

ETHICAL CLEARANCE
UJI KLINIK DAN ASPEK LEGAL
PERESEPAN FITOFARMAKA

Dr. dr. SETYO TRISNADI, S.H., Sp.K.F.

Definisi

- Fitofarmaka = *phytopharmaco*
Berasal dari bahasa Yunani :
Phyto = *phyton* = tanaman
Pharmaco = *pharmakon* = obat
- Obat : zat yg mempengaruhi fungsi sistem kehidupan pada tingkat kimiawi (molekuler)
- Fitofarmaka : zat-zat yg berasal dari tanaman yang digunakan untuk diagnosis, pencegahan atau pengobatan penyakit yg telah melalui tahap2 uji klinik.

Pendahuluan

- Prinsip dasar pengobatan adalah menghilangkan gejala dan juga menyembuhkan penyakit serta jika mungkin mencegah timbulnya penyakit.
- Manfaat klinik obat yang diberikan harus melebihi risiko yang mungkin terjadi sehubungan dengan pemakaiannya.
- Untuk dapat menilai secara objektif kemanfaatan dan keamanan suatu obat diperlukan pengetahuan mengenai metodologi uji klinik, yaitu suatu perangkat metodologi ilmiah untuk menilai kemanfaatan klinik suatu obat atau perlakuan (*intervensi*) terapeutik tertentu dengan memperhatikan faktor-faktor yang dapat memberikan pengaruh yang tidak dikehendaki (*adverse effect*) baik individual maupun populasi.

Sejarah perkembangan konsep penilaian pemakaian obat dalam kedokteran

- SM : Konsep dasar : Magis, sakral; Bahan : alam; Metode : Kepercayaan
- o : Empiris primitif ; Tumbuhan apa adanya; Fakta dan pengalaman.
- 1800 M : Empiris analitik; Tumbuhan, bahan murni; Fakta dan pengertian.
- 1900 M : Metodologis ilmiah; Bahan kimia; Metode analitis mencari obat baru

Contoh pelanggaran thd Kode Etik Farmasi Indonesia

- Mengutip suatu kesimpulan yg tdk jelas dari suatu bukti atau pengalaman klinis secara umum yg tdk dp divalidasi
- Menggunakan data dari hasil studi yg tdk relevan
- Menyajikan data tanpa referensi thd studi yg dipublikasi
- Rekomendasi dosis atau klaim indikasi yg tdk sesuai informasi produk yg disetujui Badan POM

- Menggunakan data *in-vitro* (data studi pada binatang) yang tdk jelas/memberikan kesan seolah2 data *in-vivo* (data studi pada manusia)
- Klaim non medis atau non ilmiah yg tdk memiliki bukti
- Klaim obat efektif untuk indikasi tertentu tanpa informasi peringatan yg berlaku untuk penggunaan tersebut

- Klaim superlatif yg tdk memenuhi syarat :
“produk x merupakan pengobatan terbaik,tercepat, termanjur, teraman untuk kondisi y”
- Klaim perbandingan yg sepihak :
“produk x merupakan pengobatan terbaik,tercepat, termanjur, teraman untuk kondisi y dibandingkan produk z”
- Pernyataan negatif produk pesaing tanpa bukti/dasar ilmiah, dll

Dasar hukum di Indonesia

Pasal 15 : PP No. 39/1995 tentang Litbangkes.

1. Penerapan hasil litbangkes pada tubuh manusia hanya dapat dilakukan sebelumnya diterapkan pada hewan percobaan
2. Pelaksanaan penerapan hasil sebagaimana dimaksud dalam ayat (1) hanya dilaksanakan apabila dapat dipertanggungjawabkan dari segi kesehatan & keselamatan jiwa manusia
3. Ketentuan lebih lanjut mengenai tahapan & tatacara penerapan hasil litbangkes sebagaimana yg dimaksud dalam ayat (1) ditetapkan oleh menteri, setelah mendapatkan pertimbangan dari Ketua Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia

UU No. 36 / 2009 tentang Kesehatan

- Pasal 98
 - (1) Sediaan farmasi dan alat kesehatan harus aman, berkhasiat/bermanfaat, bermutu dan terjangkau
 - (2) Setiap org yg tidak mempunyai keahlian dan kewenangan dilarang mengadakan, menyimpan, mengolah, mempromosikan dan mengedarkan obat dan bahan yg berkhasiat obat

Lanjutan psl 98

- (3) Ketentuan mengenai pengadaan, penyimpanan, pengolahan, promosi, pengedaran sediaan farmasi dan alat kesehatan harus memenuhi standar mutu pelayanan farmasi yg ditetapkan dengan peraturan pemerintah
- (4) Pemerintah berkewajiban membina, mengatur, mengendalikan dan mengawasi pengadaan, penyimpanan, promosi dan pengedaran sebagaimana dimaksud ayat (3)

Pasal 99

- (1) Sumber sediaan farmasi yg berasal dari alam semesta dan sudah terbukti berkhasiat dan aman digunakan dalam pencegahan, pengobatan dan atau perawatan serta pemeliharaan kesehatan tetap harus dijaga kelestariannya
- (2) Masyarakat diberi kesempatan yg seluas2nya utk mengolah, memproduksi, mengedarkan, mengembangkan, meningkatkan dan menggunakan sediaan farmasi yg dp dipertanggungjawabkan manfaat dan keamanannya

Pasal 100

- (1) Sumber obat tradisional yang sudah terbukti berkhasiat dan aman digunakan dalam pencegahan, pengobatan, perawatan dan atau pemeliharaan kesehatan tetap dijaga kelestariaannya
- (2) Pemerintah menjamin pengembangan dan pemeliharaan bahan baku obat tradisional

Pasal 101

- (1) Masyarakat diberi kesempatan yg seluas2nya utk mengolah, memproduksi, mengedarkan, mengembangkan, meningkatkan dan menggunakan sediaan farmasi yg dp dipertanggungjawabkan manfaat dan keamanannya
- (2) Ketentuan mengenai mengolah, memproduksi, mengedarkan, mengembangkan, meningkatkan dan menggunakan obat tradisional diatur dg pp

Penggunaan sediaan farmasi psl

102-108

- Dengan resep dokter
- Produksi sesuai dg standar
- Dilakukan secara rasional utk melindungi masyarakat dari bahaya
- Memenuhi syarat farmakope Indonesia
- Dapat diedarkan setelah mendapat ijin edar
- Praktik kefarmasian diatur oleh undang-undang

Tahap penelitian dan pengembangan obat tradisional (Depkes RI 2000, WHO 1990 & 1993)

- Seleksi, dengan prioritas pada penyakit utama rakyat, dan yang kemungkinan manfaatnya besar
- Literature review dan observasi untuk informasi keamanan dan farmakodinamika
- Pengujian toksisitas (akut, kronis, spesifik) dan konfirmasi farmakodinamika
- Penentuan dose level
- Standardisasi dan pengembangan sediaan/formulasi
- Pengujian klinis pada manusia

Uji praklinis

- Efek farmakologi (+): Hubungan dosis-efek
- Farmakodinamik : Mekanisme kerja, Efek lain, Efek terhadap jaringan/sistem metabolisme
- Farmakokinetik : Pola absorpsi, eliminasi, disposisi, ikatan protein, Multiple dosis, Metabolit
- Toksikologi: Toksisitas, Spektrum efek samping → Akut, kronis, khusus

Uji klinis

- Fase 1: Sehat, Konfirmasi temuan pada uji praklinis, Kinetik, Dinamik dan efek farmakoterapi, ESO dan tolerabilitas
- Fase 2: Pasien, Studi pendahuluan pada pasien, Uji manfaat pada pasien terbatas Kinetik, Penentuan dosis, Lingkup terapi, ESO dan tolerabilitas
- Fase 3: Pasien, Bukti manfaat & Keamanan, Bukti manfaat Keamanan, Dosis regimen
- Fase 4: Populasi pasien, Penggunaan luas pada populasi pasien, ESO yang jarang

Tahap pengembangan obat

- Senyawa baru: Efek farmakologi → hubungan dosis efek
- Uji praklinis: Farmakodinamik, Farmakokinetik, Toksikologi
- Uji klinis : Farmakodinamik, Farmakokinetik, Toksikologi, Keamanan, Manfaat, Dosis. Terdiri dari : Fase 1 (sehat), Fase 2 (pasien), Fase 3 (pasien), Fase 4 (populasi pasien)

Tahap-tahap uji klinik

Sebelum suatu obat dapat digunakan secara luas perlu dilakukan pengujian melalui berbagai tahap. Tahap-tahap uji klinik yg hrs dilalui oleh setiap obat :

1. Uji klinik fase I:

Diujikan pada manusia (sukarelawan sehat), baik untuk melihat efek farmakologik maupun efek samping. Tujuan uji klinik pada fase ini adalah:

- Melihat adanya efek samping dan toleransi subjek thd obat yang diujikan,
- Menilai hubungan dosis dan efek obat,
- Melihat sifat kinetik obat yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

2. Uji klinik fase II:

- Bertujuan untuk melihat kemungkinan efek terapeutik dari obat yang diujikan.
- Pada tahap ini uji klinik dilakukan secara terbuka tanpa kontrol (uncontrolled trial). Mengingat subjek yang digunakan terbatas, hasil dan kesimpulan yang diperoleh belum dapat digunakan sebagai bukti adanya kemanfaatan klinik obat.

3. Uji klinik fase III:

- Dalam tahap ini obat diuji atas dasar prinsip-prinsip metodologi ilmiah yang ketat.
- Mengingat hasil yang diperoleh dari uji klinik fase III ini harus memberi kesimpulan definitif mengenai ada/tidaknya kemanfaatan klinik obat, maka diperlukan metode perbandingan yang terkontrol (*controlled clinical trial*). Di sini obat yang diuji dibandingkan dengan obat standard yang sudah terbukti kemanfaatannya (kontrol positif) dan/atau plasebo (kontrol negatif).

4. Uji klinik fase IV (post marketing surveillance).

- Uji tahap ini dilakukan beberapa saat setelah obat dipasarkan/digunakan secara luas di masyarakat.
- Uji ini bertujuan untuk mendeteksi adanya efek samping yang jarang dan serius (*rare and serious adverse effects*) pada populasi, serta efek samping lain yang tidak terdeteksi pada uji klinik fase I, II dan III.