

30. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

31. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient- physician relationship.

32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:
Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or
Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to

determine the effcacy or safety of an intervention and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Post-Trial Provisions

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

Research Registration and Publication and Dissemination of Results

35. Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

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

Unproven Interventions in Clinical Practice

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

PEDOMAN UJI KLINIK OBAT HERBAL

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang tersebar di seluruh wilayah Indonesia. Berdasarkan data terakhir, Indonesia memiliki kekayaan tumbuhan 5 (lima) besar di dunia. Tumbuhan merupakan bahan baku yang banyak digunakan sebagai obat herbal. Hal tersebut tentunya menjadi potensi besar yang harus dikembangkan dan dimanfaatkan untuk menunjang sektor kesehatan dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan dan kesejahteraan bangsa Indonesia.

Berdasarkan riwayat penggunaan tumbuhan, obat herbal dapat dikelompokkan menjadi obat herbal tradisional dan obat herbal nontradisional. Obat herbal tradisional Indonesia yang dikenal sebagai obat tradisional atau jamu, mengandung tumbuhan yang telah digunakan secara turun-temurun yang merupakan warisan budaya bangsa Indonesia. Obat herbal nontradisional mengandung tumbuhan yang tidak memiliki riwayat penggunaan turun-temurun, namun berpotensi memiliki manfaat bagi kesehatan masyarakat.

Pengelompokan obat herbal tradisional di Indonesia dapat berupa Jamu, Obat Herbal Terstandar (OHT) serta Fitofarmaka, yang mana untuk masing-masing kelompok memerlukan bukti dukung yang berbeda (empiris, nonklinik dan/atau klinik). Ketiga kelompok tersebut tidak diperbolehkan mengandung bahan kimia.

Untuk menuju kepada pemanfaatan termasuk untuk dapat digunakan di pelayanan kesehatan, obat herbal harus dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan khasiat/efektivitasnya dengan dilengkapi bukti dukung sesuai dengan klaim.

Pedoman ini disusun sebagai acuan pelaksanaan uji klinik obat herbal yang memerlukan pembuktian keamanan dan khasiat/efektivitas secara ilmiah.

Pedoman ini dimaksudkan untuk memberikan panduan pelaksanaan uji klinik obat herbal untuk kondisi:

1. Obat Herbal Nontradisional.
2. Obat herbal tradisional yang memerlukan bukti/data klinik lebih lanjut.
3. Pengembangan OHT.

Obat herbal yang berupa jamu atau OHT yang telah beredar dan telah memiliki nomor registrasi tidak harus dilengkapi dengan data ilmiah

dari uji klinik, namun bila diinginkan oleh industri yang bersangkutan untuk tujuan tertentu, seperti akan merubah klaim yang tidak lagi tradisional sehingga memerlukan pembuktian ilmiah lebih lanjut maka uji klinik perlu dilakukan.

1. DAFTAR ISTILAH

1.1 Empiris

Komposisi dan penggunaan turun–temurun (berdasarkan pengalaman dan praktek penggunaan yang telah berlangsung minimal lebih dari 3 generasi)

1.2 Obat Herbal

Bahan atau ramuan bahan yang berasal dari tumbuhan, hewan dan mineral

1.3 Obat tradisional

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

1.4 Jamu

Obat tradisional Indonesia

1.5 Obat Herbal Terstandar

Pengembangan jamu yang pembuktian keamanan dan efektivitasnya melalui uji nonklinik

1.6 Fitofarmaka

Pengembangan obat herbal yang pembuktian keamanan dan efektivitasnya melalui uji klinik

1.7 Senyawa identitas

Kandungan kimia tumbuhan yang dapat digunakan untuk identifikasi

2. PENGEMBANGAN OBAT HERBAL

Pengembangan obat herbal meningkat akhir-akhir ini, baik yang ditujukan sebagai upaya promotif, paliatif, preventif, kuratif, maupun rehabilitatif. Untuk dapat memanfaatkan kondisi tersebut bila diinginkan oleh pihak industri maka obat herbal tradisional berupa jamu atau OHT dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka.

Fitofarmaka tidak harus identik dengan klaim seperti hipertensi ataupun diabetes, namun dapat pula semisal untuk meredakan

batuk. Penekanan untuk fitofarmaka adalah adanya pembuktian ilmiah melalui tahapan uji klinik.

Herbal nonindigenus tidak dikelompokkan sebagai jamu, OHT atau fitofarmaka. Bukti dukung, disesuaikan dengan klaim yang diajukan dan dapat berupa bukti empiris dan/atau ilmiah. Pembuktian melalui jalur ilmiah dilakukan melalui uji nonklinik dan uji klinik.

2.1 Obat herbal tradisional yang memerlukan bukti/data klinik lebih lanjut

2.1.1 Obat herbal tradisional yang memiliki bukti dukung empiris (dalam hal ini Jamu), dapat dikembangkan menjadi OHT ataupun fitofarmaka dengan dilengkapi bukti dari data nonklinik dan data klinik (untuk fitofarmaka).

2.1.2 Dalam hal obat herbal tradisional tersebut pada kondisi di bawah ini namun akan dikembangkan menjadi fitofarmaka:

- pada jalur empiris (dalam hal ini Jamu), harus memenuhi persyaratan tertentu seperti standardisasi, data toksisitas serta adanya senyawa penanda sebelum dilakukan uji klinik.
- tidak lagi pada jalur empiris (komposisi dan klaim tidak lagi sesuai dengan riwayat tradisionalnya), harus memenuhi persyaratan tertentu seperti standardisasi, data toksisitas, data farmakodinamik serta adanya senyawa penanda sebelum dilakukan uji klinik.

2.2 Pengembangan OHT

OHT berasal dari jamu, oleh karenanya harus memenuhi riwayat tradisionalnya dan didukung oleh adanya bukti empiris serta dilengkapi dengan data nonklinik. Selanjutnya bila diinginkan dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka yang dilengkapi dengan data dari uji klinik.

2.3 Obat Herbal Nontradisional

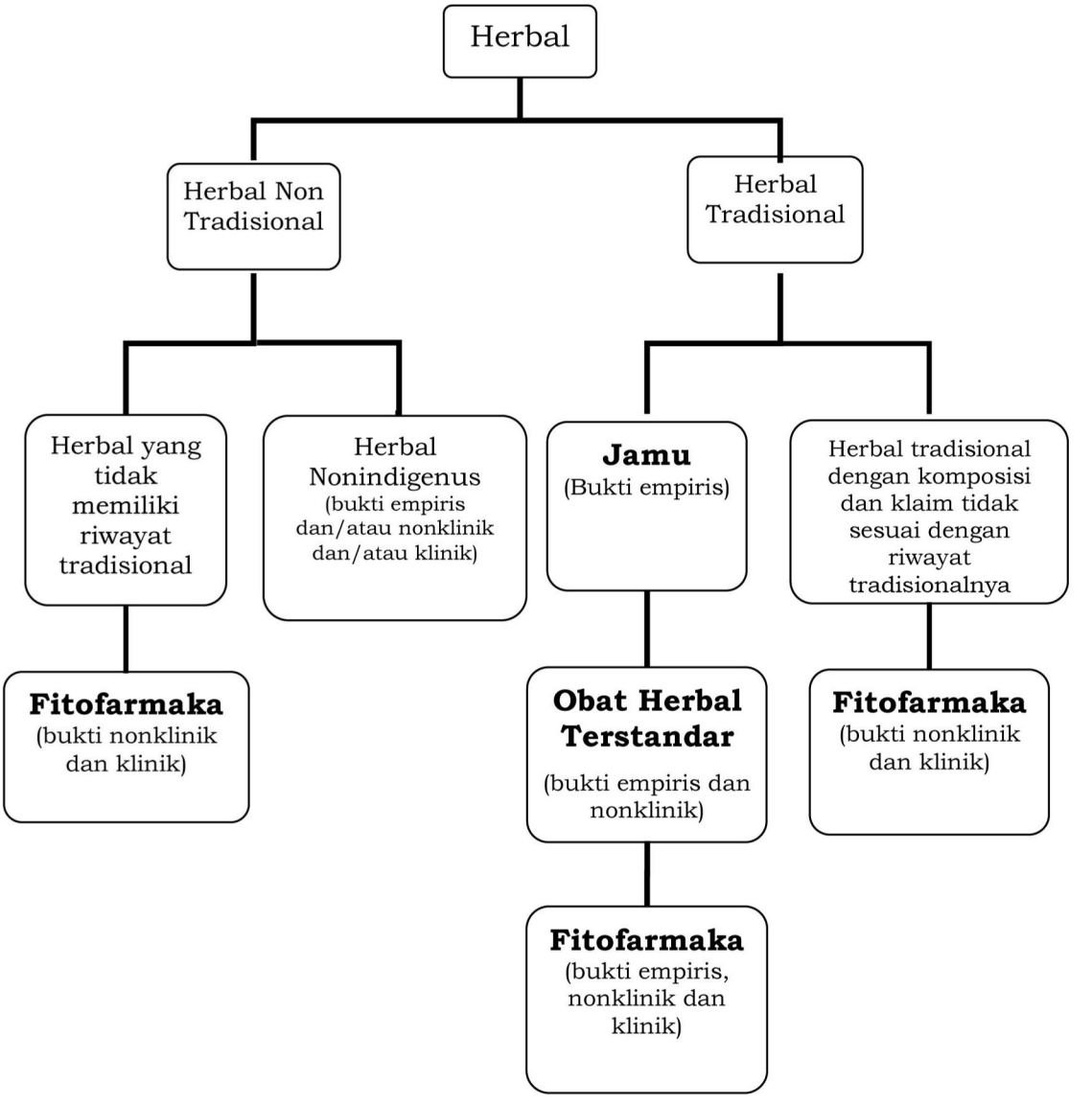
2.3.1 Pembuktian keamanan dan khasiat obat herbal nontradisional tidak cukup hanya sampai pada uji nonklinik namun harus sampai pada uji klinik. Obat herbal nontradisional dapat meliputi:

- produk herbal yang tidak memiliki riwayat tradisional,
- herbal nonindigenus.

2.3.2 Untuk itu standardisasi serta kemudian data toksisitas, data farmakodinamik serta adanya senyawa penanda merupakan persyaratan yang harus dipenuhi sebelum dilakukan uji klinik.

2.3.3 Dalam hal terjadi perubahan cara penyiapan atau perubahan bentuk sediaan terhadap obat herbal di atas, akan dilakukan kajian lebih lanjut apakah memerlukan uji klinik.

2.3.4 Diagram di bawah ini menggambarkan pengelompokkan herbal berdasarkan riwayat tradisional dan bukti dukungnya serta alur bila memerlukan pelaksanaan uji klinik.



3. KLAIM DAN METODE PEMBUKTIAN

3.1 Klaim menggambarkan kegunaan/manfaat yang menjanjikan suatu perubahan positif bagi konsumen.

3.2 Klaim obat herbal tradisional harus disertai bukti empiris yang mendukung klaim tradisionalnya, sedangkan klaim yang tidak lagi sesuai dengan klaim tradisionalnya perlu didukung oleh bukti ilmiah yang cukup melalui uji klinik yang relevan.

3.3 Metode pembuktian dalam uji klinik dapat dilakukan melalui beberapa pilihan seperti Randomized Control Trial (RCT). Metode ini merupakan metode uji yang ideal, disebabkan adanya alokasi random (acak) subjek ke dalam kelompok kontrol atau kelompok produk uji untuk mengontrol serta mengurangi bias yaitu agar kelompok pembanding dan kelompok uji mempunyai karakteristik yang relatif sama. Oleh karenanya metode dengan random sangat dianjurkan dalam pelaksanaan uji klinik.

3.4 Pihak industri atau peneliti harus dapat menyesuaikan antara karakteristik produk uji, tujuan uji serta klaim yang akan diajukan dengan tingkat pembuktian yang digunakan. Hal tersebut harus dilandasi dengan justifikasi ilmiah.

3.5 Untuk mendapatkan data klinik sesuai kriteria yang ditentukan, uji klinik perlu didukung metodologi/desain penelitian disertai pelaksanaan sesuai dengan standar CUKB.

3.6 Pemilihan metodologi atau desain uji klinik obat herbal merupakan hal yang sangat penting, karena harus dapat menjawab tujuan uji klinik dan menentukan seberapa jauh dapat mendukung klaim yang akan diajukan. Oleh karenanya pemilihan desain harus dipertimbangkan dengan cermat, mempertimbangkan antara lain:

- karakteristik produk uji
- tujuan uji klinik dimaksud harus selaras dengan klaim yang akan diajukan saat registrasi produk.

3.7 Riwayat tradisional dan nontradisional produk uji akan menentukan tahap uji yang harus dilalui.

3.8 Obat herbal yang akan diuji klinik memerlukan adanya data uji toksisitas dan minimal diperlukan data LD_{50}.

3.9 Fase uji lengkap dalam rangka pembuktian khasiat produk dimulai dari fase uji nonklinik hingga fase I, II, III dan IV pada manusia. Uji nonklinik dan uji fase I, II, III dan IV pada manusia memiliki fungsi masing-masing yang harus diperhatikan dan dipenuhi, karenanya harus dilaksanakan secara berurutan. Untuk itu perlu diperhatikan data-data yang ada pada uji fase-fase sebelumnya.

Dalam hal diperlukan data keamanan lebih lanjut dan/atau untuk konfirmasi efikasi yang telah disetujui, dapat dilakukan melalui uji fase IV dengan ketentuan bahwa telah dilakukan uji klinik pra-pemasaran sebelumnya dan telah mendapat izin edar di Indonesia.

3.10 Obat herbal dengan penggunaan sesuai dengan riwayat tradisional di Indonesia maka tahapan uji klinik fase I dapat dipertimbangkan untuk tidak dilakukan.

3.11 Studi penentuan dosis (*dose ranging study*) dalam tahapan uji klinik merupakan hal penting yang harus dilakukan. Studi penentuan dosis tersebut, dimaksudkan untuk dapat menentukan dosis efektif yang kemudian konsisten diberikan pada fase-fase selanjutnya dalam uji klinik maupun setelah kemudian dapat diedarkan. Bila telah ada konversi yang pasti dari dosis efektif pada hewan coba kepada manusia, studi penentuan dosis dapat tidak dilakukan.

3.12 Studi penentuan dosis dilakukan sebelum fase III uji klinik dengan memperhatikan hasil uji LD_{50}, serta uji toksisitas dan farmakodinamik pada hewan coba.

3.13 Uji klinik obat herbal dapat dilakukan dengan menggunakan pembanding atau tanpa menggunakan pembanding berdasarkan justifikasi, dengan beberapa pilihan desain yang dapat digunakan, seperti *single atau double blind*.

- *Single blind*
  Peneliti mengetahui isi dari produk uji yang digunakan, sementara subjek peserta uji klinik tidak mengetahui;
- *Double blind*
  Peneliti serta subjek peserta uji klinik tidak mengetahui isi dari produk uji yang digunakan.

Penggunaan desain *single* dan *double blind*, perlu diperhatikan bila dalam hal tertentu produk uji memiliki kespesifikan tertentu sehingga akan mengaburkan maksud dari digunakannya desain tersebut, seperti dari aroma yang khas atau hal lainnya.

3.14 Dalam hal uji klinik dilakukan tanpa menggunakan pembanding, pihak sponsor dan/atau peneliti harus mempertimbangkan subjektivitas data klinik yang akan dihasilkan.

3.15 Pemilihan pembanding yang digunakan harus memiliki justifikasi ilmiah. Kelompok pembanding diperlukan untuk mengontrol variabel-variabel perancu, sehingga hasil akhir uji merupakan efek obat herbal yang diuji. Sebagai pembanding digunakan produk yang merupakan pilihan untuk kondisi dalam uji klinik dimaksud serta sudah terdaftar.

3.16 Bila menggunakan plasebo sebagai pembanding maka harus memperhatikan aspek ilmiah dan etik penelitian sehingga tidak berdampak pada validitas data klinik yang dihasilkan serta tidak berdampak negatif bagi keselamatan subjek. Sebagai contoh tidak etis bila salah satu kelompok pada penelitian obat hipertensi mendapatkan plasebo karena akan membahayakan keselamatan subjek.

3.17 Penentuan jumlah subjek dalam uji klinik harus diperhitungkan secara statistik sehingga mencukupi untuk dapat dilakukan analisa hasil uji.

3.18 Metode uji klinik harus tertulis dalam protokol secara jelas dan terperinci. Protokol dan dokumen uji klinik harus mendapat penilaian dari pihak independen, dalam hal ini adalah Komisi Etik serta regulator yang menangani proses registrasi produk (Badan Pengawas Obat dan Makanan).

4. PELAKSANAAN UJI KLINIK OBAT HERBAL

4.1 Uji klinik yang dilakukan di Indonesia dalam rangka pengembangan produk termasuk uji klinik yang diinisiasi oleh peneliti dengan tujuan untuk pengembangan produk yang akan dipasarkan, harus dimintakan persetujuan pelaksanaan uji klinik kepada Badan POM.

4.2 Penelitian dalam rangka pendidikan tidak termasuk yang harus dimintakan persetujuan kepada Badan POM.

4.3 Pelaksanaan uji klinik herbal harus mengacu kepada prinsip-prinsip CUKB, hal tersebut dimaksudkan agar data klinik yang dihasilkan dapat dipertangggungjawabkan secara ilmiah dan etis sehingga menjadi data klinik yang shahih, akurat dan terpercaya. Kualitas data yang demikian diperlukan sebagai data dukung saat

registrasi, sehingga keputusan registrasi yang dihasilkan tidak bias. Selain ditujukan untuk memperoleh data dengan kualitas sebagaimana disebutkan di atas, prinsip CUKB juga dimaksudkan untuk melindungi peserta atau subjek manusia yang berpartisipasi dalam uji klinik.

Para pihak yang terlibat dalam uji klinik harus memahami secara benar prinsip CUKB yang merupakan standar yang telah diterima secara Internasional dalam melakukan uji klinik serta mempersiapkannya dengan baik. Para pihak terkait, baik sponsor, ORK, peneliti, dan yang terlibat lainnya termasuk pihak Komisi Etik dan regulator harus memiliki pemahaman yang seimbang mengenai CUKB. Hal tersebut sangat diperlukan mengingat peran para pihak di atas sangat menentukan diperolehnya data klinik yang shahih, akurat dan terpercaya selain perlindungan kepada manusia yang menjadi subjek uji klinik.

4.4 Untuk dapat menjalankan peran secara optimal, para pihak yang terlibat dalam uji klinik untuk memperhatikan hal-hal seperti:

- Sponsor dan ORK:
  - Memiliki sumber daya yang kompeten dan memahami prinsip *GCP* serta regulasi yang berlaku.
  - Mengetahui dokumen yang harus tersedia saat uji klinik dan memahami fungsi dari setiap dokumen tersebut.
- Komisi Etik dan Regulator:
  Memiliki sumber daya yang kompeten dalam rangka mengawal bahwa protokol uji serta dokumen uji lainnya dapat dipertanggungjawabkan secara etis dan ilmiah untuk dilaksanakan serta melakukan pengawasan terhadap pelaksanaan uji tersebut.
- Peneliti:
  - Memiliki latar belakang yang sesuai dan memahami *GCP*/CUKB serta memiliki sertifikat *GCP*/CUKB.
  - Memiliki sumber daya yang kompeten dan memahami prinsip *GCP* serta regulasi yang berlaku.
- Tempat Penelitian (*site*):
  Harus memiliki fasilitas yang cukup, seperti ketersediaan ruang–ruang sesuai fungsi masing–masing, peralatan medis serta obat untuk keadaan darurat, peralatan elektronik yang menunjang pelaksanaan uji klinik.

4.5 Sesuai dengan prinsip *GCP*/CUKB bahwa uji klinik yang akan dilaksanakan harus dilengkapi dengan protokol yang jelas, rinci dan lengkap.

4.6 Peneliti beserta sponsor harus memahami isi dari protokol uji klinik. Sponsor dapat melaksanakan pertemuan antar peneliti untuk memahami isi protokol, sehingga dalam pelaksanaan uji terdapat kesamaan pemahaman di antara tim penelitian, demikian pula dengan sponsor.

4.7 Dalam hal diperlukan, sponsor dapat mengontrakan sebagian atau keseluruhan fungsinya kepada ORK. Namun sponsor tetap bertanggung jawab terhadap keseluruhan uji klinik tersebut.

4.8 Langkah-langkah berikut dapat digunakan sebagai acuan dalam rangka persiapan pelaksanaan uji klinik:

a) Karakteristik produk uji:
   Terhadap produk yang akan diuji dilakukan pemastian tumbuhan:
   - kebenaran identitas untuk tumbuhan yang digunakan.
   - tidak termasuk dalam daftar tumbuhan yang dilarang di Indonesia
   - riwayat penggunaan harus dapat ditelusur apakah herbal yang akan diuji klinik memiliki riwayat empiris baik untuk indigenus ataupun nonindigenus.
   - bagian tumbuhan yang digunakan
   - identifikasi senyawa aktif/senyawa identitas untuk keperluan standardisasi
b) Standardisasi bahan baku dan produk uji:
   - cara penyiapan bahan baku dan produk uji, termasuk metode ekstraksi yang digunakan,
   - metode analisa kualitatif dan kuantitatif senyawa aktif atau senyawa identitas.

   Proses standardisasi dilakukan agar produk uji di tiap fase uji serta bila kemudian dipasarkan/diedarkan memiliki keterulangan yang sama.
c) Pihak sponsor ataupun produsen harus memahami bahwa proses pembuatan produk uji harus konsisten pada setiap tahap atau fase, dan proses pembuatan tersebut harus mengacu kepada standar CPOTB.
d) Lakukan penilaian terhadap data nonklinik yang ada/telah dilakukan, bagaimana profil keamanan dan/atau aspek lainnya. bagaimana LD_{50}, data toksisitas akut, subkronik dan atau kronik sesuai tujuan uji klinik yang akan dilakukan.
e) Pertimbangkan untuk mengontrak ORK bila diperlukan. Bila melakukan kontrak dengan ORK, lengkapi dengan surat perjanjian kontrak dan dijelaskan fungsi sponsor apa yang dikontrakkan kepada ORK.
f) Persiapkan kompetensi monitor (sponsor/ORK).
g) Pemilihan tempat pelaksanaan uji klinik dan pemilihan peneliti serta persiapkan tempat pelaksanaan tersebut. Sponsor memiliki peran penting dalam pemilihan tempat uji klinik. Pertimbangan utama yang harus dijadikan landasan pemilihan, antara lain :

- Terdapat peneliti dengan latar belakang keahlian yang sesuai.
- Ketersediaan sumber daya, sistem dan fasilitas/perangkat penunjang di tempat penelitian.
- Ketersediaan *Standard Operating Procedures* (*SOP*).

h) Pembuatan/penyusunan protokol uji klinik.
Elemen dalam protokol uji klinik yang disusun harus jelas dan lengkap, dimulai dari hal administratif seperti judul, nomor/versi dan tanggal, nama Peneliti Utama, Nama Koordinator Peneliti (bila ada), hingga yang bersifat ilmiah, seperti:
- Desain
  - menjelaskan secara singkat desain studi dan secara umum bagaimana desain dapat menjawab pertanyaan/tujuan uji.
  - dapat memberikan gambaran tipe/desain uji (misal *placebo controlled*, *double blind*, *single blind* atau *open label*)
- Tujuan
  - harus tepat sasaran, jelas dan fokus, harus dapat diakomodir oleh parameter pengukuran khasiat maupun keamanan.
  - tujuan dapat terdiri dari tujuan primer dan sekunder ataupun bahkan tersier. Namun perlu diperhatikan adalah bahwa tujuan uji klinik harus jelas, tepat sasaran dan fokus.
- Parameter/*endpoint* untuk efikasi/khasiat dan keamanan.
  Parameter/*endpoint* dimaksud harus dapat menjawab tujuan uji.

i) Penyediaan dokumen uji lain terkait dengan pelaksanaan uji klinik.

j) Persiapkan untuk adanya penjaminan mutu pelaksanaan uji klinik dan untuk dapat dihasilkannya data yang akurat dan terpercaya.

k) Pengajuan persetujuan untuk dokumen/ pelaksanaan uji klinik.

l) Pertimbangan/peninjauan dan persetujuan uji klinik oleh Komisi Etik dan regulator.

m) Persetujuan subjek (*Informed Consent*) dan rekrutmen subjek
Rekrutmen subjek merupakan salah satu tahapan penting sebelum dimulainya uji klinik. Hal prinsip yang harus diperhatikan dalam hal ini adalah bahwa (calon) subjek tidak boleh dilakukan tindakan apapun yang terkait dengan prosedur uji klinik sebelum subjek mendapat penjelasan dan menyatakan persetujuan yang ditandai dengan menandatangani *informed consent*. Pelanggaran terhadap proses *informed consent* merupakan pelanggaran yang bersifat *critical*.

n) Penapisan (*screening*) dan penyertaan (*enrollment*) subjek.

o) Pengelolaan pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan maupun pelaporan lain.

p) Pengelolaan data penelitian

q) Laporan akhir penelitian

Langkah-langkah di atas beberapa dapat dilakukan secara paralel namun di beberapa langkah lainnya harus dilakukan secara berurutan. Contoh langkah yang dapat dilakukan paralel seperti pada angka 8, 9, 10, sedangkan contoh yang harus berurutan seperti pada angka 11,12,13 dan 14.

4.9 Kelengkapan protokol secara utuh, peran dari peneliti, Komisi Etik, sponsor, pihak regulator, dokumen yang harus tersedia dan lainnya yang terkait dapat mengacu kepada Pedoman Cara Uji klinik yang Baik di Indonesia.

PEDOMAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

1. PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Pangan merupakan kebutuhan dasar manusia yang utama dan pemenuhannya merupakan bagian dari hak asasi manusia. Perkembangan ilmu pengetahuan teknologi di bidang pangan dan peningkatan kesadaran masyarakat akan pentingnya menjaga kesehatan, mendorong industri pangan melakukan inovasi produk pangan yang bermanfaat bagi kesehatan.

Pernyataan manfaat pangan terhadap kesehatan pada label produk pangan harus dapat dipertanggungjawabkan dan dibuktikan kebenarannya. Hal ini sejalan dengan ketentuan yang tertuang dalam UU Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan dan UU Nomor 18 Tahun 2012 tentang Pangan. Peraturan Pemerintah Nomor 69 Tahun 1999 tentang Label dan Iklan Pangan menyatakan bahwa setiap pernyataan (klaim) tentang manfaat pangan bagi kesehatan harus didukung oleh fakta ilmiah yang dapat dipertanggungjawabkan, antara lain melalui uji laboratorium atau uji klinik.

Klaim kesehatan telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan POM Nomor HK.03.1.23.11.11.09909 Tahun 2011 tentang Pengawasan Klaim dalam Label dan Iklan Pangan Olahan. Klaim Kesehatan meliputi:

a. Klaim fungsi zat gizi;
b. Klaim fungsi lain; dan
c. Klaim penurunan risiko penyakit.

Untuk klaim yang belum ditetapkan dalam Peraturan Perundang-undangan, harus dilakukan pengkajian terlebih dahulu. Khusus untuk klaim fungsi lain dan klaim penurunan risiko penyakit harus didasarkan hasil penelitian pada manusia baik studi epidemiologi observasi mau pun eksperimental, atau uji klinik.

Peraturan Kepala Badan POM Nomor 21 Tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik menetapkan bahwa produsen pangan olahan dapat mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan uji klinik. Untuk memudahkan *stakeholder* melaksanakan uji klinik pangan olahan, diperlukan pedoman agar uji klinik yang dilaksanakan memenuhi kaidah ilmiah yang berlaku, hasilnya berkualitas, serta dapat dipertanggungjawabkan. Sebagai acuan dalam pelaksanaan uji klinik, Badan POM telah menerbitkan Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB). Untuk pangan olahan diperlukan juga Pedoman Uji Klinik Pangan Olahan sebagai acuan tambahan.

1.2 TUJUAN

Pedoman ini digunakan sebagai acuan tambahan uji klinik Pangan Olahan.

2. PERSIAPAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

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

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

2.1 PRODUK UJI DAN PEMILIHAN KONTROL YANG SESUAI

Pangan olahan yang diuji harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

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

Dalam mempersiapkan produk uji harus dipertimbangkan beberapa hal berikut ini:

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

2.2 PERTANYAAN PENELITIAN DAN HIPOTESIS

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

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

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

2.3 DESAIN UJI KLINIK

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

a. tipe desain yang sesuai;
b. metode randomisasi;
c. ketersamaran (*blinding*);
d. pemilihan kontrol;
e. pengawasan asupan makanan dan pemantauan kepatuhan;
f. lama intervensi dan lama penelitian;
g. analisis data;
h. penelitian pendahuluan/*pilot study*;
i. jumlah tempat penelitian.

2.4 LUARAN

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

2.4.1 Luaran Primer

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

Luaran yang terbaik adalah efek yang dapat diamati (*end-point*). Jika

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

2.4.2 Luaran Kepatuhan

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

2.4.3 Luaran Efek Samping

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

2.5 SUBJEK PENELITIAN

Subjek harus mewakili populasi target yang sesuai, dan sesuai dengan klaim produk uji. Khusus untuk uji klinik pada pangan olahan yang mengandung probiotik, subjek harus orang Indonesia yang sudah lama tinggal di wilayah Indonesia.
Jumlah sampel harus sesuai dengan perhitungan dan *power of study* dengan memperhatikan luaran penelitian. Subjek harus memenuhi kriteria seleksi (inklusi dan eksklusi).

3. PELAKSANAAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

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

3.1 MERENCANAKAN DAN MEMPRODUKSI PANGAN UNTUK SUBJEK SELAMA PENELITIAN

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

3.1.1 Penentuan Kebutuhan Energi

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

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

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

3.1.2 Merancang Menu

Dalam merancang menu perlu dipertimbangkan variasi menu misalnya perputaran variasi menu dilakukan setiap 3 (tiga) hari. Menu harus dirancang untuk mendorong kepatuhan subjek terhadap pangan untuk subjek selama penelitian.

Kepatuhan subjek mungkin akan lebih tinggi jika menu makanan lebih bervariasi.

Beberapa kriteria yang perlu dipertimbangkan dalam merancang menu:

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

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

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

3.1.3 Penyiapan Pangan, Keamanan dan Pengkodean

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

- Deskripsi setiap pangan harus jelas. Misalnya, susu *full cream*, rendah lemak atau bebas lemak.
- Identifikasi merek pangan yang akan digunakan selama penelitian, termasuk deskripsi pangan, ukuran dan jenis kemasan.
- Standarisasi resep, termasuk teknik memasak, waktu dan suhu.
- Timbang makanan menggunakan timbangan yang akurat dan terkalibrasi secara berkala.
- Pasokan pangan harus dari distributor/pemasok yang sama.
- Ruang dan fasilitas penyimpanan pangan harus memenuhi ketentuan.
- Proses produksi pangan harus dapat ditelusuri menggunakan kode dan semua pangan harus diberi label yang jelas.

3.1.4 Distribusi Pangan dan Kepatuhan Subjek selama Penelitian

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

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

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

3.2 KEPATUHAN DAN PENGAWASAN

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

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

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

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

Kepatuhan dalam uji klinik biasanya dipantau melalui observasi langsung konsumsi seluruh pangan termasuk pangan uji. Subjek pada umumnya dianggap baik, bila tingkat kepatuhan lebih dari 90%. Peneliti harus menjelaskan dan memperhitungkan ketidakpatuhan yang terjadi dalam uji klinik.

4. PASCA PELAKSANAAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

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

Analisis data melibatkan tiga langkah utama:

a. persiapan data

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

b. statistik deskriptif

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

c. statistik inferensial

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

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

Persiapan diseminasi hasil penelitian untuk forum ilmiah harus mengikuti standar penulisan ilmiah, komprehensif dan transparan.

Untuk menghindari kecurigaaan terhadap publikasi yang bias, harus ada pernyataan konflik kepentingan *(conflict of interest)* dan nama industri yang mensponsori penelitian tersebut untuk menjamin integritas dan kredibilitas penelitian.

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

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

5. PENUTUP

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

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

SUSUNAN KEANGGOTAAN KELOMPOK KERJA UJI KLINIK (SK Ka Badan No. HK.04.1.31.09.12.5774 tahun 2012)

Pengarah	:	Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Ketua	:	Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
Wakil Ketua	:	1. Dra. Endang Woro T., M.Sc
		2. Drs. Hary Wahyu T., Apt
Sekretaris	:	Dr. Dewi Muliatin Santoso
Bendahara	:	Dra. Endang Hoyaranda
Anggota	:	1. Prof. Arini Setiawati, PhD
		2. Prof. Dr. Sri Suryawati
		3. Prof. Dr. dr. Purwantyastuti. M.Sc, SpFK
		4. Prof. Dr. Suwidjiyo Pramono, DEA, Apt
		5. Dra. Linda Sitanggang, PhD
		6. Dra. A. Retno Tyas Utami, M.Epid
		7. Drs. T. Bahdar Johan Hamid, Apt., M.Pharm
		8. Dra. Frida Tri Hadiati, Apt
		9. Dra. Nani Sukasediati, MS
		10. dr. Nafraldi, SpPD, PhD
		11. Dr. dr. Noorwati Sutandyo. Sp.PD-KHOM
		12. dr. Dante Saksono, SpPD, PhD
		13. dr. Laniati Suwanda, PhD, MFPM
		14. dr. J. Hudyono MS, SpOK, MFPM
		15. Dra. Sally Lelolita
		16. Dra. Rizka Andalusia, Apt, M.Pharm
		17. Dr. Med. dr. Abraham Simatupang, M.Kes
		18. dr. Henu Tonang
		19. Dra. Ratna Irawati, M.Kes
		20. Dra. Ega Febrina
		21. Dra. Sri Pujiati, M.Epid
		22. Drh. Rachmi Setyorini, MKM
		23. Dra. Isnaeni
		24. Ria Christine Siagian, S.Si., Apt, M.Sc
		25. Dra. Rini Tria S., Apt, M.Sc
		26. Elin Novia S., S.Si., Apt

TIM PENYUSUN BUKU
PEDOMAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK DI INDONESIA

Penasehat : Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan

Penanggungjawab :
1. Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapetik dan Napza
2. Deputi Bidang Pengawasan Obat Tradisional, Kosmetik dan Produk Komplemen
3. Deputi Bidang Pengawasan Keamanan Pangan

Tim Penyusun :
1. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK
2. Prof. Arini Setiawati, Ph.D
3. Drs. Hary Wahyu T., Apt
4. Dra. Nurma Hidayati, M.Epid
5. dr. Laniati Suwanda, PhD, MFPM
6. Dra. Retno Tyas Utami, M.Epid
7. Dra. Endang Woro T., M.Sc
8. dr. Dewi Muliatin Santoso
9. Dra. Sally Lelolita
10. Dra. Farida Anwar, M.Si
11. Drh. Rachmi Setyorini, MKM
12. Yusra Egayanti, S.Si, Apt
13. Ria Christine Siagian, S.Si., Apt, M.Sc.
14. Elin Novia Sembiring, S.Si., Apt
15. Dra. Rini Tria S., M.Sc., Apt
16. Atti Ratnawiati, S.Si., Apt
17. Lindayana, S.Si., Apt
18. Dian Normawati, S.Si
19. Mia Permawati, S.Farm, Apt
20. Eka Tristy Dian Permatasari, S.Far., Apt

Tim Editor :
1. Prof. Arini Setiawati, Ph.D
2. dr. Laniati Suwanda, PhD, MFPM
3. Dra. Endang Woro T., M.Sc
4. Dra. Farida Anwar, M.Si
5. Drh. Rachmi Setyorini, MKM

TIM PENYUSUN

PEDOMAN UJI KLINIK PANGAN OLAHAN

Penasehat : Drs. Suratmono, MP

Penanggungjawab : Ir. Tetty H. Sihombing, MP

Tim Penyusun :
1. Prof. Dr. dr. Purwantyastuti, M.Sc., SpFK
2. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy
3. Prof. Dr. Sugiyono
4. Yusra Egayanti, S.Si., Apt.
5. Yeni Restiani, S.Si., Apt.
6. Sofhiani Dewi, STP., M.Si
7. Pratiwi Yuniarti Martoyo, STP, MP
8. Meliza Suhartatik, STP
9. Siti Maemunah, S.Farm., Apt.
10. Ima Anggraini, STP, MP
11. Dwi Agustyanti, SP
12. Nurul Ikka Sekardani, S.Farm, Apt
13. Ika Nuriyana, F., STP