

## EVALUASI KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT (UJI KLINIK)

Rahmatini

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
E-mail : Fk.unand.rahmatini@gmail.com

### Abstrak

Uji klinik adalah suatu pengujian khasiat obat baru pada manusia, dimana sebelumnya diawali oleh pengujian pada binatang atau uji pra klinik. Pada dasarnya uji klinik memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat. Bila uji klinik tidak dilakukan maka dapat terjadi malapetaka pada banyak orang bila langsung dipakai secara umum seperti pernah terjadi dengan talidomid (1959-1962) dan obat kontrasepsi pria (gosipol) di Cina. Setiap obat yang ditemukan melalui eksperimen in vitro atau hewan coba tidak terjamin bahwa khasiatnya benar-benar akan terlihat pada penderita. Pengujian pada manusia sendirilah yang dapat “menjamin” apakah hasil in vitro atau hewan sama dengan manusia.

Uji klinik terdiri dari 4 fase, yaitu uji klinik fase I, uji klinik fase II, uji klinik fase III dan uji klinik fase IV. Uji klinik fase I dilakukan pada manusia sehat, bertujuan untuk menentukan dosis tunggal yang dapat diterima, Uji klinik fase II, dilakukan pada 100-200 orang penderita untuk melihat apakah efek farmakologik yang tampak pada fase I berguna atau tidak untuk pengobatan. Uji klinik fase III dilakukan pada sekitar 500 penderita yang bertujuan untuk memastikan bahwa suatu obat baru benar-benar berkhasiat. Uji klinik fase IV 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.

Uji klinik yang baik dilakukan dengan prosedur yang sudah digariskan dan komponen-komponennya disiapkan dengan matang sehingga hasilnya betul-betul dapat dimanfaatkan sebagai acuan pengobatan.

*Kata kunci : Khasiat- keamanan- uji klinik*

### Abstract

Clinical trials is a new drug efficacy testing in humans, which previously preceded by testing on animals or pre-clinical testing. Basically, clinical trials confirm description of effectiveness, safety and side effects that often arise in humans because given of a drug. If clinical trials are not done then it can be evil in many people when directly used in general as once happened with thalidomide (1959-1962) and male contraceptive drugs (gossypol) in China. Any drug that is found through experiments in vitro or animal is not guaranteed that the properties

will actually be seen in patients. Tests on humans themselves who can "guarantee" if the results of in vitro or animal similar to humans.

Clinical trial consisted of 4 phases, namely phase I clinical trial, phase II clinical trial, phase III clinical trials, and phase IV clinical trial. Phase I clinical trial, performed on healthy humans, aims to determine an acceptable single-dose, phase II clinical trial, performed on 100-200 patients to see whether the pharmacologic effects seen in Phase I is useful or not for treatment. Phase III clinical trials conducted on about 500 patients which aims to ensure that a new drug is really efficacy. Phase IV clinical trial is an observation of the drug has been marketed. This phase aims to determine patterns of drug use in society and patterns of effectiveness and safety in actual use.

Good clinical trials conducted with procedures that have been outlined and its components prepared and thus the results can actually be used as a reference treatment.

*Key words : Efficacy – Safety - Clinical trial*

## Pendahuluan

Dalam praktek sehari - hari seorang dokter akan selalu dihadapkan pada keadaan dimana harus memilih dan menentukan alternatif terapi terbaik bagi pasien. Keputusan yang diambil tidak saja didasarkan atas pertimbangan klinis tetapi juga berbagai faktor yang akan mempengaruhi proses terapi. Jika pengobatan menjadi salah satu atau bahkan satu - satunya alternatif terapi yang diputuskan, maka diperlukan pertimbangan yang seksama untuk memilih obat yang sesuai yang memberi kemanfaatan maksimal dan risiko efek samping yang sekecil-kecilnya. Untuk menelaah kemanfaatan suatu obat diperlukan penguasaan dasar - dasar uji klinik.<sup>(1)</sup>

Informasi mengenai uji klinik sangat diperlukan, mengingat dalam praktek sehari-hari seorang dokter akan selalu dihadapkan pada bermacam - macam pilihan obat mulai dari yang sudah terbukti kemanfaatannya hingga obat-obat baru yang kadang indikasi pemakaian dan efek farmakologinya masih perlu dipertanyakan. Sementara informasi yang datang dari pabrik obat umumnya lebih banyak bersifat sepihak, karena mempertimbangkan segi pemasaran dan bisnis. Seorang praktisi medis dituntut untuk dapat menilai suatu obat secara objektif. Dengan mengetahui dan memahami metode uji klinik, kita akan lebih bijaksana dalam menilai kemanfaatan suatu obat baru secara objektif dengan mempertimbangkan segi manfaat dan risiko serta lebih mengutamakan kepentingan pasien.<sup>(1)</sup>

Uji klinik adalah suatu pengujian khasiat obat baru pada manusia, dimana sebelumnya diawali oleh pengujian pada binatang atau uji pra klinik. Pada dasarnya uji klinik memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering

timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat. 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.<sup>(1,2)</sup>

Bila uji klinik seperti ini tidak dilakukan maka dapat terjadi malapetaka pada banyak orang bila langsung dipakai secara umum seperti pernah terjadi dengan talidomid (1959-1962) dan obat kontrasepsi pria (gosipol) di Cina. Setiap obat yang ditemukan melalui eksperimen in vitro atau hewan coba tidak terjamin bahwa khasiatnya benar-benar akan terlihat pada penderita. Pengujian pada manusia sendirilah yang dapat "menjamin" apakah hasil in vitro atau hewan sama dengan manusia. Penapisan efektivitas terakhir ini dibuktikan melalui uji klinik obat.<sup>(3)</sup>

## TAHAP UJI KLINIK 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  $1/50 \times$  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.<sup>(1,2)</sup>

Pada fase ini diteliti juga sifat farmakodinamika dan farmakokinetikanya 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.<sup>(1,2)</sup>

Uji klinik fase I ini dilaksanakan secara terbuka, artinya tanpa pembanding 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.<sup>(1,2)</sup>

**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 dengan ketat, seleksi penderita harus cermat, dan setiap penderita harus dimonitor dengan intensif.<sup>(2)</sup>

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.<sup>(2)</sup>

Untuk membuktikan bahwa suatu obat berkhasiat, perlu dilakukan uji klinik komparatif yang membandingkannya dengan placebo, atau bila penggunaan plasebo 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 berpembanding**.<sup>(2)</sup>

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.<sup>(2)</sup>

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.<sup>(1,4)</sup>

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.<sup>(1,2)</sup>

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.<sup>(1-3)</sup>

#### **KOMPONEN UJI KLINIK**

Bukti ilmiah adanya kemanfaatan klinik suatu obat tidak saja didasarkan pada hasil yang diperoleh dari uji klinik, tetapi juga perlu mengingat faktor - faktor lain yang secara objektif dapat mempengaruhi pelaksanaan suatu uji klinik. Idealnya, suatu uji klinik hendaknya mencakup beberapa komponen berikut :

1. Seleksi/pemilihan subjek
2. Rancangan
3. Perlakuan pengobatan yang diteliti dan perbandingannya
4. Pengacakan perlakuan
5. Besar sampel

6. Penyamaran (blinding)
7. Penilaian respons
8. Analisis data
9. Protokol uji klinik
10. Etika uji klinik

### 1. Seleksi/pemilihan subjek

Dalam uji klinik harus ditentukan secara jelas kriteria pemilihan pasien, yaitu : kriteria inklusi, syarat - syarat yang secara mutlak harus dipenuhi oleh subjek untuk dapat diikutsertakan dalam penelitian. Meliputi antara lain kriteria diagnostik, baik klinis maupun laboratoris, derajat penyakit, asal pasien umur dan jenis kelamin. Disamping itu ditetapkan juga kriteria eksklusi yaitu kriteria yang tidak memungkinkan diikutsertakannya subjek dalam penelitian. Sebagai contoh adalah wanita hamil. Hampir sebagian besar uji klinik obat tidak menggunakan wanita hamil mengingat resiko yang mungkin lebih besar dibanding manfaatnya. Demikian juga untuk pasien resiko tinggi.

Dalam pemilihan pasien hendaknya ditetapkan bahwa kriteria diagnostik yang dipilih benar - benar merupakan indikasi utama pemakaian obat yang diujikan.<sup>(2,4)</sup>

### 2. Rancangan uji klinik

Untuk memperoleh hasil optimal perlu disusun rancangan atau disain penelitian yang dapat dipertanggung jawabkan secara ilmiah dan etis dengan tetap mengutamakan keselamatan dan kepentingan pasien. Rancangan uji klinik disini dimaksudkan untuk uji klinik fase III, yang secara garis besar membandingkan dua atau lebih perlakuan/pengobatan untuk melihat kemanfaatan relatif maupun absolut suatu obat baru dengan menggunakan satu atau lebih parameter pengukuran. Dua rancangan uji klinik yang baku dan umum digunakan yaitu rancangan

parallel atau *Randomized controlled trial* (RCT) dan rancangan silang atau *Randomized controlled trial cross-over-design* (RCT-cross over design).<sup>(2,4)</sup>

### 3. Jenis perlakuan atau pengobatan dan pembandingnya

Dalam uji klinik, jenis perlakuan/pengobatan dan pembandingnya harus didefinisikan secara jelas. Informasi yang perlu dicantumkan meliputi jenis obat dan formulasinya, dosis dan frekuensi pengobatan, waktu dan cara pemberian serta lamanya pengobatan dilakukan. Untuk menjamin kelancaran pelaksanaan uji klinik dan keberhasilan pengobatan, hendaknya dipertimbangkan segi - segi teknis yang berkaitan dengan ketaatan pasien (*Patients compliance*) serta ketentuan - ketentuan lain yang diberlakukan selama uji klinik. Sebagai contoh, bila frekuensi pemberian terlalu sering maka kemungkinan ketaatan pasien juga berkurang. Penjelasan lain meliputi obat - obat apa yang boleh dan tidak boleh diminum selama uji berlangsung. Perlakuan pembanding juga harus dijelaskan, apakah pembanding positif (obat standar) atau pembanding negatif (*Plasebo*). Mengingat bahwa plasebo bukanlah obat dalam arti tidak memberikan efek terapi, maka pemberian plasebo tidak dianjurkan untuk penyakit - penyakit yang dapat berakibat fatal dan serius. Hal yang perlu digaris bawahi adalah bahwa pembanding positif hendaknya merupakan obat pilihan pertama (*drug of choice*) dari indikasi yang dimaksud.<sup>(2,4)</sup>

### 4. Pengacakan (randomisasi) perlakuan

Randomisasi atau pengacakan perlakuan mutlak diperlukan dalam uji klinik terkendali (*randomized-*

controlled trial-RCT) dengan tujuan utama menghindari bias. Dengan pengacakan sebelum uji klinik maka setiap subjek akan memperoleh kesempatan yang sama dalam mendapatkan perlakuan dan subjek - subjek yang memenuhi kriteria inklusi akan terbagi sama rata dalam tiap kelompok perlakuan, dimana cirri-ciri subjek dalam satu kelompok praktis seimbang.<sup>(2,4)</sup>

#### 5. Besar sampel

Besar sampel, ditentukan oleh beberapa faktor yaitu : derajat kepekaan uji klinik, keragaman hasil dan derajat kebermaknaan statistik. Jika diketahui bahwa perbedaan kemaknaan klinis antara 2 obat yang diuji tidak begitu besar, maka diperlukan jumlah sampel yang besar. Makin kecil keragaman hasil uji antar individu dalam kelompok yang sama, maka makin sedikit jumlah subjek yang diperlukan. Makin besar kebermaknaan statistic yang diharapkan dari uji klinik, maka makin besar pula jumlah subjek yang diperlukan.<sup>(2,4)</sup>

#### 6. Penyamaran/pembutaan (blinding)

Penyamaran adalah merahasiakan bentuk terapi yang diberikan. Dengan penyamaran, maka pasien dan/atau pemeriksa tidak mengetahui yang mana obat yang diuji dan yang mana pembandingnya. Biasanya bentuk obat yang diuji dan pembandingnya dibuat sama. Tujuan utama penyamaran ini adalah juga untuk menghindari bias pada penilaian respons terhadap obat yang diujikan. Penyamaran dapat dilakukan secara : *single blind*, jika identitas obat tidak diberitahukan pada pasien, *Double blind*, jika baik pasien maupun dokter pemeriksa tidak diberitahu obat yang diuji maupun pembandingnya. *Triple blind*, jika pasien, dokter pemeriksa maupun

individu yang melakukan analisis tidak diberitahu identitas obat yang diuji dan pembandingnya.

Kesehatan dan keselamatan pasien tetap dipantau sepenuhnya oleh penanggung jawab medik, sehingga sewaktu - waktu terjadi hal - hal yang tidak diharapkan (adverse effect) dapat segera dilakukan penanganan secara medik.<sup>(2,4)</sup>

#### 7. Penilaian respon

Penilaian respon pasien terhadap proses terapi yang diberikan harus bersifat objektif, akurat dan konsisten. Karena itu respon yang diukur harus didefinisikan secara jelas. Sebagai contoh jika yang diuji obat anti hipertensi, maka penurunan tekanan darah hendaknya diukur secara objektif dengan alat ukur yang sama, pemeriksa yang sama dan dengan metode serta kondisi yang sama.<sup>(2,4)</sup>

#### 8. Analisis dan interpretasi data

Analisis data dan interpretasi hasil suatu uji klinik sangat tergantung pada metode statistik yang digunakan. Metode statistik yang akan digunakan harus sudah disiapkan saat pengembangan protokol penelitian. Sebagai contoh, bila kriteria untuk penilaian hasil diekspresikan dalam bentuk ya atau tidak maka salah satu uji statistiknya adalah kai kuadrat (Chi-square).<sup>(4,5)</sup>

#### 9. Protokol uji klinik

Protokol uji klinik diperlukan sebagai : 1. Petunjuk pelaksanaan uji klinik (operation manual), yang mencakup penjelasan mengenai prosedur dan tatalaksana penelitian hingga cara penilaian hasil serta analisis data. 2. Rancangan ilmiah (scientific design), yang terutama mencakup latar belakang, tujuan khusus, kepentingan uji klinik hingga

rancangan uji dasar ilmiah penggunaan rancangan yang bersangkutan.<sup>(4,5)</sup>

#### 10. Etika uji klinik

Setiap uji klinik perlu memegang prinsip-prinsip dasar etika penelitian yang secara garis besar menjamin bahwa segi kesehatan dan keselamatan pasien akan menjadi pertimbangan dan perhatian utama peneliti. Dengan kata lain, tujuan uji klinik lebih diutamakan bagi kepentingan pasien dari pada sekedar uji coba obat. Etika uji klinik antara lain mencakup, protokol uji klinik telah mendapat izin kelaikan etik (ethical clearance) dari komisi etik penelitian biomedik pada manusia, menjamin kebebasan pasien untuk ikut secara sukarela dan mengizinkan pasien bila mengundurkan diri dari uji klinik. Keikutsertaan pasien dalam uji klinik harus dinyatakan secara tertulis (written - informed consent). Menjamin kerahasiaan identitas dan segala informasi yang diperoleh pasien.<sup>(4,5)</sup>

#### KEPUSTAKAAN

1. Santoso,B.,Suryawati,S.,SalehD anu,S, Evaluasi Khasiat dan Keamanan Obat (Uji klinik), Dalam Farmakologi Klinik dan Farmakoterapi, Jogjakarta, UGM, 2006. h 183-9.
2. Zunilda SB Arini Setiawati F.D. Suyana, Pengantar Farmakologi. Dalam Farmakologi dan Terapi, FKUI; 2003. h.1-23.
3. Iwan Darmansjah; Masalah etika dalam uji klinik obat di Indonesia, Seminar Etika Biomedis Pusat Pengembangan Etika Universitas Atma Jaya, Jakarta, 2001.
4. Alan S Nies and Stephen P. Spielberg, Principle of Therapeutics. Dalam Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Edisi ke 9. The Mc-Graw-Hill ; 1996. h: 43-62.
5. Gary E. Stein, Regulated Drug Development ang Usage. Dalam Human Pharmacology, Molecular to Clinical, Edisi 3. Mosby-Year Book, Inc ; 1998, h : 903-08.