

## PERJALANAN PANJANG DALAM PENGEMBANGAN VAKSIN BARU

<sup>1</sup>Khariri, <sup>2</sup>Ariyani Noviantari

Corresponding author : arie.tegale@gmail.com

**Abstrak:** Vaksin merupakan produk biologis yang berupa antigen atau mikroorganisme yang dilemahkan atau dimatikan dan bila diberikan kepada individu sehat dapat memicu terbentuknya kekebalan spesifik secara aktif terhadap penyakit tertentu. Vaksin merupakan cara yang efektif dan efisien untuk menimbulkan respons imun adaptif dan spesifik terhadap sumber infeksi sehingga dapat memberikan perlindungan yang efektif terhadap suatu penyakit infeksi. Keberhasilan suatu vaksin dapat ditentukan oleh proses pengenalan antigen, aktivasi, ekspansi, produksi sel memori dan fungsinya sel limfosit yang mempunyai spesialisasi masing-masing. Tulisan ini merupakan studi kepustakaan (*literature review*) tentang berbagai tahapan dalam upaya mendapatkan vaksin jenis baru. Sumber kepustakaan didapatkan berdasarkan *database* elektronik yang dilakukan pencarian melalui pencarian di Google dan Pubmed. Upaya pengembangan vaksin baru merupakan suatu proses panjang yang melibatkan beberapa tahapan. Tahapan dalam membuat sebuah vaksin baru biasanya memerlukan penelitian dan pengujian selama bertahun-tahun, biasanya bisa 10 sampai 15 tahun atau bahkan lebih. Tahapan pengembangan meliputi eksplorasi dalam penelitian dasar, uji praklinis, dan uji klinis yang terdiri dari 3 fase. Uji praklinis menggunakan hewan model untuk menilai keamanan kandidat vaksin dan immunogenitasnya dalam memicu respons imun. Setelah dinilai aman pada uji praklinis, kemudian dilakukan uji klinis pada manusia untuk menguji keamanan dan immunogenitasnya dalam kelompok kecil kemudian ke kelompok besar. Selesai pada tahapan uji klinis, vaksin yang akan diproduksi masih harus diajukan perijinan untuk dapat diedarkan ke masyarakat. Tahapan proses pengembangan vaksin harus dalam regulasi cara pembuatan obat yang baik (CPOB) atau Good Manufacturing Practice (GMP) sehingga produk yang dihasilkan terjaga kualitasnya.

**Kata kunci :** keamanan, pengembangan, tantangan, uji klinis

### 1. Pendahuluan

Penemuan vaksin yang dimulai sejak akhir abad ke-18 menjadi hasil karya dalam bidang kedokteran. Jenis vaksin yang pertama kali dikembangkan adalah vaksin hidup yang dilemahkan. Vaksin tersebut adalah vaksin small-pox pada manusia dari virus pox hewan. Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta penemuan di bidang biologi, membawa dampak pada pembuatan dan pengembangan vaksin yang dilakukan dengan banyak strategi. Beberapa strategi atau platform yang digunakan dalam pengembangan vaksin COVID-19 antara lain *inactivated* atau *attenuated vaccine*, *sub-unit vaccine*, *mRNA vaccine* dan *viral vector-based vaccine*.<sup>1</sup>

Pemberian vaksin bertujuan untuk menimbulkan respon imun adaptif dan spesifik terhadap agen penyakit. Vaksinasi juga dapat memberikan perlindungan yang efektif terhadap ancaman penyakit infeksi tertentu. Proses vaksinasi dapat berhasil dalam memberikan perlindungan dan hal ini dipengaruhi oleh proses pengenalan antigen, aktivasi, ekspansi, produksi sel memori dan fungsinya sel limfosit yang memiliki spesialisasi masing-masing.<sup>2</sup>

Pada mikroorganisme patogen yang berupa emerging-virus, seperti pandemi SARS-CoV-2 saat ini dengan *case fatality rate* (CFR) tinggi dan menyebar dengan cepat serta belum ada rekomendasi terapi, diperlukan vaksin sebagai upaya pencegahan. Ketersediaan vaksin yang aman dan efektif dapat mencegah dan mengendalikan penyebaran infeksi.<sup>3</sup> Eksperimen pada

virus-virus semacam ini memerlukan fasilitas laboratorium dengan keamanan minimal *biosafety level* (BSL) 3. Kebutuhan akan hal tersebut menjadi kendala untuk melakukan penelitian vaksin, terutama pengembangan vaksin standar yang berasal dari strain virus yang dilemahkan atau virus inaktif, karena ada kemungkinan bertambahnya virulensi dari strain yang dilemahkan itu atau kebutuhan untuk kultur skala besar namun dalam fasilitas laboratorium yang memiliki keamanan tinggi.<sup>2</sup>

## 2. Metode

Tulisan ini merupakan studi kepustakaan (*literature review*) tentang jalan panjang dalam tahapan pengembangan vaksin baru. Sumber kepustakaan didapatkan berdasarkan *database* elektronik. *Database* elektronik yang digunakan bersumber dari *Google Scholars* dan *Pubmed*. *Database* yang digunakan meliputi jurnal ilmiah, buku, artikel dalam media massa, maupun data-data statistik. Publikasi yang digunakan berasal dari Bahasa Inggris dan juga Bahasa Indonesia.

## 3. Sejarah Pengembangan Vaksin

Pada tahun 1796, seorang dokter berkebangsaan Inggris bernama Edward Jenner dianggap sebagai orang yang pertama kali memperkenalkan tentang konsep imunisasi modern dengan melakukan studi inokulasi bahan dari nanah cacar sapi (*cowpox*) kepada penderita sebagai upaya mencegah terjadinya infeksi penyakit tersebut. Pada tahun 1900, ditemukan dua jenis vaksin untuk manusia yang digunakan untuk mencegah infeksi virus dan 3 jenis vaksin untuk infeksi bakteri. Kedua vaksin virus tersebut adalah vaksin cacar dan vaksin rabies, sementara itu ketiga vaksin bakteri adalah vaksin typhoid, kolera, dan pes.<sup>1,4</sup>

Edward Jenner melakukan studi dengan mengambil nanah pada lesi cacar sapi dari tangan seorang pemerah susu. Kemudian Edward Jenner menularkan kepada seorang anak berusia 8 tahun dengan virus cacar sapi. Pada enam minggu kemudian Edward Jenner memindahkan pus dari lesi aktif seseorang yang menderita variola, ke lengan orang lain yang sehat dengan menggunakan sebuah jarum terhadap 2 titik di lengan anak tersebut dengan virus variola. Ternyata anak tersebut tidak terinfeksi variola dan tetap sehat meskipun prosedur variolasi diulang untuk sampai dua kali. Seseorang yang pernah terinfeksi dengan cacar sapi ternyata kebal terhadap infeksi variola mewabah saat itu. Dari hasil tersebut kemudian dilakukan studi klinis yang pertama di dunia dan menghasilkan alternatif terhadap variolasi yang sudah dilakukan di Asia pada tahun 1600an dan di Eropa serta Amerika pada awal tahun 1700an.<sup>4,5</sup>

Penggunaan istilah vaksin oleh Edward Jenner karena substansi tersebut berasal dari cacar sapi. Sapi dalam bahasa latin adalah *vacca*. Istilah vaksin mengacu pada vaksin variola sampai pada tahun 1885 Louis Pasteur menemukan vaksin rabies. Istilah vaksin menjadi lebih umum sejak saat itu. Vaksin merupakan suspensi yang berisi mikroorganisme yang dilemahkan atau dinonaktifkan dan berfungsi untuk menimbulkan kekebalan dan mencegah terhadap infeksi penyakit tertentu.<sup>4</sup>

Setelah pencapaian Edward Jenner, tidak ada vaksin baru yang dikembangkan selama lebih dari satu abad. Hal ini disebabkan tidak memadainya pengetahuan tentang mikrobiologi. Pada akhir abad ke-19, beberapa ilmuwan seperti Louis Pasteur, Robert Koch, Emil von Behring, dan Paul Ehrlich menemukan prinsip-prinsip dasar serta mengembangkan metodologi eksperimental imunologi dan imunoterapi yang mengarah ke tahap vaksinologi berikutnya. Setelah penelitian yang dilakukan oleh mereka, selanjutnya banyak penelitian dilakukan dan mengarah pada konsep yang lebih baik sehingga menghasilkan pengembangan beberapa.<sup>4,6,7</sup>

## 4. Strategi Vaksin dalam Pencegahan Infeksi

Pada pengembangan vaksin terdapat beberapa platform vaksin yang didukung oleh perkembangan teknologi terutama pada virus emerging. Prinsip utama dalam strategi pengembangan vaksin adalah perencanaan sistem untuk mengantarkan antigen virus dan mengoptimalkan presentasi antigen sehingga dapat menginduksi respon imun yang luas dan

bersifat protektif. Beberapa di antaranya adalah menggunakan virus sebagai vektor (*Viral-vector*), *Virus Like Particle* (VLP), dan vaksin DNA.<sup>8-10</sup>

Vaksin *viral vector* memanfaatkan virus-virus non-patogenik untuk mengekspresikan antigen target di permukaannya. Strategi yang lebih aman dapat dilakukan dengan memanfaatkan vektor virus yang tidak mampu bereplikasi. Sementara itu, VLP merupakan partikel yang mempunyai struktur dengan tingkat antigenisitas tinggi. Partikel ini tidak mengandung genom virus, sehingga tidak mempunyai risiko virulensi virus akan kembali. Kelemahan teknologi ini adalah membutuhkan dana yang lebih tinggi untuk produksi dan membutuhkan tahapan yang lebih panjang.<sup>11</sup>

Teknologi vaksin DNA menjadi alternatif pilihan yang lebih stabil, aman dan mudah diproduksi jika dibanding dengan jenis vaksin lain. Namun vaksin ini mempunyai imunogenisitas yang lebih rendah sehingga membutuhkan suatu teknologi untuk mengantarkan vaksin ini ke sistem imun dan memberikan respon yang adekuat. Platform vaksin dalam bentuk peptida sintesis juga dianggap aman, produksi dan penyimpanan yang mudah. Namun kekurangan teknologi ini adalah belum jelas imunogenisitasnya karena variasi gen HLA penerima vaksin juga menentukan.<sup>2</sup> Studi tentang platform vaksin virus inaktif dapat menginduksi antibodi netralisasi pada hewan model, namun masih belum dapat dipastikan mekanisme *antibodydependent enhancement* (ADE) atau isu keamanan lain.<sup>12</sup>

## 5. Penelitian Dasar

Proses pada pengembangan vaksin baru membutuhkan waktu yang sangat panjang dan biasanya mencapai 10 hingga 15 tahun. Tahapan awal yang harus dilakukan pada pengembangan vaksin baru adalah tahap eksplorasi. Eksplorasi dilakukan secara *in vitro* dengan melibatkan penelitian laboratorium dasar dan pemodelan secara komputasi untuk mengidentifikasi antigen alami maupun sintesis, sistem ekspresi, uji imunogenitas, sifat biologis, dan *antigen conservation* pada kandidat vaksin. Pada tahapan ini para peneliti melakukan penelusuran terhadap mekanisme potensial berdasarkan *science and biomedical*. Pada penelitian dasar ini hanya fokus meneliti mikroorganisme, sel-sel yang terkait mikroorganisme tersebut, dan sel-sel yang diinfeksi mikroorganisme ini dan diperbanyak. Tujuan penelitian dasar adalah untuk melihat reaksi sel-sel yang telah diperbanyak dan diekstraksi dalam jumlah lebih banyak. Pada tahapan ini umumnya telah dimulai pembuatan vaksin dalam jumlah terbatas.<sup>13,14</sup>

## 6. Uji Praklinis

Tahapan uji pra-klinis dilakukan dengan melibatkan sistem kultur sel atau kultur jaringan kemudian dilanjutkan menggunakan hewan model untuk menilai keamanan kandidat vaksin dan imunogenitas dalam memicu respon imun. Tahapan ini disebut dengan studi *in vitro* dan *in vivo*. Uji pra-klinis bertujuan untuk mengetahui keamanan apabila diujikan pada manusia. Apabila hasil uji pra-klinis dinyatakan aman, maka dapat dilanjutkan dengan uji klinis pada manusia untuk menguji keamanan dan imunogenitasnya dalam kelompok kecil sampai ke kelompok besar dan dilakukan dalam 3 fase.<sup>13,14</sup>

## 7. Uji Klinis

Sebelum diedarkan secara luas, terlebih dahulu vaksin harus dilakukan uji klinis. Hal ini dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan dan juga efektifitas vaksin. Tahapan uji klinis terhadap suatu vaksin dapat dibagi dalam 3 tahap yaitu fase 1, 2 dan 3. Uji klinis vaksin fase 1 dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan dan reaktogenik dari kandidat vaksin. Uji klinis fase 1 juga bertujuan untuk mendapatkan informasi dasar tentang imunogenisitas kandidat vaksin. Pada uji klinis fase 1 biasanya dilakukan pada orang yang sehat dengan skala kecil dan lebih fokus pada keamanan serta toleransi klinis.<sup>13,14</sup>

Pada uji klinis vaksin fase 2 juga dikumpulkan data mengenai imunogenisitas dari komponen aktif vaksin. Selain itu, pada uji klinis fase 2 juga melihat profil keamanan vaksin pada populasi. Pada uji klinis vaksin fase 2 umumnya menggunakan subyek yang jauh lebih banyak serta

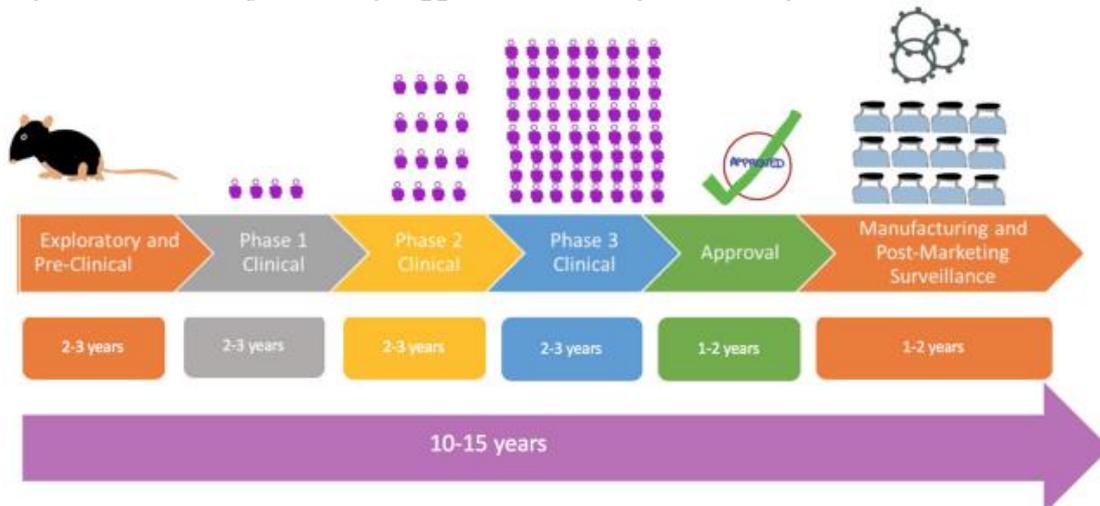
dilakukan random dan kontrol. Dari hasil uji klinis fase 2 dapat dihasilkan dosis optimal, cara pemberian, jadwal pemberian, data keamanan vaksin dan efek samping jangka pendek jika diberikan ke manusia. Jumlah partisipan pada uji klinis fase 2 biasanya lebih banyak dari fase 1 dengan jumlah sekitar 100 sampai 500 orang.<sup>14</sup>

Uji klinis vaksin fase 3 merupakan uji klinis dengan skala besar. Subyek yang dilibatkan dapat mencapai ribuan orang. Uji klinis fase 3 menyediakan data mengenai efikasi dan keamanan pasien. Efikasi vaksin merupakan persentase yang menggambarkan berkurangnya tingkat kejadian infeksi pada kelompok yang divaksinasi dibandingkan dengan placebo. Jumlah besar sampel populasi yang dilibatkan pada uji klinis fase 3 ini sangat mempengaruhi efikasi vaksin secara memadai. Pada uji klinis fase 3 juga akan dilihat data mengenai keuntungan pemberian vaksin yang melebihi risikonya pada populasi yang lebih besar. Jika hasil uji klinis fase 3 ini selesai dengan hasil yang baik, selanjutnya proses akan masuk pada fase persetujuan untuk produksi vaksin dalam skala besar.<sup>14,15</sup>

## 8. Perijinan

Vaksin yang telah dilakukan uji klinis dan sudah dinyatakan aman dengan nilai efikasi yang baik, maka vaksin akan melalui tahapan *Review and Approval*. Proses ini biasanya dilakukan oleh badan pengatur seperti *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat, *European Medicines Agency* di Uni Eropa, atau Badan Pengawas Obat dan Makanan (POM) di Indonesia yang akan meninjau dan memutuskan apakah vaksin tersebut layak untuk disetujui. Pada kondisi tertentu seperti dalam situasi pandemi Covid-19 sekarang ini, maka proses ini dapat dilakukan lebih cepat.<sup>15</sup>

Tahapan selanjutnya adalah proses *Manufacturing and Post-Marketing Surveillance*. Ketika vaksin telah dipasarkan secara umum maka akan dilakukan pemantauan untuk mencatat secara lengkap efek samping yang mungkin ditimbulkan. Pada kondisi pandemi Covid-19 seperti saat ini dan kebutuhan vaksin yang efektif secara global sangat mendesak, maka pengembangan vaksin dapat dipercepat dengan menggabungkan fase seperti fase 1 dan fase 2 untuk menguji keamanan pada ratusan orang secara langsung. Vaksin juga dapat melewati proses persetujuan secara penuh dan disetujui untuk penggunaan darurat pada kelompok rentan.<sup>15</sup>



Gambar 1. Alur pengembangan vaksin secara tradisional.<sup>15</sup>

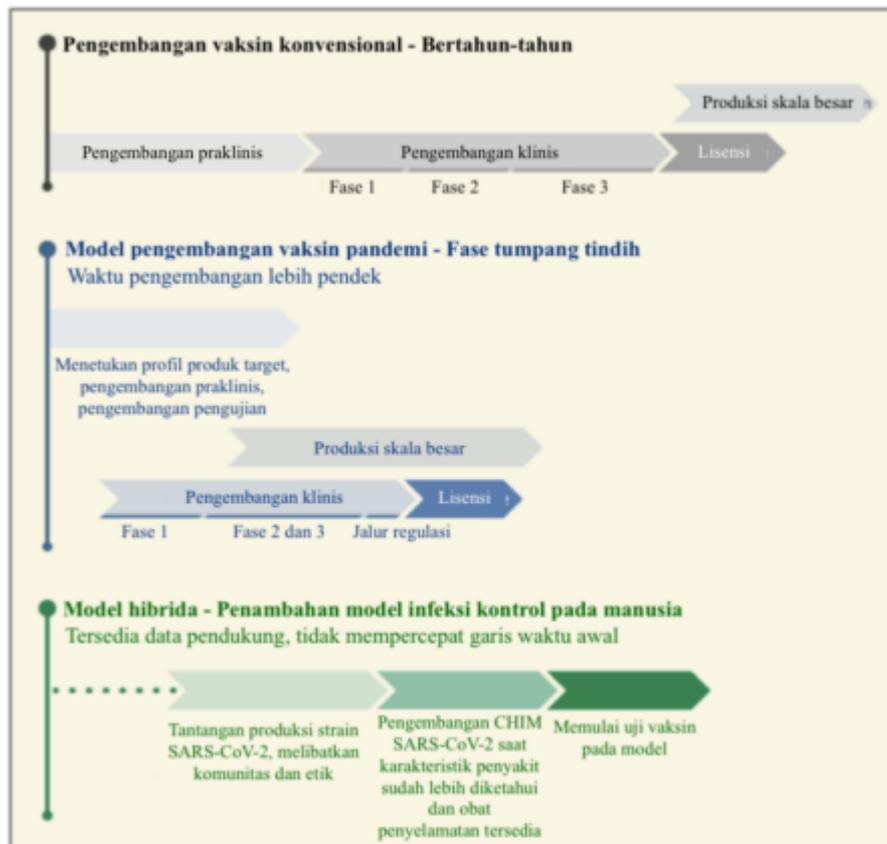
## 9. Pengembangan Vaksin Pada Masa Pandemi

Berbagai strategi dilakukan untuk pengembangan vaksin baru untuk melawan pandemi SARS-CoV-2. Kriteria utama pengembangan vaksin adalah keamanan, efikasi, dan durasi imunitas. Vaksin untuk penyakit pandemi memerlukan perkembangan yang cepat dan kapasitas produksi yang tinggi.<sup>14</sup> Dalam proses pengembangan vaksin SARS-CoV-2 diperlukan data yang lengkap,

termasuk antigen target, rute pemberian, perlindungan kekebalan, uji pada hewan coba, prediksi wabah dan target populasi yang akan mendapatkan vaksin. Pada masa pandemi, pengembangan, produksi dan penyebaran vaksin generasi pertama merupakan hal yang penting.<sup>17</sup>

Pada wabah akibat betacoronavirus sebelumnya juga dilakukan pengembangan vaksin. Pada MERS, pengembangan vaksin tertunda karena kelangkaan model hewan coba yang efektif dan hemat biaya pada fase praklinis serta tidak banyak instansi yang berminat pada pengembangan vaksin karena penyakit ini hanya terpusat pada daerah tertentu saja. Pada SARS, berbagai instansi juga tidak mengembangkan vaksin karena pada tahun 2004 sudah tidak ada pelaporan kasus.<sup>18</sup>

Pengembangan vaksin terdiri atas uji fase praklinis dan klinis hingga lisensi dan produksi skala besar. Pada masa pandemi, dibutuhkan usaha untuk mempersingkat masa pengembangan vaksin. Pengembangan vaksin masa pandemi dapat dilakukan dengan model pengembangan fase tumpang tindih. Selain itu, controlled human infection models (CHIM) juga merupakan strategi mempercepat pengembangan vaksin. Pada CHIM dibutuhkan individu sehat yang terinfeksi mikroorganisme untuk mempelajari mengenai patogenesis, respons imun, efikasi vaksin dan terapi. Metode ini dapat mengurangi ketidakjelasan mengenai pajanan dan penyakit pada uji klinis sehingga dapat mengurangi jumlah subjek penelitian untuk mencapai hasil akhir yang diharapkan.<sup>13</sup>



Gambar 2. Model pengembangan vaksin<sup>15</sup>

## 10. Penutup

Pencegahan penyakit infeksi dapat dilakukan melalui pemberian vaksin. Pemberian vaksin menjadi sebuah investasi kesehatan yang efektif. Harga vaksin jauh lebih rendah dibanding besarnya manfaat perlindungan yang didapatkan. Biaya perawatan dan pengobatan untuk penyakit infeksi cukup tinggi, apalagi jika memerlukan perawatan di rumah sakit. Pencegahan dengan vaksinasi rutin dapat mencegah biaya-biaya yang tidak perlu karena terserang penyakit

infeksi. Pemberian vaksinasi telah terbukti dapat mencegah dan mengurangi angka kesakitan, kecacatan, dan kematian akibat suatu penyakit. Dengan pemberian vaksinasi seseorang dapat terhindar dari berbagai macam penyakit. Infeksi penyakit dapat menyebabkan penderitaan sakit berkepanjangan dan hal ini tidak hanya merugikan secara ekonomi tetapi juga waktu.

### Daftar Pustaka

1. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12283–12287.
2. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(2):157–166.
3. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):1–7.
4. Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. *J Hum Virol*. 2000;3: 63-76.
5. Leung AK. Variolation and vaccination in late Imperial China, Ca 1570-1911. In: Plotkin SA, editor. *History of vaccine development*. New York: Springer; 2011.p.5-12.
6. Wever PC, van Bergen L. Prevention of tetanus during the First World War. *Med Humanit* 2012;38:78-82.
7. Malito E, Rappuoli R. History of diphtheria vaccine development. In: Burkovski A, editor. *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species: genomics, pathogenicity and applications*. Dordrecht: Springer; 2014. p.225- 38.
8. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020;12:254–68.
9. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi H Al, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*. 2020;12:526–43.
10. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;1:1–18.
11. Kaur Sp, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research* 2020;288.
12. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*. 2020;10(1):1–5.
13. Han S. Clinical Vaccine Development. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2015;4(1):46–53.
14. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med*. 2016;62(1):4-11.
15. Sharma, Omna, Ali A. Sultan, Hong Ding, and Chris R. Triggler.. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine 2020for COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2413.
16. Saif LJ. Vaccines for Covid-19: Perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines. *EMJ*. 2020;1:1–7.
17. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med*. 2020;24:6558–70.
18. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from other coronavirus strains. *Infect Dis Ther*. 2020;9:255–74.

