

**PENDAMPINGAN UJI KLINIK OBAT BAHAN ALAM  
PADA MASA PANDEMI COVID-19 DALAM UPAYA HILIRISASI PENELITIAN  
MENJADI FITOFARMAKA**

**ELIN NOVIA SEMBIRING, SUCI DAMAYANTI**

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia

Email: [elin.novia.s@gmail.com](mailto:elin.novia.s@gmail.com), [suci.ardiyanti@gmail.com](mailto:suci.ardiyanti@gmail.com)

**ABSTRAK**

Keberhasilan suatu riset sangat ditentukan oleh desain dan metodologi serta pemahaman dan kapasitas/kapabilitas peneliti dan sponsor/pelaku usaha. Dalam mendukung inovasi dan hilirisasi serta pengembangan obat bahan alam (OBA), pendampingan dilakukan secara pro aktif dan sejak tahapan awal pengembangan produk. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) secara intensif melakukan pendampingan mulai dari penyusunan dan pengembangan protokol penelitian hingga pelaksanaannya, juga peningkatan pemahaman peneliti dan pelaku usaha melalui webinar, bimtek Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan workshop. Hal ini dilakukan agar uji klinik yang dilakukan memiliki kualitas yang baik, sehingga dihasilkan data yang valid, objektif dan kredibel yang dapat digunakan untuk mendukung pembuktian aspek khasiat dan keamanan suatu produk fitofarmaka. Penelitian tentang pendampingan uji klinik OBA pada masa pandemi COVID-19 menarik untuk dikaji. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan mendeskripsikan tentang pendampingan uji klinik OBA pada masa pandemi COVID-19 yang dilakukan oleh BPOM. Pendampingan ini merupakan dukungan pemerintah dalam upaya hilirisasi penelitian menjadi fitofarmaka. Penelitian ini menggunakan metode kualitatif deskriptif. Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan metode kualitatif dengan pendekatan studi kasus yang berlatar natural. Data penelitian ini berupa catatan lapangan hasil observasi, hasil wawancara, dan rekaman responden. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa pemerintah dalam hal ini BPOM berperan penting dalam pendampingan uji klinik obat bahan alam sebagai upaya pengembangan OBA Indonesia.

**Kata kunci:** Uji Klinik, Obat Bahan Alam, Hilirisasi, Fitofarmaka

**ABSTRACT**

The success of a research is largely determined by the design and methodology as well as understanding and capacity/capability of researchers and sponsors/business actors. In supporting innovation and downstreaming as well as the development of natural product medicines (OBA), assistance is carried out pro-actively from the early stages of product development. The Food and Drug Supervisory Agency (BPOM) intensively provides assistance starting from the preparation and development of research protocols to its implementation, as well as increasing the understanding of researchers and business actors through webinars, technical guidance on Good Clinical Trials (CUKB) and workshops. This is done so that the clinical trials carried out are of good quality, so that valid, objective and credible data are produced that can be used to support the proof of the efficacy and safety aspects of a phytopharmaca product. Research on assisting OBA clinical trials during the COVID-19 pandemic is interesting to study. This study aims to analyze and describe the assistance of OBA clinical trials during the COVID-19 pandemic conducted by BPOM. This assistance is government support in an effort to downstream research into phytopharmaca. This research uses descriptive qualitative method. The method used in this study uses qualitative methods with a case study approach with a natural background. The research data is in the form of field notes from observations, interview results, and respondents' recordings. The results of the study




concluded that the government, in this case BPOM, played an important role in assisting clinical trials of natural medicine as an effort to develop Indonesian OBA.

**Keywords:** Clinical Trials, Natural Medicines, Downstream, Phytopharmaceuticals

## PENDAHULUAN

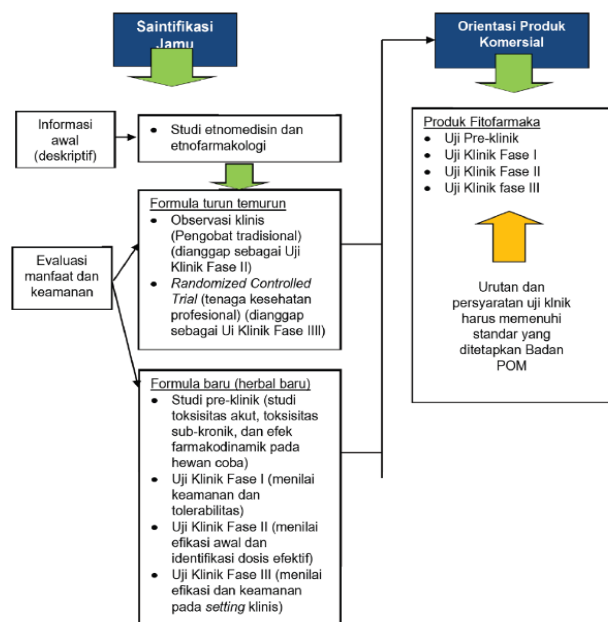
Obat Tradisional/TM CAM (*Traditional Medicine & Complementary and alternative medicine*) secara luas telah digunakan di seluruh dunia dan dihargai karena sejumlah alasan. Obat tradisional dengan kualitas, keamanan dan kemanjuran yang terjamin berkontribusi memastikan tujuan agar semua orang memiliki akses terhadap perawatan kesehatan. Bagi sebagian besar masyarakat, sumber perawatan utama kesehatan dan kadang satu-satunya sumber perawatan adalah obat-obatan herbal, perawatan tradisional dan praktek tradisional. Hal ini dikarenakan berbagai alasan antara lain perawatan yang dekat dengan rumah, dapat diakses dan terjangkau serta diterima secara budaya dan hadir di banyak negara di berbagai belahan dunia semenjak berabad-abad lalu (WHO, 2013).

Regulasi di Indonesia menurut BPOM, 2004 telah mengenal pembagian Obat Bahan Alam (OBA) menjadi 3 (tiga) kategori yaitu:

1. Jamu; klaim berdasarkan bukti empiris. 
2. Obat Herbal Terstandar (OHT) ; klaim khasiat berbasis bukti praklinik karenanya kelompok ini berangkat i Jamu.
3. Fitofarmaka (FF); klaim khasiat berdasarkan bukti ilmiah dari uji pra klinik dan uji klinik. 

Sampai saat ini jumlah fitofarmaka yang telah teregistrasi di Badan POM berjumlah 23 (dua puluh tiga) produk sejak pertama kali diluncurkan tahun 2005. Kendala dalam pengembangan fitofarmaka antara lain kurang pemahamannya pelaku usaha dalam memenuhi data dukung, kurangnya integrasi hasil riset dengan kebutuhan pasar dan belum adanya insentif pemerintah. Oleh karena itu, untuk mengembangkan fitofarmaka diperlukan upaya kerjasama lintas sektoral dan dukungan semua jajaran. Dimulai dari hulu terkait pembudidayaan tumbuhan obat atau pembiakan hewan untuk yang berasal dari hewan, pemanenan (*harvesting*), pengumpulan (*collecting*), pembuatan sebagai bahan baku (*raw material processing*), standardisasi, formulasi, uji pra klinik dan uji klinik, produksi (*production*), hingga pemasaran dan *post market surveillance* termasuk monitoring efek samping produk (BPOM, 2020).

Skema pengembangan OBA menurut Siswanto, 2017, dibagi atas dua kelompok besar yaitu OBA yang berasal dari formula empiris jamu dan memiliki data dukung etnomedisin dengan OBA yang formulanya hasil pengembangan baru. Hasil studi etnomedisin untuk OBA yang berasal dari jamu akan sangat berguna sebagai informasi awal terkait suatu jenis pengobatan tradisional. Penelitian dapat dilanjutkan ke studi observasi klinik setelah ada informasi awal dari studi etnomedisin. Jika tahapan observasi klinik memberikan bukti awal tentang manfaat dan keamanan, maka dapat dilanjutkan ke arah *randomized control trial*, sedangkan menurut Siswanto untuk OBA dengan formula baru maka pilihan yang tersedia adalah mengikuti metode *conventional pharmacology*.



**Gambar 1. Urutan metodologi penelitian saintifikasi jamu dikaitkan dengan metodologi penelitian produk komersial untuk ijin edar sebagai fitofarmaka**

Instruksi Presiden Nomor 6 Tahun 2016 tentang Percepatan Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan merupakan perangkat yang dapat mendorong pengembangan fitofarmaka, dimana BPOM mempunyai tugas dan peranan; untuk memfasilitasi pengembangan obat dalam rangka mendukung akses dan ketersediaan obat untuk masyarakat sebagai upaya peningkatan pelayanan kesehatan dalam rangka JKN (Jaminan Kesehatan Nasional); mendukung investasi pada sektor industri farmasi dan alat kesehatan melalui fasilitasi dalam proses sertifikasi fasilitas produksi dan penilaian atau evaluasi obat; dan mendorong pelaku usaha untuk meningkatkan kepatuhan terhadap regulasi dan standar dalam rangka menjamin keamanan, mutu dan khasiat serta peningkatan daya saing industri farmasi. Fitofarmaka merupakan salah satu dari 3 prioritas yang akan dikembangkan BPOM sejalan dengan rencana aksi tindak lanjut Inpres 6/2016 (BPOM, 2018).

Khusus dalam pengembangan obat bahan alam, BPOM telah menginisiasi pembentukan Satuan Tugas Percepatan Pengembangan dan Pemanfaatan Fitofarmaka (Satgas Fitofarmaka), yang dikukuhkan dengan Surat Keputusan Menteri Koordinator Pembangunan Manusia dan Kebudayaan No. 22 Tahun 2019. Tujuan pembentukan Satgas ini adalah untuk mewujudkan percepatan dalam pengembangan obat bahan alam hingga hilirisasi dan pemanfaatannya melalui kolaborasi dan harmonisasi program dari hulu ke hilir.

Terjadinya pandemi COVID-19 menyadarkan kita akan pentingnya kemandirian di bidang farmasi dan alat kesehatan, kondisi sulitnya penanganan situasi darurat kesehatan karena tingginya ketergantungan terhadap impor bahan baku obat. Kemandirian di bidang farmasi merupakan salah satu aspek penting dalam mewujudkan pelayanan kesehatan yang optimal.

Berbagai upaya strategis dilakukan Badan POM dalam rangka percepatan pengembangan dan pemanfaatan OBA. Pengawasan Badan POM dilakukan melalui penyusunan standar dan regulasi yang *agile* dan adaptif terhadap perkembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (Iptek) dan *demand* masyarakat, serta ekosistem pengembangan dan pemanfaatan obat bahan alam, percepatan pengembangan dan pemanfaatan obat herbal terstandar dan fitofarmaka melalui pendampingan uji praklinik atau uji klinik, pelatihan dan workshop bagi peneliti, pelaku

usaha. BPOM juga memberi masukan dalam mekanisme dukungan pembiayaan penelitian agar lebih optimal, berkolaborasi dengan seluruh pemangku kepentingan, untuk mendorong pemenuhan mutu dan keamanan bahan baku obat bahan alam hingga ke proses produksi serta pemenuhan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB).

POM selalu meninjau regulasi sesuai perkembangan terkini, contohnya dalam mendukung pengendalian COVID-19, pada tahun 2020 BPOM menerbitkan SK Kepala Badan POM tentang **Petunjuk Teknis Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional Selama Pandemi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)** yaitu untuk produk jamu yang empiris dan sudah memiliki nomor izin edar, serta klaimnya sejalan dengan penanganan COVID-19 maka uji pra klinik tidak perlu dilakukan selama ada bukti keamanan produk tersebut, sehingga uji klinik dapat segera dilakukan. Uji klinik fase II dan fase III dapat digabung (perlu pencermatan case by case). Ketentuan *agility* regulasi untuk percepatan pengembangan OBA di masa Pandemi COVID-19 yaitu:

1. Produk uji klinik diutamakan menggunakan bahan baku yang berasal dari atau tumbuh dan dibudidayakan di Indonesia.
2. Selain bahan baku pada angka satu, bahan baku yang sudah digunakan ratusan tahun oleh nenek moyang namun tidak dapat tumbuh di Indonesia dapat digunakan sebagai bahan baku untuk produk uji klinik.
3. Klaim sebagai adjuvant atau komplementer pada pengobatan COVID-19.
4. Selain harus memenuhi ketentuan dalam Petunjuk Teknis Pelaksanaan Uji Klinik, pelaksanaan uji klinik juga harus sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang uji klinik.

Dalam pemanfaatan fitofarmaka di sarana kesehatan, Badan POM berperan aktif dalam penyusunan Formularium Fitofarmaka (Kemenkes, 2022) yang menjadi dasar program Jaminan Kesehatan.

BPOM sebagai lembaga pemerintah yang memiliki tugas dan fungsi di bidang pengawasan Obat dan Makanan, terus mengembangkan pengetahuan sains dan teknologi dengan membuka dialog dan siap bersinergi dengan lintas sektor (BPOM, 2017). Sebelum suatu uji klinik obat bahan alam yang ditujukan untuk registrasi produk dilakukan, harus ada Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) dari Badan POM (BPOM, 2015). Adapun definisi uji klinik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi produk uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan atau/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 (BPOM, 2015).

Berikut adalah alur atau tahapan yang perlu dilakukan oleh peneliti/pelaku usaha mulai dari permohonan PPUK hingga obat bahan alam dapat didaftarkan sebagai Fitofarmaka ke Badan POM yaitu:

1. Permohonan PPUK dengan melampirkan protokol uji klinik serta dokumen pendukung lainnya.
2. Dilakukan evaluasi oleh Badan POM sampai diterbitkan PPUPK.
3. Pelaksanaan Uji klinik mengacu pada protokol yang telah disetujui Badan POM.
4. Setelah uji tersebut dilaksanakan, data hasil uji klinik dibuat dan dikirimkan ke Badan POM untuk dievaluasi. Hasil evaluasi tersebut dapat digunakan sebagai data dukung registrasi produk.

Pendampingan Badan POM dilakukan dalam setiap tahapan alur diatas, Pendampingan dilakukan jika diminta secara resmi melalui surat oleh pendaftar (sponsor atau tim peneliti). Hal ini dimaksudkan agar pendaftar memiliki kesadaran bahwa memang mereka membutuhkan

Copyright (c) 2022 HEALTHY : Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan

pendampingan untuk keberhasilan pelaksanaan uji klinik sehingga akan lebih *open mind* terhadap masukan dari Badan POM. Pendampingan secara umum terdiri atas dua kelompok besar yaitu penyusunan protokol uji klinik dan Pendampingan pelaksanaan uji klinik.

Penelitian ini dibuat untuk menganalisa dampak dari pendampingan yang sudah dilakukan Badan POM dan evaluasi yang harus dilakukan agar kedepannya pendampingan uji klinik OBA lebih tepat sasaran.

## **METODE PENELITIAN**

Metode penelitian yang digunakan merupakan penelitian kualitatif dengan menggunakan metode deskriptif. Penelitian kualitatif merupakan jenis penelitian dengan desain yang umum dan fleksibel, sampel yang kecil dan tidak representatif (Siyoto & Sodik, 2015), mementingkan proses, menjadikan peneliti sebagai instrumen penelitian, serta hasilnya berupa penemuan yang tidak dicapai menggunakan statistik (Sidiq & Choiri, 2019).

Teknik pengumpulan data yang digunakan adalah dengan menggunakan teknik pengamatan (observasi), wawancara, dokumentasi dan catatan lapangan berupa hasil inspeksi uji klinik ke berbagai site uji klinik. Peneliti menggunakan beberapa teknik pengumpulan data dalam penelitian ini, yakni, pengamatan (observasi), wawancara (interview), dan dokumentasi.

Subjek penelitian ini adalah pendampingan penelitian OBA dalam hal ini uji klinik Obat Bahan Alam dengan judul penelitian Pendampingan Uji Klinik Obat Bahan Alam pada Masa Pandemi COVID-19 dalam Upaya Hilirisasi Penelitian Menjadi Fitofarmaka bertempat di Badan POM Jakarta dengan durasi penelitian November-Desember 2022.

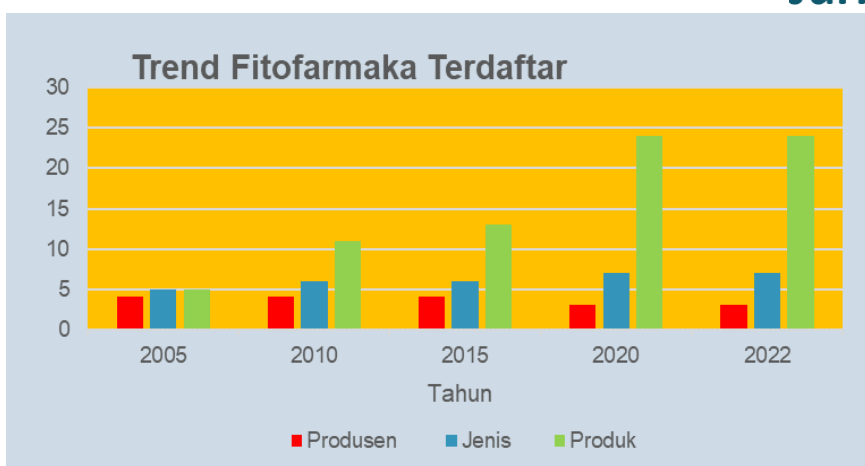
Data yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari pengajuan persetujuan pelaksanaan uji klinik obat bahan alam di BPOM selama kurun waktu masa pandemi COVID-19 Maret 2020 hingga Desember 2022. Dalam penelitian ini, penulis membuat kajian pendampingan uji klinik obat bahan alam yang mendeskripsikan tentang uji klinik OBA secara umum, uji klinik OBA pada pasien COVID-19 di Indonesia, dukungan pendampingan BPOM terhadap uji klinik tersebut, dan kendala serta tantangan yang ada dalam pelaksanaan uji klinik OBA.

Kajian ini diharapkan dapat menambah khazanah wawasan dalam pengembangan OBA di Indonesia khususnya uji klinik OBA di masa pandemi COVID-19 baik pada subjek umum maupun pada pasien COVID-19. Selain itu, hasil penelitian diharapkan dapat memberi pandangan dan pengetahuan bagi pelaku uji klinik OBA baik itu sponsor, peneliti (Perguruan Tinggi) dan lembaga riset kontrak agar dapat melaksanakan uji klinik OBA yang lebih baik, efisien dan efektif di masa pandemi COVID-19.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil Perkembangan produk fitofarmaka yang terdaftar di Indonesia, dapat dikatakan relatif lambat, Sejak tahun 2005 pertama kali fitofarmaka disetujui, tidak terdapat penambahan yang pesat. Pada saat itu terdapat 5 (lima) kategori kelas terapi yang disetujui, dan hingga kini baru ada 7 (tujuh) kelas terapi, terdiri dari sistem kardiovaskuler (antihipertensi), sistem metabolik (antidiabetes), sistem pencernaan, sistem imun, nutrisi, sistem sirkulasi darah dan disfungsi ereksi. Dari sejumlah tersebut, baru 3 (tiga) industri yang berhasil mengembangkan produk fitofarmaka.



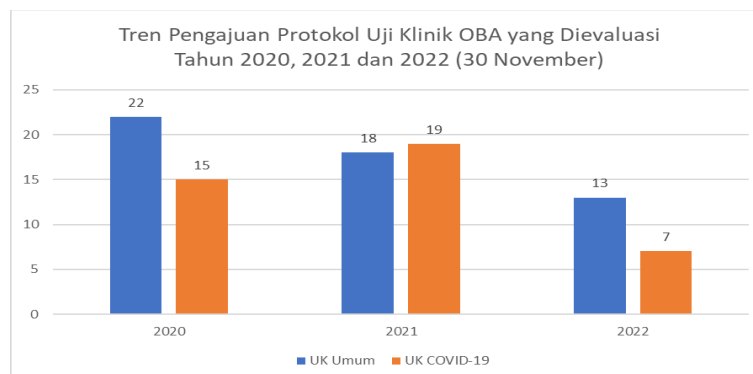


**Gambar 2. Perkembangan Produk Fitofarmaka yang Terdaftar di Badan POM**

Perkembangan produk fitofarmaka sejak tahun 2005 hingga 2022 jika dicermati dari gambar di atas menunjukkan bahwa produsen yang memproduksi fitofarmaka jumlahnya masih sangat sedikit jika dibandingkan dengan jumlah fitofarmaka terdaftar, hal ini menunjukkan ada keengganan dari industri obat tradisional untuk memproduksi fitofarmaka, karena sebagian besar Industri Obat Tradisional (IOT) masih berasumsi uji klinik sangat mahal, lama dan sulit untuk dilakukan.

Kapasitas dan kapabilitas industri obat bahan alam di Indonesia masih sangat variatif yaitu IOT dan Usaha Kecil Obat Tradisional (UKOT). Beberapa kendala IOT yang sedang mengembangkan obat bahan alam adalah sulit mendapatkan senyawa penanda (marker) OBA, harga marker yang sangat mahal, penentuan metode analisa, sumber daya baik peralatan dan manusia terbatas sehingga mempengaruhi nilai *Cost of Good Sales* (COGS) dan akibatnya harga jual produk menjadi kurang kompetitif. Jumlah IOT, Industri Ekstrak Bahan Alam (IEBA) dan UKOT yang telah CPOTB *full aspect* hingga Agustus 2022 sebanyak 167 IOT, IEBA dan UKOT dari total 914 total sarana IOT, IEBA dan UKOT dan hanya 3% IOT yang memproduksi fitofarmaka.

Tahap pertama yang dilakukan pada penelitian ini adalah pendataan jumlah pengajuan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) ke Badan POM di masa pandemi COVID-19, baik uji klinik secara umum (non COVID-19) maupun uji klinik yang menggunakan pasien COVID-19 derajat ringan maupun sedang sebagai subjek (UK COVID-19), seperti Gambar 3 di bawah ini.



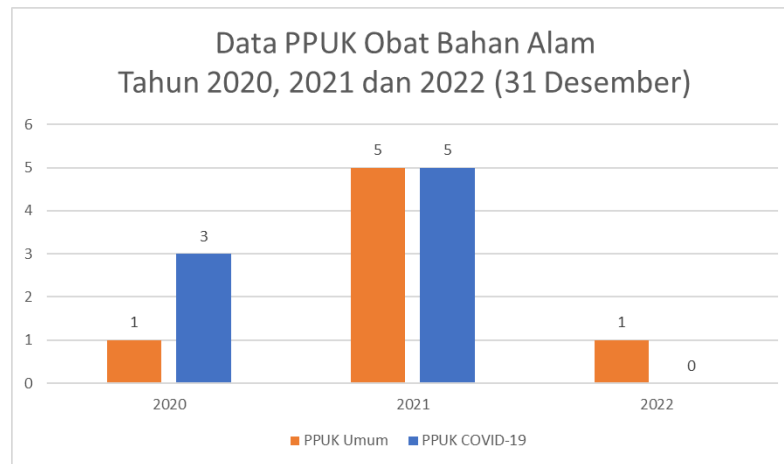
**Gambar 3. Tren Pengajuan Protokol Uji Klinik Obat Bahan Alam yang Dievaluasi**

Data di atas menunjukkan jumlah protokol uji klinik OBA yang diajukan ke BPOM dan dievaluasi dari kurun waktu tahun 2020 hingga November 2022.



tiap penelitian tiap tahun, dari 2020–2022. Kedua gambar tersebut memperlihatkan jumlah pendampingan untuk masing-masing uji klinik per tahun, dimana jumlah pendampingan yang diterima oleh tiap penelitian tidak selalu sama karena masing-masing uji klinik memiliki kebutuhan yang berbeda, pengalaman dan kapabilitas masing-masing sponsor dan tim peneliti juga bervariasi.

Setelah dilakukan pendampingan penyusunan protokol, Badan POM melakukan evaluasi dan menerbitkan PPUK setelah protokol dan dokumen lainnya sudah sesuai. Dalam rentang waktu tahun 2020 sampai dengan 2022, telah terbit sejumlah 15 PPUK.



Gambar 6. Data PPUK Obat Bahan Alam tahun 2020 s/d 31 Desember 2022



Gambar 7. Uji Klinik Obat Bahan Alam yang dilaksanakan setelah mendapat persetujuan PPUK

Gambar 7 menunjukkan dari 15 pengajuan penelitian yang mendapatkan persetujuan pelaksanaan uji klinik (PPUK) dari Badan POM, hanya 12 yang melaksanakan uji klinik, hal ini dikarenakan berbagai kendala yang ada seperti kondisi pandemi COVID-19, kesulitan mencari subjek uji dan kendala pembiayaan. Terkait kendala pembiayaan, selama ini hal tersebut menjadi wacana yang sering dibahas pada berbagai forum diskusi, keberatan sponsor atau industri obat tradisional untuk melakukan uji klinik dikarenakan pembiayaan yang relatif besar dan resiko yang cukup besar, sebab belum tentu uji klinik tersebut memberi hasil yang positif untuk mendukung klaim khasiat produk obat bahan alam. Pemerintah melalui beberapa lembaga memiliki berbagai skema pendanaan untuk riset dan pengembangan obat bahan alam seperti :



1. BRIN memiliki 5 (lima) skema pendanaan penelitian yang dapat dimanfaatkan oleh Peneliti ataupun industri dengan tema penelitian lebih ditentukan oleh peneliti. Namun terdapat satu skema pendanaan untuk perusahaan pemula berbasis riset. BRIN tidak memiliki skema pendanaan *top-down* sehingga pengajuan tetap harus melalui jalur kompetisi.
2. LPDP memiliki skema pendanaan yang berbeda dengan BRIN, yaitu melalui RISPRO Invitasi dengan *Balance Helix Model* atau pendanaan penelitian berbasis kebutuhan industri.
3. Proses pengajuan pendanaan dilakukan melalui kerja sama LPDP dengan industri.
4. Kemendikbudristek memberi skema pendanaan melalui <https://kedaireka.id> dengan program matching fund yaitu menjembatani antara peneliti dan industri, dimana proporsi dana mitra dengan dana DIKTI/DIKSLi minimal 1:1 dengan mitra yaitu dunia usaha, dunia industri, MNC, NGO/LSM, pemerintah daerah dan badan hukum.

Kendala pada program pendanaan penelitian antara lain hipotesa peneliti yang tidak diiringi dengan desain penelitian yang kuat, hanya berdasarkan asumsi produk yang dikembangkan bermanfaat. Sehingga pada proses penelitiannya tidak dapat menjadi data dukung registrasi produk di BPOM atau penelitian harus dilakukan ulang, oleh karena itu dalam pengajuan pendanaan ke BRIN dipersyaratkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK) atau Persetujuan Pelaksanaan Uji Praklinik (PPUPK) dan keterlibatan industri untuk komersialisasi produk. BRIN dan LPDP siap bekerja sama dengan BPOM baik dalam sosialisasi, regulasi dan akan melibatkan BPOM dalam penentuan protokol yang akan mendapatkan pendanaan.

Dimungkinkan ada skema pendanaan khusus dengan penugasan dan mekanisme multiyears, untuk mendanai kandidat fitofarmaka atau OHT berdasarkan usulan prioritas penelitian dari BPOM.

Kedaireka bersedia menyesuaikan persyaratan penelitian khusus ruang lingkup kesehatan (obat, jamu, farmasi, apotek, dan herbal) yang bertujuan untuk komersialisasi produk agar juga memenuhi kaidah peraturan yang telah ditetapkan BPOM.

Perlu ada forum komunikasi antar reviewer dari berbagai K/L agar persepsi terkait persyaratan yang perlu dipenuhi untuk pendanaan penelitian yang diajukan peneliti dapat sama untuk seluruh K/L yang terlibat.

Terhadap uji klinik obat bahan alam yang telah mendapat PPUK tersebut, BPOM melakukan pendampingan pelaksanaan uji klinik dan inspeksi uji klinik yaitu sejumlah 12 penelitian sejak tahun 2020 sampai dengan 2022. Berikut highlight hasil inspeksi dan pendampingan pelaksanaan uji klinik tahun 2020-2022 :

Highlight Temuan Inspeksi Uji Klinik Obat Bahan Alam				
1	2	3	4	5
DOKUMEN DAN CRF	PRODUK UJI DAN OBAT STANDAR	TIM PENELITI	SPONSOR, MONITOR DAN DSMB	KTD & KTDS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Source document dan essential document (subject screening log, study identification code list, study delegation log, temperature log, drug accountability log) masih belum mampu telusur.</li> <li>Pengisian CRF (case report form) tidak tepat waktu dan beberapa diisi setelah subjek selesai mengikuti penelitian</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pelabelan produk uji tidak memenuhi ketentuan misal tidak ada expired date dan no batch.</li> <li>Penyimpanan produk uji dicampur obat lain, tidak ada lemari khusus dan tidak terkunci sehingga dapat diakses siapapun.</li> <li>Pengelolaan produk uji tidak melibatkan farmasis pada site uji klinik dan akibatnya akuntabilitas produk uji bermasalah.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peneliti Utama agar berkomitmen meluangkan waktu yang cukup untuk melaksanakan dan menyelesaikan uji klinik dengan benar dalam jangka waktu yang telah disetujui bersama.</li> <li>Terdapat peneliti yang melakukan tugas diluar kewenangan yang tercantum dalam study delegation log atau peneliti yang namanya tidak tercantum dalam study delegation log, hal ini dikarenakan jika site uji klinik adalah PKM maka kemungkinan pergantian petugas karena mutasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sponsor agar lebih berperan aktif dan jika juga berperan sebagai monitor agar melakukan monitoring yang terjadwal dan komprehensif sehingga uji klinik dapat berjalan lebih baik dan meminimalisir potensi kesalahan yang mungkin terjadi.</li> <li>DSMB (Data safety monitoring board) jika ada agar dapat lebih optimal fungsinya dalam perlindungan terhadap subjek uji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peneliti tidak dapat mendeteksi KTD yang terjadi (terutama jika subjek rawat jalan) dan pada akhirnya tidak lanjut dan penanganannya terlambat.</li> <li>Pelaporan KTDS (Kejadian tidak diinginkan serius) tidak dilakukan sesuai Perka BPOM No 21 tahun 2015 tentang tata laksana Persetujuan Uji Klinik, misal KTDS dilaporkan oleh study coordinator bukan oleh peneliti utama.</li> </ul>

Data tersebut menunjukkan beberapa temuan dari hasil observasi lapangan berupa pendampingan dan inspeksi uji klinik di beberapa site penelitian yang dilakukan BPOM sejak Maret 2020 hingga November 2022. Terdapat 5 (lima) jenis temuan besar yang menjadi penyebab uji klinik tidak menghasilkan data yang valid dan kredibel. Oleh karena itu pendampingan menyeluruh menjadi salah satu opsi untuk memperbaiki pelaksanaan uji klinik OBA serta meningkatkan peluang keberhasilan pengembangan OBA.



### Pembahasan

Seluruh komponen masyarakat bergerak bersama untuk melawan pandemi. Kalangan peneliti, akademisi, pelaku usaha dan pemerintah berkolaborasi melakukan eksplorasi potensi sumber daya alam (tanaman dan hewan) termasuk juga jamu nusantara yang merupakan warisan budaya bangsa dan sudah digunakan secara turun temurun untuk memelihara kesehatan dan digunakan secara lestari sampai sekarang, untuk dikembangkan menjadi fitofarmaka. Hal ini terlihat dari meningkatnya pengajuan uji klinik sebesar 126% pada tahun 2021.

Berdasarkan pendampingan BPOM secara online maupun offline, baik dalam tahap penyusunan protokol maupun pelaksanaan uji klinik, terdapat hal-hal yang menjadi *lesson learned* yaitu :

- a. Penyusunan protokol uji klinik secara umum
  1. Metodologi dan desain uji klinik yang tidak sesuai kaidah Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), tidak *Randomized Controlled Trial* (RCT).

2. Metode analisis, penentuan sample size dan statistik hasil uji klinik tidak tepat yang akan mengakibatkan hasil uji klinik underpower.
  3. Pemilihan outcome (endpoint primer) uji klinik tidak sejalan dengan khasiat/indikasi produk uji.
  4. Pemilihan subjek uji klinik tidak merepresentasikan populasi pasien yang sesuai dengan klaim khasiat produk uji.
- b. Penyusunan protokol uji klinik pada pasien COVID19
1. Populasi subjek : Untuk kategori ringan subjek yang di enroll harus subjek uji dengan onset gejala  $\leq 3$  hari, karena pada hari ke 10 hampir semua gejala klinis sudah hilang.
  2. Kategori subjek : Subjek uji dengan kategori ringan tidak mengalami perubahan parameter sitokin, sehingga subjek uji dapat diperluas pada pasien COVID-19 kategori sedang.
  3. Manifestasi klinis : Manifestasi klinis pasien COVID-19 sangat beragam sehingga peneliti harus cermat dalam menentukan definisi operasional perbaikan gejala klinis dan memilih parameter terbaik untuk mengevaluasi perbaikan gejala klinis agar dapat meminimalisir bias.
  4. Sample Size : Perhitungan sample size harus dilakukan dengan pemilihan asumsi sebaik sehingga hipotesis penelitian dapat terbukti, mengingat tidak ada referensi penelitian terdahulu untuk COVID-19.

c. Pelaksanaan uji klinik

Melakukan uji klinik tidaklah mudah ditambah kondisi pandemi mempersulit proses perekrutan calon subjek uji, banyak faktor dan kondisi yang dapat mempengaruhi validitas hasil akhir uji klinik seperti tim peneliti yang berganti-ganti dikarenakan relawan di RS darurat juga memiliki batasan waktu pelaksanaan tugasnya, obat standar yang berbeda-beda tergantung ketersediaan obat yang ada dari pemerintah sehingga banyak deviasi protokol terkait penggunaan obat standar.

Perhitungan jumlah subjek (sampel size) harus adekuat untuk menilai perbedaan klinis antar kelompok, disertai dengan analisis statistik yang sesuai dengan outcome penelitian. Outcome penelitian untuk uji klinik herbal tidak hanya untuk kuratif namun dapat juga berupa *Quality of life* subjek. Dalam pertimbangan etik, suatu uji klinik mungkin tidak boleh hanya diberikan obat herbal dan menghentikan obat standar. Desain penelitian dimana herbal diberikan bersama obat standar, maka sangat penting untuk mempertimbangkan potensi interaksi antara herbal dengan obat standar (WHO, 2000).

Uji klinik obat bahan alam di masa pandemi COVID-19 memiliki tantangan yang lebih besar dibandingkan pelaksanaan uji klinik sebelum masa pandemi COVID19, antara lain perlunya penerapan protokol kesehatan yang ketat; besarnya angka subjek yang drop out karena terkena COVID-19 di tengah penelitian.

Untuk uji klinik pada pasien COVID-19, diperlukan ketepatan dalam merekrut subjek yang tepat sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan di dalam protokol. Jangan sampai merekrut subjek yang sudah hampir sembuh misalnya sudah 7 hari onset gejala, sehingga akan menyebabkan bias penelitian. Dalam pemilihan endpoint penelitian harus tepat, dan bisa terukur dengan baik dan objektif.

Penggunaan produk jamu yang sudah terdaftar sebagai produk uji pada pasien COVID-19 dengan klaim yang searah dengan penanganan COVID-19 antara lain jamu dengan klaim memelihara daya tahan tubuh. Jamu dengan komposisi bahan-bahan empiris untuk daya tahan

Copyright (c) 2022 HEALTHY : Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan

tubuh antara lain sambiloto, meniran, dan lain-lain merupakan agility yang diberikan oleh BPOM sebagai regulator untuk meningkatkan penelitian dan pengembangan OBA di Indonesia. Jamu merupakan kekayaan alam Indonesia yang perlu terus dikembangkan dan memerlukan kerjasama lintas sektor termasuk dukungan pemerintah. Jamu perlu dikembangkan menjadi herbal terstandar dan juga fitofarmaka untuk mendukung perkembangan ekonomi, namun perlu untuk mempertimbangan isu etik, Intellectual Property Right (IPR), benefit sharing dan pelestarian alam (Elfahmi, 2014).

Jika kita mengambil contoh pada pengembangan OBA di negara lain, sikap kritis terhadap tuntutan-tuntutan global tetap mewarnai hasil penelitian oleh peneliti-peneliti Kampo di Universitas. Dalam sebuah paper hasil konferensi di Toyama menyiratkan bahwa penyediaan bukti ilmiah merupakan desakan pasar global. Pembuktian menggunakan metode *evidence based medicine* (EBM), uji-uji RCT, dan protokol QoL benar-benar harus kritis dalam penggunaannya terhadap obat tradisional agar tidak menghasilkan kesimpulan yang salah.

Pandangan kritis pada RCT :

1. Meski *randomized*, tidak selalu sepenuhnya acak, karena pada umumnya partisipan RCT mengharapkan menggunakan pengobatan bukan mendapat plasebo dan diperbolehkan setuju atau menolak untuk masuk dalam pengujian karena takut tidak memperoleh *treatment* pilihannya. Hal ini terjadi di China dan Korea, dimana akupunktur dan obat herbal diterima sebagai terapi valid dan partisipan menolak untuk melakukan RCT karena kekhawatiran tidak menerima *treatment* pilihannya tersebut.
2. Terdapat kemungkinan potensi bias saat menginterpretasikan hasil *trial*.
3. Di Jepang, seorang peneliti dalam laporan prosidingnya memperlihatkan bahwa RCT tidak cocok untuk obat tradisional yang mendiagnosis dengan prinsip “kekhususannya”. Sebuah obat tradisional yang sangat ampuh untuk rematik diuji RCT dan dari ukuran-ukuran RCT memperlihatkan tidak ada perubahan sedangkan pada kenyataannya pasiennya sembuh dan kembali dapat melakukan aktivitasnya.

Sikap kritis terhadap tuntutan-tuntutan global tetap mewarnai hasil penelitian oleh peneliti-peneliti Kampo di Universitas di Jepang. Pembuktian menggunakan metode EBM, uji-uji RCT, dan protokol QoL diikuti dengan kritis sehingga sebagian peneliti berkesimpulan bahwa untuk pengobatan Kampo berbasis teori humoral, khususnya RCT dan QoL tidak dapat digunakan untuk pembuktian ilmiah Kampo. Penelitian di Jepang menggunakan teknologi tinggi namun tetap mengacu pada parameter-parameter yang menjadi konsep dasar dari Kampo yaitu *Qi* (energi vital) dan diagnosa humoral. Hingga saat ini penelitian terus dilakukan di pusat-pusat riset di universitas-universitas. Di Rumah Sakit, dokter berdasarkan kesediaan dan pilihan pasien, akan memberikan Kampo sesuai dengan pengetahuan Kampo yang sudah diperoleh dalam pendidikan kedokteran. Sementara itu universitas dan pusat-pusat riset semakin memperluas *network* dengan kerjasama-kerjasama dengan peneliti domestik, internasional, industri Kampo, dan lain sebagainya. (Sartika, 2014).

Pengobatan tradisional (holistik) mempunyai keunggulan dalam hal melihat manusia (pasien) secara utuh yakni “*body-mind-spirit*”, dan juga bahwa “respon diri pasien” terhadap intervensi jauh lebih penting dari pada “efek obat”. Dengan kata lain, respon diri pasien (secara holistik) harus dilihat sebagai interaksi yang utuh antara penyembuh, pasien, dan modalitas intervensi (produk). Pandangan seperti ini mempunyai implikasi yang luas baik menyangkut “metode praktik pengobatan” maupun “metodologi penelitian”. Dengan paradigma ini, penelitian acak tersamar ganda RCT double blind tidak tepat untuk melihat efek (khasiat) pengobatan tradisional (*holistik*), karena RCT double blind berupaya mengisolasi khasiat obat terpisah dari provider (dokter) dan bahkan pasiennya juga. Efek selain obat disebutnya sebagai efek plasebo, yang diperlakukan sebagai variabel pengganggu (*confounding*) (Siswanto, 2017).



Mengacu kepada perbedaan konsep diatas antara pengobatan konvensional dengan pengobatan tradisional, maka jika pemerintah ingin mengembangkan fitofarmaka yang juga merupakan bagian dari OBA secara kontinu, haruslah didukung oleh regulasi yang komprehensif dan mumpuni untuk tiap tahapan pengembangan, produksi komersial hingga penggunaannya di sarana fasyankes. Selama ini pengembangan produk OBA selalu dilihat seperti pengembangan obat konvensional, dimana indikasi atau klaim digiring ke arah pengobatan definitif, bentuk sediaan diarahkan pada sediaan farmasi modern (ekstrak dalam bentuk kapsul atau tablet), kemudian disain penelitian diarahkan pada RCT double blind. Sebaiknya variabel outcome klinis subyektif, harus dipertimbangkan untuk dapat dipergunakan dalam rangka pengukuran holistik.

Hal yang sama dialami juga dalam pengembangan *Ayurvedic Medicines* di India dimana uji klinik *Ayurvedic Medicines* harus menghadapi berbagai tantangan terkait produk uji seperti Standardisasi dan inkonsistensi kadar senyawa aktif dari betas ke betas produksi yang akhirnya menyebabkan Inkonsistensi mutu produk atau komposisi dalam produk. Tantangan terkait pelaksanaan uji klinik seperti randomisasi tidak memadai, pemilihan subjek tidak benar, kesulitan dalam pemilihan satu pembanding aktif, pembanding plasebo kurang dapat dipercaya/tidak etis untuk penyakit tertentu, plasebo sulit meniru warna, bau, dan rasa yang identik seperti obat herbal karena memiliki aroma yang kuat, rasa khusus, penggunaan dosis obat herbal yang berbeda (dosis ekstrak harus dihitung berdasarkan kadar kandungan ekstrak), jumlah subjek tidak cukup untuk mencapai signifikansi statistik, kurangnya motivasi pasien untuk mematuhi rejimen pengobatan pada uji klinik jangka panjang karena hasil pengobatan yang sangat lambat sehingga terjadi *Drop Out* (DO), pemilihan outcome untuk populasi yang beragam, bila diberikan pada populasi penelitian yang besar mungkin tidak memberikan hasil yang seragam dan keterbatasan dana. (Bigoniya, 2010; Parveen et al, 2015).

Sejalan dengan itu menurut Abdul Manan yang dimuat dalam Majalah Tempo tahun 2020 menyebutkan beberapa alasan perkembangan fitofarmaka berjalamlambat yaitu klaim fitofarmaka harus dibuktikan melalui proses Panjang (uji praklinik hingga uji klinik), biaya riset dan pengujian mahal, rekrutmen subjek uji sulit. Tidak semua rumah sakit bersedia menjadi tempat uji klinik, adanya drop out karena subjek uji klinik tidak datang pada hari pelaksanaan, adanya ketidakpastian hasil uji klinik, tidak selalu seperti yang diharapkan, perusahaan enggan berinvestasi akibat ketidakpastian hasil, kepastian hasil Fitofarmaka jauh lebih rendah dibandingkan dengan membuat obat generik, keberterimaan pasar terhadap produk yang sudah menjadi fitofarmaka masih rendah karena dokter belum tentu mau menggunakan, keenganan dokter meresepkan obat herbal karena tidak terbiasa, obat herbal tidak masuk dalam Formularium Nasional sehingga tidak dapat digunakan untuk BPJS Kesehatan dan akibatnya permintaan terhadap obat herbal menjadi sangat kecil. Obat herbal yang berhasil dalam uji klinik dan menjadi Fitofarmaka mahal dan kurang promosi sehingga kurang diminati masyarakat (Manan, 2020).

BPOM sebagai lembaga pengawas obat dan makanan harus dapat bertindak arif dan bijaksana dalam pengembangan “produk” OBA.

Menurut penulis berikut adalah kendala umum yang dihadapi oleh peneliti di Indonesia :

- Tidak semua penelitian tanaman obat dapat dilanjutkan menjadi produk sinergi *Academy, Business, Government, Community* (ABGC). Sejak awal peneliti sudah harus menetapkan, apakah akan diproduksi atau tidak. Jika akan dimanfaatkan dalam bentuk produk, sejak awal penelitian sudah harus mengikuti kaidah ilmiah, komunikasi dengan regulator dan industri.
- Sinergisme ABG untuk pengembangan produk dari Lembaga Penelitian, masih banyak terkendala. Lembaga Penelitian belum mempunyai sistem, bagaimana hasil penelitian dapat disinergikan dengan industri. Industri ingin cepat menangkap untuk produksi,

tetapi belum ada sistem yang mengatur bagaimana keuntungan kedua pihak, terutama dari lembaga penelitian pemerintah. Lembaga penelitian pemerintah perlu mendapatkan dukungan dari Kementerian Keuangan, agar secara administrasi berjalan pada jalur yang benar.

## KESIMPULAN

Dalam rangka mendorong pengembangan dan riset herbal untuk COVID-19 dan dimasa COVID 19, BPOM melakukan pendekatan regulatori dan pendampingan bagi para peneliti dan pelaku usaha sejak penyusunan protokol uji hingga pelaksanaan uji klinik sesuai CUKB. BPOM memberikan pendampingan penyusunan protokol uji praklinik dan uji klinik, coaching clinic/workshop, pelatihan CUKB, dan fleksibilitas dalam uji pra klinik maupun uji klinik. Upaya-upaya ini dilakukan agar dapat dihasilkan data klinik yang valid dan kredibel sehingga produk tersebut dapat menjadi fitofarmaka. Pembelajaran dari pendampingan ini dapat menjadi masukan baik bagi peneliti maupun pelaku usaha dalam melakukan uji klinik obat bahan alam di masa COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abida Parveen, Bushra Parveen, Rabea Parveen, and Sayeed Ahmad (2015), Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs, *J Pharm Bioallied Sci.*; 7(4): 329–333. doi: 10.4103/0975-7406.168035.
- Bigoniya, P & Bigoniya.D. (2010) : *Clinical Trials on Herbal Drugs: Opportunities Problems Associated with Clinical Trials of Ayurvedic Medicines*, : The Pharma Review.
- BPOM (2004) : *Ketentuan Pokok Penggolongan Obat Bahan Alam Indonesia*, Jakarta, Indonesia.
- BPOM (2015) : *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan No 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik*, Jakarta, Indonesia.
- BPOM (2018): *Kerangka Acuan Kerja, Rapat Pembentukan Konsorsium Nasional Percepatan Pengembangan dan Peningkatan Pemanfaatan Fitofarmaka*, Jakarta, Indonesia.
- BPOM (2019): *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019 Tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional*, Jakarta, Indonesia.
- BPOM (2020) : *Informatarium Obat Modern Asli Indonesia di Masa Pandemi COVID-19*, Jakarta, Indonesia.
- Elfahmi, N. V., Woerdenbag, H. J., & Kayser, O. (2014). Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. *Journal of Herbal Medicine*, 4(2), 51-73. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2014.01.002>.
- Kementerian Kesehatan (2022), Formularium Fitofarmaka, Jakarta, Indonesia.
- Manan, A & Hadi.M.S & Alfiyah.N. (2020) : Hambatan Pengembangan Fitofarmaka, dari Regulasi hingga Kurangnya Edukasi. *Majalah Tempo* hal 1-8.
- Sartika, D.T. (2014): *Kajian Kontestasi Metode Pengobatan Tradisional dan Modern Dalam Permenkes Sainifikasi Jamu Sebuah Pendekatan Actor-Network Theory*, Program Studi Pembangunan, Institut Teknologi Bandung.
- Sidiq, U. & Choiri, M.M. (2019). *Metode Penelitian Kualitatif di Bidang Pendidikan*. Ponorogo: Nata Karya.
- Siswanto, Y.W. (2004): *Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat, Penebar Swadaya*, Jakarta.
- Siswanto (2017): Pengembangan Kesehatan Tradisional Indonesia Konsep, Strategi dan Tantangan, *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*, Vol. 1, No. 1.
- Siyoto, S. & Sodik, M.M. (2015). *Dasar Metodologi Penelitian*. Sleman: Literasi Media Publishing.



- Sugiyono. (2006) : *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif*, Alfabeta, Bandung.
- Sulaiman, S.F et. al., (2011): Effect of Solvents in Extracting Polyphenols and Antioxidants of Selected Raw Vegetables, *J Food Compos Anal*, 24.
- WHO/EDM/TRM (2000), *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*, World Health Organization, Geneva.
- WHO (2013) : *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*, World Health Organization.