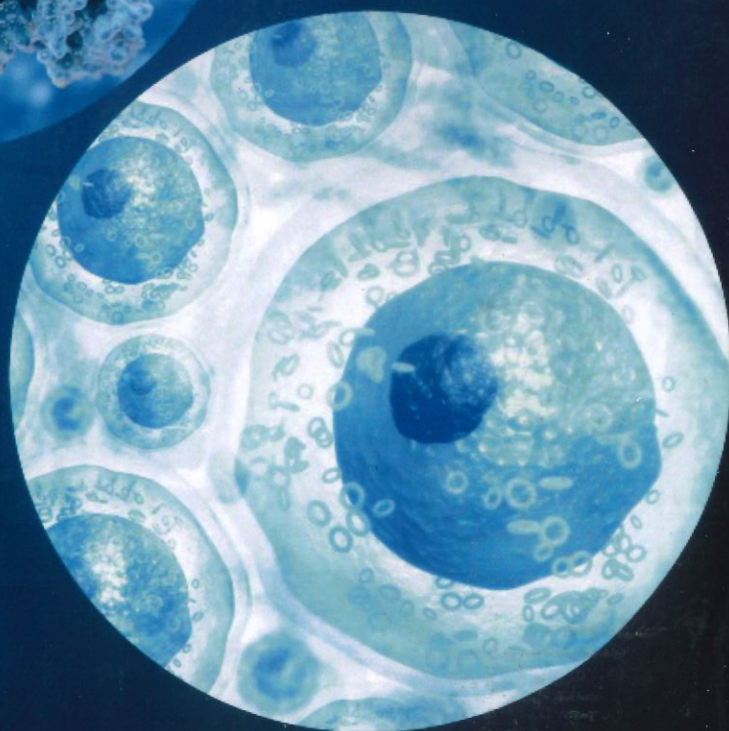
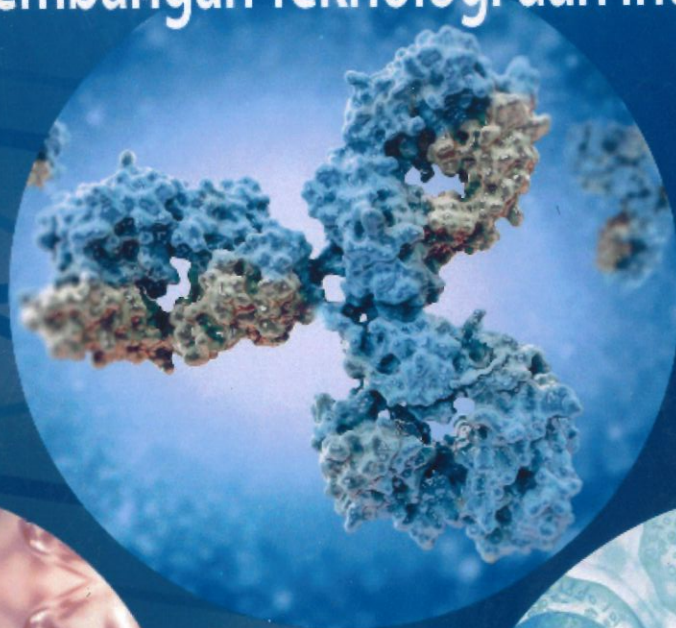


ISBN 978-602-1328-07-1



OUTLOOK TEKNOLOGI KESEHATAN 2018

Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi



Pusat Pengkajian Industri Proses dan Energi

BADAN PENKAJIAN DAN PENERAPAN TEKNOLOGI

Barcode 2019000104

ISBN 978-602-1328-07-1

OUTLOOK TEKNOLOGI KESEHATAN 2018

Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi

Editor:

Adiarso
Bambang Marwoto
Irvan Faizal
Ismariny
Priyambodo D.
Socia Prihawantoro

PERPUSTAKAAN

No. Induk :
Klasifikasi : 15 57-19-0079
Subjek : Abst + kw +
Harga/Asal :
Pemb./Had / Tk :
Katalog : 11 - 03 - 2019
Dil. :

Publikasi ini bisa di download di web :

www.bppt.go.id

PUSAT PENGAJIAN INDUSTRI PROSES DAN ENERGI

**BADAN PENGAJIAN DAN PENERAPAN
TEKNOLOGI**

OUTLOOK TEKNOLOGI KESEHATAN 2018

Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi

ISBN 978-602-1328-07-1

© Hak cipta dilindungi oleh undang-undang
Boleh dikutip dengan menyebut sumbernya

Diterbitkan oleh
Pusat Pengkajian Industri Proses dan Energi (PPIPE)
Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT)

Gedung BPPT II, Lantai 11
Jl. M.H. Thamrin 8, Jakarta 10340

Telp. : (021) 7579-1391

Fax : (021) 7579-1391

email : sekr-ppipe@bppt.go.id, socia.prihawantoro@bppt.go.id

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Outlook Teknologi Kesehatan 2018 : inisiatif
pengembangan teknologi dan industri biofarmasi / editor,
Socia Prihawantoro ... [et al.]. -- Tangerang Selatan : Pusat
Pengkajian Industri Proses Dan Energi, 2018.
159 hlm. ; 29 cm.
Bibliografi : hlm. ...
ISBN 978-602-1328-07-1

1. Obat, Industri. I. Socia Prihawantoro.

338.173.88

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan Outlook Teknologi Kesehatan ini dapat terselesaikan dengan baik.

Outlook Teknologi Kesehatan 2018 ini disusun dalam rangka memberikan informasi kondisi teknologi dan produk biofarmasi saat ini dan proyeksi tentang kebutuhan teknologi dan produk biofarmasi pada masa yang akan datang. Buku ini dapat menjadi rujukan dalam pengembangan dan pemanfaatan teknologi untuk memajukan industri biofarmasi sehingga dapat mewujudkan kemandirian dan daya saing industri nasional.

Outlook Teknologi Kesehatan 2018 mengangkat tema “Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi”. Di dalamnya menyajikan teknologi, produk, potret riset dan industri biofarmasi pada saat ini serta proyeksi kebutuhan produk dan teknologi biofarmasi pada masa yang akan datang. Pada bagian akhir buku ini disampaikan rekomendasi bagi pengembangan riset dan industri biofarmasi.

Penghargaan dan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah berkontribusi terhadap penyusunan Outlook Teknologi Kesehatan edisi 2018 ini. Buku ini tentunya belum sempurna sehingga sekiranya ada kesalahan atau kekurangan di dalamnya dengan segala kerendahan hati kami bersedia menerima masukan perbaikan.

Akhir kata kami berharap Outlook Teknologi Kesehatan ini dapat memberikan informasi yang bermanfaat bagi seluruh pihak yang berkeinginan mewujudkan industri biofarmasi nasional yang mandiri.

Jakarta, November 2018

Tim Penyusun

SAMBUTAN KEPALA BPPT

Puji syukur ke hadirat Allah SWT bahwa buku *Outlook Teknologi Kesehatan 2018: Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi* ini dapat diselesaikan. Buku Outlook Teknologi Kesehatan 2018 ini diterbitkan oleh Pusat Pengkajian Industri Proses dan Energi, Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT), sebagai kelanjutan dari Outlook Teknologi Kesehatan yang diterbitkan sejak tahun 2016, sekaligus sebagai pertanggungjawaban kepada publik atas kegiatan yang dibiayai oleh anggaran negara.

Buku ini memberikan gambaran ringkas mengenai permasalahan pengembangan teknologi dan industri obat-obatan produk biologi atau biofarmasi di Indonesia. Pemilihan produk biologi didasari kenyataan bahwa di dunia sedang terjadi pergeseran penggunaan obat dari produk obat kimia menuju produk biologi. Pembahasan difokuskan pada produk biologi berupa vaksin, biosimilar dan sel punca.

Isi buku ini diawali dengan gambaran mengenai demografi dan pergeseran pola penyakit di Indonesia. Kemudian, data tentang teknologi, riset, dan industri vaksin, biosimilar dan sel punca di Indonesia disampaikan termasuk informasi dari beberapa negara di dunia sebagai pembandingan, dan juga proyeksinya. Bagian akhir buku ini menyampaikan rekomendasi pengembangan produk vaksin, biosimilar dan sel punca di Indonesia pada masa yang akan datang, dalam jangka pendek dan panjang. Rekomendasi pengembangan produk tersebut dilengkapi dengan usulan pengembangan riset dan teknologinya yang mencakup tahap *research* (riset), *development* (pengembangan), *engineering* (perekayasan) dan *operation* (operasi).

Buku Outlook Teknologi Kesehatan 2018 ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan acuan bagi instansi pemerintah, lembaga legislative, swasta, industri, akademisi dan masyarakat pada umumnya dalam pengembangan teknologi kesehatan untuk mendukung kemandirian pelayanan kesehatan.



Ucapan terima kasih dan penghargaan disampaikan kepada Tim Penyusun serta semua pihak yang telah memberi dukungan dan bantuan sehingga buku ini bisa diterbitkan. Buku ini masih belum sempurna dan masih banyak kekurangannya, untuk itu dimohon masukan yang bersifat membangun dari para pembaca untuk penyempurnaan buku berikutnya.

Terima kasih.

Jakarta, November 2018

**a.n. Kepala Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi,
Deputi Bidang Pengkajian Kebijakan Teknologi,**

Dr. Ir. Gatot Dwianto, M.Eng.

RINGKASAN EKSEKUTIF

Pembangunan kesehatan merupakan pilar utama pembangunan nasional untuk peningkatan kualitas sumber daya manusia. Melalui pembangunan kesehatan dapat diwujudkan masyarakat Indonesia yang sehat, baik secara fisik, mental, spritual maupun sosial sehingga memungkinkan setiap orang untuk hidup produktif secara sosial dan ekonomi.

Seiring dengan perkembangan jumlah penduduk dan meningkatnya kualitas kesehatan, pola penyakit juga mengalami pergeseran. Indonesia saat ini tengah menghadapi transisi epidemiologi dalam masalah kesehatan, di satu sisi penyakit menular belum seluruhnya dapat teratasi, sementara di sisi lain tren penyakit tidak menular (PTM) cenderung terus meningkat. Keadaan ini menimbulkan beban ganda penyakit (*double burden of disease*) bagi masyarakat.

Di bidang pengobatan, produk biofarmasi diproyeksikan akan terus berkembang mengikuti perkembangan penduduk dan kualitas kesehatan. Penjualan obat-obatan yang diproduksi dengan bioteknologi di pasar global pada tahun 2017 telah mencapai USD 208 milyar (25% dari total). Penjualan tersebut diproyeksikan akan terus meningkat menjadi USD 383 milyar pada tahun 2024, atau sekitar 31% penjualan pasar obat dunia. Tercatat 70% inovasi obat baru merupakan produk biofarmasi.

Produk biofarmasi atau disebut juga produk biologi adalah sediaan obat yang diformulasikan dari bahan aktif yang diproduksi oleh sel hidup (bakteri, yeast, kultur sel, tanaman, hewan) atau bagian dari sistem biologi. Produk ini dapat berupa produk bioteknologi (protein rekombinan, antibodi monoklonal, sel punca), produk hasil ekstraksi/ fraksinasi (produk darah, produk urin, ekstraksi organ) dan vaksin. Diperkirakan pada masa yang akan datang teknologi yang akan berkembang untuk memproduksi produk biofarmasi adalah teknologi

antibodi monoklonal, teknologi protein dan DNA rekombinan, teknologi sel punca, serta teknologi terapi gen.

Industri biofarmasi memiliki karakteristik yang membutuhkan dana besar (*capital intensive*), teknologi tinggi (*technology intensive*), sumber daya manusia yang terlatih (*skill labor*), serta harus mengikuti berbagai regulasi yang ketat (*highly regulated*). Di samping itu proses memunculkan satu produk biofarmasi baru, mulai dari kegiatan riset dasar hingga masuk ke peredaran pasar membutuhkan waktu yang cukup lama, sekitar 20-25 tahun.

Dalam pengembangan produk biofarmasi yang memerlukan waktu yang panjang, dapat diraih capaian produk dalam jangka pendek. Capaian jangka pendek tersebut merupakan mata rantai yang tidak bisa diabaikan untuk meraih capaian jangka panjang. Oleh karena itu, selain penguasaan teknologi jangka panjang, capaian jangka pendek juga perlu mendapatkan perhatian yang besar. Capaian jangka pendek tersebut meliputi *reverse engineering* untuk menghasilkan produk biosimilar, adjuvan untuk formulasi produk biologi, *recombinant microbes*, teknologi sel punca untuk terapi dan rehabilitasi dan kit diagnostik untuk deteksi penyakit dan infeksi.

Dalam upaya memperkuat pengembangan produk biofarmasi nasional dari hulu sampai hilir, perlu menumbuhkan keberadaan CRO (*Contract Research Organization*) lokal yang memiliki kemampuan untuk terlibat pada seluruh tahapan kegiatan R&D. CRO harus memiliki pengetahuan yang luas tentang peraturan dan pedoman, hubungan yang kuat dengan peneliti dan dokter, jaringan yang didirikan dengan pusat penelitian klinis lokal, dan didukung oleh sumber daya yang memadai (termasuk tenaga kerja dan keuangan).

Teknologi produksi biofarmasi yang dikembangkan didorong untuk berbasis pada kandungan lokal Indonesia dengan memanfaatkan isolat lokal mikroorganisme (seperti: virus *serotype* khas Indonesia) dan media bahan baku lokal yang ketersediaannya di dalam negeri melimpah yang akan memberikan peluang usaha baru pendukung industri. Peluang pasar spesifik



seperti persyaratan halal perlu menjadi pertimbangan dalam pengembangan teknologi biofarmasi.

Rekomendasi lain yang disampaikan dalam buku ini, bagi pengembangan produk biofarmasi khususnya vaksin, biosimilar dan sel punca, antara lain adalah standarisasi sarana dan prasarana riset sesuai ketentuan internasional, sinergi dan komitmen ABGC (*academic, business, government, community*), *road map* R&D yang lebih rinci dalam Rencana Induk Riset Nasional (RIRN), pertimbangan potensi pasar dalam dan luar negeri, kontinuitas pendanaan riset, dan kemitraan industri dalam negeri dengan perusahaan multi nasional (PMN) dengan mempertimbangkan aspek alih teknologi.



TIM PENYUSUN

Pengarah

Kepala Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi

Deputi Kepala BPPT Bidang Pengkajian Kebijakan Teknologi
Dr. Ir. Gatot Dwianto, M.Eng.

Penanggungjawab

Direktur Pusat Pengkajian Industri Proses dan Energi
Dr. Ir. Adiarso, M. Sc.

Kepala Bagian Program dan Anggaran
Dr. Edi Hilmawan, B.Eng., M.Eng.

Kepala Program Pengkajian Industri Proses
Dr. Socia Prihawantoro, SE, ME

Koordinator

Ketua Kelompok Outlook Teknologi Kesehatan
Drs. Priyambodo Darmoyuwono, M.Si

Tim Penyusun

Priyambodo Darmoyuwono
Nadia Dwi Kartika
Lambok Hilarius Silalahi
Sundari
Tarwadi
Chaidir
Mutia Hardhiyuna
Netty Widyastuti
Sigit Setiadi
Chaerudin T. Atmodjo

Karnadi
Supratikno
Rizki Firmansyah
Kristiana
Manifas Zubair
Nugroho Adi Sasongko
Gatyo Angkoso
Nurus Sahari Laili
Niken Larasati

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi besar dalam penyusunan naskah Outlook Teknologi Kesehatan 2018: Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi.

1. Kepala Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi
2. Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
3. Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
4. Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, Bdan Pengkajian dan Penerapan Teknologi
5. PT. Bio Farma, Bandung
6. Dr. Ismail H. Dilogu, Stem Cell and Tissue Engineering, Indonesia Medical and Research Institute (IMERI), Universitas Indonesia
7. Prof. Dr. Fedik A. Rantam, Pusat Pengembangan dan Peneltian Stem Cell, Universitas Airlangga
8. Dr. Andi Hamim Zaidan, M.Si, Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi, Universitas Airlangga
9. Dr. Mulyono, Laboratorium Hepatika, Universitas Mataram
10. Dr. Adi Santoso, Pusat Penelitian Bioteknologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iii
Sambutan Kepala BPPT	iv
Ringkasan Eksekutif	vi
Tim Penyusun	ix
Ucapan Terima Kasih	x
Daftar Isi	xi
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel	Xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 DEMOGRAFI DAN POLA PENYAKIT	4
2.1 Potret Demografi Indonesia	4
2.2 Pola Penyakit	7
BAB 3 TEKNOLOGI DAN RISET PRODUK BIOFARMASI	11
3.1. Teknologi dan Produk Biofarmasi	11
3.1.1 Teknologi dan Produk Vaksin	11
3.1.2. Teknologi dan Produk Biosimilar	24
3.1.3. Teknologi dan Produk Sel Punca	35
3.2. Potret Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi	51
3.2.1. Potret Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi Global	51
3.2.2. Potret Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi Nasional	59

3.2.3.	Gagasan Pembentukan <i>Contract Research Organization</i> (CRO)	63
BAB 4	POTRET INDUSTRI DAN REGULASI PRODUK BIOFARMASI	70
4.1.	Potret Daya Saing Industri Biofarmasi	70
4.1.1.	Industri Biofarmasi Global	70
4.1.2.	Kondisi Umum Industri Farmasi dan Biofarmasi Nasional	82
4.1.3.	Potret Industri Vaksin Nasional	86
4.1.4.	Potret Industri Biosimilar Nasional	90
4.1.5.	Potret Industri Sel Punca Nasional	93
4.1.6.	Daya Saing Industri Biofarmasi Nasional	99
4.2.	Potret Regulasi Industri Biofarmasi	103
4.2.1	Potret Regulasi Industri Biofarmasi Global	103
4.2.2	Potret Regulasi Industri Biofarmasi Nasional	111
BAB 5	PROYEKSI INDUSTRI PRODUK BIOFARMASI	118
5.1	Proyeksi Kebutuhan Vaksin	118
5.2	Proyeksi Kebutuhan Biosimilar	122
5.3	Proyeksi Kebutuhan Sel Punca (<i>Stem Cell</i>)	126
5.4.	Strategi Pengembangan Produk Biofarmasi	128
BAB 6	REKOMENDASI	131
	DAFTAR PUSTAKA	137
	DAFTAR ISTILAH	144

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1.	Kerangka Pikir Outlook Teknologi Kesehatan Produk Biofarmasi	3
Gambar 2.1	Proyeksi Perkembangan Penduduk Indonesia, Tahun 2010-2035 (dalam Juta jiwa)	4
Gambar 2.2.	Proyeksi Perubahan Struktur Penduduk Indonesia, Tahun 2015-2035 (juta jiwa)	5
Gambar 2.3.	Indeks Pembangunan Manusia 2010 – 2017	6
Gambar 2.4.	Komponen IPM Indonesia Tahun 2015-2016	6
Gambar 2.5.	Angka Harapan Hidup Indonesia Tahun 2010-2017	7
Gambar 2.6.	10 Penyakit Utama Penyebab Kematian di Indonesia, Tahun 2007-2017	9
Gambar 3.1.	Produksi Vaksin dari Benih atau Isolate Virus/Bakteri Pathogen	13
Gambar 3.2.	Tahapan Produksi Vaksin Melalui Proses Up-stream dan Proses Downstream	14
Gambar 3.3.	Bioreaktor skala laboratorium (A) dan skala industri (B)	15
Gambar 3.4.	Kromatografi Skala Laboratorium (A) dan Skala Industri (B)	16
Gambar 3.5.	Tahapan Pembuatan Vaksin	17
Gambar 3.6.	Filling dan Pengemasan Vaksin di Industri	19
Gambar 3.7.	Durasi Pengembangan Vaksin	20
Gambar 3.8.	Struktur dan Protein Flavivirus	22
Gambar 3.9.	Perbandingan Antara Biosimilar dan Produk Referensi	24
Gambar 3.10.	Persyaratan untuk Persetujuan Produk Obat Referensi dan Produk Biosimilar	26
Gambar 3.11.	Teknik Transplantasi Autologus dan Alogenik untuk Memperoleh Sel Punca	40
Gambar 3.12.	Proses Transplantasi Sel Punca dari Sumsum Tulang	42
Gambar 3.13.	Proses Transplantasi Sel Punca dengan Menggunakan Sel Darah	43

Gambar 3.14.	Peta Sebaran Uji Klinis Produk Biosimilar di Dunia	52
Gambar 3.15.	Peta Sebaran Perusahaan Bioteknologi di Asia dan beberapa Negara Berkembang	53
Gambar 3.16.	Persentase produk Biofarmasi dalam <i>Pipeline</i> Riset dan Pengembangan, Tahun 2015	55
Gambar 3.17.	Dokumen Ilmiah Riset Biosimilar, Scopus 2004–2016	56
Gambar 3.18.	Rata-rata Biaya Pengembangan Sebuah Produk Baru Yang Disetujui	58
Gambar 3.19.	Roadmap Konsorsium Vaksin	60
Gambar 3.20.	Roadmap Produksi rhEPO	63
Gambar 3.21.	Roadmap Penelitian Sel Punca, Konsorsium Sel Punca Indonesia	61
Gambar 3.22.	Roadmap Penelitian Sel Punca Neurodegeneratif	62
Gambar 3.23.	Sistem Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi	62
Gambar 3.24.	Proposal Penelitian Bidang Kesehatan dan Obat Insentif Insinas dan PPTI Kementerian RistekDikti, Tahun 2016-2018	63
Gambar 3.25.	Jumlah Proposal Penelitian Insentif Insinas dan PPTI, Kementerian RistekDikti, Bidang Biofarmasi, menurut Jenis Produk Biofarmasi Tahun 2016-2018 (jumlah proposal dan presentase)	64
Gambar 3.26.	Institusi Penerima Insentif Insinas dan PPTI Kementerian RistekDikti, Bidang Biofarmasi, Tahun 2016-2018	64
Gambar 3.27.	Pola Aliran Produk Biofarmasi dari Mulai Pengembangan Produk Sampai Tahapan Pemasaran Produk	65
Gambar 4.1.	Distribusi Pasar Vaksin antara Negara Penghasilan Tinggi, Menengah, Menengah Bawah dan Rendah	74
Gambar 4.2.	Perkembangan Pasar Produk Biosimilar Dunia	75
Gambar 4.3.	Pengadaan Vaksin UNICEF dari India (2003 – 2014)	78
Gambar 4.4.	Pasar Farmasi Indonesia Tahun 2016 – 2019	82
Gambar 4.5.	Perkiraan Nilai Pasar Farmasi Indonesia Tahun 2025	83

Gambar 4.6.	Perbandingan Pasar Produk Biosimilar dengan Pasar Produk Farmasi Indonesia (dalam Miliar USD)	84
Gambar 4.7.	Panduan Biosimilar EMA (Juli 2010)	105
Gambar 4.8.	Sejarah Pengembangan Pedoman Peraturan Persetujuan Biosimilar oleh FDA	106
Gambar 4.9.	Perkembangan Regulasi Biosimilar di Berbagai Negara (non EU)	109
Gambar 4.10.	Penggunaan Klinis di Dunia dari Produk Biosimilar dan Alternatif Obat Biologis	110
Gambar 4.11.	Prioritas Riset Nasional Tahun 2017-2019, Fokus Riset Kesehatan – Obat	114
Gambar 4.12.	Alokasi Pendanaan Insentif Program Insinas dan PPTI, Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Untuk Bidang Kesehatan dan Biofarmasi, Tahun 2016-2018 (dalam miliar rupiah)	115
Gambar 5.1.	Proyeksi Penjualan Sel Punca Sampai Tahun 2020	126
Gambar 5.2.	Penjualan Eksisting dan Proyeksi Sel Punca Tahun 2010 - 2021	127
Gambar 5.3.	Proyeksi Penjualan Sel Punca Metabolit Tahun 2019 – 2034	127
Gambar 5.4.	Strategi Pengembangan Produk Biofarmasi	129

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Penyakit Epidemik dan Pandemi di wilayah Asia (dalam jumlah kasus)	10
Tabel 3.1.	Klasifikasi Vaksin Berdasarkan WHO	12
Tabel 3.2.	Tahapan Uji Klinik Vaksin	21
Tabel 3.3.	Perbedaan Karakteristik Obat Molekul Besar dengan Obat Molekul Kecil	25
Tabel 3.4.	Analisis Produk Biosimilar	27
Tabel 3.5.	Jumlah produk Biofarmasi dalam <i>Pipeline</i> Riset dan Pengembangan serta Status Pemasarannya, Tahun 2010 – 2015.	54
Tabel 3.6.	Sepuluh Negara Teratas dengan Publikasi Biosimilar dan Rata-rata Tingkat Kutipan, Scopus 2004–2016	57
Tabel 3.7.	Sepuluh Institusi Tertinggi dalam Publikasi Biosimilar dan Kutipannya, Scopus 2004–2016	57
Tabel 4.1.	Total Penjualan dan Pangsa Pasar Perusahaan Farmasi di Dunia Tahun 2016 – 2024	70
Tabel 4.2.	Teknologi Produksi Farmasi (dalam %) dan Nilai Penjualannya (miliar USD)	71
Tabel 4.3.	Nilai Penjualan <i>15 Top Market Leader</i> Obat Dunia Tahun 2024 (Juta USD)	73
Tabel 4.4.	Total Penjualan dan Pangsa Pasar Vaksin oleh Perusahaan Farmasi di Dunia Tahun 2017 – 2024	73
Tabel 4.5.	Industri Biosimilar di India dan Produk yang Dihasilkannya	77
Tabel 4.6.	Pemain Utama Dalam Pasar Vaksin di India	78
Tabel 4.7.	Perbandingan Industri Biofarmasi di China dan India	79
Tabel 4.8.	Produk Terapi Sel Punca yang Disetujui di Korea Selatan	81
Tabel 4.9.	Nilai Pasar dan Pertumbuhan Pasar Obat Produk Biologi	85

Tabel 4.10.	Total Penjualan oleh Industri/ Perusahaan yang Memproduksi Vaksin	86
Tabel 4.11.	Data Produksi Vaksin Tahun 2012 – 2016	86
Tabel 4.12.	Daftar Paten Produk Vaksin Biofarma	89
Tabel 4.13.	Lembaga Pendukung Perusahaan Vaksin	89
Tabel 4.14.	Pasar EPO di Indonesia	92
Tabel 4.15.	Daftar Obat Biosimilar Habis Masa Paten	93
Tabel 4.16.	Rumah Sakit yang Mengembangkan Pelayananana Medis, Penelitian dan Pendidikan Bank Jaringan dan Sel Punca	95
Tabel 4.17.	Peralatan Pendukung Sel Punca di Indonesia	97
Tabel 4.18	Hasil Pemetaan Industri Biofarmasi Nasional Dengan Model Porter	99
Tabel 4.19.	Pokok-pokok Permenkes No. 17 Tahun 2017 terkait Industri Farmasi Produk Bioteknologi	113
Tabel 4.20.	Prioritas Riset Nasional Tahun 2017-2019, Integrasi Fokus Riset Produk Biofarmasi	114
Tabel 5.1.	Proyeksi 15 Produk Farmasi Utama Dunia tahun 2024	118
Tabel 5.2.	Proyeksi Pengembangan Obat Biofarmasi di Indonesia, 2015–2025	119
Tabel 5.3.	Proyeksi Penjualan Vaksin Global Tahun 2024 (Dalam Juta USD)	120
Tabel 5.4.	Daftar Vaksin Prioritas Prakuifikasi WHO, tahun 2018-2020	121
Tabel 5.5.	Skenario Pengembangan Vaksin 2015 – 2025	121
Tabel 5.6.	Jenis Biosimilar yang Diproduksi oleh Prokariot	123
Tabel 5.7.	Jenis Biosimilar yang Diproduksi oleh Eukariot	124
Tabel 5.8.	Waktu Kadaluarsa Paten dan Penjualan Obat Biosimilar di Dunia	125

BAB 1

PENDAHULUAN

Visi nasional pembangunan jangka panjang adalah terciptanya manusia yang sehat, cerdas, produktif, berakhlak mulia dan masyarakat sejahtera dalam pembangunan yang berkelanjutan. Untuk mewujudkannya, salah satu arah kebijakan pembangunan dalam RPJPN 2005-2025 adalah membangun sumber daya manusia melalui peningkatan kualitas SDM yang dilakukan melalui pembangunan kesehatan untuk menjadikan masyarakat yang sehat, baik secara fisik, mental, spritual maupun sosial sehingga memungkinkan setiap orang untuk hidup produktif secara sosial dan ekonomi. Arah kebijakan dan strategi pembangunan kesehatan dalam jangka menengah terkait dengan pembangunan industri farmasi dijabarkan lebih lanjut dalam RPJMN 2015-2019, yaitu meningkatkan ketersediaan, keterjangkauan, pemerataan, dan kualitas farmasi dan alat kesehatan.

Jumlah penduduk Indonesia mencapai lebih dari 260 juta dan diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 300 juta pada tahun 2035. Saat ini sebagian besar bahan baku obat masih diimpor, demikian pula dengan penyediaan obat-obatan dan alat kesehatan. Tuntutan layanan kesehatan yang terus meningkat dan perkembangan jumlah penduduk menjadi menjadi tantangan tersendiri dalam pembangunan kesehatan nasional. Namun demikian pada sisi lain jumlah penduduk yang besar ini juga merupakan potensi pasar bagi berkembangnya industri kesehatan dalam negeri. Industri kesehatan ini mencakup industri produksi obat-obatan dan bahan bakunya, industri alat kesehatan serta industri pendukung lainnya.

Pemerintah telah berkomitmen untuk mewujudkan industri kesehatan nasional yang kuat dan mandiri. Kebijakan pengembangan industrinya telah dituangkan dalam Rencana Induk Pembangunan Industri Nasional (RIPIN) 2015-2035. Kebijakan dari sisi risetnya telah tercantum dalam Rencana Induk Riset Nasional (RIRN) 2017-2045.

Nilai penjualan obat-obatan di pasar dunia pada tahun 2017 mencapai 825 miliar USD. Penjualan obat-obatan dunia ini ternyata juga sedang mengalami pergeseran dari produk obat kimia menuju produk biologi atau biofarmasi. Penjualan obat-obatan yang diproduksi dengan bioteknologi pada tahun 2010 mencapai 124 miliar USD (17% dari pasar dunia). Angka ini terus

meningkat menjadi USD 208 miliar (25% dari pasar dunia) pada tahun 2017. Diproyeksikan pada tahun 2024 nilai penjualan obat biologi akan menjadi USD 383 miliar, 31% penjualan pasar dunia (Evaluate Pharma World Preview, 2018). Ini menunjukkan bahwa produk biofarmasi menjadi semakin diterima konsumen.

Seiring dengan perkembangan industri biofarmasi dunia, industri obat-obatan Indonesia dituntut untuk mencermati dan menyesuaikan strateginya. Industri obat nasional perlu melakukan inovasi produk di bidang biofarmasi agar dapat bersaing dengan industri biofarmasi dunia. Outlook Teknologi Kesehatan ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam menyusun strategi pengembangan teknologi dan industri kesehatan nasional yang mampu memenuhi kebutuhan obat nasional, khususnya produk biofarmasi. Outlook ini menyajikan potret industri, riset dan kebijakan produk biofarmasi serta proyeksinya. Industri biofarmasi yang menjadi fokus dalam outlook ini adalah vaksin, biosimilar dan sel punca.

Selain untuk memberikan informasi terkini tentang industri biofarmasi nasional dan kemampuan teknologinya, Outlook Teknologi Kesehatan ini juga memberikan proyeksi kebutuhan produk dan teknologi biofarmasi dalam upaya mewujudkan kemandirian industri dalam negeri untuk memenuhi kebutuhan obat nasional. Outlook ini juga memberikan rekomendasi pengembangan industri dan teknologi untuk menutupi kesenjangan antara kondisi saat ini dengan proyeksi kebutuhan.

Metodologi yang digunakan dalam menyusun outlook ini adalah metode kuantitatif dan metode kualitatif. Data yang dikumpulkan mencakup kondisi demografi, pola penyakit, kemampuan teknologi lembaga riset biofarmasi, kemampuan industri biofarmasi dan kebijakan/regulasi terkait produk biofarmasi.

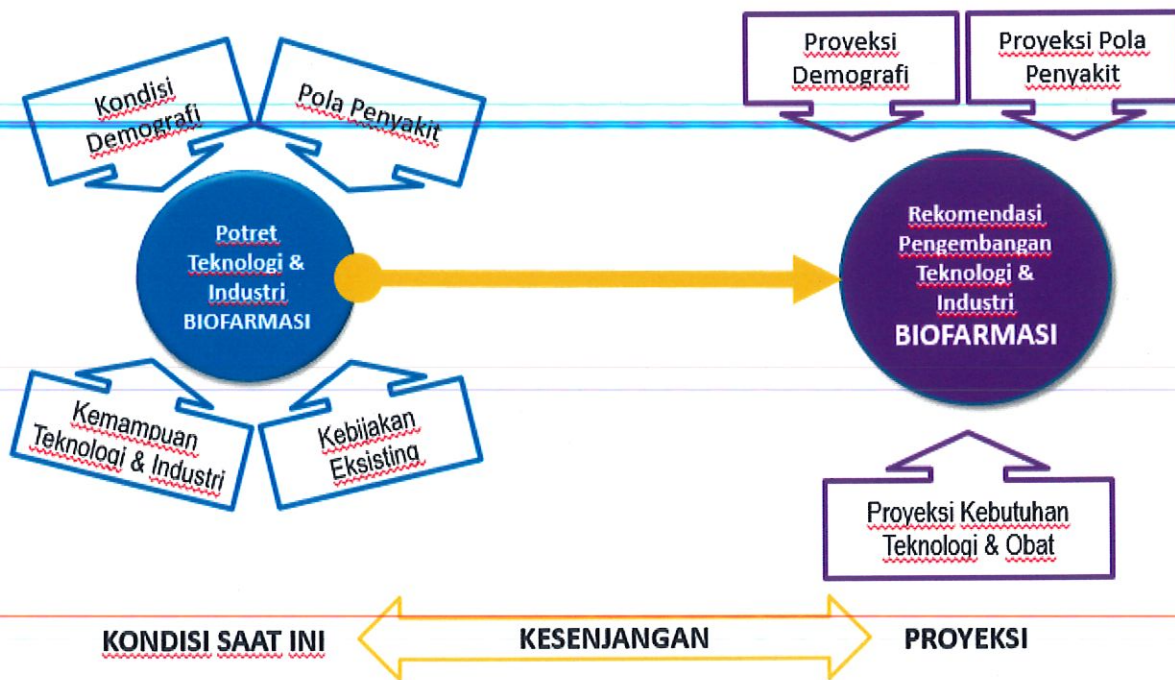
Data yang dikumpulkan terdiri dari data primer dan sekunder. Metode pengumpulan data primer melalui wawancara mendalam dan diskusi terfokus dengan narasumber dari lembaga riset, perguruan tinggi, lembaga penentu kebijakan serta industri biofarmasi. Sedangkan data sekunder diperoleh dari publikasi lembaga-lembaga yang berkompeten.

Metode analisis deskriptif digunakan untuk memotret demografi, pola penyakit dan kemampuan riset. Sedangkan metode analisis yang digunakan untuk memotret daya saing

industri biofarmasi adalah model *Porter's Diamond*. Selanjutnya untuk merumuskan rekomendasi digunakan analisis kesenjangan (*gap analysis*).

Outlook Teknologi Kesehatan ini diawali dengan memotret kondisi industri biofarmasi nasional, kemampuan teknologi dan lembaga riset terkait. Kebutuhan teknologi dan produk biofarmasi ke depan diperkirakan melalui proyeksi perkembangan jumlah penduduk dan pola penyakit serta kajian kebijakan kementerian kesehatan terkait penyediaan produk biofarmasi. Berdasarkan analisis kesenjangan antara proyeksi kebutuhan teknologi dan kapabilitas teknologi industri biofarmasi saat ini dibuat rekomendasi pengembangan teknologi dan industri biofarmasi.

Berikut ini diagram kerangka pikir penyusunan Outlook Teknologi Kesehatan: Inisiatif Pengembangan Teknologi dan Industri Biofarmasi.



Gambar 1.1. Kerangka Pikir Outlook Teknologi Kesehatan Produk Biofarmasi

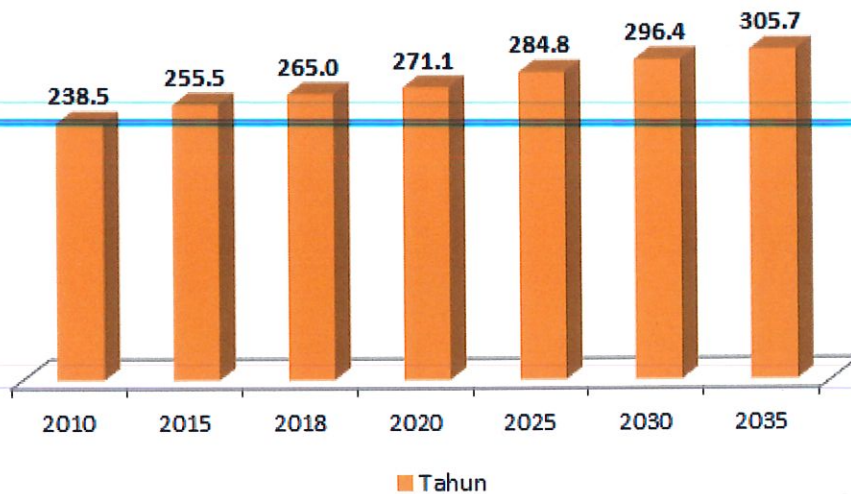
BAB 2

DEMOGRAFI DAN POLA PENYAKIT

2.1. Potret Demografi Indonesia

Penduduk dan Proyeksi Perkembangannya

Penduduk adalah fokus utama dalam pembangunan kesehatan nasional. Meskipun laju pertumbuhan penduduk mengalami penurunan (2,31% tahun 1971 menjadi 1,40 tahun 2010), jumlah penduduk Indonesia terus mengalami peningkatan signifikan dan diperkirakan menjadi 305.652.400 jiwa pada tahun 2035. (Gambar 2.1).



Sumber: Proyeksi Penduduk Indonesia 2010-2035, Badan Pusat Statistik 2013.

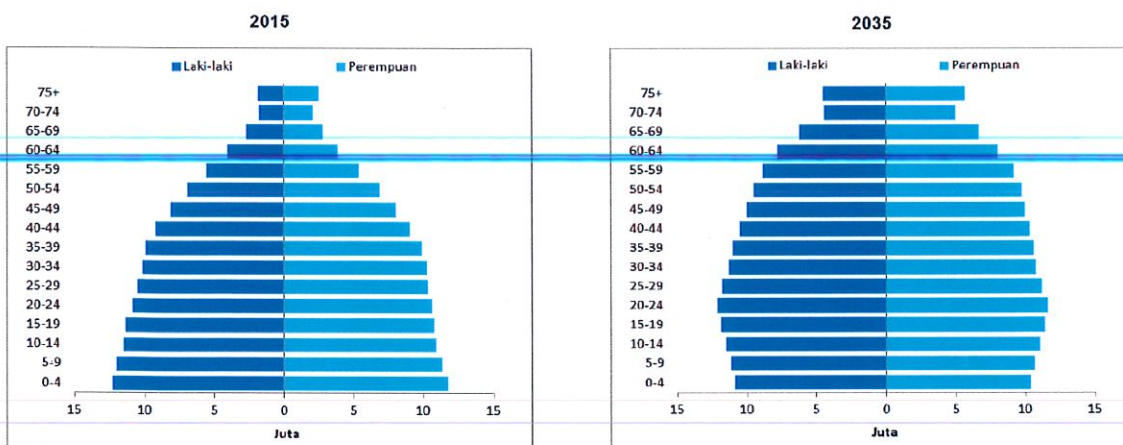
Gambar 2.1. Proyeksi Perkembangan Penduduk Indonesia, Tahun 2010-2035 (dalam Juta jiwa)

Struktur Usia

Salah satu kekuatan penting dalam komposisi demografi Indonesia yang terkait dengan perekonomian adalah jumlah penduduk usia muda, dimana Indonesia memiliki kelimpahan penduduk dengan usia produktif kerja. Struktur penduduk Indonesia pada tahun 2015, sekitar

27,3 % adalah anak yang umurnya di bawah 15 tahun, sekitar 67,4 % berumur 16-64 tahun dan 5,5% berusia di atas 65 tahun. Dari perspektif demografi angka-angka ini menunjukkan bahwa Indonesia memiliki potensi besar penduduk yang produktif.

Dari tahun 2015 sampai dengan 2035 diproyeksikan akan terjadi perubahan struktur penduduk. Kelompok umur anak (0-14 tahun) yang semula berjumlah 27,3% akan turun menjadi 21,5% pada tahun 2035. Sementara itu, penduduk kelompok usia produktif (15 – 64 tahun) mengalami perubahan sebaliknya, dari semula 66,5% pada tahun 2015 meningkat menjadi 67,9% pada tahun 2035. Kelompok usia lanjut yang semula berjumlah 5,5% pada tahun 2015 meningkat menjadi 10,6% pada tahun 2035. Peningkatan jumlah penduduk usia lanjut ini mencerminkan terjadinya peningkatan angka harapan hidup dan berimplikasi pada terjadinya perubahan pola penyakit.



Sumber: Proyeksi Penduduk Indonesia 2010-2035, Badan Pusat Statistik 2013.

Gambar 2.2. Proyeksi Perubahan Struktur Penduduk Indonesia, Tahun 2015-2035 (juta jiwa)

Indeks Pembangunan Manusia

Indeks Pembangunan Manusia (IPM) merupakan ukuran capaian pembangunan manusia didasarkan pada 3 komponen dasar kualitas hidup, yaitu kesehatan, pendidikan dan standar hidup layak (daya beli). Indeks Pembangunan Manusia Indonesia terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun baik dengan metode lama (1996-2013) maupun dengan metode baru (2010-2016). Selama periode 2010-2017 nilai IPM Indonesia telah meningkat 4.28 poin, yaitu dari 66.53

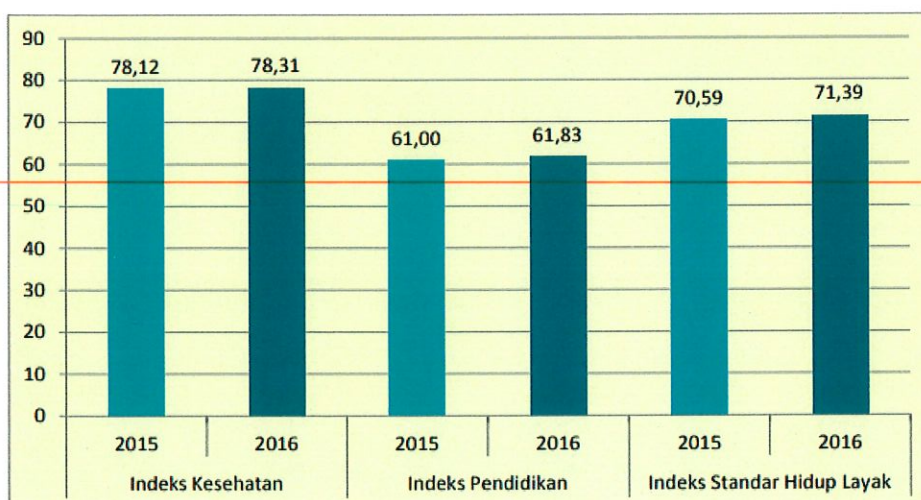
tahun 2010 menjadi 70.81 pada tahun 2017 (Gambar 2.3). Selama periode tersebut, IPM Indonesia rata-rata tumbuh sebesar 0,89 persen per tahun dan meningkat dari level “sedang” menjadi “tinggi” mulai tahun 2016. Pada periode 2016–2017, IPM Indonesia tumbuh 0,90 persen.



Sumber: Badan Pusat Statistik 2018

Gambar 2.3. Indeks Pembangunan Manusia 2010 – 2017

Berikut ini IPM Indonesia menurut ketiga komponen pembentuknya pada tahun 2015 dan 2016. Indeks kesehatan merupakan komponen yang kontribusinya paling tinggi dalam IPM Indonesia.

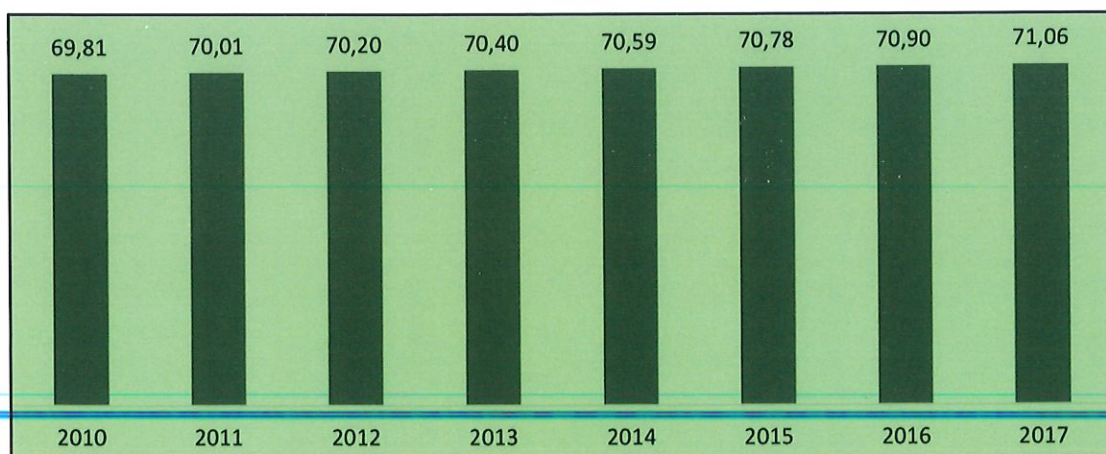


Sumber: Badan Pusat Statistik 2017

Gambar 2.4. Komponen IPM Indonesia Tahun 2015-2016

Harapan Hidup

Angka harapan hidup masyarakat Indonesia menunjukkan peningkatan, dari 41,5 tahun pada tahun 1960 menjadi 69,81 tahun pada tahun 2010 dan 71,06 tahun pada 2017 (untuk perempuan 73,06 tahun dan laki-laki 69,16 tahun). Gambar 2.5 menunjukkan perkembangan usia harapan hidup tahun 2010-2017. Angka harapan hidup tersebut diperkirakan akan terus meningkat menjadi 72,2 pada tahun 2035 (Badan Pusat Statistik, 2016). Data ini sejalan dengan peningkatan pada Indeks Pembangunan Manusia.



Sumber: BPS, 2018.

Gambar 2.5. Angka Harapan Hidup Indonesia Tahun 2010-2017

2.2. Pola Penyakit

Penyakit di Indonesia bisa dikategorikan dalam 3 kelompok, yaitu penyakit menular (*communicable diseases*), penyakit tidak menular (*non communicable diseases*), dan penyakit akibat cedera. Penyakit menular adalah penyakit yang dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain yang disebabkan karena bakteri, virus, jamur atau parasit lain. Beberapa jenis penyakit menular di antaranya penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri (TBC), penyakit menular yang disebabkan oleh virus (HIV-AIDS, demam berdarah), dan penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (skabies, penyakit mulut, infeksi konjungtivitis akut). Penyakit tidak menular adalah penyakit yang tidak menyebar dari satu orang ke orang lain. Penyakit tidak menular meliputi

penyakit stroke, jantung, diabetes, hipertensi, kanker, dan penyakit degeneratif atau gangguan metabolisme lain.

Pergeseran Pola Penyakit

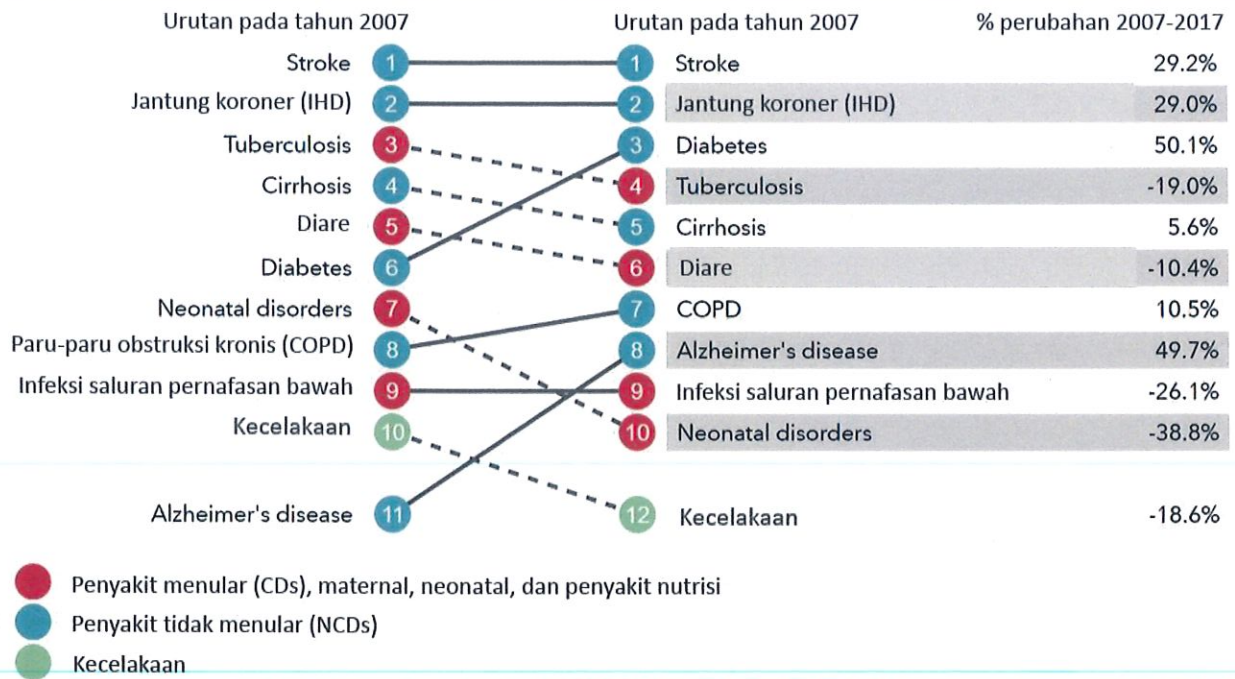
Penyakit tidak menular (*non communicable diseases*) merupakan isu yang sangat penting. Indonesia saat ini tengah menghadapi transisi epidemiologi dalam masalah kesehatan, dimana penyakit menular belum seluruhnya dapat teratasi, sementara tren penyakit tidak menular (PTM) cenderung terus meningkat. *World Health Organization* (WHO) menyatakan adanya 4 jenis penyakit *non communicable diseases* yang banyak dijumpai pada masyarakat saat ini, yaitu (1) penyakit jantung, hipertensi dan stroke (2) Diabetes Mellitus (3) penyakit keganasan (kanker) dan (4) penyakit obstruksi pernafasan kronis (Kemenkes, 2016). Menurut Kemenkes (2017) pada saat ini penyakit keganasan (kanker) menduduki tempat kedua (23.5%) sebagai penyebab kematian, dibawah penyebab kematian utama yaitu penyakit kardiovaskuler (33%). Empat jenis kanker yang paling umum dijumpai adalah kanker prostat, payudara, paru-paru dan kolorektal.

Kualitas hidup yang semakin baik dan juga perubahan gaya hidup berdampak pada pergeseran pola penyakit. Perubahan gaya hidup mengakibatkan peningkatan kasus penyakit tidak menular. Sebaliknya kasus penyakit menular semakin menurun seiring dengan meningkatnya kualitas hidup masyarakat.

Data dari *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) menunjukkan 10 penyakit utama penyebab kematian di Indonesia pada tahun 2007 yang disebabkan oleh penyakit tidak menular, meliputi: *stroke*, *ischemic heart diseases* (jantung koroner), *cirrhosis* (penyakit hati), *diabetes* (kencing manis), penyakit paru/saluran pernafasan (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), *alzheimer's diseases*. Lainnya disebabkan oleh penyakit menular, yaitu: *tuberculosis* (TBC), *diarrheal diseases* (diare), *neonatal disorders* (gangguan fungsi organ tubuh), *lower respiratory infect* (infeksi saluran pernafasan bawah).

Dalam kurun waktu 10 tahun (2007-2017) terjadi pergeseran pola penyakit, yakni jumlah kasus penyakit menular semakin menurun. Dalam Gambar 2.6 terlihat bahwa jumlah kasus penyakit TBC turun, yang semula pada tahun 2007 berada pada peringkat 3 sebagai penyakit penyebab kematian, turun ke peringkat 4 pada tahun 2017. Penyakit menular lainnya yang

mengalami penurunan adalah diare, infeksi saluran pernafasan bawah, dan gangguan fungsi organ.



Sumber: Institute for Health Metrics and Evaluation. 2018. *Top 10 causes of death in 2017 and percent change, 2007-2017, all ages, number*. <http://www.healthdata.org/indonesia>

Gambar 2.6. 10 Penyakit Penyebab Utama Kematian di Indonesia, Tahun 2007 – 2017

Sebaliknya jumlah kasus penyakit tidak menular semakin meningkat. Jumlah kasus penyakit *stroke* meningkat 29,2%. Penyakit tidak menular lainnya yang meningkat kasusnya adalah: diabetes (50,1%), penyakit hati (5,6%), penyakit saluran pernafasan (10,5%), dan penyakit *alzheimer* (49,7%). Penyakit diabetes yang semula pada tahun 2007 berada pada peringkat 6 sebagai penyakit penyebab kematian, naik ke peringkat 3 pada tahun 2017.

Penyakit Epidemik dan Pandemi

Terdapat 9 penyakit yang telah menjadi epidemik dan pandemi di Asia, yaitu: *avian flu* (flu burung), *diphtheria* (difteri), H1N1/*swine flu* (flu babi), HIV/AIDS, malaria, *measles* (campak), polio, SARS/*Severe Acute Respiratory Syndrome* (Sindrom Pernapasan Akut Berat), tuberculosis

(TBC). Epidemik adalah mewabahnya penyakit dalam komunitas/daerah tertentu dalam jumlah yang melebihi batas normal. Jika epidemik yang terjadi mencakup daerah yang sangat luas hingga ke berbagai daerah/ negara di dunia maka disebut pandemik.

Jenis penyakit di Indonesia yang bersifat epidemik dan pandemik dan termasuk 3 tertinggi di Asia adalah: campak (15.369 kasus), malaria (2.518 kasus), TBC (484 kasus), difteri (219 kasus) dan flu burung (163 kasus). Lihat Tabel 2.1. berikut ini.

Tabel 2.1. Penyakit Epidemik dan Pandemi di wilayah Asia (dalam jumlah kasus)

	YEAR	CHINA	HONG KONG	INDIA	INDONESIA	JAPAN	KOREA	MALAYSIA	PHILIPPINES	SAUDI ARABIA	SINGAPORE	TAIWAN	THAILAND	VIETNAM
AVIAN FLU ^o	MAR, 2010	38	24	0	163	0	0	0	0	0	0	0	25	116
DIPHTHERIA	2009	0	0	6,081	219	0	0	4	65	0	0	0	7	17
H1N1 (SWINE FLU)*	JAN, 2010	666	67	1,106	10	145	170	77	30	124	19	41	196	53
HIV/AIDS [^]	2007	700	0.5	2,400	270	9.6	13	80	8.3	NA	4.2	16.2	610	290
MALARIA [^]	2006	99.9	0.04	10,650	2,518	NE	6.5	14.6	124.2	15	NE	0.03	257	70.3
MEASLES	2009	131,441	68	48,181	15,369	11,015	1	334	341	158	18	16	7,016	352
POLIO	2009	0	0	559	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	0
SARS ^o	2003	7,429	3,510	3	2	0	3	5	14	0	238	680	9	63
TUBERCULOSIS [^]	2007	1,175	5.5	2,186	484	36	61	32	378	16	1.2	14.4	110	245

Sumber: Asian Business Council. 2018. *Containing Pandemic and Epidemic Diseases in Asia*. <http://www.asiabusinesscouncil.org/ResearchDis10.html>



3 negara dengan kasus penyakit tertinggi di Asia

BAB 3

TEKNOLOGI DAN RISET PRODUK BIOFARMASI

3.1. Teknologi dan Produk Biofarmasi

3.1.1. Teknologi dan Produk Vaksin

Jenis Vaksin

Vaksin adalah suatu zat yang merupakan suatu bentuk produk biologi yang berasal dari virus, bakteri atau dari kombinasi antara keduanya yang dilemahkan. Vaksin diberikan kepada individu yang sehat guna merangsang munculnya antibodi atau kekebalan tubuh guna mencegah dari infeksi penyakit tertentu. Perlu digarisbawahi, imunisasi memberikan perlindungan kekebalan terhadap penyakit secara spesifik tergantung jenis vaksin yang diberikan (Kemenkes, 2016). Kebanyakan vaksin yang dikenal saat ini dikelompokkan kedalam empat grup, yaitu:

1) Vaksin hidup yang dilemahkan (*LAV, Live Attenuated Vaccine*):

- Vaksin Polio Oral (OPV)
- Campak (*measles*)
- *Rotavirus*
- Demam Kuning (*Yellow Fever*)
- *Tuberculosis* (BCG)

2) Vaksin yang dimatikan (*Inactivated Vaccine/killed antigen*), berasal dari mikroorganisme (virus, bakteri, dll) yang telah dimatikan menggunakan bahan kimia tertentu atau secara fisik:

- *Whole-cell pertussis/wP* (vaksin pertussis utuh)
- *Inactivated polio virus* (IPV)

3) Vaksin subunit, berisi sub unit dari antigen dan hanya mengandung sebagian dari komponen patogen yang dapat merangsang pembentukan respon kekebalan:

- Hepatitis B
- *Acellular pertussis* (aP)
- *Haemophilus influenza type b* (Hib)

- *Pneumococcal* (PCV-7, PCV-10, PCV-13)

4) Vaksin *toxoid*, dibuat dari toksin yang dihasilkan oleh bakteri tertentu yang sudah diinaktivasi:

- Toksoid tetanus (TT)
- Toksoid difteri

Setiap jenis vaksin di atas memiliki pengaruh kekebalan (imun) dan keamanan yang berbeda-beda. Klasifikasi vaksin menurut jenis dan pengaruhnya berdasarkan WHO dapat dilihat pada Tabel 3.1.

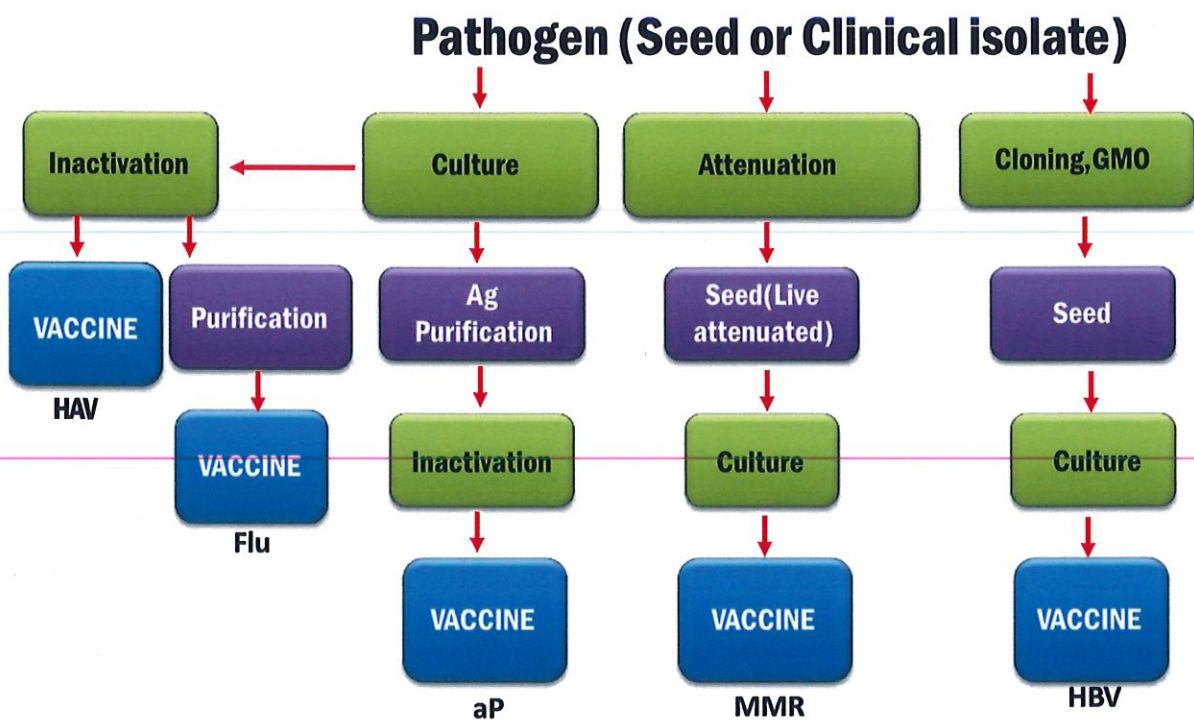
Tabel 3.1. Klasifikasi Vaksin Berdasarkan WHO

Jenis Vaksin	Live attenuated (LAV)	Inactivated	Subunit	Toxoid
Pengaruh				
Respon Kekebalan (Imun)	<ul style="list-style-type: none"> • Respon imun sempurna • Mikroorganisme hidup memberikan rangsangan antigenik secara terus-menerus, memberikan waktu yang cukup untuk memproduksi sel memori • Patogen yang dilemahkan dapat bereplikasi dalam sel pejamu 	<ul style="list-style-type: none"> • Respon imun kurang dibandingkan LAV • Tidak selalu merangsang respon imun pada pemberian dosis pertama • Respon tidak memberikan perlindungan jangka panjang, perlu beberapa kali dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Respon imun lebih rendah dibandingkan LAV • Harus menentukan kombinasi antigen yang menimbulkan respon imun efektif dengan alur yang tepat • Respon dapat terjadi, namun tidak ada jaminan terbentuk memori pada respon selanjutnya 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak terlalu imunogenik • Membutuhkan beberapa dosis dan biasanya memerlukan Adjuvan
Keamanan dan Stabilitas	<ul style="list-style-type: none"> • Kurang aman dibandingkan sel mati • Patogen yang dilemahkan dapat berubah ke bentuk aslinya dan menimbulkan penyakit • Berbahaya bagi individu dengan sistem imun kompromis (contoh: HIV) • Infeksi menetap (BCG) • Kontaminasi biakan jaringan • Kesalahan prosedur imunisasi • Tidak diberikan pada kehamilan 	<ul style="list-style-type: none"> • Tampilan stabilitas sempurna • Tidak memiliki komponen sel hidup, tidak berisiko merangsang penyakit • Lebih aman dan stabil diandingkan kuman yang dilemahkan 	<ul style="list-style-type: none"> • Tampilan stabilitas sempurna • Tidak memiliki komponen hidup, tidak berisiko merangsang penyakit • Lebih aman dan stabil diandingkan kuman yang dilemahkan 	<ul style="list-style-type: none"> • Tampilan stabilitas sempurna • Vaksin tidak menimbulkan penyakit mencegah • Reaksi lokal dan sistemik sangat langka • Biasanya stabil dan tahan lama

Sumber: Diolah dari WHO

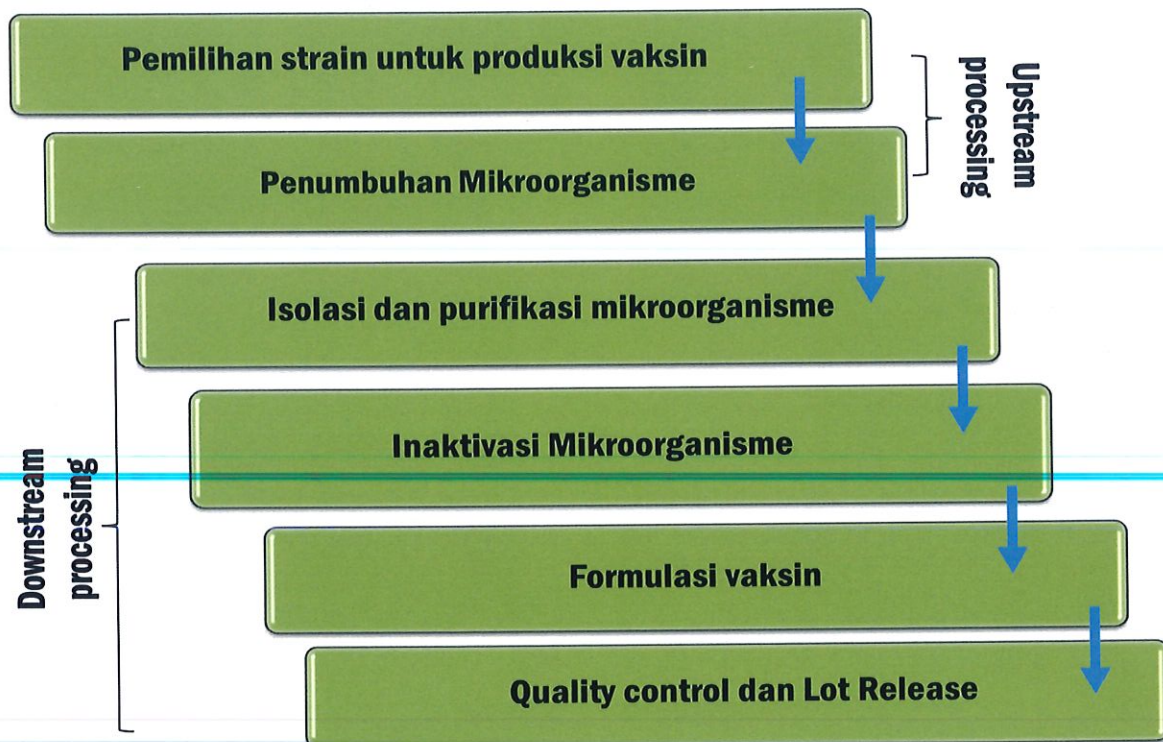
Tahapan Produksi Vaksin

Secara umum, produksi vaksin diawali dari sumber virus/bakteri pathogen yang dijadikan sebagai benih (*seed*) atau isolat virus/bakteri dari rumah sakit/klinik atau laboratorium standar untuk penyakit (Gambar 3.1). Dari sumber vaksin kemudian dapat dilakukan penumbuhan (*culture*), dilemahkan (*attenuation*) dan dilakukan kloning yang menghasilkan rekombinan virus/bakteri (GMO, *Genetically Modified Organism*). Selanjutnya, virus/bakteri tersebut dapat ditumbuhkan melalui media (dikultur), dilemahkan (*attenuated*), atau di kloning pada suatu sel inang. Virus/bakteri yang telah dikulturkan selanjutnya diinaktifkan untuk dijadikan vaksin, atau melalui proses purifikasi yang selanjutnya dapat dijadikan vaksin. Demikian pula *seed* virus/bakteri yang di lemahkan (*attenuated*) atau di kloning pada suatu sel inang dapat dilakukan kultur sel yang selanjutnya dapat menghasilkan vaksin. Vaksin ini berasal dari mikroorganisme hidup (virus dan bakteri) yang telah dilemahkan di laboratorium. Vaksin ini akan bereplikasi dalam tubuh seseorang yang telah divaksinasi dan menimbulkan respon imun, pada umumnya menimbulkan sakit ringan atau tidak sakit.



Gambar 3.1. Produksi Vaksin dari Benih atau Isolate Virus/Bakteri Pathogen

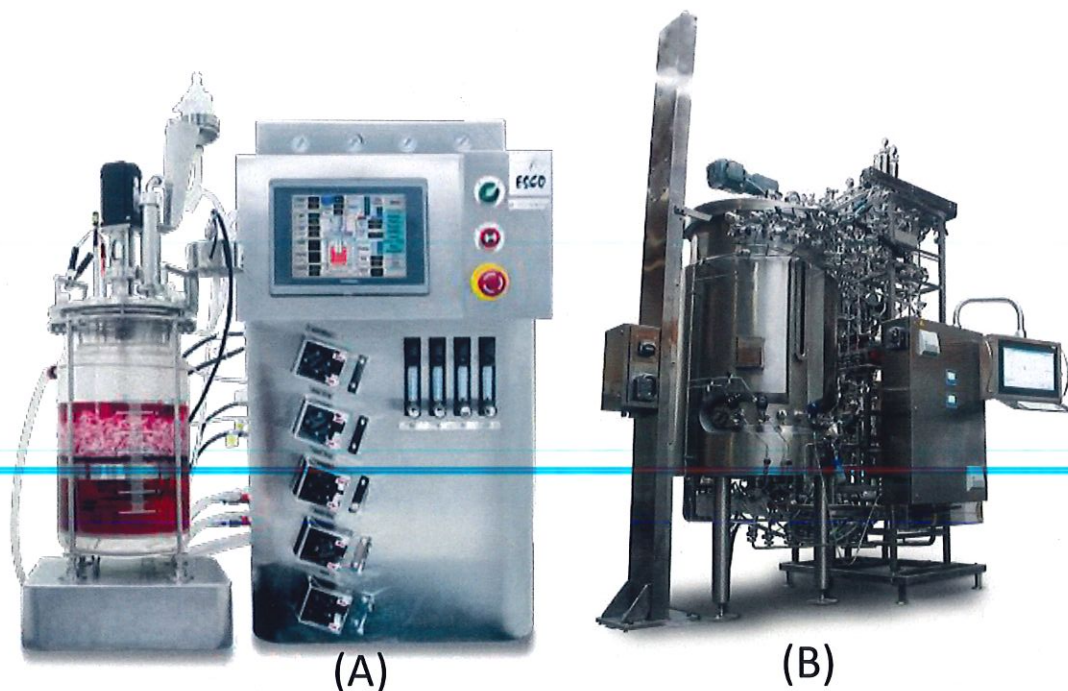
Produksi vaksin dan obat biologi lainnya melalui beberapa tahapan (Gambar 3.2.). Tahapan proses tersebut secara umum adalah proses *upstream* (hulu) dan proses *downstream* (hilir atau *recovery*). Dalam tahap *upstream* terdapat 2 kegiatan, yaitu: pemilihan *strain* untuk produksi vaksin dan penumbuhan mikroorganisme. Adapun proses *downstream* melalui tahapan: isolasi dan purifikasi mikroorganisme, inaktivasi mikroorganisme, formulasi vaksin dan quality control dan *lot release*.



Gambar 3.2. Tahapan Produksi Vaksin Melalui Proses Up-stream dan Proses Downstream

Pemilihan benih tergantung pada kemampuan vaksin yang dihasilkan, dan efek sekundernya. Jika memungkinkan, strain virus/bakteri harus diperoleh dari koleksi kultur yang sumbernya jelas dan terdokumentasi dengan baik. Namun bila berasal dari isolat klinis (bukan dari koleksi kultur) maka perlu untuk mengkompilasi sejarah lengkap dari *strain*, termasuk rincian isolasi, identifikasi, dan pemeliharaan untuk registrasi produk.

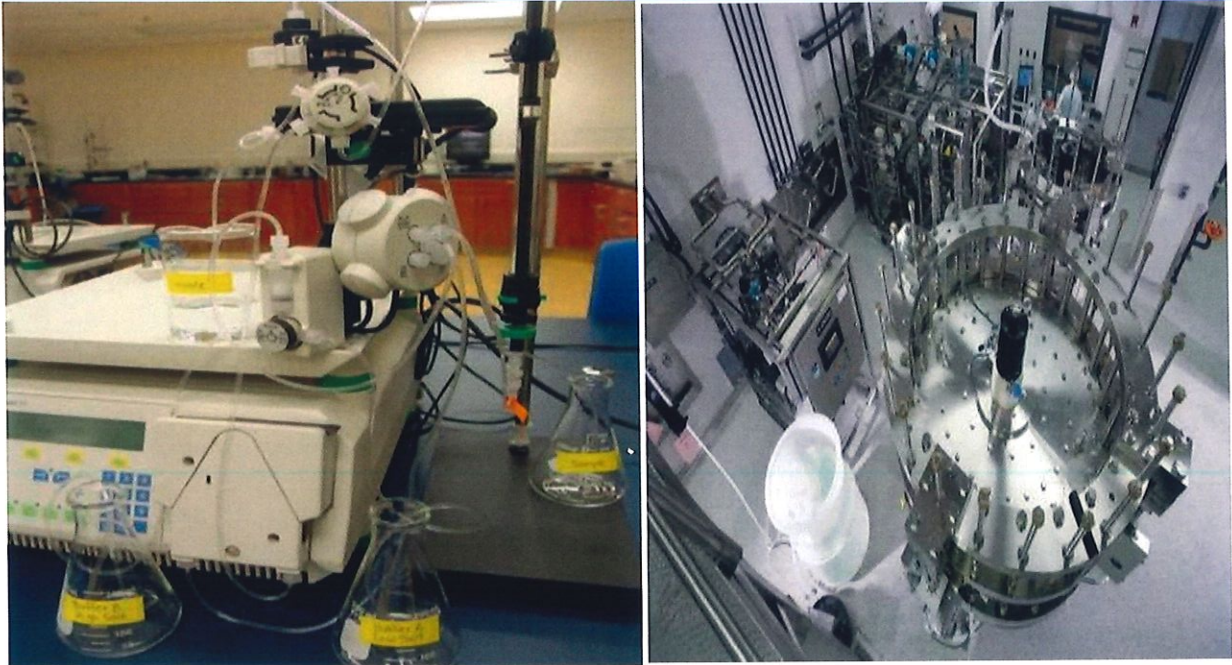
Mikroorganisme ditumbuhkan dalam bioreaktor (Gambar 3.3) baik dalam skala laboratorium maupun skala industri yang ditambahkan media secara kontinyu yang di dalamnya terdapat *chemostat* untuk menjaga pertumbuhan mikroorganisme sesuai suhu optimalnya. Metode penumbuhan mikroorganisme yang digunakan bisa menggunakan kultur sel, telur (virus disuntikkan melalui cangkang telur) atau inokulasi hewan langsung dan melalui hewan transgenik.



Gambar 3.3. Bioreaktor skala laboratorium (A) dan skala industri (B)

Isolasi produk dan mikroorganisme dilakukan melalui penghilangan komponen-komponen yang sifatnya sangat berbeda dari produk vaksin yang diinginkan. Pemurnian selektif dilakukan dengan memisahkan dan mempertahankan produk yang diinginkan pada kemurnian tertinggi dengan spesifikasi produk vaksin yang telah ditentukan sebelumnya. Metode yang paling umum dari produksi vaksin didasarkan pada proses fermentasi awal yang diikuti oleh pemurnian seperti sentrifugasi, filtration dan kromatografi. Contoh peralatan kromatografi (teknik pemisahan molekul berdasarkan perbedaan pola pergerakan antara fase gerak dan fase diam untuk memisahkan komponen yang berada pada larutan). Terdapat perbedaan ukuran dan

kapasitas untuk alat kromatografi antara skala laboratorium dan skala industri terdapat pada Gambar 3.4. berikut:



(A)

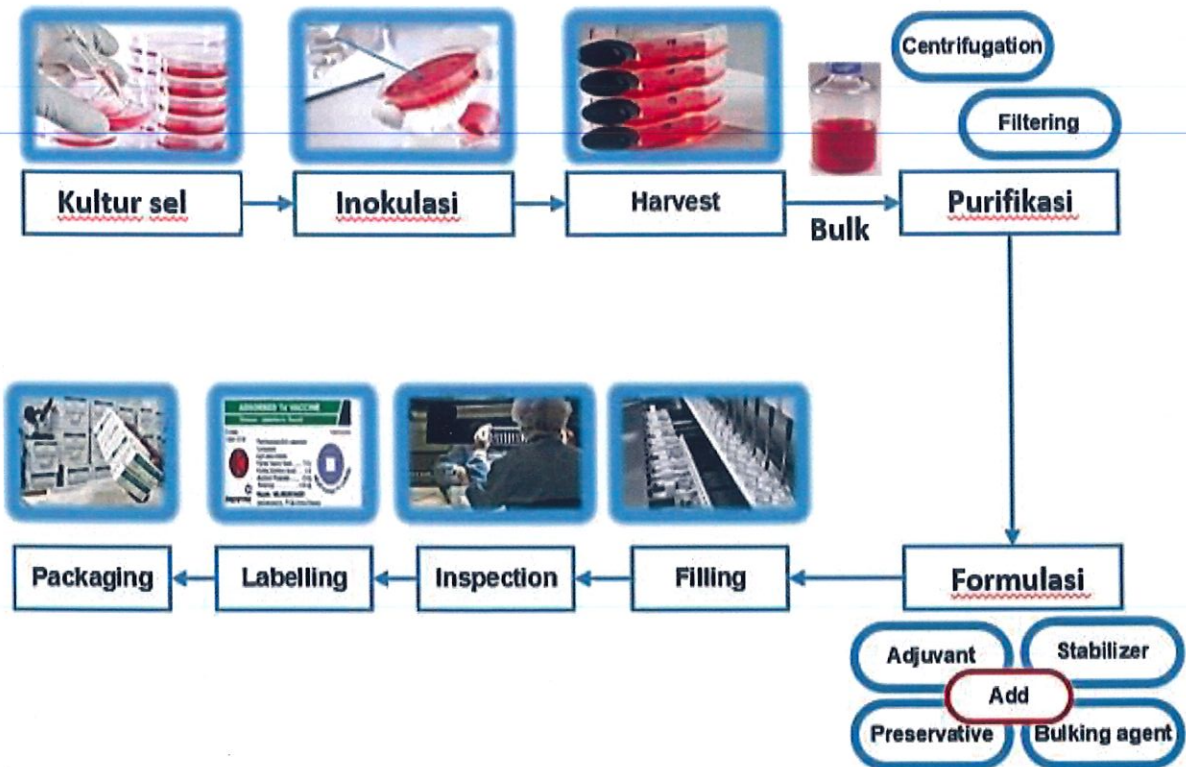
(B)

Gambar 3.4. Kromatografi Skala Laboratorium (A) dan Skala Industri (B)

Secara rinci tahapan produksi vaksin adalah sebagai berikut (Gambar 3.5):

1. Kultur sel dan Inokulasi.

Kultur sel virus/bakteri pathogen yang dijadikan sebagai benih atau isolat virus/bakteri dari rumah sakit/klinik ditumbuhkan pada media sel kemudian diinokulasi dengan antigen yang akan memicu respon imun. Untuk tujuan ini protein atau DNA patogen perlu ditumbuhkan dan dipanen menggunakan mekanisme berikut: Virus tumbuh di sel primer seperti sel dari embrio ayam atau menggunakan telur yang dibuahi (misalnya vaksin influenza) atau cell line yang bereproduksi berulang kali (misalnya hepatitis A). Bakteri ditumbuhkan di dalam bioreaktor yang merupakan perangkat yang menggunakan media pertumbuhan tertentu untuk mengoptimalkan produksi antigen. Protein rekombinan yang berasal dari patogen dapat dihasilkan baik dalam *Saccharomyces cerevisiae*, bakteri atau kultur sel



Sumber: Diolah kembali dari PT Bio Farma

Gambar 3.5. Tahapan Pembuatan Vaksin

2. *Release* dan isolasi antigen.

Tujuannya untuk melepaskan sebanyak mungkin virus atau bakteri. Untuk mencapai hal ini, antigen akan dipisahkan dari sel dan diisolasi dari protein dan bagian lain dari medium pertumbuhan yang masih ada.

3. Pemanenan, *Bulk* dan Pemurnian.

Antigen dimurnikan untuk menghasilkan produk dengan kemurnian / kualitas tinggi. Ini akan dicapai dengan menggunakan teknik yang berbeda untuk pemurnian protein. Untuk tujuan ini beberapa langkah pemisahan akan dilakukan dengan menggunakan perbedaan dalam ukuran protein misalnya, sifat fisikokimia, afinitas pengikatan atau aktivitas biologis melalui sentrifugas, filtrasi dan kromatografi.

4. Penambahan komponen lainnya yaitu:

a. *Adjuvan*.

Adjuvan ditambahkan dalam vaksin untuk merangsang pembentukan antibodi terhadap antigen dalam vaksin secara lebih efektif. Adjuvan telah digunakan

selama beberapa dekade untuk meningkatkan respon kekebalan terhadap antigen vaksin terutama vaksin yang diinaktivasi. Pada vaksin konvensional penambahan adjuvan ke dalam formulasi vaksin dimaksudkan untuk merangsang, meningkatkan dan memperpanjang respons kekebalan spesifik terhadap antigen vaksin. Vaksin-vaksin yang lebih baru yang dibuat dengan furifikasi subunit atau vaksin sintetik yang dibuat menggunakan biosintetik, rekombinan, dan teknologi modern mengandung lebih sedikit antigen sehingga pemakaian adjuvan menjadi lebih diperlukan untuk mendapatkan respon kekebalan yang diinginkan. Secara kimia, *Adjuvan* merupakan kelompok senyawa yang heterogen dengan hanya satu persamaan yaitu kemampuannya untuk merangsang respon kekebalan. Terdapat variasi yang besar tentang bagaimana mereka mempengaruhi sistem kekebalan dan sejauh mana reaksi simpang yang timbul akibat hiperaktivasi sistem kekebalan. *Adjuvan* yang paling sering digunakan antara lain garam aluminium. Dosis garam aluminium yang diizinkan adalah 1.14 mg/dosis vaksin (FDA).

b. *Stabilizer*.

Stabilizer digunakan untuk menjamin stabilitas vaksin saat disimpan. Stabilitas sangat penting apabila disimpan dalam sistem rantai dingin yang tidak baik. Instabilitas dapat menyebabkan hilangnya antigenisitas dan menurunkan infeksiitas vaksin hidup (LAV, *Live Attenuated Vaccine*). Faktor yang mempengaruhi stabilitas vaksin antara lain, suhu, pH. Vaksin bakterial tidak stabil diakibatkan oleh proses hidrolisis atau agregasi dari molekul karbohidrat dan protein. Bahan yang dipakai sebagai stabilizer antara lain MgCl₂ (untuk OPV), MgSO₄ (untuk vaksin campak), lactose-sorbitol dan sorbitol – gelatin.

c. Bahan pengawet (*preservative*).

Bahan pengawet ditambahkan pada vaksin dengan kemasan multidosis untuk mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur. Ada beberapa jenis bahan pengawet seperti *thiomersal*, *formaldehid* dan *derivat fenol*.

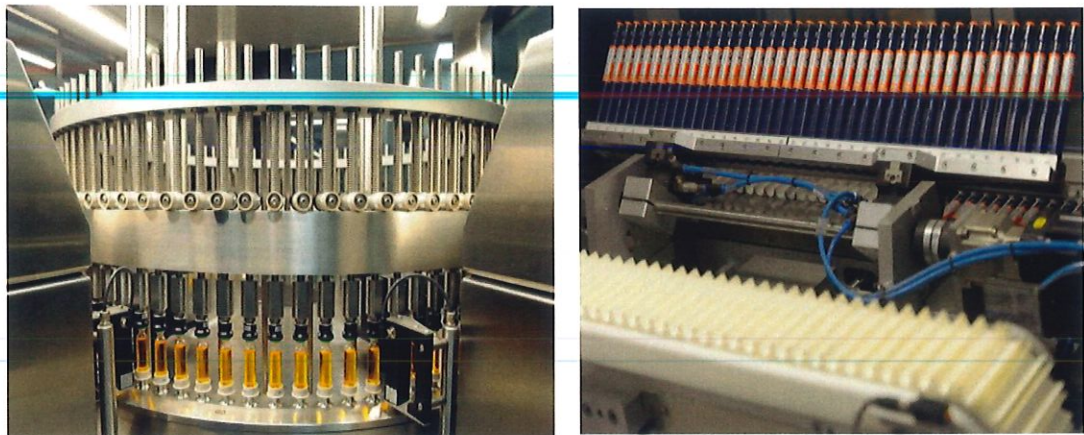
5. Formulasi.

Vaksin kemudian diformulasikan dengan menambahkan stabilisator untuk memperpanjang umur penyimpanan atau pengawet untuk memungkinkan botol multi-

dosis digunakan dengan aman sesuai kebutuhan. Karena potensi ketidakcocokan dan interaksi antara antigen dan bahan lainnya, kombinasi vaksin akan lebih sulit untuk dikembangkan. Akhirnya, semua komponen yang membentuk vaksin akhir digabungkan dan dicampur secara seragam dalam satu botol atau alat suntik.

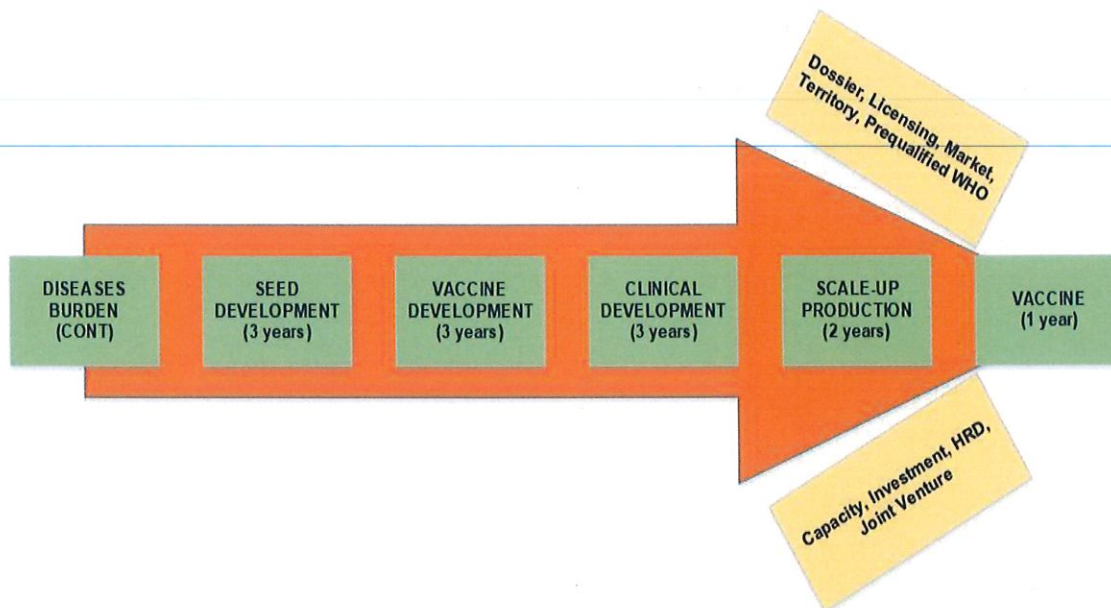
6. Filling dan Pengemasan.

Setelah vaksin dimasukkan ke dalam pembuluh penerima (baik botol atau jarum suntik), itu disegel dengan sumbat steril. Semua proses yang dijelaskan di atas harus mematuhi standar yang ditetapkan untuk GMP (*good manufacturing practices*) dan CPOB (cara pembuatan obat yang baik) yang akan melibatkan beberapa kontrol kualitas dan infrastruktur yang memadai dan pemisahan kegiatan untuk menghindari kontaminasi silang, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.6. Akhirnya, vaksin diberi label dan didistribusikan ke seluruh dunia.



Gambar 3.6. Filling dan Pengemasan Vaksin di Industri

World Health Organization (WHO) telah mengeluarkan peraturan sehingga vaksin yang diproduksi oleh perusahaan manapun di setiap belahan negara memiliki kualitas yang sama. Proses kendali mutu vaksin dilakukan dengan sangat ketat, konsisten dan berkala. Indikator yang diperiksa adalah sterilitas, stabilitas kimiawi, keamanan/toksitas, virulensi, hingga pengaruhnya terhadap lingkungan sekitar.



Sumber: diolah kembali dari PT. Bio Farma

Gambar 3.7. Durasi Pengembangan Vaksin

Proses produksi vaksin sangat panjang sehingga untuk 1 jenis vaksin baru dibutuhkan pembuatan hingga pengujian selama 10 – 20 tahun. Salah satu hal penting dalam produksi vaksin adalah pelaksanaan uji *lot/batch release* dimana pada setiap rangkaian produk vaksin dalam suatu waktu tertentu misalnya *lot/batch number* untuk memastikan konsistensi kemurnian, potensi dan keamanan vaksin yang diproduksi pada waktu berlainan tetaplah sama dan tidak terjadi penyimpangan. Sebelum produk diedarkan, dilakukan beberapa tahap pengujian yaitu uji di laboratorium, uji pra klinik dan uji klinik yang ketat. Setelah memperoleh izin edar, setiap *batch* produk pun diuji BPOM (Badan Pengawas Obat Makanan).

Uji pra klinik biasanya dilakukan pada hewan dan bila terbukti berpotensi dan aman, vaksin tersebut baru memasuki tahap uji klinik (*Good Clinical Practices*). Uji klinik produk vaksin adalah uji yang dilakukan pada manusia untuk mengevaluasi suatu vaksin mempunyai manfaat, aman, atau mempunyai efek samping yang bisa ditoleransi. Penjelasan tahapan uji klinik vaksin dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Tahapan Uji Klinik Vaksin

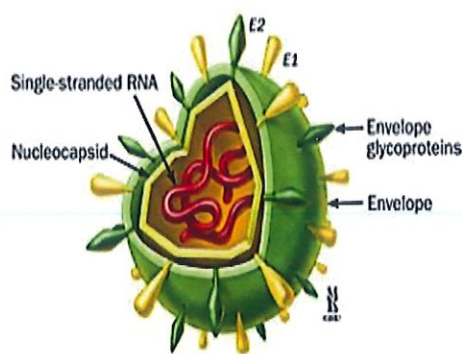
Tahapan Uji Klinik	Kegiatan	Perkiraan Jumlah Vaksin	Deteksi Kejadian Reaksi Vaksin	
			Kegiatan	Jarang terjadi
Fase I	Dilakukan uji keamanan dan imunogenisitas vaksin pada beberapa orang yang resiko rendah untuk menguji tolerabilitas terhadap vaksin	10 – 100	+/-	-
Fase II	Untuk memantau keamanan vaksin, potensi munculnya efek samping, respons imun, menentukan dosis optimal dan jadwal pemberian vaksinasi	100 – 1000	+	-
Fase III	Untuk melihat efikasi vaksin dalam mencegah penyakit yang ditargetkan dan pengamatan lebih jauh tentang keamanan vaksin dengan melibatkan populasi yang lebih beragam dan jangka waktu yang lebih panjang	1000 – 10.000	+	-
Submission	Setelah uji klinik fase III selesai maka dibuat Surat permohonan izin edar dari vaksin tersebut kepada BPOM dengan melengkapi seluruh persyaratan yang diminta oleh BPOM			
Introduction	Melibatkan berbagai kegiatan sampai vaksin tersebut mendapat izin edar di pasaran untuk digunakan			

Sumber: in-vaccine-safety-training.org

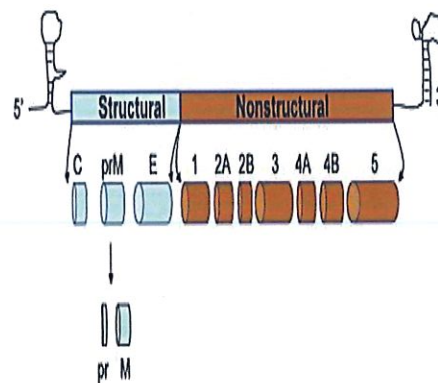
Salah satu contoh produk vaksin yang telah diproduksi sendiri oleh Indonesia adalah vaksin Hepatitis B. Dengan dikembangkannya vaksin Hepatitis B ini, maka kerugian beban sosial ekonomi dan kesehatan karena pengobatan dan kematian akibat penyakit Hepatitis B dapat diturunkan. Prakiraan oleh Amarasinghe et al. (2010) menunjukkan sekitar 2,4-3,5 miliar dosis vaksin dibutuhkan pada 5 tahun pertama setelah pengenalan produk dengan lebih dari 75% diberikan oleh sektor publik. Atas inisiasi dari Kementerian Riset dan Teknologi dibentuk Konsorsium Hepatitis B yang terdiri dari PT Bio Farma, Lembaga Eijkman, Pusat Teknologi Farmasi dan Medika BPPT, ITB dan Universitas Al Azhar Indonesia yang merupakan proyek *multiyears* dimulai dari tahun 2012. Program kerja Konsorsium meliputi desain dan konstruksi gen pengkode protein subunit rekombinan (2012); ekspresi dan purifikasi protein rekombinan subunit kandidat vaksin Hepatitis B (2013) dan verifikasi fungsi protein rekombinan subunit kandidat vaksin Hepatitis B (2014).

Konsorsium vaksin mengembangkan vaksin *dengue* untuk pencegahan penyakit demam berdarah. Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* (DENV1-4) yang termasuk dalam *genus flavivirus* dengan *family flaviviridae* dan ditularkan oleh *Aedes aegypti* (Gambar 3.8a). *Genome* virus mengkode tiga protein struktural (*capsid* [C], *pre-membrane* [preM/M], dan *envelope* [env]), serta tujuh protein non-struktural yaitu (NS1, NS2A,

NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5). *Glikoprotein env* dan protein M yang tidak terglykosilasi berperan dalam membentuk dua lapisan permukaan *lipid* yang menyelubungi struktur *nukleokapsid* DENV. Protein *env* berperan penting dalam pengikatan reseptor dan penyatuan membran sebagai *imunogen* utama dalam proses terjadinya infeksi DENV. Protein tersebut juga mempunyai area terbanyak yang bereaksi dengan antibodi penetralisir. *Nukleokapsid* dibentuk oleh protein C dan pita RNA tunggal (Gambar 3.8b)



Gambar 3.8a. Struktur Flavivirus



Gambar 3.8b. Protein Flavivirus

Gambar 3.8. Struktur dan Protein Flavivirus

Perkembangan vaksin dengue maju pesat dalam 10 tahun terakhir dan telah dilakukan uji coba klinis tahap akhir. Masalah yang masih dihadapi adalah reaksi imunitas vaksin dalam tubuh manusia dan efektivitasnya terhadap ke-4 jenis serotipe dengue. Imunisasi dengan satu tipe virus (*vaksin monovalen*) dapat meningkatkan risiko progresivitas DBD pada infeksi selanjutnya dengan tipe virus berbeda. Hal itu diketahui sebagai mekanisme infeksi *heterolog* yang mengakibatkan reaksi silang sel *limfosit* T dan antibodi yang tidak bersifat sebagai penetralisir. Orang yang telah terinfeksi salah satu tipe DENV, akan terlindungi dari tipe tersebut pada infeksi selanjutnya (*infeksi homolog*). Vaksin *dengue* yang ideal diharapkan mampu memberi kekebalan terhadap keempat serotipe virus (*tetravalen*), harga murah, dapat memberi kekebalan dengan dosis tunggal, memberi kekebalan jangka panjang, stabil dalam penyimpanan, dan tanpa efek samping. Vaksin *tetravalen* bertujuan membuat perlindungan jangka panjang terhadap 4 serotipe sekaligus, sehingga mengurangi resiko ADE (*Antibody-dependent enhancement*). Oleh

karena itu, pengembangan vaksin kombinasi yang dapat menginduksi respons imun terhadap ke-4 jenis vaksin sangat dibutuhkan untuk membuat formulasi vaksin yang aman dan efektif terhadap DENV.

WHO menyatakan bahwa respons imun yang diinduksi vaksin tidak memberi kecenderungan untuk terjadi dengue berat. Keamanan vaksin perlu dipertimbangkan dan tidak menimbulkan ketidakseimbangan respons imun yang dapat meningkatkan keparahan penyakit. Perlu diperhatikan efektivitas protektif vaksin berupa *imunogenisitas* dan *antigenisitas* vaksin dalam menginduksi respons imunitas *humoral* dan *seluler*. Vaksin harus ekonomis dan mudah didapat karena sebagian besar wilayah endemis DBD terdapat di negara yang sedang berkembang. Vaksin *dengue* memiliki beberapa manfaat antara lain dapat mengurangi kerentanan individu terpapar infeksi dari nyamuk, mengurangi progresivitas infeksi menjadi simptomatik ataupun berat, dan mungkin dapat menurunkan transmisi langsung penyakit pada komunitas bahkan yang anggotanya tidak diberi vaksin.

Tantangan dalam pengembangan vaksin *dengue* antara lain sulitnya menemukan formulasi vaksin yang mampu menginduksi imun seimbang terhadap 4 serotipe sekaligus agar dapat memberikan proteksi secara optimal. Para peneliti vaksin *dengue* Indonesia menargetkan tingkat *efikasi* vaksin dengue lebih dari 80 persen. Pada hakikatnya tidak ada vaksin yang punya *efikasi* hingga 100 persen, artinya tidak ada vaksin yang bisa melindungi seseorang dari penyakit 100 persen. Vaksinasi hanya akan mengurangi risiko seseorang terinfeksi penyakit atau mengurangi tingkat keparahan penyakit. Keberhasilan vaksin juga ditentukan kondisi bibit penyakit. Semakin banyak bibit penyakit mutasi saat diuji, tingkat *efikasi* vaksin akan turun. Setiap individu punya kondisi genetik berbeda yang memengaruhi sistem kekebalan tubuh. Respons imun yang tidak seimbang dikuatirkan akan memicu *dengue* berat bila terpapar infeksi di kemudian hari.

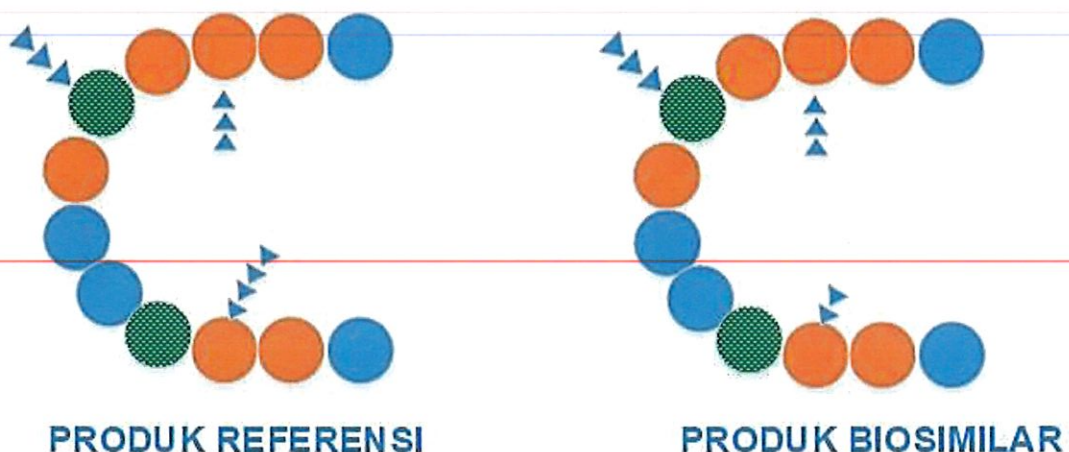
Post Marketing Surveillance atau monitoring keamanan vaksin pasca-lisensi penting untuk dilakukan setelah vaksin dipasarkan. *Surveilans* ini dirancang khusus untuk menentukan terjadinya kejadian yang tidak diinginkan yang muncul setelah imunisasi (KIPI, kejadian ikutan pasca imunisasi). Salah satu contoh vaksin, *Dengvaxia*, telah mendapatkan izin edar dari Badan

POM RI pada tanggal 31 Agustus 2016 dengan indikasi yaitu untuk pencegahan kasus dengue yang disebabkan oleh virus dengue serotipe 1,2,3, dan 4 pada individu usia 9-16 tahun yang tinggal pada area endemis. Akan tetapi pada tanggal 13 Desember 2017, Badan POM RI telah menghentikan sementara izin edar *Dengvaxia* karena masalah keamanan yang terjadi di Filipina meskipun belum ada kasus yang terjadi di Indonesia.

3.1.2. Teknologi dan Produk Biosimilar

Biosimilar adalah produk biologi yang mirip tapi tidak identik dengan produk referensinya (Gambar 3.9). Produk ini dipasarkan setelah masa paten dari obat inovator berakhir, misalnya *Monoclonal Antibody*, *Growth Hormone*, *Human recombinant Erythropoietin* dan *Human Insulin*.

Produk biologi generasi pertama diproduksi pada tahun 1980 dengan menggunakan teknologi rekombinan. Obat biologi pertama adalah *Humulin* yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di tahun 1982. Beberapa contoh lain dari obat biologi adalah *Rituximab*, *Filgrastim* dan *Epoetin*.



Sumber: Diolah kembali dari EMA

Gambar 3.9. Perbandingan Antara Biosimilar dan Produk Referensi

Obat produk biologi dinilai dapat mengatasi penyakit yang selama ini tidak efektif diobati dengan obat kimia. Efek samping obat biologi juga lebih rendah dibanding obat kimia. Obat biologi tergolong obat molekul besar yang memiliki karakteristik berbeda dengan obat molekul kecil.

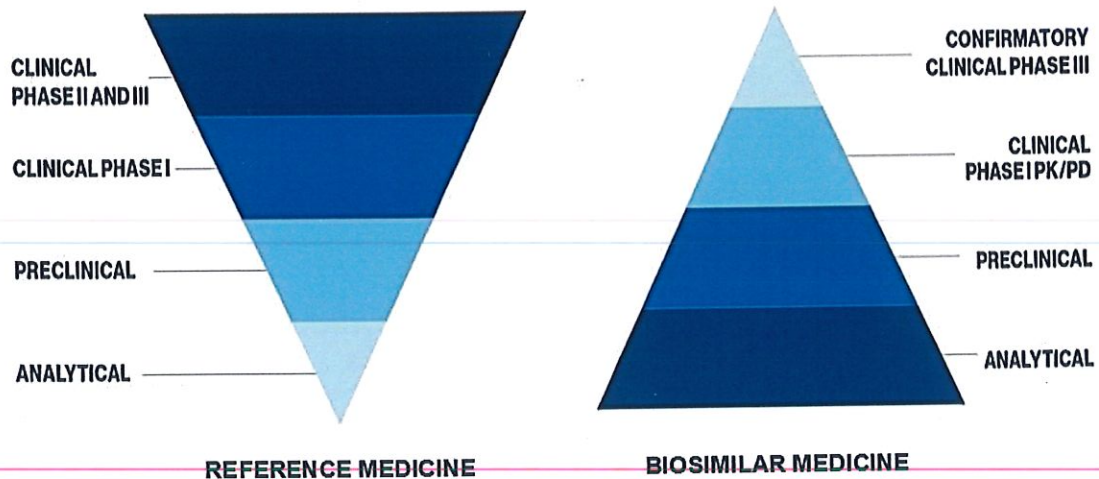
Tabel 3.3. Perbedaan Karakteristik Obat Molekul Besar dengan Obat Molekul Kecil

NO.	JENIS KARAKTER	OBAT MOLEKUL KECIL	OBAT MOLEKUL BESAR
1	Ukuran molekul	Kecil	Besar
2	Struktur	Sederhana, tidak tergantung oleh cara produksi	Kompleks, sangat tergantung oleh cara produksi
3	Proses karakterisasi	Mudah dikarakterisasi	Sulit dikarakterisasi
4	Cara produksi	Diproduksi secara kimia organik atau anorganik	Diproduksi dengan menggunakan organisme atau sel hidup
5	Imunogenisitas	Biasanya tidak menimbulkan efek imunogenik	Dapat menimbulkan efek imunogenik
6	Tahapan proses	Tahapan yang dibutuhkan cenderung sederhana	Membutuhkan tahapan yang kompleks
7	Homogenisitas	Molekul bersifat homogen. Molekul yang identik bisa diperoleh dengan mudah.	Molekul cenderung bersifat heterogen. Sulit untuk mendapatkan molekul yang identik.
8	Stabilitas	Stabil	Tidak stabil dan mudah dipengaruhi oleh banyak faktor eksternal
9	Contoh	Aspirin	Insulin, EPO, GCSF, interferon, antibodi monoklonal

Proses pembuatan produk biosimilar membutuhkan prosedur yang lebih ketat daripada pembuatan produk referensi. Gambar 3.10 menunjukkan persyaratan (data) yang diperlukan untuk persetujuan. Obat referensi memerlukan lebih banyak data di fase akhir, sebaliknya obat

biosimilar memerlukan lebih banyak data di fase awal, yaitu tahap analisis. Tabel 3.4. menunjukkan rangkaian analisis yang diperlukan.

Perusahaan-perusahaan yang membuat biosimilar difokuskan untuk menciptakan struktur kimia yang sedekat mungkin dengan produk referensi. Tingkat kegagalan dan biaya operasional menimbulkan tantangan bagi perusahaan-perusahaan yang terlibat dalam pembuatan biosimilar dibandingkan dengan mereka yang memproduksi obat-obatan molekul kecil. Produk referensi dibuat menggunakan bahan farmasi aktif yang sama (*Active Pharmaceutical Ingredient*) oleh karena itu, secara kimia harus identik dengan obat pencetusnya. Proses pembuatan untuk obat molekul kecil hanya seperlima dari total tes dalam proses yang diperlukan untuk memenuhi *Good Manufacturing Practices* dibandingkan dengan obat-obatan biologis. Proses manufaktur untuk molekul besar sangat kompleks, tidak dapat diduplikasi oleh dua produsen yang berbeda, karena sel-sel yang digunakan dalam obat-obatan biologis adalah unik untuk perusahaan yang memproduksi setiap biologis.



Sumber: Diolah kembali dari EMA

Gambar 3.10. Persyaratan untuk Persetujuan Produk Obat Referensi dan Produk Biosimilar

diantaranya adanya kemudahan dalam teknik-teknik pengembangan dan akses informasi genetiknya, pertumbuhan yang cepat, media kultur sederhana dan murah, serta proses seluler dan metabolismenya juga ditemukan pada eukariot tingkat tinggi (Gargouri et al, 2012). Sistem ekspresi ini bisa memproduksi protein rekombinan baik secara intraseluler maupun direkayasa untuk masuk ke jalur sekretori yeast, sehingga akan disekresikan pada medium kulturnya. Beberapa kelemahan sistem ini diantaranya adalah ekspresi rendah, *hiperglikosilasi*, protein mengandung residu-residu *mannose* sehingga mengubah fungsi dan protein yg disekresikan jadi antigenik, terkadang protein dipertahankan dalam permukaan periplasma sehingga meningkatkan biaya purifikasi, dihasilkan methanol yang bersifat toksik untuk sel.

3. Baculovirus/sel serangga

Sel serangga adalah sistem eukariotik yang lebih tinggi dari yeast serta mampu melaksanakan modifikasi pasca - translasi yang lebih kompleks dibandingkan dengan dua sistem sebelumnya (bakteri dan yeast). Sistem ini memiliki mesin terbaik untuk melakukan proses pelipatan protein mamalia, sehingga memberi kesempatan terbaik dalam mendapatkan protein yang larut ketika protein yang berasal dari sel mamalia diekspresikan. Kelemahan sel serangga diantaranya adalah biaya yang tinggi dan durasi yang lebih lama untuk memperoleh protein target (2 minggu atau lebih). Sel serangga digunakan berkonjugasi dengan sistem vektor ekspresi baculovirus (BEVs) dalam mengekspresikan rekombinan protein. Baculovirus adalah litik, berukuran 130kb, dan merupakan virus *double-stranded* DNA (Brondyk 2009). Jika dibandingkan dengan sel mamalia, sel serangga memiliki beberapa kelebihan yaitu: mudah dikultur, solubilitas dan toleransi terhadap osmolalitas tinggi, serta level ekspresi tinggi ketika diinfeksi dengan rekombinan baculovirus.

4. Sel mamalia

Kultur sel mamalia menjadi metode yang semakin populer dalam memproduksi protein terapeutik. Sistem ekspresi mamalia seperti sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) dan sel Baby Hamster Kidney (BHK) adalah sistem-sistem yang sering dipilih dalam memproduksi protein terapeutik manusia. Sel CHO dan BHK merupakan sel yang ideal karena memiliki

kemampuan dalam proses glikosilasi protein pada sisi yang tepat (Bhopale dan Nanda 2005). Adanya proses modifikasi setelah translasi memungkinkan pola glikosilasi dari protein yang diekspresikan lebih tepat dan konsisten jika dibandingkan dengan sel lain, seperti bakteri dan yeast. Kemampuan sel CHO untuk beradaptasi dan tumbuh pada kultur suspensi serta medium bebas serum juga menjadi kelebihan sistem ini karena sangat ideal untuk diterapkan pada skala industri (Kim *et al* 2012). Sel CHO juga dilaporkan mampu memproduksi rekombinan antibodi monoklonal sampai skala gram/liter (Wurm 2004). Kelemahan sistem ini terletak pada biaya produksi produk yang diinginkan menjadi mahal karena pertumbuhannya lambat dan mahalnya media nutrisi (Bhopaledan Nanda 2005). Pada akhirnya sistem ekspresi yang tidak terlalu mahal lebih disukai walaupun protein rekombinan penting yang autentik hanya dapat diperoleh dari sel mamalia.

Produk biosimilar yang sangat dikenal pada saat ini antara lain adalah antibodi monoklonal untuk pengobatan kanker dan *erythropoietin* untuk pengobatan ginjal.

a. Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal atau *monoclonal antibody* (mAb) adalah antibodi sejenis yang diproduksi oleh sel plasma klon sel-sel positif sejenis. Antibodi ini dibuat oleh sel-sel *hibridoma* (hasil fusi 2 sel berbeda; penghasil sel positif Limpa dan sel myeloma) yang dikultur. Antibodi monoklonal sekarang telah digunakan untuk banyak masalah diagnostik seperti: mengidentifikasi agen infeksi, mengidentifikasi tumor, antigen dan antibodi auto, mengukur protein dan level obat pada serum, mengenali darah dan jaringan, mengidentifikasi sel spesifik yang terlibat dalam respon kekebalan dan mengidentifikasi serta mengkuantifikasi hormon.

Empat cara penanganan kanker secara umum adalah dengan pembedahan, radiasi, kemoterapi dan terapi biologis, dimana pembedahan merupakan cara penanganan yang tertua. Pembedahan masih tetap merupakan pilihan utama terutama untuk kanker dengan tumor solid yang terdiagnosis dalam stadium dini. Radioterapi yang mula-mula digunakan pada akhir tahun 1800, sampai sekarang masih merupakan terapi utama berbagai jenis kanker, misalnya kanker

nasofaring. Pembedahan dan radiasi merupakan terapi yang bersifat lokal, dan akan memberikan hasil yang baik bila kanker benar-benar masih terlokalisir, sedang untuk kanker yang sudah bermetastasis, kedua terapi ini sering kali mengalami kegagalan. Kemoterapi termasuk hormonal dapat mencapai sirkulasi sistemik dan secara teoritis diperkirakan dapat menjangkau tumor primer dan juga metastasisnya.

Antibodi monoklonal merupakan imunoterapi yang menjanjikan karena memiliki sifat mengikat secara spesifik terhadap suatu target antigen atau sel abnormal sehingga antibodi monoklonal sangat efektif untuk dipakai sebagai dasar terapi kanker. Antibodi monoklonal sebagai terapi kanker diinjeksikan ke dalam tubuh pasien, molekul itu akan mencari sel kanker (antigen) sebagai target. Antibodi monoklonal secara potensial merusak atau menghancurkan aktivitas sel kanker atau dengan cara lain yaitu meningkatkan respons imun jaringan tubuh melawan kanker. (Adams, G.P., *et al.* 2005; VonMehren, M., *et al.* 2003)

Antibodi monoklonal adalah kelompok obat yang relatif baru, dan pengembangan terapi ini merupakan salah satu kemajuan terbesar untuk pengobatan limfoma non Hodgkin dalam beberapa tahun belakangan. Tidak seperti kemoterapi dan radioterapi yang bekerja secara kurang spesifik, tujuan pengobatan antibodi monoklonal adalah untuk menghancurkan sel-sel limfoma non Hodgkin secara khusus dan tidak mengganggu jenis-jenis sel lainnya. Semua sel memiliki penanda protein pada permukaannya yang dikenal sebagai antigen. Antibodi monoklonal dirancang di laboratorium untuk secara spesifik mengenali penanda protein tertentu di permukaan sel kanker. Antibodi monoklonal kemudian berikatan dengan protein ini. Hal ini memicu sel untuk menghancurkan diri sendiri atau memberi tanda pada sistem kekebalan tubuh untuk menyerang dan membunuh sel kanker. Dua tipe antibodi monoklonal yang digunakan untuk terapi kanker, adalah:

1. *Naked monoclonal antibodies*

Naked monoclonal antibodies atau antibodi monoklonal murni adalah antibodi yang penggunaannya tanpa dikombinasikan dengan obat lain atau material radioaktif. Antibodi murni mengikatkan diri mereka pada antigen spesifik milik sel-sel kanker dengan berbagai cara. Misalnya, memberi tanda pada sel kanker agar bisa dikenali dan dirusak

oleh sistem imun tubuh. Cara lain dengan mengikatkan diri pada antigen tertentu yang disebut reseptor, tempat di mana molekul-molekul yang berfungsi menstimulasi pertumbuhan sel kanker juga akan mengikatkan diri. Dengan menghambat molekul-molekul pertumbuhan untuk tidak mengikatkan diri, maka antibodi monoklonal ini sama saja mencegah sel kanker untuk tumbuh dengan cepat. Beberapa mAbs murni yang sudah disetujui FDA antara lain :

- **Rituximab (Rituxan):** Rituximab digunakan untuk terapi sel B pada non-Hodgkin lymphoma. Agen ini merupakan antibodi monoklonal dengan sasaran antigen CD20, yang ditemukan pada sel B.
- **Trastuzumab (Herceptin):** Trastuzumab adalah antibodi yang menyerang protein HER2. Protein ini terlihat dalam jumlah besar pada sel-sel beberapa kasus kanker payudara.
- **Cetuximab (Erbix):** Cetuximab, antibodi dengan sasaran protein EGFR (epidermal growth factor receptors). EGFR nampak dalam jumlah besar pada beberapa sel kanker. Agen ini digunakan berbarengan dengan obat kemoterapi irinotecan untuk kanker kolorektal stadium lanjut.
- **Bevacizumab (Avastin):** Bevacizumab bekerja melawan protein VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) yang normalnya membantu tumor membangun jaringan pembuluh darah baru (proses angiogenesis) sebagai satu cara mendapatkan oksigen dan nutrisi.

2. *Conjugated monoclonal antibodies*

Conjugated monoclonal antibodies adalah antibodi yang dikombinasikan dengan berbagai jenis obat, toksin, dan materi-materi radioaktif. Antibodi monoklonal jenis ini akan berkeliling ke seluruh bagian tubuh sampai ia berhasil menemukan sel kanker yang cocok dengan antigen yang ia bawa. Agen ini kemudian akan menghantarkan racun di tempat paling krusial, namun hebatnya, ia bisa meminimalkan dosis pada sel normal

untuk menghindari kerusakan di seluruh bagian tubuh. Conjugated mAbs kadang dikenal juga sebagai *tagged, labeled* atau *loaded* antibodies. Perbedaannya sebagai berikut:

- mAbs yang dikombinasikan dengan obat-obat kemoterapi disebut chemolabeled. Saat ini agen ini hanya tersedia di Amerika Serikat, itupun hanya dalam rangka uji klinis.
- mAbs yang dikombinasikan dengan partikel radioaktif disebut radiolabeled, dan tipe terapi ini sering juga disebut radioimmunotherapy (RIT). Pada 2002, FDA menyetujui radiolabeled pertama yang boleh digunakan untuk terapi kanker (tidak hanya untuk uji klinis) yakni Ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Obat ini digunakan untuk terapi kanker B lymphocytes. Di samping untuk kanker, antibodi radiolabeled juga digunakan bersamaan dengan kamera khusus untuk mendeteksi penyebaran sel kanker dalam tubuh. Penggunaannya sudah disetujui FDA yakni OncoScint (untuk deteksi kanker kolorektal dan kanker ovarium) serta ProstaScint (deteksi kanker prostat).
- mAbs yang melekat dengan racun disebut immunotoxins. Imunotoksin dibuat dengan menempelkan racun-racun (berasal dari tanaman maupun bakteri) ke antibodi monoklonal. Berbagai racun dibuat untuk ditempelkan pada antibodi monoklonal seperti diphtherial toxin (DT), pseudomonal exotoxin (PE40), atau yang dibuat dari tanaman yakni ricin A atau saporin. Imunotoksin lain yakni BL22, juga cukup menjanjikan melalui studi awal untuk terapi hairy cell leukemia, bahkan pada pasien yang tidak menunjukkan respon sama sekali dengan kemoterapi. Uji klinis imunotoksin juga tengah berlangsung untuk jenis leukemia tertentu, limfoma, kanker otak, dan kanker lainnya.

Beberapa penelitian telah mengembangkan antibodi monoklonal generasi baru yang seluruhnya berasal dari protein manusia bertujuan untuk mengurangi efek penolakan, yaitu:

1. Chimeric Monoclonal Antibodies

Rituximab adalah jenis tertentu obat yang dikenal dengan nama antibodi monoklonal chimeric. Rituximab merupakan hibrida dari antibodi dua sumber yaitu manusia dan

tikus. Produk gabungan antara gen antibodi manusia dan mencit ini disebut "chimeric" atau "humanized" *monoclonal antibody*.

2. *Humanized Monoclonal Antibodies*

Antibodi dari spesies non-manusia yang sekuens proteinnya telah dimodifikasi untuk meningkatkan kesamaan mereka pada varian antibodi yang dihasilkan secara alami pada manusia. Menurut The International Nonproprietary name terakhir antibodi yang telah dimanusiawikan berakhiran –mab, seperti misalnya omalizumab.

3. *Fully Human Monoclonal Antibodies*

Antibodi yang paling ideal untuk menghindari terjadinya respon imun karena protein antibodi yang disuntikkan ke dalam tubuh seluruhnya merupakan protein yang berasal dari manusia, seperti Panitumumab. Panitumumab sebelumnya memiliki nama ABX-EGF, merupakan *fully monoclonal antibodies* pertama yang disetujui oleh FDA pada September 2006 untuk terapi metastasis kanker usus besar.

b. *Erythropoietin (EPO)*

Salah satu produk biosimilar yang sangat dibutuhkan dunia dan memiliki nilai ekonomi paling tinggi di dunia saat ini adalah *erythropoietin* (EPO). *Human erythropoietin* (hEPO) adalah *glycoprotein* yang bersifat seperti hormon dan memiliki berat molekul sebesar 30.400 Daltons (Yin dan Blanchard, 2000). hEPO sangat esensial dan merupakan faktor utama dalam pembentukan darah merah. Menurunnya kandungan hEPO dalam tubuh dapat menyebabkan anemia. Saat ini rekombinan hEPO menjadi salah satu obat utama dalam penyembuhan penderita gagal ginjal kronis, penderita yang melakukan kemoterapi, AIDS, dan *rheumatoid arthritis* (Stein 2005; Walter 2009). Hal ini membuat hEPO menduduki posisi paling tinggi diantara semua obat berbasis bioteknologi. Aplikasi injeksi *erythropoietin* biasanya dilakukan setiap selesai hemodialisis menjadi salah satu prosedur dalam penanganan anemia pada pasien gagal ginjal. *Erythropoietin* (EPO) adalah glikoprotein hormon yang berfungsi dalam *erythropoiesis*, yaitu proses proliferasi dan differensiasi *progenitor* sel *erythroid* menjadi

erythrocyte pada *bone marrow* atau sumsum tulang. *Erythropoietin* berfungsi menstimulasi (merangsang) sumsum tulang untuk menghasilkan lebih banyak sel-sel darah merah. Kenaikan dalam sel-sel darah merah akan meningkatkan kapasitas darah dalam mengangkut oksigen. Terapi EPO diberikan dalam dosis tertentu bagi pasien anemia pada kasus gagal ginjal dan terapi kanker. Namun, obat tersebut saat ini hampir 100 persen merupakan produk yang diimpor dari Korea maupun dari China.

3.1.3. Teknologi dan Produk Sel Punca

Sel punca adalah sel yang belum terspesialisasi yang mempunyai kemampuan atau potensi untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel-sel yang spesifik yang membentuk berbagai jaringan tubuh. Menurut kamus Oxford (1999), sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi yang berasal dari organisme multiseluler yang mampu berkembang menjadi sel-sel setipe, yang selanjutnya akan berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel lainnya. Sel punca berfungsi sebagai sistem perbaikan untuk mengganti sel-sel tubuh yang telah rusak demi kelangsungan hidup organisme. Sel punca selain mampu berdiferensiasi menjadi berbagai sel matang, juga mampu meregenerasi dirinya sendiri. Kemampuan tersebut memungkinkan stem sel menjadi sistem perbaikan tubuh dengan cara menyediakan sel-sel baru selama organisme bersangkutan hidup, atau dengan prinsip sel-sel yang rusak akibat penyakit dapat diganti dengan sel-sel yang baru. Sel punca pada dasarnya adalah blok pembangun pada tubuh manusia. Sel punca di dalam embrio pada akhirnya akan berkembang menjadi sel, organ dan jaringan di dalam tubuh janin. Sel punca mempunyai kemampuan yang luar biasa untuk berkembang menjadi banyak jenis sel berbeda di dalam tubuh selama masa awal pertumbuhan. Selain itu juga, di banyak jaringan mereka bertindak layaknya sistem perbaikan internal (*Internal Repair System*). Saat punca terbelah, sel yang baru mempunyai potensi untuk tetap menjadi sel punca atau menjadi sel dari jenis lain dengan fungsi yang lebih khusus, misalnya sel otot, sel darah merah atau sel otak. Sel punca mempunyai 2 sifat yang khas yaitu:

1. Kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain (*differentiate*). Dalam hal ini sel punca mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang, misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dan lain-lain. Proses diferensiasi sel punca diduga

disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal sel. Faktor internal mencakup faktor genetik dan epigenetik, sedangkan faktor eksternal mencakup kondisi lingkungan sekitar sel, faktor pertumbuhan ataupun bergantung pada kebutuhan jaringan atau organ tubuh itu sendiri.

2. Kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri (*self-regenerate/self-renew*). Dalam hal ini sel punca dapat membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel. Sel punca dapat melakukan replikasi dan menghasilkan sel-sel berkarakteristik sama dengan sel induknya. Kemampuan ini tidak dimiliki oleh sel-sel tubuh lainnya seperti sel jantung, otak maupun pankreas. Populasi sel punca dalam tubuh terjaga dengan kemampuannya memperbanyak diri sendiri. Kemampuan ini dapat dilakukan berulang kali, bahkan diduga tidak terbatas, dan dapat dipertahankan dalam jangka waktu yang relatif lama.

Penggolongan sel punca dapat dibedakan menjadi dua yaitu berdasarkan kemampuannya berdiferensiasi dan berdasarkan sumber asal selnya. Adapun penjelasan dari masing-masing penggolongan tersebut adalah sebagai berikut.

1. Berdasarkan kemampuan berdiferensiasi

Berdasarkan kemampuan berdiferensiasi, sel punca dibagi menjadi beberapa jenis yaitu *totipotent*, *pluripotent*, *multipotent*, dan *unipotent*.

- a. *Totipotent* merupakan sel yang memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi semua jenis sel, yaitu sel *ekstraembrionik*, sel somatik, dan sel seksual. Contoh dari sel punca *totipotent* adalah zigot.
- b. *Pluripotent* merupakan sel yang dapat berdiferensiasi menjadi tiga lapisan germinal (*ektoderm*, *mesoderm*, dan *endoderm*), tapi tidak dapat menjadi jaringan ekstraembrionik atau tidak dapat membentuk suatu organisme baru seperti plasenta dan tali pusat. Contoh dari sel punca *pluripotent* adalah sel punca embrionik.
- c. *Multipotent* merupakan sel yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel dewasa. Contoh dari sel punca multipotent adalah sel punca hematopoietik.

d. *Unipotent* merupakan sel yang hanya dapat menghasilkan satu jenis sel tertentu. Berbeda dengan non-sel punca, sel punca unipoten mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri (*self-regenerate/self-renew*).

2. Berdasarkan sumber asal sel

Sel punca ditemukan pada berbagai jaringan tubuh. Berdasarkan sumber asal sel pada jaringan tubuh, sel punca dibagi menjadi sel punca embrionik, sel punca somatik, dan *fetal* sel punca.

a. Sel punca embrionik merupakan sel punca yang didapatkan saat perkembangan individu masih berada dalam tahap embrio. Lebih tepatnya, sel punca embrionik adalah sel hasil kultur *Inner Cell Mass* (massa sel dalam) yang berasal dari embrio stadium *blastosit* (embrio yang terdiri dari 50 – 150 sel dan terbentuk saat embrio berusia 3-5 hari). Untuk mengisolasi *Inner Cell Mass* dari dalam kantung *blastocoel*, lapisan *tropoblast* perlu terlebih dahulu dilisiskan. Embrio yang utuh memiliki sifat *totipotent* yaitu dapat berkembang menjadi suatu individu baru, sedangkan sel punca embrionik memiliki sifat *pluripotent* yaitu dapat berkembang menjadi sel yang berasal dari 3 galur (*ektoderm, mesoderm, dan endoderm*). Sel punca embrionik biasanya didapatkan dari sisa embrio yang tidak dipakai pada IVF (*in vitro fertilization*). Tapi saat ini telah dikembangkan teknik pengambilan sel punca embrionik yang tidak membahayakan embrio, sehingga dapat terus hidup dan bertumbuh.

b. Sel punca somatik (sel punca dewasa) merupakan sel punca yang ditemukan di antara sel-sel lain yang telah berdiferensiasi dalam suatu jaringan yang telah mengalami maturasi. Keberadaan sel punca jenis ini diperkirakan bertujuan untuk menjaga homeostasis jaringan tempatnya berada. Sel punca somatik mempunyai dua karakteristik. Karakteristik pertama adalah sel-sel tersebut dapat berproliferasi untuk periode yang panjang untuk memperbaharui diri. Karakteristik kedua, sel-sel tersebut dapat berdiferensiasi untuk menghasilkan sel-sel khusus yang mempunyai karakteristik morfologi dan fungsi yang spesial. Sel punca somatik mempunyai sifat plastis, artinya selain berdiferensiasi menjadi sel yang sesuai dengan jaringan asalnya,

juga dapat berdiferensiasi menjadi sel jaringan lain. Sel punca somatik dibedakan menjadi sel punca hematopoietik dan sel punca mesenkimal.

- c. Sel punca hematopoietik adalah sel punca pembentuk darah yang mampu membentuk sel darah merah, sel darah putih, dan keping darah yang sehat. Sumber sel punca hematopoietik adalah sumsum tulang, darah tepi, dan darah tali pusat. Pembentukan sel punca hematopoietik terjadi pada tahap awal *embryogenesis*, yaitu dari *mesoderm* dan disimpan pada situs-situs spesifik di dalam embrio.
- d. Sel punca mesenkimal adalah sel punca multipotensi yang dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel tulang, otot, *ligamen*, tendon, dan lemak. Namun ada beberapa bukti yang menyatakan bahwa sebagian sel punca mesenkimal bersifat *pluripotent* sehingga tidak hanya dapat berubah menjadi jaringan *mesodermal* tetapi juga *endodermal*. Sel punca mesenkimal dapat ditemukan pada *stroma* sumsum tulang belakang, *periosteum*, lemak, dan kulit.
- e. Sel punca *fetal* merupakan sel primitif yang dapat ditemukan pada organ-organ *fetus* (janin) seperti sel punca hematopoietik *fetal* dan *progenitor* kelenjar pankreas. *Fetus* mengandung sel punca yang adalah *pluripotent* dan secepatnya berkembang kedalam jaringan-jaringan tubuh yang berbeda didalam *fetus*. Sel punca *neural fetal* yang ditemukan pada otak janin menunjukkan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel *neuron* dan sel *glial* (sel-sel pendukung pada sistem saraf pusat). Darah, plasenta, dan tali pusat janin kaya akan sel punca hematopoietik *fetal*.

Berdasarkan jenis tersebut, terdapat sejumlah persamaan dan perbedaan antara sel punca embrionik dengan sel punca somatik. Secara umum persamaan potensi sel punca embrionik dan somatik adalah sebagai berikut:

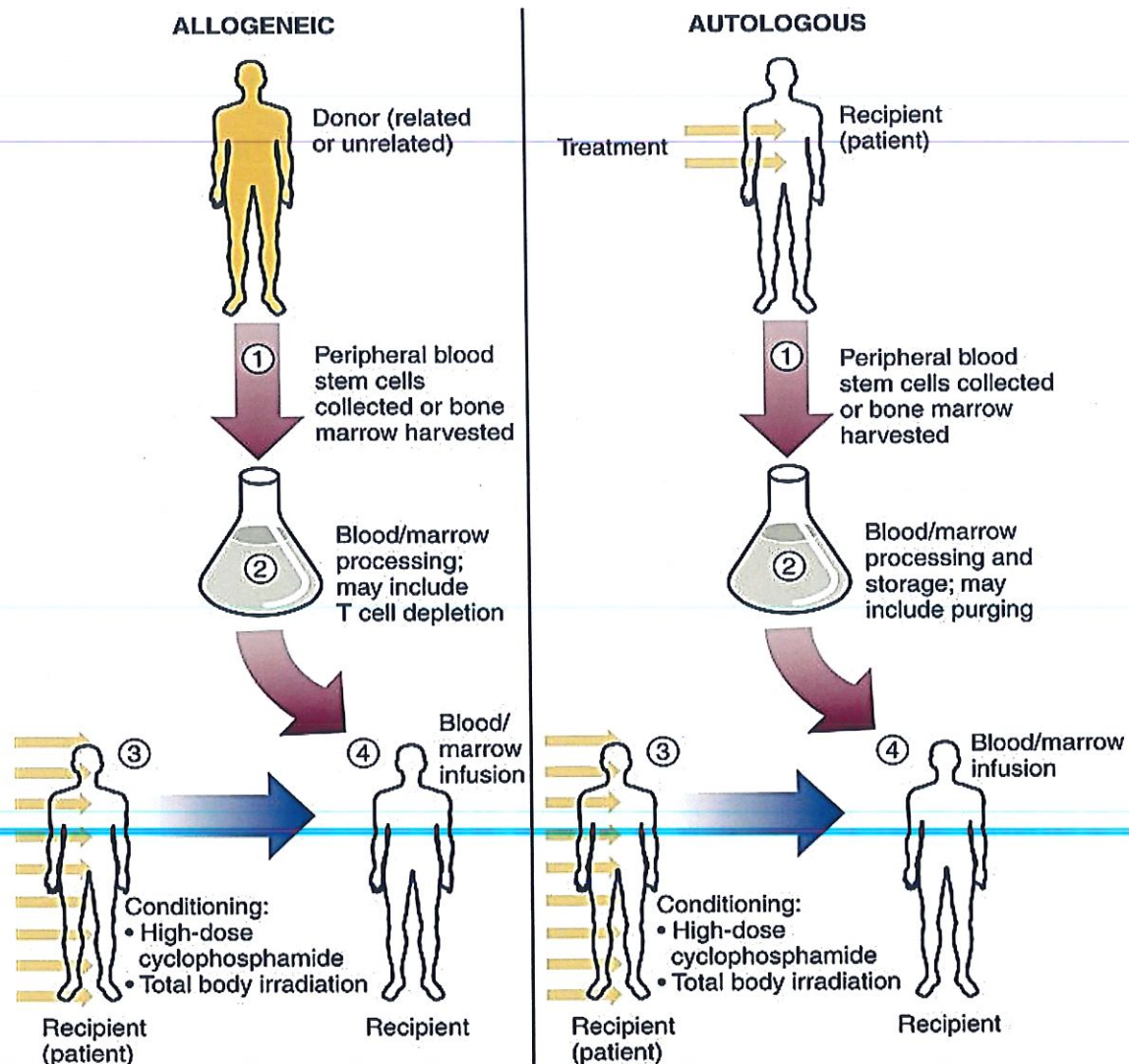
- Berada dalam kondisi yang belum berdiferensiasi.
- Dapat melakukan proliferasi yang menghasilkan sel-sel dengan sifat dan karakteristik yang sama dengan sel induknya.
- Dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel spesifik.

Sedangkan perbedaan antara sel punca embrionik dan dewasa adalah sebagai berikut:

- Sel punca embrionik berasal dari ICM, sedangkan sel punca dewasa berasal dari populasi sel somatik.
- Potensi diferensiasi untuk sel punca embrionik adalah *pluripotent*, sedangkan sel punca dewasa *multipotent*.
- Potensi proliferasi sel punca embrionik lebih besar dari pada sel punca dewasa.
- Isolasi sel punca embrionik lebih mudah dilakukan karena seluruh sel yang tergolong ICM adalah sel punca embrionik, sedangkan isolasi sel punca somatik lebih sulit karena konsentrasi atau perbandingannya dengan sel-sel dewasa dalam jaringan sangat kecil.
- Kultivasi *in vitro* pada sel punca embrionik lebih mudah karena ditunjang dengan kemampuan proliferasi yang lebih tinggi dan prosedur yang lebih baku, sedangkan pada sel punca somatik lebih sulit karena kemampuan proliferasinya yang lebih rendah dan prosedur yang masih terus dioptimalkan.

Sel punca dapat diperoleh melalui teknik transplantasi. Transplantasi sel punca dapat berupa transplantasi *autologous*, transplantasi *allogeneic*, dan transplantasi *syngenic*.

1. Transplantasi *autologous*, yaitu transplantasi menggunakan sel punca pasien sendiri.
2. Transplantasi *allogeneic*, yaitu transplantasi menggunakan sel punca dari donor yang cocok, baik dengan hubungan keluarga atau tanpa hubungan keluarga.
3. Transplantasi *syngenic*, yaitu transplantasi menggunakan sel punca dari saudara kembar identik.



Sumber: Rodak B et a 2012

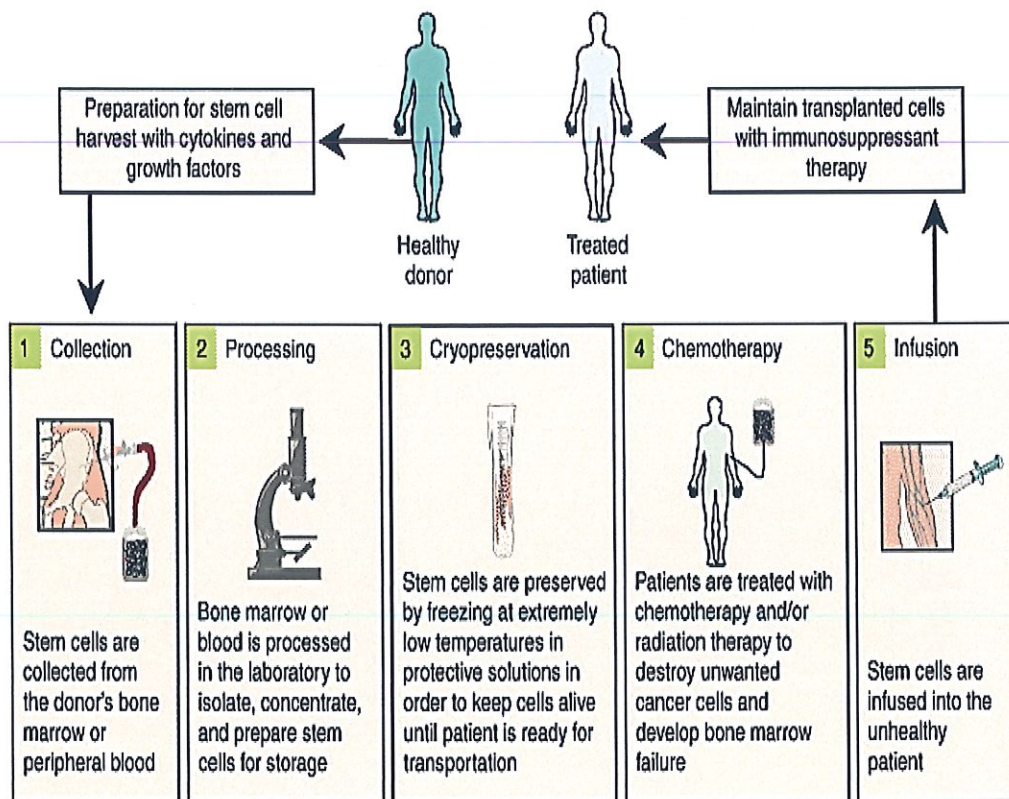
Gambar 3.11. Teknik Transplantasi Autologus dan Alogenik untuk Memperoleh Sel Punca

Berdasarkan sumbernya, transplantasi sel punca dapat dibedakan menjadi sebagai berikut:

- a. Transplantasi sel induk dari sumsum tulang (*bone marrow transplantation*)

Sumsum tulang adalah jaringan spons yang terdapat dalam tulang-tulang besar seperti tulang pinggang, tulang dada, tulang punggung, dan tulang rusuk. Sumsum tulang merupakan sumber yang kaya akan sel induk hematopoietik. Sejak dilakukan pertama kali kira-kira 30 tahun yang lalu, transplantasi sumsum tulang digunakan sebagai bagian dari pengobatan leukemia, limfoma jenis tertentu, dan anemia aplastik. Karena teknik dan

angka keberhasilannya semakin meningkat, maka pemakaian transplantasi sumsum tulang sekarang ini semakin meluas. Pada transplantasi ini prosedur yang dilakukan cukup sederhana, yaitu biasanya dalam keadaan teranestesi total. Sumsum tulang (sekitar 600 cc) diambil dari tulang panggul donor dengan bantuan sebuah jarum suntik khusus, kemudian sumsum tulang itu disuntikkan ke dalam *vena resipien*. Sumsum tulang donor berpindah dan menyatu di dalam tulang resipien dan sel-selnya mulai berproliferasi. Pada akhirnya jika semua berjalan lancar, seluruh sumsum tulang resipien akan tergantikan dengan sumsum tulang yang baru. Namun, prosedur transplantasi sumsum tulang memiliki kelemahan karena sel darah putih resipien telah dihancurkan oleh terapi radiasi dan kemoterapi. Sumsum tulang yang baru memerlukan waktu sekitar 2-3 minggu untuk menghasilkan sejumlah sel darah putih yang diperlukan guna melindungi resipien terhadap infeksi. Transplantasi sumsum tulang memerlukan kecocokan HLA 6/6 atau paling tidak 5/6. Risiko lainnya adalah timbulnya penyakit GvHD, di mana sumsum tulang yang baru menghasilkan sel-sel aktif yang secara imunologi menyerang sel-sel resipien. Selain itu, risiko kontaminasi virus lebih tinggi dan prosedur pencarian donor yang memakan waktu lama. Transplantasi sel punca dari sumsum tulang (*bonemarrow transplantation*) dapat dilihat pada Gambar 3.11.

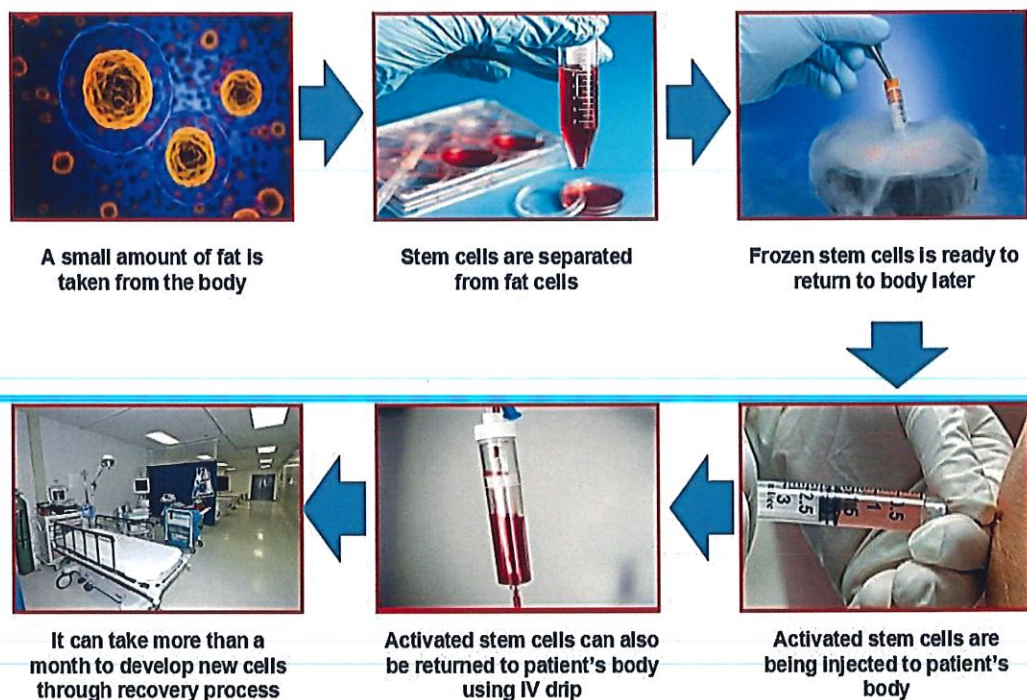


Gambar 3.12. Proses Transplantasi Sel Punca dari Sumsum Tulang

b. Transplantasi sel induk darah tepi (*peripheral blood* sel punca transplantation)

Seperti halnya sumsum tulang, peredaran darah tepi merupakan sumber sel induk walaupun jumlah sel induk yang dikandung tidak sebanyak pada sumsum tulang. Untuk mendapatkan jumlah sel induk yang jumlahnya mencukupi untuk suatu transplantasi, biasanya pada donor diberikan granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) untuk menstimulasi sel induk hematopoietik bergerak dari sumsum tulang ke peredaran darah. Transplantasi ini dilakukan dengan proses yang disebut aferesis. Jika resipien membutuhkan sel induk hematopoietik, pada proses ini darah lengkap diambil dari donor dan sebuah mesin akan memisahkan darah menjadi komponen-komponennya, secara selektif memisahkan sel induk dan mengembalikan sisa darah ke donor. Transplantasi sel induk darah tepi pertama kali berhasil dilakukan pada tahun 1986. Keuntungan transplantasi sel induk darah tepi adalah lebih mudah didapat. Selain itu, pengambilan

sel induk darah tepi tidak menyakitkan dan hanya perlu sekitar 100 cc. Keuntungan lain, sel induk darah tepi lebih mudah tumbuh. Namun, sel induk darah tepi lebih rentan, tidak setahan sumsum tulang. Sumsum tulang juga lebih lengkap, selain mengandung sel induk juga ada jaringan penunjang untuk pertumbuhan sel. Karena itu, transplantasi sel induk darah tepi tetap perlu dicampur dengan sumsum tulang. Proses transplantasi sel punca dengan menggunakan sel darah dapat dilihat pada Gambar 3.13.



Sumber: diolah dari berbagai sumber

Gambar 3.13. Proses Transplantasi Sel Punca dengan Menggunakan Sel Darah

c. Transplantasi sel induk darah tali pusat

Pada tahun 1970-an, para peneliti menemukan bahwa darah plasenta manusia mengandung sel induk yang sama dengan sel induk yang ditemukan dalam sumsum tulang. Karena sel induk dari sumsum tulang telah berhasil mengobati pasien-pasien dengan penyakit-penyakit kelainan darah yang mengancam jiwa seperti leukemia dan gangguan-gangguan sistem kekebalan tubuh, maka para peneliti percaya bahwa mereka

juga dapat menggunakan sel induk dari darah tali pusat untuk menyelamatkan jiwa pasien mereka. Darah tali pusat mengandung sejumlah sel induk yang bermakna dan memiliki keunggulan di atas transplantasi sel induk dari sumsum tulang atau dari darah tepi bagi pasien-pasien tertentu. Transplantasi sel induk dari darah tali pusat telah mengubah bahan sisa dari proses kelahiran menjadi sebuah sumber yang dapat menyelamatkan jiwa. Transplantasi sel induk darah tali pusat pertama kali dilakukan di Perancis pada penderita anemia Fanconi tahun 1988. Pada tahun 1991, darah tali pusat ditransplantasikan pada penderita Chronic Myelogenous Leukemia. Kedua transplantasi inii berhasil dengan baik. Sampai saat ini telah dilakukan kira-kira 3.000 transplantasi darah tali pusat.

Sel punca sangat berperan bagi kehidupan karena sifat khas yang dimilikinya. Adapun peran sel punca adalah sebagai berikut:

a. Terapi gen

Sel punca (dalam hal ini hematopoietic sel punca) digunakan sebagai alat pembawa transgen ke dalam tubuh pasien, dan selanjutnya dapat dilacak jejaknya apakah sel punca ini berhasil mengekspresikan gen tertentu dalam tubuh pasien. Dan karena sel punca mempunyai sifat self-renewing, maka pemberian pada terapi gen tidak perlu dilakukan berulang-ulang, selain itu hematopoietic sel punca juga dapat berdiferensiasi menjadi bermacam-macam sel, sehingga transgen tersebut dapat menetap di berbagai macam sel.

b. Mengetahui proses biologis, yaitu perkembangan organisme dan perkembangan kanker. Melalui sel punca dapat dipelajari nasib sel, baik sel normal maupun sel kanker.

c. Penemuan dan pengembangan obat baru, yaitu untuk mengetahui efek obat terhadap berbagai jaringan.

d. Terapi sel berupa *replacement therapy*. Oleh karena sel punca dapat hidup di luar organ tubuh manusia misalnya di cawan petri, maka dapat dilakukan manipulasi terhadap sel

punca itu tanpa mengganggu organ tubuh manusia. Sel punca yang telah dimanipulasi tersebut dapat ditransplantasi kembali masuk ke dalam organ tubuh untuk menangani penyakit-penyakit tertentu. Ada 3 golongan penyakit yang dapat diatasi oleh sel punca, yaitu:

- Penyakit *autoimun*, misalnya pada *lupus*, *arthritis reumatoid* dan diabetes tipe 1. Setelah diinduksi oleh growth factor agar hematopoietic sel punca banyak dilepaskan dari sumsum tulang ke darah tepi, hematopoietic sel punca dikeluarkan dari dalam tubuh untuk dimurnikan dari sel imun matur. Lalu tubuh diberi agen sitotoksik atau terapi radiasi untuk membunuh sel-sel imun matur yang tidak mengenal self antigen (dianggap sebagai foreign antigen). Setelah itu hematopoietic sel punca dimasukkan kembali ke tubuh, bersirkulasi dan bermigrasi ke sumsum tulang untuk berdiferensiasi menjadi sel imun matur sehingga sistem imun tubuh kembali seperti semula.
- Penyakit degeneratif. Pada penyakit degeneratif seperti stroke, penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, terdapat beberapa kerusakan atau kematian sel-sel tertentu sehingga bermanifestasi klinis sebagai suatu penyakit. Pada keadaan ini sel punca setelah dimanipulasi dapat ditransplantasi ke dalam tubuh pasien agar sel punca tersebut dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel organ tertentu yang menggantikan sel-sel yang telah rusak atau mati akibat penyakit degeneratif.
- Penyakit keganasan. Prinsip terapi sel punca pada keganasan sama dengan penyakit autoimun. Hematopoietic sel punca yang diperoleh baik dari sumsum tulang atau darah tali pusat telah lama dipakai dalam terapi leukemia dan penyakit darah lainnya.

Ada beberapa alasan mengapa sel punca merupakan calon yang bagus dalam terapi sel, yaitu:

- Sel punca tersebut dapat diperoleh dari pasien itu sendiri. Artinya transplantasi dapat bersifat autolog sehingga menghindari potensi rejeksi. Berbeda dengan transplantasi

organ yang membutuhkan organ donor yang sesuai (match), transplantasi sel punca dapat dilakukan tanpa organ donor yang sesuai.

- Mempunyai kapasitas proliferasi yang besar sehingga dapat diperoleh sel dalam jumlah besar dari sumber yang terbatas. Misalnya pada luka bakar luas, jaringan kulit yang tersisa tidak cukup untuk menutupi lesi luka bakar yang luas. Dalam hal ini terapi sel punca sangat berguna.
- Mudah dimanipulasi untuk mengganti gen yang sudah tidak berfungsi lagi melalui metode transfer gen. Hal ini telah dijelaskan dalam penjelasan mengenai terapi gen di atas.
- Dapat bermigrasi ke jaringan target sehingga dapat berintegrasi ke dalam jaringan serta berinteraksi dengan jaringan sekitarnya.

Terdapat beberapa contoh peran sel punca dalam mengobati penyakit, diantaranya adalah sebagai berikut:

- Sel punca untuk diabetes

Pada diabetes, terjadi kekurangan insulin atau kurangnya kepekaan terhadap insulin. Dalam hal ini transplantasi sel pulau Langerhans diharapkan dapat memenuhi kebutuhan insulin. Pada awalnya, kira-kira 10 tahun yang lalu, hanya 8% transplantasi sel pulau Langerhans yang berhasil. Hal ini terjadi karena reaksi penolakannya besar sehingga diperlukan sejumlah besar steroid. Padahal makin besar steroid yang dibutuhkan, makin besar pula kebutuhan metabolik pada sel penghasil insulin. Namun, baru-baru ini penelitian yang dilakukan oleh James Shapiro dkk. di Kanada, berhasil membuat protokol transplantasi sel pulau Langerhans dalam jumlah banyak dengan metode imunosupresi yang berbeda dengan yang sebelumnya. Pada penelitian tersebut, 100% pasien yang diterapi transplantasi sel pulau Langerhans pankreas tidak memerlukan injeksi insulin lagi dan gula darahnya tetap normal setahun setelah transplantasi. Penelitian-penelitian yang sudah dilakukan untuk diabetes ini mengambil sumber sel punca dari kadaver, fetus, dan

dari embryonic sel punca. Selanjutnya, masih dibutuhkan penelitian untuk menemukan cara membuat kondisi yang optimal dalam produksi insulin, sehingga dapat menggantikan injeksi insulin secara permanen.

- Sel punca untuk *skin replacement*

Dengan bertambahnya pengetahuan mengenai sel punca, maka peneliti telah dapat membuat epidermis dari keratinosit yang diperoleh dari folikel rambut yang dicabut. Hal ini memungkinkan transplantasi epidermis autolog, sehingga menghindari masalah penolakan. Pemakaian skin replacement ini bermanfaat dalam terapi ulkus vena ataupun luka bakar.

- Sel punca untuk penyakit Parkinson

Pada penyakit Parkinson, didapatkan kematian neuron-neuron nigra-striatal, yang merupakan neuron dopaminergik. Dopamin merupakan neurotransmitter yang berperan dalam gerakan tubuh yang halus. Dengan berkurangnya dopamin, maka pada penyakit Parkinson terjadi gejala-gejala gangguan gerakan halus. Dalam hal ini transplantasi neuron dopamin diharapkan dapat memperbaiki gejala penyakit Parkinson. Tahun 2001, dilakukan penelitian dengan menggunakan jaringan mesensefalik embrio manusia yang mengandung neuron-neuron dopamin. Jaringan tersebut ditransplantasikan ke dalam otak penderita Parkinson berat dan dipantau dengan alat PET (Positron Emission Tomography). Hasilnya setelah transplantasi terdapat perbaikan dalam uji-uji standar untuk menilai penyakit Parkinson, peningkatan fungsi neuron dopamin yang tampak pada pemeriksaan PET, dan perbaikan bermakna ini tampak pada penderita yang lebih muda. Namun setelah 1 tahun, 15% dari pasien yang ditransplantasi ini kambuh setelah dosis levodopa dikurangi atau dihentikan.

- Sel punca untuk penyakit jantung

Penelitian terkini memberikan bukti awal bahwa sel punca dewasa dan sel punca embrionik dapat menggantikan sel otot jantung yang rusak dan memberikan pembuluh

darah baru. Strauer dkk. mencangkok *mononuclear bone marrow cell autolog* ke dalam arteri yang menimbulkan *infark* pada saat PTCA, 6 hari setelah *infark miokard akut*. Sepuluh pasien yang diberi sel punca area *infarknya* menjadi lebih kecil dan indeks volume stroke, *left ventricular end-systolic volume*, kontraktilitas area *infark*, dan *perfusi miokard* menunjukkan perbaikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perin dkk. memberikan transplantasi *bone marrow mononuclear cells autolog* yang diinjeksikan pada *miokard* yang lemah dengan panduan *electromechanical mapping* pada 14 pasien gagal jantung iskemik kronik berat. *Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Scintigraphy* menunjukkan penurunan efek yang signifikan dan perbaikan fungsi sistolik ventrikel kiri global pada pasien yang diterapi.

Penggunaan sel punca dalam kehidupan memiliki dampak positif dan negatif. Adapun penjelasan dari dampak yang ditimbulkan adalah sebagai berikut:

1. Dampak Positif dalam Penggunaan Sel punca

a. Sel punca embrionik

- Representatif dari klinik fertilitas
- Sel punca tersebut dapat diperoleh dari pasien itu sendiri. Artinya transplantasi dapat bersifat autolog sehingga menghindari potensi rejeksi. Berbeda dengan transplantasi organ yang membutuhkan organ donor yang sesuai (*match*), transplantasi sel punca dapat dilakukan tanpa organ donor yang sesuai.
- Bersifat pluripoten sehingga dapat berdiferensiasi menjadi segala jenis sel dalam tubuh.
- Immortal yaitu dapat berproliferasi beratus-ratus kali lipat pada kultur.
- Kontaminasi virus minimal dibandingkan dengan sel punca dari sumsum tulang.



- Reaksi penolakan rendah.

b. Sel punca dari darah tali pusat

- Mudah didapat (tersedia banyak bank darah tali pusat).
- Siap pakai, karena telah melalui tahap *prescreening*, testing dan pembekuan.
- Kontaminasi virus minimal dibandingkan dengan sel punca dari sumsum tulang.
- Cara pengambilan mudah, tidak berisiko atau menyakiti donor.
- Risiko GVHD (*graft-versus-host disease*) lebih rendah dibandingkan menggunakan sel punca dari sumsum tulang, dan transplantasi tetap dapat dilakukan walaupun HLA matching tidak sempurna atau dengan kata lain toleransi terhadap ketidaksesuaian HLA matching lebih besar dibandingkan dengan sel punca dari sumsum tulang.

c. Sel punca somatik

- Dapat diambil dari sel pasien sendiri sehingga menghindari penolakan imun.
- Sudah terspesialisasi sehingga induksi menjadi lebih sederhana.
- Secara etis tidak ada masalah.

2. Dampak Negatif dalam Penggunaan Sel punca

a. Sel punca embrionik

- Sel punca embrionik juga memiliki daya proliferasi yang tinggi, *telomer* yang panjang dan aktivitas enzim *telomerase* yang tinggi. Hal ini menjadi salah satu kekurangan sel punca embrionik untuk terapi karena berisiko lebih tinggi terhadap terjadinya proliferasi sel yang berlebih, sehingga berujung pada

terjadinya *tumorigenesis*. Artinya setiap kontaminasi dengan sel yang tak berdiferensiasi dapat menimbulkan kanker.

- Selalu bersifat allogenik sehingga berpotensi menimbulkan penolakan.
- Secara etis sangat kontroversial.

b. Sel punca darah tali pusat

- Kemungkinan terkena penyakit genetik. Ada beberapa penyakit genetik yang tidak terdeteksi saat lahir sehingga diperlukan follow up setelah donor beranjak dewasa.
- Jumlah sel punca relatif terbatas sehingga ada ketidaksesuaian antara jumlah sel punca yang diperlukan resipien dengan yang tersedia dari donor, karena jumlah sel yang dibutuhkan

c. Sel punca somatik

- Jumlahnya sedikit, sangat jarang ditemukan pada jaringan matur sehingga sulit mendapatkan adult sel punca dalam jumlah banyak.
- Masa hidupnya tidak selama embryonic sel punca.

Pemanfaatan sel punca dalam menyelesaikan berbagai jenis penyakit sangat menguntungkan bagi dunia medis. Permasalahannya adalah sumber sel punca yang digunakan tersebut, yaitu yang berasal dari embrio. Dilihat dari sudut pandang masalah etika, maka penggunaan embrio ini dikatakan mendorong pelanggaran hak azasi manusia (HAM) dan merupakan tindakan yang menunjukkan berkurangnya penghormatan terhadap makhluk hidup. Sumber embrio adalah hasil abortus, zigot sisa IVF dan hasil pengklonan. Pengklonan embrio manusia untuk memperoleh sel punca merupakan isu yang sangat menimbulkan kontroversi. Dalam proses pemanenan sel punca embrio, terjadi kerusakan pada embrio dan menyebabkan embrio tersebut mati. Adanya anggapan bahwa embrio berstatus sama dengan manusia menyebabkan hal tersebut tidak dapat diterima.

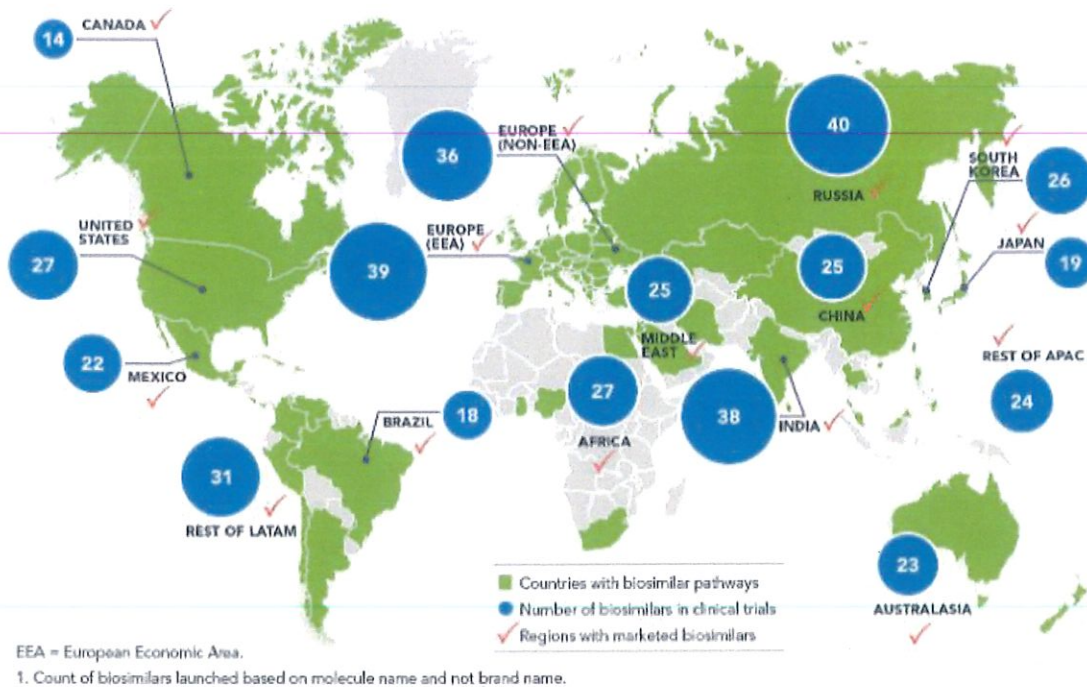
3.2. Potret Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi

3.2.1. Potret Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi Global

Dalam upaya mempertahankan dominasi penguasaan pasar global, seluruh perusahaan besar farmasi dunia melakukan Riset dan Pengembangan (R&D) secara intensif. Dalam industri farmasi, R&D obat baru akan melalui beberapa tahapan dan memakan waktu yang cukup panjang. Proses ini membutuhkan pendanaan yang besar dan terjadi resiko kegagalan di dalam prosesnya.

Pusat Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi Global

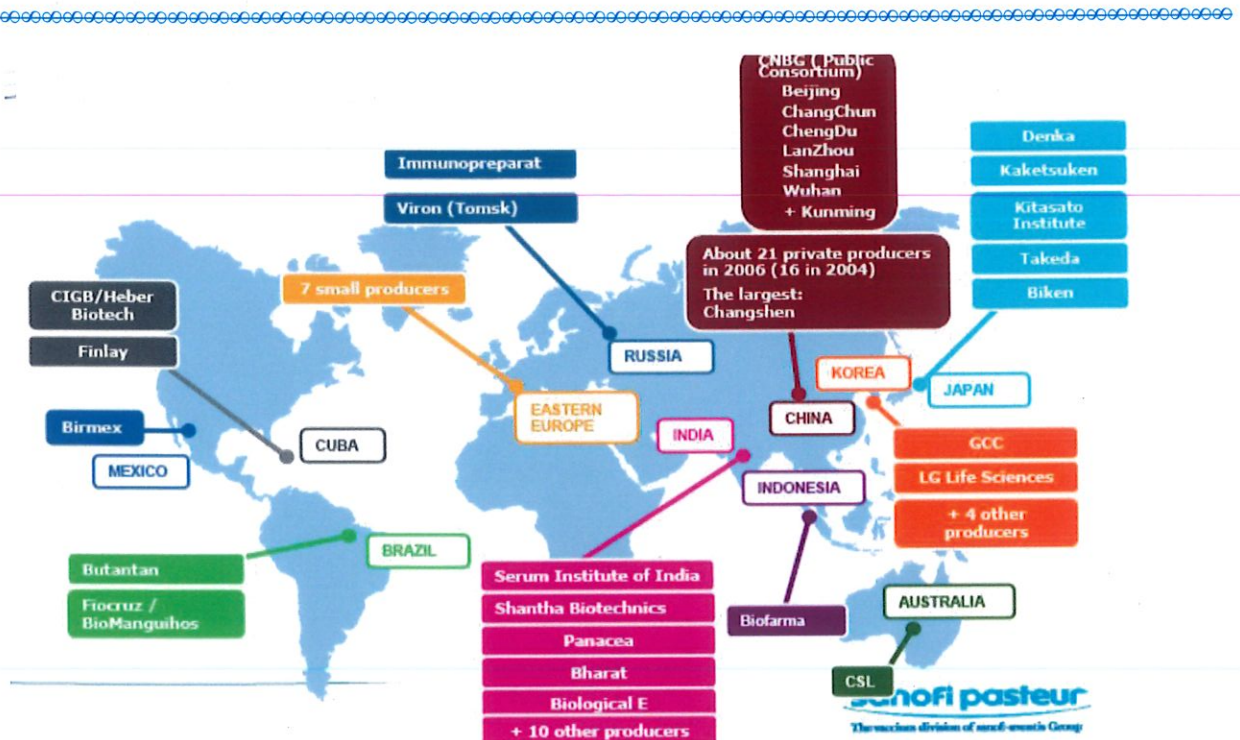
Pusat-pusat riset produk biofarmasi seperti halnya produk farmasi lainnya saat ini masih terkonsentrasi di negara-negara Eropa dan Amerika Serikat. Peta dari Decision Resources Group yang menunjukkan jumlah produk biosimilar yang sedang dalam proses uji klinis di berbagai negara dapat mencerminkan lokasi pusat-pusat R&D produk biosimilar di dunia. Di Rusia terdapat 40 produk biosimilar yang sedang dalam proses uji klinis. Berikutnya di negara-negara MEE sejumlah 39 dan non-MEE sejumlah 36 produk biosimilar. Di Amerika Serikat terdapat 27 biosimilar yang sedang dalam proses uji klinis. India menjadi negara Asia yang dominan melakukan R&D bidang biofarmasi. Di negara ini dilakukan 38 uji klinis produk biosimilar. Berikut ini adalah peta sebaran tersebut.



Sumber: Decision Resources Group, 2018. <https://decisionresourcesgroup.com/downloads/biosimilars-insights-infographic/>

Gambar 3.14. Peta Sebaran Uji Klinis Produk Biosimilar di Dunia

Di Asia dan beberapa negara berkembang lainnya industri biofarmasi juga mulai tumbuh. China dan India menjadi negara dimana perusahaan-perusahaan di industri biofarmasi yang tumbuh cepat, seperti tegambar pada peta berikut ini.



Sumber: Sanofi Pasteur dirujuk dari *Bio Farma Global Contribution Life Science Innovation for a Better Future*, PT.Bio Farma 2018.

Gambar 3.15. Peta Sebaran Perusahaan Bioteknologi di Asia dan beberapa Negara Berkembang

Status Pipeline Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi

Produk baru biofarmasi harus terlebih dahulu melalui *pipeline* (rangkaiian tahapan) R&D sebelum produk tersebut mendapat persetujuan dan kemudian beredar di pasar. *Pipeline* R&D ini dimulai dari tahap riset dasar, penemuan, pra-klinis, uji klinis tahap 1, 2 dan 3, penilaian/review, persetujuan, riset dan pemantauan hingga kemudian beredar di pasar.

Proses R&D membutuhkan waktu paling tidak sekitar 10 tahun. Kegagalan riset sering kali terjadi pada setiap tahapan yang harus dilalui. Pada umumnya hasil riset obat baru yang masuk ke tahap uji klinis kurang dari 12% yang dapat disetujui oleh lembaga yang berkompeten (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2015).

Tabel 3.5. Jumlah produk Biofarmasi dalam *Pipeline* Riset dan Pengembangan serta Status Pemasarannya, Tahun 2010 – 2015.

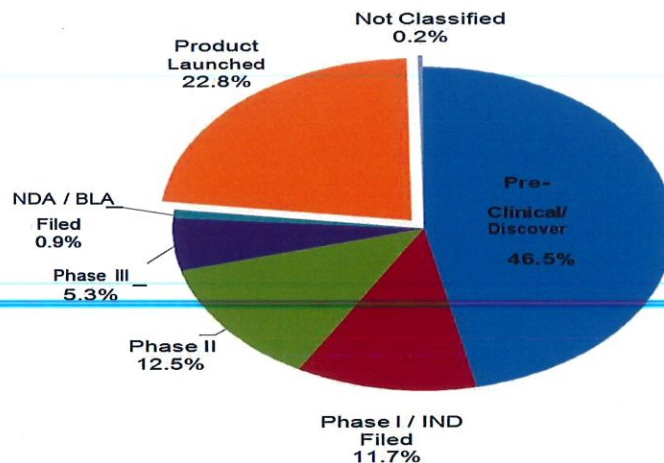
	Total Pipeline	NDA/BLA Filed	Phase III	2015				Number of Product in Launched	2014 Products in the Pipeline	2013 Products in the Pipeline	2012 Products in the Pipeline	2011 Products in the Pipeline	2010 Products in the Pipeline
				Phase II	Phase I/IND Filed	Pre-Clinical/Discovery							
Cancer	5,562	43	489	1,249	1,494	1,630	657	4,346	4,021	5,336	5,000	4,493	
Infectious Diseases	3,155	33	115	244	261	1,283	1,219	2,518	2,198	2,195	2,042	2,194	
Immune System	1,298	16	67	180	145	583	307	1,118	1,012	1,090	705	764	
Hormonal Systems	1,144	19	84	166	112	289	474	1,052	945	897	734	732	
Central Nervous System	975	17	44	137	77	399	301	666	617	826	860	956	
Cardiovascular	847	5	64	105	58	183	432	712	602	754	1,287	701	
Musculoskeletal	788	6	60	123	78	248	273	703	644	638	199	543	
Hematological	706	25	62	87	64	138	330	630	547	479	603	337	
Diagnostic/Imaging Agents/Delivery	563	4	4	7	10	478	60	174	159	287	255	473	
Respiratory	405	4	26	86	36	85	168	355	296	313	309	313	
Gastrointestinal	383	6	29	62	38	93	155	322	317	294	420	359	
Dermatology	351	1	44	69	33	45	159	309	269	330	299	239	
Eye and Ear	349	4	27	70	37	111	100	255	217	268	409	190	
HIV Infections	282	2	12	33	45	150	40	273	291	424	372	537	
Pain	248	11	14	39	16	64	104	222	224	214	172	194	
Genitourinary	173	2	11	23	9	23	105	144	124	170	224	128	
Nephrology	122	1	9	29	21	28	34	112	90	107	101	190	
Miscellaneous	4,341	0	0	7	7	4,284	43	536	476	1,977	936	962	
Total	21,692	199	1,161	2,716	2,541	10,114	4,961	14,447	13,049	16,599	14,927	14,305	
%	100,0	0,9	5,3	12,5	11,7	46,5	22,8						

Sumber: Twelfth Annual Report and Survey of Biopharmaceutical Manufacturing Capacity and Production, BioPlan Associates Inc., April 2015

Pada tahun 2015, produk biofarmasi dunia untuk semua indikasi penyakit yang masuk kedalam *pipeline* R&D mencapai 21.692 produk. Jumlah ini jauh meningkat dibanding tahun 2010

sejumlah 14.305 produk. Kanker mendominasi jalur penelitian dan pengembangan produk biofarmasi dengan lebih dari 4.000 produk. Pada urutan selanjutnya adalah produk biofarmasi untuk penyakit-penyakit karena infeksi dan sistem imun yang masing-masing mencapai lebih dari 3.000 produk dan 1.000 produk.

Pada tahun 2015 dari 21.692 produk biofarmasi yang masuk kedalam *pipeline* R&D sebagian besar (46,5%) adalah pada tahapan pra-klinis. Pada tahapan selanjutnya, tahap-1 uji klinis 11,7%, tahap-2 uji klinis 12,5%, tahap-3 uji klinis 5,3%. Hasil riset produk yang telah disetujui masuk ke pasar sendiri mencapai 22,8%.

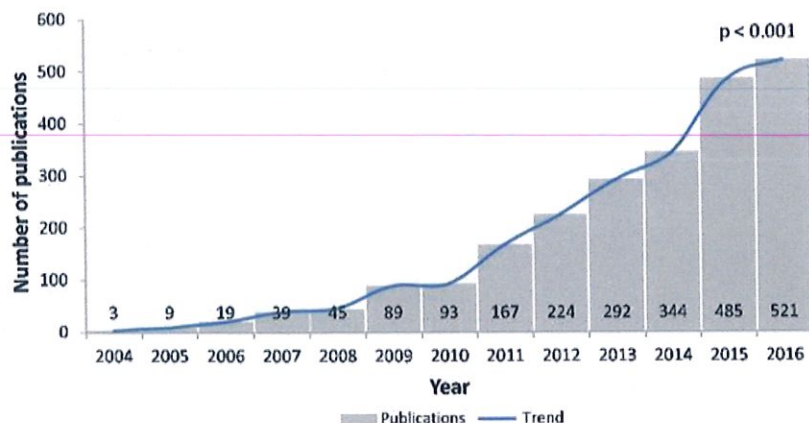


Sumber: Twelfth Annual Report and Survey of Biopharmaceutical Manufacturing Capacity and Production, BioPlan Associates Inc., April 2015

Gambar 3.16. Persentase produk Biofarmasi dalam *Pipeline* Riset dan Pengembangan, Tahun 2015

Publikasi Hasil Riset

Hasil riset yang diterbitkan dalam jurnal tentang biosimilars terus meningkat dari tahun ke tahun, seperti terlihat pada diagram berikut ini.



Sumber : Hernández-Vásquez et al. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, 2018.

Gambar 3.17. Dokumen Ilmiah Riset Biosimilar, Scopus 2004–2016

Sejumlah 83 negara telah berkontribusi pada artikel penelitian tentang biosimilars yang terindeks oleh Scopus. Mayoritas publikasi yang ada berasal dari negara-negara maju. Amerika Serikat menjadi negara paling produktif dalam publikasi riset biosimilar dan kemudian diikuti oleh negara-negara Eropa.

Tercatat sepuluh negara teratas, yang mewakili 84,12% dari total publikasi biosimilar. Tujuh dari sepuluh negara penerbit teratas adalah Eropa. Amerika Serikat menjadi negara dengan produksi tertinggi dengan 685 (29,40%) dokumen. Diikuti kemudian oleh Jerman dan Inggris dengan masing-masing 293 (12,58%) dan 248 (10,64%). Dari Asia tercatat baru India saja, yaitu 86 dokumen (3,69%).

Negara-negara Eropa seperti Swiss (11,05), Belanda (5,85) dan Inggris (3,83) menunjukkan rasio artikel per kapita tertinggi. Negara dengan rasio kutipan/artikel biosimilar tertinggi adalah untuk Belanda (28,06), Spanyol (24,23), dan Perancis (20,11).

Sejumlah 2.330 publikasi biosimilar yang telah diindeks pada Scopus dari tahun 2004 hingga 2016, sebagian besar adalah artikel (1452; 62,32%), ulasan (642; 27,55%), editorial (138; 5,92%), dan surat (98 ; 4,21%).

Table 3.6. Sepuluh Negara Teratas dengan Publikasi Biosimilar dan Rata-rata Tingkat Kutipan, Scopus 2004–2016

Peringkat	Negara	Jumlah dokumen	% artikel	Jumlah artikel		
				per 1 juta penduduk	Kutipan (setelah 2016)	Kutipan/ artikel
1	United States	685	29.40	2.10	6768	9.88
2	Germany	293	12.58	3.64	4373	14.92
3	United Kingdom	248	10.64	3.83	3824	15.42
4	Italy	149	6.39	2.40	2097	14.07
5	France	132	5.67	2.10	2654	20.11
6	Netherlands	100	4.29	5.85	2806	28.06
7	Spain	91	3.91	1.86	2205	24.23
8	Switzerland	91	3.91	11.05	1783	19.59
9	India	86	3.69	0.07	338	3.93
10	Canada	85	3.65	2.39	794	9.34

Sumber : Hernández-Vásquez et al. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, 2018.

Dari sepuluh institusi teratas yang mempublikasikan hasil riset biosimilars, Amgen Incorporated dari USA menjadi institusi paling produktif dengan 51 dokumen. Diikuti oleh Pfizer Inc. dengan 48 dokumen. Tujuh dari 10 daftar teratas ini adalah institusi dari Eropa. Empat institusi merupakan perusahaan farmasi.

Tabel 3.7. Sepuluh Institusi Tertinggi dalam Publikasi Biosimilar dan Kutipannya, Scopus 2004–2016

Peringkat	Nama Institusi	Negara	Jumlah makalah	Kutipan	Kutipan/ artikel
1	Amgen Incorporated	United States	51	394	7.73
2	Pfizer Inc.	United States	48	201	4.19
3	Utrecht University	Netherlands	44	898	20.41
4	Duke University	United States	37	763	20.62
5	Sandoz International GmbH	Germany	33	460	13.94
6	Medizinische Universität Wien	Austria	23	1538	66.87
7	KU Leuven	Belgium	22	227	10.32
8	Erasmus University Medical Center	Netherlands	20	929	46.45
9	Università degli Studi di Milano	Italy	20	152	7.6
10	Novartis International AG	Switzerland	19	174	9.

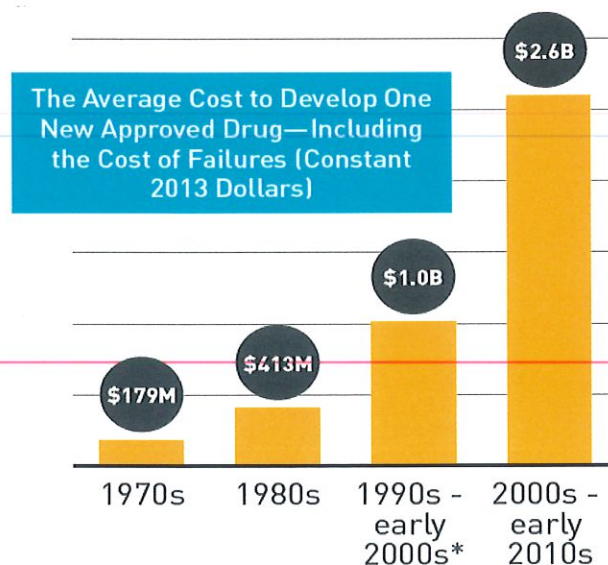
Sumber : Hernández-Vásquez et al. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, 2018.

Dari potret publikasi biosimilar ini menunjukkan bahwa keberadaan lembaga riset dan tenaga ahli di bidang biofarmasi saat ini masih terkonsentrasi di Amerika Serikat dan negara-negara Eropa.

Pendanaan Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi

Nilai pendanaan R&D dari industri farmasi global terus menunjukkan peningkatan yang signifikan. R&D farmasi dunia menghabiskan total dana 165 miliar USD pada tahun 2017. Ini menunjukkan adanya peningkatan 3,9% dari tahun sebelumnya. Pada tahun 2024 pendanaan R&D diproyeksikan akan mencapai 204 miliar USD atau tumbuh 3,1%. Tingkat pertumbuhan ini lebih rendah dibandingkan perkembangan pada tahun 2010 hingga 2017 sebesar 3,6% (Evaluate Pharma 2018).

Hasil riset pada industri biofarmasi di Amerika Serikat oleh the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2015) menunjukkan bahwa kebutuhan pendanaan R&D hingga disetujui untuk sebuah obat baru dapat mencapai 2,6 miliar USD. Nilai pendanaan ini sendiri merupakan 23,4% dari nilai penjualan produk biofarmasi di dalam negeri atau 17,9% dari total penjualan (domestik dan ekspor).



Sumber: 2015 Profile Biopharmaceutical Industry, the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2015.

Gambar 3.18. Rata-rata Biaya Pengembangan Sebuah Produk Baru Yang Disetujui

3.2.2. Potret Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi Nasional

Untuk meningkatkan kemampuan riset nasional bidang biofarmasi, pemerintah telah berinisiatif melalui Kementerian Kesehatan dan Kementerian Riset dan Teknologi melakukan upaya mensinergikan kepakaran, sarana dan prasarana yang ada. Pada tahun 2012 dibentuk konsorsium dan *working group* pengembangan vaksin dan bahan baku obat yang bertugas untuk menyusun roadmap riset dan pengembangan vaksin. Produk vaksin yang dikembangkan oleh konsorsium ini antara lain dan vaksin TB, vaksin dengue, dan vaksin Avian Influenza.

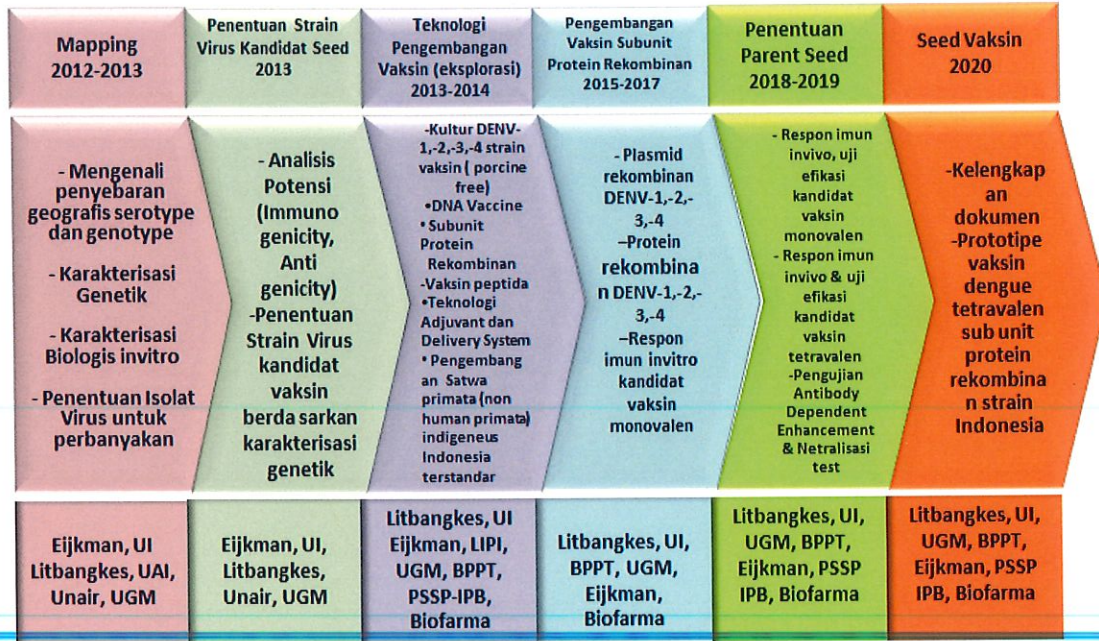
Pusat-pusat riset dan pengembangan biofarmasi ini terdiri dari :

- Lembaga riset pemerintah
 - Balitbangkes
 - BPPT
 - LIPI
 - Lembaga Eijkman
- Perguruan tinggi:
 - ITB
 - UNPAD
 - UI
 - UGM
 - UNS
 - UNAIR
 - UNIBRAW
 - UNHAS
 - Universitas Al Azhar Indonesia
- Industri:
 - PT. BIO FARMA
 - PT. INDO FARMA (Persero)

Roadmap Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi

Merespon kebijakan insentif pendanaan riset oleh Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi, pelaku-pelaku riset biofarmasi nasional (industri, perguruan tinggi dan lembaga riset nasional) dengan inisiatif dari industri telah membentuk konsorsium penelitian/

working group penelitian. Melalui kelembagaan ini disusun peta jalan (roadmap) sebagai acuan implementasi rencana riset seperti telah direncanakan dalam RIRN. Berikut ini adalah peta jalan (road map) yang telah disusun oleh konsorsium, meliputi: vaksin, rhEPO dan sel punca.



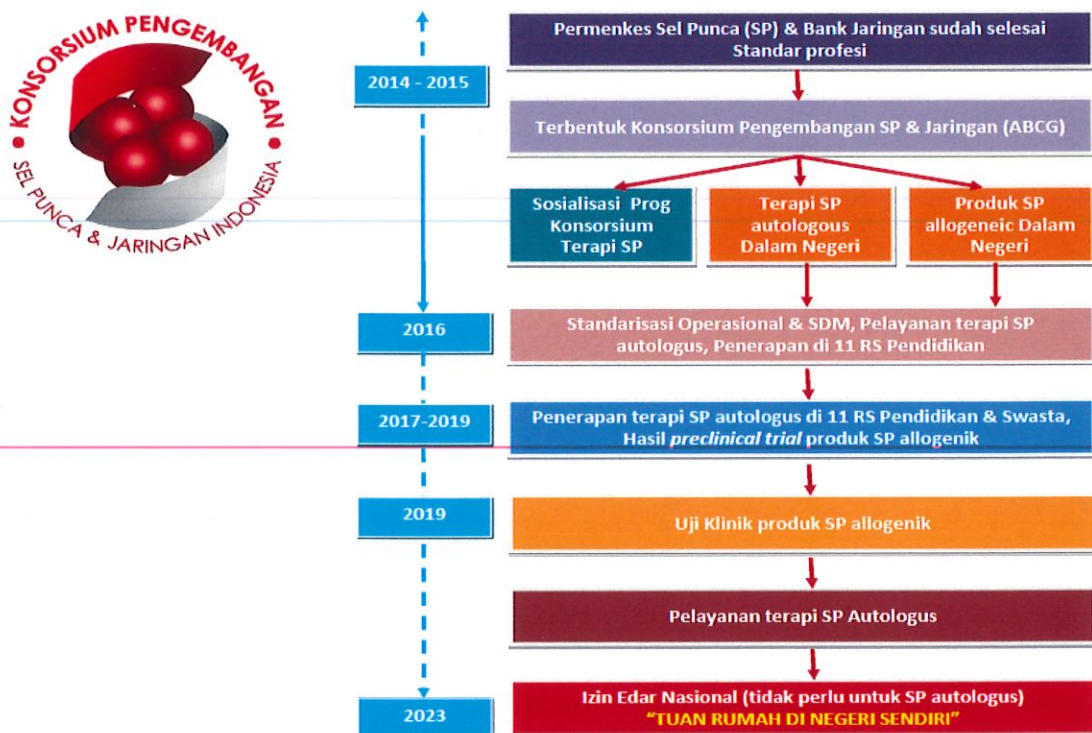
Sumber : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, 2018.

Gambar 3.19. Roadmap Konsorsium Vaksin

Stage	2015 - 2016	2017-2018	2019-2020	Budgeting Scheme
Bioindustry Application:			CT 1, scaling up phase 2,3, Pre clinical dan CT-1	Industri/Bio Farma
Process and Product Development		Produksi skala pilot dan formulasi - Upstream Dev - Downstream Dev		Government (x%) + Industri (y%)
Cell line Develop:	- Design and cloning ✓ - Clone selection and stability - Analytical dev		5 - 6 M	Government (Insinas 2012-2014) sampai Clone dev serah terima ke BF 28 Des 2015

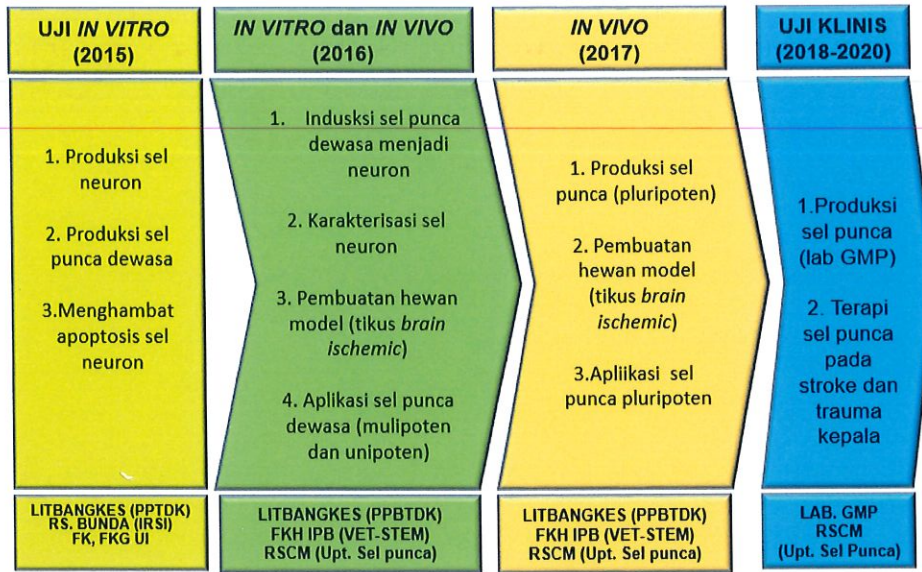
Sumber : Bio Farma, 2018

Gambar 3.20. Roadmap Produksi rhEPO



Sumber : Dilogo, Ismail H, 2018.

Gambar 3.21. Roadmap Penelitian Sel Punca, Konsorsium Sel Punca Indonesia

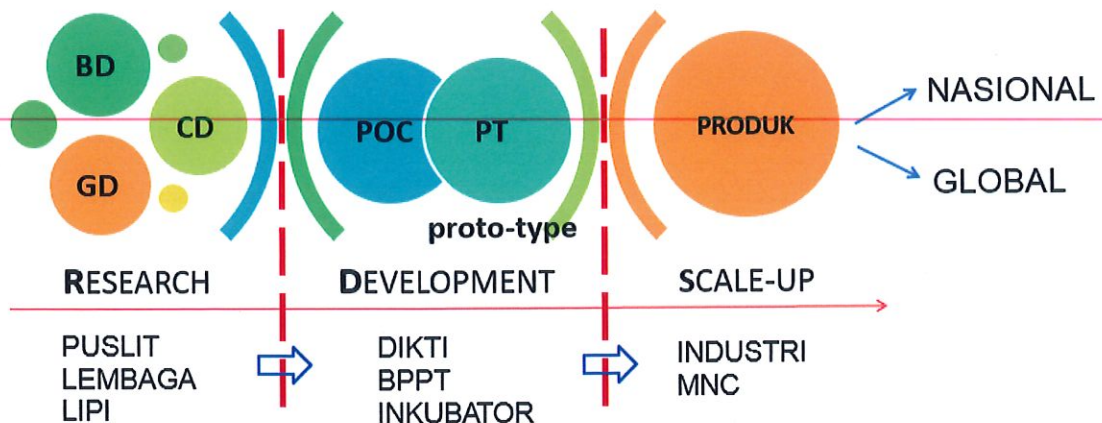


Sumber: Balitbangkes, Kemenkes 2018

Gambar 3.22. Roadmap Penelitian Sel Punca Neurodegeneratif

Sistem Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi

Untuk implementasi roadmap biofarmasi, telah dikembangkan sistem riset dan pengembangan (R&D) nasional yang melibatkan unsur-unsur lembaga riset, perguruan tinggi dan industri lokal dan MNC. Untuk menjadi produk baru biofarmasi yang dapat beredar di pasar lokal maupun global, produk biofarmasi dikembangkan dalam tiga tahapan, yaitu tahap-1: Research, tahap-2: Development dan tahap-3: Scale Up.

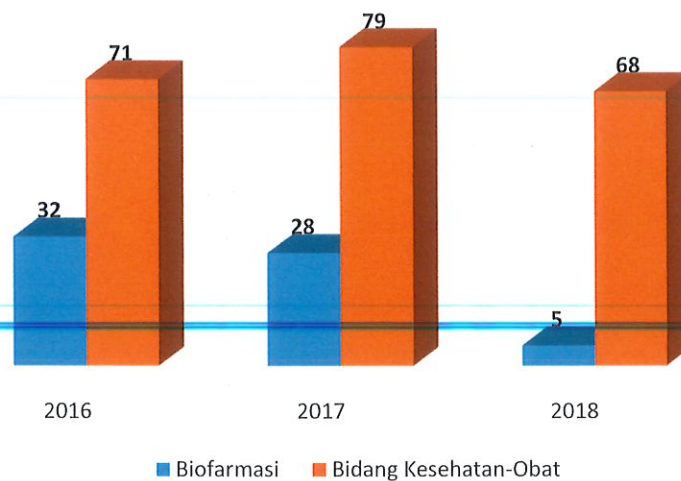


Sumber: Bio Farma, 2018.

Gambar 3.23. Sistem Riset dan Pengembangan Produk Biofarmasi

Hasil Riset dan Pengembangan Bidang Biofarmasi

Hasil riset dan pengembangan (R&D) bidang biofarmasi dapat dicerminkan oleh jumlah proposal bidang biofarmasi yang telah mendapat insentif pendanaan dari Program Insinas dan PPTI Kementerian Riset dan Teknologi. Selama kurun waktu 2016-2018 sejumlah 218 proposal penelitian bidang kesehatan dan obat telah mendapat pendanaan program, dimana sejumlah 65 proposal (18,2%) diantaranya merupakan proposal bidang biofarmasi.

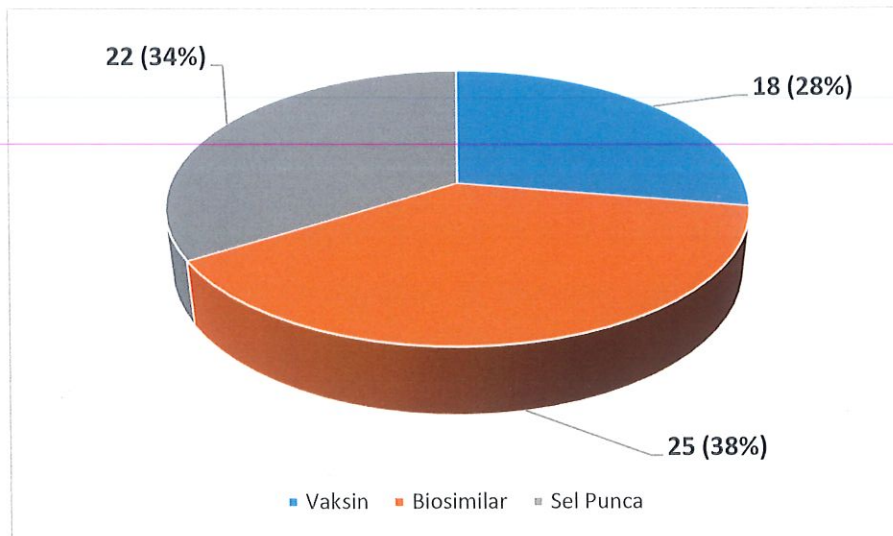


Sumber: Diolah dari RistekDikti, 2018

Gambar 3.24. Proposal Penelitian Bidang Kesehatan dan Obat Insentif Insinas dan PPTI Kementerian RistekDikti, Tahun 2016-2018

Jumlah proposal bidang biofarmasi yang mendapat insentif pendanaan dari tahun ke tahun menunjukkan angka penurunan. Semula 32 proposal pada tahun 2016, kemudian 28 proposal pada tahun 2017 dan terus menurun menjadi hanya 5 proposal pada tahun 2018.

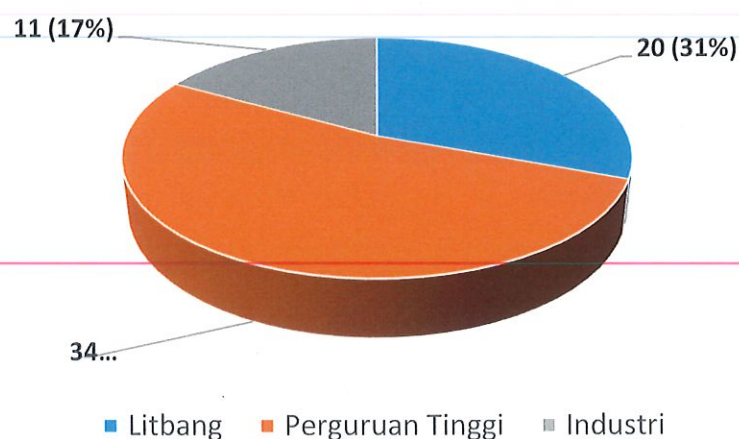
Dari sejumlah 65 proposal penelitian biofarmasi yang didanai insentif program Penelitian Insentif Insinas dan PPTI Kementerian RistekDikti, 38% (25 proposal) adalah penelitian tentang produk biosimilar. Selebihnya, 34% (22 proposal) adalah penelitian sel punca, dan 28% (18 proposal) merupakan penelitian produk vaksin. Berikut ini adalah diagram komposisi proposal bidang biofarmasi.



Sumber: RistekDikti diolah kembali, 2018

Gambar 3.25. Jumlah Proposal Penelitian Insentif Insinas dan PPTI, Kementerian RistekDikti, Bidang Biofarmasi, menurut Jenis Produk Biofarmasi Tahun 2016-2018 (jumlah proposal dan presentase)

Institusi pelaksana insentif Insinas dan PPTI Kementerian RistekDikti, Bidang Biofarmasi mencakup Lembaga Penelitian (Balitbangkes Kemenkes, BPPT, LIPI, Lembaga Eijkman), Perguruan Tinggi, dan industri (PT. Biofarma). Institusi pelaksana riset selama kurun waktu 2016-2018 komposisinya 52% oleh perguruan tinggi, 31% oleh lembaga litbang pemerintah dan 17% oleh industri biofarmasi. Komposisi pelaksana penelitian dapat dilihat pada diagram berikut ini.

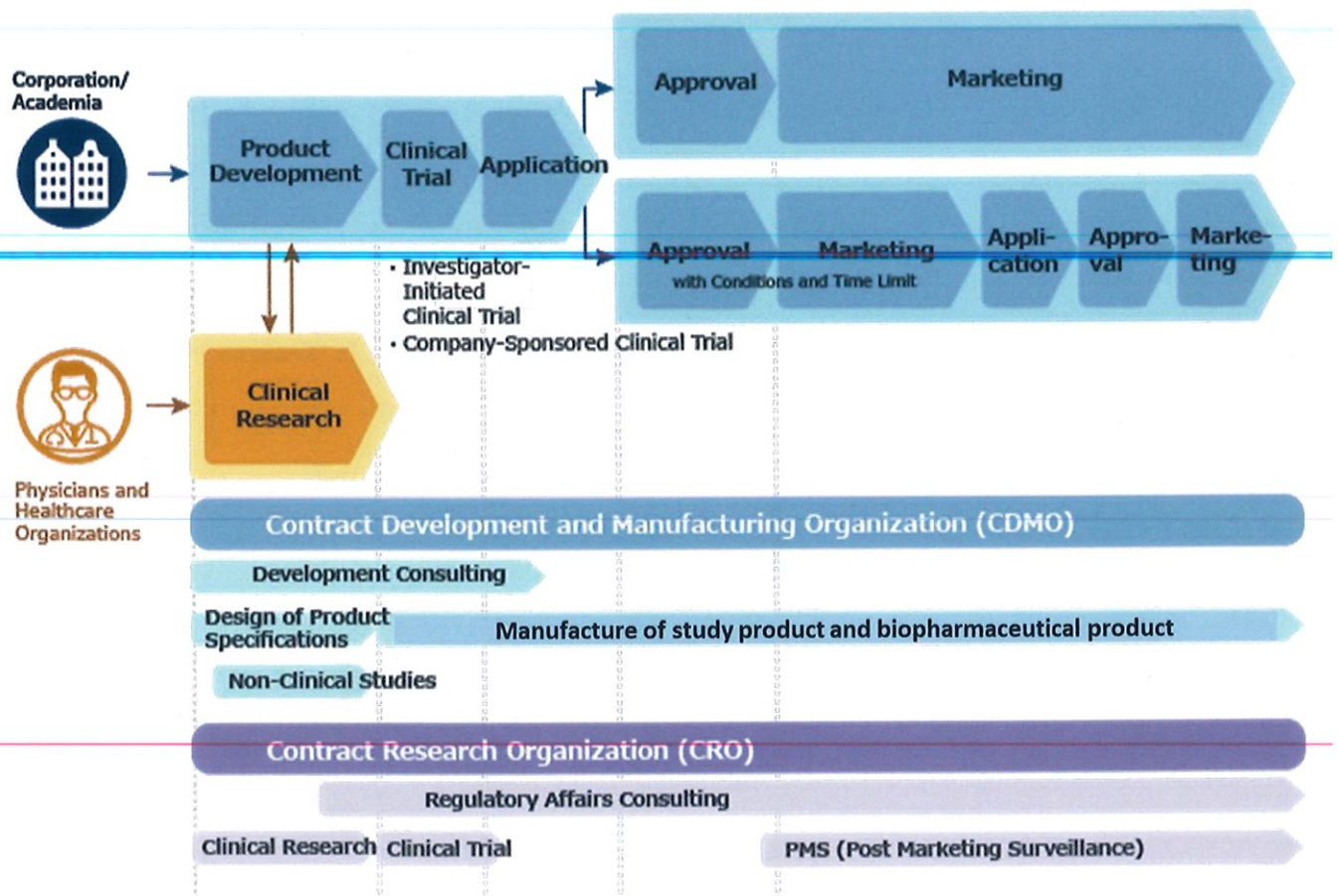


Sumber: Kementerian RistekDikti 2018, diolah kembali

Gambar 3.26. Institusi Penerima Insentif Insinas dan PPTI Kementerian RistekDikti, Bidang Biofarmasi, Tahun 2016-2018

3.2.3. Gagasan Pembentukan *Contract Research Organization (CRO)*

Untuk mengembangkan aliran riset sampai industri di bidang produk biofarmasi di Indonesia perlu didorong adanya lembaga *contract research organization (CRO)*. Indonesia sebagai negara besar yang terletak di Asia Tenggara dengan populasi sekitar 260 juta sangat menarik dan menjanjikan bagi perusahaan farmasi/bioteknologi untuk melakukan uji klinis. Indonesia adalah negara keempat terbesar di dunia. Keanekaragaman etnis dan kelimpahan penduduk yang tidak pernah mendapatkan pengobatan atau perawatan sebelumnya (pasien naif) sangat ideal untuk banyak studi. Selain itu, Indonesia juga memiliki kepatuhan yang tinggi terhadap standar Praktik Klinis yang baik di semua uji klinis.



Gambar 3.27. Pola Aliran Produk Biofarmasi dari Mulai Pengembangan Produk Sampai Tahapan Pemasaran Produk

Di dalam industri farmasi, bioteknologi, dan perangkat medis global, secara umum terdapat pola aliran produk yang dimulai dari pengembangan produk, uji klinis, aplikasi produk, approval sampai tahapan pemasaran produk biofarmasi (Gambar 3.27).

Untuk memastikan pola aliran suatu produk biofarmasi berjalan dengan baik diperlukan 2 (dua) kelembagaan yang membantu industri biofarmasi (terutama industri biofarmasi skala besar) dalam pengembangan produknya yaitu:

1. *Contract Development and Manufacturing Organization* (CDMO): yang kegiatannya meliputi konsultasi pengembangan, desain produk, non-clinical studies, dan manufaktur produk biofarmasi
2. *Contract Research Organization* (CRO): yang kegiatannya meliputi pengembangan pengujian biologis, komersialisasi, penelitian praklinis, penelitian klinis dan manajemen uji klinis.

Dalam prakteknya, fungsi CDMO dapat dilakukan oleh internal industri farmasi, bioteknologi, dan perangkat medis sesuai sumber daya yang dimilikinya. Namun untuk industri biofarmasi skala besar sangat memerlukan suatu CRO dengan tujuan untuk mempermudah dan mempercepat pengembangan produk sampai tahapan pemasaran. Dengan demikian, industri biofarmasi skala besar selama ini lebih banyak memanfaatkan CRO dari lembaga eksternal (CRO eksternal), bukan internal perusahaan.

CRO adalah perusahaan yang memberikan dukungan kepada industri farmasi, bioteknologi, dan perangkat medis dalam bentuk layanan penelitian aplikatif untuk menghasilkan produk yang dapat dipasarkan dimana perusahaan dialihdayakan berdasarkan kontrak bersama. CRO dapat menyediakan layanan sebagai berikut:

1. Pengembangan produk biofarmasi
2. Pengembangan pengujian biologis
3. Komersialisasi
4. Penelitian praklinis
5. Penelitian klinis
6. Manajemen uji klinis

7. Kegiatan *farmakovigilans* yaitu pendeteksian, penilaian (assessment), pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.

CRO dirancang untuk mengurangi biaya bagi perusahaan yang mengembangkan obat dan obat baru di pasar yang telah ada atau pasar yang baru. CRO mempunyai tugas menyederhanakan masuknya produk farmasi, bioteknologi, dan perangkat medis ke pasar obat, dan menyederhanakan metoda pengembangan dan prosedur, karena tidak semua industri biofarmasi besar mampu melaksanakan semua kegiatan untuk produksi massal dan komersialisasi sendiri. Namun demikian, CRO tidak hanya berperan untuk perusahaan farmasi, bioteknologi, dan perangkat medis, namun juga dapat mendukung yayasan, lembaga penelitian, dan universitas, di samping juga lembaga pemerintah organisasi seperti Kementerian Kesehatan, Badan POM, dll.

Adapun kegiatan utama yang dapat dilakukan oleh CRO:

1) *Feasibility Study*

Studi kelayakan perlu dilakukan dengan benar dan akurat untuk mencapai uji klinis produk biofarmasi yang paling efektif. CRO dapat membantu mengidentifikasi strategi untuk mengurangi biaya dan risiko yang terkait dengan uji klinis tertentu.

2) *Trial Sites and Investigator Selection*

Seleksi lokasi uji dan peneliti uji sangat diperlukan untuk uji klinis untuk memastikan kepatuhan terhadap Good Clinical Practice (GCP) yang mengikuti standar International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) atau yang disingkat ICH GCP. Juga mengikuti protokol, SOP, semua peraturan yang berlaku dan batasan waktu yang diikuti sesuai aturan Badan POM dan kementerian kesehatan.

3) *Subject Recruitment*

Ketepatan waktu dari Subject Recruitment penting untuk kelangsungan uji klinis. CRO perlu didukung oleh proses rekrutmen dengan menyediakan perekrut yang terlatih dan berkualitas serta strategi rekrutmen regional untuk memastikan perusahaan biofarmasi mencapai target rekrutmen.

4) *Study Document Development*

Hal ini diperlukan untuk menangkap dan mendokumentasikan semua aspek uji klinis untuk memastikan hak, keamanan dan kesejahteraan subyek uji klinis dilindungi dan keandalan data. CRO perlu didukung oleh pengembangan dokumen penelitian uji coba klinis untuk memenuhi tujuan uji klinis. Layanan ini dapat disesuaikan berdasarkan kebutuhan khusus uji klinis klien.

5) *Clinical Trial Submission*

Proses persetujuan dari Komite Etik dan Peraturan yang biasanya bervariasi di antara negara-negara dan menjadi titik kritis dalam uji klinis. Kehadiran CRO lokal yang memahami peraturan lokal menjadi sangat penting.

6) *Good Clinical Practice*

Semua personel yang terlibat dalam uji klinis harus memiliki sertifikasi Good Clinical Practice (GCP). CRO dapat membantu dalam mengatur dan memberikan pelatihan GCP untuk semua personel studi sebelum uji klinis dimulai.

7) *Investigational Product (IP) Management*

Ketersediaan dan kontinuitas IP adalah hal-hal penting yang harus diyakinkan selama pelaksanaan uji klinis, oleh karena itu CRO dapat menyediakan layanan manajemen IP yang termasuk didalamnya dalam mengelola dan menjamin stok IP, penyimpanan dan pembebasan IP ke lokasi uji klinis.

8) *Clinical Study Monitoring*

Tanpa pemantauan pembelajaran yang baik, persiapan terbaik tidak akan menghasilkan penelitian berkualitas tinggi. CRO perlu memiliki CRA (*Contract Research Agency*) yang bersertifikat GCP dengan keahlian, pengetahuan, kemampuan, dan pengalaman khusus.

9) *Biometrik*

Layanan biometrik oleh suatu CRO perlu CRA yang terlatih dan berorientasi pada detail, pemantauan berkelanjutan, pelacakan audit, statistik klinis yang akurat, interpretasi klinis yang baik dan ringkasan klinis logika terintegrasi.

10) *Quality Assurance and Audit*

Jaminan kualitas dan audit sangat penting dalam pelaksanaan uji klinis. Oleh karena itu, ketersediaan auditor bersertifikat diperlukan untuk memastikan perusahaan biofarmasi mematuhi protokol, GCP, SOP dan persyaratan peraturan yang berlaku lainnya. CRO perlu menyediakan auditor bersertifikat untuk memenuhi kebutuhan Perusahaan biofarmasi dalam melakukan jaminan kualitas dan audit.

BAB 4

POTRET INDUSTRI DAN REGULASI PRODUK BIOFARMASI

4.1. Potret Daya Saing Industri Biofarmasi

4.1.1. Industri Biofarmasi Global

Dalam dekade terakhir, industri farmasi global mengalami perubahan cepat. Penjualan produk farmasi di pasar global pada tahun 2017 mencapai USD 788,8 miliar dan diprediksi akan mencapai USD 1.204 miliar pada tahun 2024. Tabel 4.1 menunjukkan data *EvaluatePharma World Preview 2018* tentang penjualan dan pangsa pasar obat farmasi dari 20 perusahaan farmasi terbesar di dunia.

Tabel 4.1. Total Penjualan dan Pangsa Pasar Perusahaan Farmasi di Dunia Tahun 2016 – 2024

Ranking	Perusahaan	Penjualan (Milliar USD)				Pangsa Pasar (%)		
		2016	2017	2024	CAGR (%)	2016	2017	2024
1	Pfizer	45.9	45.4	51.2	+2%	6.0	5.8	4.3
2	Novartis	41.6	41.9	53.2	+3%	5.4	5.3	4.4
3	Roche	39.6	41.7	50.6	+3%	5.2	5.3	4.2
4	Johnson & Johnson	31.7	34.4	47.4	+5%	4.1	4.4	3.9
5	Sanofi	34.2	34.1	44.2	+4%	4.4	4.3	3.7
6	Glaxo Smith Kline	27.8	28.7	38.4	+4%	3.6	3.6	3.2
7	Merck & Co	35.7	35.4	38.0	+1%	4.6	4.5	3.2
8	AbbVie	25.3	27.7	37.2	+4%	3.3	3.5	3.1
9	Astra Zeneca	21.0	193.8	31.7	+7%	2.7	2.5	2.6
10	Bristol – Myers Squibb	17.7	19.3	28.7	+6%	2.3	2.4	2.4
11	Amgen	21.9	21.8	24.8	+2%	2.9	2.8	2.1
12	Novo Nordisk	16.6	17.0	24.6	+5%	2.2	2.2	2.0
13	Celgene	11.1	12.9	23.7	+9%	1.4	1.6	2.0
14	Eli Lilly	17.2	18.5	22.2	+3%	2.2	2.3	1.8
15	Bayer	16.9	17.7	19.7	+2%	2.2	2.2	1.6
16	Gilead Sciences	30	25.7	19.0	-4%	3.9	3.3	1.6
17	Boehringer Ingelheim	13.3	14.3	18.3	+4%	1.7	1.8	1.5

Ranking	Perusahaan	Penjualan (Milliar USD)				Pangsa Pasar (%)		
		2016	2017	2024	CAGR (%)	2016	2017	2024
18	Shire	10.9	14.4	17.7	+3%	1.4	1.8	1.5
19	Takeda	-	13.3	17.0	+4%	-	1.7	1.4
20	Allergen	18.6	14.9	16.8	+2%	2.4	1.9	1.4
	Total Top 20	495.2	49.8	624.7	+3%	64.5	63.2	51.9
	Other	272.8	290.0	578.8	+10%	35.5	36.8	48.1
	Total	768.0	788.8	1,203.5	+6%	100	100	100

Sumber : EvaluatePharma, World Preview May, 2018”.

Dalam dinamika industri farmasi, industri biofarmasi dunia berkembang dengan cepat. Negara-negara seperti Amerika, Uni Eropa, Jepang, Jerman, Perancis, dan Italia banyak mengembangkan obat biologi baru. Sementara negara di luar Amerika dan Eropa, seperti China, Brazil, Korea Selatan, Singapura, Rusia dan Afrika Selatan mulai melakukan penelitian dan pengembangan di bidang biofarmasi.

Nilai jual produk bioteknologi dunia pada tahun 2017 mencapai 208 miliar USD, sekitar 25% total penjualan produk farmasi dunia. Produk obat biologi ini diprediksi meningkat menjadi 31% pada tahun 2024 dengan nilai penjualan 383 miliar USD (EvaluatePharma, 2018).

Tabel 4.2. Teknologi Produksi Farmasi (dalam %) dan Nilai Penjualannya (miliar USD)

Technology	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Biotechnology	17%	18%	19%	21%	21%	22%	24%	25%	27%	27%	28%	29%	30%	30%	31%
Conventional/ Unclassified	83%	82%	81%	79%	79%	78%	76%	75%	73%	73%	72%	71%	70%	70%	69%
Total Prescription & OTC Sales	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Penjualan Dunia (miliar USD)															
Biotechnology	124	135	145	157	170	174	192	208	230	250	273	302	332	357	383
Conventional	444	467	446	438	449	444	447	447	459	474	497	531	564	592	626
Other Unclassified Sales	152	167	165	170	171	160	166	170	179	187	196	206	217	229	241
Total Prescription & OTC Sales	720	769	757	766	790	777	804	825	868	911	967	1039	1113	1178	1249

Sumber: EvaluatePharma, World Preview 2018, Outlook to 2024

Tabel 4.3. Nilai Penjualan 15 Top Market Leader Obat Dunia Tahun 2024 (Juta USD)

No	Nama Dagang	Nama Produk (Generik)	Perusahaan	Kelas Terapi	Penjualan (Pasar) Dalam Juta US Dollar	
					2017	2024
1	Humira	adalimumab	AbbVie + Eisai	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) Mab	18,922	15,233
2	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co + Otsuka Holdings	Anti-programmed cell death-1 (PD-1) Mab	3,823	12,686
3	Revlimid	lenalidomide	Celgene + BeiGene	Immunomodulator	8,191	11,931
4	Opdivo	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb + Ono Pharmaceutical	Anti-programmed cell death-1 (PD-1) Mab	5,725	11,247
5	Eliquis	Apixaban	Bristol-Myers Squibb	Factor Xa inhibitor	4,872	10,535
6	Imbruvica	Ibrutinib	AbbVie + Johnson & Johnson	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	3,196	9,557
7	Ibrance	Palbociclib	Pfizer	Cyclin-dependent kinase (CDK) 4 & 6 inhibitor	3,126	8,284
8	Dupixent	Dupilumab	Sanofi	Anti-IL-4 & IL-13 MAb	247	8,058
9	Eylea	Aflibercept	Regeneron Pharmaceuticals + Bayer + Santen Pharmaceutical	Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFr) kinase inhibitor	6,282	6,827
10	Stelara	ustekinumab	Johnson & Johnson	Anti-IL-12 & IL-23 MAb	4,011	6,466
11	Biktarvy	bictegravir sodium; emtricitabine; tenofovir alafenamide fumarate	Gilead Sciences	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) & HIV integrase inhibitor	-	6,103
12	Darzalex	daratumumab	Johnson & Johnson	Anti-CD38 MAb	1,242	6,033
13	Tecentriq	atezolizumab	Roche	Anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) Mab	495	6,006
14	Prolia/ Xgeva	denosumab	Amgen + Daiichi Sankyo	Anti-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) Mab	3,891	5,995
15	Perjeta	pertuzumab	Roche	Anti-human epidermal growth factor (HER2/ErbB-2) Mab	2,231	5,935

Sumber: EvaluatePharma, 2018. *) Prediksi

Keterangan: Produk Biologi

Di antara produk farmasi yang sangat fenomenal adalah Humira®, dengan total penjualan mencapai 18.82 miliar USD, dan Revlimid®, dengan penjualan 8,191 miliar USD di tahun 2017 (Evaluate Pharma, 2018) . Humira, yang diproduksi AbbVie+Eisai, USA, digunakan untuk

mengontrol gejala *rheumatoid arthritis* dan bekerja memperlambat proses peradangan (Humira, nd.). Humira® merupakan *monoclonal antibody rekombinan* yang diproduksi dalam sistem kultur sel mamalia, *Chinese Hamster Ovary*. Sampai tahun 2024 Humira diprediksi tetap menjadi *top market leader* dengan nilai penjualan 15,233 miliar USD, dengan pangsa pasar 15,23% (Evaluate Pharma, 2018).

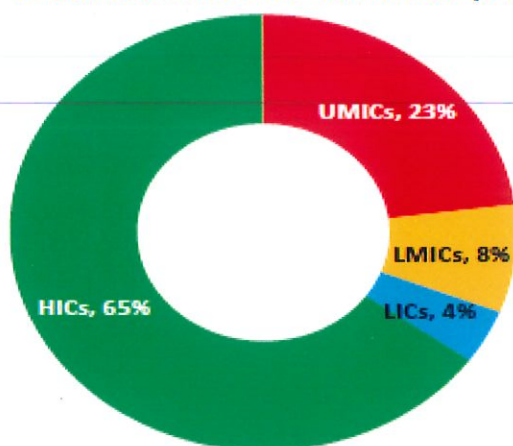
Produk biofarmasi yang cukup berkembang didunia adalah vaksin, biosimilar dan sel punca. Total penjualan vaksin dari sepuluh perusahaan farmasi didunia pada tahun 2017 mencapai USD 27,682 juta dan diprediksi mencapai USD 44,627 juta pada tahun 2024 (Tabel 4.4).

Tabel 4.4. Total Penjualan dan Pangsa Pasar Vaksin oleh Perusahaan Farmasi di Dunia Tahun 2017 – 2024

Ranking	Perusahaan	Penjualan (Juta Dollar)			Pangsa Pasar (%)	
		2017	2024	CAGR (%)	2017	2024
1	GlaxoSmithKline	6,652	10,742	+7%	24,0%	24,1%
2	Merck & Co	6,546	9,398	+5%	23,6%	21,1%
3	Sanofi	5,764	8,130	+5%	20,8%	18,2%
4	Pfizer	6,001	7,256	+3%	21,7%	16,3%
5	Novavax	-	2,650	n/a	-	5,9%
6	Emergent BioSolutions	287	1,119	+21%	1,0%	2,5%
7	CSL	835	1,068	+4%	3,0%	2,4%
8	Inovio Pharmaceuticals	-	671	n/a	-	1,5%
9	Bavian Nordic	8	544	+84%	0,0%	1,2%
10	Mitsubishi Tanabe Pharma	407	42,078	+3%	1,5%	1,1%
	Top 10	26,500	2,550	+7%	95,7%	94,3%
	Lainnya	1,182	44,627	+12%	4,3%	5,7%
	Total	27,682	44,627	+7 %	100%	100%

Sumber : EvaluatePharma"World Preview May 2018".

Global Vaccine Market Distribution (2014)



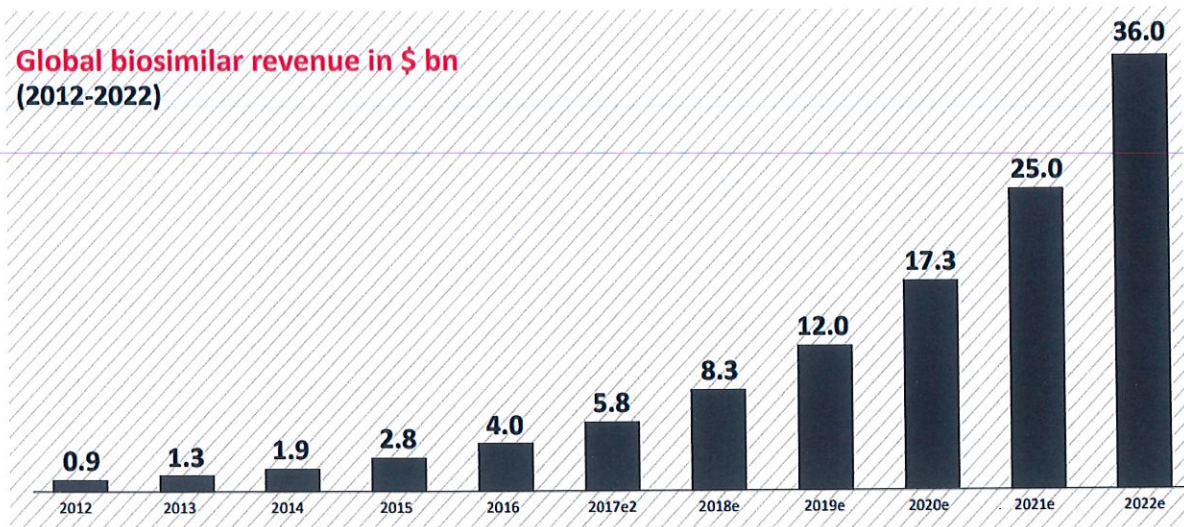
Sumber : Batson Amie. Global Vaccine Market. Global Vaccine and Immunization Reserach Forum. March 2016.

Ket : (HICs), = High Income Countries
UMICs = Upper Middle Income Countries
LMICs = Lower Middle Income Countries
LICs = Lower Income Countries

Gambar 4.1. Distribusi Pasar Vaksin antara Negara Penghasilan Tinggi, Menengah, Menengah Bawah dan Rendah

Seiring dengan meningkatnya permintaan produk biofarmasi, penjualan biosimilar juga naik. Hal ini karena pengembangan produk biosimilar jauh lebih murah dan cepat dibandingkan dengan pengembangan produk obat baru. Waktu pengembangan produk obat baru bisa lebih dari 10 tahun dan biaya USD 2,6 miliar, dibandingkan dengan produk biosimilar yang hanya memerlukan waktu antara 5 – 9 tahun dan biaya USD 135 juta untuk pengembangannya.

Perkembangan pasar produk biosimilar di dunia dapat dilihat pada gambar 4.3 berikut. Pasar produk biosimilar global diprediksi akan meningkat pesat, dari 4 miliar USD pada tahun 2016 diproyeksikan menjadi USD 36 miliar pada tahun 2022 (Nescribes, 2018).



Sumber : Netscribes, 2018.

http://www.worldpharmatoday.com/whitepapers/Biosimilar_infographic.pdf

Gambar 4.2. Perkembangan Pasar Produk Biosimilar Dunia

Sementara itu, untuk produk biofarmasi sel punca (*stem cell*), riset dan pengembangannya telah menarik perhatian banyak pihak. Meskipun demikian, terapi sel punca (*stem cell therapy*) di tingkat global masih sangat rendah. Sebagian besar *pipeline* produk berbasis sel punca masih dalam tahap uji klinik.

Pada tahun 2013, Badan Otoritas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) menyetujui beredarnya tiga produk sel punca: HPC® (*HfeSouth Community Blood Centers Inc*, terapi *alogenik* untuk *hematopoitik* dan *imunogenik*), Allocord® (*SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center*, untuk rekonstitusi *hematopoitik* dan *imunogenik*) dan Juvederm Voluma XC P110033® (*Allergan*, *implan gel* pada bedah kosmetik). Sementara itu, Badan Otoritas Pengobatan Uni Eropa (*European Medicine Agency*) juga telah menyetujui izin edar dua produk sel punca yaitu Provenge® (*Dendrion*, terapi *autologos* untuk kanker prostat) dan MACI® (*Sanofy Biosurgery*, produk rekayasa jaringan untuk memperbaiki cartilage yang rusak (*Aging Analytics Agency*, 2014).

Pada tahun 2011, total nilai terapi menggunakan teknologi sel punca sebesar USD 2,7 miliar. Nilai pasar produk sel punca pada tahun 2016 diperkirakan sebesar USD 8,88 miliar yang

berasal dari pemanfaatan teknologi terapi sel punca maupun dari jasa penyimpanan sel punca (Beck, et.al., 2013, dalam BPPT, Outlook Kesehatan 2016).

Perkembangan Industri Biofarmasi di Asia

Pertumbuhan penduduk yang cepat, perbaikan sistem kesehatan dan kebutuhan akan kesehatan masyarakat yang semakin meningkat mendorong perkembangan pasar farmasi China sehingga masuk tiga besar dunia setelah Amerika dan Jepang. Untuk obat biofarmasi, China terus melakukan perbaikan dari sisi kualitas, regulasi, standarisasi, produksi dan distribusi dengan mengeluarkan Rencana Lima Tahun Keselamatan Obat Nasional ke-12 tahun 2012. Beberapa kebijakan yang dilakukan untuk pengembangan industri biofarmasi China adalah menggalakkan penelitian dan pengembangan (R&D) dan mempercepat transformasi pencapaian iptek, mendorong kemampuan untuk mendapatkan dukungan modal ventura, dan menarik dan membina orang-orang berbakat untuk menjadi tim penelitian dan pengembangan serta membangun kemitraan bisnis dengan MNC.

Untuk mendukung industri biofarmasi, pemerintah China memberikan potongan pajak penghasilan perusahaan 15 % untuk perusahaan biofarmasi yang menggunakan teknologi tinggi. Industri biofarmasi dipromosikan melalui pasar modal, merger dan akuisisi, inovasi dan pengembangan dan aliansi bisnis. Pemerintah juga mendorong ekspor produk biofarmasi

Di India, perkembangan industri biosimilar didorong beberapa kondisi, di antaranya: globalisasi pemakaian biosimilar menggantikan produk bermerek asli; produk biosimilar lebih murah 25-40%; Kadaluarsa paten global senilai 79 miliar USD pada tahun 2015; dan pergeseran pola penyakit dan permintaan produk. Kemitraan dengan MNC mendorong berkembangnya perusahaan biosimilar di India terutama dalam memperluas akses pasar dan transfer ilmu pengetahuan dan teknologi.

Industri biosimilar India diperkirakan akan tumbuh sebesar 338 juta USD. Ada sekitar 25 perusahaan biosimilar India beroperasi dan memasarkan hampir 50 produk biosimilar. Sejumlah perusahaan berfokus pada antibodi monoklonal untuk terapi kanker. Kedepannya diharapkan pasar antibodi monoklonal, enbrel (obat radang), insulin (obat diabetes) dapat diambil alih oleh produk biosimilar. Tabel 4.5 menunjukkan produk biosimilar yang diproduksi perusahaan India.

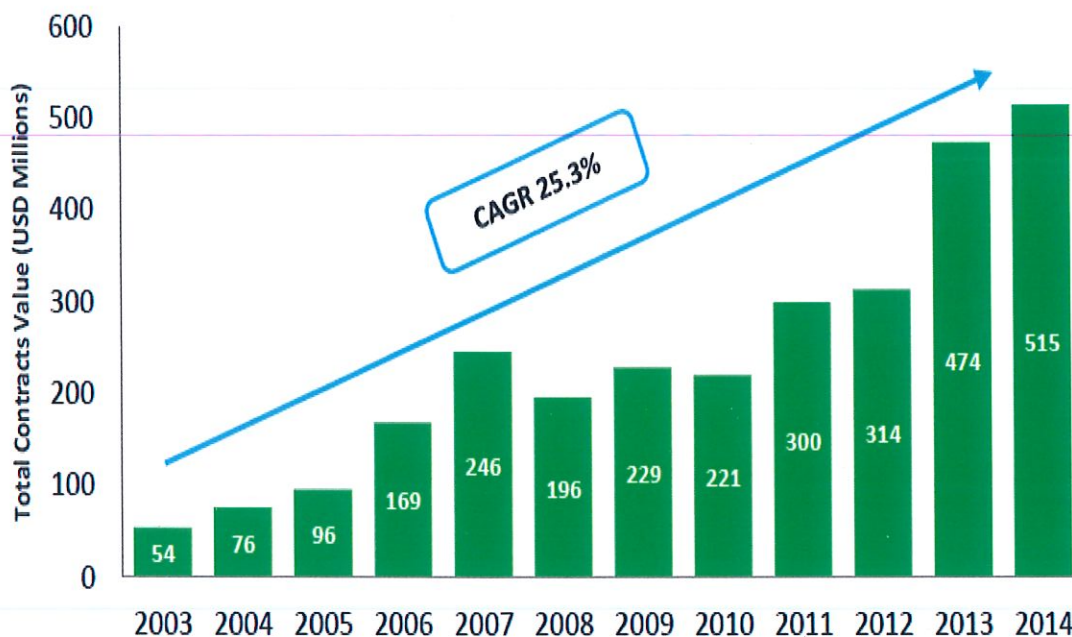
Tabel 4.5. Industri Biosimilar di India dan Produk yang Dihasilkannya

Perusahaan	Produk Biosimilar							
	EPO (Erythropoietin)	Insulin	HIGH (Human Growth Hormone)	Interferon	GCSF (Granulocyte Colony – Stimulating Factor)	MAB	Enbrel	Streptokinase
Biocon	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Intas Biopharmaceuticals	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Dr Reddy's Labs	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Reliance Life Sciences	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Bharat Biotech	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Lupin	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Wockhardt	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Ranbay & Zenotech Labs	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline
Shantha Biotechnics (Sanofi Aventis)	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline	Produk yang telah diluncurkan	Produk yang masih pipeline	Produk yang masih pipeline
Pangsa Pasar Obat Bimisimilar Dunia (2015)	11 %	10 %	4 %	9 %	10 %	36 %	12 %	< 8 %

Ket : Produk yang telah diluncurkan
 Produk yang masih pipeline

Sumber : IBEF (India Brand Equity Foundation). Formula of Success. Emerging Trends in Biosimilars in India.

Vaksin di India menyumbang 2 % dari pasar dunia. Maraknya peluncuran vaksin murah ke masyarakat memicu tumbuhnya inovasi vaksin di India. Industri mulai mengembangkan berbagai vaksin mulai dari vaksin untuk *rotavirus, javanese encephalitis, typhoid*, malaria, demam berdarah, chikungunya. Aliansi Global untuk Vaksin dan Imunisasi (GAVI, UNICEF) dan lembaga Internasional lainnya telah melakukan pengadaan vaksin dari India selama tahun 2010-2014. Pengadaan vaksin UNICEF yang diperoleh dari India tumbuh sebanyak CAGR 25,3% antara 2003 dan 2014 (Gambar 4.3)



Sumber: Duurzaam. Vaccine Market in India. Opportunities for Dutch Vaccine Industry).

Gambar 4.3. Pengadaan Vaksin UNICEF dari India (2003 – 2014)

Perusahaan vaksin di India terkonsentrasi di sekitar wilayah Hyderabad dan Pune. Kehadiran produsen farmasi dan vaksin besar menjadikan Hyderabad di Telangana India sebagai episentrum untuk industri farmasi dan vaksin. Penggerak utama tumbuhnya pasar vaksin di India, di antaranya biaya R&D yang wajar, rendahnya biaya uji klinis, ketersediaan tenaga terampil dan scientist di samping basis konsumen lokal yang besar. Pemain utama dalam pasar vaksin di India dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 4.6. Pemain Utama Dalam Pasar Vaksin di India

Pemain Utama Vaksin di India		
Serum Institute of India Limited	Eli Lilly India	Merck
Panacea Biotech Limited	Haffkine Bio Pharma Corporation Limited (HBCL)	Shantha Biotechnics
Venkateshwara Hatcheries Limited	Intervet India	Bharat Biotech Limited
Indian Immunologicals Limited	Lupin	Biological E Limited
GlaxoSimthKline Pharma Limited	Avesthagen	CPL Biologicals Limited
Aventis Pharma Limited	Wyeth	USV Biopharmaceuticals Limited

Berikut ini adalah tabel perbandingan biofarmasi di China dan India, mencakup kondisi industri, kondisi R&D dan dukungan pemerintah melalui kebijakannya.

Tabel 4.7. Perbandingan Industri Biofarmasi di China dan India

	China	India (1)	India (2)
Produk biofarmasi	<ul style="list-style-type: none"> Biofarmasi 	<ul style="list-style-type: none"> Biosimilar, fokus pada antibodi monoklonal untuk terapi kanker Arah kedepan: antibodi monoklonal, enbrel (obat radang), insulin (obat diabetes) 	<ul style="list-style-type: none"> Vaksin
Kondisi industri	<ul style="list-style-type: none"> Keberadaan MNC telah menguatkan perusahaan bioteknologi China Keuntungan industri biofarmasi China 15% lebih besar dari rata-rata keuntungan perusahaan farmasi dunia China pasar farmasi ketiga terbesar di dunia setelah Amerika dan Jepang MNC berdatangan ke pasar China karena upaya promosi pemerintah melalui kebijakannya Rencana Lima Tahun Keselamatan Obat Nasional ke-12 tahun 2012 berdampak positif pada perbaikan struktur industri dan daya saing industri di China. 	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat 25 perusahaan biosimilar dan memasarkan 50 produk Perusahaan lokal membangun kemitraan dengan MNC untuk perluasan akses pasar jangka panjang Manfaat kemitraan dengan MNC: <ul style="list-style-type: none"> transfer iptek dari MNC perluasan pasar MNC mendapat manfaat dari biaya R&D dan produksi lebih rendah 	<ul style="list-style-type: none"> Industri vaksin India berkembang diawali dengan program imunisasi nasional yang mewajibkan vaksin dari produsen milik pemerintah Aliansi global untuk vaksin dan imunisasi (GAVI, UNICEF) dan lembaga Internasional lainnya telah melakukan pengadaan vaksin dari India selama tahun 2010-2014. Pengadaan vaksin UNICEF yang diperoleh dari India tumbuh sebanyak 3% antara 2003 dan 2014 Vaksin India menyumbang 2% pasar dunia Penggerak utama tumbuhnya pasar vaksin di India: <ul style="list-style-type: none"> Biaya manufaktur yang relatif lebih rendah Biaya R&D yang wajar Rendahnya biaya uji klinis Ketersediaan tenaga terampil dan scientist Basis konsumen lokal yang besar Bantuan dari lembaga pemerintah terkait Produksi orientasi eksport
Kondisi R&D	<ul style="list-style-type: none"> Perusahaan farmasi berkesempatan kejasama dengan MNC untuk pencapaian: penelitian, pembiayaan, membuka pasar internasional Investasi R&D di China sekitar 3-12% diatas R&D sektor lainnya berkisar 6-7% Kesenjangan kemampuan SDM, sumber daya paten antara perusahaan lokal dengan MNC 	<ul style="list-style-type: none"> Perusahaan farmasi lokal mendapatkan manfaat dari bermitra dengan MNC terkait uji klinis 	<ul style="list-style-type: none"> Maraknya peluncuran vaksin murah ke masyarakat memicu tumbuhnya inovasi vaksin.

	China	India (1)	India (2)
Kebijakan pengembangan industri	<ul style="list-style-type: none"> • Kebijakan Rencana 5 Tahun Obat Nasional ke-12 tahun 2012 yang bertujuan untuk : <ul style="list-style-type: none"> ◦ menempatkan biofarmasi sebagai bidang kunci dan industri strategis (terutama teknologi biofarmasi, vaksin dan pereaksi diagnostik) dalam ◦ perbaikan regulasi untuk kualitas produk, standarisasi produksi dan distribusi serta keamanan obat • Promosi industri biofarmasi melalui pasar modal, merger dan akuisisi, inovasi dan pengembangan dan aliansi bisnis. • Mendorong ekspor produk biofarmasi • Potongan pajak penghasilan perusahaan 15 % untuk perusahaan biofarmasi yang menggunakan teknologi tinggi 		<ul style="list-style-type: none"> • Pemerintah India mendukung inisiatif melalui penanaman modal di Indonesia. • Departemen Bioteknologi (DBT), Dewan Penelitian Medis India (ICMR) dan Dewan India Agricultural Research (ICAR) melakukan R&D produk vaksin
Kebijakan R&D	<ul style="list-style-type: none"> • Program Iptek farmasi dalam Rencana Pengembangan Bioteknologi Lima Tahun ke 12 • Perusahaan didorong lakukan penelitian dan pengembangan produk inovatif • menggalakkan R&D melalui dukungan modal ventura, dan merekrut SDM berbakat menjadi tim R&D 		

Sumber: BPPT, diolah dari berbagai sumber.

Korea Selatan merupakan salah satu negara di Asia yang maju dalam mengembangkan produk sel punca untuk pengobatan degeneratif. Sel punca adalah teknologi yang paling penting karena langsung mengambil alih terapi regeneratif pada penyakit dan jaringan yang rusak. Industri sel punca adalah bidang yang kemungkinan besar akan berkembang di berbagai bidang seperti produk terapi sel baru, obat, dan rekayasa jaringan-bio, yang akan digunakan secara luas dalam pengobatan penyakit. Karena merupakan bidang baru, sehingga pengembangan teknologinya masih terbatas, penelitian dan pengembangan yang dilakukan baru akan dicoba untuk dikembangkan dalam skala industri.

Sampai dengan tahun 2012, di Korea Selatan sudah menghasilkan 14 produk sel punca yang sudah disetujui dan 31 produk dalam tahap uji klinis. Tabel 4.8 menunjukkan produk terapi sel punca yang disetujui dan komersial di Korea Selatan.

Tabel 4.8. Produk Terapi Sel Punca yang Disetujui di Korea Selatan

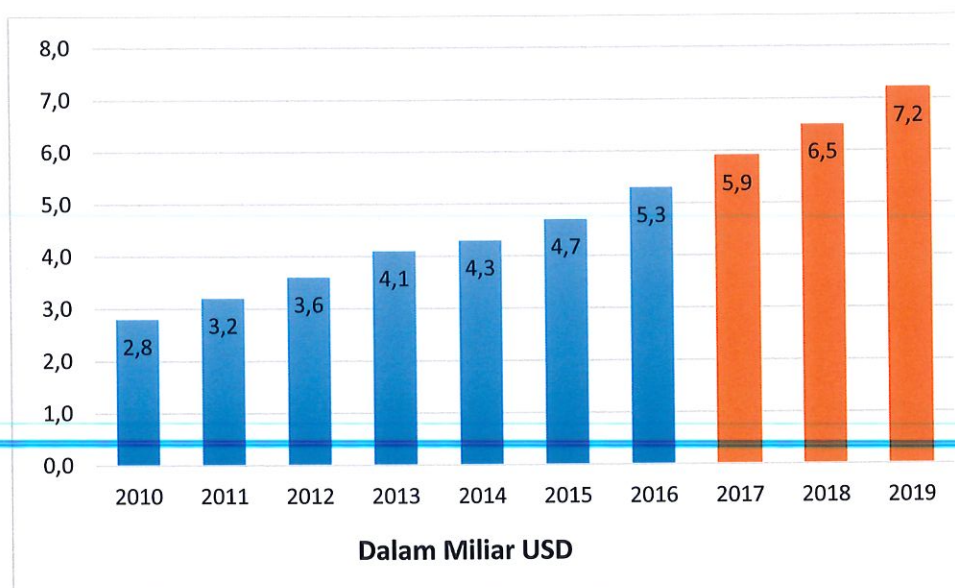
Perusahaan	Produk	Indikasi Penggunaan
Anterogen	Adipocel	Adipose stem cell
	Cupistem®	Adipose stem cell
	Queencell®	Autologus Nesenchymal stem cell
Sewon Cellontech	RMS ossron	Cartilage cell
	Chondron	Bone stem cell
Chabiotech	Hyalograft-3D+	Autologous skin fibroblasts
	Autostem	Adiposes cell
Creagene	Creavax – RCC +	Dendritic cell
FCB-Pharmacell	Heartcellgram-AMI	Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal stem cell
Gressb Cross cell	Immuncell-LC®	Adjuvant therapy for patient whose tumor has been removed after curative resection for Hepatocellular Carcinoma
MCIT	KERAHEAL™	Human epidermal keratinocyte
Medipost	Cartistem®	Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell product for cartilage generation
S-Bio Medics	Cureskin	Autologous fibroblast therapy
Tegoscience	Holoderm®	Epidermal cell
	Kaloderm®	Epidermal cell

Sumber : Seou Lee, The Market Trend Analysis and Prospect of Scaffolds for Stem Cells, 2014

4.1.2. Kondisi Umum Industri Farmasi dan Biofarmasi Nasional

Potret Industri Farmasi Nasional

Pertumbuhan pasar farmasi Indonesia yang terus meningkat mendorong pertumbuhan industri farmasi di Indonesia. Pasar farmasi nasional tumbuh rata-rata 11,23 % per tahun dan pada tahun 2016 mencapai USD 5,3 miliar (Verdi Budidarmo, 2017). Gambar 4.4 menunjukkan pertumbuhan pasar farmasi nasional dari tahun 2010 – 2019.

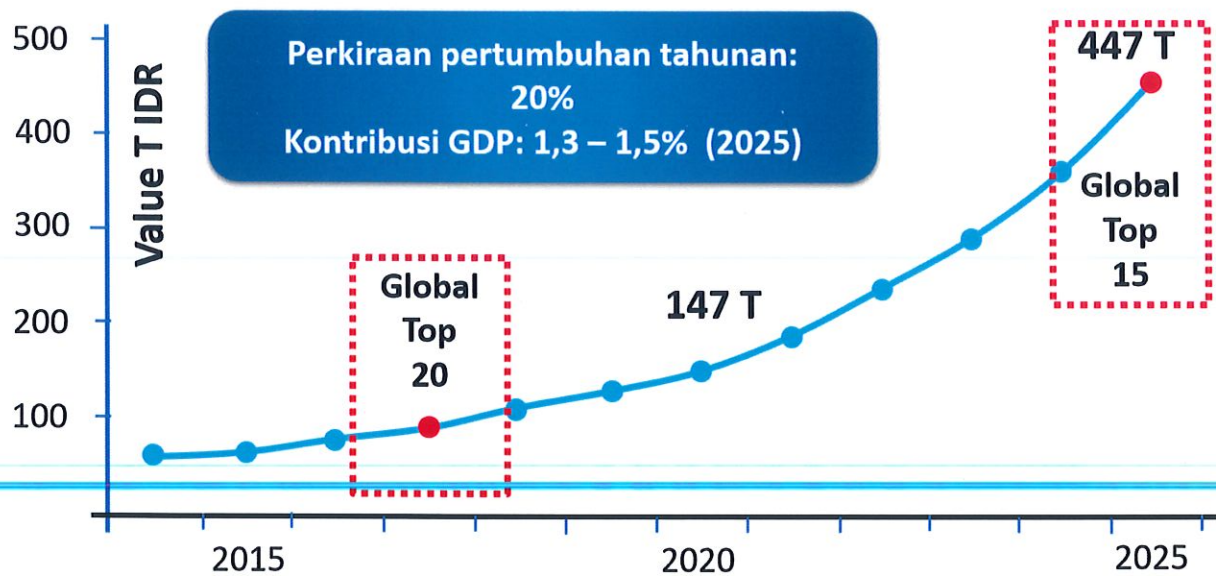


Sumber : IMS Health Midas Data

Gambar 4.4. Pasar Farmasi Indonesia Tahun 2016 - 2019

Menurut catatan Gabungan Pengusaha (GP) Farmasi Indonesia, pada tahun 2017 industri farmasi, obat kimia dan tradisional tumbuh 6,85% atau lebih tinggi dibandingkan pertumbuhan ekonomi nasional. Disamping itu, nilai investasi di sektor farmasi juga meningkat sebesar 35,65% atau mencapai Rp.5,8 triliun. Jika dibandingkan dengan pangsa pasar industri farmasi dunia yang mencapai 1.000 miliar USD, maka pangsa pasar di Indonesia masih jauh di bawahnya. Namun di pasar ASEAN, pasar industri farmasi di Indonesia mencapai Rp. 82 triliun atau 40% dari pasar Asean. *Health spending* (belanja kesehatan) di Indonesia baru mencapai 27% atau di bawah rata-rata negara Asean. (Sumber: Bisnis.com 7 Mei 2018).

Dalam roadmap yang dibuat oleh Gabungan Pengusaha Farmasi Indonesia, pasar farmasi Indonesia juga diproyeksikan akan tumbuh sekitar 20% per tahun sehingga pada tahun 2025 pangsa pasar farmasi mencapai Rp. 450 triliun. Nilai ekspor diprediksi Rp 250 triliun pada tahun 2025 yang diasumsikan sebanding dengan nilai impor bahan baku obat (BBO) pada tahun yang sama (GP Farmasi, 2016).

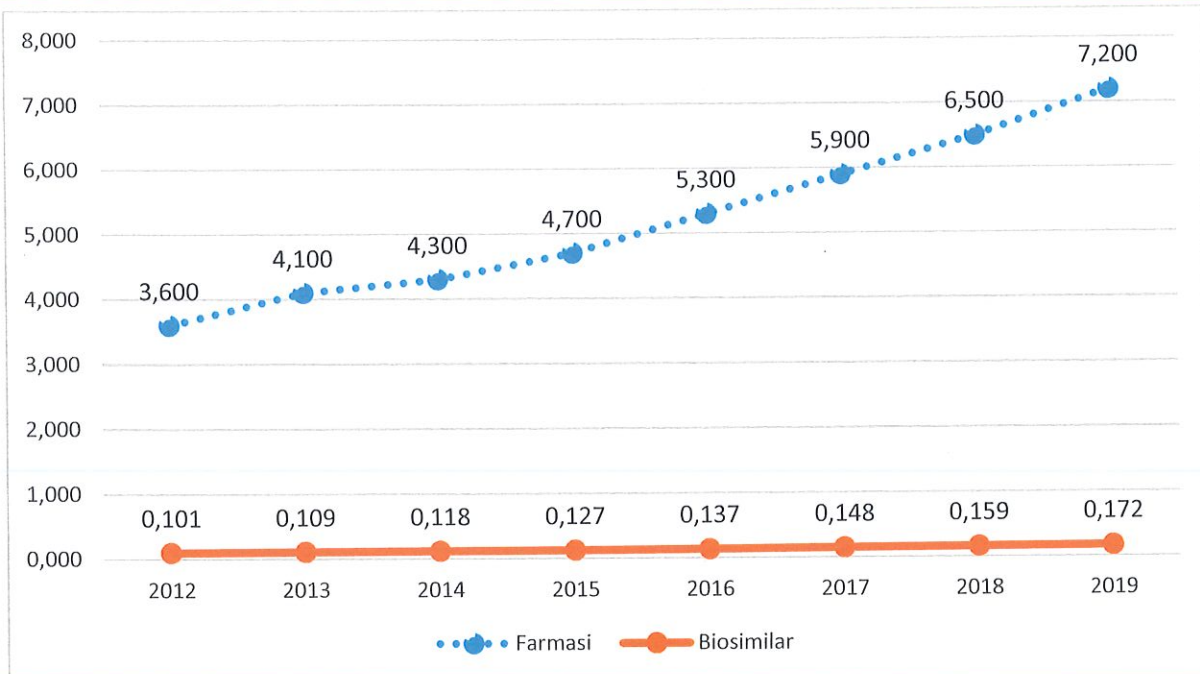


Gambar 4.5. Perkiraan Nilai Pasar Farmasi Indonesia Tahun 2025

Sebelum tahun 2025, nilai perdagangan farmasi nasional secara keseluruhan bernilai negatif karena besarnya impor BBO yang sebagian besar berasal dari China dan India. Selain BBO, Indonesia juga mengimpor produk obat biologi dan beberapa jenis vaksin yang belum dapat diproduksi oleh perusahaan farmasi dalam negeri.

Indonesia merupakan tempat yang sangat ideal untuk mengembangkan industri bioteknologi. Indonesia memiliki bahan baku berupa keanekaragaman hayati yang sangat luar biasa, tersedia sumber bioenergi yang murah dan berlimpah, serta memiliki plasma nutfah terbesar kedua di dunia. Menurut data Espicom.com, pasar biofarmasi di Indonesia pada tahun 2012 mencapai USD 101 juta dengan estimasi rata-rata pertumbuhan 7,9% per tahun.

Perbandingan pasar produk biofarmasi dibandingkan pasar produk farmasi di Indonesia dapat dilihat pada gambar berikut ini.



Sumber: 1) Episcom.com

2) IMS Health Midas Data

Gambar 4.6. Perbandingan Pasar Produk Biosimilar ¹⁾ dengan Pasar Produk Farmasi ²⁾ Indonesia (dalam Miliar USD)

Sejalan dengan kecenderungan global, pasar nasional obat produk biologi (termasuk biosimilar) menunjukkan kecenderungan yang semakin meningkat. Namun demikian, secara keseluruhan nilai total pasar obat produk biologi di Indonesia masih kecil dibanding pasar produk non-biologi. Tabel 4.9 menunjukkan perkembangan pasar beberapa produk biologi di Indonesia. Vaksin, insulin, dan obat anti kanker mempunyai pangsa pasar besar dan tingkat pertumbuhan yang signifikan.

Tabel 4.9. Nilai Pasar dan Pertumbuhan Pasar Obat Produk Biologi

No	Produk	Nilai Pasar (Rp Miliar)	Pertumbuhan Pasar (%)*)
1	Vaksin	686,97	20,9
2	Insulin dan analognya	486,83	20,5
3	Anti kanker	445,05	22,7
4	Anti viral (selain anti HIV)	250,64	1,5
5	Eritropoeitin	188,44	21,5
6	<i>Growth Hormone</i>	20,99	35,3
7	Anti TNF	12,65	2,3
8	Interferon	1,39	-51,8

Sumber: GP Farmasi, 2016. *) Pertumbuhan Pasar Tahun 2012-2013

Indonesia sudah mulai memproduksi obat biologi, seperti vaksin yang diproduksi PT. Bio Farma, biosimilar sudah mulai diproduksi PT. Kalbio Global Medika dan PT. Etana, dan produk sel punca diproduksi Kalbe Stemcel dan PT. Prodia Stemcell Indonesia (ProSTEM). Meskipun saat ini hanya memproduksi vaksin dan imunoserum, sebagai produsen utama vaksin di Indonesia, PT. Bio Farma (Persero), telah merencanakan untuk mengembangkan produk biosimilar dalam waktu dekat. Sekitar 60% produk PT Bio Farma diekspor terutama ke Asia Selatan, Timur Tengah dan negara di kawasan Afrika. PT. Kalbio Global Medika, yang merupakan salah satu divisi pengembangan bisnis PT. Kalbe Farma, Tbk, menjadi salah satu perusahaan farmasi pertama yang memproduksi bahan baku obat biosimilar jenis erythropoetin (EPO) yang bermanfaat untuk produksi sel darah merah (eritrosit) di sumsum tulang. ProSTEM merupakan laboratorium riset, pengolahan dan penyimpanan sel punca yang akan digunakan untuk pemberian terapi regeneratif kepada pasien setelah memenuhi standar nasional (standar pengelolaan dan penyimpanan sel punca di Indonesia dari Kementerian kesehatan Republik Indonesia No.48 Tahun 2012) dan Internasional (*American Association of Blood Bank / AABB dan Foundation for Accreditation of Cellular Therapy – Net Cord (FACT – Net Cord)*).

4.1.3 Potret Industri Vaksin Nasional

Bersama dengan India, Belgia, Perancis, dan Korea Selatan, Indonesia menjadi negara yang dipercaya WHO sebagai pemasok vaksin, dan satu-satunya di kawasan Asia Tenggara. 132 negara mengimpor vaksin dari Indonesia. Indonesia memasok vaksin ke negara Islam bersama China dan India. Sebesar dua pertiga kebutuhan vaksin polio dunia dipasok oleh Indonesia.

Permintaan vaksin di Indonesia terus tumbuh seiring dengan peningkatan kesadaran kesehatan pada masyarakat. Penjualan beberapa perusahaan produsen vaksin di Indonesia baik dapat dilihat pada Tabel 4.10.

Tabel 4.10. Total Penjualan oleh Industri/ Perusahaan yang Memproduksi Vaksin

No	Industri/ Perusahaan	Total Penjualan	Status Kepemilikan
1	PT. Bio Farma 1)	Rp. 2,32 triliun	PMDN
2	GlaxoSmithKline (GSK) 2)	Rp. 570 miliar	PMA
3	PT. Novartis Indonesia 2)	Rp. 809 miliar	PMA
4	Sanofi Aventis 2)	Rp. 1,068 triliun	PMA

Sumber : 1) Biotech Innovation For A Global Competitiveness, Laporan Tahun Biofarma Tahun 2016.

2) Mohammad Bambang Pamungkas, Rabu 5 Juni 2013

(<http://reefal.blogspot.com/2013/06/10-besar-perusahaan-farmasi-asing-di.html>)

PT Bio Farma merupakan salah satu dari 21 produsen vaksin dunia yang mampu memasok kebutuhan vaksin di dalam negeri dan pasar global. Dengan kapasitas produksi vaksin sebesar 3 miliar dosis yang terdiri dari 14 jenis vaksin, perusahaan ini menjadi yang terbesar di Asia Tenggara. Produksi vaksin oleh Bio Farma dari tahun ke tahun dapat dilihat pada Tabel 4.11.

Tabel 4.11. Data Produksi Vaksin Tahun 2012 – 2016

Jenis Vaksin	Tahun Produksi (Juta Dosis)				
	2012	2013	2014	2015	2016
Vaksin Bakteri	379,08	361,76	457,13	531,,500	538,23
Vaksin Virus	200,19	200,63	300,09	300,41	300,94
Vaksin Kombinasi	24,78	25,61	25,54	15,79	20,72
Sera	29,38	30,59	32,20	33,06	43,02

Sumber : Biotech Innovation For A Global Competitiveness, Laporan Tahunan Biofarma Tahun 2016

PT. Bio Farma merupakan industri lokal (BUMN) yang berkembang menjadi perusahaan *Life Science*. Dengan kapasitas produksi mencapai 3,2 miliar dosis per tahun, PT. Bio Farma menjadi produsen vaksin terbesar di tingkat Asia Tenggara. Selain memenuhi kebutuhan vaksin nasional, produk vaksin Bio Farma digunakan oleh lebih dari 130 negara. Bio Farma juga mensuplai kebutuhan vaksin dunia melalui WHO dan UNICEF.

Perusahaan vaksin melakukan kolaborasi riset dengan lembaga riset dalam dan luar negeri. Bentuk kerjasama yang dilakukan berupa kerjasama produksi dan supply produk dengan partner global. Sebagai produsen vaksin yang telah diakui WHO, perusahaan vaksin melakukan kerjasama supply produk dengan partner di negara maju maupun sesama industri vaksin di negara berkembang yang telah mendapat *Pre Qualification* (PQ WHO) untuk memenuhi kebutuhan vaksin nasional dan global.

Selain industri lokal, terdapat perusahaan multinasional (MNC) yang memproduksi vaksin di Indonesia, diantaranya adalah GlaxoSmithKline (GSK), PT. Novartis Indonesia, dan Sanofi. GSK merupakan salah satu perusahaan kesehatan pertama yang didirikan di Indonesia, yang kemudian tumbuh menjadi perusahaan terbesar di Indonesia.

PT. Novartis Indonesia didukung oleh dua laboratorium penelitian yang disebut NEHCRI (Novartis-Eijkman-Hasanuddin Research Initiative) di RS. Wahidin, Makasar, Sulawesi Selatan dan Institut Eijkman di Jakarta. Kedua laboratorium fokus pada pengembangan obat-obatan untuk penyakit tropis: *dengue fever* atau demam berdarah (DB) dan tuberkulosis (TBC). Kegiatan perusahaan meliputi produksi bahan baku farmasi, formulasi obat jadi, distribusi umum dan ekspor.

Sementara itu, Sanofi merupakan perusahaan layanan kesehatan terdepan yang menemukan, mengembangkan dan mendistribusikan solusi terpetik yang berfokus pada kebutuhan pasien. Sanofi memiliki keunggulan di bidang layanan kesehatan melalui 6 (enam) dasar pertumbuhan, yaitu pasar negara-negara berkembang, vaksin, produk kesehatan konsumen, pengobatan diabetes, produk inovatif dan kesehatan binatang. Melalui akuisisi Genzyme di tahun 2010, Sanofi Grup mulai masuk pada bidang pengobatan penyakit langka.

Dengan anggaran riset lebih lebih dari 4,4 miliar Euro, atau setara dengan Rp. 52,8 trilyun di tahun 2010, menjadikan Sanofi Group sebagai salah satu dari tiga pelaku riset terbesar di kalangan industri farmasi dunia. Salah satu produk yang terbaru dari perusahaan ini adalah Sanofi Pasteur. Sebagai pemimpin dunia di bidang vaksin, saat ini Sanofi Pasteur menyediakan jenis vaksin yang terlengkap untuk 20 macam penyakit yang disebabkan oleh bakteri maupun virus. Di Indonesia Sanofi Pasteur telah menyediakan vaksin-vaksin: influenza, rabies, hepatitis B, hepatitis A, pneumonia, varisela, MMR, tifoid, Hib, poliomyelitis, DPT, vaksin kombinasi DPT+Hib dan DPT+Hib+polio. Vaksin kombinasi (beberapa antigen dalam satu suntikan) merupakan produk andalan yang membuat jadwal vaksinasi menjadi lebih sederhana, ekonomis, dan nyaman.

Untuk dapat bersaing di pasar global produsen vaksin harus terus berinovasi dalam pengembangan produk. Selain membuat produk berkualitas global, perusahaan juga harus memperhatikan lingkungan melakukan perbaikan berkesinambungan untuk dapat bertahan dan berdaya saing. Diperkirakan dalam lima tahun ke depan tidak akan muncul produsen baru di Indonesia, tetapi pasar Indonesia akan dimasuki perusahaan vaksin global karena pasar Indonesia yang besar. Harus diwaspadai kemungkinan perusahaan multinasional memasuki pasar domestik tanpa membangun pabrik tetapi hanya memasarkan produk melalui perusahaan mitra lokalnya.

Salah satu strategi yang dapat dilakukan perusahaan lokal adalah dengan mengembangkan inovasi dan diversifikasi produk sesuai kebutuhan pasar di antaranya dengan melakukan aliansi strategi dalam bidang penelitian dan pengembangan produk, produksi dan pemasaran dengan berbagai pihak baik dalam negeri maupun luar negeri. Pemerintah melalui Kementerian Luar Negeri dan Kementerian Kesehatan membantu perusahaan vaksin untuk memasuki pasar potensial baru negara-negara anggota *Organization of Islamic Cooperation (OIC)* dengan menawarkan transfer teknologi. Persaingan vaksin global menuntut perusahaan vaksin untuk mengembangkan teknologi agar dapat ikut bermain dalam pasar vaksin imunisasi lanjutan.

Indonesia merupakan negara termaju di Asia dalam riset dan produksi vaksin dengan PT Bio Farma (Persero) sebagai ujung tombak dalam produksi vaksin itu. Untuk itu, sebagai satu-satunya perusahaan dalam negeri, PT. Biofarma mendapat dukungan kuat pemerintah dalam

bentuk konsorsium penelitian vaksin nasional di bawah koordinasi Kementerian Kesehatan dan Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi (Kemenristekdikti). Konsorsium ini merupakan bentuk kerja sama antara para peneliti di perguruan tinggi, lembaga riset dan industri. Kemenristekdikti secara khusus memberikan fasilitas insentif pendanaan riset kepada para peneliti yang tergabung dalam konsorsium tersebut.

Salah satu hasilnya, sampai dengan tahun 2017, Bio Farmasudah memiliki sebanyak 5 paten dan 30 jurnal yang sudah terpublikasi, baik nasional maupun internasional. Daftar paten PT. dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.12. Daftar Paten Produk Vaksin Bio Farma

No	Jenis Paten	ID Paten
1	Proses produksi vaksin rotavirus menggunakan trypsin rekombinan untuk aktivasi virus	P00201200740
2	Overekspresi gen sialil transferase Macaca Fascicularis dalam garis sel vero	P00201300277
3	Kultur sel trakea macaca fascicularis sebagai kandidat substrat virus	P00201300276
4	Plasmid rekombinan sebagai vektor ekspresi untuk overproduksi antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) di Honsenula polymorpha	P00201407051
5	Produksi antigen permukaan hepatitis B kecil (HBsAg) Virus seperti partikel di Pichia pastoris	P00201504908

Sumber : Survei ke Biofarma, September 2018

Lembaga-lembaga yang mendukung aktivitas produksi vaksin serta bentuk kerjasama yang dilakukan dapat dilihat pada Tabel 4.13.

Tabel 4.13. Lembaga Pendukung Perusahaan Vaksin

No	Jenis Lembaga	Lembaga Pendukung	Nama Lembaga Pendukung	Bentuk Kerjasama
1	Nasional	Swasta	PT. Indofarma Global Medika	Penjualan produk
			PT. Rajawali Nusantara Indonesia	Penjualan produk
			PT. Adhi Karya	Pembelian investasi
			K2BF	Pembelian barang dan investasi
			CV. KCA	Pembelian barang dan investasi
		BUMN Litbang Perguruan Tinggi	PT. Kimia Farma (Persero)	Penjualan produk
			Universitas Gajah Mada (UGM)	Pengembangan vaksin TB Pengembangan rh-EPO Pengembangan vaksin dengue
			Universitas Indonesia (UI)	Pengembangan vaksin TB Pengembangan vaksin dengue
			Universitas Padjajaran (UNPAD)	Pengembangan vaksin TB
			Institut Teknologi Bnadung (ITB)	Pengembangan vaksin TB Pengembangan vaksin dengue Pengembangan rekombinant vaksin hepatitis B

No	Jenis Lembaga	Lembaga Pendukung	Nama Lembaga Pendukung	Bentuk Kerjasama
		Litbang Pemerintah	Universitas Airlangga (UNAIR)	Pengembangan vaksin TB
			Universitas Hassanuddin (UNHAS)	Pengembangan rh-EPO
			Universitas Al Azhar	Pengembangan rekombinant vaksin hepatitis
			LIPI	Pengembangan rh-EPO Pengembangan vaksin dengue Pengembangan rekombinant vaksin hepatitis B
			Litbangkes – Kementerian Kesehatan	Pengembangan vaksin TB Pengembangan vaksin dengue
			Eijkman	Pengembangan vaksin dengue Pengembangan rekombinant vaksin hepatitis B
			Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT)	Pengembangan vaksin dengue Pengembangan rekombinant vaksin hepatitis B
2	Internasional	PT/Swasta/ Pemerintah	IVI, IWATE/SI Bio, Path USA, Biken, MBMGF, INAVAC/University of Melbourne, UNIL, MCRI/PATH/BMGF, Lipotek CRO (Contract Research Organization)	Penelitian dan pengembangan vaksin Penelitian, pengembangan, fasilitas dan uji Klinis, dan analisis terintegrasi

Sumber : Diolah dari Biotech Innovation For A Global Competitiveness, Laporan Tahunan Bio Farma Tahun 2016 dan Survei Biofarma, September 2018

Dukungan lain yang diberikan oleh pemerintah adalah penyelenggaraan Forum Riset Vaksin Nasional (FRVN) yang melibatkan stakeholder dalam pengembangan vaksin. Sebagai FRVN pertama kali diselenggarakan pada tahun 2011, dan digagas oleh Bio Farma yang selanjutnya FRVN ini diubah menjadi Forum Riset Life Science Nasional (FRLN) mulai tahun 2017. Forum riset ini telah membentuk konsorsium dan working group (WG) vaksin, yaitu Rotavirus, Tuberculosis, Malaria, HIV/ AIDS, Dengue, Influenza, Pneumokokus dan Delivery System, serta kebijakan riset vaksin nasional sekaligus pendanaan.

Untuk mengatasi permasalahan yang dihadapi industri vaksin, pemerintah Indonesia melalui Kementerian Luar Negeri dan Kementerian Kesehatan membantu perusahaan vaksin untuk memasuki pasar potensial baru negara-negara anggota *Organization of Islamic Cooperation* (OIC) dengan menawarkan transfer teknologi.

4.1.4 Potret Industri Biosimilar Nasional

Pemerintah mendorong pengembangan produk biofarmasi terutama biosimilar dengan menetapkan PermenKes RI Nomor 17 Tahun 2017 tentang Rencana Aksi Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan. Dalam PermenKes tersebut, produk obat biosimilar jenis EPO (*Erythropoetin*) dan GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) masuk dalam skenario pengembangan produk farmasi di tahun 2016 -2018. Di sisi lain, Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) berperan mengawasi kualitas pembuatan dan kualitas produk dengan tolok ukur GMP (*good manufacturing practice*) dan BA/BE (*bioavailability* dan *bioequivalence*), sehingga dihasilkan obat biologi, termasuk biosimilar, yang murah dan terjangkau namun tetap efektif dan aman bagi penggunaannya.

Produsen produk biosimilar di dalam negeri di antaranya PT. Etana Biotechnology Indonesia, PT. Kalbio Global Medika, yang merupakan anak perusahaan dari PT. Kalbe Farma Tbk yang akan komersialisasi produknya pada akhir tahun 2018 dan ProBioGenin Biosimilar, yang bekerjasama dengan Bio FarmaIndonesia. Bahan baku obat dan produk biologi yang diproduksi perusahaan biosimilar ini tidak hanya untuk mencukupi kebutuhan dalam negeri, namun juga untuk ekspor. Produk biosimilar yang diproduksi terutama adalah erythropoietin (EPO, pembentuk sel darah merah) dan *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (pembentuk sel darah putih). *Erythropoietin* memiliki peranan dalam terapi cuci darah, sedangkan *Granulocyte Colony Stimulating Factor* digunakan untuk meningkatkan produksi *granulosit* dalam tubuh.

PT. Kalbe Farma, melalui anak usahanya PT. Kalbio Global Medika yang terletak di kawasan Industri Delta Silicon Cikarang, merupakan perusahaan farmasi pertama yang memproduksi bahan baku obat biosimilar dan produk biosimilar. Saat ini, bahan baku dan produk untuk terapi EPO hampir 100 persen diimport dari Korea maupun dari China. Perusahaan melakukan investasi untuk membangun fasilitas produksi dan riset dan pengembangan serta transfer teknologi dari pihak China dan Korea Selatan. Fasilitas produksi menerapkan teknologi robotik untuk menghambat kontaminasi, teknologi bioreaktor perfusi untuk menambah produksi pabrik, dan teknologi isolator untuk menjamin kebersihan produk. Produk yang dihasilkan dari pabrik tersebut diharapkan dapat memenuhi kebutuhan obat biosimilar di Indonesia hingga 2025 (Annual Report PT. Kalbe Farma Tbk, 2016)

Universitas Indonesia dan PT. Daewoong Pharmaceutical Company bekerjasama membangun pusat penelitian bioteknologi berbasis produk biosimilar pertama di Indonesia yaitu Bio Technology Research Centre UI-Daewoong, di Integrated Laboratory Research Center UI Depok. Kerja sama akademik dalam bidang pendidikan, riset dan pengembangan obat biologi ini bertujuan untuk mengembangkan obat biologi terbaru dengan kualitas unggulan melalui program penelitian kerjasama terbuka. Untuk itu, pusat penelitian ini berisi alat-alat canggih dalam bidang bioteknologi seperti *Capillary Electrophoresis*, *Freezer ThermoScientific*, dan *Molecular Devices*. Laboratorium ini akan beroperasi dengan konsep *smart system* dimana pengontrolan semua alat dan sumber energi sudah diotomasi.

Lembaga ilmu pengetahuan Indonesia (LIPI) tengah mengembangkan obat biosimilar berbasis protein. Pengembangan ini khusus dalam pengobatan anemia pada pasien penderita gagal ginjal dan pasien terapi kanker. Selain itu PT. Bio Farma juga tengah mengembangkan produk biosimilar jenis EPO melalui konsorsium biosimilar dengan LIPI dan Universitas Gajah Mada (UGM). Dalam kerja sama ini, UGM berperan dalam tes aktivitas biologis dan LIPI dalam rencana pembuatan produk biosimilar EPO sebagai *done development*.

Tabel 4.14. Pasar EPO di Indonesia

No	Pasar	Jumlah
1	Jumlah Populasi	248.645.008
	Angka Prevalensi Penyakit Ginjal Kronis 12,5% (Wprodjosudjadi dkk, 2009)	
2	Total Pasien dengan penyakit ginjal kronis % perkembangan menjadi End Stage Renal Disease (ESRD) 0,8% (Suhardjono, 2007)	31.080.626
3	Jumlah pasien dengan ESRD	248.645
4	Jumlah pasien yang mencari perawatan di rumah sakit % dari EPO yang ditentukan 100%	248.645
5	Total pasien EPO potensial	248.645
6	% keterjangkauan saat ini 9% (Pernefri 2011)	22.378
7	Calon pasien Kuantitas wajib tahunan per pasien berdasarkan Dosis harian yang ditetapkan oleh WHO sebesar 1000 IU / hari	365.000 IU
8	Potensi ukuran pasar EPO (dalam IU)	90,755 million IU
9	Ukuran volume saat ini di Indonesia (IMS 2014)	4,286 milion IU
Pasar potensial lebih dari 90,755 juta IU. Tingkat penetrasi saat ini adalah 4,72%		

Gambaran pasar EPO di Indonesia ditunjukkan dalam Tabel 4.14. Dari gambaran dalam tabel tersebut dapat dilihat bahwa tingkat penetrasi pasar EPO di Indonesia 4,72%. Ini berarti bahwa hampir semua kebutuhan Indonesabelum dapat dipenuhi oleh industri dalam negeri.

Potensi Bisnis biosimilar di dunia tiap tahunnya meningkat, sehingga penguasaan teknologi proses produksi biosimilar menjadi penting terutama pada tahap: *upstream*, *downstream*, dan analisis. Beberapa obat biosimilar yang sudah habis masa patennya dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4.15. Daftar Obat Biosimilar Habis Masa Paten

Obat biosimilar	Habis paten	Nilai (miliar)
Intron A (IFN); genotropin (hGH); Neupogen (GCSF)	Sebelum 2007	USD 0,2
humalin (insulin)		USD 1,3
Tahun 2007 Epogen (EPO)		USD 1,7
Enbrel (Amgen)	Tahun 2012	USD 2,5
Remicade	Tahun 2013	USD 3,5
Betaferon	Tahun 2014	USD 3,4
Rituxan	Tahun 2014-2019	USD 1,4
Herceptin		USD 4,9
Avastin		USD 4,1
humira		USD 5,5
		USD 5,9

4.1.5 Potret Industri Sel Punca Nasional

Ada beberapa produsen sel punca di Indonesia yaitu Cordlife Grup Limited, PT Prodia StemCell Indonesia (ProSTEM), PT Bifarma Adiluhung, dan Stem Cell and Cancer Institute (SCI). Kapasitas produksi sel punca masih sangat tergantung pada ketersediaan peralatan yang dimiliki oleh laboratorium. Kebutuhan sel punca di Indonesia sangat tinggi. Agar faktor harga tidak menjadi kendala, maka sel punca harus dikembangkan dari komponen dalam negeri. Untuk itu penguasaan teknologi sel punca menjadi penting.

PT.Cordlife Persada adalah anak perusahaan yang saham mayoritasnya dimiliki Cordlife Group Limited. Didirikan sejak tahun 2003, PT Cordlife merupakan perusahaan pertama di

Indonesia yang mengoperasikan pemrosesan darah tali pusat dan kriopreservasi di Indonesia, dengan fasilitas sesuai standar baku *American Association of Blood Banks* (AABB).

ProSTEM merupakan laboratorium riset, pengolahan dan penyimpanan sel punca yang digunakan untuk pemberian terapi regeneratif kepada pasien. Selanjutnya ProSTEM menjadi perusahaan bank darah tali pusat pertama di Indonesia yang memiliki izin resmi dari Kementerian Kesehatan dan sudah memenuhi standar nasional (standar pengelolaan dan penyimpanan sel punca di Indonesia dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Nomor 48 Tahun 2012) dan standar internasional (*American Association of Blood Banks/ABBA*) dan *Foundation for Accreditation of Cellular Therapy – Net Cord* (FACT – Net Cord).

PT. Bifarma Adiluhung merupakan salah satu perusahaan PT. Kalbe Farma, Tbk. PT Bifarma adalah satu dari 8 anak usaha Kalbe Farma yang bergerak di bidang biofarmasi. Perusahaan ini secara aktif terlibat dalam pengembangan dan penelitian sel punca bekerjasama sama dengan rumah sakit dan instansi terkait. Saat ini PT Bifarma Adiluhung memproduksi sel punca jenis autologus, dimana sel didapat dari bagian tubuh pasien. Perusahaan secara aktif terlibat dalam pengembangan dan penelitian sel punca bekerjasama dengan rumah sakit dan instansi terkait. Dalam waktu dekat perusahaan juga akan mengembangkan tipe sel punca alogetik, bekerjasama dengan RSCM dan Medistra. Perusahaan memiliki fasilitas laboratorium produksi sel punca bernama *regenic* yang memperoleh izin operasional pengolahan stem cell dari pemerintah dan mendapat sertifikasi GMP (CPOB) dari BPOM. Namun untuk produksi, Bifarma masih bergantung pada media tanam jenis reagent yang diimport dari Amerika Serikat. Perusahaan ini merupakan satu-satunya perusahaan yang memegang CGMP (*Current Good Manufacturing Practice*) untuk memproduksi sel punca.

Stem Cell dan Cancer Institute (SCI) merupakan salah satu pusat penelitian dari PT. Kalbe Farma yang berfokus pada bidang penelitian sel punca dan kanker. SCI didirikan pada tahun 2006. SCI mengembangkan penelitian di bidang *Genetically Modified Stem Cell* (Cancer Treatment dan *Vehicle /Drug Delivery*), *Nanochitosan-Placenta*, *Stem Cell Conditioned Media*, *KALSTEM MEDIA* (*In House Stem Cell Media*). Sejak berdirinya di tahun 2006, SCI aktif terlibat dalam riset matrik tali pusat sebagai sumber baru sel punca mesenkimal, di mana hasil penelitiannya akan menjadi dasar upaya selanjutnya untuk melihat aspek-aspek klinis bagi terapi penyakit kardiovaskuler atau

penyakit degeneratif lainnya. Selanjutnya pada tahun 2010, SCI mendirikan Regenerative and Cellular Therapy (ReGeniC). ReGeniC memberikan layanan pemrosesan sel punca dalam klinik untuk kebutuhan terapi berbagai penyakit. Di tahun 2013, Laboratorium SCI mendapatkan izin operasional dari Kementerian Kesehatan Indonesia bagi fasilitas laboratorium pengembangan sel punca ReGeniC yang menjadi laboratorium pertama di Indonesia yang menerima izin pengembangan sel punca untuk pengobatan keluhan osteoarthritis dan myocardial infarct. Di tahun 2014, SCI juga mendapat sertifikat GMP untuk produksi Allogenic Stem Cell dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM). (<http://www.sci-indonesia.id>)

Salah satu perusahaan sel punca sudah mengembangkan sel punca autologus untuk *osteoarthritis* (OA), jantung (*myocard infarct*) dan patah tulang. Saat ini perusahaan tersebut sedang mengembangkan sel punca allogenic untuk penyakit autoimun, cedera tulang belakang, diabetes, dan sirosis hati, namun masih tahap uji klinis (Kompas.com, 10 September 2016).

Dalam perkembangannya, saat ini ada sebelas rumah sakit yang ditetapkan pemerintah, berdasarkan Permenkes No.32 Tahun 2014, sebagai pusat pengembangan pelayanan medis, penelitian dan pendidikan bank jaringan dan sel punca. Sebelas rumah sakit tersebut terdiri atas 2 (dua) rumah sakit yang berperan sebagai pembina, dan sembilan rumah sakit yang dibina seperti pada Tabel dibawah ini (Tabel 4.16).

Tabel 4.16. Rumah Sakit yang Mengembangkan Pelayanan Medis, Penelitian dan Pendidikan Bank Jaringan dan Sel Punca

No	Rumah Sakit	Peran
1	RS Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta	Pembina
2	RS Umum Daerah Dr. Soetomo , Surabaya	Pembina
3	RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta	Penyelenggara
4	RS Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang	Penyelenggara
5	RS Umum Fatmawati, Jakarta	Penyelenggara
6	RS Khusus Kanker Dharmais, Jakarta	Penyelenggara
7	RS umum Persahabatan, Jakarta	Penyelenggara
8	RS Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung	Penyelenggara
9	RS Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta	Penyelenggara
10	RS Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang	Penyelenggara
11	RS Umum Pusat Sanglah, Denpasar	Penyelenggara

Sejak tahun 2007, UPT Teknologi Kedokteran Sel Punca RSCM telah melakukan penelitian terkait sel punca. Hingga saat ini, pasien yang sudah berhasil disembuhkan dengan menggunakan terapi sel punca sebanyak 214 pasien (Sumber: <https://tirto.id/terapi-sel-punca-di-indonesia-terhambat-standar-pelayanan-cyeo>). Bahkan dalam lima tahun terakhir sejak 2012 lalu, tim stemcell dari RSUD Dr Soetomo, Surabaya, sudah berhasil menangani sedikitnya 306 pasien dengan menggunakan terapi sel punca. (http://koran-sindo.com/page/news/201-04-09/0/3/Berhasil_Tangani_306_Pasien).

Pada saat ini sarana dan prasarana yang dimiliki produsen sel punca di Indonesia cukup memadai dalam mendukung penelitian dan pengembangan sel punca. Demikian pula untuk reagent dan bahan pembantu laboratorium yang dipilih dan digunakan merupakan bahan-bahan yang sesuai dengan standar yang berlaku dan terdaftar. Dengan adanya kerja sama dengan para pemasok alat dan bahan, maka perusahaan produsen sel punca mempunyai prioritas untuk mendapatkan informasi terkini mengenai kemajuan teknologi kedokteran laboratorium dan terapi regeneratif. Laboratorium riset dan pengembangan yang ada dilengkapi dengan alat-alat berteknologi terkini yang dapat menunjang baik penelitian dasar dan *advance* dalam bidang *stem cell* dan *cell culture*. Adapun alat-alat yang dimiliki oleh Laboratorium Riset perusahaan produsen sel punca dirangkum pada tabel 4.17.

Seperti ProSTEM, perusahaan ini memiliki ruang laboratorium pengolahan dengan fasilitas yang sesuai dengan spesifikasi cGMP (*current Good Manufacturing Practices*), seperti pengendalian mikroba, jumlah partikel, suhu ruangan, kelembapan, intensitas cahaya serta aliran, kecepatan dan tekanan udara. Laboratorium dengan spesifikasi seperti ini sangat penting untuk diterapkan pada laboratorium pengolahan sel punca karena dapat mempengaruhi kualitas sel punca.

Tabel 4.17. Peralatan Pendukung Sel Punca di Indonesia

No	Nama Produsen Sel Punca	Peralatan yang Dimiliki
1	ProSTEM	Biological Safety Cabinet Level 2
		Flowcytometry
		Microscope Inverted Fluorescence
		Incubator CO
		Freezer 4, -20, dan -80°C
		Western Blot
		Magnetic Cell Sorting
		Fume Hood
2	SCI (Stem Cell dan Cancer Institute)	Koridor pemisah laboratorium dan kantor
		Lampu indikator kondisi tata udara
		Lemari pendingin untuk penyimpanan reagensia
		Mikroskop fluoresens untuk analisis imunositokimia
		Panel penunjuk kualitas udara di laboratorium
		Pasokan CO2 untuk inkubator kultur
		Tanki nitrogen cair tempat menyimpan sel dalam kondisi beku 11 RS

Sumber : (<http://Sci-indonesia.id> dan <http://www.prostem.co.id>) diolah

Laboratorium Klinik Prodia telah terakreditasi oleh badan nasional dan internasional, antara lain Komite Akreditasi Nasional (KAN) untuk ISO 15189, College of American Pathologists (CAP, USA) dan Royal College Pathologist Australia (RCPA) sehingga mutu hasil skrining dan kelayakan sampel dapat dipercaya. Peralatan, metode maupun prosedur yang dijalankan oleh perusahaan telah sesuai dengan standar American Association of Blood Banks (AABB) dan Foundation of Accreditation of Cellular Therapy – Net Cord (FACT- Net Cord) yang merupakan standar internasional untuk pengumpulan, pengolahan, penyimpanan dan terapi sel punca yang terbaik dan diakui oleh dunia kedokteran internasional.

Pada tahun 2013, Laboratorium SCI mendapatkan izin operasional dari Kementerian Kesehatan Indonesia bagi fasilitas Laboratorium pengembangan sel punca ReGeniC yang menjadi laboratorium pertama di Indonesia yang menerima izin pengembangan sel punca untuk pengobatan keluhan osteoarthritis dan myocardial infarct. Di tahun 2014, perusahaan juga mendapat sertifikat GMP untuk produksi sel punca dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM).

Pusat penelitian Kalbe di bidang kegiatan penelitian sel punca dan kanker SCI telah mendaftarkan paten untuk inovasinya dibidang skrining mutasi gen, yang dikenal dengan *splitscan*. *Splitscan* memperkenalkan teknik yang lebih efektif dan cepat untuk mengidentifikasi pengobatan yang tepat bagi pasien kanker. Teknik ini telah digunakan secara komersial sejak tahun 2012 oleh KalGen untuk menguji mutasi genetik kanker usus besar dan kanker paru.

Sementara itu produsen sel punca lainnya seperti Bifarma juga memiliki fasilitas laboratorium yang mampu memproduksi sel punca berdasarkan pesanan rumah sakit atau lembaga penelitian di Indonesia. Perusahaan memiliki laboratorium produksi sel punca dengan nama Regenic, yang pada 2013 mendapatkan izin operasional dari Kementerian Kesehatan Indonesia bagi fasilitas laboratorium pengembangan sel punca dan menjadi laboratorium pertama di Indonesia yang menerima izin pengembangan sel punca untuk pengobatan keluhan osteoarthritis dan myocardial infarct. Di tahun 2014, perusahaan juga mendapat sertifikat GMP untuk produksi Allogenic Stem Cell dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) (Kontan.co.id, Kamis 13 September 2018).

Asosiasi Sel Punca Indonesia (ASPI) merupakan lembaga pendukung sel punca. ASPI sebagai organisasi non-profit yang bebas, mendukung pertukaran dan penyebaran informasi dan ide-ide yang berhubungan dengan sel punca di Indonesia. ASPI didirikan pada tanggal 2 Februari 2008 sebagai wadah pemersatu bagi para peneliti, dokter, pebisnis, pemerintah, dan pemerhati sel punca yang memiliki satu tujuan untuk memajukan penelitian akan sel punca dan pengaplikasiannya di Indonesia. Pembentukan ASPI merupakan tindak lanjut dari salah satu rumusan hasil workshop yang diselenggarakan Dewan Riset Nasional (DRN) Komisi Teknis Kesehatan dan Obat pada bulan November 2017. Dalam menjalankan tujuannya, ASPI bekerjasama dengan berbagai pihak antara lain Kemenristek Dikti, Kementerian Kesehatan, Komite Bioetik Nasional, PB IDI. Selain ASPI, lembaga pendukung lain sel punca adalah Komite sel punca. Komite sel punca ditetapkan oleh Menteri Kesehatan dan memiliki tugas memberikan masukan, pertimbangan dan rekomendasi kepada Menteri dalam pengambilan kebijakan, termasuk pembinaan dan pengawasan pelayanan serta penelitian sel punca di fasilitas pelayanan kesehatan.

Peran pemerintah dalam pengembangan dan penelitian sel punca di Indonesia adalah mengawasi, menetapkan standar operasional bank darah tali pusat, pembinaan dan pengawasan pelaksanaan dan pelayanan sel punca di fasilitas kesehatan. Pemerintah juga telah membentuk Komite Sel Punca yang telah diatur dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 231/MENKES/SK/VII/2012. Adapun tugas dari komite sel punca yaitu memberi dan mencabut izin penyelenggaraan pelayanan dan membentuk jejaring penelitian pada lembaga-lembaga penelitian berbasis pelayanan atau penyelenggaraan pelayanan sel punca

Selain berperan dalam mengawasi, menetapkan dan pembinaan sel punca, pemerintah juga berperan dalam membentuk konsorsium pengembangan sel punca dan jaringan pada tahun 2014. Konsorsium tersebut beranggotakan akademisi, industri kesehatan, klinisi dan pemerintah (Kementerian Kesehatan, Kementerian BUMN, Kementerian Riset dan Pendidikan Tinggi, dan BPOM). Konsorsium bertujuan mewujudkan Indonesia menjadi tuan rumah di negara sendiri bagi terapi sel punca dan jaringannya. Kedepannya, konsorsium akan mendorong industri swasta dan BUMN untuk dapat memproduksi sel punca bagi pengobatan degeneratif di Indonesia.

4.1.6 Daya Saing Industri Biofarmasi Nasional

Dari uraian setiap industri (vaksin, biosimilar dan sel punca) di atas dapat dipetakan kemampuan daya saing industri farmasi di Indonesia. Pemetaan dilakukan dengan Model Porter, yaitu mengevaluasi aspek positif dan negatif dari setiap indikator daya saing terhadap setiap jenis produk biofarmasi. Hasil pemetaan dirangkum dalam Tabel 4.18. Hasil tersebut nantinya akan menjadi pertimbangan dalam penyusunan strategi dan rekomendasi pengembangan industri biofarmasi dalam bab berikutnya.

Tabel 4.18. Hasil Pemetaan Industri Biofarmasi Nasional Dengan Model Porter

No	Indikator Daya Saing Industri	Industri Biofarmasi		
		Industri Vaksin	Industri Biosimilar	Industri Sel Punca
1	Kondisi Faktor			
	Ketersediaan Bahan Baku dan obat	<ul style="list-style-type: none"> Bahan baku vaksin yang dari Adjuvan dan stabilizer masih mengalami kendala. 	<ul style="list-style-type: none"> PT. Kalbio Global Medika Perusahaan farmasi pertama yang memproduksi bahan baku obat biosimilar (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Sel punca berasal dari manusia, namun banyak terapi sel punca yang mengatasnamakan sel

No	Indikator Daya Saing Industri	Industri Biofarmasi		
		Industri Vaksin	Industri Biosimilar	Industri Sel Punca
		<ul style="list-style-type: none"> Adjuvan masih import dari Denmark(-) Ketersediaan reagensia > 90 % masih import (-) Bahan baku Kehalalan stabilizer masih dipertanyakan (-) Bahan baku pendukung tersedia banyak di Indonesia (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Namun untuk obat terapi EPO, bahan baku obat tersebut antara 90 % - 100 % merupakan produk yang diimport dari Korea dan China (-) 	<ul style="list-style-type: none"> punca dari tumbuhan (supplement) , dari hewan, bahan lain dan kapsul atau cairan yang diberikan per oral (-)
	Sumber Daya Manusia (SDM)	<ul style="list-style-type: none"> Ketersediaan dan kemampuan SDM sudah cukup memadai, mulai dari SMA, D3,S1, S2 dan S3 yang sesuai dengan bidangnya yaitu bidang teknologi biologi molekuler, farmasi, ahli kimia, kedokteran dan kedokteran hewan. Untuk SDM yang berpendidikan S3 berasal dari Jepang dan Inggris (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Ketersediaan SDM cukup memadai mulai dari SD hingga S3 (+). SDM diberikan pelatihan khusus untuk memastikan produksi obat biosimilar berlangsung sesuai rambu-rambu (+). 	<ul style="list-style-type: none"> Produsen sel punca dijalankan oleh tim SDM yang terlatih dan berpengalaman serta berkomitmen memberikan mutu dan pelayanan yang terbaik (+) Ada beberapa dokter yang melakukan terapi sel punca diluar kompetensinya (-)
	Sarana dan Prasarana	<ul style="list-style-type: none"> Infrastruktur seperti fasilitas produksi dan R&D cukup lengkap dan memadai (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Pabrik bahan baku dan produk PT. Kalbio Global Medika diperkirakan mencukupi untuk memenuhi Indonesia hingga tahun 2025 (+) Pabrik tersebut baru beroperasi Juni 2018 (-) 	<ul style="list-style-type: none"> Peralatan atau infrastruktur yang dimiliki oleh beberapa produsen sel punca di Indonesia dalam mendukung penelitian dan pengembangan sel punca cukup memadai, seperti yang dimiliki oleh PROSTEM yang sudah memenuhi cGMP (+) Ada beberapa laboratorium yang belum terintgerasi yang menawarkan terapi sel punca (-)
	Modal	<ul style="list-style-type: none"> Secara finansial didukung oleh lembaga vaksin internasional dan negara-negara donor (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Modal awal digunakan mayoritas (500 miliar) untuk proyek pembangunan pabrik obat biosimilar, sehingga untuk dana untuk riset dan pengembangan masih terbatas (-) 	<ul style="list-style-type: none"> Alokasi dana riset untuk pengembangan sel punca, mayoritas diperoleh dari dana riset perusahaan (+)
	Paten	<ul style="list-style-type: none"> Sampai dengan tahun 2018 sudah ada 6 produk yang dipatenkan dan 30 jurnal terpublikasi nasional dan internasional (+) 		<ul style="list-style-type: none"> Salah satu produsen sel punca di Indonesia seperti SCI yang merupakan pusat penelitian Kalbe di bidang kegiatan penelitian sel punca dan kanker, telah

No	Indikator Daya Saing Industri	Industri Biofarmasi		
		Industri Vaksin	Industri Biosimilar	Industri Sel Punca
				mendaftarkan paten untuk inovasinya dibidang skrining mutasi gen, yang dikenal dengan splitscan (+)
2	Kondisi Permintaan			
	Produksi	<ul style="list-style-type: none"> • Produksinya tumbuh dan berkembang dengan kapasitas produksi yang cukup besar sekitar 3 miliar dosis dari 14 jenis vaksin. Kapasitas produksi sebesar itu merupakan terbesar di Asia Tenggara. Hasil produksinya memenuhi kualifikasi WHO, termasuk dalam menyediakan kebutuhan vaksin untuk program imunisasi dunia (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Basis produksi obat biosimilar diantara negara-negara Asia Tenggara (+) • Produksi bahan baku obat dan produk yang diproduksi oleh pabrik diperkirakan akan mencukupi kebutuhan obat biosimilar di Indonesia hingga tahun 2025 (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kapasitas produksi sel punca masih sangat tergantung pada ketersediaan peralatan yang dimiliki oleh laboratorium (-)
	Penjualan dan Pemasaran	<ul style="list-style-type: none"> • Penjualan vaksin untuk kebutuhan internasional cukup berkembang sampai ke India, Belgia, Perancis dan Korea Selatan dengan total penjualan sebesar Rp.2,32 triliun (+) • Tingkat kehalalan vaksin untuk memenuhi permintaan pasar internasional tidak dipermasalahkan (+) • Tingkat kehalalan untuk memenuhi permintaan pasar nasional masih dipermasalahkan (-) 	<ul style="list-style-type: none"> • Produk obat biosimilar diprediksi penjualannya dapat mencapai sekitar 10% dari total pendapatan obat resep KLB. Kontribusinya diharapkan semakin besar, di mana dalam lima tahun mendatang mencapai 25%-30% (+) • Harga penjualan dipengaruhi oleh prosedur produksi, batasan pasr, tingkat penerimaan dokter dan biaya pemasaran (-) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sebelas rumah sakit telah ditetapkan pemerintah sebagai pusat pengembangan pelayanan medis, penelitian dan pendidikan bank jaringan dan sel punca (+) • Ada beberapa RS pemerintah maupun swasta yang menyatakan sudah mampu melakukan terapi sel punca, namun belum ditunjuk oleh Menkes (-)
3	Industri Lokal dan Multinasional	<ul style="list-style-type: none"> • Ada beberapa industri lain yang memproduksi vaksin, seperti GlaxoSmithKline (GSK), Novartis dan Sanofi. Namun ketiga industri tersebut kepemilikan asing dan tidak hanya memproduksi vaksin. Sedangkan Bio Farmasatu-satunya produsen vaksin lokal terbesar di Indonesia (+). • Apabila dibandingkan dengan perusahaan vaksin di dunia, pasar ekspor vaksin biofarma ke dunia hanya 1 % . Nilai 	<ul style="list-style-type: none"> • Sudah ada beberapa industri yang memproduksi produk biosimilar, yaitu PT. Kalbio Global Medika dan PT. Etana Biotechnologi Indonesia (+) • Pemasaran kouta pasar dalam negeri belum terpenuhi (-) • PT. Kalbio Global Medika merupakan industri pertama di Indonesia yang menerapkan perkembangan teknologi khususnya dalam dunia teknologi robotik. bioreaktor perfusi, dan teknologi isolator (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ada beberapa produsen sel punca di Indonesia yaitu PT. Prodia StemCell Indonesia (ProSTEM), PT. Bifarma Adiluhung, Cordlife Grup Limited dan Stem Cell dan Cancer Institute (SCI) (+)

No	Indikator Daya Saing Industri	Industri Biofarmasi		
		Industri Vaksin	Industri Biosimilar	Industri Sel Punca
		tersebut lebih kecil dibandingkan oleh perusahaan GSK yang mencapai 23 %. (-)		
4	Lembaga Pendukung	<ul style="list-style-type: none"> Lembaga-lembaga yang mendukung industri vaksin sudah cukup banyak, baik yang berasal dari dalam maupun luar negeri (+) Bentuk kerjasama yang dilakukan oleh lembaga-lembaga pendukung dalam negeri berbentuk konsorsium dengan dana dan jangka waktu yang terbatas, sehingga tidak sampai menghasilkan luaran berupa produk baru (-) Kurangnya komunikasi antar lembaga riset/PT dalam konsorsium dengan industri pengguna teknologilainnya, sehingga mismatch antara teknologi yang dihasilkan dengan kebutuhan pengguna (-) Percepatan riset yang dilakukan oleh lembaga pendukung melalui konsorsium sulit dicapai karena lambatnya kedatangan bahan dan material riset (-) 	<ul style="list-style-type: none"> Sudah banyak lembaga yang mendukung pengembangan produk biosimilar di Indonesia antara lain Universitas Indonesia, Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI (+) Namun belum nanyak industri yang melakukan kerjasama dengan lembaga penelitian tersebut (-) 	<ul style="list-style-type: none"> Sudah ada lembaga pendukung sel punca di Indonesia, yaitu Asosiasi Sel Punca Indonesia (ASPI) dan Komite Sel Punca (+)
5	Strategi dan Kondisi Persaingan Usaha	<ul style="list-style-type: none"> Sudah banyak strategi yang dilakukan oleh industri untuk memenangkan persaingan, seperti strategi bisnis, dan strategi pemasaran (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Industri sudah memiliki strategi antara lain mengembangkan kemampuan kooperasi, akuisisi, kolaborasi, membangun tim pemasaran dan mengembangkan penjualan (+) 	
6	Peran Pemerintah	<ul style="list-style-type: none"> Peran pemerintah dalam pengembangan industri vaksin masih sebatas program konsorsium yang dijalankan hanya beberapa bula, dengan melibatkan beberapa industri dan beberapa instansi pemerintah terkait seperti 	<ul style="list-style-type: none"> Pemerintah melalui BPOM berperan dalam mengatur keamanan dan manfaat obat biosimilar, sehingga dihasilkan produk biosimilar yang murah, terjangkau namun tetap efektif dan aman bagi penggunaanya (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Pemerintah berperan dalam mengawasi mengawasi, menetapkan standar operasional bank darah tali pusat, pembinaan dan pengawasan pelaksanaan dan pelayanan sel punca di fasilitas kesehatan (+)

No	Indikator Daya Saing Industri	Industri Biofarmasi		
		Industri Vaksin	Industri Biosimilar	Industri Sel Punca
		Kementerian Kesehatan (-) • Pemerintah melibatkan industri vaksin dalam penyusunan roadmap bagi kebutuhan vaksin baru dan pengembangan vaksin melalui pendekatan sinergis industri vaksin (+).		<ul style="list-style-type: none"> Telah dibentuk konsorsium pengembangan sel punca dan jaringan yang melibatkan akademisi, industri kesehatan, klinisi dan pemerintah (+) Jangka waktu dan dana konsorsium masih terbatas (-)

4.2. Potret Regulasi Industri Biofarmasi

4.2.1. Potret Regulasi Industri Biofarmasi Global

Penilaian, perizinan, kontrol, dan pengawasan produk obat biologi merupakan tantangan utama bagi otoritas setiap negara yang dihadapkan pada peningkatan jumlah produk baru, masalah kualitas yang kompleks, dan masalah teknis baru yang timbul dari kemajuan teknologi. Globalisasi mendorong lintasan produk obat biologi ini melewati batas-batas nasional. Karenanya penting untuk berbagi pengetahuan dan pengalaman pengaturan untuk kemudian diselaraskan semaksimal mungkin. Melalui pendekatan konsultatifnya, badan kesehatan dunia, WHO (World Health Organization), mengidentifikasi dan mengkonsolidasikan konsensus mengenai isu-isu peraturan yang ada, dan mengkomunikasikannya kepada otoritas nasional dan produsen melalui dokumen panduan yang membahas masalah umum dan produk tertentu. Melalui mekanisme ini, otoritas regulator nasional mendapat informasi tentang latar belakang ilmiah yang diperlukan untuk menilai isu-isu kritis, dan mengetahui bagaimana pendekatan regulasi dan metodologi yang optimal untuk menjamin pasokan produk obat biologi bermutu tinggi, berkualitas, dan berkhasiat.

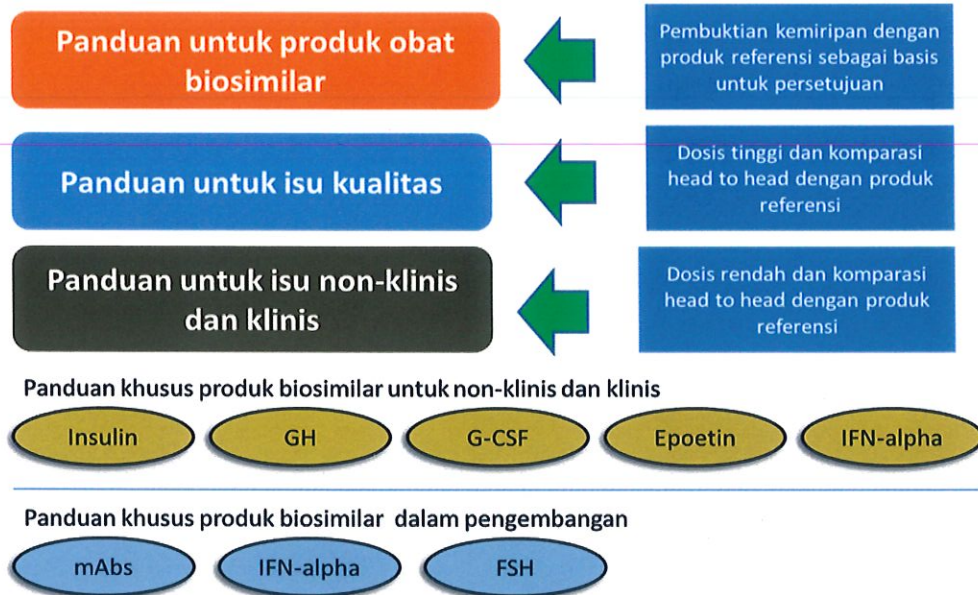
Untuk vaksin, setiap negara memiliki regulasi terkait pemakaian dan vaksinasi serta pengawasan obat vaksin yang beredar di masing masing negara. Regulasi vaksin ini umumnya mengacu kepada regulasi yang dikeluarkan oleh WHO.

Sedangkan untuk produk biosimilar, WHO, menerbitkan panduan tentang Evaluasi Produk Biotherapeutik Serupa (SBP, Similar Biotherapeutic Product) pada April 2010. Panduan untuk

menjamin kualitas, keamanan, dan kemanjuran obat-obatan biosimilar di dunia ini memberikan prinsip-prinsip utama untuk evaluasi SBP dan menetapkan regulasi terkait produk biosimilar di masing-masing Negara.

Eropa melalui EMA (European Medicines Agency) telah lebih dulu membuat kerangka peraturan di tahun 2003. Pedoman peraturan persetujuan produk biosimilar pertama di Eropa terbit tahun 2006, setelah kedaluwarsa paten untuk beberapa produk biologi (epoetin alfa, filgrastim, dan somatropin). EMA telah mengembangkan pedoman untuk seluruh aspek kualitas, klinis, dan non-klinis untuk biosimilar. Kelompok kerja pengawasan produk biosimilar (BMWP, Biological Monitoring Working Party) - EMA melakukan revisi secara teratur untuk memastikan agar pedoman selalu terkini.

Pedoman EMA untuk pendaftaran produk biosimilar berdasarkan persetujuan pada studi praklinis dan klinis yang membandingkan keampuhan, keamanan dan imunogenisitas produk terhadap produk referensi asli. Pedoman regulasi disesuaikan untuk berbagai kelas biosimilar, termasuk persyaratan data yang berbeda untuk studi nonklinis dan klinis protein rekombinan terapeutik, eritropoietin rekombinan, interferon β , dan antibodi monoklonal. EMA mensyaratkan bahwa produk referensi biologis harus telah mendapat izin pemasaran dari Uni Eropa setidaknya 10 tahun. Proses persetujuan EMA menekankan pentingnya pengujian analitik dari biosimilar dan mensyaratkan dukungan bukti klinis yang tepat untuk mengevaluasi dampak klinis dari perubahan kecil dalam struktur dibandingkan dengan produk referensi.

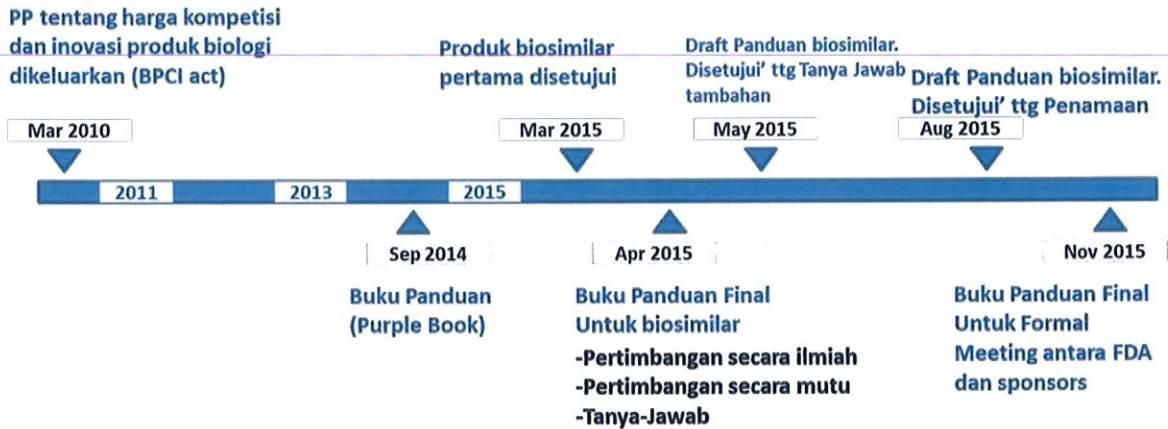


Sumber: ICDRA December 2010, Singapore, NPCB's paper

Gambar 4.7. Panduan Biosimilar EMA (Juli 2010)

Di Amerika Serikat, Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA) 2009 menetapkan kerangka kerja FDA (*Food and Drug Administration*) untuk persetujuan biosimilar. Undang-undang BPCIA disahkan sebagai bagian dari Undang-Undang Perawatan Terjangkau yang ditandatangani Presiden Obama ke dalam undang-undang pada Maret 2010 dan membuat jalur lisensi singkat untuk produk biologi yang terbukti "biosimilar" atau "dapat dipertukarkan" dengan produk biologi berlisensi FDA, yang disebut "Produk referensi."

Sebuah produk biosimilar tidak dapat disetujui di AS selama kurun waktu 12 tahun eksklusivitas pasar untuk produk referensi yang telah lewat masa patennya. Namun, seperti EMA, produk biosimilar di AS hanya dapat disetujui oleh FDA apabila memiliki mekanisme tindakan yang sama, rute administrasi, ukuran dosis tertentu dan khasiat seperti produk referensi, dan hanya untuk indikasi (dalam keadaan sakit) dan ketentuan penggunaan yang telah disetujui untuk produk referensi. Sejarah pengembangan pedoman FDA untuk biosimilar dijelaskan pada Gambar 4.8.



Gambar 4.8. Sejarah Pengembangan Pedoman Peraturan Persetujuan Biosimilar oleh FDA

Di Kanada, biosimilar diatur sebagai obat baru di bawah Undang-Undang Makanan dan Obat-obatan dan Peraturan Pangan dan Obat-obatan. Health Canada's Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD) bekerja sama dengan Regulatory Operations and Branch Branch (RORB) dan Direktorat Produk Kesehatan yang Dipasarkan (Marketed Health Products Directorate, MHPD) mengatur biosimilar. Badan Kesehatan Kanada telah mengembangkan kerangka peraturan yang kuat dan berbasis pengetahuan untuk biosimilars yang mencerminkan banyak pendekatan yang diadopsi oleh badan pengawas obat negara lain.

Pedoman biosimilar di Jepang diterbitkan pada tahun 2009, dan telah menyetujui enam biosimilars. Untuk persetujuan peraturan biosimilars, perusahaan manufaktur harus menunjukkan kesamaan antara kandidat biosimilar dan produk referensi melalui analisis struktural dan fungsional, dan studi non-klinis dan klinis. Untuk otorisasi pemasaran biosimilars di Jepang, disyaratkan orang asal etnis Jepang masuk dalam salah satu studi farmakokinetika dan efikasi komparatif. Jika tidak ada dalam data klinis uji coba untuk menunjukkan kesamaan antara kandidat biosimilar dan produk referensi, maka dilakukan ekstrapolasi data ini ke populasi Jepang sesuai dengan Konferensi Internasional tentang Pedoman Harmonisasi EQ5 (ICH, International Conference on Harmonization of Pharmaceutical for human use)

Sementara China, sebagai negara yang diprediksi akan menjadi pasar farmasi terbesar di dunia pada tahun 2050, sedang mempertimbangkan untuk menetapkan regulasi untuk

pengembangan biosimilars. Produk biosimilar masih dianggap sebagai obat biologi baru. Untuk dapat dipasarkan di China, produk biologi harus diproduksi lokal, begitu juga pekerjaan laboratorium, karena China tidak mengizinkan impor atau ekspor sampel biologi.

Dengan sejarah pengembangan dan manufaktur generik berkualitas tinggi, India memiliki banyak pengalaman dalam pengembangan obat global. Industri biofarmasi domestik yang digerakkan oleh industri obat generik telah menciptakan landasan yang kuat untuk pengembangan biosimilar. Bahkan India menargetkan menjadi pemain utama di pasar biosimilars global. Perusahaan biosimilars global harus bersaing ketat dengan perusahaan domestik, baik dalam penelitian dan pasar biofarmasi yang berkembang di India, karena sejumlah perusahaan India sudah berada jauh di depan pesaing regionalnya.

Pemerintah India, melalui Departemen Bioteknologi (DBT, Department of Biotechnology)) dan Organisasi Kontrol Standar Obat-obatan Pusat (CDSCO, Center for Drug Standardization Control Organization), menerbitkan pedoman untuk jalur singkat pendaftaran biosimilars pertama kali pada bulan Juni 2012. Pada tahun itu, India telah menyetujui lebih dari 25 produk yang ditetapkan sebagai 'biologi serupa'. Panduan India serupa dengan pedoman UE dan USA dalam banyak aspek. Produk referensi harus merupakan produk inovator yang dilisensikan di India atau, jika belum terdaftar di India, produk ini seharusnya telah dilisensikan dan dipasarkan secara luas selama empat tahun di negara asal inovator dalam yurisdiksi dengan kerangka peraturan yang mapan.

Korea Selatan adalah tempat pengembangan produk biosimilar paling menarik di antara negara Asia Pasifik yang lebih kecil. Pemerintah Korea Selatan menargetkan 22 persen pangsa pasar biosimilars global pada tahun 2020. Lingkungan biosimilars berkembang Korea Selatan termasuk 11 perusahaan pengembangan biosimilars dan persetujuan IND pada 2012. Sebagai contoh, Samsung menginvestasikan \$ 389 juta dalam pengembangan biosimilar selama lima tahun ke depan.

Menteri Makanan dan Obat-obatan Korea Selatan (sebelumnya, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Korea) mengeluarkan pedoman evaluasi produk biosimilar pada tahun 2009,