

---

## ASPEK HUKUM UJI KLINIK

Oleh

Gunawan Widjaja<sup>1</sup>, M. Hafiz Aini<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi Magister Ilmu Hukum Fakultas Hukum UPN Veteran Jakarta

E-mail: <sup>1</sup>[widjaja\\_gunawan@yahoo.com](mailto:widjaja_gunawan@yahoo.com)

---

### Article History:

Received: 09-12-2021

Revised: 19-01-2022

Accepted: 11-02-2022

### Keywords:

BPOM, Uji Klinik, Obat,  
CUKB..

**Abstract:** Uji klinik dilakukan untuk memastikan efektifitas (khasiat) dan/atau keamanan produk obat yang sedang diteliti yang akan beredar atau telah beredar. Pada dasarnya uji klinik adalah kegiatan penelitian yang melibatkan subjek manusia dan karena itu maka keterlibatan manusia ini perlu mendapatkan perhatian. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan konsep dan pengertian uji klinik, bagaimana proses uji klinik yang benar dan sesuai dengan aturan serta ketentuan hukum yang berlaku. Penelitian ini menemukan bahwa uji klinik yang dilakukan harus aman dan memberikan manfaat nyata bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan kepentingan masyarakat. Dewasa ini di Indonesia, pelaksanaan uji klinik didasarkan pada kepada Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia. Pelaksanaan uji klinik di Indonesia dikoordinasikan oleh BPOM dengan melibatkan pihak-pihak yang terkait dalam pengobatan dengan berpedoman pada CUKB.

---

## PENDAHULUAN

Secara umum dikatakan bahwa “uji klinik adalah suatu pengujian khasiat obat baru pada manusia, dimana sebelumnya diawali oleh pengujian pada binatang atau uji pra klinik.” Uji klinik dilakukan untuk “memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat.” Uji klinik perlu dan harus dilakukan dengan baik dan benar. Jika uji klinik tidak dilakukan dengan baik, maka dapat mengakibatkan malapetaka pada banyak orang. Malapetaka ini, yang pada umumnya merupakan efek samping (sebagai bagian dari risiko medis) akan menyebabkan orang tidak akan percaya lagi pada penggunaan obat baru. Beberapa obat yang dalam praktik menunjukkan akibat atau efek samping yang kurang baik adalah penggunaan talidomid (1959-1962) dan obat kontrasepsi pria (gospol) di Cina.

Pada dasarnya uji klinik adalah penelitian yang dilakukan dengan objek penelitian yang melibatkan pada subjek manusia. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mencari tahu efek yang akan diberikan oleh zat yang disebut dengan “calon obat” ke dalam tubuh manusia. Efek yang diteliti ini terdiri dari berbagai macam efek, yang terdiri dari efek klinik, farmakologik, dan/atau farmakodinamik dari objek berupa produk “calon obat” yang diteliti, termasuk melakukan identifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan dari produk yang diteliti. Hal-hal tersebut dilakukan dengan mempelajari “proses absorpsi, distribusi, metabolisme

dan ekskresi dari produk yang diteliti dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektivitasnya.”

Sebelum uji klinik dimulai, maka semua risiko dan ketidaknyamanan yang sudah dapat diduga sebelumnya harus dipertimbangkan terhadap manfaat yang diharapkan dari proses uji klinik tersebut. Belum lagi menyebutkan hal-hal yang semula tidak dapat diduga, seperti efek samping yang dapat dialami oleh 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 yang dilakukan harus memberikan manfaat nyata bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan kepentingan masyarakat. Di luar negeri, uji klinik dilakukan dengan menggunakan pedoman yang dinamakan Good Clinical (Trial) Practice atau dalam Bahasa Indonesia disebut dengan nama Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB).

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan aspek hukum dari konsep dan pengertian uji klinik, tahapan dalam uji klinik, dan cara untuk melakukan uji klinik yang baik?

## **LANDASAN TEORI**

### **II.1. Clinical trial (Uji Klinik)**

Clinical trial (Uji Klinik) dilakukan untuk memastikan efektifitas (khasiat) dan/atau keamanan produk obat yang sedang diteliti yang akan beredar atau telah beredar. Berdasarkan Pasal 4 huruf a Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) Republik Indonesia No. 1010 tahun 2008 tentang Registrasi Obat menyebutkan bahwa: “Obat yang memiliki izin edar harus memenuhi kriteria dimana khasiat yang meyakinkan dan keamanan yang memadai dibuktikan melalui percobaan hewan dan uji klinis atau bukti-bukti lain sesuai dengan status perkembangan ilmu pengetahuan yang bersangkutan.” Uji klinik di Indonesia diatur juga dalam “Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2015 Tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.” Secara umum dikatakan bahwa: “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 absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektifitas produk yang diteliti.”

Pada sumber lain dikatakan bahwa uji klinik adalah studi penelitian yang menguji pengobatan atau tata laksana medis baru atau cara baru menggunakan pengobatan yang ada untuk melihat apakah itu akan menjadi cara yang lebih baik untuk mencegah dan menapis untuk mendiagnosis atau mengobati penyakit. Uji klinik adalah jenis penelitian yang mempelajari tes dan pengobatan baru dan mengevaluasi efeknya pada hasil kesehatan manusia. Orang-orang secara sukarela ikut serta dalam uji klinis untuk menguji intervensi medis termasuk obat-obatan, sel dan produk biologis lainnya, prosedur bedah, prosedur radiologi, perangkat, terapi perilaku, dan terapi pencegahan.

Di Indonesia, uji klinik dilakukan pada obat, obat herbal, suplemen kesehatan, pangan olahan, dan kosmetik. Uji klinik pada obat, obat herbal, suplemen Kesehatan bersifat mandatori, sedangkan uji klinik pangan olahan dan kosmetik tidak bersifat mandatori. Uji Klinik yang dilakukan harus memberikan manfaat nyata bagi perkembangan ilmu

pengetahuan dan kepentingan masyarakat serta mengacu kepada Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) di Indonesia. ,*CUKB* 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.”

Sebagai suatu uji yang melibatkan subjek manusia, CUKB harus memegang prinsip yang direkomendasikan pada Deklarasi Helsinki. Deklarasi Helsinki adalah serangkaian prinsip etika mengenai percobaan terhadap manusia yang dikembangkan untuk komunitas medis oleh World Medical Association (WMA). Prinsip dasarnya adalah:

1. “Penghormatan terhadap individu (Pasal 8);
2. Hak mereka untuk menentukan nasib sendiri, dan hak untuk memberikan persetujuan setelah mendapatkan penjelasan (Pasal 20, 21 dan 22);
3. Peneliti hanya memiliki kewajiban kepada pasien (Pasal 2, 3 dan 10) atau sukarelawan (Pasal 16, 18);
4. Keselamatan subjek harus selalu didahulukan di atas kepentingan sains dan masyarakat (Pasal 5); dan
5. Pertimbangan etis harus selalu diutamakan di atas hukum dan peraturan (Pasal 9).”
6. Panduan uji klinik di Indonesia diadopsi dari ICH E6 Good Clinical Practices (GCP).

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 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 seriu 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 peneliti 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."

Uji klinik (*Clinical trial*) dapat terbagi secara umum menjadi uji klinik prapemasaran dan uji klinik pascapemasaran. Yang dinamakan dengan 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." Sedangkan 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."

Clinical trial dilakukan melalui beberapa tahap yang intervensi dilakukan terhadap manusia. Clinical trial (Uji Klinik) terbagi menjadi 4 (empat) fase, yaitu:

a. Uji klinik Fase I

Fase I merupakan pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Fase ini meneliti keamanan dari obat yang diujikan. Tujuan fase ini adalah "menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya yang tidak menimbulkan efek samping serius (keamanan obat)." Uji klinik fase I dilakukan kepada manusia sehat yang dilakukan tanpa kelompok pembanding.

b. Uji klinik Fase II

Fase II dilakukan dengan tujuan melihat apakah efek farmakologik (efek obat) dari obat yang teliti sehingga melihat apakah terdapat manfaat pemberian obat ini terhadap manusia yang menjadi target obat ini atau penderita (sesuai indikasi awal obat). Fase ini dilakukan pada penderita yang sesuai dengan indikasi awal dari obat yang diteliti.

c. Uji klinik Fase III

Fase III dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat-baru benar-benar memiliki efikasi sesuai indikasi. Obat yang diujikan pada fase III dibandingkan dengan obat standar (bila sudah ada sebelumnya) atau placebo (bila belum terdapat obat standar). Pengujian pada fase III dilakukan dalam jumlah sampel yang besar dan terdapat kelompok pembanding (obat standar atau placebo).

d. Uji Klinik Fase IV (Farmakovigilans)

Fase IV atau sering disebut post marketing drug surveillance atau Farmakovigilans. Fase ini dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat yang telah beredar benar aman saat beredar. Fase ini dilakukan dengan pelaporan dan monitoring efek samping obat (MESO)

secara sukarela.

## II.2. Uji Klinik Fase I

Uji klinik 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 subjek sehat. Namun, ada beberapa keadaan ketika pasien nyata digunakan, seperti pasien yang memiliki stadium akhir penyakit dan kekurangan pilihan pengobatan lainnya atau dalam kondisi darurat seperti wabah.

Tujuan fase ini adalah “menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya yang tidak menimbulkan efek samping serius.” Fase ini bertujuan untuk “mengkonfirmasi temuan pada uji praklinik, farmakokinetik, farmakodinamik, efek samping obat, dan toleransi pada obat uji.” Hasil penelitian farmakokinetika ini digunakan untuk melakukan pemilihan dosis yang lebih tepat pada penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil yang diperoleh dibandingkan dengan hasil uji sebelumnya yang dilakukan terhadap hewan coba yang diperoleh pada masa uji praklinik, di mana obat tersebut mengalami proses farmakokinetika seperti yang terjadi pada manusia. Bila ternyata terdapat hal yang serupa yang ditemukan pada hewan maka perlu dilakukan penelitian toksisitas jangka panjang pada hewan tersebut.

Uji coba fase I biasanya mencakup jangkauan dosis (dose-ranging) yang disebut eskalasi dosis, sehingga dosis yang sesuai untuk keperluan atau memiliki efek terapeutik dapat ditemukan. Rentang dosis yang diuji biasanya akan menjadi sebagian kecil dari dosis yang menyebabkan kerusakan percobaan hewan. Dosis awal yang diberikan pertama kali pada subjek biasanya  $1/50$  x dosis minimal yang menimbulkan efek pada hewan. Tergantung dari data yang diperoleh pada hewan dari uji praklinik, dosis berikutnya ditingkatkan sedikit-sedikit atau dengan kelipatan dua hingga diperoleh efek farmakologik atau sampai timbul efek yang tidak diinginkan. Efek yang tidak diinginkan ini menunjukkan bahwa calon obat sudah berada pada keadaan memberikan efek toksik yang mungkin terjadi. Untuk ini akan dilakukan pemeriksaan laboratorium secara umum maupun yang lebih spesifik. ,

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 20-80 orang.

Uji klinik fase I dapat dibagi menjadi beberapa jenis:

a. Studi Single Ascending Dose (SAD)

Studi pada kelompok kecil dimana subjek diberi dosis tunggal obat sementara mereka diamati dan diuji untuk jangka waktu tertentu. Jika mereka tidak menunjukkan efek samping yang merugikan, dan data farmakokinetik menunjukkan nilai aman atau keamanan yang cukup dalam uji klinik, dosis ditingkatkan, dan kelompok subjek baru kemudian diberikan dosis yang lebih tinggi. Ini berlanjut sampai didapatkan perhitungan tingkat keamanan farmakokinetik tepat, atau efek samping yang tak tertahankan mulai muncul pada titik dimana obat telah mencapai Maximum tolerated dose (MTD).

b. Studi Multiple Ascending Dose (MAD)

Studi ini memiliki tujuan yang sama dengan studi SAD namun berbeda dalam

perlakuan kelompok. Bila pada SAD, kelompok kecil dimana subjek diberi dosis tunggal obat untuk jangka waktu tertentu sementara studi MAD pada satu kelompok dimana subjek diberikan multiple dosis dalam jangka waktu tertentu baru berpindah pada kelompok selanjutnya.

c. Studi Food Effect (FE)

Studi ini mempelajari atau memantau efek makanan pada tingkat distribusi dan tingkat penyerapan obat ketika produk obat diberikan segera setelah makan (kondisi terisi makan), dibandingkan dengan pemberian dalam kondisi puasa.

### II. 3. Uji Klinik Fase II

Selanjutnya dalam uji klini fase kedua ini obat diujikan untuk pertama kalinya pada sekelompok kecil pasien yang ditujukan akan diobati dengan calon obat uji tersebut. Tujuannya ialah “melihat apakah efek farmakologik yang tampak pada fase I bermanfaat atau tidak untuk pengobatan (memiliki efek terapi atau tidak).” Pada pengujian fase II awal ini, efek terapi obat masih dikerjakan secara terbuka, oleh karena masih merupakan penelitian eksploratif, untuk mencari tahu pengaruh-pengaruh apa saja terhadap efek calon obat yang diuji. Pada tahap ini pada umumnya belum dapat diambil kesimpulan yang pasti definitif mengenai efek obat yang diuji. Berbagai factor yang mempengaruhi efek obat akan dianalisis secara akurat, misalnya yang berhubungan dengan perjalanan klinik penyakit yang diderita, keparahannya, efek placebo dan lain-lain.

Untuk membuktikan bahwa suatu calon obat berkhasiat, maka perlu dilakukan uji klinik komparatif yang dilakukan dengan membandingkannya dengan placebo. Dalam hal penggunaan plasebo tidak memenuhi syarat etika, maka pembandingnya dapat dipergunakan obat lain yang sudah menjadi standard pengobatan yang telah lazim dikenal dan dipergunakan. Hal ini dilakukan pada uji klinik di akhir fase II atau di awal fase III, dan bergantung pada 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 randomized double-blind controlled clinical trial. Jika yang dipergunakan adalah placebo sebagai pembanding maka dinamakan randomized double-blind placebo controlled clinical trial.

Pada uji klinis fase II ini tercakup juga penelitian untuk mencari tahu dosis-efek untuk menentukan dosis optimal yang akan digunakan selanjutnya, serta penelitian lebih lanjut mengenai eliminasi obat, terutama metabolismenya dalam tubuh. Jumlah subjek manusia yang mendapat calon obat baru pada fase ini berada pada kisaran angka 100-200 orang penderita.

Studi fase II kadang-kadang dibagi menjadi Tahap IIA dan Fase IIB. Fase IIA dirancang khusus untuk menilai persyaratan dosis (berapa banyak obat yang harus diberikan, sedangkan Fase IIB dirancang khusus untuk belajar kemanjuran (seberapa baik obat bekerja pada yang ditentukan dosis. Beberapa uji coba menggabungkan Fase I dan Fase II, dan uji khasiat dan toksisitasnya.

### II.4. Uji Klinik Fase III

Uji klinik fase III dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat-baru benar-benar berkhasiat (sama dengan penelitian pada akhith fase II) dan untuk mengetahui kedudukannya dibanding-kan 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.

Studi fase III adalah multicenter randomized controlled clinical trial pada kelompok pasien dengan jumlah yang lebih besar (300-3.000 atau lebih tergantung pada penyakit / kondisi medis yang diteliti) dan bertujuan untuk menjadi penilaian definitif tentang bagaimana efektif obat ini, dibandingkan pengobatan gold-standart. Karena ukurannya dan durasinya relatif lama, uji coba fase III adalah uji klinik yang paling mahal, memakan waktu, dan sulit.

Uji klinik fase 3 memiliki dua sub-fase yaitu

a. Uji Klinik Fase IIIa

Dengan data efikasi dan keamanan yang diperoleh dari uji coba fase 2, uji coba fase 3a dimulai. Studi dilakukan dalam fase ini yang mendukung klaim awal sponsor kepada pihak berwenang. Sebagian besar studi fase 3 dilakukan dalam uji klinik fase 3a seperti uji coba non-inferioritas, studi keselamatan jangka panjang dan studi registrasi lokal dll.

Sebagian besar penelitian menghasilkan informasi yang mendukung leaflet informasi pasien/ patient information leaflet (PIL). Beberapa penelitian juga dapat dilakukan pada populasi khusus tergantung pada sifat obat / penyakit. Sebagian besar kandidat obat dibandingkan dengan pembanding aktif. Jika ada kekurangan pengobatan standar untuk penyakit target, kandidat obat dibandingkan dengan plasebo. Fase ini dilakukan sebelum mendapatkan persetujuan indikasi pertama.

b. Uji Klinik Fase IIIb

Fase ini dimulai setelah mendapatkan indikasi yang disetujui pertama dari otoritas pengawas dan sebelum mendapatkan persetujuan pemasaran/peluncuran obat. Saat mengajukan aplikasi awal ke otoritas regulasi, studi fase ini masih akan berlanjut.

Ini adalah studi tambahan yang mengumpulkan informasi tambahan seperti keamanan jangka panjang dan efek obat pada kualitas hidup dll. Maksud dari studi ini adalah untuk menghasilkan data yang mendukung publikasi dan klaim pemasaran. Otoritas persetujuan regulator dapat mengandalkan hasil studi fase 3b ini sebelum mengambil keputusan tentang persetujuan pemasaran obat meskipun hasilnya tidak dimaksudkan untuk pengajuan peraturan.

## II.5. Uji Klinik Fase IV (Farmakovigilans)

Farmakovigilans adalah “ilmu pengetahuan dan kegiatan yang berkaitan dengan deteksi, penilaian, pemahaman, respon dan pencegahan dari efek samping obat dan masalah potensial yang berkaitan dengan obat-obatan.” Etimologi kata “pharmacovigilance” berasal dari Pharmakon (Bahasa Yunani untuk “obat”) dan vigilare (bahasa latin untuk “memantau”). Farmakovigilans berfokus pada efek samping obat (ESO)/adverse drug reactions (ADRs) yang didefinisikan sebagai reaksi apapun dari penggunaan obat yang bersifat membahayakan dan tidak diinginkan baik dalam tujuan terapi, profilaksis ataupun modifikasi fungsi fisiologis.

Farmakovigilans berkembang tidak hanya berfokus pada obat-obat saja. Tetapi berkembang juga dalam mendeteksi, menilai, dan mencegah reaksi samping atau masalah dari produk herbal, pengobatan alternatif, produk darah, produk biologi, peralatan medis,

dan vaksin. Menurut Pasal 2 konstitusi, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) diberikan mandat dari Negara-negara Anggotanya untuk mengatur dan mengembangkan standar mengenai obat:

*to develop, establish, and promote international standards with respect to food, biological, pharmaceutical and similar products*

Masalah dalam obat-obatan yang beredar tidak terlalu menjadi fokus dari WHO hingga pada tahun 1961 terjadi bencana thalidomide dimana ribuan bayi dilahirkan dengan cacat bawaan akibat paparan janin terhadap thalidomide, obat yang digunakan untuk mengatasi mual-mual saat kehamilan. Kejadian ini menyebabkan WHO membentuk Programme for International Drug Monitoring (PIDM) atau program WHO untuk pemantauan obat internasional, dibentuk pada tahun 1968. ,

Dari kejadian tersebut ini muncul praktik dan ilmu Farmakovigilans. Sistem dikembangkan di Negara-negara Anggota untuk pengumpulan kumpulan kasus efek samping obat/adverse drug reaction (ADR) dan mengevaluasi kasus-kasus. Efek samping obat adalah suatu respon terhadap suatu obat yang membahayakan dan tidak diinginkan dan terjadi pada dosis yang biasa diberikan untuk profilaksis, diagnosis dan pengobatan suatu penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis. Pelaporan data ADR dikumpulkan secara internasional dalam database pusat, yang diharapkan mempunyai fungsi penting dalam berkontribusi pada pengawasan obat dimasing-masing negara anggota, meningkatkan profil keamanan obat-obatan, dan membantu menghindari kejadian berat yang lebih lanjut.

PIDM bekerja sama dengan Uppsala Monitoring Center (UMC) di Swedia, telah menyusun suatu sistem internasional untuk mendeteksi efek samping obat yang sebelumnya tidak pernah dipahami dengan semestinya. Sampai dengan akhir tahun 2010 sudah 134 negara tergabung dalam program Farmakovigilans WHO tersebut. Tujuan program ini adalah untuk memberikan informasi yang seimbang dan terpercaya dalam penilaian profil risiko manfaat dari suatu obat.

Informasi efek samping obat yang dikumpulkan pada fase pengembangan obat dan pada fase prapemasaran ternyata belum cukup untuk memberikan gambaran profil keamanan obat pada populasi yang luas (dalam hal ini masyarakat umum setelah obat dipasarkan dan dijual). Hal tersebut dapat terjadi karena hal-hal sebagai berikut, yaitu:

1. "Uji pra klinik pada hewan tidak mencukupi untuk memberikan gambaran profil keamanan pada manusia;
2. Subjek yang dilibatkan dalam uji klinik adalah subjek terpilih dengan kriteria-kriteria tertentu dan jumlahnya terbatas, kondisi penggunaannya berbeda dengan yang ada dalam praktek klinik, selain itu juga durasi uji klinik sangat terbatas;
3. Pada umumnya, pada saat pemberian izin edar obat, data penggunaan pada subjek manusia kurang dari 5000 yang kemungkinan hanya dapat mendeteksi ESO yang bersifat umum atau frekuensi kejadiannya tinggi;
4. Data keamanan obat pada saat pengembangan/penelitian belum dapat menangkap informasi efek samping yang serius namun jarang, toksitas kronik, keamanan pada penggunaan dalam kelompok khusus (seperti anak-anak, usia lanjut atau wanita)."

Di banyak negara, dibentuk sentra farmakovigilans nasional atau badan lain sejenis yang sudah ada untuk melakukan fungsi yang sama di bawah pengawasan BPOM. Sentra farmakovigilans nasional adalah pusat yang diakui pemerintah (sistem yang terintegrasi) di dalam suatu negara dengan keahlian klinis dan ilmiah dalam mengumpulkan,

menggabungkan, menganalisis dan memberikan saran terhadap semua informasi yang berkaitan dengan keamanan obat. Masing-masing negara harus melakukan farmakovigilans sendiri tidak hanya berasal dari data negara lain. Terdapat perbedaan reaksi ESO atau masalah penggunaan obat lainnya antara satu negara/wilayah dengan negara/ wilayah lain. Hal ini dapat disebabkan adanya perbedaan- perbedaan seperti:

1. "Penyakit dan praktik persepean
2. Genetik, diet, tradisi masyarakat
3. Proses pembuatan obat yang digunakan mempengaruhi kualitas dan komposisi sediaan farmasi
4. Distribusi obat dan penggunaan termasuk indikasi, dosis dan bioavailabilitasnya.
5. Penggunaan obat tradisional dan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal) yang dapat menimbulkan interaksi tertentu, bila digunakan tunggal atau kombinasi dengan produk obat tertentu."

Selain itu data profil keamanan yang diperoleh dari suatu negara/ wilayah dapat memiliki relevansi dan nilai edukasi yang bermakna sehingga dapat mendorong dilakukannya tindak lanjut regulatori secara nasional. Namun demikian dapat juga "informasi keamanan obat yang diperoleh dari satu negara (misalnya negara asal produk dihasilkan) mungkin tidak relevan dengan negara/wilayah lain dunia, yang keadaannya mungkin berbeda seperti tersebut di atas."

Termasuk dalam kegiatan Farmakovigilans adalah pengumpulan laporan dugaan efek yang tidak diinginkan (suspected adverse reaction). Adverse reaction adalah "respons terhadap produk pengobatan (medical products) yang berbahaya dan tidak diinginkan, termasuk yang ditimbulkan pada kondisi penggunaan sesuai izin edar yang disetujui, penggunaan di luar izin yang disetujui termasuk penggunaan dalam dosis berlebih, penggunaan di luar indikasi (off-label use), penggunaan yang tidak tepat (misuse), penyalahgunaan (abuse) dan kesalahan pengobatan (medication error), serta paparan akibat pekerjaan (occupational exposure)."

Secara khusus Farmakovigilans diharapkan dapat meningkatkan keamanan dan kesehatan masyarakat terhadap risiko akibat penggunaan obat.

### **II.5.1. Tujuan Farmakovigilans**

Secara umum farmakovigilans bertujuan untuk "mencegah gangguan baik fisik maupun mental (harm) yang mungkin ditimbulkan pada manusia akibat penggunaan produk pengobatan yang secara resmi telah disetujui peredarannya dan digunakan sesuai kondisi yang diizinkan tersebut atau dari paparan akibat pekerjaan yang melibatkan produk tersebut." Farmakovigilans juga bertujuan untuk "meningkatkan penggunaan produk pengobatan yang aman dan efektif, yaitu dengan memberikan informasi terkait keamanan produk tersebut kepada pasien, tenaga kesehatan dan masyarakat." Farmakovigilans berkaitan dengan deteksi, penilaian dan pencegahan reaksi merugikan terhadap obat-obatan. Tujuan utama Farmakovigilans menurut WHO adalah:

1. "Deteksi dini terhadap reaksi dan interaksi obat yang merugikan atau yang tidak diketahui sampai sekarang;
2. Deteksi peningkatan frekuensi reaksi/efek samping obat (ESO) merugikan (yang telah diketahui);

3. Identifikasi faktor risiko dan kemungkinan mekanisme yang mendasari ESO;
4. Estimasi aspek kuantitatif dari analisis manfaat/risiko dan penyebaran informasi yang diperlukan untuk meningkatkan persepsian dan pengaturan obat.”

Dengan tujuan akhir dari farmakovigilans adalah:

1. Penggunaan obat-obatan medis yang rasional dan aman.
2. Penilaian dan komunikasi manfaat/risiko obat di pasaran/yang beredar.
3. Edukasi dan memberikan informasi kepada pasien.

Selain itu terdapat juga tujuan khusus farmakovigilans adalah:

1. “Meningkatkan patient care dan patient safety dalam kaitannya dengan penggunaan obat-obatan, alat medis, dan intervensi paramedic;
2. Meningkatkan kesehatan dan keselamatan masyarakat/komunitas dalam kaitannya dengan penggunaan obat-obatan;
3. Berkontribusi pada penilaian manfaat, harm, efektivitas dan risiko obat-obatan. Mendorong penggunaannya yang aman, rasional, dan lebih efektif (termasuk cost-effective);
4. Mempromosikan pemahaman, edukasi, dan pelatihan klinis dalam farmakovigilans dan cara komunikasi yang efektif kepada publik mengenai farmakovigilans.”

Dengan adanya farmakovigilans, informasi keamanan penggunaan obat khususnya pada populasi yang rentan dapat diperoleh, termasuk juga keamanan penggunaan produk pengobatan tersebut pada wanita hamil. Melalui farmakovigilans, profil manfaat dan risiko suatu produk pengobatan dapat diketahui dengan lebih baik.

### **II.5.2. Farmakovigilans dalam Regulasi Obat di Indonesia**

Seperti telah dijelaskan bahwa suatu (calon) obat baru harus melewati 3 (tiga) tahap uji klinis sebelum disetujui oleh otoritas regulasi obat nasional. Diperlukan bukti yang cukup untuk menunjukkan obat baru menjadi obat berkualitas baik, efektif, dan aman untuk tujuan/indikasi yang diusulkan untuk obat tersebut.

Dimana dua kriteria pertama harus dipenuhi sebelum pertimbangan dapat diberikan persetujuan, masalah keamanan kurang pasti. Syarat keamanan tidaklah mutlak dan dapat dinilai hanya dalam kaitannya dengan efikasi, yang membutuhkan penilaian dari pihak regulator dalam memutuskan pada batas keamanan yang dapat diterima.

Terdapat kemungkinan bahwa adverse events yang jarang terjadi namun serius dan dapat bersifat fatal tidak terjadi atau terdeteksi pada saat awal pengajuan dan pengembangan obat. Disinilah peran dari evaluasi dan pemantauan post-market melalui farmakovigilans.

Pelaksanaan Farmakovigilans tentulah perlu melibatkan pihak-pihak yang terkait dalam pengobatan, yaitu antara lain Industri Farmasi, Apotek dan Rumah sakit. Kewajiban Industri Farmasi untuk menjalankan Farmakovigilans diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan (PerMenKes) Republik Indonesia nomor 1799 tahun 2010 tentang Industri Farmasi yang ditetapkan di Jakarta pada tanggal 16 Desember 2010. Yang diperkuat dengan dikeluarkannya Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (PerKaBadan) Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011 tentang Penerapan Farmakovigilans bagi Industri Farmasi, yang ditetapkan di Jakarta pada tanggal 30 Desember 2011. PerKaBadan tersebut juga dilengkapi dengan Pedoman Teknis Penerapan Farmakovigilans bagi Industri Farmasi.

Pelaksanaan Farmakovigilans di Apotek diatur dalam “Peraturan Menteri Kesehatan (PerMenKes) Republik Indonesia Nomor 73 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek.” Yaitu pada BAB III dijelaskan termasuk dalam kewajiban Pelayanan farmasi klinik salah satunya meliputi Monitoring Efek Samping Obat (MESO). Sedangkan Pelaksanaan Farmakovigilans di Rumah Sakit diatur dalam “PerMenKes No.73 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit” dalam ketentuan BAB III, dimana dalam pemberian pelayanan Farmasi Klinik yang dilakukan meliputi juga Monitoring Efek Samping Obat (MESO).

Badan POM telah melakukan beberapa tindak lanjut regulatori berupa penarikan dan atau pembekuan izin edar obat didasarkan hasil kajian keamanan yang mempertimbangkan rasio antara manfaat dan risiko obat bagi pasien. Salah satu sumber data dalam kajian keamanan tersebut berasal dari pelaporan ESO.

Laporan ESO memiliki kontribusi yang sangat besar dalam deteksi dini dari keamanan obat serta dapat digunakan untuk tindakan pencegahan timbulnya permasalahan risiko pada penggunaan obat. Dengan mengetahui efek samping atau informasi keamanan obat, diharapkan dapat meningkatkan rasa percaya diri tenaga kesehatan serta melindungi masyarakat dari efek samping obat yang tidak diinginkan. Ada banyak contoh tindak lanjut regulatori dari hasil pengkajian keamanan obat yang berpengaruh terhadap informasi produk obat. Perubahan informasi produk tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain terkait adanya risiko efek samping dan kontraindikasi yang baru diketahui, diperlukannya penyesuaian dosis terapi dan lain sebagainya.

Beberapa tindak lanjut regulatori dari hasil kajian keamanan obat yang berdampak pada perubahan informasi obat-obatan. Capecitabine dipasarkan di Indonesia sejak tahun 2016 sebagai obat kemoterapi sitotoksik yang bekerja dengan memperlambat atau mematikan pertumbuhan sel kanker dan menyusutkan ukuran tumor. Pada tahun 2018 terdapat pembaharuan informasi produk terkait dengan pencantuman kontraindikasi pada pasien yang tidak memiliki atau defisiensi dari aktivitas/enzim dihidropirimidine dehydrogenase (DPD) karena penggunaannya pada pasien tersebut dipertimbangkan mempunyai risiko yang lebih besar dibandingkan manfaatnya pada penggunaan Capecitabine.

Kodein disetujui dipasarkan di Indonesia sebagai analgesik (peredaya nyeri). Sehubungan adanya informasi keamanan terkait risiko efek samping depresi pernapasan (respiratory depression) pada penggunaan kodein sebagai analgesik pada anak-anak maka untuk meningkatkan keamanan pasien telah dilakukan kajian keamanan pada tahun 2016 dengan tindak lanjut berupa perbaikan informasi produk obat yang mengandung kodein dengan menambahkan kontraindikasi pada anak di bawah 12 tahun, ibu menyusui, ibu hamil aterm, pasien dengan masalah pernapasan akut atau kronik.

### **II.5.3. Pelaksanaan Farmakovigilans**

Laporan kasus dalam farmakovigilans dapat didefinisikan sebagai: Pemberitahuan yang berkaitan dengan pasien dengan kejadian kedokteran yang merugikan (atau abnormalitas uji laboratorium) yang diduga diinduksi oleh obat.

Monitoring efek samping obat (MESO) oleh tenaga kesehatan di Indonesia masih bersifat sukarela (voluntary reporting) dengan menggunakan formulir pelaporan ESO

berwarna kuning, yang dikenal sebagai Form Kuning. Monitoring tersebut dilakukan terhadap seluruh obat beredar dan digunakan dalam pelayanan kesehatan di Indonesia. Aktifitas monitoring ESO dan juga pelaporannya oleh sejawat tenaga kesehatan sebagai healthcare provider merupakan suatu tool yang dapat digunakan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya ESO yang serius dan jarang terjadi (rare). Semua tenaga kesehatan yang berhak melaporkan ESO.

Perlu diperhatikan bahwa ESO dapat terjadi melalui berbagai macam mekanisme, termasuk di dalamnya mekanisme fisiologis dan patologis yang seringkali sama dengan mekanisme terjadinya suatu penyakit, maka kejadian ini memang terkadang sulit dan hampir tidak mungkin membedakannya. Selanjutnya untuk memastikan adanya ESO, maka dapat ditempuh beberapa cara di bawah ini untuk membantu dalam mengkaji kemungkinan terjadinya suatu ESO:

1. Harus dipastikan bahwa obat yang diberikan, diterima dan dikonsumsi oleh pasien sudah sesuai dengan dosis yang dianjurkan;
2. Dilakukan verifikasi onset (saat mulai terjadinya) ESO yang dicurigai terjadi setelah obat dikonsumsi, bukan sebelumnya dan selanjutnya diskusikan dengan cermat apa saja yang dirasakan oleh pasien setelah mengkonsumsi obat tersebut;
3. Ditentukan interval waktu antara saat awal pengobatan dengan onset kejadian yang dicurigai sebagai ESO;
4. Dilakukan evaluasi ESO yang dicurigai setelah penggunaan obat dihentikan atau penurunan dosis yang diberikan dengan tetap melakukan pengawasan terhadap keadaan pasien;
5. Dilakukan analisis tentang kemungkinan penyebab lainnya (selain obat) yang mungkin dapat telah menimbulkan reaksi tersebut;
6. Digunakan literatur yang terkini dan relevan serta digunakan tenaga yang berpengalaman sebagai profesional Kesehatan yang akan menilai obat dan ESO dan selanjutnya dilakukan verifikasi apakah terdapat laporan sebelumnya yang menyimpulkan hubungan antara obat dengan ESO tersebut.

Di banyak negara pelaporan reaksi obat yang merugikan bersifat sukarela, tetapi di semakin banyak negara, beberapa kewajiban pelaporan hukum tentang tenaga kesehatan telah ditetapkan (walaupun hukuman biasanya tidak dikaitkan dengan kegagalan melaporkan). Hanya sedikit informasi yang tersedia mengenai kelebihan dan kekurangan dari kewajiban tersebut. Selain itu, di banyak negara adalah wajib bagi perusahaan farmasi untuk melaporkan dugaan reaksi obat yang merugikan kepada otoritas kesehatan.

## **KESIMPULAN**

Dari uraian dan penjelasan di atas dapat disimpulkan:

1. Dalam melakukan uji klinik, banyak hal yang perlu dipedomani, salah satunya adalah yang berhubungan dengan masalah risiko yang dapat saja dialami oleh manusia yang terlibat sebagai subjek uji;
2. Risiko yang mencul dalam uji klinik dapat merupakan risiko yang sudah dapat diketahui sebelumnya, sudah dapat diduga atau sesuatu yang belum diketahui sama sekali.
3. Uji klinik wajib memastikan bahwa risiko yang ada dan aka nada tersebut dapat dikendalikan, dan oleh karena itu pula, maka uji klinis dilakukan dalam beberapa

fase, yaitu Fase I, Fase II, Fase III, dan Fase IV, di mana masing-masing fase memberikan karakteristiknya sendiri dari calon obat yang akan diuji.

4. Uji klinik bahkan tetap dilakukan untuk obat yang sudah diperbolehkan untuk diedarkan kepada masyarakat.
5. Pelaksanaan uji klinik di Indonesia dikoordinasikan oleh BPOM dengan melibatkan pihak-pihak yang terkait dalam pengobatan melalui pedoman CUKB.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Badan Pengawas Obat dan Makanan. "Farmakovigilans (Keamanan Obat): Panduan Deteksi Dan Pelaporan Efek Samping Obat Untuk Tenaga Kesehatan." Jakarta, 2019.
- [2] ———. Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik Di Indonesia. III. Jakarta: Untuk menghasilkan suatu produk obat berkhasiat, aman dan bermutu diperlukan proses pengembangan dari tahap praklinik sampai tahap klinik • Setiap tahapan pengembangan obat mempunyai titik kritis yang harus diantisipasi agar tidak terjadi kegagalan • BPOM, 2016.
- [3] ———. "Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan." Jakarta, 2012.
- [4] ———. Peraturan Badan pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Pub. L. No. HK.03.1.23.12.11.10690, 1689 (2011). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- [5] ———. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik (2015).
- [6] FDA. "Food Effect on BA/BE Study - Old Version," no. March (2002): 1–29.
- [7] Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799 Tahun 2010 Tentang Industri Farmasi (2010).
- [8] ———. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit (2016).
- [9] ———. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 1010/MENKES/PER/XI/2018 Tentang Registrasi Obat (2008).
- [10] ———. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek (2016).
- [11] Nofiarny, Dwi. "Pengenalan Farmakovigilans : Apa Pengenalan Farmakovigilans : Apa Dan Mengapa Diperlukan ?" *Medicinus* 29, no. April (2016): 53–56.
- [12] Rahmatini. "Evaluasi Khasiat Dan Keamanan Obat (Uji Klinik)." *Majalah Kedokteran Andalas* 34, no. 1 (2010): 31. <https://doi.org/10.22338/mka.v34.i1.p31-38.2010>.
- [13] Soni, Rajkumar, and Bikrant Kesari. "A Review on Pharmacovigilance." *Int J Pharm Sci Rev Res* 26, no. 2 (2014): 237–41.
- [14] Thorat, S. B., S. K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, and R. M. Thorat. "Clinical Trial: A Review." *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 1, no. 2 (2010): 101–6.
- [15] World Health Organization. "Clinical Trial." WHO. Accessed April 14, 2020. [https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab_1).
- [16] ———. "Farmakovigilans." Accessed March 24, 2020. <https://in.vaccine-safety-training.org/pharmacovigilance.html>.
- [17] ———. "Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre." WHO, 2008. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/1.html>.

- [18] ———. “The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products.” Who, 2002, 1–52. <https://doi.org/10.1002/0470853093>.

HALAMAN INI SENGAJA DIKOSONGKAN