



**UNIVERSITAS
PANCASILA**
"A PLACE TO CREATE YOUR SUCCESS"



PENDAHULUAN

KULIAH METODE UJI KLINIK OBAT BARU

Proses pengembangan obat baru dan registrasi obat di Indonesia, mencakup aspek regulasi, uji klinik, dan dokumentasi yang diperlukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas obat sebelum beredar di masyarakat.

Dr. apt. Novi Yantih, M.Si.

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila
Jakarta



Diskusi Kelas

- Mengapa uji klinik sangat penting sebelum obat dipasarkan?
- Bagaimana peran regulasi dalam mencegah kasus seperti thalidomide?
- Menurut Anda, apa tantangan utama uji klinik di Indonesia?

DASAR HUKUM

Tingkat	Dasar Hukum / Dokumen	Pokok Pengaturan
Nasional (Indonesia)	UU No. 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan	Obat baru wajib melalui uji klinik untuk menjamin keamanan, khasiat, mutu.
	PP No. 39 Tahun 2021	Penyelenggaraan penjaminan mutu & keamanan obat, termasuk kewajiban uji klinik.
	Permenkes No. 36 Tahun 2013	Tata cara penyelenggaraan uji klinik (perencanaan, pelaksanaan, pemantauan, hak subjek).
	Peraturan BPOM No. 24 Tahun 2017	Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB/GCP).
	Peraturan BPOM No. 9 Tahun 2014	Pengawasan uji klinik.
	Peraturan BPOM No. 30 Tahun 2017	Registrasi obat, mensyaratkan data uji klinik.
	Kode Etik Penelitian Kesehatan & Persetujuan KEPK	Perlindungan subjek penelitian sesuai prinsip etik.
Internasional	Declaration of Helsinki (WMA, 1964–2013)	Prinsip etik penelitian biomedis pada manusia.
	ICH-GCP (International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice)	Standar internasional metodologi & etika uji klinik.
	CIOMS Guidelines (WHO-CIOMS)	Pedoman etik penelitian kesehatan manusia.
	WHO Guidelines for GCP (1995, revisi terbaru)	Panduan global pelaksanaan uji klinik sesuai kaidah etik & ilmiah.

Pendahuluan Mata Kuliah: Metode Uji Klinik Obat Baru

Perkembangan ilmu kefarmasian dan kedokteran telah mendorong ditemukannya berbagai obat baru untuk menangani penyakit yang semakin kompleks. Namun, sebelum obat baru dapat digunakan secara luas oleh masyarakat, diperlukan pembuktian ilmiah mengenai **keamanan, khasiat, dan mutu** melalui **tahapan uji klinik**.

Uji klinik merupakan tahapan krusial dalam penelitian obat karena melibatkan manusia sebagai subjek penelitian. Oleh sebab itu, pelaksanaannya harus memenuhi **kaidah ilmiah** dan **prinsip etik internasional**, seperti *Good Clinical Practice (GCP)*, *Declaration of Helsinki*, serta regulasi nasional yang ditetapkan oleh **BPOM RI dan Kementerian Kesehatan**.

Rasional Mata Kuliah

Mahasiswa program magister farmasi, khususnya yang berkaitan dengan penelitian obat, perlu memahami metodologi, desain, regulasi, serta etika pelaksanaan uji klinik. Pemahaman ini tidak hanya penting untuk mendukung penelitian akademik, tetapi juga menjadi kompetensi strategis bagi apoteker peneliti, regulator, maupun praktisi di industri farmasi.

Tujuan Pembelajaran

Setelah mengikuti mata kuliah ini, mahasiswa diharapkan mampu:

1. Menjelaskan dasar hukum dan etika penyelenggaraan uji klinik obat baru di Indonesia dan internasional.
2. Mendeskripsikan tahapan uji klinik (fase I–IV) beserta tujuan, metode, dan desain penelitian yang sesuai.
3. Menyusun protokol uji klinik sesuai standar *Good Clinical Practice (GCP)*.
4. Menganalisis hasil uji klinik sebagai dasar evaluasi keamanan dan khasiat obat.
5. Mengkritisi kasus nyata terkait uji klinik obat baru, termasuk permasalahan etik dan regulatori.

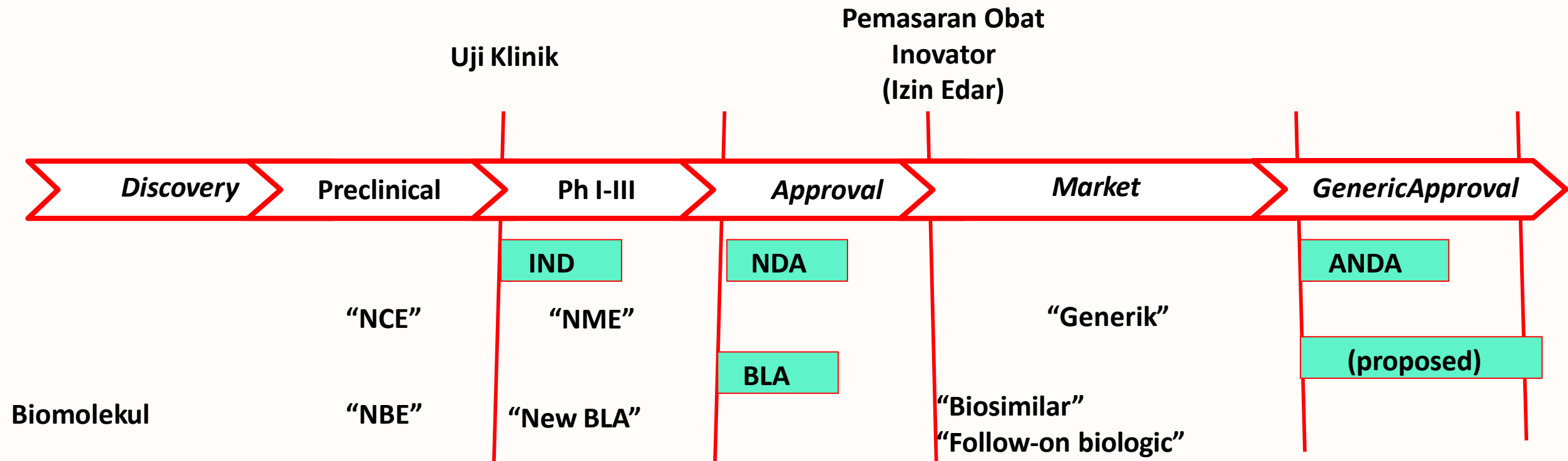
Relevansi

Mata kuliah ini relevan dengan perkembangan dunia farmasi yang semakin menekankan pada **evidence-based medicine**, farmakovigilans, serta tuntutan global terhadap penelitian obat yang transparan, aman, dan etis. Apoteker sebagai tenaga profesional di bidang farmasi dituntut untuk berperan aktif dalam **penelitian klinis, pengembangan obat baru, hingga pemantauan pasca pemasaran (post-marketing surveillance)**.

Pengembangan Obat Baru



Registrasi Obat di Indonesia



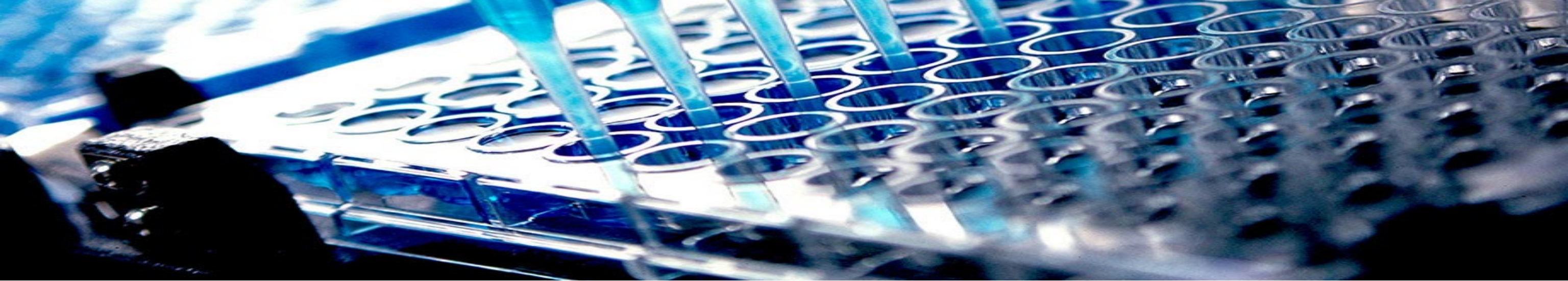
Highly Regulated

Sistem regulasi yang ketat untuk memastikan keamanan dan kualitas obat yang beredar di Indonesia

Highly Standardized

Standarisasi tinggi dalam setiap tahap pengembangan dan evaluasi obat

Semua obat yang beredar di Indonesia wajib memiliki **Nomor Izin Edar (NIE)** sebagai bukti telah memenuhi persyaratan keamanan, khasiat, dan mutu yang ditetapkan oleh Badan POM.



Fase Uji Klinik

01

Uji Klinik Fase 1

Mengevaluasi farmakodinamik, farmakokinetik, dan menentukan dosis maksimum klinikal yang dapat ditoleransi oleh tubuh manusia

03

Uji Klinik Fase 3

Evaluasi komprehensif khasiat dan keamanan melalui studi pivotal (minimal 1) dan studi pendukung lainnya

02

Uji Klinik Fase 2

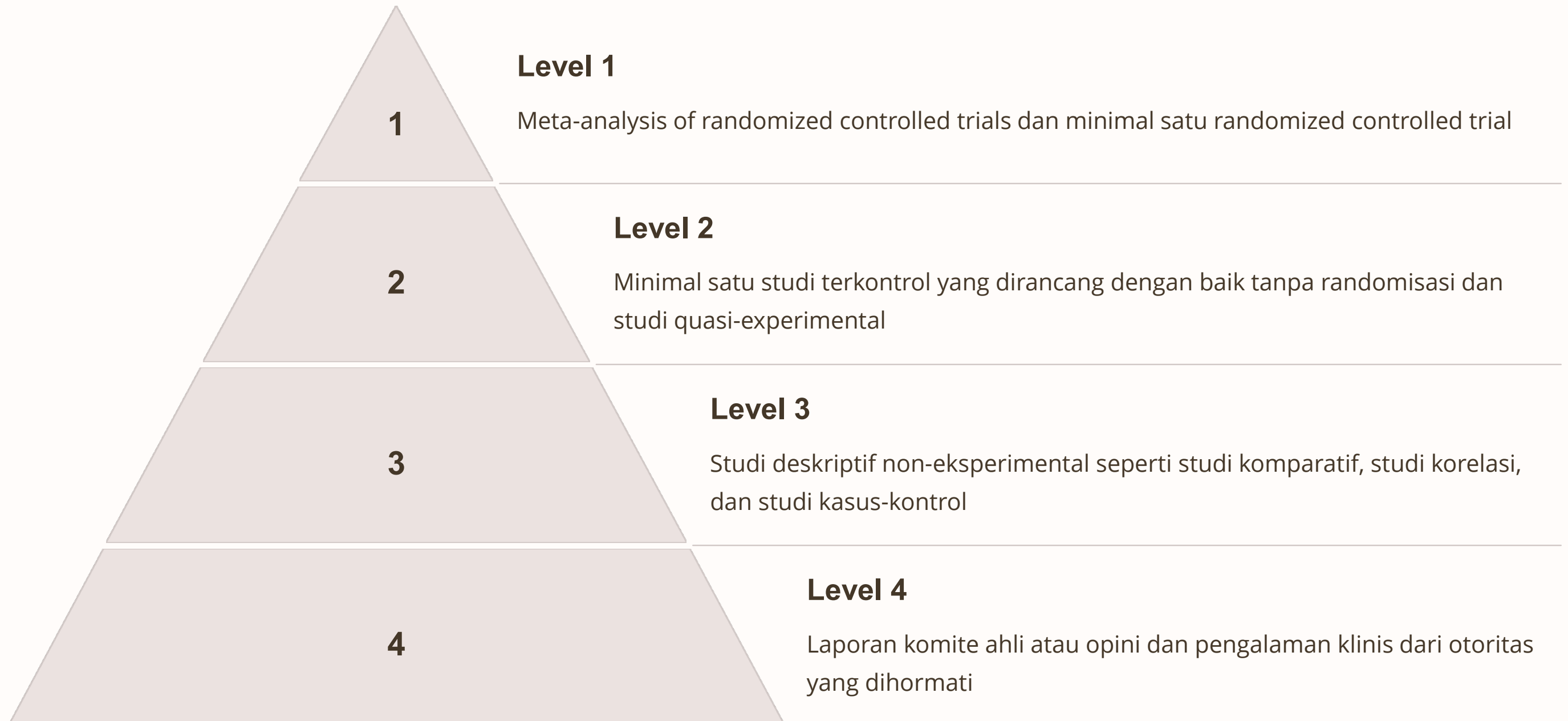
Menentukan rentang dosis optimal dan melakukan studi jangka pendek dibandingkan dengan plasebo untuk menilai efektivitas awal

04

Post Marketing Study

Pemantauan keamanan dan efektivitas obat pada populasi luas setelah obat beredar di pasaran

Tingkat Pembuktian (Level of Evidence)



Kriteria Evaluasi Obat



Nama Obat, Kekuatan Obat, Bentuk Sediaan

1. Pemerian obat
2. Komposisi zat aktif/apa yang terkandung dalam obat?
3. Indikasi/untuk apa obat digunakan?
4. Posologi dan cara pemberian/Berapa banyak dan seberapa sering obat ini boleh digunakan?Apa yang harus dilakukan bila lupa minum obat ini?
5. Kontraindikasi/Pada keadaan apa anda tidak diperbolehkan menggunakan obat ini
6. Peringatan dan perhatian/Apa yang perlu diperhatikan bila menggunakan obat ini? (seperti : apa yang terjadi jika obat ini dihentikan)
7. Interaksi obat/Obat dan makanan apa yang harus dihindari jika menggunakan obat ini?
8. Kehamilan dan menyusui/Apakah boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui?
9. Efek pada pengendara dan menjalankan mesin/Apakah boleh mengendarai dan menjalankan mesin selama minum obat ini? (jika perlu)
- 10.Efek samping/efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi.
- 11.Overdosis/Tanda dan gejala kelebihan dosis (jika perlu)
- 12.Pengobatan overdosis/ Apa yang harus dilakukan bila menggunakan obat ini melebihi dosis yang dianjurkan ?(jika perlu)
- 13.Cara penyimpanan/Bagaimana cara menyimpan obat ini?
- 14.Batas penggunaan setelah direkonstitusi atau setelah wadah dibuka/Berapa lama obat ini dapat digunakan setelah kemasan dibuka ?(jika perlu)
- 15.Petunjuk penggunaan
- 16.Cara rekonstitusi/Bagaimana cara melarutkan obat ini? (jika perlu)
- 17.Nomor Izin Edar
- 18>Nama pendaftar dan/atau pemilik obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
- 19.Alat pendaftar dan/atau pemilik obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
- 20.Peringatan khusus, misalnya
 1. Harus dengan resep dokter
 2. Tanda peringatan Obat Bebas Terbatas (P. No 1- P. No. 6)
 3. Kotak peringatan
 4. Bersumber babi/bersinggungan
 5. Kandungan alkohol

Informasi Produk

Ringkasan Karakteristik Produk (SPC)

Summary Product Characteristics (SPC) merupakan informasi lengkap yang disetujui oleh Badan POM terkait deskripsi obat, khasiat dan keamanan obat dari data hasil uji klinik, serta informasi lain yang dianggap perlu.

Fungsi Utama

Berfungsi sebagai sumber informasi bagi petugas kesehatan dan menjadi acuan dalam penyusunan informasi produk untuk pasien

Dasar Hukum

Mengacu pada regulasi Badan POM tahun 2012 tentang standar informasi produk obat



Komponen Informasi Pasien (Lanjutan)

Keamanan Penggunaan

- Kontraindikasi dan peringatan khusus
- Interaksi obat dan makanan yang harus dihindari
- Penggunaan pada kehamilan dan menyusui
- Efek pada pengendara dan operator mesin

Informasi Praktis

- Efek samping yang mungkin terjadi
- Tanda dan gejala overdosis
- Cara penyimpanan yang tepat
- Batas penggunaan setelah kemasan dibuka

Peringatan Khusus

Harus dengan resep dokter, tanda peringatan Obat Bebas Terbatas (P. No 1-6), kotak peringatan, kandungan babi/alkohol

Dokumen Mutu

Ringkasan Dokumen Mutu



S. Zat Aktif

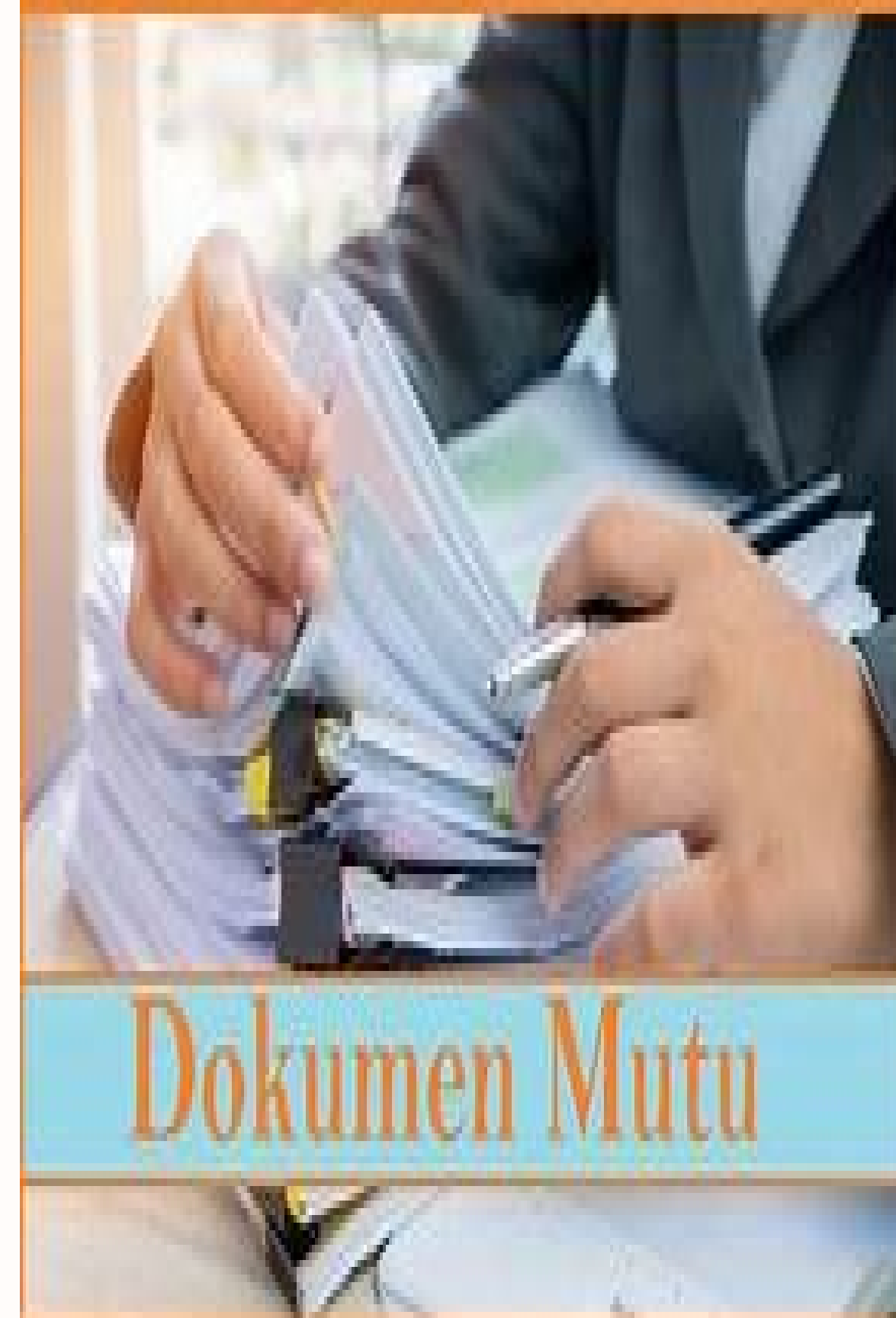
Informasi umum, proses produksi, karakterisasi, spesifikasi & pengujian, baku pembandingan, kemasan, dan stabilitas



P. Obat Jadi

Pemerian & formula, pengembangan produk, prosedur pembuatan, spesifikasi & pengujian, stabilitas & bukti ekivalensi

- ❑ **DMF (Drug Master File)** - Dokumentasi komprehensif yang mencakup semua aspek mutu obat



RINGKASAN DOKUMEN MUTU

DOKUMEN

S. Zat Aktif

- Informasi Umum (Tata nama, Rumus Kimia, Sifat umum)
- Proses Produksi dan sumber zat aktif (Produsen, uraian & kontrol proses pembuatan, Kontrol terhadap bahan, tahapan kritis & senyawa antara)
- Karakterisasi
- Spesifikasi & metode pengujian zat aktif, termasuk validasi prosedur analisis, analisis bets, dan justifikasi spesifikasi
- Baku pembanding
- Spesifikasi & Pengujian kemasan
- Stabilitas

DMF

P. Obat Jadi

- Pemerian & formula
- Pengembangan produk
 - Informasi studi pengembangan
 - Komponen obat
 - Obat
 - Pengembangan proses pembuatan
 - Sistem kemasan
 - Atribut mikrobiologi
 - Kompatibilitas
- Prosedur Pembuatan
 - Formula bets
 - Proses pembuatan & kontrol proses
 - Kontrol terhadap tahapan kritis & produk antara.
 - Laporan validasi proses
- Spesifikasi & pengujian zat tambahan
- Spesifikasi dan metode pengujian obat , termasuk laporan validasi, analisis bets, karakterisasi zat pengotor, dan justifikasi spesifikasi.
- Baku pembanding
- Spesifikasi & metode pengujian kemasan
- Stabilitas & Bukti ekivalensi

In Situ

Detail Zat Aktif



Informasi Umum

Tata nama, rumus kimia, dan sifat umum zat aktif



Proses Produksi

Produsen, uraian & kontrol proses pembuatan, kontrol bahan dan tahapan kritis



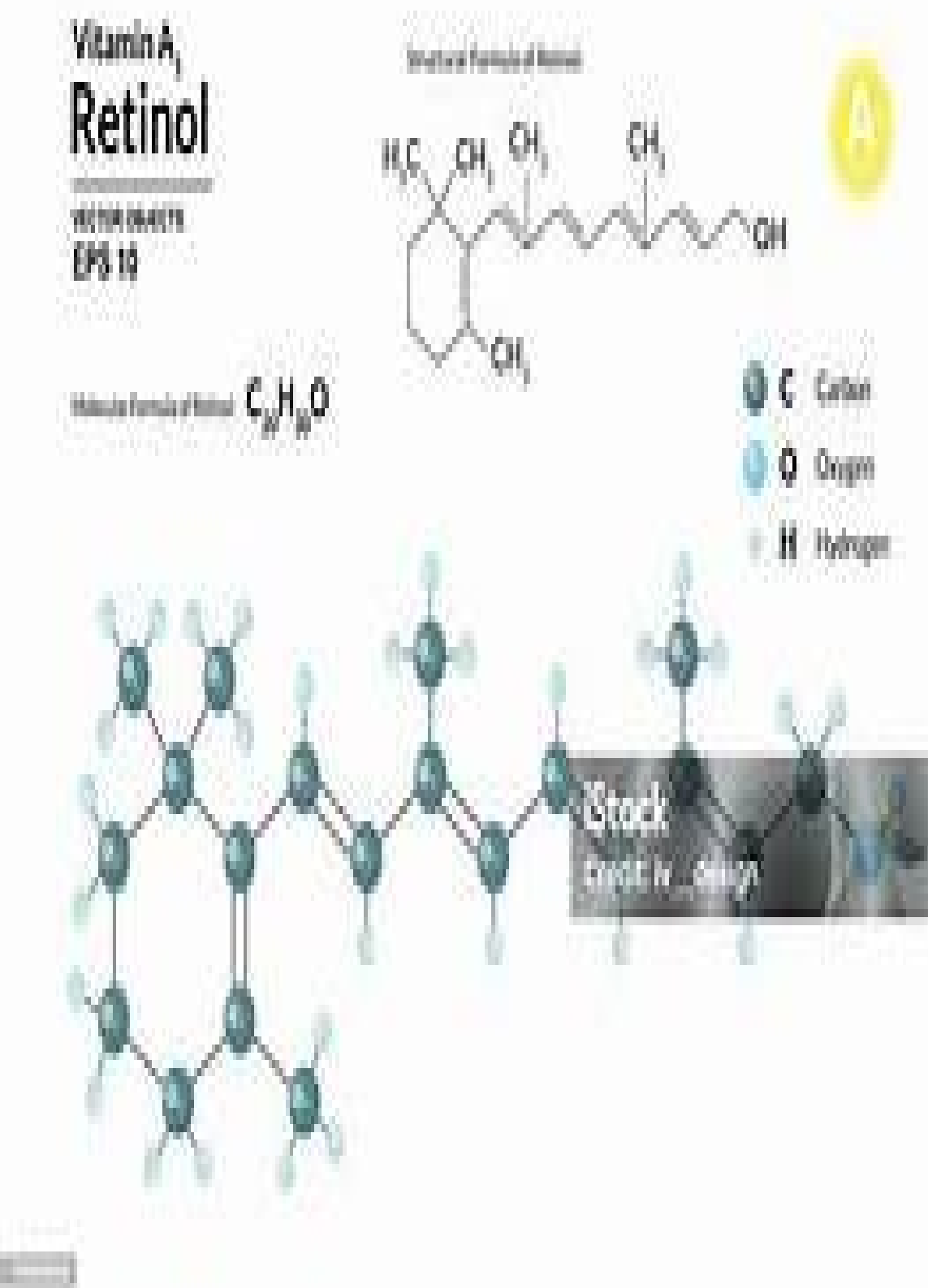
Karakterisasi

Analisis mendalam sifat fisikokimia zat aktif



Spesifikasi & Pengujian

Metode pengujian, validasi prosedur analisis, dan justifikasi spesifikasi



Detail Obat Jadi

Pemerian & Formula

Deskripsi lengkap produk dan komposisi formula

1

2

Pengembangan Produk

Studi pengembangan, komponen obat, dan sistem kemasan

3

Prosedur Pembuatan

Formula bets, proses pembuatan, dan kontrol proses

4

Validasi & Kontrol

Laporan validasi proses dan kontrol tahapan kritis

5

Spesifikasi & Stabilitas

Pengujian obat, baku pembanding, dan bukti ekivalensi

Studi Nonklinik

Dokumen Nonklinik

1

Aspek Umum

Kerangka dasar dan prinsip-prinsip uji nonklinik

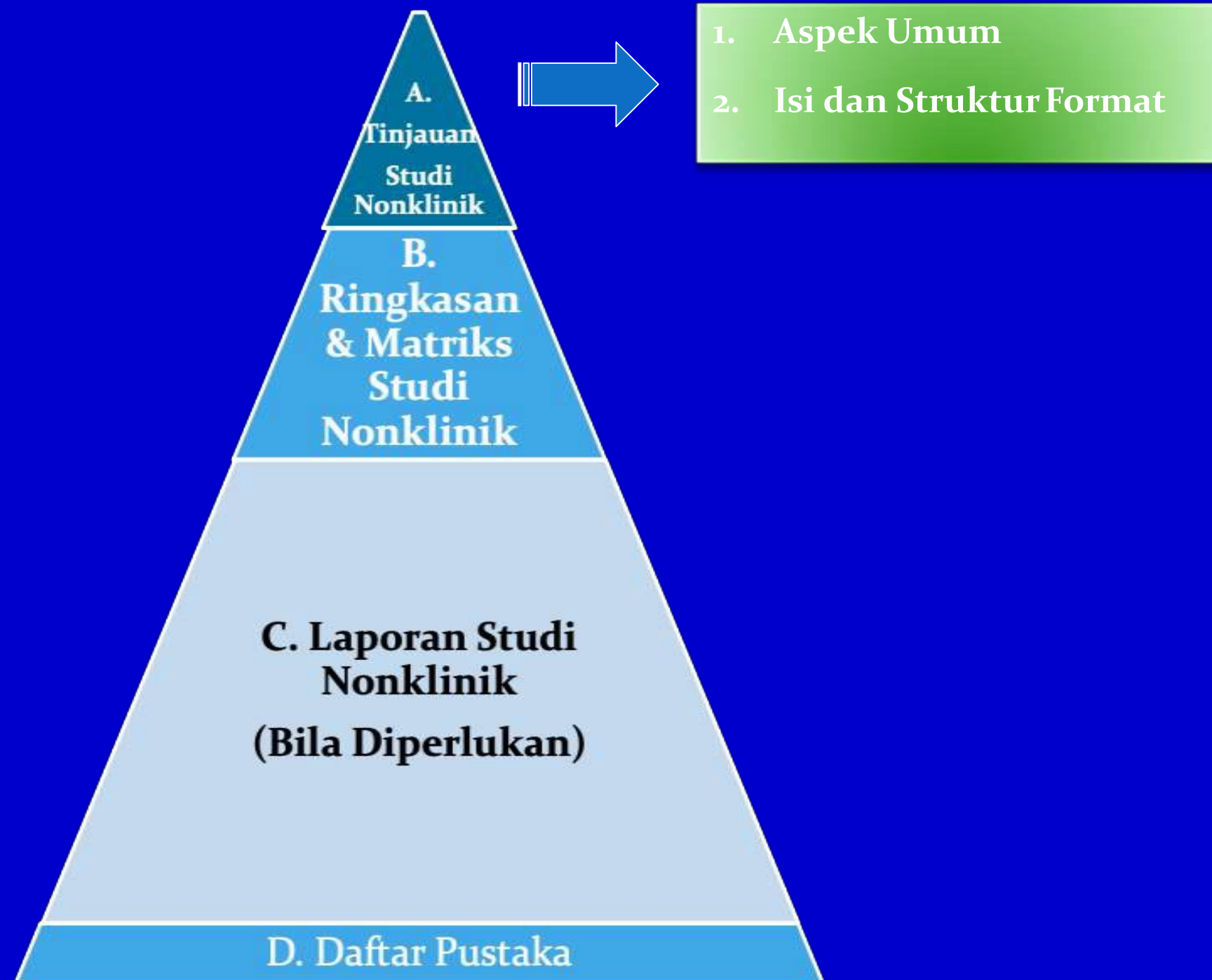
2

Isi dan Struktur Format

Standarisasi format dan struktur dokumentasi nonklinik

Dokumen nonklinik merupakan bagian fundamental dalam registrasi obat yang menyediakan data keamanan dan efektivitas sebelum uji pada manusia. Dokumentasi ini mengikuti standar internasional dan pedoman Good Laboratory Practice (GLP).

Dokumen Nonklinik

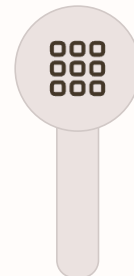


Struktur Dokumen Nonklinik



Ringkasan Studi Nonklinik

Pendahuluan dan tampilan umum hasil studi



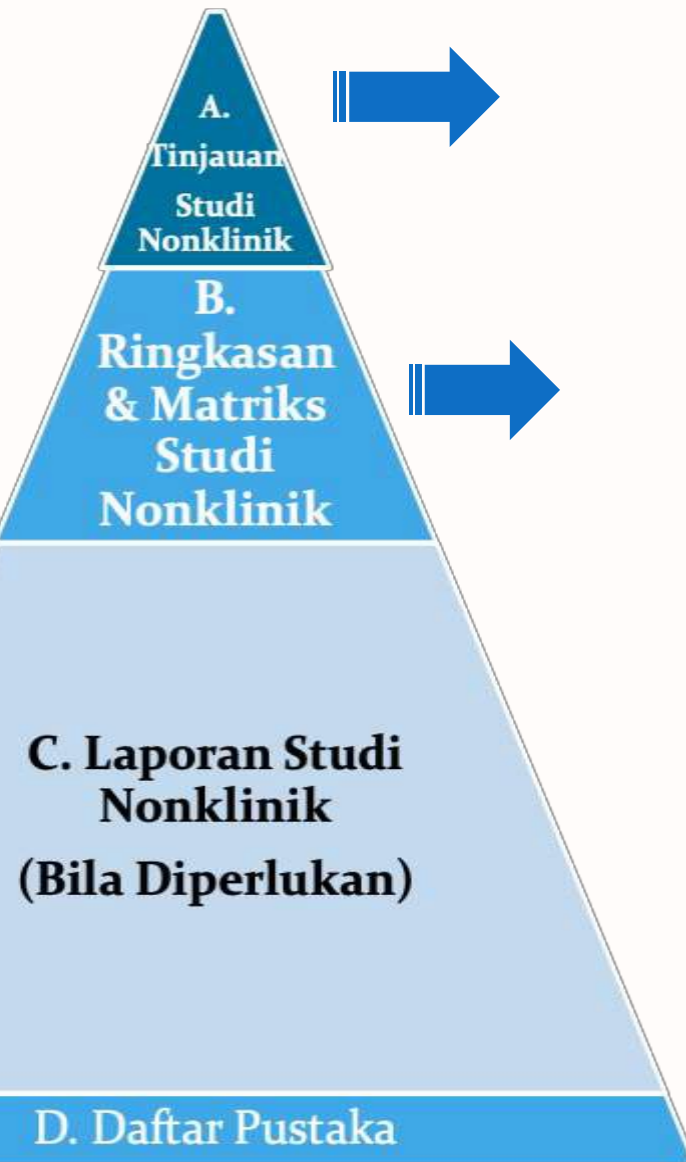
Isi Ringkasan & Matriks

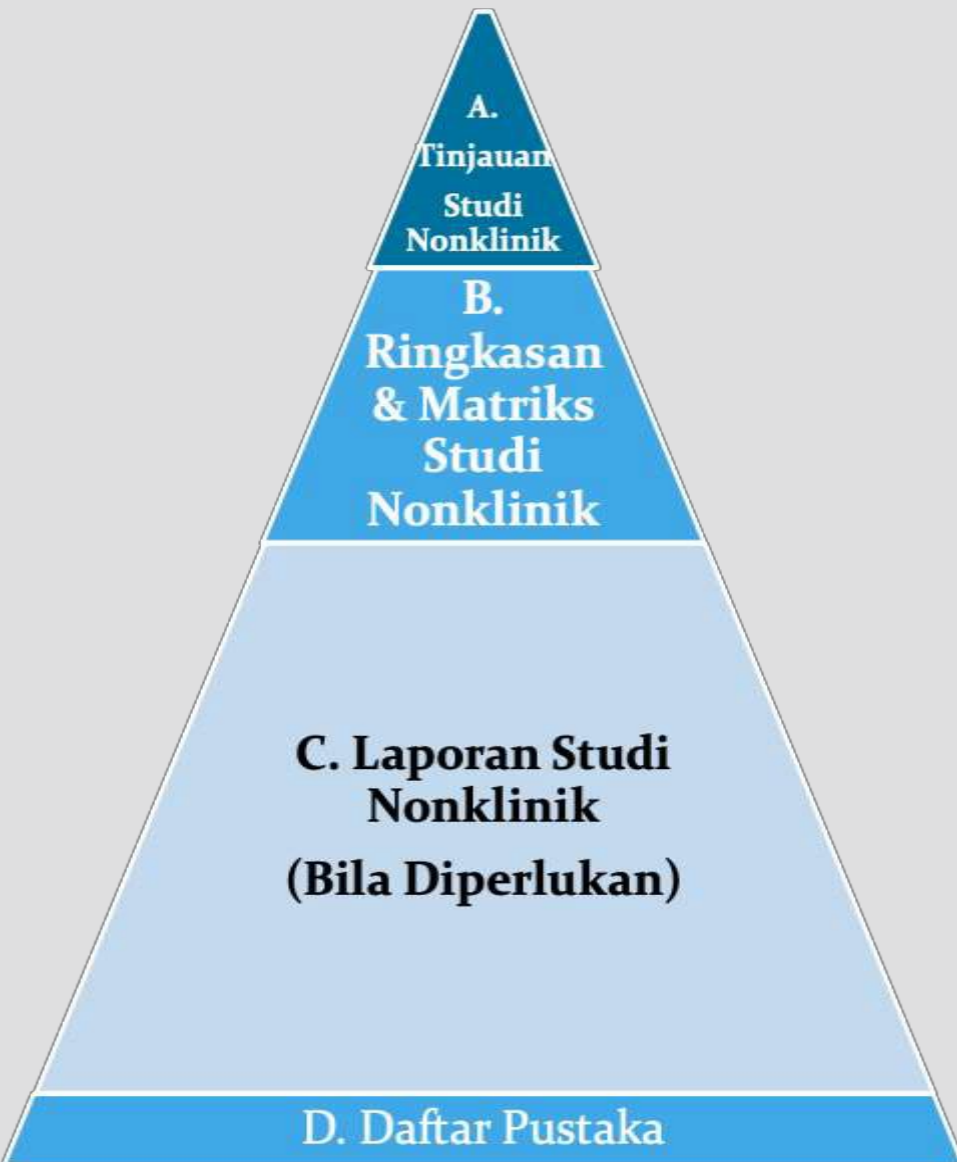
Farmakologi, farmakokinetik, dan toksikologi dengan matriks studi lengkap



Matriks Studi Toksikologi

Ringkasan komprehensif semua studi toksikologi yang dilakukan





Komponen Farmakologi Nonklinik

Farmakologi Primer

- Mekanisme kerja obat
- Efek farmakologis utama
- Hubungan dosis-respons

Farmakologi Sekunder

- Efek pada sistem organ lain
- Interaksi farmakologis
- Efek samping potensial

Farmakologi Keamanan

- Efek pada sistem kardiovaskular
- Efek pada sistem saraf pusat
- Efek pada sistem respirasi

Farmakokinetik

- Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi
- Interaksi farmakokinetik

Uji Non-Klinik

Uji non-klinik bertujuan mengkaitkan relevansi data preklinis terhadap kemanfaatan dan keamanan penggunaan klinis melalui interpretasi data dan implikasi terhadap kegunaan klinik. Hasil uji ini dapat membuat rasionalisasi pengembangan obat yang kuat.



Farmakodinamik

Studi mekanisme kerja obat dan efeknya pada sistem biologis



Farmakokinetik

Analisis absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat



Toksikologi

Evaluasi keamanan melalui berbagai jenis uji toksisitas



Mikrobiologi

Studi aktivitas antimikroba dan resistensi untuk obat anti-infeksi



Jenis Uji Toksisitas

Toksisitas Dosis Tunggal

Evaluasi efek toksik akut dari pemberian dosis tunggal

Toksisitas Dosis Berulang

Studi efek toksik dari pemberian berulang dalam jangka waktu tertentu

Toksisitas Reproduksi

Evaluasi efek pada sistem reproduksi dan teratogenisitas

Karsinogenisitas

Studi potensi karsinogenik jangka panjang

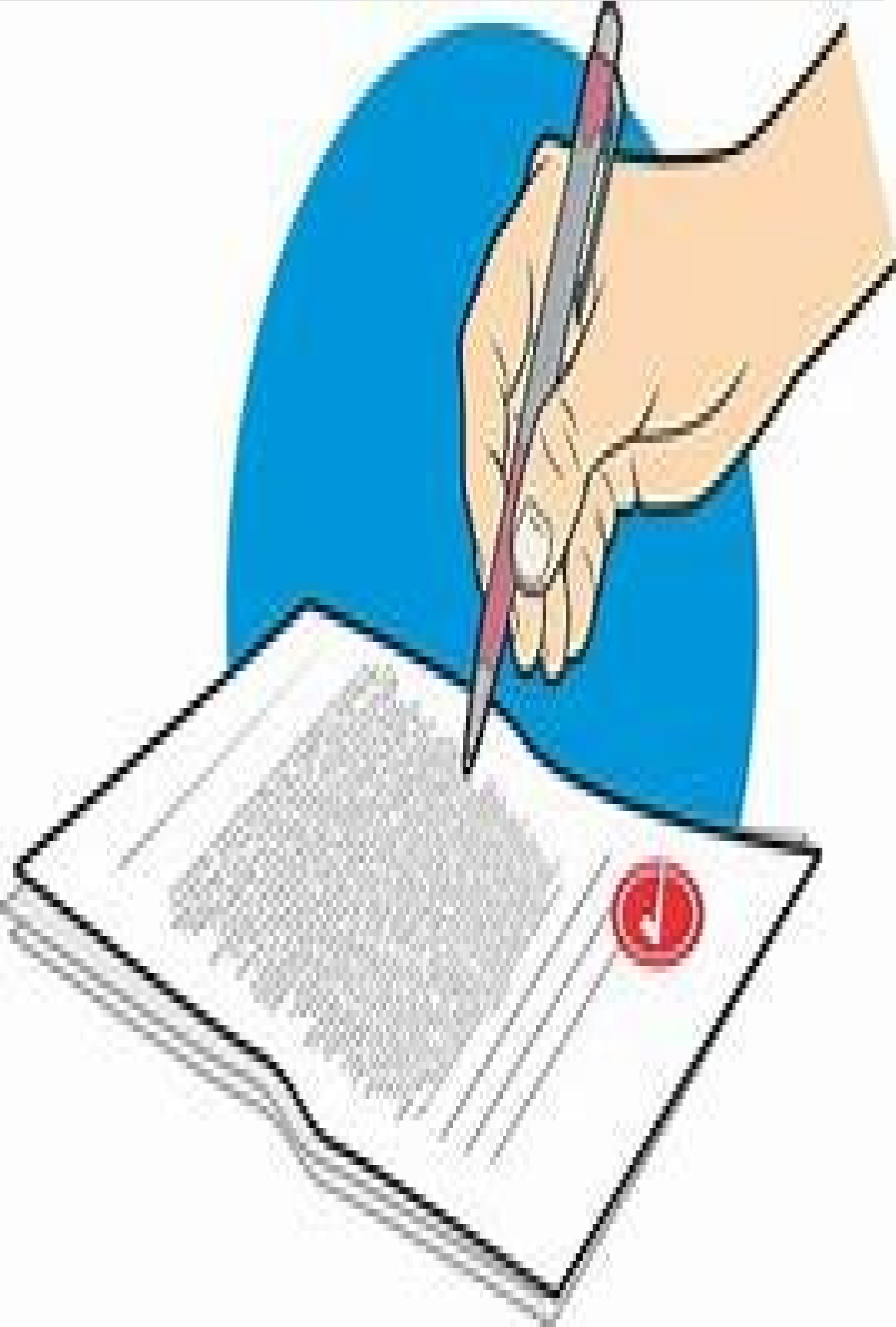
Genotoksisitas

Evaluasi potensi mutagenik dan kerusakan genetik

Imunotoksisitas

Studi efek pada sistem imun (khusus protein dan vaksin)





Analisis dan Kesimpulan Data Non-Klinik

1

Mekanisme Kerja

Informasi mendalam tentang bagaimana obat bekerja pada tingkat molekuler dan seluler

2

Perkiraan Dosis

Estimasi dosis efektif dan dosis toksik untuk penggunaan klinis berdasarkan data hewan

3

Profil Keamanan

Identifikasi potensi risiko dan profil keamanan pada penggunaan klinis

4

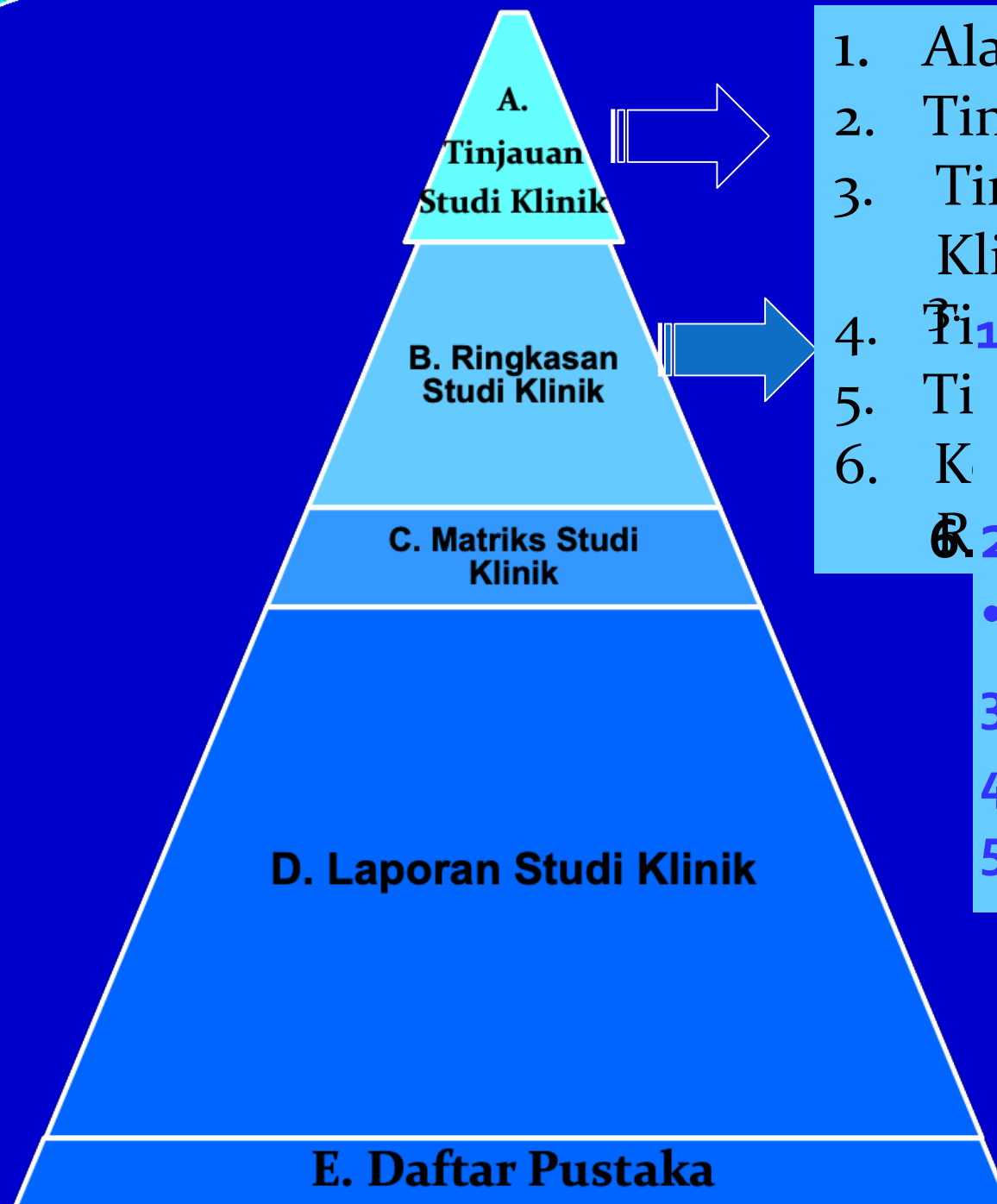
Prediksi Efek Samping

Kemungkinan munculnya efek samping tertentu pada penggunaan klinis

DOKUMEN KLINIK



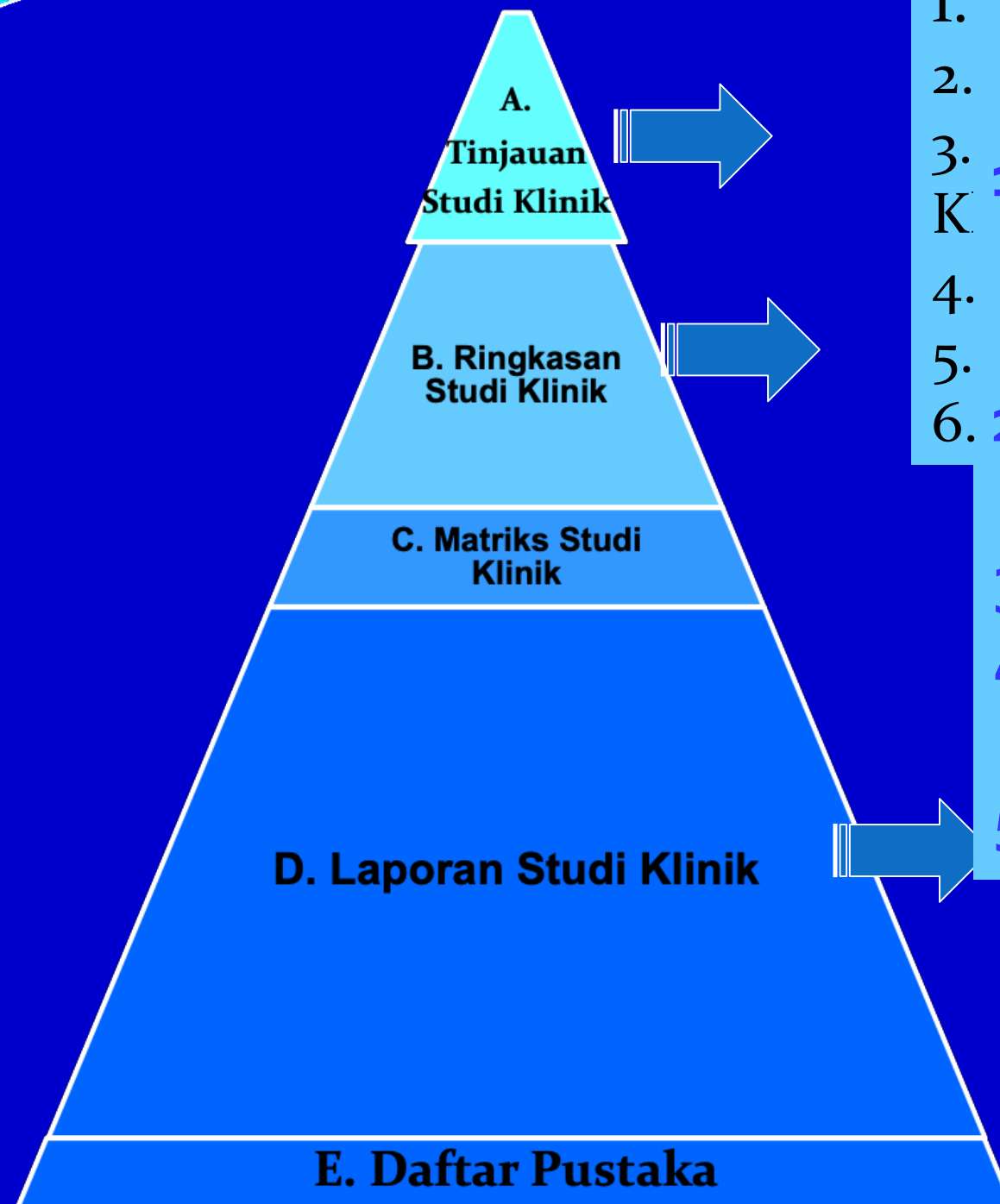
1. Alasan Pengembangan Obat
2. Tinjauan Biofarmasetika
3. Tinjauan Farmakologi Klinik
4. Tinjauan Khasiat
5. Tinjauan Keamanan
6. Kesimpulan Manfaat dan Risiko



1. Alasan Pengembangan Obat
2. Tinjauan Biofarmasetika
3. Tinjauan Farmakologi Klinik

4. **1. Ringkasan studi**
5. **Ti biofarmasetika & metode**
6. **K analisis terkait**

- 2. Ringkasan studi**
 - farmakologi klinik
3. Ringkasan khasiat klinik
4. Ringkasan keamanan klinik
5. Sinopsis studi individual



1. A
 2. T
 3. T
 4. K
 5. 1.
 6. 2.
 - 3.
 - 4.
 - 5.
1. Daftar isi laporan studi klinik
 2. Laporan studi klinik:
 - Biofarmasetika
 - Farmakokinetika
(Ikatan protein plasma, metabolisme & interaksi obat, PK subyek sehat & tolerabilitas awal, PK pada populasi, tolerabilitas awal)
 - Farmakodinamika
(PD & PK/PD pada subyek sehat, PD & PK/PD pada pasien)
 - Khasiat & keamanan
(Studi klinik berpembandingan, studi klinik tanpa pembandingan, laporan meta-analisis/*bridging analysis*, studi klinik lain).
 3. Laporan Pasca Pemasaran
 4. Formulir Laporan Kasus dan Daftar Subyek Individual

Data Klinik yang Diperlukan

1 Data Umum

Informasi dasar tentang obat dan populasi target

2 Data Farmakodinamik

Mekanisme kerja, spesifikasi efek, efikasi pada organ lain, efek samping, hubungan dosis-efek, dosis maksimum, dan interaksi obat

3 Data Farmakokinetik

Profil ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) obat dalam tubuh manusia

4 Data Khasiat

Bukti efikasi melalui RCT sesuai GCP dengan kriteria subjek yang memadai

5 Data Keamanan

Batas dosis aman, profil efek samping, dan data surveilans populasi

6 Data lain yang relevan

Data Farmakodinamik Detail

Mekanisme Kerja dan Spesifikasi Efek

Pemahaman mendalam bagaimana obat bekerja pada tingkat molekuler dan seluler

Efikasi dan Reversibilitas

Khasiat pada organ target dan organ lain, serta kemampuan pemulihan efek

Efek Samping dan Tolerabilitas

Profil keamanan dan tingkat toleransi pasien terhadap obat

Hubungan Dosis-Efek

Korelasi antara dosis yang diberikan dengan respons farmakologis

Dosis Maksimum dan Interaksi

Batas dosis aman dan potensi interaksi dengan obat lain



Data Khasiat - Gold Standard

Desain Studi

Randomized Controlled Trial (RCT) sebagai *gold standard* untuk membuktikan efikasi obat

Kriteria Subjek

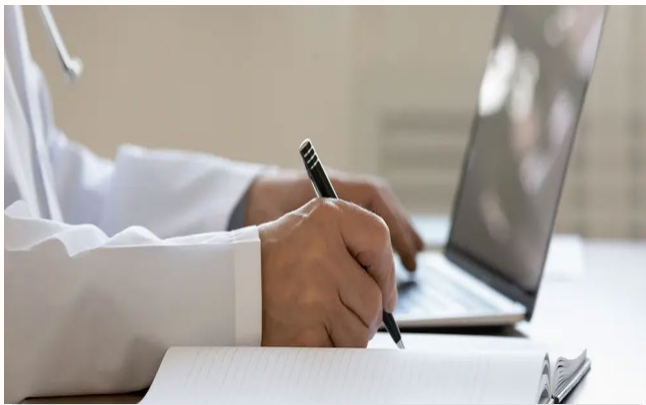
- **Kriteria Inklusi dan Eksklusi:** Terutama kriteria diagnostik yang jelas dan spesifik
- **Jumlah Subjek:** Harus memadai secara statistik untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna
- **Populasi Target:** Representatif terhadap populasi yang akan menggunakan obat

Standar Pelaksanaan

Semua studi harus dilaksanakan sesuai dengan **Good Clinical Practice (GCP)** untuk memastikan kualitas dan integritas data.

Data Keamanan Komprehensif

Data keamanan harus menunjukkan batas dosis aman untuk indikasi yang dimaksud dan memberikan gambaran lengkap profil efek samping pada dosis terapi.



Karakteristik Efek Samping

Tipe dan tingkat keparahan, onset dan durasi, frekuensi dan reversibilitas efek samping



Reaksi Hipersensitivitas

Identifikasi dan dokumentasi reaksi alergi atau hipersensitivitas yang mungkin terjadi



Efek Samping Serious

Pemisahan jelas antara efek samping serius dan tidak serius, termasuk protokol penanganan



Overdosis dan Penanganan

Reaksi terhadap overdosis dan protokol penanganan yang tepat

📋 **Data Surveilans:** Diperlukan data surveilans obat untuk menemukan efek samping pada populasi luas

Risk Management Plan (RMP)

KATEGORI 1

Kewajiban Pendaftar

Setiap pendaftar obat **wajib** menyerahkan Rencana Manajemen Risiko (RMP) sebagai bagian dari dokumen registrasi

Tujuan RMP

Mengidentifikasi, mengkarakterisasi, dan meminimalkan risiko yang terkait dengan penggunaan obat

Implementasi

Rencana konkret untuk pemantauan dan mitigasi risiko selama siklus hidup obat

Jalur Registrasi Obat

Obat Belum Pernah Disetujui di Indonesia



Uji Mutu

Evaluasi kualitas, kemurnian, dan konsistensi produk obat



Uji Non-Klinik

Studi praklinis untuk mengevaluasi keamanan dan farmakologi

03

Uji Klinik

Studi pada manusia untuk membuktikan keamanan dan khasiat

Untuk obat baru yang belum pernah mendapat persetujuan di Indonesia, diperlukan data lengkap dari ketiga jenis uji tersebut untuk memastikan keamanan dan efektivitas sebelum dapat beredar di masyarakat.

Jalur Registrasi Obat Generik



Uji Mutu

Standar kualitas yang sama dengan obat inovator



Uji BA/BE

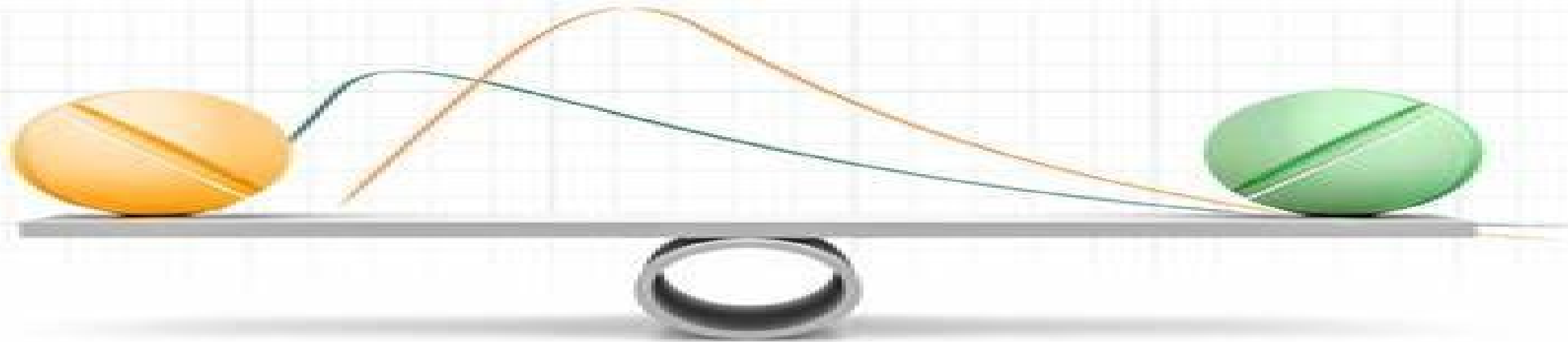
Bioavailabilitas/Bioekivalensi (kecuali yang mendapat *waiver*)

Obat generik memiliki jalur registrasi yang lebih sederhana karena keamanan dan khasiatnya telah terbukti melalui obat inovator. Fokus utama adalah memastikan kualitas dan bioekivalensi dengan obat rujukan.

Keuntungan Jalur Generik

Proses lebih cepat dan biaya lebih rendah dibandingkan obat baru, namun tetap mempertahankan standar keamanan dan khasiat





Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

Bioavailabilitas (BA)

Tingkat dan kecepatan zat aktif obat yang diabsorpsi dari bentuk sediaan dan tersedia di lokasi kerja obat.

- Mengukur *extent* dan *rate* absorpsi
- Parameter: AUC, Cmax, Tmax
- Menentukan dosis yang tepat

80%

Batas Bawah

Batas minimum bioekivalensi yang dapat diterima

Bioekivalensi (BE)

Kesetaraan biologis antara dua produk obat yang mengandung zat aktif sama dalam dosis dan bentuk sediaan yang sama.

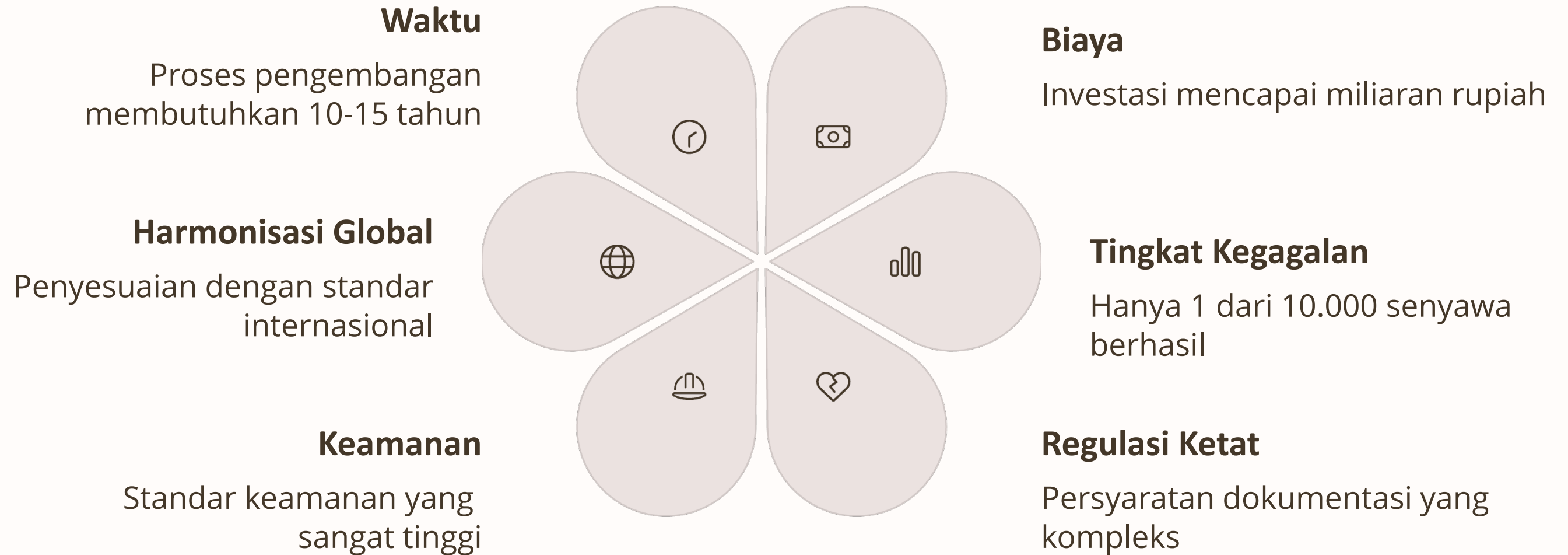
- Perbandingan dengan obat rujukan
- Batas penerimaan 80-125%
- Membuktikan kesetaraan terapeutik

125%

Batas Atas

Batas maksimum bioekivalensi yang dapat diterima

Tantangan dalam Pengembangan Obat



Registrasi Obat



Obat Baru

- obat dengan zat aktif baru,
- zat tambahan baru,
- bentuk sediaan/rute pemberian baru,
- kekuatan baru, atau
- kombinasi baru

belum
pernah
disetujui di
Indonesia

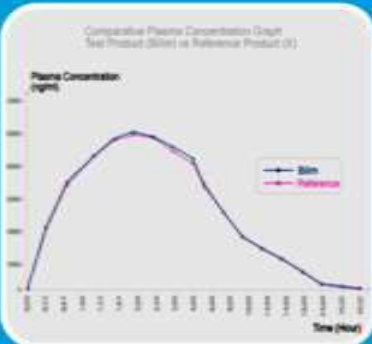
Uji mutu
Uji non klinik
Uji klinik



Produk Biologi

- Vaksin, imunosera, antigen, hormon, enzim, produk darah dan produk hasil fermentasi lainnya (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari teknologi rekombinan DNA)

Uji mutu
Uji non klinik
Uji klinik



Obat Copy

- obat yang mengandung zat aktif dengan komposisi, kekuatan, bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi dan posologi sama dengan obat yang sudah terdaftar.

Uji mutu
Uji BA/BE
(kecuali di-
wave)

Kesimpulan dan Masa Depan

Pengembangan obat baru merupakan proses yang kompleks, memerlukan investasi besar dalam waktu, biaya, dan sumber daya manusia. Namun, sistem regulasi yang ketat ini penting untuk memastikan obat yang beredar aman dan efektif bagi masyarakat.

- 1 Inovasi Berkelanjutan**
Pengembangan teknologi baru seperti AI dan machine learning untuk mempercepat proses penemuan obat
- 2 Personalized Medicine**
Trend menuju pengobatan yang disesuaikan dengan profil genetic individual pasien
- 3 Harmonisasi Regulasi**
Upaya global untuk menyeragamkan standar registrasi obat antar negara
- 4 Aksesibilitas**
Peningkatan akses obat berkualitas dengan harga terjangkau untuk semua lapisan masyarakat

"Keselamatan pasien adalah prioritas utama dalam setiap tahap pengembangan obat. Regulasi yang ketat bukan hambatan, melainkan jaminan kualitas untuk kesehatan masyarakat."





**UNIVERSITAS
PANCASILA**
"A PLACE TO CREATE YOUR SUCCESS"



THANK YOU