

SUMBER BELAJAR PENUNJANG PLPG 2016

FARMASI

BAB 8: UJI KLINIS SEDIAAN OBAT



Nora Susanti, M.Sc, Apk

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL GURU DAN TENAGA KEPENDIDIKAN
2016**

BAB VIII

UJI KLINIS SEDIAAN OBAT

Uji klinik adalah setiap penelitian pada subjek manusia yang dimaksudkan untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik, dan/atau farmakodinamik lainnyadari 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 efektivitasnya. Istilah uji klinik memiliki arti yang sama dengan studi klinik. Laporan uji klinik merupakan uraian tertulis tentang sebuah uji klinik dari satu bahan terapeutik, profilaktik, atau diagnostik yang dilakukan pada subyek manusia, yang menggabungkan seluruh uraian, penyajian dan analisis klinik dan statistik dalam satu laporan. Menggunakan manusia sehat atau sakit dalam eksperimen dibenarkan dalam ilmu kedokteran karena akan bermanfaat bagi masyarakat banyak untuk memahami efek obat tersebut sehingga dapat digunakan pada masyarakat luas dengan lebih yakin tentang efektifitas dan keamanannya.

Sebelum suatu uji klinik dimulai, semua resiko dan ketidaknyamanan yang dapat diduga sebelumnya harus ditimbang terhadap manfaat yang diharapkan bagi masing-masing subyek uji klinik dan masyarakat. Suatu uji klinik harus dimulai dan dilanjutkan hanya jika manfaat yang diharapkan lebih besar daripada resiko yang ditimbulkannya. Uji klinik harus berlandaskan alasan ilmiah yang kuat, dan diuraikan dalam protokol dengan rinci dan jelas. Suatu uji klinik harus dilaksanakan sesuai dengan protokol yang sebelumnya telah mendapat persetujuan/dukungan dari Dewan Kaji Institusi (DKI) /Komisi Etik Independen (KE)

Uji klinik non-terapeutik dapat dilaksanakan pada subyek dengan persetujuan dari seorang wakil yang disahkan syarat berikut dioenuhi :

1. Tujuan uji klinik tidak dapat dicapai dengan suatu uji klinik pada subyek yang dapat memberikan sendiri PSP
2. Resiko yang dapat diduga pada subyek rendah
3. Dampak negatif terhadap kesejahteraan subyek minimal dan rendah

4. Uji klinik tersebut tidak dilarang oleh hukum
5. Persetujuan/dukungan DKI/KE dengan jelas dicari untuk penerimaan subyek semacam itu, dan persetujuan/dukungan tertulis mencakup aspek ini.

TAHAP UJI KLINIK

Uji klinis memiliki tahapan yang mempunyai tujuan dan fungsi masing-masing. Berikut ini adalah tahapan uji klinis secara umum.

UJI KLINIK FASE I:

Fase ini merupakan pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Hal yang diteliti di sini ialah keamanan obat, bukan efektivitasnya dan dilakukan pada sukarelawan sehat. Tujuan fase ini ialah menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya yang tidak menimbulkan efek samping serius. Dosis oral (lewat mulut) yang diberikan pertama kali pada manusia biasanya $1/50$ x dosis minimal yang menimbulkan efek pada hewan. Tergantung dari data yang diperoleh pada hewan, dosis berikutnya ditingkatkan sedikit-sedikit atau dengan kelipatan dua sampai diperoleh efek farmakologik atau sampai timbul efek yang tidak diinginkan. Untuk mencari efek toksik yang mungkin terjadi dilakukan pemeriksaan hematologi, faal hati, urin rutin dan bila perlu pemeriksaan lain yang lebih spesifik.

Pada fase ini diteliti juga sifat farmakodinamika dan farmako-kinetiknya pada manusia. Hasil penelitian farmakokinetika ini digunakan untuk meningkatkan pemilihan dosis pada penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil ini dibandingkan dengan hasil uji pada hewan coba sehingga diketahui pada spesies hewan mana obat tersebut mengalami proses farmakokinetika seperti pada manusia. Bila spesies ini dapat ditemukan maka dilakukan penelitian toksisitas jangka panjang pada hewan tersebut.

Uji klinik fase I ini dilaksanakan secara terbuka, artinya tanpa pembandingan dan tidak tersamar, pada sejumlah kecil subjek dengan pengamatan intensif oleh orang-orang ahli dibidangnya, dan dikerjakan di tempat yang sarananya cukup lengkap. Total jumlah subjek pada fase ini bervariasi antara 20-50 orang.

UJI KLINIK FASE II

Pada fase ini obat dicobakan untuk pertama kalinya pada sekelompok kecil penderita yang kelak akan diobati dengan calon obat. Tujuannya ialah melihat apakah efek farmakologik yang tampak pada fase I berguna atau tidak untuk pengobatan. Fase II ini dilaksanakan oleh orang-orang yang ahli dalam masing-masing bidang yang terlibat. Mereka harus ikut berperan dalam membuat protokol penelitian yang harus dinilai terlebih dulu oleh panitia kode etik lokal. Protokol penelitian harus diikuti dengan ketat, seleksi penderita harus cermat, dan setiap penderita harus dimonitor dengan intensif.

Pada fase II awal, pengujian efek terapi obat dikerjakan secara terbuka karena masih merupakan penelitian eksploratif. Pada tahap ini biasanya belum dapat diambil kesimpulan yang definitif mengenai efek obat yang bersangkutan karena terdapat berbagai factor yang mempengaruhi hasil pengobatan, misalnya perjalanan klinik penyakit, keparahannya, efek placebo dan lain-lain.

Untuk membuktikan bahwa suatu obat berkhasiat, perlu dilakukan uji klinik komparatif yang membandingkannya dengan placebo, atau bila penggunaan placebo tidak memenuhi syarat etik, obat dibandingkan dengan obat standard yang telah dikenal. Ini dilakukan pada akhir fase II atau awal fase III, tergantung dari siapa yang melakukan, seleksi penderita, dan monitoring penderitanya. Untuk menjamin validitas uji klinik komparatif ini, alokasi penderita harus acak dan pemberian obat dilakukan secara tersamar ganda. Ini disebut **uji klinik acak tersamar ganda berpembandingan**

Pada fase II ini tercakup juga penelitian dosis-efek untuk menentukan dosis optimal yang akan digunakan selanjutnya, serta penelitian lebih lanjut mengenai eliminasi obat, terutama metabolismenya. Jumlah subjek yang mendapat obat baru pada fase ini antara 100-200 penderita.

UJI KLINIK FASE III

Uji klinik fase III dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat-baru benar-benar berkhasiat (sama dengan penelitian pada akhir fase II) dan untuk mengetahui kedudukannya dibandingkan dengan obat standar. Penelitian ini sekaligus akan menjawab pertanyaan-pertanyaan tentang (1) efeknya bila digunakan secara luas dan diberikan oleh para dokter yang „kurang ahli“; (2) efek samping lain yang belum terlihat pada fase II; (3) dan dampak penggunaannya pada penderita yang tidak diseleksi secara ketat.

Uji klinik fase III dilakukan pada sejumlah besar penderita yang tidak terseleksi ketat dan dikerjakan oleh orang-orang yang tidak terlalu ahli, sehingga menyerupai keadaan sebenarnya dalam penggunaan sehari-hari dimasyarakat. Pada uji klinik fase III ini biasanya perbandingan dilakukan dengan plasebo, obat yang sama tapi dosis berbeda, obat standard dengan dosis ekuiektif, atau obat lain yang indikasinya sama dengan dosis yang ekuiektif. Pengujian dilakukan secara acak dan tersamar ganda.

Bila hasil uji klinik fase III menunjukkan bahwa obat baru ini cukup aman dan efektif, maka obat dapat diizinkan untuk dipasarkan. Jumlah penderita yang diikuti sertakan pada fase III ini paling sedikit 500 orang.

UJI KLINIK FASE IV

Fase ini sering disebut *post marketing drug surveillance* karena merupakan pengamatan terhadap obat yang telah dipasarkan. Fase ini bertujuan menentukan pola penggunaan obat di masyarakat serta pola efektifitas dan keamanannya pada penggunaan yang sebenarnya. Survei ini tidak terikat pada protokol penelitian; tidak ada ketentuan tentang pemilihan penderita, besarnya dosis, dan lamanya pemberian obat. Pada fase ini kepatuhan penderita makan obat merupakan masalah.

Penelitian fase IV merupakan survei epidemiologi menyangkut efek samping maupun efektifitas obat. Pada fase IV ini dapat diamati (1) efek samping yang frekuensinya rendah atau yang timbul setelah pemakaian obat bertahun-tahun lamanya, (2) efektifitas obat pada penderita berpenyakit berat atau berpenyakit ganda, penderita anak atau usia lanjut, atau setelah penggunaan berulang kali dalam jangka panjang, dan (3) masalah penggunaan

berlebihan, penyalahgunaan, dan lain-lain. Studi fase IV dapat juga berupa uji klinik jangka panjang dalam skala besar untuk menentukan efek obat terhadap morbiditas dan mortalitas sehingga datanya menentukan status obat yang bersangkutan dalam terapi.

Dewasa ini waktu yang diperlukan untuk pengembangan suatu obat baru, mulai dari sintesis bahan kimianya sampai dipasarkan, ***mencapai waktu 10 tahun atau lebih.***

Setelah suatu obat dipasarkan dan digunakan secara luas, dapat ditemukan kemungkinan manfaat lain yang mulanya muncul sebagai efek samping. Obat demikian kemudian diteliti kembali di klinik untuk indikasi yang lain, tanpa melalui uji fase I. Hal seperti ini terjadi pada golongan salisilat yang semula ditemukan sebagai antireumatik dan anti piretik. Efek urikosurik dan antiplateletnya ditemukan belakangan. Hipoglikemik oral juga ditemukan dengan cara serupa.

Sebagai pengayaan dan bahan bacaan silahkan membuka tautan berikut ini. Tautan ini berisikan keputusan Badan POM tentang uji klinis yang baik.

http://www.pom.go.id/files/CUKB_04.pdf