



# **BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA**

No.215, 2023

BPOM. Pedoman Penilaian Khasiat. Keamanan  
Obat Antibakteri.

**PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR 8 TAHUN 2023  
TENTANG  
PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT ANTIBAKTERI**

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran obat antibakteri yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan khasiat dan keamanan dalam pelaksanaan registrasi, diperlukan penilaian khasiat dan keamanan untuk obat antibakteri secara lebih spesifik;  
b. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;  
c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antibakteri;

Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);  
2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Laksana Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
TENTANG PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN  
OBAT ANTIBAKTERI.

## Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi, untuk manusia.
2. Obat Antibakteri adalah agens yang dapat membunuh bakteri atau menekan pertumbuhan bakteri dan/atau kemampuan bakteri dalam bereproduksi.
3. Pendaftar adalah badan usaha yang didirikan dan berkedudukan dalam wilayah hukum negara Indonesia serta memiliki kewenangan membuat Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengajukan permohonan registrasi Obat untuk mendapatkan izin edar.
4. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan dan/atau tim penilai khasiat dan keamanan Obat yang berdasarkan surat penunjukan dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh Pendaftar.

## Pasal 2

- (1) Pedoman penilaian khasiat dan keamanan Obat Antibakteri merupakan panduan bagi:
  - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian khasiat dan keamanan Obat Antibakteri; dan
  - b. Pendaftar dalam memenuhi persyaratan khasiat dan keamanan Obat Antibakteri.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dalam rangka registrasi Obat dan/atau penilaian kembali oleh Evaluator terhadap Obat Antibakteri yang telah beredar di wilayah Indonesia.
- (3) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) memuat persyaratan teknis yang meliputi:
  - a. prinsip penilaian;
  - b. penilaian data praklinik;
  - c. uji klinik;
  - d. penilaian keamanan;
  - e. pertimbangan khusus; dan
  - f. informasi produk.
- (4) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

## Pasal 3

Dalam hal standar dan/atau persyaratan penilaian khasiat dan keamanan Obat Antibakteri tidak tercantum dalam pedoman sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2, Evaluator dan Pendaftar dapat mengacu pada standar dan/atau persyaratan penilaian khasiat dan keamanan Obat Antibakteri yang berlaku secara internasional.

## Pasal 4

Pelaksanaan penilaian khasiat dan keamanan Obat Antibakteri sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. kriteria dan tata laksana registrasi Obat;
- b. tata laksana uji ekivalensi;
- c. penilaian Obat pengembangan baru;
- d. tata laksana persetujuan uji klinik;
- e. penerapan farmakovigilans; dan/atau
- f. pedoman penggunaan antibiotik.

## Pasal 5

Produk Obat Antibakteri yang sedang dan/atau telah dilakukan penilaian khasiat dan keamanan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, wajib menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lama 24 (dua puluh empat) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini diundangkan.

## Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 3 Maret 2023

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta  
pada tanggal 3 Maret 2023

MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

YASONNA H. LAOLY

LAMPIRAN  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR 8 TAHUN 2023  
TENTANG  
PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT  
ANTIBAKTERI

**PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT ANTIBAKTERI**

**BAB I  
PENDAHULUAN**

**A. LATAR BELAKANG**

Resistensi antimikroba (*Antimicrobial resistance/AMR*) terjadi ketika bakteri, virus, jamur, atau parasit mengalami perubahan biologis dan tidak lagi dapat diatasi dengan pengobatan yang diberikan. Resistensi antimikroba menyebabkan berkurangnya efektivitas terapi yang berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas serta biaya pelayanan kesehatan. Tidak hanya berdampak kepada manusia, resistensi antimikroba juga berdampak pada hewan dan lingkungan.

Kondisi resistensi antimikroba telah menjadi salah satu masalah kesehatan global yang terus menjadi perhatian dunia karena dapat mengancam tercapainya *Sustainable Development Goals* (SDG), terutama SDG3 *ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages*. *Organization of Economic Cooperation and Development* (OECD) melaporkan bahwa sekitar 35% (tiga puluh lima persen) infeksi umum pada manusia sudah resisten terhadap Obat-Obatan yang tersedia saat ini, bahkan di beberapa negara berpenghasilan rendah dan menengah, tingkat resistensi dapat mencapai 80 – 90% (delapan puluh sampai dengan sembilan puluh persen) untuk antibakteri tertentu. Resistensi terhadap antibakteri lini kedua dan ketiga, diproyeksikan akan berlipat ganda antara tahun 2005 sampai dengan tahun 2030. Secara bersamaan, jutaan manusia meninggal karena kurangnya akses terhadap Obat antimikroba. Berdasarkan laporan *Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance* (IACG) bulan April 2019, diperkirakan resistensi telah menyebabkan setidaknya 700.000 (tujuh ratus ribu) kematian dalam setahun, termasuk 230.000 (dua ratus tiga puluh ribu) kematian akibat *multiple drug resistance* tuberkulosis. Skenario terburuk yang dikembangkan oleh *World Bank* menunjukkan bahwa angka tersebut akan meningkat menjadi 10 (sepuluh) juta orang pada tahun 2050, jika kondisi tersebut tidak ditangani dengan serius. Mengingat dampak dari resistensi antimikroba, WHO menyatakan bahwa resistensi antimikroba merupakan 1 (satu) dari 10 (sepuluh) besar ancaman kesehatan masyarakat global yang dihadapi umat manusia.

Permasalahan resistensi antimikroba juga telah menjadi perhatian di Indonesia. Surveilans bakteri resisten multi Obat dan kepekaannya terhadap antibiotik di 41 (empat puluh satu) Rumah sakit (RS) di Indonesia yang dilakukan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium di Indonesia tahun 2018 menunjukkan bahwa telah terdapat mikroba multi resisten seperti Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), bakteri penghasil

*Extended Spectrum Beta Lactamases (ESBL)*, *Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE)*, dan bakteri yang resistan terhadap karbapenem. Data *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report Early Implementation 2020* juga menunjukkan bahwa telah ditemukan sejumlah patogen, yaitu *Acinetobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae* yang mengalami resistansi terhadap antibakteri tertentu pada spesimen pasien yang terinfeksi di Indonesia.

Tingkat resistansi bakteri di Indonesia pada surveilans yang dilakukan oleh Komite Pengendalian Resistansi Antimikroba (KPR) Kementerian Kesehatan tahun 2016 menunjukkan bahwa salah satu indikator AMR, yakni *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL sudah tinggi yakni rata-rata untuk Indonesia mencapai 60% (enam puluh persen). Tingkat resistansi tersebut mengalami peningkatan pada tahun 2019 menjadi 60,4% (enam puluh koma empat persen). Angka tersebut cukup tinggi dibandingkan dengan negara lain di Asia. Indonesia juga tercatat sebagai negara dengan tingkat resistansi tertinggi terhadap imipenem, yaitu sebanyak 6% (enam persen) di antara negara-negara Asia lainnya. Hasil studi di tiga kota (Surabaya, Malang dan Semarang) terhadap pilihan terapi bakteri penghasil ESBL, menunjukkan bahwa pada tahun 2010 hanya ada sekitar 4 (empat) pilihan antibakteri yang bisa dipergunakan sebagai pilihan terapi di rumah sakit.

Penyebab utama resistansi antimikroba adalah penyalahgunaan dan penggunaan yang berlebihan dari antimikroba, termasuk antibakteri. Berdasarkan hasil pemetaan pengawasan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disebut Badan POM tahun 2018, diketahui bahwa sekitar 83,52% (delapan puluh tiga koma lima puluh dua persen) antibakteri diberikan kepada pasien atau masyarakat tanpa resep dokter. Studi yang dilakukan Hamers, dkk tahun 2019 terhadap Rumah Sakit di Jakarta menunjukkan bahwa angka penggunaan antibakteri empiris dan spektrum luas di Indonesia tinggi. Hanya 13,8% (tiga belas koma delapan persen) antibakteri diberikan berdasarkan hasil tes kultur dan hanya 37,5% (tiga puluh tujuh koma lima persen) resep antibakteri sesuai dengan pedoman antibakteri rumah sakit. Sekitar 76,4% (tujuh puluh enam koma empat persen) dari total peresepan antimikroba adalah berupa antibakteri sistemik dengan 65,2% (enam puluh lima koma dua persen) di antaranya adalah antibakteri spektrum luas. Dari peresepan tersebut, diketahui bahwa 67,4% (enam puluh tujuh koma empat persen) merupakan antibakteri dalam kategori *watch* sehingga potensi resistansinya lebih tinggi. Resistansi tidak dapat dihilangkan, namun dapat diperlambat melalui pengendalian yang intensif terhadap penggunaan antibakteri.

Peningkatan resistansi antibakteri menyebabkan terbatasnya pilihan terapi yang efektif, sehingga diperlukan pengembangan jenis antibakteri baru yang ditujukan untuk mengatasi resistansi antibakteri tersebut. Belakangan ini juga terdapat inisiatif untuk mengevaluasi kembali regimen dosis beberapa Obat yang telah disetujui untuk memaksimalkan efikasi dan meminimalkan risiko dalam pemilihan antibakteri akibat terjadinya resistansi bakteri. Untuk memfasilitasi pengembangan antibakteri baru dan mendukung modifikasi penggunaan dan/atau regimen Obat yang telah disetujui, diperlukan pedoman khusus yang dapat dijadikan acuan bagi evaluator dan pendaftar untuk menjamin bahwa setiap proses pengembangan

antibakteri telah memenuhi persyaratan regulatori, serta memberikan jaminan khasiat dan keamanan, maupun bioekivalensi.

Pada prinsipnya pedoman ini mengacu pada EMA *Draft Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*, EMA *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products*, PMDA *Guideline for Clinical Evaluation of Antibacterial Drugs*, dan TGA *Antibiotic resistance guidance*. Sedangkan regulasi terkait yang menjadi dasar pedoman ini antara lain Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.02.02.1.2.03.20.98 tahun 2020 tentang Peta Jalan Rencana Aksi Pengendalian *Anti-Microbial Resistance* (AMR) di Lingkungan Badan POM Tahun 2020-2024, Keputusan Menteri Kesehatan yang menetapkan mengenai komite pengendalian resistansi antimikroba dan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat.

Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antibakteri ini disusun untuk memberikan panduan bagi industri farmasi dalam memenuhi persyaratan izin edar dan bagi evaluator Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disebut Badan POM dalam proses penilaian antibakteri, serta sejalan dengan implementasi Peraturan Kepala Badan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat.

Pedoman ini diharapkan dapat mendukung tercapainya optimalisasi penggunaan antimikroba sebagaimana tercantum dalam *roadmap* Rencana Aksi Nasional Pengendalian Antimikroba di Lingkungan Badan POM tahun 2020-2024 yang ditetapkan oleh Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan. Pedoman ini akan terus dikembangkan untuk mengakomodasi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

## **B. TUJUAN**

1. Memberikan panduan bagi evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian antibakteri dalam rangka pemberian izin edar di Indonesia dan evaluasi dan/atau penilaian kembali antibakteri yang beredar di Indonesia; dan
2. Memberikan panduan bagi pendaftar dalam pengembangan dan memenuhi persyaratan registrasi antibakteri.

## **C. RUANG LINGKUP**

Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antibakteri mencakup panduan mulai dari pengembangan praklinik dan klinik antibakteri untuk memperoleh izin edar di Indonesia, hingga pemantauan keamanan dan efikasi setelah Obat beredar. Selain itu, pedoman ini juga mencakup pertimbangan khusus, meliputi infeksi oleh organisme resistan, infeksi oleh patogen yang jarang dan sulit diobati, serta infeksi yang kejadiannya jarang, studi pada populasi khusus, studi profilaksis, dan pelabelan serta informasi produk. Selain itu, di dalam pedoman ini dijelaskan tantangan dalam pengendalian resistansi antibakteri di Indonesia yang tercantum pada BAB VIII.

Pedoman ini relevan untuk antibakteri yang bekerja langsung terhadap bakteri sehingga menyebabkan penghambatan proses replikasi dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel, sebagai berikut:

- Antibakteri yang dikembangkan sebagai Obat tunggal;
- Antibakteri yang dikembangkan untuk digunakan dalam kombinasi dengan satu atau lebih antibakteri spesifik lain, baik berupa ko-formulasi atau ko-administrasi;
- Obat beta laktam yang dikembangkan untuk digunakan dengan kombinasi bahan penghambat beta laktamase, baik berupa ko-formulasi atau ko-administrasi.

Pedoman ini juga diperuntukkan bagi antibakteri yang diberikan secara sistemik, maupun secara oral atau diformulasikan untuk pemberian topikal pada kulit. Persyaratan data klinik untuk mendukung penggunaan yang tidak dijelaskan pada pedoman ini harus dipertimbangkan kasus per kasus.

## BAB II PRINSIP PENILAIAN

### A. ANTIBAKTERI BARU

Aspek penilaian berikut ini digunakan pada proses registrasi antibakteri baru, meliputi zat aktif baru, bentuk sediaan baru, kekuatan baru atau kombinasi baru yang belum pernah disetujui di Indonesia. Hal-hal yang perlu diperhatikan antara lain:

- 1) Ketentuan umum mengenai registrasi Obat Antibakteri baru mengacu pada ketentuan registrasi Obat baru sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat.
- 2) Data dukung registrasi antibakteri baru:
  - a) Zat aktif baru: perlu dilakukan evaluasi khasiat dan keamanan melalui data uji non klinik dan uji klinik
  - b) Sediaan baru: evaluasi dapat dilakukan melalui *bridging* sesuai dengan kaidah yang berlaku pada uji bioekivalensi.
  - c) Kombinasi baru: evaluasi kasus per kasus berdasarkan hasil pengkajian Badan POM dan Tim Ahli. Untuk indikasi kombinasi berbeda dengan zat aktif tunggalnya, maka diperlukan uji klinik baru, namun jika indikasi sama, maka dapat dilakukan uji yang menunjukkan bahwa secara farmakokinetik tidak terdapat interaksi antar Obat atau melalui uji Bioekivalensi dibandingkan terhadap zat aktif tunggal.
  - d) Produksi lokal antibakteri yang sudah habis masa patennya: jika inovator produk tersebut tidak terdapat di Indonesia maka dikategorikan sebagai antibakteri baru. Evaluasi dapat didasarkan pada hasil praklinik dan uji klinik dan yang telah terpublikasi serta data *bridging study*. Namun, jika inovator produk tersebut tersedia di Indonesia, maka dapat didaftarkan sebagai Obat generik dan kriteria pengujian ekivalensinya mengikuti peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai uji bioekivalensi.

#### 1. Evaluasi Klinis

Dalam melakukan evaluasi klinis, direkomendasikan untuk melakukan studi dengan desain randomisasi tersamar ganda. Evaluasi klinis direkomendasikan untuk dilakukan terhadap beberapa hal, termasuk efikasi klinis setelah pemberian Obat, efikasi klinis berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium dalam jangka waktu tertentu (*Test of Cure/TOC*), serta efikasi mikrobiologis pada akhir pemberian atau pada saat TOC. Jika data tersebut digunakan untuk mengevaluasi efikasi Obat uji, maka idealnya data tersebut harus ditetapkan sebagai aspek yang dievaluasi dalam protokol penelitian.

Untuk kebanyakan indikasi, penilaian respons terhadap terapi didasarkan pada luaran klinis. Namun, luaran mikrobiologis bersifat objektif dan menjadi variabel efikasi primer yang dipilih jika luaran tersebut sesuai dengan indikasinya, misalnya pada infeksi saluran kemih. Pada beberapa indikasi, luaran klinis dan mikrobiologis dapat dianggap sama penting untuk penilaian efikasi secara keseluruhan (misalnya pada osteomyelitis dan endokarditis bakterialis) sehingga luaran klinis (tingkat kesembuhan) dan mikrobiologis (tingkat eradikasi) menjadi variabel efikasi utama. Selain itu, studi yang dilakukan harus memiliki *power* statistik yang kuat sehingga dapat

menghasilkan kesimpulan yang jelas untuk kedua luaran tersebut. Pada semua kasus, kesesuaian antara luaran klinis dan mikrobiologis harus dievaluasi untuk mengetahui korelasi yang dapat dibuktikan dengan kepekaan *in vitro* terhadap patogen pada kondisi *baseline* dan *post baseline*.

Pada keadaan tertentu, variabel efikasi klinis dan/atau mikrobiologis alternatif (misal *time to event*) memberikan informasi yang bermakna terkait respons terapi keseluruhan. Penetapan satu (atau mungkin lebih) pengukuran luaran alternatif sebagai luaran primer bersamaan dengan atau menggantikan parameter yang lebih umum (misal tingkat kesembuhan atau eradikasi) dimungkinkan. Variabel efikasi klinis dan mikrobiologis sekunder dapat ditentukan sesuai dengan indikasi yang diteliti. Indikasi dan posologi yang diusulkan harus berdasarkan hasil uji klinik dengan *endpoint* primer.

## 2. Pembandingan

Pemilihan pembandingan sangat penting untuk menjamin validitas suatu pengujian, termasuk pemilihan pembandingan antibakteri, dosis, interval dosis, dan durasi penggunaan. Obat uji sebaiknya dibandingkan dengan Obat yang mempunyai efikasi yang sudah mapan untuk indikasi yang diajukan dan merupakan pengobatan terbaik yang ada, dan jika mungkin merupakan Obat tunggal. Penggunaan regimen komparatif berupa antibakteri dan/atau dosis regimen yang tidak terdaftar di Indonesia dapat diterima jika antibakteri pembandingan tersebut sudah beredar di salah satu negara referensi sesuai dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat dan disertai data hasil studi minimum non-inferioritas antibakteri pembandingan dengan antibakteri yang menjadi standar di Indonesia.

Pada umumnya, direkomendasikan untuk penggunaan regimen tunggal yang bisa terdiri dari lebih dari satu antibakteri. Substitusi antibakteri pada regimen pembandingan dapat diperbolehkan jika dilakukan kultur dan uji kepekaan sesuai kriteria yang tercantum pada protokol. Obat pembandingan alternatif yang digunakan juga harus tercantum dalam protokol. Jika ada perubahan pemberian dari parenteral ke oral, kriteria perubahan harus sama, baik untuk regimen uji dan pembandingan.

Pembandingan plasebo diterima jika belum tersedia antibakteri yang mapan untuk penyakit tersebut atau peran antibakteri dalam manajemen infeksi masih diragukan. Studi harus menunjukkan bahwa antibakteri uji minimal non-inferior terhadap pembandingan aktif, kecuali jika pembandingan aktif tidak optimal maka antibakteri uji harus superior terhadap pembandingan aktif tersebut. Antibakteri uji harus superior terhadap plasebo.

### B. ANTIBAKTERI BARU UNTUK INFEKSI TERTENTU

Antibakteri baru mungkin dapat diterima walaupun hanya didukung oleh data khasiat dan keamanan yang terbatas untuk memenuhi *unmet clinical need*, seperti:

- infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang *multiple-drug resistance* (MDR);
- infeksi serius yang pilihan obatnya terbatas;

- infeksi yang disebabkan patogen/bakteri yang jarang dan sulit diobati, dan/atau infeksi yang jarang ditemukan.

Jumlah pasien yang mengalami infeksi dengan patogen MDR mungkin hanya sedikit sehingga subjek untuk studi efikasi terbatas. Oleh karena itu, pendekatan alternatif diperlukan untuk mengumpulkan bukti ilmiah dari studi dengan rancangan penelitian yang baik untuk mendukung terapi patogen MDR yang sensitif terhadap sejumlah kecil antibakteri yang telah disetujui.

Pada kasus MDR yang sangat sulit, seperti *pan-resistance*, yang mana sudah tidak ada lagi bakteri yang sensitif terhadap antibakteri yang terdaftar di Indonesia, maka jika ada usulan antibakteri baru yang diprediksi untuk dapat mengatasi infeksi akibat patogen *pan-resistance* di Indonesia, dapat dilakukan uji klinik dengan pembandingan antibakteri kombinasi dari 2 (dua) atau lebih antibakteri. Obat baru tersebut disyaratkan memiliki data sensitivitas terhadap bakteri *pan-resistance* yang menjadi target terapi.

Jika antibakteri baru termasuk ke dalam golongan baru yang memiliki mekanisme kerja unik maka dapat dianggap sebagai kandidat untuk memenuhi *unmet clinical needs*. Namun demikian, perlu dilakukan evaluasi untuk mengetahui apakah penggunaannya dapat menimbulkan resistansi terhadap beberapa golongan antibakteri.

Antibakteri baru yang termasuk dalam golongan antibakteri yang sudah ada dan mampu melawan organisme yang resistan terhadap antibakteri lain di golongan yang sama berpotensi menjadi kandidat antibakteri yang disetujui berdasarkan data pengembangan awal yang terbatas. Obat tersebut dapat berupa antibakteri tunggal atau kombinasi dengan suatu molekul (misalnya beta laktam dengan penghambat beta laktam) yang melindungi antibakteri tersebut dari satu atau lebih mekanisme resistansi antibakteri.

Jika spektrum aktivitas antibakteri baru sangat terbatas (misalnya untuk genus atau spesies tertentu), maka harus terdapat justifikasi yang memadai bahwa organisme tersebut mengakibatkan masalah klinis dan uji sensitivitas dilakukan terhadap patogen target tersebut, misalnya jika antibakteri baru memiliki target bakteri MRSA, maka uji sensitivitas dilakukan terhadap bakteri MRSA tersebut. Jika suatu antibakteri baru telah disetujui untuk *unmet need* berdasarkan data klinik yang terbatas, maka pendaftar perlu melakukan kajian efektivitas dan keamanan pasca pemasaran. Antibakteri selanjutnya yang akan didaftarkan untuk mengatasi tipe patogen yang sama juga dapat dipertimbangkan untuk persetujuan awal berdasarkan data yang terbatas dengan mempertimbangkan tersedianya pilihan Obat dengan berbagai keuntungan yang jelas.

### C. ANTIBAKTERI GENERIK

Antibakteri generik harus memiliki data uji ekivalensi terhadap pembandingan, baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, untuk menjamin kesetaraan khasiat, keamanan, dan mutu terhadap Obat pembandingan yang telah memiliki data yang mapan. Pengukuran ekivalensi secara *in vitro* terhadap antibakteri generik dapat dilakukan secara kimiawi dan dapat dilengkapi dengan kesetaraan mutu melalui pengujian secara mikrobiologis sesuai dengan ketentuan yang berlaku, misal farmakope. Hal ini untuk menghindari perbedaan potensi bahan baku pada satu

jenis antibakteri. Kriteria dan tata laksana uji ekivalensi antibakteri generik mengacu pada peraturan terkait uji bioekivalensi yang berlaku.

**D. PRINSIP PENGAMBILAN KEPUTUSAN DALAM PENGAJUAN PENDAFTARAN ANTIBAKTERI**

Dalam pengambilan keputusan untuk menerima atau menolak suatu pengajuan pendaftaran antibakteri, harus mempertimbangkan kesesuaian klaim dengan data pengembangan praklinik dan klinik yang diberikan, pola resistansi dari organisme patogen yang menjadi sasaran/target terapi, serta antibakteri lain dari golongan atau dengan mekanisme yang sama, prevalensi penyakit, serta klasifikasi *Access Watch Reserve* (AWaRe) antibakteri menurut WHO atau Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pemberian persetujuan izin edar untuk antibakteri golongan *reserve* harus mempertimbangkan ketersediaan terapi jika antibakteri yang diajukan tersebut mengalami resistansi.

### BAB III PENILAIAN DATA PRAKLINIK

#### A. MIKROBIOLOGI

##### 1. Kebermaknaan Studi Bakteriologi

Tujuan studi bakteriologi adalah untuk meneliti sifat dari Obat uji serta mengeksplorasi karakteristik pada aktivitas antibakteri melalui studi *in vitro* dan *in vivo* menggunakan model hewan infeksi, sebelum digunakan ke manusia. Studi ini merupakan studi praklinik yang penting untuk mengetahui dan mendapatkan informasi yang diperlukan dalam mengevaluasi efikasi klinis.

Metode studi bakteriologi bervariasi bergantung pada sifat antibakteri uji. Secara umum, berikut adalah aspek pengujian yang direkomendasikan:

- Pengukuran kepekaan Obat terhadap berbagai bakteri patogen khususnya bakteri patogen target.
- Investigasi mekanisme kerja dan mekanisme resistansi Obat.
- Investigasi pengaruh terapi dan profilaksis terhadap penyakit infeksi menggunakan model hewan infeksi. Protokol harus disertai dengan definisi kasus (kasus=subjek) infeksi yang akan dicegah, termasuk kriteria klinis dan kriteria mikrobiologis. Jika memungkinkan, pemilihan kasus uji bisa dilakukan, dengan atau tanpa modifikasi. Jika mungkin diberikan waktu jeda antara saat inklusi kasus, tergantung apakah ada pemeriksaan sekitar pelaksanaan prosedur profilaksis atau profilaksis jangka panjang dengan faktor risiko kronis.
- Lainnya (analisis efek paska pemberian antibiotik, kemampuan transfer intraseluler, interaksi farmakodinamik sesuai sifat Obat uji).

Identifikasi sifat Obat uji berdasarkan hasil studi bakteriologi menyediakan informasi penting untuk mempertimbangkan indikasi target dan mikroorganisme terkait, serta untuk menyiapkan protokol uji klinik. Terkait studi *in vivo* menggunakan model hewan infeksi, studi tersebut ditujukan untuk mengestimasi efikasi klinis, dan menyediakan informasi yang berguna dalam mengestimasi dosis klinis dan jadwal pemberian dosis. Selain itu, evaluasi efikasi mikrobiologis antibakteri uji berdasarkan kombinasi studi bakteriologis dan penilaian farmakokinetik bermanfaat dalam mengetahui efikasi untuk penyakit infeksi yang jarang dan penyakit yang sulit dievaluasi secara klinis

##### 2. Spektrum Aktivitas Antibakteri

Sponsor harus mengevaluasi aktivitas antibakteri, termasuk senyawa induk dan metabolit aktifnya, terhadap beberapa bakteri yang relevan pada awal pengembangan klinik. Untuk aktivitas antibakteri *in vitro* dari metabolit aktif yang terbentuk pada manusia, harus diuji secara terpisah. Jika suatu metabolit menunjukkan aktivitas antibakteri yang dapat memberikan kontribusi terhadap efikasi, maka harus dilakukan studi *in vitro* seperti studi pada senyawa induk (*parent*) antibakteri.

Sponsor harus menyediakan data yang memadai dari sejumlah bakteri yang relevan untuk dapat mengevaluasi efikasi klinis antibakteri sesuai indikasi yang diharapkan. Ketika melakukan studi spektrum aktivitas, sponsor harus menguji antibakteri yang

telah disetujui secara paralel, terutama untuk antibakteri yang memiliki mekanisme serupa dengan antibakteri uji. Jika suatu antibakteri bekerja dengan mekanisme baru, maka sponsor direkomendasikan untuk menguji juga antibakteri yang memiliki spektrum aktivitas serupa dengan antibakteri uji yang telah disetujui oleh regulator setempat.

Aktivitas *in vitro* antibakteri yang sebelumnya telah memperoleh persetujuan dan kombinasi beta laktam-penghambat beta laktamase harus ditentukan terhadap isolat klinis yang diperoleh dalam waktu 5 tahun sebelum penyerahan *dossier*. Isolat ini harus termasuk spesies patogen yang banyak di Indonesia. Untuk patogen yang umum ditemukan, pengujian dilakukan setidaknya terhadap 100 (seratus) isolat dari setiap spesies target, termasuk sejumlah patogen yang menunjukkan resistansi terhadap suatu dan beberapa golongan antibakteri. Untuk patogen dan *strain* langka dengan mekanisme resistansi yang jarang ditemukan atau pola resistansi *multi-drugs*, direkomendasikan untuk dilakukan pengujian pada setidaknya 30 (tiga puluh) isolat dari setiap spesies atau dengan setiap mekanisme/pola resistansi bila memungkinkan.

Sponsor harus mengevaluasi Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) bakteri target yang relevan dalam rangka mengidentifikasi pola resistansi dan kepekaan antibakteri. Metode yang digunakan untuk penentuan KHM harus dijelaskan secara rinci dan dijustifikasi, serta direkomendasikan mengacu pada standar yang berlaku internasional seperti yang dipublikasikan oleh *The Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Kontrol aktif yang sesuai harus diikutsertakan. Parameter KHM50, KHM90 dan rentang KHM harus diberikan berdasarkan spesies, dan jika memungkinkan, berdasarkan sub-grup (misalnya dengan dan tanpa mekanisme resistansi spesifik) dalam bentuk tabel. Distribusi KHM harus disediakan dalam bentuk histogram.

Total *database* kepekaan *in vitro* yang berasal dari studi dengan koleksi isolat klinis dan patogen terbaru yang diisolasi dari pasien yang terdaftar dalam uji klinis kepada sponsor harus cukup untuk memperkirakan tingkat resistansi yang kemungkinan besar ditemukan selama penggunaan klinis rutin pada saat persetujuan.

### 3. Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja antibakteri harus dapat dijelaskan, salah satunya menghambat sintesis dinding sel, mengganggu fungsi membran sel, atau menghambat sintesis protein. Untuk antibakteri dengan struktur kimia baru, penjelasan mekanisme kerja sangatlah penting karena dapat memberikan informasi terkait karakter antibakteri tersebut dalam pengembangan klinis.

Sponsor harus menyediakan informasi tentang struktur kimia antibakteri uji dan deskripsi kemiripan struktur terhadap antibakteri yang sudah ada. Data yang menunjukkan efek fisiologi dan morfologi sel bakteri juga dapat menjadi dasar pemahaman dalam perkembangan resistansi melalui perubahan pada target site Obat. Selain itu, sponsor juga harus melakukan studi untuk mengevaluasi efek bakterisidal, misalnya dengan *microbial killing curves*.

### 4. Penilaian Konsentrasi Intraseluler Antibakteri

Konsentrasi intraseluler antibakteri penting untuk target bakteri yang berada di dalam sel (seperti *Listeria*, *Chlamydochila*, *Legionella*),

sehingga sponsor harus menyediakan data mengenai kemampuan antibakteri masuk ke dalam sel inang.

5. Resistansi

Karakterisasi mekanisme resistansi bakteri target dapat menggambarkan manfaat klinis potensial Obat tersebut. Mekanisme resistansi dapat berupa hilangnya efek (inaktivasi) antibakteri karena adanya produksi enzim dari bakteri patogen, ketidakmampuan untuk mencapai target akibat penurunan permeabilitas membran bakteri patogen, adanya pompa *efflux* atau mutasi DNA pengkode enzim target, dan perubahan afinitas antibakteri terhadap *target site*, dll. Untuk menentukan apakah terdapat proporsi bakteri resistan yang bermakna dalam populasi keseluruhan (misalnya hetero-resistansi), sponsor harus melakukan pengujian untuk mengevaluasi keberadaan bakteri tersebut. Jika memungkinkan, sponsor direkomendasikan untuk memberikan informasi karakteristik genotip dari mekanisme resistansi. Informasi yang dibutuhkan untuk mencegah berkembangnya resistansi bakteri terhadap antibakteri uji juga harus dilaporkan.

Bila terdapat bakteri dengan nilai KHM yang sangat tinggi, maka mekanisme resistansinya juga harus diteliti. Sponsor harus membandingkan aktivitas antibakteri uji terhadap profil aktivitas antibakteri yang telah disetujui dengan mekanisme kerja yang sama untuk menilai kemungkinan resistansi silang. Studi ini harus mencakup *strain* (salah satu isolat klinis, *strain* laboratorium atau organisme hasil rekayasa genetika yang mengekspresikan mekanisme resistansi tertentu) yang menunjukkan resistansi *multi-drug* dan/atau multi-golongan, termasuk resistansi yang dimediasi melalui impermeabilitas membran atau pompa *efflux* untuk antibakteri uji dan spesies target. Untuk menguji antibakteri dari golongan yang ada, studi kepekaan *in vitro* harus mendokumentasikan sejauh mana adanya resistansi silang dalam kelas tersebut.

Informasi rinci terkait mekanisme kerja, resistansi, atau resistansi silang suatu antibakteri dengan mekanisme kerja baru mungkin tidak tersedia pada awal pengajuan aplikasi Obat baru. Informasi ini harus disediakan pada awal pengembangan Obat dan idealnya sebelum dimulainya pengembangan klinik fase 2.

Sebelum atau setelah persetujuan, semua informasi terkait resistansi yang muncul, perubahan pola resistansi atau mekanisme resistansi baru antibakteri tersebut harus segera disampaikan kepada Badan POM karena kemungkinan perlu dimasukkan dalam Ringkasan Karakteristik Produk.

6. Kombinasi Antibakteri

Studi antibakteri uji kombinasi (atau antibakteri lain) yang dapat memengaruhi antibakteri lainnya (atau antibakteri uji) berdasarkan cara kerja, analisis interaksi farmakodinamik (efek sinergistik, aditif, dan inhibisi) bermanfaat mengingat antibakteri uji dapat diberikan dalam bentuk kombinasi dengan antibakteri lain dalam penggunaan klinis.

Data kepekaan *in vitro* harus memberikan gambaran yang baik terkait penggunaan kombinasi dibandingkan dengan penggunaan tunggal masing-masing antibakteri terhadap patogen tertentu dan/atau terhadap organisme yang mengekspresikan mekanisme resistansi tertentu. Sebagai alternatif, atau tambahan, data harus mendukung kesimpulan bahwa risiko resistansi terhadap

antibakteri dalam kombinasi berkurang ketika digunakan bersamaan dibandingkan dengan penggunaan tunggal masing-masing antibakteri. Studi *in vitro* harus mendukung rasio zat aktif yang akan diteliti dalam studi praklinik dan klinik.

7. Penghambat Beta-Laktamase

Mekanisme penghambat beta laktamase (*beta-lactamase inhibitor*) harus diteliti. Kinetik enzim harus diteliti menggunakan berbagai beta laktamase untuk menentukan spektrum penghambatan. Kombinasi beta laktam/penghambat beta laktamase harus diuji terhadap *strain* yang resistan terhadap betalaktam tunggal yang mekanisme resistansinya telah diketahui. Penelitian harus mendukung rekomendasi pengujian *in vitro* terhadap kombinasi tersebut menggunakan konsentrasi tetap penghambat beta laktamase atau menggunakan rasio tetap beta laktam/penghambat beta laktamase untuk menyediakan hasil uji kepekaan yang reproduksibel. Pemilihan metode pengujian harus didiskusikan dengan mempertimbangkan indeks farmakokinetik-farmakodinamik (*pharmacokinetic-pharmacodynamic*/PK-PD) untuk penghambat beta laktamase. Justifikasi metodologi pengujian kepekaan *in vitro* final yang diajukan harus dipertimbangkan dalam memilih regimen dosis untuk model efikasi praklinik dan relevansi metode terhadap posologi penggunaan klinis harus dijustifikasi.

8. Metode Uji Kepekaan Antibakteri Secara *In Vitro* Selama Pengembangan Obat

a. Awal Pengembangan Klinik

Sebelum melakukan uji klinik, sponsor harus menjelaskan metode yang digunakan untuk memperoleh data kepekaan. Sponsor dapat merujuk metode standar atau evaluasi kepekaan dengan metode lain, termasuk modifikasi metode. Sponsor harus menyediakan deskripsi rinci metode termasuk justifikasi jika terdapat modifikasi metode, pengaruhnya terhadap hasil kepekaan, dan karakteristik kinerja metode (misal sensitivitas, spesifisitas, presisi, linearitas).

Modifikasi dapat berupa penambahan zat tertentu (misal darah, cairan tubuh, polisorbate). Dalam beberapa kasus, isolat yang diperoleh selama uji klinik mungkin perlu diuji kepekaannya dengan ada dan tidak adanya zat dan hasil kedua metode tersebut berkorelasi dengan hasil klinis dan mikrobiologis. Sponsor juga harus melakukan studi untuk membahas pengaruh media pertumbuhan (misal, pH, kation divalen), kepadatan inokulum, kondisi inkubasi (misal, konsentrasi karbon dioksida), dan aditif (misal, polisorbate), baik pada media kaldu maupun agar pada hasil uji kepekaan *in vitro*.

Jika bakteri kontrol *freeze-dried* digunakan untuk menilai KHM suatu isolat klinis, studi komparatif harus dilakukan untuk menggambarkan komparabilitas hasil KHM untuk bakteri kontrol *freeze-dried*.

b. Kriteria Interpretasi Uji Kepekaan Antibakteri Sementara

Kriteria interpretasi uji kepekaan antibakteri sementara biasanya didasarkan pada informasi terbatas yang tersedia sebelum dimulainya uji klinik fase III. Data mikrobiologi *in vitro* meliputi distribusi KHM atau diameter zona yang diperoleh melalui pengujian antibakteri terhadap populasi isolat klinik terbaru yang merepresentasikan bakteri target untuk indikasi yang diuji. Sponsor harus menyediakan data pengujian pada

rentang yang memadai untuk bakteri yang relevan secara klinis untuk indikasi yang dituju. Sponsor harus mengidentifikasi genotip, serotipe, biotipe dan isolat yang menonjol dengan mekanisme resistansi yang diketahui serta mengikutsertakan hal tersebut pada panel uji. Selain itu, mekanisme kerja Obat uji antibakteri dan Obat lainnya dengan mekanisme kerja serupa harus dipertimbangkan dalam menentukan metode pengujian kepekaan dan kriteria interpretasi uji kepekaan sementara.

Ketika antibakteri uji memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan Obat yang disetujui, data yang menjustifikasi kriteria interpretasi sementara uji kepekaan antibakteri uji harus digambarkan sebagai regresi KHM terhadap KHM dan diameter zona terhadap diameter zona. Sponsor harus menguji data ini untuk kelompok isolat yang secara bermakna dekat dengan garis regresi KHM vs KHM atau plot zona vs zona yang diperkirakan. Sebagai contoh, kelompok yang posisinya jauh dari perkiraan garis regresi menunjukkan bahwa salah satu Obat dipengaruhi oleh mekanisme resistansi yang tidak memengaruhi Obat lain. Oleh karena itu, kedua antibakteri tersebut tidak dapat saling menggantikan dan kriteria interpretasi sementara dari Obat uji dapat tidak serupa dengan Obat yang telah disetujui dengan mekanisme kerja yang serupa. Ketika mengembangkan antibakteri dengan mekanisme kerja spesifik untuk pengobatan infeksi bakteri yang resistan terhadap antibakteri lainnya dengan mekanisme kerja yang sama, analisis tipe ini sangat berguna dalam menggambarkan aktivitas antibakteri uji.

Sponsor harus menganalisis data terkait distribusi frekuensi (misal. histogram) dari hasil uji kepekaan antibakteri. Analisis distribusi frekuensi dapat membantu menentukan populasi isolat mana yang memiliki mekanisme resistansi khusus yang harus diidentifikasi oleh sponsor. Distribusi frekuensi dapat dianalisis baik untuk metode pengujian kepekaan secara dilusi maupun difusi. Distribusi frekuensi memerlukan evaluasi untuk setiap bakteri target, terutama jika tidak terdapat batasan yang jelas antara populasi yang resistan dan sensitif.

Ketentuan tambahan terhadap standar mutu untuk interpretasi kriteria uji kepekaan, meliputi aspek variasi metode antara uji kepekaan cara difusi dan cara dilusi. Sponsor bisa menganjurkan penyesuaian dengan membuat diagram *Scatter*, antara hasil uji kepekaan cara dilusi terhadap cara difusi pada setiap isolate menggunakan dua metode tersebut. Evaluasi bisa dilakukan dengan menggunakan batas kesalahan (*error rate*) yang membandingkan cara dilusi dan cara difusi. Algoritma komputasi yang dihasilkan, menghasilkan kriteria interpretasi, untuk meminimalkan jumlah isolat yang berada di luar kriteria.

Jika dilengkapi dengan analisis sifat PK/PD Obat Antibakteri yang diteliti, dapat menghaluskan kriteria interpretasi uji kepekaan.

c. Penetapan Kriteria Interpretasi Uji Kepekaan Antibakteri *In vitro*

Sponsor harus menganalisis korelasi antara kesembuhan klinis dan tingkat eradikasi mikrobiologis dalam uji klinik dengan hasil kriteria interpretasi sementara untuk menentukan relevansi klinis. Jika memungkinkan, sponsor harus menilai respons klinis dan tingkat eradikasi mikrobiologis sebagai nilai keseluruhan dan individual terhadap bakteri dengan resistansi

terhadap antibakteri lainnya serta faktor virulensi spesifik. Informasi PK/PD pada manusia yang tersedia, termasuk analisis pencapaian target, dapat membantu dalam pemilihan kriteria interpretasi. Analisis ini menjadi dasar dalam pemilihan akhir tingkat interpretasi uji kepekaan antibakteri.

Tujuan penetapan kriteria interpretasi adalah sebagai panduan dalam pemilihan terapi antibakteri yang sesuai. Akurasi dan relevansi klinis dari suatu pengujian berdasarkan pada kesesuaian dengan metode yang terstandarisasi dan pertimbangan yang tepat terhadap hasil uji.

Sponsor juga harus mempertimbangkan waktu yang diperlukan untuk mengembangkan uji kepekaan. Koordinasi dalam pengembangan uji kepekaan dengan pengembangan Obat sebaiknya dilakukan sehingga uji kepekaan telah tersedia pada saat Obat dipasarkan.

d. Parameter Pengawasan Mutu

Sponsor harus menetapkan parameter pengawasan mutu untuk uji kepekaan bakteri sebelum menentukan aktivitas antibakteri untuk memastikan hasil pengujian yang tervalidasi. Prosedur pengawasan mutu rutin meliputi uji kinerja *strain* pengawasan mutu yang ditunjukkan secara genetik stabil dan memiliki karakteristik kepekaan yang terkarakterisasi dengan baik. Pengawasan mutu perlu melibatkan 3 *batch* media yang berbeda; Bakteri *freeze dried* untuk uji KHM; dua *batch* cakram antibiotika jika menggunakan cara uji kepekaan difusi cakram; dan pengulangan sebanyak 10 kali untuk setiap *strain* (galur) bakteri, dalam 3 hari; dan dilakukan pada sedikitnya 7 Laboratorium yang berbeda.

Sponsor harus memperoleh bakteri referensi yang diakui dari sumber yang terpercaya seperti *American Type Culture Collection* (ATCC). Jika sponsor tidak menggunakan bakteri yang direkomendasi, harus membuat justifikasi penggunaan bakteri lain yang dikarakterisasi dengan baik. Jika bakteri yang dipilih berbeda dari bakteri pengawasan mutu, bakteri tersebut harus disimpan dalam koleksi kultur yang diakui (misal, ATCC).

Penggunaan metode yang mapan dan penggunaan metode bersamaan dari *strain* pengawasan mutu memberikan kepercayaan terhadap data kepekaan *in vitro* yang dihasilkan dari pengujian bakteri.

9. Studi *In Vivo*

Model hewan yang terinfeksi digunakan untuk meneliti aktivitas antibakteri uji dalam efikasi, keamanan, dan profil PK/PD. Studi pada hewan dengan menggunakan model hewan terinfeksi dan bakteri yang sedapat mungkin serupa dengan yang menginfeksi manusia, dalam hal karakternya (misal resistansi antibakteri, faktor virulensi) penting untuk mendukung efikasi antibakteri termasuk patogen yang sangat langka.

Selain melakukan uji survival, perlu dilakukan juga pengujian pada darah dan organ terkait yang dipengaruhi. Misalnya evaluasi aktivitas antibakteri pada jaringan tertentu (misalnya limpa, ginjal, paru-paru, paha) dapat menjadi penting untuk mengkarakterisasi potensi antibakteri pada pengobatan infeksi bagian tubuh tertentu pada manusia. Model hewan dapat menyediakan informasi awal terkait parameter PK/PD karena berkaitan dengan data mikrobiologi

(misal, area di bawah kurva konsentrasi plasma di atas KHM, konsentrasi maksimal di atas KHM, dan waktu di atas KHM).

Sponsor dapat melakukan studi perbandingan antara antibakteri uji dengan antibakteri lainnya yang memiliki mekanisme kerja atau spektrum aktivitas yang sama. Hasil dapat dilaporkan sebagai 50% (lima puluh persen) dosis efektif (ED50), 50% (lima puluh persen) dosis perlindungan (PD50), atau 50% (lima puluh persen) dosis kuratif (CD50). Sponsor juga harus menyediakan data kadar bakteri (*bacterial burden*) pada *baseline* dan berbagai titik waktu.

#### 10. Studi Praklinik Tambahan untuk Antibakteri

Antibakteri dapat memiliki efek beragam terhadap bakteri target dan/atau berinteraksi dengan inang. Fenomena ini meliputi, namun tidak terbatas pada, efek pasca pemberian antibakteri, efek leukosit pasca pemberian antibakteri, efek sub-KHM, efek terhadap endotoksin, efek terhadap faktor virulensi, dan interaksi dengan sistem imun inang. Sponsor harus menyediakan data dari studi yang didisain untuk mengetahui berbagai efek antibakteri uji tersebut.

Beberapa antibakteri dapat menjadi inaktif ketika berikatan dengan protein, atau mungkin Obat aktif yang bebas tidak memadai pada konsentrasi yang rendah. Oleh karena itu, sponsor direkomendasikan untuk melakukan karakterisasi efek protein serum manusia dan cairan tubuh manusia lainnya (misalnya surfaktan paru), jika memungkinkan, terhadap aktivitas *in vitro* dan *in vivo* Obat. Efek pada protein serum dan cairan tubuh manusia terhadap aktivitas Obat harus dievaluasi dalam rentang konsentrasi klinis antibakteri yang relevan.

### B. DATA FARMAKOKINETIK/FARMAKODINAMIK

Indeks PK-PD paling dekat hubungannya dengan efikasi antibakteri sehingga harus diidentifikasi dari model infeksi PK-PD praklinik, yang dapat dilakukan baik secara *in vitro* dan/atau pada model hewan yang sesuai. Model *in-vitro* dan *in-vivo* memiliki kelebihan dan kelemahan masing-masing serta dapat dianggap saling melengkapi. Sponsor harus dapat menyediakan justifikasi terkait penggunaan satu atau lebih model *in-vitro* dan/atau *in-vivo* serta harus mendiskusikan kemungkinan keuntungan dan kekurangan dari jenis model tertentu yang digunakan.

Penggunaan sekumpulan organisme inti pada seluruh model praklinik yang dipilih sebaiknya dilakukan, yang lain dapat ditambahkan untuk model tertentu. Pada umumnya, pengujian dapat menggunakan sekitar 4-5 (empat sampai dengan lima) spesies atau kelompok organisme target utama. Organisme yang digunakan dalam suatu model harus mewakili yang paling relevan dengan tujuan penggunaan klinis dan harus menunjukkan nilai KHM zat yang diuji yang meliputi nilai batas atas dari distribusi *wild type*. Sponsor juga didorong untuk memilih organisme yang digunakan pada model yang memiliki dan tidak memiliki mekanisme resistansi spesifik yang berpotensi relevan dengan antibakteri uji (misal, organisme yang resistan terhadap antibakteri lain di kelas yang sama dengan Obat uji). Jika Obat uji berasal dari golongan yang diketahui, maka hal tersebut mungkin bermanfaat untuk menyertakan pembanding aktif dari kelas yang sama sebagai kontrol internal.

#### 1. Model *In-vitro*

Model *in-vitro* dapat digunakan untuk:

- Menjelaskan hubungan PK-PD organisme representatif dan berbagai inokulum.
- Mengevaluasi efek dari berbagai profil PK yang berbeda. Studi awal dapat dilakukan sebelum data klinik PK tersedia. Setelah data PK klinik telah diperoleh, model dapat digunakan untuk mensimulasi profil plasma/serum khas yang diharapkan pada pasien yang terinfeksi (yang mungkin didasarkan pada prediksi model PK dari profil PK yang khas) serta menilai efek pada jumlah organisme untuk menyediakan data lebih lanjut bagi target farmakodinamik (PDT).
- Mempelajari hubungan antara tingkat resistansi yang muncul, paparan Obat dan durasi terapi. Hal tersebut mungkin dapat berguna untuk mengevaluasi hubungan ini pada berbagai model infeksi untuk membantu dalam pemilihan dosis untuk menekan atau membatasi potensi terjadinya resistansi.

## 2. Model Hewan

Kebanyakan model hewan menggunakan mencit. Mencit dibuat neutropenik dan kemudian diinfeksi pada paha dan paru menggunakan inokulum dengan nilai *Colony Forming Unit* (CFU) yang telah dikonfirmasi secara retrospektif. Pengobatan dimulai dan pengambilan sampel darah untuk menentukan kadar antibakteri uji pada interval yang sesuai berdasarkan studi PK sebelumnya. Kemudian seluruh jaringan/organ diambil untuk menghitung jumlah total bakteri pada titik-titik waktu yang telah ditentukan sebelumnya. Paparan plasma/serum menggunakan dosis dan/atau interval dosis yang berbeda dibuat grafik terhadap CFU.

Model praklinik lainnya (misalnya mencit non-neutropenik) dapat digunakan jika didukung dengan data yang memadai dan mempertimbangkan faktor seperti apakah antibakteri uji terakumulasi dalam jumlah yang cukup besar dalam neutrofil. Model khusus tambahan mungkin dapat digunakan jika antibakteri uji diusulkan untuk mengobati infeksi pada lokasi yang mana kadar antibakteri dalam plasma/serum tidak dapat memprediksi kadar dalam kompartemen, misalnya pada meningitis dan infeksi yang melibatkan organisme intraseluler (seperti *M. tuberculosis* dan *L. monocytogenes*).

## C. TOKSISITAS PRAKLINIK

Uji toksisitas praklinik ditujukan untuk mendeteksi efek toksik suatu antibakteri uji serta memperoleh data dosis-respons yang khas dari sediaan uji. Uji toksisitas dapat dilakukan secara *in vitro* maupun *in vivo*. Ketentuan lebih lanjut tentang uji toksisitas praklinik secara *in vivo* dapat mengacu pada pedoman uji toksisitas yang berlaku internasional, misal yang diterbitkan oleh *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* atau *World Health Organization (WHO)*.

## BAB IV UJI KLINIK

### A. PENGANTAR

Untuk melakukan penilaian efikasi klinik, diperlukan uji klinik yang memiliki protokol dan dokumen esensial yang mengacu pada Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) serta kaidah ilmiah, yaitu diperlukan latar belakang yang kuat, pertanyaan penelitian, hipotesis, tujuan dan manfaat penelitian. Protokol harus dapat menjelaskan apakah studi yang dilakukan ditujukan untuk melihat efikasi dengan disain non-inferioritas atau superioritas.

### B. STUDI FASE I

Studi fase I adalah uji klinik yang bertujuan untuk mengetahui keamanan klinis dan farmakokinetik. Studi dilakukan pada sukarelawan dewasa sehat. Pada studi dosis tunggal, perlu dilakukan evaluasi kadar Obat uji dalam darah, pengamatan terjadinya efek samping, kelainan pemeriksaan laboratorium, serta hubungan antara efek samping dan dosis antibakteri uji. Penentuan dosis dilakukan berdasarkan hasil penilaian nonklinik studi PK pada hewan dan sensitivitas spesies bakteri target terhadap antibakteri uji dengan memperhatikan PK/PD pada manusia. Selain itu, tolerabilitas terhadap antibakteri harus dikonfirmasi menggunakan dosis di atas perkiraan dosis klinis maksimum.

Studi dosis berulang dilakukan untuk memeriksa kadar dalam darah dari Obat uji yang diberikan dalam dosis klinis yang dianjurkan dan dosis klinis maksimum. Studi ini juga ditujukan untuk mengamati terjadinya efek samping dan kelainan pada hasil laboratorium. Selain itu, perlu dilakukan studi lebih lanjut jika Obat uji diketahui dapat memengaruhi flora usus secara ekstensif. Idealnya, durasi pengobatan dari studi dosis berulang harus ditentukan berdasarkan durasi yang diperlukan untuk memperkirakan kadar *steady state* Obat uji dalam darah. Selain itu, karakteristik Obat uji, sifat penyakit, dan penggunaan Obat dalam praktek klinis juga harus dipertimbangkan dalam menentukan durasi pengobatan.

#### 1. Studi Farmakokinetik/Farmakodinamik

Data farmakokinetik pada manusia sangat penting untuk penentuan regimen dosis efektif. Model *population pharmacokinetic* (POP-PK) harus dikembangkan sesuai dengan pedoman terkait agar dapat memprediksi paparan antibakteri uji dan untuk menganalisis hubungan paparan-respons pada populasi pasien target.

*Time kill studies* dapat memberikan gambaran awal indeks PK-PD atau indeks lain yang berhubungan dengan efikasi, seperti:

- Ketika pola *concentration-dependent* dari aktivitas bakterisidal terobservasi, rasio area di bawah kurva konsentrasi plasma-waktu mulai jam ke-0 (nol) hingga 24 (dua puluh empat) ( $AUC_{0-24}$ ):KHM dan/atau rasio konsentrasi plasma puncak ( $C_{max}$ ):KHM biasanya dapat memprediksi efikasi pada sistem model PK-PD.
- Ketika pola *time-dependent* dari aktivitas bakterisidal terobservasi, persentase interval dosis dimana konsentrasi plasma melebihi KHM ( $\%waktu > KHM$ ), *trough*/KHM dan/atau rasio  $AUC_{0-24}$ :KHM biasanya dapat memprediksikan efikasi pada sistem model PK-PD.

Data awal PK diperoleh dari subjek sehat yang memungkinkan untuk dilakukan sampling PK intensif setelah pemberian dosis

tunggal atau berulang. Data tersebut harus memadai untuk menggambarkan profil PK antibakteri uji, termasuk profil plasma/serum serta rute metabolisme dan eliminasi. Jika dibutuhkan, dapat dilakukan pengujian terhadap efek gangguan ginjal dan/atau hati. Model POP-PK awal dapat dikembangkan hanya berdasarkan data subjek sehat dan dapat digunakan untuk evaluasi awal dosis yang memberikan efek pada pasien.

### C. STUDI FASE II

Studi fase II bertujuan untuk memperkirakan dosis Obat uji untuk pasien yang terinfeksi bakteri. Dosis dan cara pemberiannya ditentukan dengan mempertimbangkan hasil analisis PK/PD dari studi nonklinik, data PK, dan kejadian efek samping pada studi fase I. Jika sudah terdapat data hasil uji klinik yang dilakukan di luar Indonesia, uji klinik untuk menentukan dosis dan pemberian untuk pasien orang Indonesia tidak perlu dilakukan bila farmakologi klinik (studi fase I) dan kepekaan spesies bakteri target terhadap Obat antara orang Indonesia dan bukan orang Indonesia dianggap sama, kecuali jika terdapat justifikasi khusus.

#### Data PK Pasien yang Terinfeksi

Profil PK suatu antibakteri pada populasi target pasien yang terinfeksi dapat menggambarkan beberapa informasi penting yang berbeda dari data subjek sehat. Misalnya, beberapa pasien onkologi dan pasien ICU, dengan atau tanpa infeksi, dapat mengalami kondisi hiperfiltrasi ginjal, sehingga menyebabkan dosis atau frekuensi dosis Obat yang diekskresikan melalui ginjal perlu disesuaikan untuk mencapai *Probability of Target Attainment (PTA)* yang diinginkan. Contoh lain kemungkinan peningkatan volume distribusi ( $V_d$ ) antibakteri uji selama infeksi aktif yang diikuti dengan penurunan  $V_d$  secara cepat ketika pasien sembuh. Hal tersebut menyebabkan perubahan pada level plasma selama periode terapi. Pada beberapa kondisi, nilai rerata/median parameter PK pada subjek sehat mirip dengan pasien, namun variabilitas antar-individu kemungkinan lebih besar pada pasien bahkan tanpa adanya disfungsi organ yang bermakna dan/atau perubahan protein plasma. Selain itu, kovariat yang memiliki pengaruh bermakna terhadap PK pasien yang terinfeksi mungkin tidak memiliki dampak pada PK subjek sehat.

Data PK harus diperoleh dari pasien spesifik dari populasi target yang diharapkan, dalam hal organ yang terinfeksi dan tingkat keparahan infeksi (tanpa memperhatikan kepekaan patogen) sedini mungkin dalam pengembangan Obat dan harus digunakan untuk memperbarui model POP-PK berdasarkan data subjek sehat. Model yang terkini dapat mendukung analisis dan simulasi PK-PD berulang untuk mengkonfirmasi atau menolak regimen dosis yang diajukan sebelum melanjutkan ke penelitian lebih lanjut pada pasien.

Agar dapat mendukung analisis hubungan antara paparan-respons klinis, skema sampling PK yang digunakan dalam uji klinik (sampling yang jarang dan/atau intensif) harus ditentukan agar dapat melakukan estimasi parameter PK yang akurat dan tepat. Misalnya, skema untuk sampling yang jarang harus disertai dengan beberapa versi sampling yang optimal (misalnya pendekatan *Fisher Information*).

### D. STUDI FASE III

Studi fase III bertujuan untuk meneliti efikasi dan keamanan antibakteri uji pada pasien yang terinfeksi bakteri.

1. Rencana Pengembangan Klinik Ditujukan untuk Satu Jenis Indikasi Tertentu

Pada prinsipnya, suatu studi komparatif paralel, tersamar ganda, dan acak harus dilakukan untuk menunjukkan non-inferioritas atau superioritas terhadap pembanding yang sesuai untuk suatu penyakit pada populasi pasien terbesar, kecuali untuk infeksi tertentu yang populasi pasiennya sangat terbatas. Dalam hal ini studi terbuka dan tanpa pembanding mungkin sudah memadai jika ada data substansial yang dapat diterapkan untuk penyakit terkait sesuai dengan bukti ilmiah. Dalam hal ini, protokol studi harus dirancang untuk meminimalkan bias dalam evaluasi efikasi dan keamanan. Selain itu, besar sampel harus memadai untuk menunjukkan non-inferioritas atau superioritas terhadap pembanding yang sesuai, serta memadai untuk mengevaluasi keamanan Obat uji.

2. Rencana Pengembangan Klinik untuk Persetujuan Lebih Dari Satu Jenis Indikasi Infeksi Bakteri Tertentu Atau Berbagai Bakteri Penyebab Infeksi

Jika pengembangan Obat direncanakan untuk mendapatkan persetujuan pemasaran untuk dua atau lebih indikasi (misalnya infeksi saluran napas dan infeksi saluran kemih) atau berbagai bakteri penyebab infeksi, aspek-aspek yang perlu diperhatikan sama dengan rencana pengembangan klinik untuk satu jenis indikasi infeksi bakteri (butir D.1).

3. Metodologi Penelitian

a. Desain Penelitian

Desain penelitian harus berupa *randomized controlled trial* (RCT) *single/double blind* atau *open label*.

i. Uji Non-Inferioritas

Disain uji non-inferioritas dapat diterima jika sudah ada antibakteri terdaftar untuk penyakit infeksi yang diuji. Selain itu, data efikasi antibakteri terdaftar tersebut dibandingkan terhadap plasebo sudah diketahui atau diestimasi berdasarkan data yang ada.

Pemilihan batas non-inferioritas harus menggambarkan keunggulan antibakteri uji dibandingkan tanpa terapi antibakteri (efek tanpa pengobatan) untuk infeksi yang diuji dan seberapa besar perbedaan antara antibakteri uji dengan Obat standar yang dianggap penting secara klinis.

Uji klinik non-inferioritas dengan desain acak berpembandingan untuk kondisi dibawah ini tetap direkomendasikan, meskipun besar sampel yang diperlukan sulit dipenuhi:

- a) pengobatan infeksi yang disebabkan oleh patogen spesifik pada pasien dengan pilihan terapi yang terbatas; dan
- b) pengobatan infeksi dan/atau patogen yang langka, termasuk jika antibakteri uji memiliki spektrum aktivitas yang sangat terbatas terhadap spesies atau genus yang tidak biasa atau langka.

Besar sampel minimal dapat ditentukan terutama berdasarkan kelayakan dan estimasi besarnya proporsi keberhasilan dari terapi selama jangka waktu tertentu. Justifikasi untuk mengubah kekuatan statistik, tingkat kebermaknaan statistik, dan batas non-inferioritas harus

ada. Batas non-inferioritas, atau presisi dari estimasi efek Obat, dengan tingkat kebermaknaan 2 (dua) arah sebesar 5% (lima persen) (*error tipe 1*), *power* statistik ( $\beta$ ) sebesar 80% (delapan puluh persen) dan batas non-inferioritas yang dapat dijustifikasi sepenuhnya harus dicantumkan pada protokol studi atau rencana analisis sehingga dapat menggambarkan karakteristik operasional uji yang diajukan.

ii. Uji Superioritas

Secara umum, uji superioritas diperlukan jika:

- a) tidak ada antibakteri yang terdaftar atau standar terapi untuk penyakit infeksi bakteri yang diteliti; atau
- b) efek terapi Obat yang terdaftar atau standar terapi tidak diketahui atau dipertanyakan, misalnya jika efikasi Obat belum dievaluasi menggunakan uji klinik dengan disain berpembandingan plasebo yang memenuhi standar terkini.

Superioritas antibakteri uji dibandingkan plasebo harus menunjukkan efek terapi yang lebih baik secara bermakna terutama jika infeksi yang diteliti dapat sembuh dengan sendirinya, durasinya pendek, dan risiko gejala sisa (*sequelae*) rendah.

Pasien yang mendapatkan plasebo dapat dinyatakan gagal dan dapat diberikan antibakteri. Salah satu alternatif untuk kelompok plasebo adalah dengan mengacak pasien ke dalam berbagai dosis antibakteri uji.

Berdasarkan jenis infeksi yang akan diobati, superioritas antibakteri uji mungkin tidak dapat ditunjukkan berdasarkan luaran klinis dan mikrobiologis pada kunjungan TOC pasca terapi. Superioritas mungkin dapat ditunjukkan berdasarkan *endpoints* lainnya, misalnya waktu untuk mencapai respons klinis tertentu atau perbaikan dalam parameter klinis. Jika salah satu dari *endpoint* alternatif ini dirancang sebagai yang utama, pasien masih harus di *follow up* sampai kunjungan TOC.

TOC adalah pemeriksaan pada waktu kadar Obat aktif di tempat infeksi atau dalam cairan tubuh yang terkait dengan indikasi telah habis atau minimal (4-5 (empat sampai dengan lima) kali waktu paruh Obat aktif) setelah pengobatan dihentikan.

iii. *Blinding*

Studi efikasi pada umumnya menggunakan metode tersamar ganda. Jika disain tersebut tidak memungkinkan, harus ada upaya untuk menjamin dokter yang menilai luaran klinis dan melaporkan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) tidak mengetahui pemberian terapi untuk setiap pasien. Pada keadaan tersebut, harus ada tim independen yang tidak mengetahui alokasi pengobatan untuk menilai luaran klinis dan melaporkan KTD

iv. Desain Studi Alternatif

Jika studi tanpa pembandingan tidak dapat dihindari, berbagai upaya harus dilakukan untuk menghasilkan data efikasi yang tepat dan tidak bias pada populasi pasien yang telah ditentukan. Jumlah pasien yang direkrut harus cukup untuk mengeluarkan/mengeksklusi angka kesembuhan

yang rendah, yang tidak dapat diterima, dengan menggunakan rentang kepercayaan 2 (dua) arah 95% (sembilan puluh lima) dalam memperkirakan tingkat respon. Angka kesembuhan minimum yang dapat diterima harus ditentukan secara prospektif berdasarkan pengobatan yang tersedia saat ini.

Pada kondisi tertentu, desain studi yang fleksibel (misalnya adaptif) dapat digunakan. Pada kondisi tersebut, desain penelitian harus dikembangkan bersama regulator dan terdapat persetujuan untuk analisis luaran primer, termasuk populasi pasien primer.

- v. **Pengeluaran Pasien dari Studi**  
Secara umum, pengeluaran pasien dari terapi berdasarkan hasil uji kultur dan kepekaan tidak dianjurkan untuk dicantumkan pada protokol, kecuali terdapat bukti kurangnya perbaikan atau alasan bahwa pasien mengalami risiko jika terapi tidak diubah. Jika pasien dikeluarkan dari terapi baik karena kurangnya perbaikan atau munculnya perburukan kondisi, informasi klinis dan temuan mikrobiologis pada hari pengeluaran pasien tersebut harus terdokumentasi.
- b. **Waktu dan Tempat Penelitian**
  - i. **Populasi Target**  
Populasi target adalah seluruh pasien yang didiagnosis penyakit infeksi bakteri yang akan diteliti sesuai dengan indikasi produk yang akan diajukan
  - ii. **Populasi Terjangkau**  
Populasi terjangkau adalah seluruh pasien yang didiagnosis penyakit infeksi bakteri yang akan diteliti sesuai dengan indikasi produk yang akan diajukan di fasilitas pelayanan kesehatan tertentu.
  - iii. **Waktu dan Durasi Penelitian**  
Periode penelitian harus dicantumkan secara jelas pada laporan.
  - iv. **Tempat Penelitian**  
Tempat penelitian harus dicantumkan secara jelas pada protokol, termasuk jika dilakukan secara *multi center*.
- c. **Subjek Penelitian**  
Subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis dengan penyakit infeksi bakteri tertentu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
  - i. **Kriteria Inklusi**  
Pada kriteria pemilihan pasien harus memasukkan pasien yang memenuhi kriteria diagnostik infeksi bakteri spesifik (sesuai dengan kode diagnostik terkini). Pasien dapat diikutsertakan ke dalam studi efikasi berdasarkan tanda dan gejala klinis dengan hasil pencitraan (*imaging*), pemeriksaan laboratorium seperti pewarnaan Gram, uji mikrobiologi, yang meliputi uji diagnostik cepat (*Rapid Diagnostic Test/RDT*) dan uji kepekaan cepat (*Rapid Susceptibility Testing*). Kriteria inklusi, seperti umur, jenis kelamin, status kehamilan, status pasien (rawat inap/rawat jalan), serta periode dan lokasi penelitian harus secara jelas dicantumkan pada protokol studi.
    1. Bukti klinis infeksi saat pendaftaran

Stratifikasi dilakukan berdasarkan keparahan penyakit, lalu randomisasi dilakukan dalam setiap strata.

Pasien harus menunjukkan sejumlah tanda dan gejala minimal yang disebutkan dalam protokol yang berhubungan dengan infeksi yang dialami. Dalam kriteria pemilihan pasien, perlu diperhatikan bahwa demam dan/atau peningkatan hitung leukosit kemungkinan tidak terjadi pada lansia, kelompok pasien lainnya (misal diabetes) atau alasan lainnya (misal penggunaan Obat antipiretik) meskipun terdapat bukti bahwa pasien tersebut sedang mengalami infeksi bakteri, serta bahwa hipotermia dan/atau rendahnya jumlah sel darah putih dapat terjadi pada infeksi yang sangat parah.

Jika pada pemilihan pasien menggunakan hasil pencitraan spesifik atau eksperimental yang dilakukan oleh staf uji klinik, sebaiknya dilakukan pengkajian retrospektif oleh panel ahli yang independen yang tidak mengetahui tentang pemberian terapi dan pembacaannya digunakan untuk menentukan kelayakan pasien sebagai subjek uji klinik sesuai dengan analisis populasi yang telah ditentukan sebelumnya.

2. Bukti mikrobiologis infeksi saat pendaftaran subjek

Pemeriksaan mikroskopis dan pewarnaan spesimen yang berasal dari tempat yang tidak steril dapat menunjukkan keberadaan organisme tertentu yang memiliki karakteristik morfologi unik (misalnya *Neisseria gonorrhoeae*). Pemeriksaan mikroskopik dengan spesimen yang sesuai yang diperoleh dari tempat yang steril dapat digunakan untuk memilih pasien yang memenuhi syarat (misalnya untuk uji coba pada artritis septik dan osteomyelitis).

RDT dapat digunakan untuk memaksimalkan proporsi pasien yang terinfeksi patogen yang terkonfirmasi berdasarkan kultur. Pada protokol harus dijelaskan RDT yang dapat digunakan untuk pemilihan pasien (misal, antigen, toksin, atau uji deteksi asam nukleat). Mengingat adanya variasi sensitivitas dan/atau spesifisitas pengujian, RDT yang sama direkomendasikan untuk digunakan di seluruh lokasi uji klinik.

3. Terapi antibakteri sebelumnya

Dalam kriteria pemilihan subjek, batas durasi dan/atau jumlah dosis terapi antibakteri sebelumnya terhadap infeksi yang akan diobati dalam penelitian harus ditetapkan. Pada umumnya, regimen antibakteri yang digunakan tidak lebih dari 24 (dua puluh empat) jam sebelum *enrolment*, termasuk profilaksis sebelum dan sesudah bedah (*peri-operative*) atau prosedural, kecuali untuk pasien yang dengan jelas gagal merespon terhadap pengobatan sebelumnya. Terapi sebelumnya harus dibatasi untuk satu dosis Obat dengan waktu paruh eliminasi yang panjang. Penggunaan terapi

antibakteri lain sebelum uji klinik tidak direkomendasikan dalam pengobatan infeksi yang cenderung memiliki respons klinis dalam beberapa hari.

- ii. **Kriteria Eksklusi**

Kriteria dan prosedur eksklusi yang sesuai harus secara jelas dicantumkan pada protokol studi. Kriteria eksklusi harus ditetapkan berdasarkan karakteristik antibakteri uji yang dikembangkan. Selain itu, berikut adalah beberapa aspek yang dapat dijadikan referensi dalam menetapkan kriteria eksklusi:

  - a. Pasien dengan riwayat efek samping serius yang kemungkinan berhubungan dengan antibakteri yang berasal dari golongan yang sama dengan antibakteri uji (termasuk Obat pembanding dalam studi komparatif).
  - b. Pasien yang menerima Obat yang diketahui memiliki pengaruh negatif terhadap profil efikasi dan keamanan antibakteri uji, misal Obat yang memiliki pengaruh berlebihan terhadap farmakokinetik Obat uji (termasuk Obat pembanding dalam studi komparatif), atau Obat yang diberikan bersamaan dengan antibakteri uji yang diketahui dapat meningkatkan toksisitas Obat.
  - c. Pasien dengan penyakit infeksi yang disebabkan oleh spesies bakteri yang tidak peka terhadap antibakteri uji (termasuk Obat pembanding dalam studi komparatif) dan efikasi Obat tersebut sulit diperkirakan.
  - d. Pasien yang sulit menyelesaikan uji klinik dengan aman atau efikasi klinisnya sulit dievaluasi dengan baik, termasuk pasien yang diperkirakan memiliki prognosis buruk, pasien dengan penyakit serius atau progresif, dan pasien dengan penyakit komplikasi, kecuali kondisi tersebut yang menjadi target indikasi produk.
  - e. Pasien yang gejalanya sudah dapat diatasi oleh pemberian antibakteri lain sebelumnya atau pasien yang luarannya tidak dapat dinilai (tidak termasuk protokol studi untuk penggantian terapi, penggantian ke pemberian oral setelah terapi intravena Obat uji).
- d. **Produk Penelitian**
  - i. **Pembanding**

Pemilihan pembanding sangat penting untuk menjamin validitas suatu pengujian. Ketentuan terkait pembanding mengacu pada pembahasan Bab II Sub bab Pembanding.
  - ii. **Produk yang diteliti**

Pemilihan regimen dosis antibakteri uji  
Uji untuk penentuan dosis tidak diperlukan jika hasil analisis PK-PD dapat menunjukkan bahwa regimen dosis yang dipilih sesuai untuk uji efikasi pivotal. Penentuan durasi terapi yang diperbolehkan dalam uji efikasi dapat mengacu pada pedoman terapi dan farmakokinetik antibakteri uji, misalnya pertimbangan khusus untuk Obat dengan waktu paruh eliminasi yang sangat lama. Risiko pemilihan resistansi pada organisme residual harus dipertimbangkan saat memilih regimen dosis. Jika memungkinkan, model farmakodinamik *in vitro* yang menyerupai paparan plasma pada manusia selama

pengobatan dosis ganda harus digunakan untuk menilai risiko pemilihan resistansi ketika memilih regimen dosis.

Jika formulasi antibakteri dimaksudkan untuk memberikan efek lokal, seperti sediaan topikal, inhalasi, atau Obat yang bekerja di usus), hasil analisis PK-PD tidak dapat digunakan untuk pemilihan regimen dosis yang sesuai. Oleh karena itu, uji klinik untuk penentuan dosis harus dilakukan.

Jika uji klinik untuk penentuan dosis dianggap perlu, disarankan agar panduan spesifik infeksi pada organ/jaringan tubuh tertentu yang sesuai sebagaimana tercantum dalam BAB IV huruf E Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Antibakteri Pada Infeksi Organ/Jaringan Tertentu harus diikuti dalam hal kriteria pemilihan pasien dan *endpoint* primer.

e. Validasi Diagnosis Mikrobiologik

Sponsor dianjurkan untuk menggunakan laboratorium pusat dalam melaksanakan uji mikrobiologi (termasuk konfirmasi identifikasi bakteri dan tes kepekaan antibakteri) selama uji klinik. Sponsor harus menyampaikan protokol uji klinik untuk dilakukan pengkajian sebelum studi dilakukan. Dalam protokol uji klinik Obat Antibakteri harus mencakup informasi tentang pengelolaan spesimen (termasuk pengumpulan spesimen, transportasi isolat/ spesimen, karakterisasi dan identifikasi isolat, pengawetan isolate) dan metode uji kepekaan yang digunakan.

Dalam rangka mengkonfirmasi diagnosis mikrobiologik, berikut adalah beberapa aspek yang perlu diperhatikan:

i. Pengumpulan spesimen

Spesimen yang sesuai untuk RDT, kultur atau serologi harus diperoleh pada saat awal dari semua pasien, bahkan jika hasil kultur tersedia dari sampel sebelumnya. Jika sampel yang paling sesuai diperoleh selama intervensi (misalnya selama operasi atau selama prosedur diagnostik invasif), sampel harus dikumpulkan dalam rentang waktu yang telah ditentukan sebelumnya sekitar waktu randomisasi, dan biasanya tidak boleh melebihi 24 (dua puluh empat) jam sebelum atau 12 (dua belas) jam setelah dosis pertama dari pengobatan diberikan.

ii. Konfirmasi patogen penyebab melalui kultur

Konfirmasi patogen penyebab dengan kultur perlu dilakukan untuk menguji jenis dan kepekaan patogen. Metode yang digunakan untuk isolasi primer dan uji kepekaan rutin di laboratorium lokal harus distandarisasi. Isolat harus dikirim ke laboratorium pusat yang ditunjuk untuk konfirmasi identitas isolat dan pengujian kepekaan, termasuk penentuan KHM Obat uji dan untuk mengetahui kemungkinan mekanisme resistansi. Laboratorium pusat dengan keahlian yang tepat harus melakukan identifikasi isolat *baseline* dan *post-baseline* yang diperlukan untuk membedakan infeksi persisten dan infeksi ulang (kambuh) yang disebabkan oleh spesies yang sama.

Data laboratorium pusat harus digunakan untuk analisis hasil berdasarkan patogen dasar dan kepekaan *in vitro* (KHM Obat uji dan pembandingan). Jika hasil

- laboratorium pusat tidak tersedia untuk setiap pasien karena organisme tidak bertahan hidup selama pengiriman atau kultur terkontaminasi, hasil laboratorium lokal yang tersedia dapat digunakan sebagai penggantinya.
- iii. Konfirmasi patogen penyebab dengan metode lain
 

Penggunaan metode alternatif untuk kultur dalam rangka konfirmasi keberadaan patogen atau toksin yang memediasi penyakit dapat diterima jika dilengkapi dengan justifikasi bahwa metode uji yang diusulkan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dan bahwa ketergantungan pada kultur saja dapat mengakibatkan *under-diagnosis* (misalnya pada organisme yang sulit untuk dikultur) atau *over-diagnosis* (misalnya karena penyakit disebabkan oleh toksin, dan adanya organisme toksigenik dan non-toksigenik). Berikut adalah beberapa contoh metode yang dapat diterima:

    - a. Konfirmasi infeksi pneumokokus invasif dapat didasarkan pada hasil uji deteksi antigen urin yang positif.
    - b. Konfirmasi spesies penyebab pneumonia atipikal (yaitu *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* atau *Chlamydia spp.*) dapat didasarkan pada uji serologis, yang harus dilakukan di laboratorium pusat yang sesuai.
    - c. Konfirmasi *Legionellosis* juga dapat didasarkan pada hasil uji deteksi antigen urin yang positif.
    - d. Konfirmasi keberadaan *Clostridium difficile* dalam tinja dapat didasarkan pada deteksi toksin.
  - iv. Patogen penyebab yang dapat diterima
 

Protokol harus mencantumkan daftar patogen yang dapat menyebabkan jenis infeksi yang akan diteliti. Hanya pasien dengan setidaknya satu patogen dasar dalam daftar tersebut yang akan diikutsertakan dalam pengujian.
  - f. Penilaian Luaran
    - i. Luaran Klinis
 

Pada kunjungan TOC, luaran klinis dibagi menjadi kelompok pasien yang sudah sembuh, mengalami kegagalan terapi, atau tidak dapat ditentukan (*indeterminate*). Kelompok sembuh ditetapkan berdasarkan tanda dan gejala klinis. Definisi alternatif untuk sembuh dapat dipertimbangkan pada beberapa tipe infeksi. Sebagai contoh, kembali ke status *baseline* dan tidak memerlukan terapi antibakteri lebih lanjut (misalnya dalam mengobati infeksi akut ulkus kaki kronis). Pada protokol harus dijelaskan tentang kriteria yang harus dipenuhi untuk pengelompokan luaran tersebut.
    - ii. Luaran mikrobiologis
      - a) Pengaruh Mikrobiologis pada Setiap Bakteri Penyebab
 

Untuk efek mikrobiologi, *endpoint* yang akan dicantumkan dalam kriteria harus ditentukan untuk setiap penyakit yang diuji. Penilaian harus dilakukan pada setiap kali evaluasi untuk setiap bakteri penyebab yang diperkirakan. Berikut adalah pengelompokan penilaian:

Tabel 1. Pengelompokan penilaian untuk setiap bakteri

Penilaian	Definisi	Penanganan untuk analisis
<i>Eradicated</i>	Bakteri penyebab tidak terdeteksi pada spesimen yang dikumpulkan setelah terapi dengan antibakteri.	<i>Eradicated</i>
<i>Presumably eradicated</i>	Ketika gejala klinis membaik atau telah teratasi sebagai respons terhadap pengobatan, dan fokus infeksi awal tidak lagi menyediakan spesimen yang sesuai untuk pemeriksaan, bakteri penyebab diperkirakan telah terbasmi.	
Kolonisasi*	Gejala dan tanda infeksi yang jelas telah teratasi sebagai respons dari pengobatan, namun bakteri penyebab awal terdeteksi pada lokasi yang sama.	
<i>Persist</i>	Gejala klinis tidak membaik dan bakteri penyebab awal terdeteksi pada lokasi infeksi	<i>Persist</i>
<i>Presumably Persist</i>	Ketika gejala klinis tidak membaik dan pengumpulan spesimen tidak mungkin atau tidak dilakukan, bakteri penyebab diperkirakan bertahan.	
<i>Relapse*</i>	Bakteri penyebab menghilang, namun bakteri patogen yang sama terdeteksi kembali pada spesimen pada lokasi infeksi yang sama. Hasil ini dapat diterapkan untuk mengevaluasi <i>relapse</i> saat TOC.	
<i>Indeterminate</i>	Uji mikrobiologi yang dilakukan gagal mengisolasi atau mengestimasi bakteri penyebab, atau uji mikrobiologi tidak dilakukan karena alasan lain.	<i>Excluded</i>

\*dapat diadopsi jika diperlukan

b) Pengaruh mikrobiologis pada setiap subjek

Efek mikrobiologi dievaluasi untuk setiap subjek. Pada analisis laju eradikasi mikroba, hasil penilaian dapat dinyatakan "*Eradicated*" untuk efek mikrobiologi "*Eradicated*" dan "*Presumably eradicated*" serta "Kolonisasi" yang dianggap efektif secara klinis, dan "*Microbial substitution*" jika patogen yang peka terhadap antibakteri telah tereradikasi namun patogen lain yang tidak tercantum sebagai mikroorganisme yang dianggap relevan termanifestasi. Pasien dengan status "*Indeterminate*" tidak diikutsertakan sebagai denominator. Untuk menangani respons terhadap

infeksi polimikroba sebagai “*Eradicated*” pada analisis efek mikrobiologi, seluruh bakteri penyebab harus di eradikasi.

Tabel 2. Pengelompokkan penilaian terhadap pengaruh mikrobiologis pada setiap subjek

<b>Penilaian</b>	<b>Definisi</b>	<b>Penanganan untuk analisis</b>
<i>Eradicated</i>	Bakteri penyebab tidak terdeteksi pada spesimen yang dikumpulkan setelah terapi dengan antibakteri	<i>Eradicated</i>
<i>Presumably eradicated</i>	Ketika gejala klinis membaik atau telah teratasi sebagai respons terhadap pengobatan, dan fokus infeksi awal tidak lagi menyediakan spesimen yang sesuai untuk pemeriksaan, bakteri penyebab diperkirakan telah terbasmi.	
Kolonisasi*	Gejala dan tanda infeksi yang jelas telah teratasi sebagai respons dari pengobatan, namun bakteri penyebab awal terdeteksi pada lokasi yang sama.	
<i>Persist</i>	Gejala klinis tidak membaik dan bakteri penyebab awal terdeteksi pada lokasi infeksi	<i>Persist</i>
<i>Presumably Persist</i>	Ketika gejala klinis tidak membaik dan isolasi dari spesimen yang dikumpulkan tidak mungkin atau tidak dilakukan, bakteri penyebab diestimasikan bertahan.	
<i>Microbial substitution*</i>	Bakteri penyebab awal telah tereradikasi sebagai respons terapi, dan mikroorganisme patogen baru lainnya terdeteksi pada lokasi yang sama yang berasosiasi dengan tanda dan gejala infeksi yang jelas	
<i>Concomitant infection*</i>	Saat bakteri penyebab awal masih ada, bakteri baru yang berbeda dapat bermanifestasi; dan kemudian berhubungan dengan manifestasi di atas, temuan klinis atau laboratorium terkait infeksi tetap ada atau diperburuk.	
<i>Relapse*</i>	Bakteri penyebab menghilang, namun bakteri patogen yang sama terdeteksi pada spesimen lokasi infeksi yang sama kembali.	

	Hasil ini dapat diterapkan untuk mengevaluasi <i>relapse</i> saat TOC.	
<i>Indeterminate</i>	Uji mikrobiologi yang dilakukan gagal mengisolasi atau mengestimasi bakteri penyebab, atau uji mikrobiologi tidak dilakukan karena alasan lain.	<i>Excluded</i>

## c) Tingkat eradikasi mikroba

Biasanya, tingkat eradikasi bakteri penyebab ditentukan berdasarkan rumus di bawah ini. Jika bakteri penyebab dianggap menjadi bakteri *indigenous* menurut karakteristik penyakitnya seperti infeksi kulit, maka harus ditambahkan hasil penilaian "Kolonisasi".

$$\text{Tingkat eradikasi mikroba (\%)} = \frac{\text{Eradicated} + \text{Presumably eradicated} + \text{"Colonization *"}}{\text{Pasien yang dievaluasi untuk efek antimikroba}} \times 100$$

\*Dapat diadopsi jika dibutuhkan

Untuk menilai efek pada infeksi saluran kemih (ISK), kriteria untuk penyakit terkait harus digunakan. Misalnya, hasil dinilai sebagai "*Eradicated*" atau "*Persist*" berdasarkan jumlah bakteri dalam urin sesuai dengan kriteria evaluasi efikasi antibakteri pada ISK.

## iii. Waktu Penilaian

Penentuan waktu terapi, akhir terapi, kunjungan TOC, dan kunjungan studi lainnya untuk mengevaluasi kemajuan dan/atau luaran pasien dilakukan berdasarkan indikasi yang diteliti dan sifat PK antibakteri uji dan pembandingan.

Penilaian utama efek antibakteri harus dilakukan sesuai waktu yang ditentukan dalam protokol setelah pengobatan selesai (misalnya TOC). Durasi perawatan aktif yang berbeda dan bervariasi biasanya diperbolehkan pada protokol. Kunjungan TOC dianjurkan untuk dilakukan beberapa hari setelah randomisasi. Pemilihan rentang waktu TOC relatif terhadap randomisasi harus mempertimbangkan perkiraan durasi maksimal terapi dan waktu paruh antibakteri yang akan dibandingkan. Waktu kunjungan TOC juga harus memperhatikan kemungkinan bahwa untuk beberapa jenis infeksi tingkat kesembuhan dapat meningkat sejalan dengan waktu dengan atau tanpa terapi antibakteri, yang dapat memengaruhi sensitivitas studi non-inferioritas dan menurunkan keberhasilan uji superioritas.

Pada studi yang memungkinkan penggantian dari terapi parenteral ke oral, luaran pasien pada akhir terapi parenteral akan mencerminkan kombinasi dari pasien yang sembuh dengan terapi parenteral saja, pasien yang membaik sehingga memenuhi kriteria yang ditetapkan dalam protokol untuk memungkinkan peralihan ke terapi oral, dan pasien yang gagal dengan terapi parenteral. Kegagalan pengobatan selanjutnya dan kekambuhan paska pengobatan tidak akan terlihat pada kunjungan ini. Oleh

karena itu, hasil sementara pada akhir terapi parenteral harus menjadi titik akhir sekunder, penilaian utama dari hasil studi yang memungkinkan peralihan harus dilakukan berdasarkan kunjungan TOC.

Kunjungan *follow up* lebih lanjut (misalnya minimal 12 minggu setelah TOC) perlu dilakukan dalam rentang waktu tertentu pasca randomisasi. Waktu kunjungan studi terakhir harus ditentukan untuk memperoleh informasi terkait kekambuhan dan infeksi baru. Mekanisme *follow up* yang efektif harus tersedia untuk memaksimalkan kehadiran pasien atau untuk memperoleh *diary* pasien rawat jalan yang lengkap.

iv. Analisis

a) Pendekatan umum dalam analisis

Luaran klinis dan mikrobiologis harus dipresentasikan dan dianalisis pada kunjungan TOC dan pada kunjungan studi lainnya di mana penilaian luaran akan dicatat. Jika terdapat beberapa patogen, maka luaran mikrobiologis harus disajikan dan dianalisis berdasarkan pasien dan patogen.

Analisis luaran klinis dan mikrobiologis harus dilakukan dan dibandingkan antar populasi pasien yang telah ditentukan sebelumnya untuk menilai konsistensi. Perbandingan antara analisis primer yang direncanakan dan analisis semua pasien yang dirandomisasi dimana hasil yang tidak pasti atau hilang dihitung sebagai "kegagalan" harus dilakukan untuk semua studi. Setiap ketidaksesuaian antar analisis yang terdeteksi harus dikaji dan dibahas.

Analisis tambahan harus direncanakan dan dilakukan sesuai dengan variabel efikasi sekunder yang ditentukan, seperti analisis waktu hingga kejadian. Analisis lain yang telah direncanakan sebelumnya dapat mencakup, antara lain, luaran menurut usia, jenis kelamin, jenis dan/atau keparahan infeksi, intervensi bedah dan faktor lain yang berkaitan dengan manajemen pasien.

Sponsor kemungkinan akan menggunakan program pengembangan klinik yang sama untuk memenuhi ketentuan yang ditetapkan oleh beberapa regulator. Ada kondisi dimana persyaratan khusus terkait desain dan/atau analisis studi antibakteri berbeda antar regulator. Pada kondisi tersebut, umumnya studi yang sama dapat digunakan untuk memenuhi berbagai persyaratan dari regulator dengan sebelumnya menetapkan strategi terpisah untuk analisis statistik (misalnya prioritas *endpoint*, *time points*, atau teknik statistik) yang akan memenuhi persyaratan registrasi produk dan ketentuan regulator lainnya.

b) Analisis Efikasi

• Analisis Primer

Pada studi yang memiliki *endpoint* primer klinis, analisis primer harus dilakukan pada seluruh populasi yang dirandomisasi.

Pada studi yang memiliki *endpoint* primer mikrobiologis atau gabungan *endpoint* primer respons klinis dan mikrobiologis (dimana pasien yang pengobatannya dinyatakan berhasil harus memenuhi kriteria luaran klinis dan mikrobiologis), analisis primer harus dilakukan pada populasi mikrobiologi yang dirandomisasi. Pada studi non-inferioritas, pasien dalam kelompok perlakuan uji atau pembanding dengan patogen *baseline* yang resistan terhadap regimen komparatif harus dikeluarkan dari populasi mikrobiologis yang dirandomisasi sebelum pembukaan penyamaran (*unblinding*).

Pasien dapat dikeluarkan dari pengobatan karena kegagalan terapi atau efek samping (termasuk kematian akibat infeksi), menerima antibakteri selain antibakteri uji sebelum kunjungan TOC, atau menerima intervensi lain yang dapat memengaruhi hasil (seperti prosedur pembedahan dan pemberian Obat bersamaan yang dapat memengaruhi tanda dan gejala yang dinilai). Analisis sensitivitas yang memadai harus direncanakan untuk menilai efek kejadian tersebut terhadap kesimpulan hasil pengujian.

Jika persyaratan untuk analisis primer berbeda antar regulator, protokol dan rencana analisis statistik harus mencakup penentuan strategi terpisah untuk analisis statistik (misalnya prioritas *endpoints*, *time points* atau teknik statistik) sehingga memenuhi berbagai persyaratan.

- Analisis Sekunder

Analisis sekunder harus dilakukan pada:

- Semua pasien yang dirandomisasi yang menerima setidaknya satu dosis pengobatan dan subkelompok dari populasi dengan patogen yang sesuai.
- Populasi yang dapat dievaluasi secara klinis, termasuk pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan telah mematuhi protokol dan pengobatan, serta populasi yang dapat dievaluasi secara mikrobiologis (subkelompok populasi yang dapat dievaluasi secara klinis dengan patogen yang relevan)
- Sub-populasi lain yang telah ditentukan sebelumnya yang dapat menjadi perhatian.

Analisis sekunder lainnya harus dilakukan sesuai dengan desain studi dan jenis infeksi yang diteliti. Hal ini mungkin termasuk:

- Luaran klinis dan mikrobiologis pada setiap kunjungan studi dimana luaran akan dinilai.
- Luaran mikrobiologis oleh patogen (dengan dan tanpa mengecualikan patogen yang resistan terhadap pembanding) dan subkelompok pasien dengan patogen tunggal atau ganda.

- Luaran klinis dan mikrobiologis oleh subkelompok pasien (misal berdasarkan wilayah geografis, usia, jenis kelamin, jenis dan/atau keparahan infeksi, faktor *host* lainnya, intervensi bedah dan faktor lain yang berkaitan dengan manajemen pasien).
- Analisis luaran lainnya, seperti semua penyebab kematian.
- Luaran klinis dan mikrobiologis untuk subkelompok pasien yang menerima dan tidak menerima terapi yang berpotensi aktif sebelumnya, termasuk kegagalan sebelumnya.
- Penelitian kegagalan studi
 

Laporan uji klinik harus mencakup analisis terpadu dari kegagalan pengobatan. Analisis tersebut mencakup penelitian apakah individu, atau kombinasi faktor *host*, patogen dan penyakit terjadi pada tingkat yang lebih tinggi pada subjek yang gagal dibandingkan dengan yang sembuh. Setiap perbedaan antar kelompok perlakuan dalam faktor yang terkait dengan risiko kegagalan yang lebih tinggi harus dibahas.

Analisis respons-paparan harus dilakukan. Selain itu, prediksi paparan plasma pada pasien yang gagal dan berhasil harus dilihat dari penyesuaian dosis yang diberikan selama studi (misalnya untuk gangguan ginjal) untuk mengevaluasi apakah hal tersebut telah sesuai.

Pada protokol harus disebutkan syarat bahwa sampel untuk kultur diperoleh dari pasien saat diketahui mengalami kegagalan terapi, misalnya saat terjadi kekambuhan atau reinfeksi. Isolat yang diperoleh dari pasien tersebut harus dikarakterisasi dan, jika memungkinkan, harus diuji untuk menentukan apakah bakteri tersebut terdapat pada kondisi awal (misalnya dengan metode genotip). Perubahan kepekaan patogen antara *baseline* dan waktu kegagalan dan/atau munculnya patogen yang tidak ada sebelumnya saat *baseline* yang resistan terhadap pengobatan yang ditetapkan harus dilaporkan.

#### **E. PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT ANTIBAKTERI PADA INFEKSI ORGAN/JARINGAN TERTENTU**

1. Pedoman Evaluasi Klinis Sepsis/Endokarditis Infektif
  - a. Ruang Lingkup
 

Sepsis pada pedoman ini didefinisikan sebagai kondisi patologis dimana inflamasi sistemik terjadi karena bakteremia.

    - i. Spesies Target Utama
 

Bakteri utama penyebab sepsis meliputi *Staphylococcus sp*, *Enterococcus sp*, *Eschericia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, dll. Bakteri utama penyebab endokarditis meliputi *Streptococcus sp.* dan *Staphylococcus sp.*,

- tetapi spesies target harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri.
- ii. Penyakit Target
 

Sepsis dan endokarditis infeksi yang paling sering disebabkan oleh bakteri di atas (poin i).
  - b. Kriteria Inklusi/Eksklusi
    - i. Kriteria Inklusi (diagnosis)
      - a) Sepsis
 

Pasien target adalah subjek dengan bakteremia yang telah dibuktikan melalui kultur atau pulasan Gram dari spesimen darah yang dikumpulkan melalui rute non-kateter setidaknya sekali, dan kelainan yang ada bukan merupakan komplikasi dari endokarditis. Jika bakteri *indigenus* di kulit yang terdeteksi (contohnya koagulase negative *Staphylococcus*, *Bacillus sp*, *Corynebacterium sp.*, dll), bakteremia harus dibuktikan dengan spesimen yang berbeda setidaknya dua kali.
      - b) Endokarditis infeksi
 

Pasien target adalah subjek yang memenuhi kriteria di bawah ini:

        - vegetasinya dideteksi melalui ekokardiografi (untuk pasien yang telah mengalami penggantian katup prostetik, lebih disarankan dilakukan trans-esofageal ekokardiografi), dan bakteremia dibuktikan melalui kultur atau pulasan Gram spesimen darah yang dikumpulkan melalui rute non-kateter setidaknya sekali.
        - Subjek mengalami penyakit jantung dengan gejala emboli bakteri melalui arteri, titik perdarahan subungual atau mukosal, reaksi imun (*Osler's node*, dll), atau temuan fokal dan bakteremia telah dibuktikan melalui kultur atau pulasan Gram spesimen darah yang dikumpulkan melalui rute non-kateter setidaknya sekali.
    - ii. Kriteria Eksklusi
      - a) Pasien yang tidak sesuai untuk evaluasi klinis antibakteri karena kondisi penyakit dan infeksi yang sangat serius atau diperkirakan tidak akan bertahan selama periode studi (syok sepsis, dll).
      - b) Pasien dengan infeksi mononukleosis.
      - c) Pasien dengan fibrosis kistik.
  - c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan
 

Dosis, interval dosis, dan durasi pengobatan harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri yang akan dikembangkan. Secara prinsip, respons klinis dari Obat uji harus dapat dievaluasi setidaknya 3 (tiga) hari pertama secara berturut-turut setelah Obat diberikan.

Khusus untuk sepsis terapi awal dimulai dalam 1 (satu) jam setelah diagnosis kerja.
  - d. Waktu Evaluasi dan Observasi
    - i. Waktu Evaluasi
 

Evaluasi harus dilakukan tidak hanya pada akhir pengobatan, tapi juga 4 (empat) minggu setelah akhir pengobatan (*Test of cure/TOC*). Biasanya penilaian kesembuhan dilakukan pada waktu yang lebih lama. Observasi tanda, gejala, dan pengujian laboratorium harus dilakukan pada setiap hari observasi.

- a) Baseline (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama baseline, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa hanya subjek yang sesuai yang diikuti sertakan.
  - b) Selama Pengobatan  
Evaluasi harus dilakukan pada hari kalender ke- 3 (tiga), 7 (tujuh), dan 14 (empat belas) setelah pemberian dosis pertama kemudian dilanjutkan dengan interval 1 (satu) minggu, jika durasi pengobatan diperpanjang melebihi 21 (dua puluh satu) hari kalender.
  - c) Akhir Pengobatan (0 - 3 (nol sampai dengan tiga) hari kalender setelah akhir pengobatan)  
Efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan harus dievaluasi. Ketika pengobatan dihentikan sebagai respon terhadap kesembuhan atau resolusi dalam jumlah hari kalender yang ditentukan, observasi yang teramati pada waktu tersebut harus dievaluasi.
  - d) TOC (3 (tiga) minggu setelah pengobatan dihentikan)  
Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi. Di negara lain, waktu ini disebut sebagai waktu evaluasi primer dan penting untuk membandingkan dengan data negara lain.
- ii. Observasi
- a) Gejala dan Temuan  
Gejala klinis dan temuan, tanda vital, uji hematologi, pemeriksaan biokimia darah, urinalisis, kultur darah, dll harus dipantau sejalan dengan waktu terkait dengan setiap perubahan yang terjadi. Selain itu, pemeriksaan endotoksin, dll dapat dilakukan jika diperlukan. Pada pasien dengan endokarditis infektif, vegetasinya harus diikuti dengan ekokardiografi. Gejala klinis dan temuan harus diobservasi setiap hari hingga pengobatan berakhir jika memungkinkan. Suhu tubuh harus diukur dua kali sehari jika memungkinkan.
  - b) Pengumpulan Spesimen untuk Mikrobiologi  
Uji spesimen darah untuk pemeriksaan mikrobiologi harus dikumpulkan sebelum pengobatan dimulai dan pada akhir pengobatan (serta selama periode pengobatan jika diperlukan).
- e. Evaluasi
- i. Efikasi Klinis
    - a) Sepsis  
Efikasi klinis pada akhir pengobatan harus dievaluasi berdasarkan perubahan pada gejala klinis dan temuan (suhu tubuh, denyut jantung, laju pernapasan, hitung leukosit, *differential white blood cell count*, *CRP*, dll). Pada TOC, hasil harus dievaluasi sebagai "sembuh", "gagal", atau "Tidak dapat ditentukan". Efikasi klinis merupakan *endpoint* efikasi yang paling penting diikuti dengan efikasi mikrobiologis.
    - b) Endokarditis Infektif  
Efikasi klinis pada akhir pengobatan harus dievaluasi berdasarkan perubahan gejala klinis dan temuan (suhu tubuh, denyut jantung, laju pernapasan, jumlah sel darah putih, *differential white blood cell count*, *CRP*, dan vegetasi

melalui ekokardiografi, dll). Pada TOC, hasil harus dievaluasi sebagai “sembuh”, “gagal”, atau “tidak dapat ditentukan”. Efikasi klinis merupakan *endpoint* efikasi yang paling penting diikuti dengan efikasi mikrobiologis.

ii. Efikasi Mikrobiologis

Efikasi mikrobiologis harus dievaluasi pada akhir pengobatan dan saat TOC. Pada pasien dengan infeksi campuran, efikasi mikrobiologis pada setiap mikroorganisme harus dievaluasi secara terpisah. Untuk evaluasi kambuh atau infeksi berulang, spesimen untuk kultur setelah pengobatan dimulai harus dikumpulkan ketika kadar antibakteri pada darah, jaringan, dan cairan tubuh tidak tinggi.

2. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak

a. Ruang Lingkup

i. Spesies Target Utama

Bakteri utama penyebab infeksi kulit yang biasanya menyerang jaringan dermis dan/atau subkutan meliputi *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, dll. Bakteri penyebab infeksi sekunder utama yang berkaitan dengan cedera, luka bakar, dan luka bedah meliputi *Staphylococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides sp.*, dll.

ii. Penyakit Target

- a) Infeksi kulit yang biasanya menyerang jaringan dermis dan/atau jaringan subkutan.
- b) Infeksi sekunder yang berkaitan dengan cedera, luka bakar, luka pembedahan, dll.

b. Kriteria Inklusi/Eksklusi

i. Kriteria Inklusi

- a) Infeksi kulit yang biasanya menyerang jaringan dermis dan/atau jaringan subkutan.
  - Pasien dengan gejala infeksi misalnya adanya tanda kemerahan, bengkak, nyeri spontan/*tenderness* di kulit,
  - Pasien yang memiliki minimal satu tanda inflamasi sistemik, yakni: a) peningkatan suhu tubuh (di atas 37°C (tiga puluh tujuh derajat celsius) pada ketiak); b) Kadar sel darah putih di atas atau di bawah batas normal; dan c) CRP di atas batas normal.
- b) Infeksi sekunder yang berkaitan dengan cedera, luka bakar, luka pembedahan, dll.

Pasien yang memiliki setidaknya 2 (dua) dari 6 (enam) gejala berikut ini pada lesi, yaitu a) kemerahan; b) nyeri spontan/*tenderness*; c) *bogginess* (perubahan tekstur permukaan kulit, bisa akibat abses); d) hangat; e) pembengkakan/indurasi; dan/atau f) keluarnya eksudat, disertai adanya satu gejala/tanda inflamasi sistemik berikut, yaitu a) peningkatan suhu tubuh di atas 37°C (tiga puluh tujuh derajat celsius) (ketiak); b) jumlah sel darah putih di atas atau dibawah rentang angka normal; c) dan CRP di atas nilai normal.

Ukuran luka atau abses yang terjadi, harus dinyatakan pada protokol. Proporsi pasien dengan abses yang diikutsertakan harus dibatasi (misal maksimal 30% (tiga puluh persen) dari

total pasien) dan protokol harus secara jelas menentukan rentang waktu randomisasi (misal 24 – 48 (dua puluh empat sampai dengan empat puluh delapan) jam dimana prosedur bedah atau drainase perkutan harus dilakukan, jika diperlukan.

- ii. Kriteria Eksklusi
  - a) Pasien disertai dengan osteomyelitis atau artritis
  - b) Pasien dengan infeksi yang diakibatkan oleh implant di dalam bagian tubuh yang tidak dapat diangkat/dilepaskan.
  - c) Pasien dengan beberapa ulkus yang terinfeksi.
  - d) Pasien yang sulit dilakukan evaluasi klinis karena kondisi penyakit atau infeksi yang sangat serius.
- c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan
 

Dosis, interval dosis dan durasi pengobatan harus ditentukan berdasarkan karakteristik Obat uji yang akan dikembangkan. Secara prinsip, respons klinis dari Obat uji harus dapat dievaluasi setidaknya 3 (tiga) hari pertama secara berturut-turut setelah Obat diberikan.
- d. Waktu Evaluasi dan Observasi
 

Observasi temuan klinis, gejala, dan temuan laboratorium harus dilakukan pada setiap tanggal evaluasi.

  - i. Waktu evaluasi
    - a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))
 

Selama *baseline*, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa subjek tersebut sesuai dengan kriteria untuk diikutsertakan.
    - b) *Tiga* hari setelah dosis pertama (hari kalender ke-3 (tiga))
 

Observasi pada 3 (tiga) hari setelah dosis pertama (hari kalender ke-3 (tiga)) sangat penting untuk membuat keputusan dilanjutkannya pengobatan dengan Obat uji atau tidak. Pada kasus dimana tanda dan gejala tidak membaik, investigator klinis dipersyaratkan untuk membuat kesimpulan yang tepat termasuk penghentian uji klinik dan alih terapi dengan menggunakan antibakteri lain, dengan mempertimbangkan kondisi patofisiologis pasien.
    - c) Tujuh hari setelah dosis pertama (hari kalender ke-7 (tujuh))
 

Ketika durasi pengobatan diperpanjang menjadi 8 (delapan) hari atau lebih, pengamatan klinis terhadap pasien harus diobservasi pada hari ke-7 (tujuh).
    - d) Akhir pengobatan (hari berakhirnya pengobatan hingga 2 (dua) hari kalender setelahnya)
 

Efikasi dan keamanan Obat uji harus dievaluasi pada akhir pengobatan. Selain itu, ketika pengobatan dihentikan pada periode tertentu karena sudah sembuh, maka harus dilakukan pengamatan tanda klinis pada waktu tersebut.
    - e) TOC (7 – 14 (tujuh sampai dengan empat belas) hari kalender setelah pengobatan dihentikan)
 

Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi.
  - ii. Observasi
    - a) Tanda dan Gejala
 

Tanda dan gejala subjek studi harus diobservasi pada tanggal evaluasi yang ditentukan pada "Waktu Evaluasi".
    - b) Pengumpulan spesimen untuk Uji Mikrobiologi

Pengumpulan spesimen (eksudat atau pustula dari tempat infeksi) harus dilakukan sebelum Obat uji diberikan, dan dilakukan kultur aerobik dan anaerobik serta uji kepekaan. Pada kasus penyakit kulit, spesimen yang dikumpulkan dari tempat infeksi dapat dengan mudah terkontaminasi dengan bakteri non target. Oleh karena itu spesimen dapat dikumpulkan dengan metode yang sesuai, misalnya selain menggunakan *swab* atau sampel jaringan. Selain itu, pulasan Gram juga dapat dilakukan jika diperlukan.

- e. Evaluasi
  - i. Efikasi Klinis
    - a) Efikasi Klinis pada Akhir Pengobatan (*End of Treatment*)  
Efikasi klinis harus dievaluasi berdasarkan perubahan tanda dan gejala dari baseline hingga akhir atau penghentian pemberian Obat uji.
    - b) Efikasi klinis pada waktu TOC  
Efikasi klinis harus dievaluasi pada periode TOC berdasarkan kriteria berikut ini:
      - Sembuh: tanda dan gejala yang terkait dengan penyakit infeksi telah sembuh atau membaik, dan tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri yang ditujukan untuk penyakit target.
      - Gagal:
        - Kondisi dimana tanda dan gejala tetap muncul atau memburuk
        - Terapi antibakteri tambahan telah diberikan untuk mengobati penyakit target
        - Pasien meninggal karena penyakit target
      - Tidak dapat ditentukan:
        - Informasi tanda dan gejala hilang, misal karena subjek tidak hadir saat tanggal evaluasi TOC
        - Kasus di mana antibakteri lain telah diberikan (secara sistemik) untuk penyakit selain penyakit target sebelum pengobatan diakhiri, sekalipun tanda dan gejala terkait penyakit target telah hilang atau membaik.
  - ii. Efikasi Mikrobiologis  
Efikasi mikrobiologis harus dinilai berdasarkan perubahan (kenaikan/penurunan) jumlah bakteri (*pathogen bacterial load*) antara baseline dan akhir pengobatan.
3. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Tulang
  - a. Ruang Lingkup
    - i. Spesies Target Utama  
*Staphylococcus aureus* (termasuk Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* atau MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, dll.
    - ii. Penyakit Target  
Osteomyelitis dan artritis supuratif yang disebabkan oleh bakteri. Dengan catatan: selain dua penyakit di atas, perlu pertimbangan khusus pada tendosinovitis dan miositis purulen.

- b. Kriteria Inklusi/Eksklusi
- i. Kriteria Inklusi  
Untuk penyakit osteomyelitis dan artritis supuratif, pasien dengan bakteri patogen dideteksi pada jaringan tulang atau cairan sinovial, atau observasi temuan lokal (nyeri, kemerahan, dan pembengkakan), data pemeriksaan laboratorium darah atau temuan pencitraan (radiografi konvensional, *magnetic resonance imaging*, sintigrafi tulang) yang menunjukkan infeksi bakteri. Dengan catatan: pertimbangan harus secara terpisah diberikan terhadap tendosinovitis dan miositis purulen selain kedua penyakit di atas.
  - ii. Kriteria Eksklusi  
Pasien dengan infeksi refrakter harus tidak dieksklusi karena dianggap tidak sesuai untuk evaluasi antibakteri. Pasien yang diperkirakan tidak akan merespons antibakteri, dengan infeksi seperti setelah fiksasi fraktur internal atau penggantian artroplasti.
- c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan  
Secara prinsip, evaluasi klinis harus dilakukan setidaknya secara berturut-turut pada tiga hari pertama setelah pemberian Obat. Durasi pengobatan harus 14 (empat belas) hari kalender atau lebih pendek, namun dapat diperpanjang hingga target terapi tercapai. Perpanjangan durasi harus hingga 4 - 6 (empat sampai dengan enam) minggu dan pengobatan harus dihentikan setelah target terapi tercapai.
- d. Waktu Evaluasi dan Observasi  
Berikut adalah observasi tanda dan gejala serta pengujian laboratorium harus dilakukan pada setiap hari observasi.
- i. Osteomyelitis: suhu tubuh, produksi pus, kemerahan, bengkak, nyeri dan hangat.
  - ii. Artritis: suhu tubuh, produksi pus, kemerahan, bengkak, nyeri, hangat, dan terbatasnya pergerakan.
  - iii. Suhu tubuh: nilai yang terukur (deskripsi suhu normal dapat digunakan untuk pasien yang suhu tubuhnya tidak diukur karena mengalami penurunan  $<37^{\circ}\text{C}$  (kurang dari tiga puluh tujuh derajat celsius))
  - iv. Scoring temuan inflamasi: produksi pus, kemerahan, bengkak, nyeri, hangat, dan terbatasnya pergerakan.  
Nilai 3: *remarkable*  
Nilai 2: sedang  
Nilai 1: ringan  
Nilai 0: tidak ada
  - v. Scoring hasil pengujian laboratorium: laju sedimentasi eritrosit, CRP, jumlah sel darah putih, dan temuan radiografi.  
Nilai 3 (tiga): hasil laboratorium abnormal sangat tinggi  
Nilai 2 (dua): hasil laboratorium abnormal sedang  
Nilai 1 (satu): hasil laboratorium abnormal ringan  
Nilai 0 (nol): hasil laboratorium normal
- a) Waktu evaluasi
- 1) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline* pasien harus diobservasi secara memadai untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.

- 2) Tiga hari setelah dosis pertama (hari kalender ke-3 - 4 (tiga sampai dengan empat))  
Observasi selama pengobatan sangat penting untuk menentukan apakah pengobatan dengan antibakteri dilanjutkan atau tidak. Jika tanda dan gejala tidak membaik, maka peneliti perlu untuk menghentikan uji klinik dan mengalihkan pengobatan dengan antibakteri lain, dengan mempertimbangkan kesehatan subjek.
  - 3) Akhir pengobatan  
Efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan harus dievaluasi. Ketika pengobatan dihentikan pada periode tertentu karena sembuh atau resolusi, observasi yang teramati pada waktu tersebut harus dievaluasi.
  - 4) TOC (1 - 2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah akhir pengobatan)  
Pada waktu ini, sembuh tidaknya penyakit target harus dievaluasi.
- b) Observasi
- 1) Tanda dan gejala  
Gejala subjektif dan temuan objektif, temuan radiografi, dan pemeriksaan laboratorium (terdiri dari darah, laju sedimentasi eritrosit, CRP, fungsi hati dan ginjal, elektrolit serum, temuan urinalisis).
  - 2) Pengumpulan spesimen untuk uji mikrobiologi  
Sebelum pengobatan, selama pengobatan, dan pada akhir pengobatan (waktu penghentian pengobatan).
- e. Evaluasi
- i. Efikasi Klinis
- a) Efikasi klinis pada akhir pengobatan  
Efikasi klinis dinyatakan sebagai "Sukses", "Gagal", atau "Tidak dapat ditentukan" berdasarkan perubahan pada skor temuan inflamasi dan nilai pengujian laboratorium dari *baseline* hingga akhir pengobatan (waktu penghentian) sebagaimana dijelaskan pada definisi di bawah ini:

Sukses	Skor pada <i>baseline</i> (skor untuk temuan inflamasi + skor hasil uji laboratorium) - skor pada akhir pengobatan (skor untuk temuan inflamasi + skor hasil uji laboratorium) = 3 - 4
Gagal	Skor pada <i>baseline</i> (skor untuk temuan inflamasi + skor hasil uji laboratorium) - skor pada akhir pengobatan (skor untuk temuan inflamasi + skor hasil uji laboratorium) = $\leq 2$
Tidak dapat ditentukan	Pasien yang pada akhir pengobatan tidak dapat dievaluasi karena <i>drop out</i> atau di eksklusi

- b) Efikasi klinis pada waktu TOC  
Efikasi harus dievaluasi pada TOC sesuai dengan kriteria di bawah ini:

Sembuh	Tanda dan gejala terkait penyakit target
--------	--

	telah hilang atau membaik, dan tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri untuk penyakit target
Gagal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kondisi dimana tanda dan gejala tetap muncul atau memburuk</li> <li>- Terapi antibakteri tambahan telah diberikan untuk mengobati penyakit target</li> <li>- Pasien meninggal karena penyakit target</li> </ul>
Tidak dapat ditentukan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informasi tanda dan gejala hilang, misal karena subjek tidak hadir saat tanggal evaluasi TOC</li> <li>- Kasus di mana antibakteri lain telah diberikan (secara sistemik) untuk penyakit selain penyakit target sebelum pengobatan diakhiri, sekalipun tanda dan gejala terkait penyakit target telah hilang atau membaik.</li> </ul>

ii. Efikasi Mikrobiologis

Efikasi mikrobiologis harus dievaluasi sesuai dengan ketentuan yang tercantum pada Bab IV Sub bab Penilaian Luaran Mikrobiologis.

4. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Saluran Napas

a. Pendahuluan

Infeksi saluran napas (pneumonia dan eksaserbasi akut bakteri penyakit saluran napas kronik) adalah salah satu infeksi yang sangat penting dan oleh sebab itu dijadikan sebagai penyakit target dalam studi komparatif pivotal untuk evaluasi klinis antibakteri. Pneumonia adalah penyakit utama dalam evaluasi efikasi antibakteri terhadap infeksi saluran napas. Sebelumnya, penyakit target dinyatakan sebagai "pneumonia", namun *community acquired pneumonia* (CAP) dan *hospital acquired pneumonia* (HAP) berbeda dalam hal etiologi dan kondisi patologis dasarnya, sehingga keduanya dievaluasi menggunakan *endpoint* yang berbeda. Oleh karena itu, CAP dan HAP harus ditangani secara terpisah. Demikian juga pada disain studi klinis diharapkan CAP dan HAP dibedakan serta efikasinya dievaluasi secara terpisah.

i. Hal yang perlu dipertimbangkan pada uji klinik fase II

Tujuan dari uji klinik fase II adalah untuk mengeksplor efikasi, keamanan, dan dosis klinik yang direkomendasikan dari antibakteri untuk infeksi saluran napas berdasarkan data klinis dari uji kepekaan Obat dan analisis PK/PD pada hewan coba serta studi farmakologi klinik pada dewasa sehat. Diharapkan uji klinik fase II dapat mengevaluasi efikasi antibakteri terhadap CAP atau eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronik pada dewasa sehat non-lansia kecuali Obat tersebut menargetkan infeksi saluran napas tertentu atau bakteri penyebab spesifik. Karena analisis PK/PD menyediakan informasi yang penting, kadar antibakteri pada darah harus ditentukan sebisa mungkin pada jumlah pasien yang banyak dan data farmakokinetik termasuk kadar antibakteri pada

- sputum harus dikumpulkan sekalipun jumlahnya terbatas. Tujuan dari studi harus dijelaskan untuk merancang rencana studi, karena dosis yang direkomendasikan dan pemberian pada *setting* klinis mungkin tidak diteliti pada studi klinis eksplorasi pada pasien dengan infeksi saluran napas, jika data dosis dan pemberian Obat yang dikembangkan secara memadai diperoleh dari uji klinik negara asing, dan farmakokinetika pada orang Indonesia dan non-Indonesia diketahui mirip atau parameter PK/PD berhubungan dengan efikasi Obat yang telah diidentifikasi untuk Obat yang dikembangkan sebagaimana dengan  $\beta$ -laktam dan kuinolon baru
- ii. Hal yang perlu dipertimbangkan pada uji klinik fase III
- Pada uji klinik fase III, infeksi saluran napas spesifik dianggap sebagai penyakit target yang tepat untuk antibakteri yang diteliti secara ekstensif. Dalam rangka penelitian, uji klinik harus dilakukan secara acak berpembanding untuk membandingkannya dengan antibakteri yang telah tersedia pada pasien dengan penyakit representatif (misal CAP) yang berpotensi dijadikan sebagai indikasi, dan studi tanpa pembeding dapat dilakukan pada pasien dengan infeksi saluran napas lain. Tujuan studi harus ditujukan untuk meneliti efikasi dan keamanan antibakteri serta memverifikasi karakteristiknya pada penggunaan klinis. Studi untuk membandingkan dengan antibakteri yang tersedia adalah penting dan pivotal dalam mengidentifikasi posisi klinis antibakteri dan oleh karena itu harus dilakukan dengan disain uji acak samar ganda.
- Lebih lanjut, untuk memaksimalkan pengumpulan data PK/PD, PK harus diteliti berdasarkan studi yang memungkinkan penambahan pengukuran respons mikrobiologis sekuensial dan kepekaan Obat dari isolat klinis.
- a) Studi acak berpembanding
- Pada studi acak berpembanding, non-inferioritas atau superioritas antibakteri terhadap Obat pembeding yang tepat harus diverifikasi secara umum pada pasien dengan CAP menggunakan dosis dan cara pemberian yang direkomendasikan pada *setting* klinik. Kecuali jika target terbatas pada penyakit saluran napas spesifik seperti pneumonia atipikal, besar sampel target harus disesuaikan untuk menjamin analisis statistik non-inferioritas atau superioritas. Tipe studi ini dapat didesain untuk menargetkan baik pneumonia dan eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronik. Namun studi harus didesain sebagai studi dengan pembeding untuk menjamin bahwa analisis *subgroup* dapat dilakukan.
- b) Studi terbuka tanpa pembeding
- Tujuan dari studi terbuka tanpa pembeding adalah untuk meneliti efikasi dan keamanan dalam rentang infeksi saluran napas yang luas dengan mengikutsertakan pasien dalam kondisi berat yang tidak sesuai untuk studi dengan pembeding dan pasien dengan penyakit langka dimana sulit untuk diikutsertakan dalam studi dengan pembeding. Pada studi tipe ini, dosis tinggi dapat diberikan pada pasien dengan kondisi berat atau dengan penyakit berulang/kambuh. Karena studi terbuka tanpa pembeding

tidak memiliki Obat pembanding sebagai indikator efikasi Obat, direkomendasikan untuk menentukan nilai yang diharapkan berdasarkan data uji klinik sebelumnya sebagai pedoman efikasi terhadap infeksi saluran napas.

b. Ruang Lingkup

i. Spesies Target Utama

Bakteri penyebab penyakit infeksi saluran napas utama meliputi *Streptococcus pneumoniae* (termasuk *drug-resistant Streptococcus pneumoniae* [DRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (termasuk MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (termasuk *multiple drug resistance Pseudomonas aeruginosa* [MDRP]), *Legionella sp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, dan *Chlamydia psittaci*. Spesies target bakteri harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri uji.

ii. Penyakit Target

CAP, HAP, dan eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronik (infeksi saluran napas pada pasien yang memiliki penyakit penyerta seperti penyakit paru obstruktif kronik [PPOK], bronchitis kronik, bronkiektasis, panbronkiolitis difusi, fibrosis paru, emfisema, riwayat tuberkulosis paru, dll).

a) Untuk mengembangkan antibakteri spektrum luas

Dengan mempertimbangkan frekuensi isolasi bakteri penyebab penyakit infeksi saluran napas pada penggunaan klinis, bakteri penyebab utama yang memadai harus dikumpulkan tanpa dibatasi terhadap bakteri yang spesifik.

b) Untuk mengembangkan antibakteri yang menargetkan bakteri penyebab spesifik

Walaupun studi terbuka tanpa pembanding dapat dilakukan pada infeksi dengan bakteri spesifik yang sangat jarang sehingga uji komparatif tidak dapat dilakukan, diperlukan tindakan agar data studi klinik dapat secara ilmiah dievaluasi, misalnya dengan mengatur target indeks efikasi yang tepat berdasarkan data uji klinik sebelumnya terhadap bakteri target penyebab.

c. Kriteria Inklusi/Eksklusi

i. *Community acquired pneumonia (CAP)*

a) Kriteria Inklusi CAP

1) Pasien onset akut yang tidak memiliki riwayat hospitalisasi atau perawatan jangka panjang di fasilitas kesehatan dalam 2 (dua) minggu sebelum onset.

2) Pasien yang menunjukkan manifestasi akut dari infiltrat yang jelas pada foto rontgen dada atau gambar *computed tomography (CT)* yang diperoleh dalam waktu 48 (empat puluh delapan) jam sejak awal penelitian. Pasien tersebut harus "belum menerima antibakteri" dan "tidak menunjukkan perbaikan apapun" pada periode pemeriksaan radiografi dan dosis pertama Obat studi

3) Berdasarkan karakteristik antibakteri dan sifat dari uji klinik yang dilakukan, pasien yang memiliki minimal 3 - 4 (tiga sampai dengan empat) gejala klinis dan temuan fisik sebagai berikut:

- Batuk

- Dahak purulen atau dahak dengan peningkatan purulensi
  - Temuan abnormal pada auskultasi atau perkusi (ronki basah, redup terhadap perkusi, penurunan bunyi napas, dll)
  - Perburukan dispnea dan/atau takipnea
  - Demam:  $\geq 37^{\circ}\text{C}$  (tiga puluh tujuh derajat celcius) (suhu pada ketiak)
  - Peningkatan hitung leukosit ( $>10.000$  (lebih dari sepuluh ribu)/ $\text{mm}^3$ ) atau stab cells  $>15\%$  (lebih dari lima belas persen), atau penurunan hitung leukosit ( $< 4500$  (kurang dari empat ribu lima ratus/ $\text{mm}^3$ )
  - CRP Positif
  - Hipoksemia
- b) Kriteria Eksklusi (CAP)
- Pasien yang memenuhi kriteria di bawah ini juga tidak diikutsertakan pada studi sebagai tambahan dari kriteria eksklusi umum yang berlaku pada area studi lain:
- 1) Pasien dengan obstruksi bronkus atau riwayat pneumonia obstruktif. Pasien dengan PPOK harus tidak diikutsertakan
  - 2) Pasien dengan kanker paru atau metastasis paru dari tumor ganas
  - 3) Pasien dengan fibrosis kistik, *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), *pneumocystis pneumonia* (termasuk kasus suspek), dan tuberkulosis paru aktif (termasuk kasus suspek)
- c) Skor *Pneumonia severity index* (PSI) dan *Pneumonia Outcomes Research Team* (PORT)
- Skor PSI dan PORT adalah indikasi yang bermanfaat dalam meneliti keparahan pneumonia dan risiko prognosis. Pasien harus dimasukkan ke suatu kelas dalam sistem PORT untuk menentukan eligibilitasnya mengikuti studi dan memungkinkan stratifikasi saat randomisasi. Ketika pengobatan diinisiasi menggunakan rute intravena, pasien harus minimal memiliki skor PORT III dan setidaknya 25% memiliki skor  $>III$ . Diperbolehkan untuk tidak mengikutsertakan pasien dengan skor V, yang memerlukan perawatan ICU segera. Ketika pengobatan diinisiasi dengan rute oral, pasien harus memiliki skor PORT II atau III atau setidaknya 50% (lima puluh persen) harus memiliki skor III. Mengingat skor PORT mengindikasikan prognosis pneumonia, perlu kehati-hatian agar tidak keliru dengan klasifikasi keparahan konvensional. Kondisi *baseline* pasien juga harus dideskripsikan berdasarkan skema penilaian lain (misal skor CURB 65 (enam puluh lima). Pertimbangan harus diberikan terhadap stratifikasi berdasarkan umur  $<65$  (kurang dari enam puluh lima) tahun dan  $\geq 65$  tahun (lebih dari atau sama dengan enam puluh lima).
- ii. *Hospital-Acquired Pneumonia* (termasuk *ventilator associated pneumonia*)

- a) Kriteria Inklusi (HAP)
- 1) Pasien yang dirawat di rumah sakit atau fasilitas rehabilitasi, dll lebih dari 48 (empat puluh delapan) jam sebelum munculnya gejala HAP, manifestasi infiltrat baru atau agravasi infiltrat pada X-ray dada atau gambaran CT, atau gejala tersebut terjadi dalam 7 (tujuh) hari kalender setelah keluar dari rumah sakit.
  - 2) Pasien dengan *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) harus menggunakan ventilator mekanik melalui *tube* endotrakea atau nasotrakea setidaknya selama 48 (empat puluh delapan) jam (misal tidak termasuk pasien yang menerima hanya ventilasi tekanan positif tanpa intubasi).
  - 3) Pasien dengan demam atau hitung leukosit abnormal
    - Batuk
    - Manifestasi baru dahak atau sekresi purulen dari saluran napas atau perburukan dahak.
    - Perburukan dari salah satu atau seluruh gejala dispnea, takipnea, dan/atau peningkatan laju napas (>30 (lebih dari tiga puluh)/menit)
    - Hipoksemia
    - CRP positif
  - 4) Kriteria pemilihan tambahan dapat meliputi minimal nilai *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) ~6, tekanan oksigen partial < 60 (kurang dari enam puluh) mmHg pada pembuluh darah arteri (*on room air*), saturasi oksigen < 90% (kurang dari sembilan puluh persen) (*on room air*) dan perburukan rasio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>. Batas atas dan bawah *baseline* pada sistem penilaian lain mungkin dapat diterapkan, misal skor *sequential organ failure assessment* (SOFA), *multiple organ dysfunction score* (MODS) dan skor *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE II)
- b) Kriteria Eksklusi HAP
- Pasien yang memenuhi kriteria di bawah ini juga tidak diikutsertakan pada studi sebagai tambahan dari kriteria eksklusi umum yang berlaku pada area studi lain:
- 1) Pasien dengan riwayat pneumonia obstruktif, pasien dengan PPOK.
  - 2) Pasien dengan kanker paru atau metastasis paru dari tumor ganas
  - 3) Pasien dengan fibrosis kistik, *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), *pneumocystis pneumonia* (termasuk kasus suspek), dan tuberkulosis paru aktif (termasuk kasus suspek)
  - 4) Pasien dengan gagal sirkulasi atau dalam keadaan syok yang membutuhkan vasopressor untuk menjaga tekanan darah, namun menunjukkan tekanan darah sistolik < 90 (kurang dari sembilan puluh) mmHg setidaknya 2 (dua) jam sekalipun telah menerima infus bolus yang tepat
  - 5) Pasien dengan infeksi penyerta yang membutuhkan pengobatan sistemik tambahan atau dengan infeksi penyerta
  - 6) Pasien dengan neutropenia (misal hitung netrofil < 1000 (kurang dari seribu)/mm<sup>3</sup>)

- iii. Eksaserbasi bakteri akut Penyakit Saluran Napas Kronis (infeksi sekunder penyakit saluran napas kronis)
- a) Kriteria Inklusi (eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronis)
- Pasien dengan penyakit saluran napas kronis yang dikonfirmasi di mana bronkitis akut dan pneumonia tidak diikutsertakan berdasarkan riwayat medis atau rontgen dada. Pasien dengan inflamasi di sekitar saluran napas dan dikonfirmasi dengan gambaran CT serta tidak didiagnosis sebagai pneumonia.
- Lebih lanjut, pasien harus memenuhi kondisi di bawah ini:
- 1) Manifestasi baru batuk dan dahak, atau peningkatan dahak atau agravasi sputum yang purulent
  - 2) CRP positif ( $\geq 0,7$  (lebih dari atau sama dengan nol koma tujuh) mg/dL, atau > batas atas institutional)
  - 3) Selain itu, memenuhi kondisi dibawah ini:
  - 4) Tersedianya spesimen berkualitas (dahak purulen) yang bakteri penyebabnya teridentifikasi, atau kemungkinan teridentifikasi.
  - 5) Demam:  $\geq 37^{\circ}\text{C}$  (tiga puluh tujuh derajat celcius) (suhu ketiak)
  - 6) Peningkatan hitung leukosit perifer (> 8.000 (lebih dari delapan ribu)/ $\text{mm}^3$  atau > batas atas institutional)
  - 7) Perburukan dispnea atau fatigue
  - 8) Hipoksemia (atau perburukannya)
- b) Kriteria Eksklusi (eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronis)
- Pasien yang memenuhi kriteria di bawah ini juga tidak diikutsertakan pada studi sebagai tambahan dari kriteria eksklusi umum yang berlaku pada area studi lain:
- 1) Pasien dengan fibrosis kistik, kanker paru, tuberkulosis paru aktif, dan nontuberkulus mikobakteriosis (termasuk kasus suspek).
  - 2) Pasien yang butuh menerima antibakteri lain secara bersama-sama. Namun, bagi yang menerima terapi jangka panjang dengan makrolid dosis rendah sebelum mengikuti studi tanpa perubahan dosis dapat diikutsertakan pada studi.
  - 3) Pasien yang menerima terapi immunosupresif dengan Obat immunosupresan. Jika pasien menerima steroid sistemik diikutsertakan dalam studi (> 10 (lebih dari sepuluh) mg/hari sebagai dosis prednisolon), maka analisis stratifikasi harus dilakukan berdasarkan penggunaan steroid.
- d. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan
- Durasi pengobatan tidak boleh ditentukan secara seragam, karena terdapat antibakteri dengan pengurangan durasi pengobatan melalui teknologi farmasetik yang telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir. Secara umum, pasien yang menerima Obat setidaknya selama 3 (tiga) hari pertama berturut-turut harus menjadi target untuk evaluasi klinis. Durasi pengobatan secara umum harus dalam 7 (tujuh) hingga 14 (empat belas) hari kalender. Durasi pengobatan dan periode terpendek yang dapat diterima untuk evaluasi klinis

harus ditentukan sesuai dengan karakteristik antibakteri yang akan dikembangkan.

e. Waktu Evaluasi Dan Observasi

Secara konvensional, fokus utama dalam evaluasi antibakteri adalah efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan (*end of treatment*). Pada pedoman ini, *Test of Cure* (TOC) adalah 7 (tujuh) sampai 10 (sepuluh) hari kalender setelah akhir pengobatan ditetapkan sebagai titik akhir utama dengan pertimbangan kompatibilitas dengan data studi klinis di luar negeri. Ketika tujuan dari studi dengan pembandingan adalah untuk mengkonfirmasi superioritas, posisi klinis Obat akan menjadi jelas. Namun, dalam kebanyakan studi, tujuan utama adalah untuk menunjukkan non-inferioritas terhadap antibakteri yang ada.

Dalam kasus tersebut, gambaran non-inferioritas tidak cukup untuk memperjelas karakteristik klinis antibakteri dalam pengobatan infeksi saluran napas, yang berarti bahwa evaluasi pada TOC saja tidak dapat mendukung signifikansi klinis Obat. Oleh karena itu, selain dari TOC, langkah-langkah evaluasi lain yang menjelaskan kebutuhan medis yang tidak terpenuhi (*unmet medical need*) dan tujuan pengembangan antibakteri harus diadopsi secara aktif. Langkah tersebut termasuk penilaian pada hari kalender ke-3 untuk efek klinis awal dan penilaian dari sudut pandang ekonomi kesehatan seperti pengurangan durasi pengobatan dan rawat inap.

*Endpoint* sekunder yang ditetapkan dengan mempertimbangkan langkah-langkah di atas akan berkontribusi pada perolehan informasi yang bermanfaat untuk membandingkan antibakteri dengan antibakteri yang ada sebelumnya. Terutama ketika meneliti efek pada infeksi berat atau infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang resistan terhadap Obat, evaluasi *endpoint* sekunder sering memberikan informasi penting. Dalam studi berpembandingan, Obat pembandingan harus diketahui paling efektif terhadap target infeksi saluran napas, terlepas dari kelas antibakteri, lama atau baru, meskipun Obat kelas yang sama banyak digunakan sebagai Obat pembandingan dalam pengembangan antibakteri di masa lalu. Jika efikasi harus dibandingkan dengan antibakteri yang ada, perlu dicatat bahwa evaluasi efikasi klinis pada akhir pengobatan, *endpoint* yang digunakan dalam penelitian sebelumnya, juga akan memberikan informasi yang bermanfaat.

Selain itu, tujuan evaluasi antibakteri adalah efikasi mikrobiologis. Efikasi antibakteri harus dievaluasi dari sudut pandang respons mikrobiologis dan gejala klinis. Upaya maksimal harus dilakukan untuk mencari bakteri penyebab, karena sulit untuk mendeteksi bakteri penyebab dalam spesimen dahak dibandingkan dengan pasien dengan infeksi saluran kemih. Pengumpulan spesimen sputum berkualitas dan kultur sputum yang tepat sangat penting dalam menentukan bakteri penyebab. Selain itu, ketika bakteri penyebab diduga sulit dideteksi melalui kultur seperti pada infeksi *Mycoplasma*, *Chlamydia*, dan *Legionella*, teknik pengujian imunologi dan genetik harus dipertimbangkan. Namun, jika teknik ini diterapkan, pertimbangan yang cermat harus diberikan pada hasil positif/negatif palsu dan kemungkinan deteksi bakteri yang sudah mati.

i. Waktu evaluasi

- a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))

Selama *baseline*, pasien harus diobservasi secara memadai untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.

- b) Tiga hari setelah dosis pertama (hari kalender ke-3 (tiga))  
Observasi selama pengobatan sangat penting untuk menentukan apakah pengobatan dengan antibakteri dilanjutkan atau tidak. Efek klinis awal harus dievaluasi berdasarkan perubahan gejala dan tanda. Temuan radiologi dan data laboratorium pada hari ke-3 (tiga) setelah dosis pertama. Jika perubahan tidak sesuai harapan, peneliti harus membuat keputusan yang tepat, untuk menghentikan Obat uji dan menukar ke antibakteri lain, dengan mempertimbangkan keamanan pasien.
  - c) Akhir pengobatan (hari berakhirnya pengobatan hingga 2 (dua) hari kalender setelahnya)  
Efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan harus dievaluasi. Ketika pengobatan dihentikan pada periode tertentu karena sembuh atau resolusi, observasi yang teramati pada waktu tersebut harus dievaluasi.
  - d) TOC (7 - 10 (tujuh sampai dengan sepuluh) hari kalender setelah akhir pengobatan)  
Biasanya, sembuh harus dievaluasi untuk pneumonia pada 7 (tujuh) hingga 10 (sepuluh) hari kalender setelah pengobatan terakhir dan untuk eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronis 7 (tujuh) hingga 21 (dua puluh satu) hari kalender setelah akhir pengobatan. Waktu ini harus menjadi *timepoint* evaluasi primer.
- ii. Observasi
    - a) Tanda dan Temuan  
Observasi dan pengujian harus mencakup gejala klinis dan temuan fisik, seperti tanda vital, gejala klinis, dan temuan *X-ray* atau CT dada saat *baseline*. Hal yang diobservasi harus dituliskan secara spesifik pada protokol studi.
    - b) Pengumpulan spesimen untuk Uji Mikrobiologi  
Uji mikroskopik pulasan Gram sputum dan Kultur sputum:  
Upaya maksimum harus dilakukan untuk mengidentifikasi bakteri penyebab dan bakteri substituen melalui isolasi mikroorganisme dan evaluasi jumlah bakteri pada sputum. Selain itu, jika bakteri yang terdeteksi adalah mikroorganisme yang terdiri dari flora mikroba normal namun diduga patogen berdasarkan kondisi klinis pasien, setiap mikroorganisme harus dievaluasi. Direkomendasikan untuk mengevaluasi bakteri penyebab yang dikhawatirkan berdasarkan temuan hapusan dan pulasan Gram sputum.
- f. Evaluasi
    - i. Efikasi Klinis
      - a) Efikasi klinis pada 3 (tiga) hari kalender pertama setelah pemberian Obat  
Efikasi klinis harus dinilai berdasarkan perubahan pada gejala klinis, suhu tubuh, CRP, dan temuan radiografi dada (pada pasien dengan pneumonia) dari *baseline* hingga 3 (tiga) hari kalender setelah pemberian Obat pertama sesuai dengan kriteria efikasi klinis.
      - b) Efikasi klinis pada akhir pengobatan

Efikasi klinis harus dinilai berdasarkan perubahan pada gejala dan temuan klinis, temuan inflamasi dan radiografi dada (hanya pada pasien dengan pneumonia) dari *baseline* hingga akhir pengobatan (penghentian) sesuai dengan kriteria efikasi klinis.

c) Evaluasi efikasi pada TOC

Efikasi klinis harus dinilai berdasarkan perubahan pada gejala dan temuan klinis, ada atau tidaknya *recurrence* atau *relapse*, ada atau tidaknya pengobatan antibakteri alternatif pada waktu TOC (biasanya, 7 - 10 (tujuh sampai dengan sepuluh) hari kalender setelah akhir pengobatan pneumonia dan 7 - 21 (tujuh sampai dengan dua puluh satu) hari kalender untuk eksaserbasi bakteri akut penyakit saluran napas kronik) sesuai dengan kriteria efikasi klinis. Nilai batas non-inferioritas untuk CAP pada waktu TOC adalah -10% (minus sepuluh persen), sedangkan untuk HAP -12,5% (minus dua belas koma lima persen).

ii. Efikasi Mikrobiologis

Efikasi mikrobiologis harus dinilai berdasarkan ada tidaknya bakteri penyebab dari *baseline* hingga akhir pengobatan dan saat TOC sesuai dengan ketentuan yang tercantum pada Bab IV Sub bab Penilaian Luaran Mikrobiologis.

Identifikasi bakteri penyebab harus dilakukan secara umum dan menyeluruh. Tidak hanya berdasarkan hasil uji mikrobiologi, namun juga mempertimbangkan perjalanan klinis. Hasil kultur kuantitatif dan informasi dari pulasan Gram juga harus diikutsertakan dalam evaluasi. Dalam beberapa spesimen sputum dari pasien tanpa riwayat pengobatan, sejumlah tertentu bakteri penyebab dapat diisolasi seperti kultur murni, sementara pada spesimen lainnya dari pasien yang telah menerima pengobatan antibakteri, jumlah bakteri yang memadai sangat jarang diperoleh. Oleh karena itu, penentuan bakteri penyebab berdasarkan hitung bakteri saja tidak tepat. Bakteri penyebab harus diidentifikasi secara komprehensif dengan mengumpulkan informasi yang penting riwayat pengobatan sebelumnya, kondisi klinis, dan perjalanan penyakit pasien.

5. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Kelamin dan Saluran Kemih

a. Pendahuluan

Bagian ini menjelaskan hal-hal yang harus dipertimbangkan untuk evaluasi tujuan dan klinis infeksi kelamin dan saluran kemih. Infeksi saluran kemih diklasifikasikan sebagai infeksi akut atau kronis berdasarkan perjalanan klinisnya, sebagai infeksi uncomplicated atau complicated berdasarkan ada atau tidaknya penyakit penyerta, dan lebih lanjut lagi sebagai sistitis (cyctitis) atau pielonefritis berdasarkan tempat infeksi. Biasanya diagnosis dibuat berdasarkan status perjalanan klinis, ada atau tidaknya penyakit penyerta, dan tempat infeksi. Pasien dengan infeksi saluran kemih *uncomplicated* adalah yang tidak memiliki penyakit penyerta yang memengaruhi urodinamik. Sedangkan, pasien dengan infeksi saluran kemih complicated dalam arti sempit adalah yang memiliki penyakit penyerta yang memengaruhi urodinamik, namun dalam arti luas, target pasien adalah mereka yang memiliki penyakit penyerta (misalnya diabetes, kondisi immunosupresi, dll) yang berkontribusi untuk menginduksi, progresi, dan perpanjangan infeksi saluran

kemih dan biasanya laki-laki.

Pada pedoman ini, pasien dengan infeksi saluran kemih *complicated* diidentifikasi berdasarkan definisi luas, karena komorbiditas internal sekalipun, seperti diabetes berkontribusi terhadap induksi, progresi, dan pemanjangan infeksi saluran kemih serupa dengan penyakit penyerta pada saluran kemih. Infeksi saluran kemih adalah tipe infeksi retrograde dan kemungkinan kecil berkembang pada laki-laki dibandingkan pada Wanita. Hal ini disebabkan perbedaan anatomi uretra, yang 5 – 7 (lima sampai dengan tujuh) kali lebih panjang pada laki-laki; dan sebenarnya pasien laki-laki dengan infeksi saluran kemih biasanya ditemukan memiliki penyakit penyerta seperti gangguan eksresi, walaupun mereka pada awalnya seharusnya tidak memiliki penyakit penyerta pada saluran kemih.

Infeksi kelamin diklasifikasikan menjadi uretritis, prostatitis, epididimitis atau orkhitis berdasarkan tempat infeksi. Karena uretritis ditularkan secara seksual pada sebagian besar pasien. evaluasi pada pasien dengan uretritis akan dijelaskan pada Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Menular Seksual. Prostatitis diklasifikasikan berdasarkan kondisi patologis. *National Institute of Health* (NIH) Amerika Serikat mengklasifikasikan prostatitis menjadi 4 (empat) kategori sebagai berikut:

- i. Kategori I: Prostatitis bakteri akut
- ii. Kategori II: Prostatitis bakteri kronis
- iii. Kategori IIIA: *Chronic pelvic pain syndrome/prostatic pain syndrome Inflammatory*
- iv. Kategori IIIB: *Chronic pelvic pain syndrome/prostatic pain syndrome Non-Inflammatory*
- v. Kategori IV: Prostatitis Asimptomatik

Dari kategori tersebut, hanya kategori I yang dapat dipergunakan untuk evaluasi antibakteri, karena secara jelas berhubungan dengan bakteri, dan antibakteri digunakan untuk pengobatan. Pengaruh Obat dapat dievaluasi dalam jangka pendek. Walaupun epididimitis diklasifikasikan dalam penyakit akut dan kronis, hanya epididimitis akut yang dianggap dapat dipergunakan untuk evaluasi antibakteri dengan alasan yang sama dengan prostatitis. Orkhitis tidak dianggap sebagai penyakit target, karena besar inflamasinya merupakan kelanjutan dari epididimitis akut atau disebabkan oleh infeksi virus.

- b. Ruang Lingkup
  - i. Spesies Target Utama  
*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Enterobacteriaceae*, bakteri *Gram negative bacillus non-fermenting* (kecuali untuk sistitis *uncomplicated* akut dan pielonefritis akut *uncomplicated*), *Chlamydia trachomatis* (epididimitis akut), dan *Haemophilus influenza* (epididimitis akut), dll.
  - ii. Penyakit Target  
Meskipun indikasi antibakteri untuk infeksi kelamin dan saluran kemih yang memiliki izin edar berupa sistitis, pielonefritis, prostatitis, dan epididimitis, penyakit target pada uji klinik harus berupa sistitis *uncomplicated* akut, pielonefritis *uncomplicated* akut, infeksi saluran kemih *complicated* (sistitis, pielonefritis), prostatitis bakteri akut, dan epididimitis akut.
- c. Kriteria Inklusi/Eksklusi
  - i. Sistitis *uncomplicated* akut

Pasien target adalah mereka yang mengalami infeksi bakteri

a) Kriteria Inklusi

- 1) Jenis kelamin: Wanita
- 2) Gejala: pasien yang mengalami nyeri berkemih, polakisuria, urgensi urinasi, disuria, dan nyeri suprapubik
- 3) Piuria: pasien yang memenuhi kriteria di bawah ini sebelum pengobatan.
  - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan menggunakan perangkat tertentu:  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\mu\text{L}$
  - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *counting chamber*  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\text{mm}^3$
  - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *dipstick* (berdasarkan aktivitas esterase): Positif (sering terjadi negative palsu; Hasil negative direkomendasikan diperiksa ulang dengan metode lain)
- 4) Pasien memiliki  $> 1 \times 10^5$  (lebih dari satu kali sepuluh pangkat lima) CFU/mL pada satu atau lebih dari dua patogen penyebab. Patogen harus diidentifikasi hingga tingkat spesies.

b) Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien dengan hitung sel viable pada urin sebelum pengobatan  $< 10^5$  (kurang dari sepuluh pangkat lima) CFU/mL (urin *midstream* dan kateter).
- 2) Pasien yang memiliki gejala sistitis dalam 4 (empat) minggu sebelumnya.

ii. Pielonefritis *uncomplicated* akut

Pasien target adalah mereka yang dipertimbangkan memiliki infeksi bakteri, dan telah berlangsung dalam 3 (tiga) hari kalender.

a) Kriteria Inklusi

- 1) Jenis kelamin: Wanita
- 2) Gejala: pasien yang mengalami demam  $\geq 37,5$  (lebih dari atau sama dengan tiga puluh tujuh koma lima) °C, lumbago, nyeri pinggang, atau nyeri *angle knocking*
- 3) Piuria: pasien yang memenuhi kriteria di bawah ini sebelum pengobatan.
  - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi:  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\mu\text{L}$
  - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *counting chamber*  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\text{mm}^3$
  - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *dipstick* (berdasarkan aktivitas esterase): Positif (dengan syarat bahwa hasil palsu sering diamati; Jika hasil negatif direkomendasikan menggunakan cara lain)

- Hitung leukosit dengan pengujian mikroskopik dari sedimen urinasi:  $\geq 5$  (lebih dari atau sama dengan lima) *sel/high power field* (HPF; pembesaran 400x (empat ratus kali))
- b) Kriteria Eksklusi
- 1) Pasien dengan hitung sel *viable* pada urin sebelum pengobatan  $< 10^5$  (kurang dari sepuluh pangkat lima) sel/mL (urin *midstream* dan kateter).
  - 2) Pasien yang memiliki gejala sistitis dalam 4 (empat) minggu sebelumnya.
- iii. Infeksi Saluran Kemih *Complicated* (pielonefritis, sistitis)  
 Pasien target adalah mereka dengan infeksi saluran kemih *complicated non-catheterized* (pielonefritis, sistitis) dimana antibakteri diharapkan memberikan hasil kesembuhan klinis.
- a) Kriteria Inklusi
- 1) Gejala: pasien yang mengalami demam, nyeri berkemih, pollakisuria, disuria, urgensi urinasi, nyeri suprapubik, lumbago, ketidaknyamanan pada mikturisi, ketidaknyamanan abdominal bagian bawah, dan urin residual yang disebabkan oleh infeksi saluran kemih.
  - 2) Pasien harus minimal satu menggunakan *indwelling catheter*, mengalami retensi urin, obstruksi urin, atau *neurogenic bladder*.
  - 3) Pasien dapat diikutsertakan dalam studi sebelum hasil kultur mikrobiologis tersedia berdasarkan temuan piuria. Kriteria pasien sebelum pengobatan adalah sebagai berikut:
    - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan menggunakan perangkat tertentu:  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\mu\text{L}$ .
    - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *counting chamber*  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\text{mm}^3$
    - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *dipstick* (berdasarkan aktivitas esterase): Positif (sering terjadi negatif palsu; Hasil negatif direkomendasikan diperiksa ulang dengan metode lain).
    - Hitung leukosit dengan pengujian mikroskopis dari sedimen urin:  $\geq 5$  (lebih dari atau sama dengan lima) *sel/high power field* (HPF/Pembesaran 400x (empat ratus kali))
  - 4) Pasien memiliki  $> 1 \times 10^5$  (lebih dari satu kali sepuluh pangkat lima) CFU/mL dari pada satu patogen penyebab atau tidak boleh lebih dari dua. Patogen harus diidentifikasi hingga tingkat spesies.
  - 5) Spesimen dari kantung pengumpul urin (*Urine catheter bag*) tidak dapat diterima. Jika *midstream* atau spesimen bersih tidak dimungkinkan, diharapkan pasien dengan kateter mengganti kateter sebelum sampel dikumpulkan.
- b) Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien dengan hitung sel viable pada urin sebelum pengobatan <  $10^5$  (kurang dari sepuluh pangkat lima) CFU/mL (urin *midstream* dan kateter).
  - 2) Pasien dengan diagnosis komplikasi urethritis, prostatitis, atau epididimitis.
  - 3) Pasien dengan *ileal loops* atau *vesico-ureteric refluks* dan pasien dengan tanda serta gejala yang menggambarkan prostatitis.
- iv. Prostatitis Bakteri Akut  
Pasien target adalah orang yang mengalami infeksi bakteri yang telah berjalan selama 10 (sepuluh) hari kalender.
- a) Kriteria Inklusi
    - 1) Jenis kelamin: Laki-laki
    - 2) Gejala: pasien yang demam  $\geq 37,5$  (lebih dari atau sama dengan tiga puluh tujuh koma lima) °C dan nyeri berkemih yang dianggap mengalami prostatitis akut berdasarkan kondisi klinis.
    - 3) Piuria: pasien yang memenuhi kriteria di bawah ini sebelum pengobatan (urin *midstream*).
      - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan menggunakan perangkat tertentu:  $\geq 10$  (lebih dari atau sama dengan sepuluh) sel/ $\mu$ L
      - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *counting chamber*  $\geq 10$  sel (lebih dari atau sama dengan sepuluh)/ $\text{mm}^3$
      - Hitung leukosit pada spesimen urin non-sentrifugasi yang ditentukan dengan *dipstick* (berdasarkan aktivitas esterase): Positif (sering hasil negatif palsu; Jika hasil negatif direkomendasikan pemeriksaan dengan cara lain)
      - Hitung leukosit dengan pengujian mikroskopik dari sedimen urin:  $\geq 5$  (lebih dari atau sama dengan lima) sel/*high power field* ((HPF/400x (empat ratus kali))
  - b) Kriteria Eksklusi
    - 1) Pasien dengan hitung sel viable pada urin sebelum pengobatan <  $10^5$  (kurang dari sepuluh pangkat lima) CFU/mL.
    - 2) Pasien yang menjalani biopsi prostat atau kateterisasi.
- v. Epididimitis Akut  
Pasien target adalah mereka yang mengalami epididimitis bakteri akut (kecuali yang disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis*) atau epididimitis klamidial akut.
- a) Kriteria Inklusi
    - 1) Jenis kelamin: Laki-laki
    - 2) Tanda dan temuan: pasien dengan pembengkakan akut dan nyeri pada epididimis
  - b) Kriteria Eksklusi
    - 1) Infeksi bakteri: pasien dengan hitung sel viable pada urin sebelum pengobatan <  $10^5$  (kurang dari sepuluh pangkat lima) CFU/mL.
    - 2) Infeksi Chlamydial: pasien yang spesimen urin (*first catch urine*) sebelum pengobatannya tidak terdeteksi *Chlamydia*

- trachomatis*. *Chlamydia trachomatis* harus dideteksi menggunakan metode amplifikasi asam nukleat (*polymerase chain reaction* [PCR], *transcription mediated amplification* [TMA], *strand displacement amplification* [SDA], TaqManPCR, *real-time* PCR, dll).
- d. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan  
Walaupun durasi pengobatan dapat bervariasi bergantung penyakit target, pada prinsipnya durasi harus dalam jangka waktu 1 (satu) (dosis tunggal) hingga 14 (empat belas) hari kalender dan secara khusus, sangat bergantung karakteristik Obat uji.
- i. Sistitis Akut *uncomplicated*: 1 (satu) (dosis tunggal) hingga 7 (tujuh) hari kalender
  - ii. Pielonefritis Akut *uncomplicated*, infeksi saluran kemih *complicated*: hingga 14 (empat belas) hari kalender
  - iii. Prostatitis bakteri akut, epididimitis akut: setidaknya 14 (empat belas) hari untuk Obat oral
- e. Waktu Evaluasi dan Observasi  
Observasi gejala, temuan, dan pengujian laboratorium berikut ini harus dilakukan pada tiap hari observasi.
- i. Waktu evaluasi
    - a) *Baseline*  
Selama *baseline*, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa subjek sesuai dengan kriteria inklusi untuk bisa diikutsertakan.
    - b) Akhir pengobatan dengan terapi intravena (sekitar 4 – 6 (empat sampai dengan enam) hari kalender setelah injeksi dosis pertama)  
Pada studi klinik dengan terapi intravena, dimana terjadi pergantian menjadi Obat oral, penilaian harus dilakukan pada akhir terapi intravena sekitar 4 – 6 (empat sampai dengan enam) hari kalender setelah injeksi dosis pertama.
    - c) Hari kalender ke-5 (lima) hingga ke-9 (sembilan) setelah akhir pengobatan (TOC)  
Untuk infeksi bakteri, penilaian sembuh harus dilakukan pada hari kalender ke-5 (lima) sampai hari kalender ke-9 (sembilan) setelah pengobatan selesai.  
Untuk penyakit infeksi termasuk epididimitis Chlamydial dimana bakteri penyebab diidentifikasi menggunakan teknik amplifikasi asam nukleat, penilaian harus dilakukan dalam 2 – 4 (dua sampai dengan empat) minggu setelah pengobatan selesai untuk menghindari amplifikasi asam nukleat dari bakteri yang mati, yang dapat menyebabkan hasil positif palsu.
    - d) Dua puluh satu hingga 28 (dua puluh delapan) hari kalender setelah dosis pertama (penilaian *recurrence*)  
Hanya diperuntukan pada infeksi bakteri, penilaian harus dibuat untuk kekambuhan (*recurrence*) pada waktu percobaan ini.  
Pasien yang dievaluasi pada waktu ini adalah mereka yang "Respons" terhadap *endpoint* primer-nya terkonfirmasi 5 – 9 (lima sampai dengan sembilan) hari kalender setelah akhir pengobatan dan pada akhir pengobatan dengan injeksi (sekitar 4 – 6 (empat sampai dengan enam) hari kalender setelah injeksi dosis pertama).
  - ii. Observasi

- a) Tanda dan temuan  
Bakteriuria, tanda dan gejala harus diobservasi pada setiap waktu evaluasi sebagaimana tertera pada e.i. piuria harus dievaluasi dengan system *flow cytometri* spesifik, metode *counting chamber*, *dipstick* (berdasarkan aktivitas esterase) atau sedimen urin di bawah mikroskop.
- b) Pengumpulan spesimen untuk uji mikrobiologi  
Spesimen urin yang diharapkan adalah urin *midstream* (pancar tengah) pada laki-laki dan urin yang dikumpulkan melalui kateter pada wanita.  
Hanya untuk epididimitis akut, *first-catch urine* harus digunakan sebagai spesimen.
- f. Evaluasi  
Keadaan dimana baik efek bakteriologis (nilai < 10<sup>3</sup> (kurang dari sepuluh pangkat tiga) CFU/mL pada urin yang diambil pada kunjungan TOC) dan klinis menunjukkan hal sesuai dengan harapan, maka hasil evaluasi dapat dinyatakan sebagai "Respons", sedangkan jika salah satu hasil dari efek bakteriologis atau klinis tidak sesuai harapan, maka dinyatakan sebagai "Gagal". Nilai *margin non-inferioritas* pada waktu TOC adalah -10% (minus sepuluh persen).

Respons	luaran bakteriologis menunjukkan eradikasi dan luaran klinis menunjukkan sembuh
Gagal	luaran bakteriologis dan/atau klinis menunjukkan gagal

- i. Evaluasi Klinis  
Penilaian dibagi menjadi 2 (dua) tingkat, "sembuh" atau "gagal" berdasarkan perjalanan gejala, perpanjangan, atau sementara. Gejala yang terjadi terjadi sebelum infeksi yang disebabkan oleh penyakit penyerta tidak menjadi subjek penilaian. Gejala klinis dinilai berdasarkan ada atau tidak ada. Seseorang dianggap tidak demam, jika suhu tubuhnya maksimal 37°C (tiga puluh tujuh derajat celcius).

Sembuh	Seluruh gejala klinis menghilang, atau derajat gejala membaik hingga menuju tingkat sebelum infeksi
Gagal	Gejala subjektif menetap, gejala mengalami perburukan, atau membutuhkan perubahan/penambahan antibakteri

- ii. Evaluasi mikrobiologis  
Evaluasi didasarkan pada jumlah bakteri per strain bakteri patogen di saluran kemih yang diisolasi sebelum pemberian Obat. Penilaian dibagi menjadi 2 (dua) tingkat, yaitu "eradikasi" atau "gagal". Jika agen antibakteri efektif terhadap semua strain bakteri, maka dapat dinyatakan "eradikasi"; sedangkan jika antibakteri tidak efektif terhadap strain bakteri, maka dapat dinyatakan sebagai "gagal".  
Penilaian yang disimpulkan gagal dibagi menjadi resistan dan tidak dapat dinilai.

Eradikasi	Jumlah bakteri per strain bakteri patogen, untuk
-----------	--

	semua bakteri penyebab infeksi yang diisolasi sebelum pemberian antibakteri, adalah: $<10^4$ kurang dari sepuluh pangkat empat) CFU/mL
Gagal	Jumlah bakteri per strain bakteri patogen, dari semua penyebab infeksi yang diisolasi sebelum pemberian antibakteri, $\geq 10^4$ (lebih besar dari atau sama dengan sepuluh pangkat empat) CFU/mL, atau membutuhkan perubahan/penambahan antibakteri

Untuk hasil gagal, digolongkan lagi menjadi dua yakni:

Persistensi	Jumlah strain bakteri yang sama yang diisolasi sebelum pemberian, $\geq 10^4$ (lebih besar dari atau sama dengan sepuluh pangkat empat) CFU/mL
Tidak dapat dinilai	Tidak bisa dinilai sebagai "Persistensi", dapat berupa kebutuhan perubahan/penambahan antibakteri

## 6. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Menular Seksual (Uretritis dan Cervicitis)

### a. Pendahuluan

Bagian ini menjelaskan evaluasi klinis uretritis dan servicitis secara terpisah, karena adanya kriteria inklusi dan evaluasi efikasi yang berbeda. Selanjutnya, karena evaluasi Obat antibakteri memerlukan *follow up* bakteri penyebab, pasien dengan infeksi menular seksual Nongonococcal didiskusikan secara khusus hanya jika hasil kulturnya terisolasi atau terdeteksi bakteri *Chlamydia trachomatis* atau *Mycoplasma genitalium*.

Selain itu, pasien harus diinstruksikan untuk menahan diri dari aktivitas seksual semenjak dosis pertama hingga evaluasi final, atau untuk menggunakan kondom secara konsisten dan benar sejak awal hingga akhir aktivitas seksual, karena aktivitas seksual selama periode studi dapat memengaruhi evaluasi.

### b. Uretritis

#### i. Ruang Lingkup

##### a) Penyakit Target

- Uretritis Gonococcal
- Uretritis Nongonococcal (disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis* atau *Mycoplasma genitalium*)

##### b) Spesies Target Utama

Target harus meliputi bakteri yang diisolasi atau terdeteksi pada sekret uretra atau *first catch* urin sebelum pengobatan:

- Uretritis Gonococcal: *Neisseria gonorrhoeae*
- Uretritis Nongonococcal: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*

#### ii. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### a) Uretritis Gonococcal

##### 1) Kriteria Inklusi

- Jenis kelamin: laki-laki
- Gejala: pasien dengan gejala yang sesuai dengan Uretritis Gonococcal

- Uji mikrobiologi: kultur untuk *Neisseria gonorrhoeae* harus diperoleh dari sekret uretra (jika tersedia) atau *first catch urine*.
  - Jika pasien dengan bukti *rectal* atau *pharyngeal gonorrhoea* diikutsertakan, dengan atau tanpa infeksi uretra atau serviks, direkomendasikan agar dilakukan stratifikasi berdasarkan tempat infeksi saat randomisasi.
- 2) Kriteria Eksklusi
- Pasien dengan kultur negatif untuk *Neisseria gonorrhoeae* dari sekret uretra (jika tersedia) atau *first catch urine* sebelum pengobatan.
- b) Uretritis Nongonococcal
- 1) Kriteria Inklusi
- Jenis kelamin: laki-laki
  - Gejala: gejala yang sesuai dengan Urethritis Nongonococcal
  - Uji mikrobiologi: *Chlamydia trachomatis* harus terdeteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (*polymerase chain reaction (PCR)*, *transcription mediated amplification (TMA)*, *strand displacement amplification (SDA)*, *TaqManPCR*, *real-time PCR*, dll. *Mycoplasma genitalium* juga harus terdeteksi menggunakan amplifikasi asam nukleat (*PCR*, *real-time PCR*, dll). Spesimen mikrobiologi mungkin dapat diperoleh dari sekret uretra (jika tersedia) atau *first catch urine* untuk kultur.
- 2) Kriteria Eksklusi
- Pasien dengan hasil kultur negatif baik untuk *Chlamydia trachomatis* dan *Mycoplasma genitalium* yang diperoleh dari *first-catch urine* sebelum pengobatan.
  - Pasien dengan hasil positif untuk *Neisseria gonorrhoeae*
- iii. Metode Pemberian Dosis dan Durasi pengobatan
- Durasi pengobatan harus dijelaskan secara spesifik dengan rentang berikut berdasarkan karakteristik antibakteri.
- a) Urethritis Gonococcal: 1 (satu) (dosis tunggal) hingga 7 (tujuh) hari kalender
- b) Urethritis Nongonococcal: 1 (satu) (dosis tunggal) hingga 14 (empat belas) hari kalender
- iv. Waktu Evaluasi dan Observasi
- a) Waktu evaluasi
- 1) Baseline (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))
- Selama baseline, pasien harus diskriminasi untuk memastikan sesuai kriteria inklusi.
- 2) hari kalender ke-5 – 9 (lima sampai dengan sembilan) setelah akhir pengobatan (hanya untuk Urethritis Gonococcal)
- Pada waktu ini, dilakukan penilaian apakah penyakit target sembuh atau tidak.
- 3) TOC

Kunjungan TOC dapat dilakukan dalam kurun waktu satu minggu ((misal 3 - 4 (tiga sampai dengan empat) hari)) setelah pengobatan untuk memaksimalkan proporsi dengan kesembuhan yang terdokumentasi. Waktu *follow up* yang lebih lama dibutuhkan untuk mengetahui adanya kambuh, infeksi berulang atau infeksi baru.

- 4) Minggu ke 2 - 4 (dua sampai dengan empat) setelah akhir pengobatan (hanya untuk Urethritis Nongonococcal)

Untuk Urethritis Nongonococcal yang disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis* dan *Mycoplasma genitalium*, dideteksi dengan uji amplifikasi asam nukleat, evaluasi harus dilakukan 2 - 4 (dua sampai dengan empat) minggu setelah akhir pengobatan untuk mencegah hasil positif palsu yang disebabkan oleh amplifikasi asam nukleat dari bakteri yang mati.

Waktu *follow up* yang lebih lama dibutuhkan untuk mengetahui adanya kambuh, infeksi berulang atau infeksi baru.

- b) Observasi

Gejala klinis yang terkait dengan uretritis, dan temuan klinis, banyaknya produksi dan deskripsi sekret uretra harus dievaluasi.

- v. Evaluasi (Kriteria)

Keadaan di mana baik efek bakteriologis (nilai  $< 10^3$  (kurang dari sepuluh pangkat tiga) CFU/mL pada urin yang diambil pada kunjungan TOC) dan klinis menunjukkan hal sesuai dengan harapan, maka hasil evaluasi dapat dinyatakan sebagai "Respons", sedangkan jika salah satu hasil dari efek bakteriologis atau klinis tidak sesuai harapan, maka dinyatakan sebagai "Gagal".

Respons	luaran bakteriologis menunjukkan eradikasi dan luaran klinis menunjukkan sembuh
Gagal	luaran bakteriologis dan/atau klinis menunjukkan gagal

- a) Evaluasi efikasi terhadap Urethritis Gonococcal

- Efikasi mikrobiologis [*endpoint primer*]  
Berdasarkan adanya *Neisseria gonorrhoeae*, pasien harus dievaluasi sebagai "Eradikasi" atau "Gagal" sebagai berikut:

Eradikasi	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> tidak terdeteksi pada kultur
Gagal	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> terdeteksi pada kultur atau memerlukan perubahan antibakteri atau tambahan pengobatan

Nilai margin non-inferioritas pada waktu TOC adalah - 10% (minus sepuluh persen).

- Efikasi klinis  
Berdasarkan gejala klinis, pasien harus dievaluasi sebagai "Sembuh" atau "Gagal" sebagai berikut"

Pasien dengan infeksi campuran *Chlamydia* dan *Mycoplasma* harus tidak diikutsertakan dari evaluasi.

Sembuh	Gejala terkait uretritis tidak ditemukan
Gagal	Gejala terkait uretritis ditemukan, atau perubahan antibakteri atau ada penambahan pengobatan

b) Evaluasi efikasi terhadap Uretritis Nongonococcal

- Efikasi mikrobiologis [*endpoint primer*]  
Berdasarkan adanya *Chlamydia trachomatis* atau *Mycoplasma genitalium* (dievaluasi dengan metode yang sama pada baseline), pasien harus dievaluasi sebagai "Eradikasi" atau "Gagal" sebagai berikut:

Eradikasi	<i>Chlamydia trachomatis</i> dan <i>Mycoplasma genitalium</i> tidak terdeteksi dengan pemeriksaan uji amplifikasi asam nukleat
Gagal	<i>Chlamydia trachomatis</i> dan <i>Mycoplasma genitalium</i> terdeteksi dengan uji amplifikasi asam nukleat, atau memerlukan perubahan antibakteri atau tambahan pengobatan

\**Chlamydia trachomatis* harus dideteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (PCR, TMA, SDA, TaqManPCR, *real-time* PCR, dll)

*Mycoplasma genitalium* harus dideteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (PCR, *real-time* PCR, dll)

Nilai margin non-inferioritas pada waktu TOC adalah -10% (minus sepuluh persen).

- Efikasi klinis  
Berdasarkan gejala klinis, pasien harus dievaluasi sebagai "Sembuh" atau "Gagal" sebagai berikut:

Sembuh	Gejala terkait urethritis tidak ditemukan
Gagal	Gejala terkait uretritis ditemukan, atau perubahan antibakteri atau penambahan pengobatan

c. Servisititis

i. Ruang Lingkup

a) Penyakit Target

- Servisititis Gonococcal
- Servisititis Nongonococcal (disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis* atau *Mycoplasma genitalium*)

b) Spesies Target Utama

Target harus meliputi bakteri yang diisolasi atau terdeteksi pada sekresi serviks atau dari spesimen swab endoserviks sebelum pengobatan:

- Servisititis Gonococcal: *Neisseria gonorrhoeae*
- Servisititis Nongonococcal: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*

ii. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

a) Servisititis Gonococcal

1) Kriteria Inklusi

- Pasien wanita berusia  $\geq 16$  (enam belas) tahun yang memiliki gejala atau temuan servisititis.
  - Pasien yang memiliki tanda klinis infeksi menular seksual yang jelas berdasarkan temuan inflamasi dan keberadaan *Neisseria gonorrhoeae*, dikonfirmasi melalui uji mikrobiologi menggunakan sekret serviks atau spesimen swab endoserviks.
  - Jika pasien dengan bukti *rectal* atau *pharyngeal gonorrhoea* diikutsertakan, dengan atau tanpa infeksi uretra atau serviks, direkomendasikan agar dilakukan stratifikasi berdasarkan tempat infeksi saat randomisasi.
- 2) Kriteria Eksklusi
- Pasien yang tidak ditemukan *Neisseria gonorrhoeae* sebelum pengobatan.
  - Pasien yang juga mengalami *Pelvic Inflammatory Disease (PID)* atau penyakit radang panggul, misalnya uterin adneksitis atau peritonitis.
- b) Servisititis Nongonococcal
- 1) Kriteria Inklusi
- Pasien wanita berusia  $\geq 16$  (enam belas) tahun yang memiliki gejala atau temuan servisititis.
  - Pasien yang secara klinis terkonfirmasi mengalami penyakit menular seksual berdasarkan temuan inflamasi dan yang terkonfirmasi atau diduga hasil kultur sekresi serviks atau spesimen swab endoserviks mengandung *Chlamydia trachomatis* atau *Mycoplasma genitalium*.  
*Chlamydia trachomatis* harus dideteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (PCR, TMA, SDA, TaqManPCR, *real-time* PCR, dll). *Mycoplasma genitalium* harus dideteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (PCR, *real-time* PCR, dll).
- 2) Kriteria Eksklusi
- Pasien yang hasil uji mikrobiologi tidak terdeteksi *Chlamydia trachomatis* dan/atau *Mycoplasma genitalium* pada saat *baseline*.
  - Pasien yang ditemukan adanya *Neisseria gonorrhoeae* melalui kultur sebelum pengobatan.
  - Pasien yang dalam waktu bersamaan memiliki penyakit radang panggul, seperti uterine adneksitis atau peritonitis
- iii. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan
- Dosis, interval, dan durasi pengobatan harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri yang dikembangkan. Secara prinsip, efikasi klinis dapat dievaluasi untuk pasien yang menerima Obat uji setidaknya 3 (tiga) hari kalender berturut-turut, namun hal ini tidak berlaku untuk kasus dimana regimen jangka pendek seperti dosis tunggal diperlukan untuk Obat uji. Selain itu, durasi pengobatan terlama yang direkomendasikan adalah 14 (empat belas) hari kalender.

## iv. Waktu Evaluasi dan Observasi

## a) Waktu evaluasi

- 1) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline*, pasien harus diskriming untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.
- 2) Akhir pengobatan (hari berakhirnya pengobatan hingga 2 (dua) hari kalender setelahnya)  
Efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan harus dievaluasi. Selain itu, jika pengobatan dihentikan pada periode tertentu karena kesembuhan atau resolusi, maka hal yang diobservasi pada waktu ini harus dinilai.
- 3) TOC (1 – 3 (satu sampai dengan tiga) minggu setelah pengobatan dihentikan)  
Pada waktu ini, harus dievaluasi apakah penyakit target sembuh atau tidak. Hal ini harus dilakukan karena merupakan *endpoint* primer.  
Evaluasi berdasarkan uji amplifikasi asam nukleat harus dilakukan 1 – 3 (satu sampai dengan tiga) minggu setelah akhir pengobatan, karena evaluasi yang dilakukan segera setelah akhir pengobatan dapat menghasilkan positif palsu. Selanjutnya, waktu evaluasi dapat berbeda-beda untuk setiap protokol berdasarkan karakteristik tertentu bakteri patogen. Selain itu, jika diperlukan evaluasi tambahan, hal ini harus dijelaskan.  
Kunjungan tindak lanjut harus direncanakan untuk mendeteksi kekambuhan, infeksi ulang atau infeksi baru.

## b) Observasi

Observasi harus mencakup leukorea, ketidaknyamanan, nyeri abdominal bagian bawah, dan gatal pada organ genital sebagai gejala subjektif, serta suhu tubuh, erosi servikovaginal abnormal, kemerahan, edema, jumlah dan sifat sekret serviks sebagai temuan klinis.

## v. Evaluasi

## a) Evaluasi Efikasi Klinis

Kesembuhan klinis didefinisikan sebagai kondisi dimana tanda infeksi telah teratasi dan tidak memerlukan pengobatan antibakteri tambahan. Lebih spesifik lagi, efikasi klinis harus dievaluasi berdasarkan kriteria berikut:

Sukses	Tanda dan gejala terkait servisitis telah teratasi atau membaik, dan tidak lagi memerlukan pengobatan lebih panjang dengan antibakteri untuk penyakit target.
Gagal	Pasien yang memenuhi kondisi di bawah ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanda atau gejala terkait servisitis makin memburuk</li> <li>• Kasus dimana antibakteri diubah atau tambahan pengobatan telah diberikan untuk penyakit target karena hasil evaluasi mikrobiologi ditemukan sebagai "Persisten"</li> <li>• Kasus dimana hasil evaluasi mikrobiologi dinyatakan sebagai "Tidak dapat ditentukan (<i>indeterminate</i>)" dan</li> </ul>

	<p>tidak ada antibakteri lain yang telah digunakan untuk servisitis, sampai berakhirnya pemberian Obat uji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kasus dimana antibakteri lain telah digunakan (secara sistemik) untuk penyakit selain penyakit target sebelum akhir pengobatan, sekalipun gejala dan tanda terkait servisitis telah teratasi atau membaik.</li> </ul>
--	--

b) Evaluasi Mikrobiologi

Spesimen mikrobiologi yang memadai dari infeksi target (sekret serviks atau spesimen swab endoserviks, dll) harus dikumpulkan sebelum pengobatan dan pada akhir pengobatan. Spesimen mikrobiologi ini harus dievaluasi menggunakan metode yang berlaku untuk penyakit target (metode mikrobiologi molekular dan kultur, dll) untuk mengevaluasi adanya bakteri patogen.

Efikasi mikrobiologis harus dievaluasi setelah akhir pengobatan dan melalui *endpoint* tindak lanjut akhir yang telah ditentukan sebelumnya sesuai dengan kriteria berikut:

1) Servisitis Gonococcal

Perubahan pada *Neisseria gonorrhoeae* harus dievaluasi sebagai "Eradikasi" atau "Persisten" sebagai berikut:

Eradikasi	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> tidak terdeteksi pada kultur
Gagal	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> terdeteksi pada kultur atau memerlukan perubahan antibakteri atau tambahan pengobatan

Nilai margin non-inferioritas pada waktu TOC adalah -10% (minus sepuluh persen)

2) Servisitis Nongonococcal

Perubahan pada *Chlamydia trachomatis* atau *Mycoplasma genitalium* (dievaluasi berdasarkan metode yang sama dengan *baseline*) harus dievaluasi sebagai "Eradikasi" atau "Persisten" dengan ketentuan sebagai berikut:

Eradikasi	<i>Chlamydia trachomatis</i> dan <i>Mycoplasma genitalium</i> tidak terdeteksi dengan uji amplifikasi asam nukleat
Gagal	<i>Chlamydia trachomatis</i> atau <i>Mycoplasma genitalium</i> terdeteksi dengan uji amplifikasi asam nukleat atau memerlukan perubahan antibakteri atau tambahan pengobatan

\**Chlamydia trachomatis* harus dideteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (PCR, TMA, SDA, TaqManPCR, *real-time* PCR, dll).

*Mycoplasma genitalium* harus dideteksi menggunakan uji amplifikasi asam nukleat (PCR, *real-time* PCR, dll)

7. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Intra-Abdominal

a. Ruang Lingkup

i. Spesies Target Utama

Bakteri patogen utama yang bertanggung jawab terhadap infeksi intra-abdominal meliputi *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus sp.*,

*Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides sp.*, dll. Spesies bakteri target harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri yang diteliti.

- ii. Penyakit Target
 

Berikut penyakit target yang diduga disebabkan oleh bakteri patogen di atas:

  - a) Peritonitis (peritonitis berkembang dari penyakit radang panggul dapat diikutsertakan)
  - b) Abses Intra-abdominal
  - c) Penyakit infeksi hepatobiliari (kolesistitis, kolangitis, abses hati)
- b. Kriteria Inklusi/Eksklusi
  - i. Kriteria Inklusi
    - a) Pasien yang memiliki gejala klinis infeksi intra-abdominal berdasarkan temuan inflamasi, temuan abdominal, dan temuan pencitraan yang memenuhi kriteria berikut:
      - Kasus prosedur pembedahan, drainasi perkutan pada tempat infeksi, atau drainase saluran empedu, dll direncanakan atau telah dilakukan dalam 24 (dua puluh empat) jam. Untuk penyakit radang panggul atau kolesistitis, kasus drainase tidak dilakukan berdasarkan pada keputusan klinis dan pembedahan tidak diperlukan dapat diikutsertakan (meskipun pada kasus tersebut, spesimen harus dikumpulkan dari aspirasi, dll).
      - Kasus infeksi pascaoperasi dengan cairan gastrointestinal atau sekret purulen terlihat dari drainase yang dipasang selama pembedahan.
    - b) Bukti infeksi harus didokumentasikan selama laparotomi, laparoskopi atau drainasi perkutan. Diagnosis yang sesuai meliputi (namun tidak terbatas) pada perforasi kantung empedu, divertikulum atau apendisitis akut, peritonitis sekunder terhadap trauma dan abses yang berasosiasi dengan kondisi ini. Proporsi pasien dengan infeksi yang berasal dari apendisitis akut tidak boleh melebihi 50% (lima puluh persen) dan stratifikasi saat randomisasi direkomendasikan berdasarkan infeksi yang berasosiasi dengan apendisitis akut ataupun tidak.
    - c) Pasien yang tidak merespons pengobatan awal atau antibakteri lain (dalam kasus pasien telah dievaluasi sebagai "Gagal" terhadap pemberian antibakteri lain selama 3 (tiga) hari kalender atau lebih). Pasien yang diikutsertakan dalam uji klinik setelah dioperasi atau dilakukan prosedur seperti drainase diperbolehkan untuk menerima antibakteri lain selain antibakteri yang diteliti hanya sekali untuk operasi atau prosedur tersebut.
    - d) Pasien yang spesimen mikrobiologinya dapat diperoleh selama *baseline* atau dalam 24 (dua puluh empat) jam semenjak dosis pertama antibakteri yang diteliti.
  - ii. Kriteria Eksklusi
    - a) Pasien yang menjalani pembedahan untuk perforasi usus dalam 12 (dua belas) jam
    - b) Pasien yang menjalani pembedahan untuk perforasi tukak lambung dalam 24 (dua puluh empat) jam

- c) Pasien dengan appendisitis komplikata (kecuali untuk appendisitis gangren atau perforasi)
  - d) Pasien dengan *necrotizing pancreatitis*
  - e) Pasien dengan peritonitis bakteri spontan
  - f) Pasien dengan drainase peritoneal terbuka
  - g) Pasien yang belum menerima prosedur pembedahan yang tepat seperti drainase, meskipun pembentukan abses telah terlihat melalui temuan pencitraan untuk kasus dengan peritonitis perforatif.
  - h) Pasien dengan gejala yang telah teratasi sebagai respons terhadap prosedur bedah seperti drainase.
  - i) Pasien yang tidak sesuai untuk evaluasi klinis antibakteri karena penyakit penyerta yang sangat serius atau penyakit infeksi, atau yang diperkirakan tidak dapat bertahan hidup selama periode studi. Ketika skor *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II digunakan untuk evaluasi keparahan, pasien dengan skor > 15 (lebih dari lima belas) kemungkinan besar dieksklusi.
- c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi pengobatan
- Dosis, interval dosis, dan durasi pengobatan harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri yang dikembangkan. Secara prinsip, efikasi dapat dievaluasi untuk pasien yang diberikan Obat uji setidaknya dalam 3 (tiga) hari kalender berturut-turut. Selain itu, durasi pengobatan terpanjang yang direkomendasikan harus dalam 14 (empat belas) hari kalender. Secara umum, pasien dengan infeksi intra-abdominal harus melanjutkan antibakteri hingga 24 (dua puluh empat) jam demam hilang, leukosit membaik, dan pergerakan usus pulih.
- d. Waktu Evaluasi dan Observasi
- i. Waktu evaluasi
- Evaluasi harus dilakukan tidak hanya saat akhir pengobatan namun juga pada waktu TOC 7 - 14 (tujuh sampai dengan empat belas) hari kalender setelah akhir pengobatan). Evaluasi TOC direkomendasikan untuk dilakukan pada 4 - 6 (empat sampai dengan enam) minggu setelah pemberian dosis pertama (evaluasi pasien rawat jalan diperbolehkan). Jika pembedahan direncanakan atau dilakukan dalam 24 (dua puluh empat) jam dari *enrolment*, tempat infeksi yang akan dibedah harus juga menjadi objek evaluasi, yang harus di-*follow up* hingga 1 (satu) bulan pasca pembedahan dan dievaluasi. Observasi temuan klinis, gejala, dan temuan laboratorium berikut, harus dilakukan pada tiap hari observasi.
- a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))
- Selama *baseline*, pasien harus diskriming untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikuti sertakan. Abses dan ascites yang berasosiasi dengan peritonitis harus dikumpulkan untuk kultur selama pembedahan atau prosedur invasif seperti drainase perkutan. Tempat infeksi harus diidentifikasi secara tepat.
- b) Tiga hari kalender pasca dosis pertama (hari kalender ke-2 (dua) hingga 4 (empat))
- Tanda vital dan temuan abdominal harus diobservasi setiap hari. Hitung darah lengkap, pemeriksaan kimia darah, urinalisis, dan observasi eksudat dari tempat infeksi

(deskripsi dan volume) harus dilakukan jika diperlukan. Ketika kasus dengan drainase tertutup, yang memiliki risiko kontaminasi rendah, dievaluasi secara klinis sebagai "Gagal", buangan dari drainase harus diperoleh untuk kultur dalam rangka mengevaluasi bakteri patogen.

- c) Akhir pengobatan (0 - 3 (nol sampai dengan tiga) hari kalender setelah akhir pengobatan)

Ketika pengobatan dihentikan pada periode tertentu karena sembuh atau resolusi, observasi yang teramati pada waktu tersebut harus dievaluasi.

- d) TOC (7 - 14 (tujuh sampai dengan empat belas) hari kalender setelah akhir pengobatan)

Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi. Hal ini merupakan evaluasi primer untuk uji klinik di luar negeri, dan digunakan sebagai hal kritis yang memungkinkan perbandingan.

ii. Observasi

- a) Temuan Klinis dan Gejala

Tanda vital, temuan fisik (nyeri spontan, tenderness, iritasi peritoneal) dan hitung darah lengkap (hematokrit, hitung eritrosit, hitung leukosit, hitung platelet), pemeriksaan kimia darah (bilirubin total, enzim hati/saluran empedu, serum kreatinin, CRP), urinalisis, dan kultur darah harus di-*follow up*.

Eksudat dari tempat infeksi (deskripsi dan volume) harus diobservasi selama baseline dan pada akhir pengobatan atau penghentian (ketika spesimen dapat diperoleh).

Untuk menilai fokus infeksi intra-abdominal, jika dimungkinkan pencitraan harus dilakukan pada hari dosis pertama diberikan. Jika inflamasi ditemukan pada hasil pencitraan saat baseline, maka pencitraan harus dilakukan pada akhir pengobatan atau saat penghentian pengobatan dan saat TOC. Modalitas pencitraan yang sama harus digunakan untuk evaluasi selama periode studi, meskipun berbagai modalitas pencitraan seperti radiografi konvensional, ultrasonografi, CT, dan MRI tersedia.

Jika pasien memiliki infeksi berat, kondisi hemodinamik, dan fungsi pernapasan harus dievaluasi untuk menilai keparahan.

- b) Pengumpulan spesimen untuk uji mikrobiologi

Spesimen mikrobiologi (eksudat atau pustula dari tempat infeksi) harus diperoleh sebelum pemberian Obat antibakteri uji untuk dilakukan kultur aerob dan anaerob yang tepat serta uji kepekaan Obat uji. Dalam kasus dimana spesimen tidak dikumpulkan sebelum pengobatan, spesimen harus dikumpulkan dalam 24 (dua puluh empat) jam setelah dosis pertama. Namun dalam beberapa kasus, pengumpulan sampel purulen pasca pengobatan sulit diperoleh karena pengangkatan drainase selama pengobatan.

e. Evaluasi

i. Efikasi Klinis

- a) Kesembuhan secara klinis didefinisikan sebagai kondisi teratasinya gejala infeksi dan tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri. Kegagalan pengobatan secara klinis didefinisikan sebagai berikut:

- Infeksi intra-abdominal persisten atau *recurrent* didokumentasikan melalui pencitraan, spesimen dari drainase perkutan, atau temuan saat operasi ulang.
  - Infeksi daerah operasi
  - Kematian akibat infeksi persisten intra-abdominal
  - Pengobatan dengan Obat antimikroba lain yang diberikan selama periode studi, bahkan jika infeksi intra-abdominal tidak ditemukan (jika Obat anti-MRSA secara bersamaan diberikan untuk mengobati infeksi *multiple* MRSA selama studi tanpa aktivitas antibakteri MRSA, atau ketika Obat antijamur diberikan secara bersamaan untuk mengobati infeksi jamur, tim ahli independen harus menentukan apakah akan mengevaluasi kasus seperti itu atau tidak).
- b) Pada evaluasi akhir, kasus harus dikategorikan sebagai sembuh, gagal atau tidak dapat ditentukan. Efikasi klinis adalah evaluasi yang paling penting diikuti dengan efikasi mikrobiologis. Jika kultur *follow up* tidak dievaluasi karena tidak adanya drainase purulent dan perjalanan klinis yang memadai, maka efikasi mikrobiologis harus dievaluasi sebagai potensi eradikasi infeksi.
- c) Nilai batas non-inferioritas pada waktu TOC adalah -10% (minus sepuluh persen).
- ii. Efikasi Mikrobiologis  
Efikasi mikrobiologis harus dievaluasi pada akhir pengobatan dengan antibakteri uji dan juga pada waktu *follow up* terakhir. Pasien dengan infeksi *multiple*, efikasi mikrobiologis setiap spesies harus dievaluasi. Untuk evaluasi kambuh atau infeksi berulang, spesimen untuk kultur setelah pengobatan harus dikumpulkan ketika kadar antibakteri pada darah, jaringan, dan cairan tubuh tidak tinggi.
8. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Obstetri dan Ginekologi
- a. Ruang Lingkup
- i. Spesies Target Utama  
Bakteri yang harus diisolasi untuk efikasi mikrobiologis dan uji kepekaan adalah semua bakteri yang berpotensi menjadi penyebab yang harus dibuat daftarnya, antara lain:  
*Staphylococcus sp., Streptococcus sp., Enterococcus sp., Escherichia coli, Klebsiella sp., Enterobacter sp., Haemophilus sp., Pseudomonas aeruginosa, anaerobic Gram-positive bacteria (cocci) (Peptostreptococcus sp., etc.), anaerobic Gram-negative bacteria (bacilli) (Bacteroides sp., Prevotella sp., Porphyromonas sp., Fusobacterium sp., etc.), Mycoplasma sp., and Chlamydia sp.*  
Daftar tersebut harus dibuat laporan terpisah berdasarkan hasil uji kepekaan *in vitro* dan analisis PK/PD.
- b. Kriteria Inklusi/Eksklusi
- i. Kriteria Inklusi
- a) Penyakit radang panggul, vulvitis  
Pasien yang memiliki tanda klinis infeksi berdasarkan temuan inflamasi sistemik (demam, hitung leukosit tinggi, peningkatan CRP), temuan abdominal (nyeri abdominal bagian bawah, nyeri tekan pada abdomen bagian bawah), temuan serviks (keputihan bernanah, keluarnya nanah) atau

temuan pencitraan dan pada infeksi bakteri yang didiagnosis oleh peneliti klinis.

b) Vaginosis bakteri

Kriteria diagnosis adalah berikut ini:

- 1) Pasien yang memenuhi setidaknya 3 (tiga) kondisi di bawah ini:
  - Keputihan tipis dan homogen.
  - *Clue Cells* dengan gambaran granul yang terlihat pada *slide* saline basah.
  - Tes *whiff-amine* positif; setetes KOH 10% (sepuluh persen) ditambahkan pada sampel keputihan menghasilkan bau amis (*amine odor*).
  - pH vagina 4,5 (empat koma lima) atau lebih tinggi.
- 2) Pasien yang memiliki skor setidaknya 7 (tujuh) pada preparat pulasan Gram spesimen keputihan (menggunakan metode Nugent).

Tipe	Tipe <i>Lactobacillus</i>					Tipe <i>Gardnerella</i> (termasuk batang kecil Gram negatif seperti <i>Prevotella</i> )					Tipe <i>Mobiluncus</i>				
Skor (Hitung bakteri/ lapangan pandang)	0	<1	1	5	>30	0	<1	1	5	>30	0	<1	1 - 4	5 - 30	>30
	4	3	2	1	0	0	1	2	3	4	0	1	1	2	2

\*jika total skor  $\geq 4$  (lebih dari atau sama dengan empat), maka diperlukan kultur mikroorganisme yang berhubungan dengan vaginosis bakteri termasuk anaerob obligat untuk diagnosis definitif

ii. Kriteria Eksklusi

Pasien dengan latar belakang berikut harus dieksklusi. Kriteria eksklusi lainnya harus ditetapkan pada masing-masing protokol studi sesuai dengan karakteristik antibakteri uji yang sedang dikembangkan. Selain itu, keparahan setiap butir harus ditetapkan dalam setiap protokol studi.

Pasien yang tidak sesuai evaluasi klinis antibakteri tersebut karena penyakit penyerta atau penyakit infeksi yang sangat serius, atau yang diperkirakan tidak bertahan hidup selama periode studi. Jika skor *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II digunakan untuk mengevaluasi keparahan, pasien dengan skor  $> 15$  (lebih dari lima belas) sebaiknya dieksklusi.

c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan

Durasi pengobatan harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri uji karena belakangan ini antibakteri dengan periode pengobatan yang pendek telah dikembangkan dengan teknologi farmasi. Secara prinsip, efikasi klinis dapat dievaluasi untuk pasien yang menerima Obat uji setidaknya 3 (tiga) hari kalender berturut-turut. Selain itu, durasi pengobatan terpanjang yang direkomendasikan harus 14 (empat belas) hari kalender.

Durasi pengobatan dan periode terpendek yang dapat diterima untuk evaluasi klinis harus ditentukan berdasarkan karakteristik

antibakteri uji yang sedang dikembangkan atau karakteristik antibakteri yang sama dengan antibakteri uji.

d. Waktu Evaluasi dan Observasi

Berikut adalah tanda, gejala, dan uji laboratorium yang harus dinilai pada setiap hari evaluasi.

i. Waktu evaluasi

- a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline*, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.
- b) Tiga hari kalender setelah dosis pertama (hari kalender ke 2-4 (dua sampai dengan empat))  
Observasi selama pengobatan adalah kritikal dalam menentukan apakah pengobatan dengan antibakteri uji akan dilanjutkan atau tidak. Jika tanda dan gejala tidak membaik, peneliti harus membuat keputusan yang tepat untuk menghentikan pengobatan dan beralih ke antibakteri lainnya, karena pertimbangan kesehatan subjek.
- c) Akhir pengobatan (0 - 3 (nol sampai dengan tiga) hari kalender setelah akhir pengobatan)  
Ketika pengobatan dihentikan pada periode tertentu karena sembuh atau resolusi, butir-butir observasi pada waktu tersebut harus dievaluasi.
- d) TOC (1- 2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah akhir pengobatan)  
Pada waktu ini, sembuh atau tidak sembuhnya penyakit target harus dievaluasi. Waktu ini merupakan titik waktu evaluasi primer yang penting untuk membandingkan dengan uji klinik di luar negeri.

ii. Observasi

Suhu tubuh, temuan fisik (nyeri spontan, nyeri tekan, iritasi peritoneal), hitung darah lengkap (hematokrit, hitung eritrosit, hitung leukosit, hitung platelet), pemeriksaan kimia darah (bilirubin total, enzim hati, serum kreatinin, CRP), hasil urinalisis, dan eksudat dari tempat infeksi (yang meliputi informasi deskripsi dan volume) harus di-*follow up* pada interval tertentu. Uji koagulasi dapat dilakukan. Pemeriksaan pencitraan dapat dilakukan, meskipun tidak esensial. Pemeriksaan ini harus dinilai pada akhir pengobatan dan pada waktu TOC final (1-2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah akhir pengobatan)

a) Pengumpulan spesimen untuk uji mikrobiologi

Spesimen mikrobiologi (*uterine content*, cairan kuldosintesis, cairan abses pada rongga panggul, sekresi dan cairan lainnya) harus diperoleh sebelum pemberian antibakteri uji untuk kultur aerob dan anaerob yang tepat serta dilakukan uji kepekaan (kultur anaerob harus dilakukan karena bakteri anaerob merupakan bakteri patogen penting pada infeksi genital wanita). Pada kasus spesimen tidak dikumpulkan sebelum pengobatan, spesimen harus dikumpulkan dalam 24 (dua puluh empat) jam setelah pemberian dosis pertama. Jika kultur darah pertama menunjukkan hasil positif, kultur darah harus diulang pada interval yang sesuai seperti kultur drainase. Spesimen harus dikumpulkan untuk kultur, jika diperlukan setelah dosis pertama, namun pada beberapa

kasus, pengumpulan spesimen pasca pengobatan sulit dilakukan, karena drain sudah dilepas selama pengobatan.

e. Evaluasi

i. Efikasi Klinis

a) Penyakit Radang Panggul

- 1) Efikasi klinis harus dievaluasi tidak hanya pada akhir pengobatan, namun juga 1 - 2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah pengobatan berakhir. Biasanya, TOC dievaluasi pada 1-2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah akhir pengobatan. Evaluasi TOC direkomendasikan untuk dilakukan pada 4 - 6 (empat sampai dengan enam) minggu setelah akhir pengobatan (evaluasi pasien rawat jalan dapat diterima). Jika pembedahan direncanakan atau dilakukan dalam 24 (dua puluh empat) jam dari waktu *enrollment*, tempat infeksi yang akan dibedah harus juga menjadi objek evaluasi, yang harus di-*follow up* hingga 1 (satu) bulan pasca pembedahan.
  - 2) Kesembuhan klinis didefinisikan sebagai kondisi tanda infeksi telah teratasi, dan tidak memerlukan pengobatan antibakteri tambahan. Mengingat efikasi klinis merupakan *endpoint* yang paling penting, direkomendasikan untuk mengevaluasi efikasi klinis berdasarkan perubahan temuan dan gejala klinis (skor). Kegagalan klinis didefinisikan sebagai berikut:
    - Infeksi intra-abdominal yang persisten atau berulang didokumentasikan melalui temuan pencitraan, sampel dari drainase perkutan, atau temuan saat operasi ulang.
    - Infeksi daerah operasi
    - Kematian akibat infeksi intra-abdominal yang persisten.
    - Pengobatan dengan antibakteri lain dilakukan selama periode studi, bahkan jika infeksi radang panggul tidak didokumentasikan (jika Obat anti-MRSA secara bersamaan digunakan untuk mengobati infeksi multiple MRSA selama studi antibakteri tanpa aktivitas antibakteri MRSA, atau jika Obat antijamur secara bersamaan digunakan untuk mengobati infeksi jamur, panel ahli independen harus menentukan apakah akan mengevaluasi kasus seperti ini atau tidak).
- b) Vulvitis (termasuk Bartholinitis dan abses)
- 1) Efikasi klinis harus dievaluasi tidak hanya selama pengobatan (3 (tiga) hari kalender setelah dosis pertama) dan akhir pengobatan, namun juga pada 1 - 2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah akhir pengobatan. TOC juga harus dievaluasi pada 1-2 (satu sampai dengan dua) minggu setelah akhir pengobatan. Evaluasi TOC direkomendasikan untuk dilakukan pada 4 - 6 (empat sampai dengan enam) minggu setelah akhir pengobatan.
  - 2) Kesembuhan klinis didefinisikan sebagai kondisi dimana tanda infeksi (nyeri, ukuran daerah inflamasi, dan pus) telah teratasi, dan tidak memerlukan pengobatan antibakteri tambahan. Kegagalan klinis didefinisikan sebagai berikut:
    - Tanda dan gejala persisten atau memburuk.

- Terapi antibakteri tambahan telah diberikan untuk mengobati penyakit target.
  - Pengobatan dengan antibakteri lain dilakukan selama periode studi, bahkan jika infeksi tidak didokumentasikan (jika Obat anti-MRSA secara bersamaan digunakan untuk mengobati infeksi multiple MRSA selama studi antibakteri tanpa aktivitas antibakteri MRSA, atau jika Obat antijamur secara bersamaan digunakan untuk mengobati infeksi jamur, tim ahli independen harus menentukan apakah akan mengevaluasi kasus seperti itu atau tidak).
- c) Vaginosis bakteri  
Efikasi klinis untuk penyakit ini harus dievaluasi tidak hanya berdasarkan gejala klinis, namun juga berdasarkan kriteria diagnosis Amsel untuk vaginosis bakteri atau skor Nugent.
- ii. Efikasi Mikrobiologis  
Efikasi mikrobiologis harus dievaluasi pada akhir pengobatan dengan antibakteri uji dan juga pada titik waktu *follow up* akhir. Pasien dengan infeksi multiple, efikasi mikrobiologis pada setiap spesies bakteri harus dievaluasi secara terpisah. Untuk evaluasi kambuh atau infeksi berulang, spesimen untuk kultur setelah pengobatan dimulai harus dikumpulkan jika kadar antibakteri uji dalam darah, jaringan, dan cairan tubuh tidak tinggi.
9. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Intestinal
- a. Ruang Lingkup
- i. Spesies Target Utama  
Bakteri yang diisolasi dari pasien untuk luaran mikrobiologi dan uji kepekaan adalah *Shigella sp.*, *Salmonella sp.* dan *Campylobacter sp.*  
Bakteri lain yang tercantum dalam indikasi antibakteri (misalnya, *Escherichia coli* patogen, *Vibrio sp.*, dan *Aeromonas sp.*) dapat ditentukan berdasarkan hasil uji kepekaan *in vitro* dan pertimbangan PK/PD pada kondisi kadar antibakteri dalam feses dan spesimen lain disertakan, karena kasus ini jarang ditemukan.
- ii. Penyakit Target  
Infeksi intestinal atau *carrier* bakteri target (termasuk *carrier* pasca infeksi)
- b. Kriteria Inklusi/Eksklusi
- i. Kriteria Inklusi
- a) Pasien dengan suspek infeksi intestinal yang disebabkan oleh spesies target.
  - b) Pasien yang mengalami setidaknya 5 (lima) pergerakan usus pada (sebelum) pemberian dosis pertama.
  - c) Usia: secara umum  $\geq 20$  (lebih dari atau sama dengan dua puluh) tahun, namun usia yang memenuhi syarat harus sesuai dengan antibakterinya.
- ii. Kriteria Eksklusi  
Pasien dieksklusi sesuai dengan kriteria yang tercantum dalam Bab IV Sub bab Subjek Penelitian pedoman ini.
- c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan

Dosis, interval dosis, dan durasi pengobatan harus ditentukan berdasarkan karakteristik antibakteri yang sedang dikembangkan. Secara prinsip, evaluasi klinis harus dapat dinilai setelah pemberian dosis setidaknya 3 hari pertama berturut-turut. Selain itu, durasi pengobatan terpanjang yang diinginkan adalah 7 hari kalender.

- d. Waktu Evaluasi Dan Observasi
- i. Waktu evaluasi
    - a) *Baseline* (hari pertama dosis, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline*, pasien harus diskriming untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.
    - b) Akhir pengobatan  
Efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan harus dievaluasi. Selain itu, ketika pengobatan dihentikan karena sembuh atau resolusi dalam jumlah hari kalender yang ditentukan, observasi yang teramati pada waktu ini harus dievaluasi.
    - c) TOC  
Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi. Spesimen kultur harus dikumpulkan dua kali dari pasien dengan *Campylobacter* enteritis atau shigellosis 2 – 7 (dua sampai dengan tujuh) hari kalender setelah akhir pengobatan dan dari pasien dengan *Salmonella enteritis* 7 – 10 (tujuh sampai dengan sepuluh) hari kalender setelah akhir pengobatan, dan pengambilan spesimen untuk kedua kultur ini harus dipisahkan setidaknya 24 (dua puluh empat) jam.
  - ii. Observasi  
Gejala klinis (suhu tubuh tertinggi, deskripsi feses, jumlah pergerakan usus per hari dan nyeri abdominal, mual, dan tenesmus, dll) serta pemeriksaan hematologi (hematokrit, hitung eritrosit, hitung leukosit, hitung platelet), pemeriksaan kimia darah (total bilirubin, enzim hati, kreatinin serum, CRP), parameter urinalisis, dll harus di-*follow up*. *Follow up* gejala klinis tidak diperlukan untuk *carrier*.
- e. Evaluasi
- i. Efikasi Klinis  
Berdasarkan adanya gejala klinis, pasien harus dinilai sebagai "Sukses" atau "Gagal" oleh peneliti. Jika kedua hasil evaluasi tersebut tidak sesuai, pasien harus dinilai sebagai "Tidak dapat ditentukan". *Carrier* tidak diikutsertakan dalam evaluasi efek klinis.
  - ii. Efikasi Mikrobiologis  
Efikasi mikrobiologis harus dinilai untuk setiap spesies yang diisolasi sebagai bakteri penyebab sesuai dengan tabel di bawah ini.

Tabel. Kriteria Efikasi Mikrobiologis

Kategori	Definisi
Sukses	Hasil dari kultur mikroba pada akhir pengobatan negatif, dan tidak terjadi kambuh oleh bakteri penyebab.
Gagal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasil kultur mikroba pada akhir pengobatan positif</li> <li>• Hasil kultur mikroba pada akhir pengobatan negatif, tapi terjadi kambuh oleh bakteri penyebab.</li> </ul>

Tidak dapat Ditentukan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasil kultur mikroba pada <i>baseline</i> negatif, dan tidak ditemukan <i>shedding</i> bakteri penyebab.</li> <li>• Digunakan antibakteri lain yang bekerja terhadap spesies target.</li> <li>• Tidak termasuk dalam kedua kategori penilaian di atas (sukses dan gagal), misalnya: pemeriksaan mikrobiologi belum dilakukan karena alasan lain.</li> </ul>
------------------------	--

#### 10. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Okular

##### a. Ruang Lingkup

##### i. Spesies Target Utama

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Propionibacterium sp.*, *Prevotella sp.*, dan lain-lain.

##### ii. Penyakit Target

- Obat oral: berikut infeksi yang berpotensi disebabkan oleh bakteri penyebab di atas: blefaritis, hordeolum, dan dakriosistitis.
- Obat injeksi: berikut infeksi yang berpotensi disebabkan oleh selulitis orbita (termasuk abses kelopak mata), keratitis, panoftalmitis (termasuk endoftalmitis).

##### b. Kriteria Inklusi/Eksklusi

Pasien harus dieksklusi sesuai dengan bagian Bab IV Sub bab Subjek Penelitian.

##### i. Penyakit dan Bakteri Penyebab

- Blepharitis, hordeolum, dan abses kelopak mata: infeksi bakteri di kelopak mata, folikel rambut, kelenjar Meibomian dan lain-lain. Sebagian besar disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*.
- Dacryocystitis: infeksi bakteri akut atau kronis pada kantung lakrimal yang sebagian besar disebabkan oleh *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus pneumoniae*, dan anaerob.
- Keratitis: infeksi yang dipicu oleh *corneal epithelial defect* dan berhubungan dengan nyeri mata, hiperemia silia, dan hipopion. Sebagian besar, ulkus terbentuk di pusat kornea. Bakteri penyebab yang sering diidentifikasi antara lain *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella sp.*, dan *Serratia sp.*
- *Orbital cellulitis*: Infeksi intraorbital yang menyebabkan pembengkakan kelopak mata dan proptosis. Bakteri penyebab yang paling sering diidentifikasi adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* juga dapat menyebabkan infeksi.
- *Endophthalmitis*: infeksi intraokular yang dapat berkembang melalui jalur eksogen atau endogen. Sebagian besar kasus *endophthalmitis* eksogen. Kokus Gram positif seperti *Staphylococcus sp.* dan *Streptococcus sp.* merupakan bakteri penyebab utama. Infeksi endogen sebagian besar disebabkan oleh basil Gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dll.

##### c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan

Pada prinsipnya, evaluasi klinis harus dilakukan setelah pemberian setidaknya selama 3 (tiga) hari pertama. Durasi pengobatan harus 7 (tujuh) hari kalender, tetapi dapat diperpanjang hingga maksimal 14 (empat belas) hari kalender.

d. Waktu Evaluasi dan Observasi

i. Waktu evaluasi

- a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline*, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa subjek sesuai dengan kriteria inklusi.
- b) Tiga hari kalender setelah dosis pertama (hari kalender ke-3-4 (tiga sampai dengan empat))  
Pengamatan selama pengobatan sangat penting dalam memutuskan apakah akan melanjutkan pengobatan dengan antibakteri atau tidak. Jika tanda dan gejala tidak teratasi, peneliti diminta untuk membuat keputusan yang tepat, misalnya, menghentikan pengobatan dengan antibakteri dan beralih ke antibakteri lain, dengan mempertimbangkan kesehatan subjek.
- c) Akhir pengobatan (hari berakhirnya pengobatan hingga 3 (tiga) hari kalender setelahnya)  
Efikasi dan keamanan Obat uji harus dievaluasi pada akhir pengobatan. Selain itu, ketika pengobatan dihentikan sebagai respons kesembuhan atau resolusi, observasi harus dilakukan pada waktu tersebut.
- d) TOC (7 - 14 (tujuh sampai dengan empat belas) hari kalender setelah pengobatan dihentikan)  
Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi. Di negara-negara lain, waktu ini dianggap sebagai *primary evaluation timepoint* dan dengan demikian penting untuk membandingkan dengan data lain.

ii. Observasi

a) Gejala dan Temuan

Setiap penyakit target, perlu ditetapkan dulu minimal dua keluhan atau gejala primer dan tiga gejala sekunder. Gejala primer pada prinsipnya harus diamati setiap hari. Untuk evaluasi Obat oral, gejala tersebut harus diamati pada awal, 3 (tiga) hari kalender setelah dosis pertama, dan pada akhir pengobatan (pada waktu penghentian).

- Blefaritis: pembengkakan, kemerahan.
- Hordeolum: bengkak, nyeri.
- Dakriosistitis: pembengkakan, keluarnya cairan mata.
- Selulitis orbita (termasuk abses kelopak mata): Kelopak mata bengkak, nyeri.

Gejala dan temuan sekunder (hanya gejala dan temuan penting yang harus diamati).

- Blefaritis: keluarnya cairan mata, hiperemia, terasa seperti ada benda asing (*foreign body sensation*).
- Dakriosistitis: kemerahan, lakrimasi, nyeri.
- Selulitis orbita (termasuk abses kelopak mata): *Exophthalmos*, penurunan ketajaman visual, keluarnya cairan dari mata.

Untuk setiap gejala, 3 (tiga) poin (3+ (tiga positif)), 2 (dua) poin (2+ (dua positif)), 1 (satu) poin (+ (positif)), atau 0 (nol) poin (- (negatif)) harus diberikan.

b) Pengumpulan spesimen untuk uji mikrobiologi

Uji mikrobiologi harus dilakukan sebelum memulai pengobatan dan pada akhir pengobatan (atau saat penghentian). Spesimen untuk uji mikrobiologi harus berupa cairan mata atau sekret mata.

e. Evaluasi

Penilaian tingkat keparahan pada baseline

Skor total pada 5 (lima) gejala dan temuan pada awal harus dihitung

Berat: 10 (sepuluh) poin

Sedang: 5 (lima) hingga 9 (sembilan) poin

Ringan: 4 (empat) poin

i. Efikasi klinis pada akhir pengobatan (*End of Treatment*)

Pada akhir pengobatan, efikasi klinis harus dinilai baik sebagai "Sukses" atau "Gagal", atau "Tidak dapat ditentukan" sesuai dengan definisi berikut:

Definisi	
Sukses	Gejala utama telah teratasi, atau skor gejala berkurang menjadi 1/4 (satu per empat) dari awal dalam 1 (satu) minggu.
Gagal	Gejala tidak teratasi
Tidak dapat ditentukan	Evaluasi pada akhir pengobatan tidak mungkin dilakukan karena subjek dikeluarkan, eksklusi, atau alasan lainnya

ii. Efikasi klinis pada waktu TOC

Tujuh sampai 10 (sepuluh) hari kalender setelah akhir pengobatan, efikasi klinis harus dinilai sebagai "Sembuh" atau "Gagal" atau "Tidak dapat ditentukan" sesuai dengan definisi berikut:

Definisi	
Sembuh	Gejala utama telah teratasi, atau teratasi, tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri pada penyakit target.
Gagal	- Tanda dan gejala menetap atau memburuk, - Terapi antibakteri tambahan telah diterapkan untuk mengobati penyakit target.
Tidak dapat ditentukan	Informasi tentang gejala dan temuan hilang, karena alasan seperti ketidakhadiran subjek pada tanggal penghitungan akhir perawatan. Kasus dimana antibakteri lain telah diberikan untuk penyakit selain penyakit target sebelum akhir pengobatan, meskipun tanda dan gejala yang dikaitkan dengan penyakit target telah teratasi atau membaik

iii. Efikasi mikrobiologis

Efikasi mikrobiologis harus dinilai sesuai dengan Bab IV Sub bab Penilaian Luaran Mikrobiologis dalam pedoman ini.

## 11. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Otorhinolaryngologi

## a. Ruang Lingkup

## i. Otitis Media Akut

## a) Spesies Target Utama

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Group A Streptococcus (suppurative Streptococcus)*. *Staphylococcus sp.* ditemukan pada pus, namun genus ini berpotensi mengkontaminasi melalui saluran pendengaran eksternal atau masuknya bakteri lain. Untuk mengidentifikasi genus ini sebagai bakteri penyebab, perlu dipertimbangkan gejala klinis dan fasilitas pemeriksaan.

## b) Penyakit target

Penyakit target adalah otitis media akut diduga disebabkan oleh spesies bakteri di atas. Otitis media akut untuk evaluasi klinis antibakteri termasuk otitis media berulang dan *prolonged* otitis media.

## c) Kriteria Inklusi dan Eksklusi

## 1) Kriteria Inklusi

Pasien yang memenuhi kriteria diagnosis otitis media akut adalah pasien yang mengalami nyeri telinga, kemerahan/tonjolan pada membran timpani. Selain itu, pasien mengalami demam.

## 2) Kriteria Eksklusi

- Pasien otitis media dengan efusi, kolesteatoma telinga tengah, dan *adhesive otitis media* serta pasien tanpa membran timpani yang utuh karena operasi sebelumnya.
- Pasien dengan latar belakang dan kondisi berikut yang dapat memengaruhi perjalanan klinis infeksi:
  - Pasien dengan infeksi berat yang memerlukan pembedahan (kecuali timpanostomi atau tindakan invasif untuk pemeriksaan mikrobiologi) diperlukan untuk penyembuhan (misalnya, pasien yang memiliki pembengkakan wajah dengan gejala sistemik seperti demam, edema mukosa telinga tengah atau lesi polipoid yang terkait dengan hiperplasia, opasitas membran timpani, dll.).
  - Pasien dengan komplikasi berat seperti mastoiditis akut, kelumpuhan wajah, meningitis bakteri, abses serebral, dll.
  - Pasien dengan kelainan kongenital seperti displasia maksilofasial

## d) Observasi

Untuk pasien dengan gejala bilateral, jika tingkat keparahannya sama di kedua sisi, maka telinga kanan harus diutamakan untuk diamati. Jika tingkat keparahannya berbeda antara sisi kanan dan sisi kiri, maka sisi yang lebih parah harus diperhatikan.

## 1) Gejala dan Temuan

Gejala dan temuan berikut harus ditindaklanjuti pada waktu evaluasi.

- Gejala klinis

Sakit pada telinga dan demam merupakan gejala utama yang harus diwaspadai. Disarankan untuk menilai tingkat keparahan gejala dengan 3 (tiga) level yaitu: "tidak ada (normal)", "ringan", atau "berat". Gejala tambahan yang sesuai untuk evaluasi klinis harus dinilai secara terpisah jika memungkinkan.

- Temuan pada membran timpani  
Kemerahan dan tonjolan adalah temuan utama yang harus diamati. Disarankan untuk menilai tingkat keparahan gejala dengan 3 (tiga) level yaitu: "tidak ada (normal)", "ringan", atau "berat". Temuan tambahan yang sesuai untuk evaluasi klinis harus dinilai secara terpisah jika berlaku.

2) Pengumpulan Spesimen untuk Pemeriksaan Mikrobiologi

Pengambilan spesimen pada pasien yang gejala klinisnya telah sembuh pada waktu TOC untuk uji mikrobiologi tidak dapat dilakukan, karena dianggap sebagai intervensi yang tidak etis dan berlebihan bagi pasien. Spesimen untuk uji mikrobiologi harus dikumpulkan sebelum memulai pengobatan dan pada akhir pengobatan atau saat penghentian pengobatan. Jika timpanostomi dimungkinkan, sekret telinga bagian tengah harus dikumpulkan dengan timpanostomi atau tusukan. Jika timpanostomi dikontraindikasikan atau tidak dapat dilakukan pada pasien, (misalnya pasien anak), cairan nasofaring dapat dikumpulkan dengan *swabbing* dan digunakan sebagai spesimen pembanding untuk bakteri penyebab. Jika sekret telinga tengah dialirkan ke kanalis auditorius eksternus melalui perforasi membran timpani, sekret tersebut harus dikeluarkan dengan aspirasi atau pembersihan jaringan nekrotik, diikuti dengan disinfeksi pada kanalis auditorius eksterna, dan kemudian bagian yang baru dikeluarkan harus dikumpulkan. Bakteri penyebab harus diisolasi, dibiakkan dan diidentifikasi, serta dilakukan uji kepekaan antibakteri.

ii. Sinusitis Akut

- a) Spesies Target Utama  
*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, bakteri anaerob oral (*Peptostreptococcus sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*, dll.) dapat menjadi bakteri penyebab.
- b) Penyakit Target  
Sinusitis akut disebabkan oleh strain bakteri yang disebutkan di atas.
- c) Kriteria Inklusi/Kriteria Eksklusi
  - 1) Kriteria Inklusi  
Pasien dengan gejala dan temuan berikut pada hari dosis pertama antibakteri atau satu hari kalender sebelumnya

dan memiliki temuan peradangan definitif yang disebabkan oleh infeksi bakteri.

- Kemerahan pada mukosa hidung.
- *Rhinorrhea* atau *postnasal drip* purulen atau mukopurulen.
- Perlu dipertimbangkan gambaran patologis pada rontgen sinus paranasal. Bagi pasien yang memiliki riwayat operasi (biasanya dieksklusi), jika mukosa sinus maksilaris baik dan operasi dilakukan lebih 365 (tiga ratus enam puluh lima) hari kalender sebelumnya, maka bisa dimasukkan dalam uji klinis. Khusus untuk pengangkatan polip hidung bisa dimasukkan uji klinis jika operasi dilakukan minimal 90 (sembilan puluh) hari kalender sebelumnya.

2) Kriteria Eksklusi

Pasien dengan faktor dan latar belakang berikut yang memengaruhi infeksi:

- Pasien dengan infeksi berat yang memerlukan pembedahan untuk penyembuhan (misalnya, pasien yang memiliki pembengkakan wajah dengan gejala sistemik seperti demam, polip hidung besar yang hampir menutup rongga hidung)
- Pasien dengan komplikasi berat seperti mastoiditis akut, kelumpuhan wajah (*facial palsy*), meningitis bakteri, abses serebral, dll.
- Pasien dengan kelainan kongenital seperti displasia maksilofasial.

d) Observasi

Untuk pasien dengan gejala bilateral, jika tingkat keparahannya sama di kedua sisi, maka sisi kanan yang diutamakan. Jika tingkat keparahannya berbeda antara sisi kanan dan sisi kiri, maka sisi yang lebih berat yang diutamakan.

1) Gejala dan Temuan

Gejala dan temuan berikut harus ditindaklanjuti pada Waktu Evaluasi.

- Gejala klinis  
*Rhinorrhea* (banyak keluar cair dari hidung) dan nyeri wajah merupakan gejala utama yang harus diwaspadai. Disarankan untuk menilai tingkat keparahan gejala dengan 3 (tiga) level yaitu: "tidak ada (normal)", "ringan", atau "berat". Gejala tambahan yang sesuai untuk evaluasi klinis harus dinilai secara terpisah jika berlaku.
- Temuan pada rongga hidung  
*Nasal discharge* dan *postnasal drip* merupakan temuan utama yang harus ditindaklanjuti. Disarankan untuk menilai tingkat keparahan gejala dengan 3 (tiga) level yaitu: "tidak ada (normal)", "ringan", atau "berat". Gejala sekunder yang sesuai untuk evaluasi klinis harus dinilai secara terpisah jika berlaku.

2) Pengumpulan Spesimen untuk Uji Mikrobiologi

Pengambilan spesimen untuk uji mikrobiologi pada pasien yang gejala klinisnya telah sembuh pada waktu

TOC tidak dapat dilakukan, karena dianggap sebagai intervensi yang tidak etis dan berlebihan. Spesimen untuk uji mikrobiologi harus dikumpulkan sebelum memulai pengobatan dan pada akhir pengobatan atau penghentian pengobatan.

Jika memungkinkan, cairan yang terkumpul bisa diambil dengan menusuk sinus maksilaris. Jika tusukan sinus maksilaris tidak dapat dilakukan, sekret hidung yang tertahan di rongga hidung harus dibuang terlebih dahulu, dan kemudian sekret yang baru dikeluarkan ke dalam rongga hidung tengah diambil sebagai sampel. Kultur/deteksi bakteri anaerob (*Peptostreptococcus sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*, dll.) dapat bermanfaat. Bakteri penyebab harus diisolasi, dibiakkan, dan diidentifikasi dan juga uji kepekaan antimikroba.

- iii. Tonsilitis akut dan Laringofaringitis Akut
- a) Spesies Target Utama
 

*Group A Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, Bakteri anaerob oral (*Peptostreptococcus sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*, etc.).
  - b) Penyakit Target
 

Tonsilitis akut dan laringofaringitis akut berpotensi disebabkan oleh strain bakteri di atas. Selain itu, tonsilitis akut mungkin termasuk peritonsilitis dan abses peritonsil dalam hal penyakit target. Laringofaringitis akut dapat mencakup kasus-kasus dengan faringitis saja.
  - c) Kriteria Inklusi/Kriteria Eksklusi
    - 1) Kriteria Inklusi
      - Tonsilitis akut (termasuk peritonsilitis dan abses peritonsil)
        - Kemerahan dan gumpalan nanah, atau tumpukan nanah di tonsil.
        - Peritonsilitis dan abses peritonsil yang berhubungan dengan pembengkakan peritonsil. Selain itu, peritonsilitis yang tidak berhubungan dengan gumpalan nanah atau tumpukan nanah, tetapi abses peritonsil harus dikaitkan dengan adanya nanah.
      - Laringofaringitis akut (termasuk faringitis saja)
        - Nyeri faring (odinofagia)
        - Kemerahan atau pembengkakan pada faring
        - Nanah (pus), gumpalan nanah, atau tumpukan nanah pada faring
        - Laringofaringitis dengan suara serak
    - 2) Kriteria Eksklusi
 

Pasien harus dikeluarkan sesuai dengan aturan di Bab IV Sub bab Subjek Penelitian
  - d) Observasi
 

Untuk pasien dengan gejala bilateral, jika tingkat keparahan serupa di kedua sisi, sisi kanan harus diutamakan, atau jika tingkat keparahan berbeda antara sisi kanan dan kiri, sisi yang lebih parah harus diutamakan.

## 1) Gejala dan Temuan

Gejala dan temuan berikut harus diamati pada semua waktu evaluasi. Gejala subjektif nyeri faring dan odinofagia harus diamati. Disarankan untuk menilai tingkat keparahan gejala dengan 3 level, "tidak ada (normal)", "ringan", atau "parah". Sebagai temuan objektif, kemerahan harus ditindaklanjuti, dan gejala khas penyakit target seperti sumbatan nanah, tumpukan nanah, pembengkakan peritonsillar (peritonsilitis), nanah (abses peritonsillar), dan suara serak (laringofaringitis) dll. harus juga diamati. Disarankan untuk menilai tingkat keparahan gejala pada 3 (tiga) tingkat, "tidak ada (normal)", "ringan", atau "parah". Untuk yang lain, gejala sekunder yang sesuai untuk evaluasi klinis harus dinilai secara terpisah jika memungkinkan.

## 2) Pengumpulan Spesimen untuk Uji Mikrobiologi

Pengambilan spesimen untuk uji mikrobiologi pada waktu TOC tidak mungkin dilakukan pada pasien yang gejala klinisnya telah teratasi, karena dianggap sebagai intervensi yang tidak etis dan berlebihan. Spesimen untuk uji mikrobiologi harus dikumpulkan sebelum memulai pengobatan dan pada akhir pengobatan atau penghentian pengobatan.

Gumpalan nanah atau tumpukan nanah harus dikumpulkan dengan membuat apusan dari kripta tonsil dari pasien dengan tonsilitis akut (termasuk peritonsilitis dan abses peritonsillar). Selain itu, pasien dengan abses peritonsil, pus harus dikumpulkan dengan cara menusuk atau sayatan. Pencarian bakteri anaerob (*Peptostreptococcus sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*, dll.) mungkin berguna, jika dicurigai.

Pasien dengan laringofaringitis akut (termasuk faringitis saja), spesimen sekret purulen (gumpalan atau tumpukan nanah pada funiculus lateral dan dinding posterior) harus dikumpulkan.

Bakteri penyebab harus diisolasi, dikultur dan diidentifikasi, dan harus dilakukan uji kepekaan antimikroba.

## b. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan

Pengamatan gejala dan temuan serta pemeriksaan laboratorium harus dilakukan pada setiap hari pengamatan berdasarkan kriteria sebagai berikut. Selain itu, waktu evaluasi dapat diubah untuk studi individual berdasarkan kriteria observasi ini.

## c. Waktu Evaluasi

Pengamatan gejala dan temuan serta pemeriksaan laboratorium harus dilakukan pada setiap hari pengamatan berdasarkan kriteria sebagai berikut. Waktu Evaluasi dapat diubah untuk studi individual berdasarkan kriteria observasi ini.

- i. Baseline (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama baseline, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa hanya subjek sesuai kriteria inklusi yang diikuti sertakan.
- ii. Tiga hari kalender setelah dosis pertama (hari ke-2 (dua) sampai hari ke-4 (empat))

- Pengamatan pada 3 (tiga) hari kalender setelah dosis pertama sangat penting dalam memutuskan apakah akan melanjutkan pengobatan dengan antibakteri atau tidak. Jika tanda dan gejala tidak teratasi, peneliti harus membuat keputusan yang tepat, misalnya, menghentikan studi klinis dan beralih ke antibakteri lain, dengan mempertimbangkan kesehatan subjek.
- iii. Akhir pengobatan (0 – 3 (nol sampai dengan tiga) hari kalender setelah akhir pengobatan)  
Pada titik ini, efikasi mikrobiologis harus dievaluasi secara khusus.
  - iv. TOC (7 – 14 (tujuh sampai dengan empat belas) hari kalender setelah pengobatan dihentikan)  
Efikasi klinis akhir harus dievaluasi. Kesembuhan klinis harus dievaluasi berdasarkan gejala dan temuan yang ditentukan untuk setiap penyakit
  - v. Waktu penghentian  
Pada waktu penghentian, efikasi klinis dan mikrobiologis harus dievaluasi. Keamanan harus ditindaklanjuti sedapat mungkin untuk memastikan kesehatan subjek.
- d. Evaluasi
- i. Penilaian Tingkat Keparahan  
Tingkat keparahan harus dinilai dengan memberikan skor yang sesuai dengan gejala klinis dan respon objektif pada hari dosis pertama.
  - ii. Evaluasi Efikasi Klinis pada TOC  
Kemanjuran klinis harus dinilai pada waktu TOC sesuai dengan kriteria berikut:

Definisi	
Sembuh	Gejala utama dan keluhan telah teratasi, atau membaik, tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri pada penyakit target.
Gagal	- Keluhan dan gejala menetap atau memburuk. - Terapi antibakteri tambahan telah diterapkan untuk pengobatan penyakit target. - Pasien meninggal karena penyakit target.
Tidak dapat ditentukan	Informasi tentang keluhan dan gejala hilang karena tidak ditindak lanjuti saat TOC, dll. Meskipun gejala dan tanda telah teratasi atau sembuh, antibakteri telah digunakan (secara sistemik) untuk mengobati penyakit selain penyakit target sebelum TOC.

- iii. Evaluasi Efikasi Mikrobiologis  
Efikasi mikrobiologis harus dievaluasi berdasarkan perubahan jumlah bakteri penyebab dari awal sampai akhir pengobatan sesuai dengan Bab IV Sub bab Penilaian Luaran Mikrobiologis dalam pedoman ini. Pertimbangan berikut harus diberikan untuk identifikasi bakteri penyebab
- a) Otitis Media Akut  
Jika uji mikrobiologi dengan sekret telinga tengah menemukan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*

*influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, dan/atau *Streptococcus grup A* sebagai bakteri penyebab utama otitis media akut yang potensial, bakteri tersebut dapat dianggap sebagai bakteri penyebab sebenarnya terlepas dari apakah infeksi itu monomikrobial atau polimikrobial. Selain itu, *Staphylococcus sp.* diisolasi dari sekret telinga tengah dapat dianggap sebagai bakteri penyebab, jika jumlah bakteri  $\geq 2+$  (lebih dari atau sama dengan positif dua), dan kondisi yang memenuhi salah satu dari a) atau b) dikonfirmasi:

- 1) bakteri telah menghilang sesuai dengan perjalanan klinis; dan
- 2) diketemukan adanya fagositosis sel darah putih (*White Blood Cell/WBC*)

b) Sinusitis Akut

Jika uji mikrobiologi dengan *maxillary sinus stab* atau sekret hidung bagian tengah mendeteksi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, dan/atau anaerob sebagai bakteri penyebab utama sinusitis yang potensial, bakteri tersebut dapat dianggap sebagai bakteri penyebab sebenarnya.

e. Pertimbangan Lainnya

i. Penyakit Target

Tonsilitis akut, laringofaringitis akut, dan sinusitis akut sebagian besar disebabkan oleh virus. Kriteria inklusi dan eksklusi dari penyakit ini dijelaskan untuk pasien dewasa, namun dalam studi klinis pada pasien anak, pasien yang mendapat antibakteri harus dimasukkan.

Selain itu, otitis media akut lebih sering terjadi pada anak dibandingkan pada orang dewasa. Dalam sebuah penelitian pada pasien anak-anak dengan otitis media akut yang lebih muda 15 (lima belas) tahun, tanpa membran timpani, malformasi tengkorak atau wajah, atau defisiensi imun, dapat dimasukkan jika memungkinkan. Pada prinsipnya, pengamatan yang sama dengan pengamatan orang dewasa, tetapi sulit bagi bayi untuk melaporkan gejala yang dirasakan seperti sakit telinga, dengan demikian tanda-tanda seperti menangis atau disforia harus digunakan sebagai alternatif dalam kriteria.

Untuk mengkarakterisasi efikasi antibakteri, kondisi akut pada otitis media kronik atau sinusitis kronis dapat dimasukkan, tetapi efek klinis harus dievaluasi dalam subkelompok dibagi menurut stratifikasi kondisi patologisnya.

Dalam kasus ini, eksaserbasi akut dari otitis media kronik harus dalam waktu 10 (sepuluh) hari kalender setelah eksaserbasi, dan pasien dengan kolesteatoma telinga tengah atau mereka tanpa membran timpani utuh karena operasi sebelumnya harus dikeluarkan. Eksaserbasi akut dari sinusitis kronis harus dalam waktu 10 (sepuluh) hari kalender setelah eksaserbasi, dan pasien tanpa sinus maksilaris utuh karena operasi sebelumnya harus dikeluarkan.

12. Pedoman Evaluasi Klinis Infeksi Gigi/Bedah Mulut

a. Ruang Lingkup

i. Spesies Target Utama

Bakteri penyebab utama termasuk *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Prevotella sp.*,

- Fusobacterium sp.*, dan *Porphyromonas sp.* Bakteri target harus ditentukan sesuai dengan karakteristik antibakteri.
- ii. Penyakit Target
    - Kelompok I: Periodonitis (ostitis alveolar, periostitis alveolar, dental supportive tissue inflammation, abses periodontal)
    - Kelompok II: Perikoronitis (perikoronitis pada gigi bungsu)
    - Kelompok III: Inflamasi pada rahang (osteomyelitis rahang, periostitis rahang, osteitis rahang, radang perimaksilaris)
    - Kelompok IV: Selulitis di sekitar tulang rahang
  - b. Kriteria Inklusi/Eksklusi
    - i. Kriteria Inklusi
      - a) Bakteri penyebab dapat diidentifikasi pada pasien (kecuali untuk perikoronitis)
      - b) Usia: usia yang memenuhi syarat untuk antibakteri.
      - c) Pasien yang mendapat antibakteri lain sebelum dosis pertama antibakteri, mereka yang mendapat antibakteri tersebut dalam waktu 24 (dua puluh empat) jam dosis pertama atau mereka yang tidak merespons terhadap antibakteri lain sekalipun sudah diberikan lebih dari 24 (dua puluh empat) jam sebelum dosis pertama dapat diikutsertakan.
    - ii. Kriteria Eksklusi  
Pasien harus dieksklusi sesuai dengan ketentuan pada Bab IV Sub bab Subjek Penelitian
  - c. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan  
Dosis, interval dosis dan durasi pengobatan harus ditentukan sesuai dengan karakteristik antibakteri yang akan diberikan. Pada prinsipnya, respon klinis dapat dinilai setelah pemberian Obat setidaknya selama 3 (tiga) hari kalender berturut-turut dan kegagalan pengobatan dapat dinilai setelah pemberian setidaknya 2 (dua) hari kalender. Durasi pengobatan minimal 3 hari kalender dan dapat diperpanjang hingga 14 (empat belas) hari kalender sesuai dengan karakteristik Obatnya.
  - d. Waktu Evaluasi dan Observasi
    - i. Waktu evaluasi
      - a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline*, pasien harus di skrining untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.
      - b) Tiga hari kalender setelah dosis pertama (hari kalender ke-3-4 (tiga sampai dengan empat))  
Observasi selama pengobatan sangat penting dalam menilai efikasi terapeutik antibakteri dan memutuskan apakah akan melanjutkan pengobatan atau tidak. Jika tanda dan gejala tidak membaik, peneliti diminta untuk membuat keputusan yang tepat, misalnya, menghentikan studi klinis dan beralih ke antibakteri lain, karena pertimbangan kesehatan subjek.
      - c) Akhir pengobatan (hari akhir pengobatan atau hari kalender berikutnya)  
Efikasi klinis final merupakan titik waktu evaluasi yang utama pada penilaian uji klinik. Selain itu, jika pengobatan dihentikan sebagai respon terhadap kesembuhan atau resolusi dalam jumlah hari yang ditentukan, observasi yang teramati pada waktu ini harus dinilai.

- d) TOC (7 - 14 (tujuh sampai dengan empat belas) hari kalender setelah pengobatan dihentikan)  
Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi.
- ii. Observasi
- a) Gejala dan Temuan  
Temuan umum: Suhu tubuh dan lainnya  
Temuan lokal: keparahan dari kemerahan dan sensasi panas (intraoral, ekstraoral), pembengkakan (intraoral, ekstraoral), nyeri (nyeri tekan, nyeri spontan, nyeri telan), terjadinya trismus, dll harus dievaluasi sesuai dengan kriteria efikasi antibakteri di bidang kedokteran gigi/bedah mulut.
- b) Pengumpulan spesimen untuk uji mikrobiologi  
Pada prinsipnya, spesimen harus dikumpulkan dari abses obstruktif dengan cara aspirasi menggunakan jarum (*fine-needle aspiration*).  
Pengumpulan spesimen harus dievaluasi sesuai ketentuan uji mikrobiologi (Kriteria Inklusi/Kriteria Eksklusi) dan hasilnya harus dinilai.
- e. Evaluasi
- i. Efikasi Klinis
- a) Efikasi klinis pada akhir pengobatan (*End of Treatment*)  
Efikasi klinis harus dinilai berdasarkan rasio skor sesuai dengan kriteria efikasi antibakteri di bidang kedokteran gigi/bedah mulut.

Sukses	Rasio skor <0,6 (kurang dari nol koma enam)
Gagal	Rasio skor $\geq$ 0,6 (lebih dari atau sama dengan nol koma enam)

- b) Efikasi klinis pada waktu TOC  
Efikasi harus dinilai pada waktu TOC sesuai dengan kriteria berikut:

Sembuh	Tanda dan gejala telah hilang atau membaik, dan tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri untuk penyakit target
Gagal	- Tanda dan gejala menetap atau memburuk - Terapi antibakteri tambahan telah diberikan untuk mengobati penyakit target - Pasien meninggal akibat penyakit target
Tidak dapat ditentukan	- Tanda dan gejala tidak diketahui misal karena subjek tidak hadir pada tanggal evaluasi TOC - Adanya pemberian antibakteri lain untuk penyakit selain penyakit target, meskipun gejala dan tanda penyakit target telah hilang atau membaik.

- ii. Efikasi Mikrobiologis  
Efikasi mikrobiologis harus dinilai berdasarkan perubahan jumlah bakteri penyebab antara awal dan Akhir Pengobatan dan TOC sesuai dengan Bab IV Sub bab Penilaian Luaran Mikrobiologis dalam pedoman ini.

13. Pedoman Evaluasi Klinis *Clostridium Difficile-Associated Colitis*

- a. Pendahuluan  
Bagian ini menjelaskan hal-hal yang perlu dipertimbangkan untuk menyetujui indikasi "kolitis infeksius" (termasuk kolitis pseudomembran).
- b. Ruang Lingkup
  - i. Spesies Target Utama  
*Clostridium difficile*
  - ii. Penyakit target  
Pedoman evaluasi klinis *Clostridium difficile Associated colitis*. Penyakit ini diklasifikasikan menjadi tiga jenis berdasarkan temuan endoskopi yaitu: kolitis pseudomembran, kolitis non-spesifik dan diare yang tidak berkaitan dengan kolitis. Kolitis pseudomembran ditandai dengan pembentukan pseudomembran putih kekuningan melingkar dengan diameter 1-2 (satu sampai dengan dua) cm pada mukosa kolon, kolitis non-spesifik tidak melibatkan pembentukan pseudomembran, tetapi berhubungan dengan kemerahan, pembengkakan, dan edema pada mukosa; dan diare tanpa kolitis dikaitkan dengan gejala klinis diare tetapi ditandai dengan mukosa usus yang tampaknya normal.
- c. Kriteria Inklusi/Eksklusi
  - i. Kriteria Inklusi  
Pasien dewasa dengan diare akut dan ditemukan *Clostridium difficile* atau toksinnya dan hal ini direkomendasikan untuk dilakukan endoskopi.
  - ii. Kriteria Eksklusi
    - a) Pasien dengan infeksi patogen enterik lainnya.
    - b) Pasien pada fesesnya ditemukan bakteri *Staphylococcus aureus* dalam jumlah besar.
    - c) Pasien yang dalam waktu bersamaan menerima injeksi vankomisin dan metronidazol.
    - d) Pasien yang mengonsumsi probiotik secara bersamaan
- d. Metode Pemberian Dosis dan Durasi Pengobatan  
Pada prinsipnya, evaluasi klinis dilakukan setelah pemberian setidaknya selama 3 (tiga) hari kalender pertama berturut-turut.
- e. Waktu Evaluasi dan Observasi  
Pengamatan tanda dan gejala berikut harus dilakukan pada setiap hari pengamatan.
  - i. Waktu Evaluasi
    - a) *Baseline* (hari pemberian dosis pertama, hari kalender ke-0 (nol))  
Selama *baseline*, pasien harus diskriminasi untuk mengonfirmasi bahwa subjek yang sesuai diikutsertakan.
    - b) Tiga hari kalender setelah dosis pertama (hari kalender ke-3 (tiga))  
Pengamatan selama pengobatan sangat penting dalam memutuskan apakah akan melanjutkan pengobatan dengan

antibakteri atau tidak. Jika tanda dan gejala tidak teratasi, peneliti diminta untuk membuat keputusan yang tepat, misalnya, untuk menghentikan studi klinis dan beralih ke antibakteri lain, dengan mempertimbangkan kesehatan subjek.

- c) Akhir pengobatan (hari ke-0 (nol) sampai 3 (tiga) hari kalender setelah pengobatan dihentikan)

Efikasi dan keamanan pada akhir pengobatan harus dievaluasi. Selain itu, ketika pengobatan dihentikan sementara atau permanen sebagai respons terhadap kesembuhan atau perbaikan dalam jumlah hari kalender yang ditentukan, observasi yang diamati harus dinilai.

- d) TOC (7 – 14 hari kalender setelah akhir pengobatan)

Pada waktu ini, sembuh atau tidaknya penyakit target harus dievaluasi. Di negara-negara lain, waktu ini dianggap sebagai titik waktu evaluasi primer dan dengan demikian penting sekali untuk membandingkan dengan data dari negara lain.

ii. Observasi

- a) Gejala dan Temuan

Gejala kolitis seperti diare (frekuensi), sakit perut, gambaran feses (feses berair, feses berlendir, feses berdarah, *muddy stool*), perut kembung, mual, muntah, dll dan demam harus *follow-up*.

Dari parameter uji laboratorium, jumlah sel darah putih harus ditentukan, karena leukositosis merupakan temuan penting yang menunjukkan kondisi patologis.

Selain itu, status deteksi eksotoksin (sitotoksin, enterotoksin atau kedua toksin) *Clostridium difficile* harus diperiksa.

Selanjutnya perlu membuat diagnosis definitif kolitis pseudomembran menggunakan pemeriksaan endoskopi untuk melihat adanya pseudomembran.

- b) Pengumpulan spesimen untuk Uji Mikrobiologi

Uji mikrobiologi harus dilakukan sebelum memulai pengobatan dan pada akhir pengobatan (saat penghentian Obat). Spesimen untuk uji mikrobiologi harus dikumpulkan dari feses.

f. Evaluasi

i. Efikasi Klinis

- a) Efikasi klinis pada akhir pengobatan (*End of Treatment*)

Efikasi klinis harus dinilai pada akhir pengobatan sesuai dengan kriteria berikut ini. Efikasi klinis harus dinilai berdasarkan temuan klinis, dan hasil penilaian untuk efikasi mikrobiologis harus digunakan sebagai referensi.

- Perbaikan tanda-tanda gejala diare: feses lunak setiap hari, frekuensi buang air besar, dan frekuensi dalam seluruh periode.
- Perbaikan konsistensi feses: feses cair, feses lunak, dan feses padat.
- Durasi diare: dari dosis pertama hingga feses pertama dengan konsistensi padat.
- Hilangnya pseudomembran, edema, dan kolitis.
- Item diatas harus digunakan untuk penilaian.

- b) Efikasi klinis pada waktu TOC

Efikasi harus dievaluasi pada waktu TOC berdasarkan gejala klinis

Definisi	
Sembuh	Tanda dan gejala telah hilang atau membaik, dan tidak lagi memerlukan pengobatan dengan antibakteri untuk penyakit target.
Gagal	- Tanda dan gejala menetap atau memburuk. - Terapi antibakteri tambahan telah diberikan untuk mengobati penyakit target.
Tidak dapat ditentukan	- Tanda dan gejala tidak diketahui misal karena subjek tidak hadir pada tanggal evaluasi TOC - Adanya pemberian antibakteri lain untuk penyakit selain penyakit target, meskipun gejala dan tanda penyakit target telah hilang atau membaik.

ii. Efikasi Mikrobiologis

Efikasi mikrobiologis harus dinilai berdasarkan perubahan jumlah bakteri penyebab dari *baseline* hingga akhir pengobatan dan TOC sesuai dengan Bab IV Sub bab Penilaian Luaran Mikrobiologis dalam pedoman ini. Hilangnya *Clostridium difficile* dan toksin harus digunakan sebagai *endpoint* pendukung, namun tidak boleh digunakan dalam penilaian efikasi klinis.

## BAB V PENILAIAN KEAMANAN

### A. PERENCANAAN MANAJEMEN RISIKO (PMR)

Perencanaan Manajemen Risiko (PMR) bertujuan untuk mendokumentasikan sistem manajemen risiko yang dianggap perlu untuk melakukan identifikasi, karakterisasi, dan meminimalkan risiko suatu Obat. Industri farmasi wajib menyusun dokumen PMR sejak proses pengembangan Obat sampai Obat didaftarkan baik untuk antibakteri baru, antibakteri generik tertentu, dan antibakteri yang

mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan.

Selain informasi yang umum tercantum pada PMR, untuk PMR antibakteri harus mencakup tambahan informasi sebagai berikut:

1. Resistansi sebagai masalah keamanan berkelanjutan.
2. Deskripsi aktivitas farmakovigilans untuk memonitor keamanan dan resistansi yang mencakup aktivitas farmakovigilans rutin dan aktivitas tambahan lainnya, seperti *post authorization safety study* (PASS). Aktivitas ini dapat meliputi monitoring berkelanjutan keamanan dan resistansi pada beberapa lokasi di Indonesia.
3. Deskripsi aktivitas minimalisasi risiko untuk meminimalkan risiko resistansi (aktivitas rutin dan aktivitas tambahan lainnya).

Ketentuan lebih lanjut terkait Perencanaan Manajemen Risiko mengacu pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans.

#### **B. PEMANTAUAN RESISTANSI PASCA PEMASARAN**

Berikut adalah kewajiban pemilik izin edar:

1. Memonitor informasi terkait prevalensi resistansi di Indonesia dan secara internasional yang dapat bersumber dari:
  - a. Publikasi literatur.
  - b. Informasi yang dimiliki perusahaan terkait dengan prevalensi resistansi antibakteri terkait.
  - c. Rencana aktivitas pemantauan yang diperlukan sebagai bagian dari rencana farmakovigilans dalam PMR.
  - d. Rencana aktivitas dalam partisipasi aktif sosialisasi peningkatan kepatuhan terhadap klasifikasi antibakteri sesuai ketentuan AWaRe (*Access, Watch, Reserve*).
  - e. Sumber lain termasuk sistem surveilans nasional untuk resistansi antibiotik.
2. Melaporkan informasi dan hasil kegiatan sebagaimana tercantum pada butir 1 kepada Badan POM berupa:
  - a. Laporan Keamanan Berkala dengan persyaratan yang akan ditetapkan di dalam ketentuan registrasi setiap 6 (enam) bulan untuk 2 (dua) tahun pertama, dan setiap tahun untuk 3 (tiga) tahun berikutnya setelah disetujui beredar di Indonesia,
  - b. pembaruan informasi produk setidaknya setiap 5 tahun atau lebih sering, jika terjadi resistansi antibakteri.

Pelaporan permasalahan keamanan yang bermakna terkait resistansi antibakteri dilakukan berdasarkan kerangka waktu dan persyaratan yang tercantum dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penerapan farmakovigilans.

#### **C. PEMANTAUAN KEAMANAN PASCA PEMASARAN**

1. Pemantauan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

Penilaian keamanan *pre-market* antibakteri umumnya didasarkan utamanya pada profil keamanan antibakteri satu golongan yang terdaftar yang dipakai sebagai pembanding. Jika antibakteri yang diuji termasuk golongan dengan jenis efek samping Obat (ESO) tertentu yang diantisipasi, pemilihan regimen pembanding harus memperhatikan apakah menggunakan Obat dari

golongan yang sama mengingat antibakteri yang diuji dapat memudahkan penilaian keamanan.

Data praklinik dapat menunjukkan perlunya dilakukan penilaian potensi toksisitas Obat pada organ tertentu. Disarankan untuk melakukan pemantauan terarah dan studi khusus untuk jenis efek samping Obat (ESO) tertentu berdasarkan studi praklinik dan uji klinik atau dari kemiripan kimiawi dan/atau farmakologi antara Obat baru ini dan Obat yang telah beredar.

Efek samping Obat (ESO) suatu antibakteri dan proses patologis infeksi itu sendiri dapat berdampak pada organ yang sama dan memiliki efek yang serupa terhadap fungsi organ tersebut (misalnya toksisitas pada ginjal akibat antibakteri uji dan perburukan fungsi ginjal akibat infeksi saluran kemih yang parah dan/atau perfusi sistemik rendah (*systemic under-perfusion*). Jika pengobatan dihentikan karena KTD tersebut, sulit untuk menentukan hubungan antara antibakteri uji dan KTD tersebut. Kejadian seperti hal tersebut harus diidentifikasi sehingga dapat dikaji pada Perencanaan manajemen Risiko.

Pada sebagian besar uji klinik, pasien akan mendapatkan terapi selama kurang dari 2 (dua) minggu dan jarang diikuti lebih dari 4 - 6 (empat sampai dengan enam) minggu sejak randomisasi. Pemantauan keamanan jangka panjang diperlukan jika terdapat potensi efek samping yang terjadinya lambat atau resolusinya efek samping lambat atau persisten (misalnya ototoksitas).

Efek tersebut dapat atau tidak dapat diantisipasi berdasarkan penemuan praklinik. Data keamanan ini dapat disampaikan setelah Obat disetujui, bergantung pada indikasi dan jenis KTD yang diperkirakan.

## 2. Data Keamanan

Besarnya data keamanan yang dapat diterima untuk pemberian izin edar sangat bergantung pada berbagai faktor termasuk potensi manfaat, kemampuan antibakteri dalam mengatasi *unmet need*, dan profil keamanan dari antibakteri tersebut. PMR harus mencerminkan ketidakpastian pada profil keamanan karena terbatasnya jumlah paparan pada uji klinik pra pemasaran.

Jika terdapat dugaan bahwa antibakteri menyebabkan KTD yang muncul lambat atau yang makin lama makin parah atau makin sering, diperlukan data keamanan yang lebih besar dan/atau data keamanan dengan jangka waktu yang lebih lama. Dugaan tersebut dapat berasal dari antara lain:

- a. studi pada hewan;
- b. informasi klinik Obat lain dengan struktur kimia sejenis atau kelas farmakologi sejenis;
- c. sifat farmakokinetik atau farmakodinamik yang telah diketahui berkaitan dengan KTD tersebut.

Mengingat keterbatasan jumlah paparan dan singkatnya waktu pengamatan selama uji klinik, maka diperlukan data keamanan jangka panjang yang lebih besar. Data keamanan yang lebih besar juga diperlukan untuk menetapkan rasio manfaat/risiko jika:

- a. manfaat kecil;
- b. manfaat hanya dialami oleh sebagian kecil pasien;
- c. manfaat klinik tidak jelas, misalnya efikasi ditentukan berdasarkan *surrogate endpoint*.

Jika Obat dicurigai meningkatkan morbiditas atau mortalitas, diperlukan uji klinik dengan jumlah pasien yang cukup untuk dapat mendeteksi peningkatan risiko tersebut.

Jika populasi penderita terbatas, jumlah pasien yang lebih sedikit dalam uji klinik dapat diterima.

Antibakteri yang dapat mengobati infeksi oleh bakteri yang resistan terhadap satu/lebih Obat lain, mungkin dapat diterima berdasarkan data keamanan yang relatif sedikit, jika tidak ada kecurigaan toksisitas yang bermakna pada studi praklinik maupun klinik.

### 3. Penyajian Data Keamanan

Pada ringkasan data keamanan, harus tersedia tabulasi KTD dan efek samping berdasarkan regimen dosis antibakteri uji terhadap setiap regimen pembandingan, termasuk perbedaan durasi terapi dan berdasarkan indikasi. Tabulasi terpisah diperlukan jika Obat diberikan dalam formulasi parenteral dan oral dan/atau jika Obat yang berbeda diberikan sebagai terapi lanjutan oral. Ketika kombinasi terapi antibakteri secara opsional diberikan dengan Obat uji atau regimen pembandingan, KTD dan efek samping harus dipisahkan berdasarkan subjek yang menerima dan tidak menerima Obat tambahan tersebut.

## BAB VI PERTIMBANGAN KHUSUS

### A. STUDI KOMPARASI AKTIF

#### 1. Terapi Kombinasi

- a. Kombinasi Obat beta laktam (BL) yang memiliki izin edar dengan penghambat beta laktamase (*Beta Lactamase Inhibitor*/BLI)

Terdapat beberapa pertimbangan spesifik dalam uji klinik yang diperlukan untuk mendukung indikasi infeksi pada lokasi tertentu jika suatu BL yang sudah memiliki izin edar digunakan bersama dengan BLI yang belum memiliki izin edar, baik untuk ko-formulasi atau ko-administrasi. Dalam hal ini, BLI tersebut belum memiliki izin edar atau sudah memiliki izin edar untuk digunakan secara kombinasi dengan BL lainnya. Untuk semua penggunaannya studi mikrobiologi klinis dan analisis farmakokinetik (PK)-farmakodinamik (PD) sangat penting sebagai bukti yang kuat bahwa penggunaan kombinasi BL dan BLI pada dosis yang direkomendasikan dapat mempertahankan efikasi BL terhadap patogen yang mengekspresikan enzim beta laktamase dalam rentang hambatan BLI tersebut.

Terlepas dari apakah suatu kombinasi BL/BLI dapat digunakan untuk kebutuhan yang tidak terpenuhi (*unmet need*), setidaknya 1 (satu) studi acak berpembanding direkomendasikan untuk dilakukan pada pasien dengan jenis infeksi pada organ/jaringan tubuh tertentu (*site-specific*) yang telah disetujui untuk penggunaan BL tunggal. Studi tersebut tidak diharapkan mengikutsertakan organisme yang resistan terhadap BL, dan diharapkan memiliki organisme yang cukup dengan kepekaan terhadap BL/BLI untuk menggambarkan manfaat klinis dari penambahan BLI dan/atau mendukung kecukupan regimen dosis BLI. Studi tersebut akan menyediakan data keamanan komparatif dan data PK pasien yang dapat digunakan untuk memperbarui model PK pada populasi dan mengestimasi ulang *Probability of Target Attainment* (PTA) untuk mendukung dosis regimen BLI.

Studi tersebut tidak harus memenuhi persyaratan umum untuk margin non-inferioritas yang ditetapkan untuk mendukung indikasi infeksi pada organ/jaringan tubuh tertentu (*site-specific*). Namun, luaran klinis harus ditentukan dan dilaporkan sebagaimana lazimnya. Penentuan besar sampel studi harus dapat berkontribusi terhadap jumlah data keamanan total dan perolehan data PK yang cukup untuk menilai variabilitas antar pasien secara memadai.

Jika total dosis harian BL melebihi dosis harian maksimum yang disetujui (kecuali pada situasi dimana regimen dosis BL masih dalam rentang dosis harian yang disetujui namun digunakan dengan modifikasi frekuensi dan/atau waktu infus), dan/atau menggunakan BLI yang belum memiliki izin edar perlu dilakukan penyesuaian terhadap besar sampel studi dan/atau studi tambahan agar diperoleh data keamanan yang memadai.

Secara kasus-per-kasus, indikasi penggunaan tunggal BL selain yang digunakan untuk uji klinik dapat digunakan untuk kombinasi BL/BLI berdasarkan data PK yang relevan. Misalnya, jika indikasi BL yang disetujui adalah untuk *Community-*

*Acquired Pneumonia (CAP)* dan/atau *Hospital Acquired/Ventilator-Associated Pneumonia (HAP/ VAP)*, studi konsentrasi BL dan BLI dalam cairan lapisan epitel paru (*epithelial lining fluid/ELF*) pada subjek sehat dan/atau pasien yang terinfeksi dapat dilakukan. Studi tersebut harus menghasilkan data yang cukup untuk dapat memperkirakan rasio plasma/ELF untuk konsentrasi BL dan BLI yang bebas (*unbound*). Jika PDT sudah mapan untuk ELF, maka PDT tersebut harus digunakan untuk mengestimasi PTA.

- b. Ko-administrasi antibakteri uji dengan antibakteri lain yang telah memiliki izin edar

Jika spektrum aktivitas antibakteri Obat uji tidak mencakup seluruh spesies patogen utama yang relevan terhadap infeksi yang sedang diteliti antibakteri lainnya (termasuk regimen dosisnya) yang harus atau dapat digunakan bersama harus dicantumkan pada protokol. Antibakteri lain tersebut harus memiliki spektrum yang tidak atau minimum tumpang tindihnya dengan antibakteri uji (misalnya hanya mencakup organisme Gram-positif saja jika antibakteri uji hanya mencakup organisme Gram-negatif saja). Jika semua pasien memulai pengobatan dengan terapi kombinasi, pada protokol harus disebutkan jika/kapan dan dalam kondisi apa pasien dapat kembali ke terapi tunggal antibakteri uji.

Demikian pula, jika penambahan atau penggantian antibakteri lain diizinkan ketika hasil kultur dan uji kepekaan tersedia, protokol harus menentukan kriteria yang harus dipenuhi dan antibakteri yang dapat digunakan.

Pada kondisi tertentu, penambahan antibakteri kedua dengan spectrum yang sama dengan antibakteri uji diperlukan, misalnya untuk infeksi tipe tertentu yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* sesuai dengan praktik klinis. Jika memungkinkan, khasiat antibakteri uji terhadap spesies yang dicakup oleh antibakteri lainnya harus dievaluasi tersendiri terhadap tipe infeksi lain yang masih dapat ditangani menggunakan terapi tunggal. Lebih lanjut lagi, bukti nonklinis dan analisis PK-PD harus mendukung khasiat antibakteri uji jika digunakan secara tunggal untuk mengobati infeksi akibat spesies yang akan diteliti.

2. Alih Terapi dari Parenteral ke Oral

Jika formulasi parenteral dan oral antibakteri uji tersedia, pasien yang memenuhi kriteria dapat memperoleh alih terapi menjadi pengobatan oral setelah memperoleh durasi minimal pengobatan intravena. Jika data PK dan analisis PK-PD mengindikasikan bahwa nilai PTA memuaskan dan mirip dengan regimen dosis parenteral dan oral, studi yang memperbolehkan alih terapi dapat digunakan untuk mendukung persetujuan kedua formulasi tersebut untuk infeksi yang diteliti.

Jika sediaan oral antibakteri uji tidak tersedia, studi tidak dianjurkan untuk melakukan alih terapi menggunakan antibakteri oral yang telah memiliki izin edar sebagai terapi lanjutan. Jika alih terapi dianggap esensial dengan alasan kelayakan studi, sebaiknya terapi parenteral dengan antibakteri uji diberikan setidaknya 5 (lima) hari kalender tanpa memperhatikan tipe infeksi yang diteliti.

Antibakteri seharusnya berasal dari golongan yang sama dengan antibakteri uji, jika memungkinkan.

## **B. INFEKSI OLEH ORGANISME RESISTAN**

### Indikasi Spesifik Patogen pada Pasien dengan Pilihan Pengobatan Terbatas

Bagian ini menjelaskan pertimbangan klinis antibakteri uji atau kombinasi antibakteri yang diperkirakan aktif terhadap organisme yang resistan terhadap berbagai Obat (MDR) sehingga pilihan Obat yang telah disetujui terbatas. Dengan mempertimbangkan persyaratan kelayakan, bagian ini ditujukan untuk:

- antibakteri yang belum memiliki izin edar;
- kombinasi Obat antibakteri yang salah satu atau keduanya belum disetujui dan akan dibuat ko-formulasi atau ko-administrasi; produk yang mengandung BL yang belum memiliki izin edar dan dibuat dalam bentuk ko-formulasi atau ko-administrasi dengan BLI;
- produk yang mengandung BL yang memiliki izin edar dan digunakan dengan bentuk ko-formulasi atau ko-administrasi dengan BLI.

#### 1. Penetapan Kelayakan Studi

##### a. Studi *in vitro*

- i. Jika antibakteri uji termasuk ke dalam golongan baru, studi *in vitro* harus menunjukkan bahwa KHM tidak dipengaruhi atau dipengaruhi secara tidak signifikan terhadap spesies dalam spektrum aktivitas yang resistan terhadap sebagian besar atau semua antibakteri yang memiliki izin edar;
- ii. Jika antibakteri uji termasuk ke dalam golongan yang sudah ada, studi *in vitro* harus menunjukkan bahwa tidak menunjukkan perbedaan yang dapat dipertimbangkan pada KHM antara organisme yang menunjukkan dan tidak menunjukkan resistansi terhadap sebagian besar atau semua Obat lain di golongan yang sama;
- iii. Untuk kedua kasus tersebut di atas, KHM harus ditentukan terhadap organisme yang menunjukkan resistansi terhadap berbagai kelas antibakteri.

##### b. Pertimbangan Farmakokinetik (*Pharmacokinetic/PK*) dan Analisis Farmakokinetik-Farmakodinamik (*Pharmacokinetic-Pharmacodynamic/PK-PD*)

Pada keadaan tertentu, berdasarkan sifat PK, antibakteri tidak bisa diberikan pada infeksi di organ atau lokasi tertentu. Misalnya infeksi di saluran kemih akibat bakteri Gram negatif, antibakteri cukup aktif melawan bakteri Gram negatif, namun jika antibakteri tidak bisa terdistribusi atau disekresi di saluran kemih maka secara PK antibakteri tersebut tidak bisa mendukung efikasi klinis. Demikian juga untuk infeksi di organ lain, seperti paru, infeksi otak, dan lainnya.

Analisis PK-PD sangat penting untuk mendukung kesimpulan bahwa regimen dosis klinis cukup untuk mengobati organisme target yang resistan ganda (MDR) terhadap antibakteri. Data PK dari pasien yang berpartisipasi

dalam uji efikasi klinis sangat penting digunakan untuk memperbarui model PK populasi dan mengestimasi ulang PTA untuk mendukung kecukupan regimen dosis yang adekuat yang diusulkan dalam dokumen pengajuan izin edar.

c. Antibakteri yang ditujukan untuk menangani mikroba resistan multipel (MDR)

Saat antibakteri baru disetujui, maka kemungkinan beberapa jenis MDR tidak lagi menjadi *unmet need* karena serangkaian penanganan terhadap organisme yang resistan tersebut telah tersedia. Oleh karena itu, kelayakan antibakteri untuk indikasi spesifik patogen pada pasien dengan pilihan pengobatan yang terbatas harus didiskusikan sebelum uji efikasi klinis dimulai.

2. Uji Klinik

Rekomendasi untuk uji klinik ini adalah dengan melakukan setidaknya satu studi komparatif acak. Sedapat mungkin setiap studi dilakukan pada satu jenis infeksi yang sesuai dengan spektrum aktivitas dan PK antibakteri uji. Jika spektrum aktivitas antibakteri uji terbatas pada patogen yang langka atau tidak umum dan kemungkinan besar sebagai penyebab infeksi, maka pengikutsertaan pasien yang memiliki infeksi pada lokasi tubuh yang berbeda dengan kecurigaan disebabkan oleh patogen tersebut dapat dibenarkan. Pada kedua kasus tersebut, panduan pemilihan pasien dapat mengacu pada Bab IV huruf E Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Antibakteri Pada Infeksi Organ/Jaringan Tertentu sesuai jenis infeksi yang akan diteliti.

Sedapat mungkin, infeksi organ/jaringan (*site-specific*) tertentu yang dipilih untuk studi seharusnya memungkinkan antibakteri dievaluasi sebagai terapi tunggal terhadap spesies dalam spektrum aktivitas antibakteri uji.

Untuk memungkinkan penggunaan regimen pembanding tunggal, uji klinik dapat mengikutsertakan populasi pasien yang khas dengan jenis infeksi yang dipilih untuk penelitian, yaitu tanpa *enrichment* untuk patogen MDR target untuk antibakteri uji. Namun, jika tersedia antibakteri pembanding yang telah memiliki izin edar yang mencakup organisme MDR target untuk antibakteri uji, pengujian dapat dikhususkan untuk pasien yang terinfeksi organisme tersebut, misalnya dengan memilih target organ/jaringan yang akan diuji yang merupakan target organisme tersebut berada dan/atau menggunakan *rapid diagnostic test* (RDT) untuk pemilihan pasien.

3. Penilaian Risiko Resistansi Antibakteri

Penilaian risiko resistansi antibakteri harus dilakukan untuk pengajuan izin edar:

- antibakteri baru;
- perluasan penggunaan antibakteri yang telah memiliki izin edar, misalnya indikasi baru, populasi baru, perubahan regimen dosis, bentuk sediaan baru; atau
- Perubahan Informasi Produk untuk menambahkan data resistansi.

Penilaian risiko perkembangan resistansi antibakteri diharapkan secara kualitatif, namun sedapat mungkin data kuantitatif juga disampaikan, jika tersedia.

### **C. INFEKSI OLEH PATOGEN YANG JARANG DAN INFEKSI YANG KEJADIANNYA JARANG**

Untuk patogen dan infeksi yang sangat langka, misalnya antraks dan listeriosis, uji klinik mungkin tidak dapat dilakukan. Dalam kasus tersebut, dimungkinkan untuk menggunakan data *in vitro*, efikasi menggunakan model non-klinik, data PK manusia dan pengalaman klinis yang relevan (misalnya untuk antraks inhalasi dapat menggunakan data efikasi pada satu atau lebih jenis pneumonia).

Jika data efikasi klinis masih mungkin diperoleh namun sangat terbatas, maka berlaku pertimbangan di bawah ini:

- Untuk infeksi yang jarang atau langka (misalnya osteomyelitis atau endokarditis infeksi) atau untuk patogen maka pada subbab Studi non-inferioritas dapat digunakan;
- Untuk beberapa patogen yang jarang atau langka, dimungkinkan untuk melakukan pengujian dengan melibatkan pasien dengan infeksi di organ/jaringan tubuh yang berbeda di mana patogen tersebut kemungkinan besar menjadi penyebab. Pertimbangan ini juga berlaku jika antibakteri uji memiliki spektrum aktivitas antibakteri yang sangat terbatas. Lihat subbab Studi non-inferioritas dan Infeksi oleh organisme resistan;
- Untuk patogen yang relatif jarang yang dapat menyebabkan jenis infeksi yang umum, beberapa data efikasi klinis mungkin dapat diperoleh dari subset pasien yang ikut serta dalam studi acak berbanding dengan infeksi di organ/jaringan tertentu (misalnya *community-acquired pneumonia* karena *Legionella spp.*).

Pada setiap situasi yang dijelaskan di atas, data non-klinis dan klinis yang diperlukan untuk mendukung indikasi penggunaan harus dibahas berdasarkan kasus per kasus.

### **D. STUDI PADA POPULASI KHUSUS**

#### **1. Wanita hamil**

Pada umumnya, wanita hamil harus dikecualikan dari uji klinik antibakteri, kecuali antibakteri tersebut ditujukan untuk digunakan selama kehamilan. Jika seorang subjek hamil, atau terjadi kehamilan saat selama pemberian antibakteri uji, maka pemberian antibakteri harus segera dihentikan. Pada kasus tersebut, harus diikuti dampak terhadap kehamilan, fetus dan neonatus harus ditindaklanjuti. Hal tersebut juga berlaku, pada kasus di mana wanita hamil berpartisipasi dalam uji klinik antibakteri uji yang digunakan selama kehamilan.

#### **2. Wanita menyusui**

Ekskresi antibakteri uji dan metabolitnya ke Air Susu Ibu (ASI) harus diteliti, jika diperlukan. Jika wanita menyusui berpartisipasi dalam suatu uji, proses menyusui harus dihentikan sementara dengan mempertimbangkan pengaruh antibakteri uji pada bayi yang disusui.

#### **3. Pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal**

Untuk antibakteri uji yang sebagian besar diekskresikan melalui ginjal, pengaruh pada keparahan kerusakan ginjal dan dialisis terhadap PK harus dijelaskan. Begitu juga untuk antibakteri uji

yang sebagian besar dimetabolisme pada hati, studi PK yang dilaksanakan pada pasien dengan gangguan fungsi hati harus dipertimbangkan, terutama untuk antibakteri uji yang dimetabolisme melalui oksidasi di hati dan Obat yang metabolitnya memiliki aktivitas farmakologi.

#### 4. Geriatri

Pasien geriatri dapat menunjukkan respon yang berbeda terhadap antibakteri dibandingkan pasien yang lebih muda dengan beberapa cara, dan perbedaan tersebut dapat lebih besar pada pasien  $\geq 75$  (lebih dari sama dengan tujuh puluh lima) tahun karena:

- i. Populasi geriatri terjadi mengalami fisiologis terkait usia yang dapat memengaruhi farmakokinetik antibakteri dan respon farmakodinamik antibakteri, yang keduanya dapat memengaruhi respon Obat dan hubungan respons dosis.
- ii. Pasien geriatri lebih rentan terhadap efek samping karena sering memiliki penyakit penyerta dan mendapatkan pengobatan lain secara bersamaan yang dapat berinteraksi dengan antibakteri uji. Efek samping dapat lebih parah, atau kurang ditoleransi, dan memiliki konsekuensi yang lebih serius dibandingkan populasi non-geriatri.

Tidak semua perbedaan seperti farmakokinetik, farmakodinamik, interaksi penyakit Obat, interaksi Obat - Obat, dan respon klinis yang terjadi pada Populasi dapat diprediksi dari populasi nongeriatry, karena pasien geriatri lebih mungkin untuk memiliki banyak penyakit dan menerima banyak Obat. Oleh karena itu, untuk menilai keseimbangan manfaat/risiko antibakteri yang akan digunakan pada populasi geriatri, pasien ini harus terwakili dengan tepat dalam uji klinik.

Mengingat meningkatnya prevalensi dan kompleksitas populasi geriatri, termasuk terapi lain yang bersamaan dan penyakit penyerta biasanya lebih tepat mengikutsertakan lebih dari 100 (seratus) pasien geriatri pada database fase II dan III, serta menyertakan pasien dari seluruh spektrum luas berdasarkan berbagai faktor di populasi geriatri yang sesuai tujuan studi.

Dalam permohonan izin edar antibakteri, tergantung pada jumlah pasien, data harus disajikan untuk berbagai kelompok usia (misalnya <65 (kurang dari enam puluh lima) , 65-74 (enam puluh lima sampai dengan tujuh puluh empat), 75-84 (tujuh puluh lima sampai dengan delapan puluh empat), dan >85 (lebih dari delapan puluh lima)) untuk menilai konsistensi efek pengobatan dan profil keamanan pada pasien ini dibandingkan populasi pasien nongeriatry.

Mengingat studi tunggal mungkin tidak memiliki jumlah pasien geriatri yang cukup untuk dilakukan analisis seperti tersebut di atas, terkadang hal ini dilakukan menggunakan *pooled data*. Analisis tersebut perlu mempertimbangkan konsistensi antar studi.

Keterwakilan yang tepat dari populasi geriatri (termasuk pasien dengan terapi bersamaan dan penyakit penyerta) seharusnya direkrut pada uji klinik untuk mengkarakterisasi khasiat dan keamanan secara adekuat pada populasi geriatri dan memungkinkan untuk perbandingan dengan populasi non-geriatri. Informasi ini diperlukan dalam pengajuan pendaftaran.

Secara umum, diutamakan pengelompokan pasien nongeriatry dan geriatri pada studi yang sama, yang dapat memfasilitasi

pengamatan perbedaan terkait usia. Dalam beberapa kasus, studi terpisah pada populasi geriatri lebih baik.

Farmakokinetik pada pasien geriatri harus dievaluasi untuk mengidentifikasi perbedaan terkait usia yang tidak dijelaskan oleh faktor lain seperti penurunan fungsi ginjal atau perbedaan berat badan. Pengaruh potensial dari gangguan fungsi ginjal/hati, serta potensi interaksi Obat yang potensial, sering dinilai dalam studi dengan subyek nongeriatric.

Analisis POP-PK dapat memberikan data yang diminta apabila jumlah pasien dalam rentang usia yang berbeda (termasuk pasien >65 (lebih dari enam puluh lima) dan >75 tahun (lebih dari tujuh puluh lima)) memadai dalam uji klinis. Penerapan POP-PK tergantung pada banyak faktor, misal keterwakilan populasi target, farmakokinetik Obat, regimen dosis, dan persyaratan analitis. Sebuah studi farmakokinetik spesifik yang membandingkan subyek non-geriatric dan geriatri pada studi yang sama (dicocokkan dengan kovariat yang relevan, misalnya, berat badan, jenis kelamin) dapat mencapai tujuan yang sama.

Rincian lebih lanjut tentang pendekatan farmakokinetik (POP-PK, desain studi farmakokinetik spesifik yang sesuai) dan penilaian interaksi Obat - Obat dapat didiskusikan lebih lanjut.

#### 5. Pediatri

Bagian ini membahas ekstrapolasi data keamanan dari pasien dewasa ke pasien anak dengan mempertimbangkan aspek keamanan terkait usia dan tanda non-klinis dan klinis pasien dewasa.

Untuk sebagian besar antibakteri, profil keamanan pada subjek dewasa dan anak diharapkan serupa jika regimen dosis pediatrik mencapai paparan sistemik yang serupa dengan orang dewasa sehingga dapat mendukung ekstrapolasi keamanan dari subjek dewasa ke anak. Data keamanan pada populasi pediatrik atau kelompok usia tertentu mungkin diperlukan jika muncul kekhawatiran berdasarkan data klinis dan/atau non-klinis dari subjek dewasa yang dianggap relevan dengan populasi pediatrik, misalnya efek samping pada usia tertentu seperti pada golongan fluorokuinolon. Dalam keadaan tersebut, kebutuhan untuk mendokumentasikan keamanan pada anak-anak yang memadai akan berdampak pada besarnya data keamanan pediatrik sebelum disetujui.

Ketidakpastian terkait ekstrapolasi keamanan pada saat permohonan izin edar untuk penggunaan pada anak-anak harus didiskusikan dalam dokumen permohonan izin edar dan tindakan paska pemasaran yang tepat harus diajukan untuk mengumpulkan data keamanan pada populasi pediatrik, terutama jika ukuran database keamanan sebelum persetujuan sangat terbatas.

Data keamanan seharusnya dijelaskan untuk populasi pediatrik secara keseluruhan dan, jika jumlah subjek memungkinkan (misalnya jika efikasi pada pasien pediatrik perlu ditunjukkan), berdasarkan sub-kelompok usia.

Pemantauan keamanan jangka panjang biasanya tidak dibutuhkan untuk antibakteri yang diberikan dalam periode yang. Namun, durasi pemantauan keamanan sebaiknya lebih panjang dibandingkan pada umumnya jika terdapat sinyal keamanan dari studi non-klinik pada hewan muda yang menimbulkan isu yang

tidak dapat diatasi dengan studi nonklinik lebih lanjut atau dengan data keamanan orang dewasa. Durasi pemantauan yang tepat pada kondisi tersebut harus ditentukan berdasarkan kasus per kasus.

a. Studi farmakokinetik (PK)

Studi PK antibakteri biasanya dilakukan pada subjek pediatrik dengan infeksi bakteri yang diduga atau yang terkonfirmasi. Data PK pediatrik dapat diperoleh pada pasien dengan satu atau beberapa penyakit infeksi dengan rentang terbatas yang menjadi target antibakteri uji, dengan mempertimbangkan apakah perbedaan PK diamati pada orang dewasa tergantung pada lokasi infeksi. Data PK sebaiknya diperoleh dari setidaknya beberapa pasien pediatrik dengan bukti penyakit sistemik yang parah, jika hal tersebut sesuai dengan indikasi yang diajukan.

Data farmakokinetik dari semua subkelompok usia yang akan menggunakan antibakteri ini mungkin tidak diperlukan. Pada beberapa kondisi, pemodelan dan simulasi data orang dewasa mungkin memadai untuk mendukung rekomendasi dosis untuk subkelompok usia tertentu, misalnya subjek remaja. Di sisi lain, data PK pada neonatus diperlukan hampir pada semua kasus karena terdapat perubahan perkembangan yang cepat dalam absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

Pada neonatus yang cukup bulan dan prematur, penentuan lokasi utama infeksi sulit atau tidak dilakukan. Pada populasi tersebut, mungkin diperlukan data PK antibakteri uji pada pasien dengan dugaan atau terbukti sepsis dengan onset yang lambat tanpa mengetahui fokus utama siapa yang menerima perawatan standar regimen antibakteri.

Waktu pelaksanaan studi PK pada pediatrik perlu dipertimbangkan secara hati-hati dalam kaitannya dengan data orang dewasa yang tersedia, terutama bila antibakteri uji diajukan untuk penggunaan pada pasien pediatrik sebagai pengobatan infeksi yang lengkap.

Untuk Obat oral, pemberian dosis dewasa yang dikurangi sesuai dengan usia dapat dilakukan kecuali atau sampai hingga terdapat bukti intoleransi lokal yang menunjukkan perlunya penyesuaian pengurangan dosis. Pemilihan dosis pediatrik yang tepat dapat didasarkan pada beberapa faktor, seperti pengukuran kelarutan Obat pada simulasi cairan usus, estimasi volume lambung berdasarkan usia, dan model farmakokinetika berdasarkan fisiologi. Paparan sistemik yang dapat diabaikan pada subjek dewasa juga harus didokumentasikan untuk mendukung ekstrapolasi keamanan.

Akseptabilitas dan palatabilitas (jika dapat diterapkan) harus dinilai pada studi farmakokinetik antibakteri yang diberikan secara oral.

Untuk sediaan topikal, pemberian produk Obat yang sama (seperti dengan kekuatan yang sama) untuk semua kelompok usia dapat dilakukan jika sifat farmakokinetik, fisikokimia, dan formulasi antibakteri, serta data nonklinik tidak akan memengaruhi paparan sistemik yang menjadi perhatian pada pasien pediatrik. Dalam hal ini, dilakukan pencatatan bahwa terdapat paparan sistemik yang dapat diabaikan (sama seperti pada dewasa) untuk mendukung ekstrapolasi keamanan. Ada

perhatian khusus mengenai paparan sistemik yang mungkin terjadi akibat pengobatan topikal pada anak di bawah usia 2 (dua) tahun karena ketidakpastian terkait kematangan fungsi pertahanan kulit pada usia tersebut, serta rasio permukaan tubuh yang lebih besar dibandingkan dengan berat badan sehingga menyebabkan peningkatan absorpsi sistemik.

b. Studi efikasi

Pada beberapa situasi, data efikasi pada populasi pediatrik mungkin diperlukan. Untuk itu, kriteria diagnostik yang tersedia dan digunakan disepakati secara internasional sesuai usia untuk penyakit menular tertentu (seperti yang dikembangkan dan diterbitkan oleh organisasi profesi) seharusnya digunakan untuk pemilihan pasien.

**Infeksi yang memungkinkan ekstrapolasi efikasinya dari pasien dewasa ke anak**

Pada beberapa jenis infeksi, jika data efikasi pada pasien dewasa tersedia, maka perlu diupayakan ekstrapolasi ke pasien pediatrik. Dokumen yang diajukan saat registrasi harus menyertakan pembahasan terkait dasar dilakukannya ekstrapolasi efikasi dari dewasa ke berbagai subkelompok usia pediatrik. Untuk mendukung ekstrapolasi ini perlu dilengkapi dengan data farmakokinetik yang terkait regimen dosis pediatrik. Berikut ini adalah contoh infeksi yang memungkinkan dilakukannya ekstrapolasi :

- Infeksi bakteri akut pada kulit dan struktur kulit
- Infeksi intra-abdominal yang berkomplikasi
- Infeksi saluran kemih yang berkomplikasi
- Infeksi saluran kemih yang tidak berkomplikasi
- *Community-acquired pneumonia (CAP)*
- *Hospital-acquired pneumonia (HAP)* dan *ventilator-associated pneumonia (VAP)*
- Penyakit radang panggul
- Penyakit menular hubungan seksual
- Sinusitis bakteri akut
- Endokarditis bakterial akut. Efektivitas lebih banyak ditemukan pada endokarditis sisi kanan jantung pada orang dewasa yang tidak menggunakan protese. Sementara pada endokarditis pada anak bisa mengenai sisi kiri dan septum. Namun demikian patogen penyebab dan durasi pengobatan tetap sama dan dapat di ekstrapolasi pada kelompok umur yg berbeda.
- Infeksi akut tulang dan sendi, kecuali untuk osteomyelitis hematogen akut.
- Diare saat perjalanan (*Travellers' diarrhoea*) dan infeksi *Clostridium difficile*
- Konjungtivitis bakteri akut (untuk formulasi antibakteri topikal)
- Infeksi luka superfisial dan demartosis sekunder (untuk Obat topikal ke kulit dan membran mukosa), kecuali infeksi dermatitis atopik.

Ekstrapolasi efikasi antar kelompok usia dianggap memungkinkan untuk antibakteri yang diindikasikan untuk

-  
-  
pengobatan infeksi akibat spesies bakteri tertentu pada pasien dengan pilihan terapi terbatas.

**Infeksi yang tidak memungkinkan ekstrapolasi efikasinya dari pasien dewasa ke anak**

Pada beberapa infeksi yang hanya atau umumnya terjadi pada populasi pediatrik, diperlukan studi efikasi pada populasi pediatrik karena data efikasi pada dewasa tidak dimungkinkan dan/atau perkembangan penyakit dan respons terhadap terapi dapat berbeda. Contohnya:

- Impetigo yang sebagian besar terjadi pada pasien pediatrik usia kurang dari 5 tahun sehingga tidak dimungkinkan adanya data efikasi pada pasien dewasa.
- Dermatitis atopik terinfeksi yang sebagian besar terjadi pada pasien pediatrik pre-pubertas. Infeksi ini memiliki patofisiologi spesifik sehingga memerlukan manajemen yang berbeda dibandingkan dengan dermatosis superfisial lainnya. Sebagai contoh, efikasi terhadap kondisi infeksi psoriasis, baik digambarkan pada pasien dewasa dan/atau pediatrik, tidak memprediksikan efikasi pada dermatitis atopik terinfeksi.
- Otitis media akut seringkali terjadi pada anak di bawah 5 tahun dan jarang terjadi pada dewasa.
- Faringotonsilitis akut akibat *Streptococcus piogenes* (*Streptococcus betaehemoliticus* grup A) dapat terjadi pada semua umur namun laju eradikasi kuman ini pada pasien pediatrik yang diobati dengan penisilin dilaporkan lebih rendah dibandingkan pada pasien dewasa, sehingga menimbulkan ketidakpastian dalam ekstrapolasi efikasi antar kelompok usia.
- *Acute haematogenous osteomyelitis (AHO)* memiliki gambaran yang berbeda dibandingkan dengan osteomyelitis lainnya yang terjadi pada dewasa dan anak (misalnya karena trauma dan/atau di sekitar implan prostetik) sehingga mungkin memerlukan durasi pengobatan yang berbeda.

**E. STUDI PROFILAKSIS ANTIBAKTERI**

1. Jika peran profilaksis belum mantap dan tidak menjadi perawatan standar pada studi yang diajukan, maka studi acak berpembanding plasebo diperlukan untuk menunjukkan superioritas antibakteri uji;
2. Jika peran antibakteri telah mantap untuk mencegah jenis infeksi tertentu dan merupakan perawatan standar, maka studi komparatif terhadap Obat yang telah mendapat izin edar dapat diterima jika marjin non-inferioritas dapat dijustifikasi, misalnya studi non-inferioritas dengan pembanding aktif yang sebelumnya telah dibandingkan dengan plasebo;
3. Pada kedua kasus di atas, harus terdapat alasan yang kuat terkait jumlah dan waktu pemberian dosis antibakteri uji. Model PD *in vitro* dapat bermanfaat untuk pemilihan regimen dosis dalam kondisi tersebut;
4. Pada protokol harus dicantumkan jenis infeksi yang akan dicegah, termasuk kriteria klinis dan mikrobiologi yang harus dipenuhi. Jika dimungkinkan, dapat digunakan kriteria pemilihan pasien dalam protokol studi, dengan atau tanpa modifikasi. Selain itu, juga harus terdapat *time window* setelah intervensi untuk mengamati

terjadinya kasus yang ditentukan berdasarkan pada apakah pada uji tersebut dilakukan pemeriksaan profilaksis peri-prosedural atau profilaksis jangka panjang pada subjek dengan faktor risiko kronis.

#### **F. ANTIBAKTERI TOPIKAL**

Antibakteri topikal dapat dibedakan dalam 2 kelompok, yaitu antibakteri yang hanya diberikan secara topikal dan antibakteri yang diberikan secara sistemik dan topikal. Untuk menilai antibakteri yang hanya diberikan untuk pemakaian topikal, digunakan pendekatan yang sama dengan yang telah diuraikan di atas. Untuk penggunaan antibakteri topikal yang juga digunakan serara sistemik diperlukan kehati-hatian untuk memastikan tidak terjadi peningkatan reaksi hipersensitivitas dan timbulnya resistansi.

Perlu juga diperhatikan kemungkinan terjadinya absorpsi sistemik yang bermakna pada penggunaan antibakteri topikal di daerah yang luas terutama pada lipatan kulit dan kulit yang tidak utuh. Untuk infeksi pada mata dan telinga luar, pemberian antibakteri sistemik tidak mencapai kadar terapi di tempat infeksi sehingga diperlukan pemberian secara topikal.

Pedoman evaluasi antibakteri topikal:

1. Bila tidak ada alasan ilmiah yang kuat, antibakteri yang digunakan secara sistemik tidak boleh digunakan untuk penggunaan topikal untuk kulit.
2. Pemberian antibakteri topikal pada kulit tidak boleh melebihi 14 (empat belas) hari kalender, kecuali untuk pengobatan *acne*.
3. Uji klinik untuk menilai efikasi dan keamanan antibakteri topikal harus menggunakan desain acak terkontrol dan tersamar ganda.
4. Penilaian efikasi dan keamanan antibakteri topikal harus dilakukan sampai minimal seminggu setelah pengobatan dihentikan.
5. Penilaian efikasi harus mencakup efikasi klinik dan bakteriologis.
6. Indikasi penggunaan antibakteri topikal hanya diperbolehkan untuk infeksi kulit dan struktur kulit yang superfisial, misalnya folikulitis, furunkulosis, impetigo, ektima, selulitis.
7. Penggunaan antibakteri topikal untuk lesi yang luas (misalnya luka bakar luas) yang memungkinkan terjadinya penyerapan antibiotika dalam jumlah yang banyak harus disertai pemeriksaan darah yang membuktikan bahwa tidak terjadi penyerapan Obat yang bermakna secara klinik.
8. Sediaan antibakteri topikal hanya boleh mengandung satu zat aktif.

#### **G. EPIDEMIOLOGI**

Dalam mempertimbangkan penerimaan antibakteri baru yang efektif terhadap infeksi oleh bakteri yang sulit diatasi, harus dikaji risiko/manfaatnya terhadap kemungkinan hilangnya manfaat antibakteri baru tersebut akibat terjadinya resistansi prematur. Data resistansi bakteri terhadap antibakteri yang telah ada berdasarkan surveilans pada geografik, penyakit, dan mikroba tertentu merupakan informasi berharga untuk mempertimbangkan penerimaan antibakteri baru

## **BAB VII INFORMASI PRODUK**

Informasi minimal yang harus tercantum pada Sub Bab ini mengacu pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat. Namun untuk antibakteri, terdapat beberapa pertimbangan khusus dalam penyajian indikasi dan data kritis, termasuk data mikrobiologi pada ringkasan karakteristik produk sebagai berikut.

### 1. Bagian Indikasi

Format standar penulisan indikasi:

{Nama produk} diindikasikan untuk pengobatan infeksi sebagai berikut {dewasa atau dewasa dan remaja/anak-anak dari usia x tahun} (lihat bagian Mekanisme Kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik):

- (misal) Komplikasi infeksi saluran kemih
- (misal) Komplikasi infeksi intra-abdominal

Harus sesuai dengan bagian Mekanisme Kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik. Kesesuaian dengan bagian Posologi dan Cara Pemberian serta Peringatan dan Perhatian mungkin diperlukan untuk beberapa kasus.

Indikasi penggunaan spesifik patogen harus mengikuti indikasi standar dan, jika tidak ada indikasi lain, harus menyertakan rentang usia pengguna. Pada kondisi tertentu, indikasi penggunaan spesifik mungkin dibatasi pada anggota tubuh tertentu. Berikut adalah format standar penulisan indikasi yang digunakan:

{Nama Produk} {juga} diindikasikan untuk pengobatan infeksi karena {patogen – spesies, genus atau istilah umum seperti organisme aerobik gram-negatif} pada pasien dengan pilihan terapi terbatas. Lihat bagian Posologi dan Cara Pemberian, Peringatan dan Perhatian, serta Mekanisme Kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik.

Untuk semua kasus, indikasi yang didaftarkan harus diikuti dengan pernyataan berikut:

Pertimbangan harus diberikan terhadap pedoman standar terkait penggunaan antibakteri yang sesuai.

Pada kasus tertentu, terdapat kemungkinan bahwa indikasi dibatasi untuk patogen spesifik dan/atau populasi khusus karena adanya pertimbangan keamanan dan/atau khasiat.

### 2. Bagian Posologi dan Cara Pemberian

Jika indikasi penggunaan spesifik patogen pada pasien dengan pilihan terapi terbatas didaftarkan pada bagian Indikasi, bagian Posologi dan Cara Pemberian harus dimulai dengan pernyataan berikut:

{Nama Produk} direkomendasikan untuk mengObati pasien yang memiliki pilihan terapi terbatas sesuai hasil konsultasi dengan dokter yang memiliki keahlian dalam manajemen penyakit infeksi.

Regimen dosis dan durasi terapi harus ditabulasi berdasarkan indikasi, kecuali terdapat hanya satu regimen dan durasi yang berlaku untuk semua indikasi. Durasi terapi harus mencerminkan rentang yang terbukti efektif untuk indikasi yang diteliti.

3. Bagian Peringatan dan Perhatian

Keterbatasan Data Klinik

Indikasi Standar

Pada kondisi tertentu, diperlukan peringatan jika terdapat perhatian khusus terkait efikasi pada subkelompok pasien yang penting (misalnya jika terjadi kegagalan pengobatan yang lebih tinggi atau tingkat kematian pada pasien penderita bakteremia atau pasien dengan gangguan ginjal dibandingkan dengan populasi pasien lainnya yang tidak dijelaskan).

Untuk indikasi standar produk yang terdiri dari beta laktam yang telah terdaftar dan penghambat beta laktamase yang terdaftar/tidak terdaftar, harus ada pernyataan yang berisi informasi bagi pengguna bahwa persetujuan diberikan berdasarkan efikasi beta laktam yang diketahui dan analisis PK/PD untuk menentukan dosis penghambat beta laktamase.

Jika antibakteri uji menunjukkan tidak memiliki efikasi yang dapat diterima berdasarkan studi spesifik tipe infeksi, maka hal tersebut harus dicantumkan (misalnya antibakteri disetujui untuk *complicated intra-abdominal infection* (cIAI), tetapi juga dievaluasi untuk *complicated urinary tract infection* (cUTI) dan studi tersebut tidak menunjukkan non-inferioritas) untuk mengingatkan pengguna bahwa diperlukan pertimbangan tambahan atau terapi alternatif pada pasien dengan infeksi yang terjadi bersamaan (ko-infeksi).

Indikasi spesifik patogen pada pasien dengan pilihan terapi terbatas

Harus terdapat pernyataan terkait keterbatasan data uji klinik dan penggunaan analisis PK-PD untuk mendukung kesesuaian regimen dosis untuk digunakan pada patogen yang resistan terhadap Antibakteri lain.

Keterbatasan spektrum aktivitas antibakteri

Bagian ini tidak diperlukan secara rutin karena seluruh antibakteri memiliki keterbatasan spektrum aktivitas, yang akan dicerminkan dalam bagian Mekanisme Kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik. Jika suatu antibakteri memiliki spektrum yang sangat terbatas (misalnya spesies atau genus tunggal) atau terdapat pengecualian dalam spektrum yang sangat penting untuk indikasi penggunaan (misalnya antibakteri yang diindikasikan untuk terapi *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection* (ABSSSI) tidak memiliki aktivitas terhadap metisilin yang resistan terhadap Stafilokokus), maka informasi terkait hal tersebut harus dicantumkan.

Untuk penghambat beta laktamase, harus terdapat pernyataan yang menggambarkan golongan beta-laktamase mana yang termasuk dalam spektrum penghambatan dengan menyebutkan

enzim spesifik yang tidak dihambat yang sesuai dengan indikasinya. Misalnya, jika beta laktam/penghambat beta laktamase memiliki indikasi spesifik patogen yang berkaitan dengan infeksi yang disebabkan oleh organisme aerobik gram negatif, maka perlu menyebutkan informasi apakah penghambat beta laktamase tersebut menghambat enzim kelas B (*metallo-enzymes*) dan kelas D karbapenemase.

4. Bagian Mekanisme Kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik

Format yang direkomendasikan berikut untuk bagian Mekanisme Kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik harus diterapkan secara prospektif pada saat persetujuan pertama antibakteri baru, termasuk kombinasi beta laktam yang sudah terdaftar dengan penghambat beta laktamase yang sudah/belum terdaftar, atau saat memperbaiki Ringkasan Karakteristik Produk untuk antibakteri terdaftar yang datanya cukup tersedia untuk penerapan format.

Klasifikasi ATC

Mekanisme Kerja

Bagian ini harus dibatasi pada apa yang diketahui terkait efek yang disebabkan oleh antibakteri. Untuk penghambat beta laktamase, tipe dan mekanisme penghambatan serta ada atau tidaknya aktivitas antibakteri harus dinyatakan.

Resistensi

Bagian ini harus mencakup:

- Mekanisme resistansi yang diketahui pada patogen yang relevan dengan indikasi;
- Potensi resistansi silang yang terjadi dalam golongan yang sama, menyebutkan kekurangan spesifik dari resistansi silang yang telah terbukti;
- Potensi organisme yang resistan terhadap antibakteri dari golongan Obat lain kemungkinan dapat resistan terhadap antibakteri uji karena mekanisme seperti pompa *efflux multidrug* atau impermeabilitas membran luar pada spesies Gram negatif karena transferensi bersama dari determinan resistansi (misalnya ketika gen yang mengkode resistansi terhadap antibakteri uji berhubungan dengan gen yang mengkode resistansi pada golongan antibakteri lainnya);
- Tidak adanya efek mekanisme resistansi spesifik pada aktivitas antibakteri uji terhadap patogen yang paling relevan dengan indikasi penggunaan;
- Potensi induksi ekspresi resistansi, baik sementara atau permanen, ketika organisme tertentu terpapar antibakteri uji. Data laboratorium yang menentukan laju dalam pemilihan organisme resistan tidak boleh dicantumkan dalam bagian ini, kecuali hal ini terjadi pada laju yang sangat tinggi (misalnya melalui peristiwa mutasi tunggal);
- Kemungkinan terjadinya kepekaan *intermediate*, baik yang diturunkan ataupun didapat.

Aktivitas antibakteri yang dikombinasikan dengan antibakteri lain

Tidak adanya data antagonisme dalam studi *in vitro* dapat dicantumkan untuk antibakteri lain yang sangat mungkin diberikan bersama dengan antibakteri uji pada pasien dengan infeksi yang merupakan indikasinya. Klaim sinergi untuk indikasi tidak boleh dimasukkan jika tidak didukung dengan data uji klinik.

#### Kriteria Interpretasi Uji Kepekaan

Untuk antibakteri atau formulasi spesifik yang diantisipasi hanya memiliki kerja antibakteri lokal, harus dicantumkan pada bagian ini dan bahwa tidak ada kriteria interpretasi.

#### Hubungan PK-PD

Bagian ini harus menggambarkan fitur utama hubungan PK-PD, termasuk indeks PK-PD dan target PD untuk patogen tertentu. Sebagai contoh, untuk antibakteri yang bersifat *time dependent*, kadar Obat bebas di atas KHM bakteri harus dipertahankan selama minimal 40% dari interval dosis ( $\%fT > MIC$  Obat). Untuk antibakteri yang bersifat *concentration dependent*, kadar puncak Obat bebas ( $fC_{max}$ ) harus minimal 10 kali lipat di atas KHM.

#### Efikasi Klinis terhadap patogen spesifik

Pendahuluan pada sub-bagian pertama harus menyebutkan bahwa efikasi telah ditunjukkan dalam uji klinik terhadap daftar patogen yang peka pada setiap indikasi.

Bagian ini harus dibagi berdasarkan masing-masing indikasi yang disetujui. Untuk setiap indikasi, spesies yang diperkirakan responsif secara klinik harus dituliskan. Uji klinik menunjukkan manfaat untuk spesies yang tertulis pada daftar, termasuk kombinasi berbagai varian harus sudah diobati dengan antibakteri uji.

Tidak adanya mekanisme resistansi patogen secara *in vitro* terhadap antibakteri uji dapat dijelaskan pada bagian Resistansi, sedangkan efikasi klinis mengenai patogen tersebut yang resistan terhadap antibakteri lain dapat dimasukkan ke dalam bagian Uji Klinik.

Pengantar untuk bagian kedua dituliskan bahwa efikasi klinis belum diketahui terhadap patogen yang relevan dengan indikasi yang disetujui meskipun penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa patogen tersebut peka terhadap antibakteri uji walaupun tidak ada mekanisme resistansi yang didapat.

Bagian ini tidak selalu harus ada. Jika terdapat bagian ini, daftar organisme harus dibatasi pada spesies yang paling penting untuk indikasinya.

Pengantar untuk sub-bagian ketiga harus menyatakan bahwa data *in vitro* menunjukkan spesies berikut tidak peka terhadap antibakteri uji.

Spesies yang secara alamiah resistan dan relevan terhadap indikasi yang diajukan harus disebutkan. Misalnya, jika antibakteri uji diindikasikan untuk pengobatan *complicated intraabdominal*

*infection* (cIAI) tetapi tidak memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob, maka hal ini harus disebutkan. Bagian ini tidak diperlukan jika antibakteri uji memiliki spektrum aktivitas yang sangat sempit yang telah dijelaskan pada sub-bagian sebelumnya. Bagian ini tidak boleh menyebutkan resistansi yang didapat terhadap antibakteri uji.

#### Uji Klinik

Data uji klinik dari studi efikasi akan disajikan dengan rinci dalam laporan hasil evaluasi. Sub-bagian ini dalam Ringkasan Karakteristik Produk harus sangat singkat. Bagian ini harus mencakup:

- Pernyataan terkait ringkasan efikasi klinis yang relevan dengan indikasi, meliputi, pernyataan tentang tipe infeksi yang diobati, misalnya persentase pasien dengan *complicated urinary tract infection* (cUTI) atau pielonefritis akut;
- Untuk studi yang dirancang untuk pengujian statistik, hasil analisis primer harus disajikan dalam tabel;
- Untuk studi yang tidak dirancang untuk pengujian statistik, deskripsi hasil harus disertakan;
- Analisis sekunder biasanya tidak dimasukkan kecuali jika informasi tersebut sangat penting untuk memberikan pedoman penggunaan, misalnya, pencantuman angka kematian oleh semua sebab dalam studi *hospital acquired/ventilator-associated pneumonia* (HAP/VAP) dapat diterima;
- Antibakteri yang diindikasikan untuk patogen spesifik pada pasien dengan pilihan pengobatan terbatas, jika data efikasi klinis tersedia untuk organisme yang *multidrug resistant*, maka dapat disebutkan pada bagian ini;
- Uji yang dilaksanakan dengan kombinasi beta laktam/penghambat beta laktamase di mana beta laktam sebelumnya telah disetujui tidak akan disebutkan pada bagian Mekanisme Kerja Obat dan/atau Farmakodinamik, kecuali hal tersebut memungkinkan untuk mengikutsertakan cukup banyak pasien terinfeksi organisme yang resistan terhadap beta laktam, dan peka terhadap kombinasi beta laktam/penghambat beta laktamase. Informasi uji klinik pada Populasi Pediatrik disebutkan pada akhir bagian ini.

**BAB VIII**  
**TANTANGAN PENGENDALIAN RESISTANSI ANTIBAKTERI**  
**DI INDONESIA**

**A. PENDAHULUAN**

Resistensi antibakteri menyebabkan penurunan kualitas pelayanan kesehatan karena menyebabkan infeksi bakteri sulit untuk disembuhkan. Munculnya sifat resistan terhadap antibakteri merupakan suatu evolusi yang penyebabnya telah banyak dibahas oleh berbagai sumber antara lain penelitian yang dilakukan oleh Puspanhari dkk dan Limato dkk. Salah satunya antara lain penggunaan antimikroba yang berlebihan (*overuse*), keterbatasan ketersediaan antibakteri yang baru, pemanfaatannya yang salah (*misuse*) oleh para profesional kesehatan dan industri peternakan dan perikanan yang dipicu oleh penjualan antibakteri secara bebas. Disamping itu, penggunaan yang berlebihan, penjualan dan penggunaan oleh masyarakat secara bebas menjadi hal yang krusial yang perlu mendapat perhatian dalam upaya pengendalian resistansi antibakteri.

Berdasarkan penelitian Limato dkk pada 6 (enam) rumah sakit di Jakarta menunjukkan penggunaan antibiotik kategori *watch* 67,4% (enam puluh tujuh koma empat persen) (858 (delapan ratus lima puluh delapan) dari 1273 (seribu dua ratus tujuh puluh tiga) resep antibiotik), *access* 28% (dua puluh delapan persen) (356 (tiga ratus lima puluh enam)), *reserve* 2,4% (dua koma empat persen) (31 (tiga puluh satu)) dan 2,2% (dua koma dua persen) (28 (dua puluh delapan)) tidak terklasifikasi, sehingga perlunya penguatan *antimicrobial stewardship* (AMS) untuk meningkatkan penggunaan antibiotik spektrum sempit berdasarkan hasil kultur kuman, pengobatan yang sesuai dengan kuman/bakteri penyebab (*targeted*) dan sesuai dengan pedoman pengobatan di rumah sakit.<sup>27</sup> Pada buku surveilans resistansi antibiotik di 24 (dua puluh empat) rumah sakit kelas A dan B yang tersebar di Indonesia menunjukkan bahwa patogen prioritas utama WHO yang merupakan *multiple-drug resistant organisms* (MDROs) telah banyak ditemukan di RS kelas B bahkan prevalensi MDRO tertentu lebih tinggi di RS kelas B daripada kelas A.

Mengingat isu resistansi antimikroba dan penggunaan antimikroba yang tidak bertanggung jawab telah menjadi masalah kesehatan paling substansial secara global, *World Health Assembly* ke 27 (dua puluh tujuh) tahun 2014 telah mengeluarkan resolusi yang mendesak setiap negara bertanggung jawab untuk mengendalikan resistansi antibiotik yang terjadi dalam bentuk rencana aksi nasional pada Mei 2017 dengan menyelaraskan dengan tujuan *Global Action Plan* (GAP). Badan Kesehatan Dunia - WHO menyarankan agar negara segera menetapkan regulasi dan pedoman yang dapat menjadi dasar semua pemangku kepentingan mengentaskan permasalahan resistansi antibakteri di negara tersebut. Dalam kaitan ini, bentuk tanggung jawab Indonesia pada kurun waktu 10 (sepuluh) tahun antara lain Kementerian Kesehatan telah menetapkan kebijakan nasional serta berbagai regulasi dan pedoman untuk mengoptimalkan penggunaan antibiotik secara bijak dan bertanggung jawab. Kebijakan lain yang penting adalah menetapkan pembentukan KPRA periode 2020–2024 dengan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/6460/2021.

Selain itu, menyadari bahwa upaya pengendalian resistansi antibakteri memerlukan upaya holistik dan peran aktif multisektoral dengan pendekatan *one health*, yang melibatkan sektor kesehatan

manusia, hewan, pangan dan lingkungan, maka pada level nasional, telah disusun Peraturan Menteri Koordinator Bidang Pembangunan Manusia dan Kebudayaan Nomor 7 tahun 2021 tentang Rencana Aksi Nasional (RAN) Pengendalian Resistansi Antimikroba tahun 2020-2024 yang telah mengintegrasikan upaya pengendalian resistansi dengan pendekatan *one health*, termasuk di antaranya penelitian *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report* tahun 2021, Badan POM yang telah menetapkan Peta Jalan Rencana Aksi Pengendalian *Anti Microbial Resistance (AMR)* di Lingkungan Badan POM Tahun 2020 – 2024.

**B. HASIL PENGAWASAN BADAN POM DALAM PENGENDALIAN RESISTANSI ANTIBAKTERI-AMR/ANTIMICROBIAL RESISTANCE DAN AMU/ANTIMICROBIAL USE**

Sebagai komitmen dan dukungan dalam upaya pengendalian resistansi antibakteri di Indonesia, Badan POM turut serta dalam mengimplementasikan RAN tersebut sesuai tugas pokok dan fungsi Badan POM dengan menetapkan indikator persentase antimikroba yang memenuhi syarat mutu. Hasil capaian indikator pada tahun 2021 sebesar 99,97% (sembilan puluh sembilan koma sembilan puluh tujuh persen) dari 3030 (tiga ribu tiga puluh) jumlah sampel yang diuji. Hasil tersebut melebihi dari target indikator 98% (Sembilan puluh delapan persen). Badan POM juga melakukan upaya pengawasan strategis melalui intensifikasi monitoring dan evaluasi peredaran antibiotika. Hasil intensifikasi pengawasan antibiotika pada tahun 2021, menunjukkan adanya beberapa isu strategis dan tantangan dalam pengendalian resistansi antibakteri antara lain: (1) penggunaan antibakteri yang tinggi sehingga memungkinkan persebaran yang berlebihan, serta penjualan bebas dan penjualan ilegal secara daring, (2) regulasi penggunaan antibakteri yang kurang memadai atau kurang ditegakkan sehingga banyak penjualan bebas tanpa resep, atau penjualan di internet yang berkontribusi pada peningkatan prevalensi antibakteri substandar dan palsu. Antibakteri substandar dan palsu dapat menyebabkan kegagalan terapi, resistansi Obat, dan kematian pada infeksi yang berat.

Hasil pemetaan pengawasan Badan POM tahun 2018 menunjukkan bahwa dari sekitar 83,52% (delapan puluh tiga koma lima puluh dua persen) antibakteri yang diberikan kepada pasien atau masyarakat tanpa resep dokter, persentase penyerahan tanpa resep tertinggi terjadi di Provinsi Sumatera Barat (92,86% (sembilan puluh dua koma delapan puluh enam persen)), Bengkulu (91,30% (sembilan puluh satu koma tiga puluh persen)), Gorontalo (90,48% (sembilan puluh koma empat puluh delapan persen)), Jawa Tengah (74,58% (tujuh puluh empat koma lima puluh delapan persen)), dan Kalimantan Barat (73,08% (tujuh puluh tiga koma nol delapan persen)). Pada tahun 2021, 72,32% (tujuh puluh dua koma tiga puluh dua persen) fasilitas pelayanan kefarmasian masih menyerahkan antibakteri tanpa resep dokter. Berdasarkan kajian penyerahan antibakteri tanpa resep dan kajian pengetahuan, sikap dan perilaku masyarakat dalam penggunaan antibakteri melalui survei online pada tahun 2021 menunjukkan bahwa sebanyak 91,8% (sembilan puluh satu koma delapan persen) responden pernah menggunakan antibakteri dan 18% (delapan belas persen) diantaranya menggunakan antibakteri tanpa resep. Antibakteri tanpa resep tersebut diperoleh dari sisa Obat penggunaan sebelumnya, diberi oleh keluarga/teman, membeli di sarana pelayanan farmasi tanpa

menggunakan resep, atau membeli antibakteri menggunakan *copy* resep. Survei online kepada masyarakat menunjukkan bahwa rerata angka prevalensi penyerahan antibiotik tanpa resep di apotek adalah 13% - 33% (tiga belas persen sampai dengan tiga puluh tiga persen).

Survei profil produk beredar tahun 2019 oleh Badan POM masih menemukan 3 (tiga) jenis antibakteri kategori *watch* dan 1 (satu) jenis antibakteri kategori *reserve* di sarana pelayanan kesehatan tingkat pertama, serta 19 (sembilan belas) jenis antibakteri di toko Obat yang terdiri dari 7 (tujuh) jenis kategori *access*, 11 (sebelas) jenis kategori *watch*, dan 1 (satu) jenis kategori *reserve*.

**C. LANGKAH STRATEGIS BADAN POM DALAM PENGENDALIAN RESISTANSI ANTIBAKTERI-AMR/ANTIMICROBIAL RESISTANCE DAN AMU/ANTIMICROBIAL USE**

Resistensi antimikroba tidak dapat dihilangkan, namun dapat diperlambat atau ditekan melalui 2 (dua) cara, yaitu pengendalian penggunaan antimikroba dan pengendalian penyebaran melalui *Infection Prevention and Control Program* (IPC). Hal ini terkait dari sisi *supply* maupun *demand*. Dari sisi *demand*, telah banyak upaya yang dilakukan antara lain:

1. Mengoptimalkan *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) di fasilitas pelayanan kesehatan, khususnya Rumah Sakit namun juga di komunitas.
2. Memperbaiki sistem persepsian antimikroba dan pelayanan pemberian Obat melalui edukasi berkesinambungan ke profesi kesehatan seperti dokter, farmasis dll.
3. Meningkatkan higienitas dan sanitasi lingkungan melalui program *Prevention Infection and Control Program* (IPC).
4. Meningkatkan kesadaran masyarakat untuk bijak menggunakan antimikroba dengan kegiatan penyuluhan dan kampanye secara intensif melalui media sosial dan media lain, misalnya program Gerakan Masyarakat Cerdas Menggunakan Obat (GeMa CerMat).
5. Meningkatkan koordinasi dan kolaborasi antar Kementerian<sup>a</sup> terkait penggunaan antimikroba untuk optimalisasi pengendalian AMR dan AMU.

Peran Badan POM diutamakan dari sisi *supply*. Upaya - upaya komprehensif telah dilakukan Badan POM bersama dengan Kementerian/Lembaga terkait dalam menanggulangi dan mencegah terjadinya resistansi antimikroba antara lain:

1. Peningkatan pemahaman masyarakat terkait penggunaan antimikroba secara bijak dan bertanggungjawab, seperti *talkshow* dan sosialisasi.<sup>b,c</sup>
2. Penguatan kebijakan dan penyusunan regulasi dan pedoman yang mampu meningkatkan pengendalian resistansi antimikroba, misalnya menjaga kualitas produk dan integritas/keabsahan antimikroba sampai *point of care*.<sup>d</sup>
3. Penguatan kapasitas sumber daya manusia, laboratorium, sistem informasi serta kerjasama bilateral.
4. Intensifikasi sistem pengawasan sarana berbasis risiko, penguatan data dan informasi sarana, serta pengawasan bahan baku Obat

<sup>a</sup>Sosialisasi Dalam Rangka Peningkatan Awareness Terhadap Tenaga Kesehatan dan Pelaku Usaha di Sarana Pelayanan Kefarmasian Sebagai Upaya Pengendalian Anti Microbial Resistance (AMR) pada 30 Juni 2021

<sup>b</sup>Pekan Kesadaran Antimikroba Sedunia (World Antimicrobial Awareness Week/WAAW) Tahun 2021

<sup>c</sup>Peta Jalan Rencana Aksi Pengendalian Antimicrobial Resistance di Lingkungan Badan POM tahun 2020-2024

- berkolaborasi dengan *stakeholder* dan Kementerian/Lembaga lain terkait untuk menetapkan kebijakan pengendalian resistansi antimikroba sesuai tugas pokok dan fungsinya.
5. Pengawasan pengelolaan antimikroba di sarana pelayanan kefarmasian, pemeriksaan terpadu (*joint inspection*), bimbingan teknis dan advokasi lintas sektor, serta edukasi masyarakat. *Joint inspection* dilaksanakan bersama Kementerian Pertanian sejak 2017. Kegiatan tersebut dilaksanakan sebagai upaya pencegahan terhadap potensi *switching* antara bahan Obat hewan dan manusia, dengan target 40 (empat puluh) sarana pada periode 2020 – 2024.
  6. Pengawasan Obat antimikroba yang beredar di masyarakat dilakukan melalui patroli Siber Badan POM berkoordinasi dengan Kementerian/Lembaga/Asosiasi terkait untuk memutus rantai peredaran antimikroba yang tidak sesuai dengan ketentuan perundang-undangan. Hal ini merespons penjualan antibakteri secara daring yang semakin banyak ditemui. Beberapa media penjualan Obat secara daring antara lain melalui *website* mandiri (contoh: apotek resmi yang melakukan penjualan secara daring), *e-commerce* (contoh: *platform* dengan salah satu layanan adalah penjualan Obat dan *merchant* berupa apotek atau sarana tanpa izin), dan media sosial (contoh: facebook, twitter dan jejaring sosial lainnya).
  7. Penyusunan pedoman penilaian khasiat dan keamanan antibakteri yang ditujukan sebagai standar bagi evaluator dan peneliti dalam pengembangan antibakteri baru maupun modifikasi penggunaan dan/atau regimen antibakteri yang telah disetujui sebelumnya dalam rangka meningkatkan efektivitas dan meminimalisir risiko resistansi.

Untuk kedepannya diharapkan terwujud kerjasama yang baik antara Badan POM, Industri Farmasi pemilik izin edar, distributor Obat, KPRA dan lintas sektor Kementerian/Lembaga. Selain itu, akan dilakukan perbaikan pada *tools* AMR dalam *joint inspection*, berupa perluasan ke seluruh fasilitas pelayanan kefarmasian (kecuali Toko Obat), dengan target sesuai jumlah sarana pelayanan kefarmasian yang menjadi target pemeriksaan tahun 2022, serta dilakukan integrasi *tools* AMR dalam *tools* pengawasan rutin dan terakomodir dalam Sistem Informasi Perizinan Terpadu (SIPT).

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO