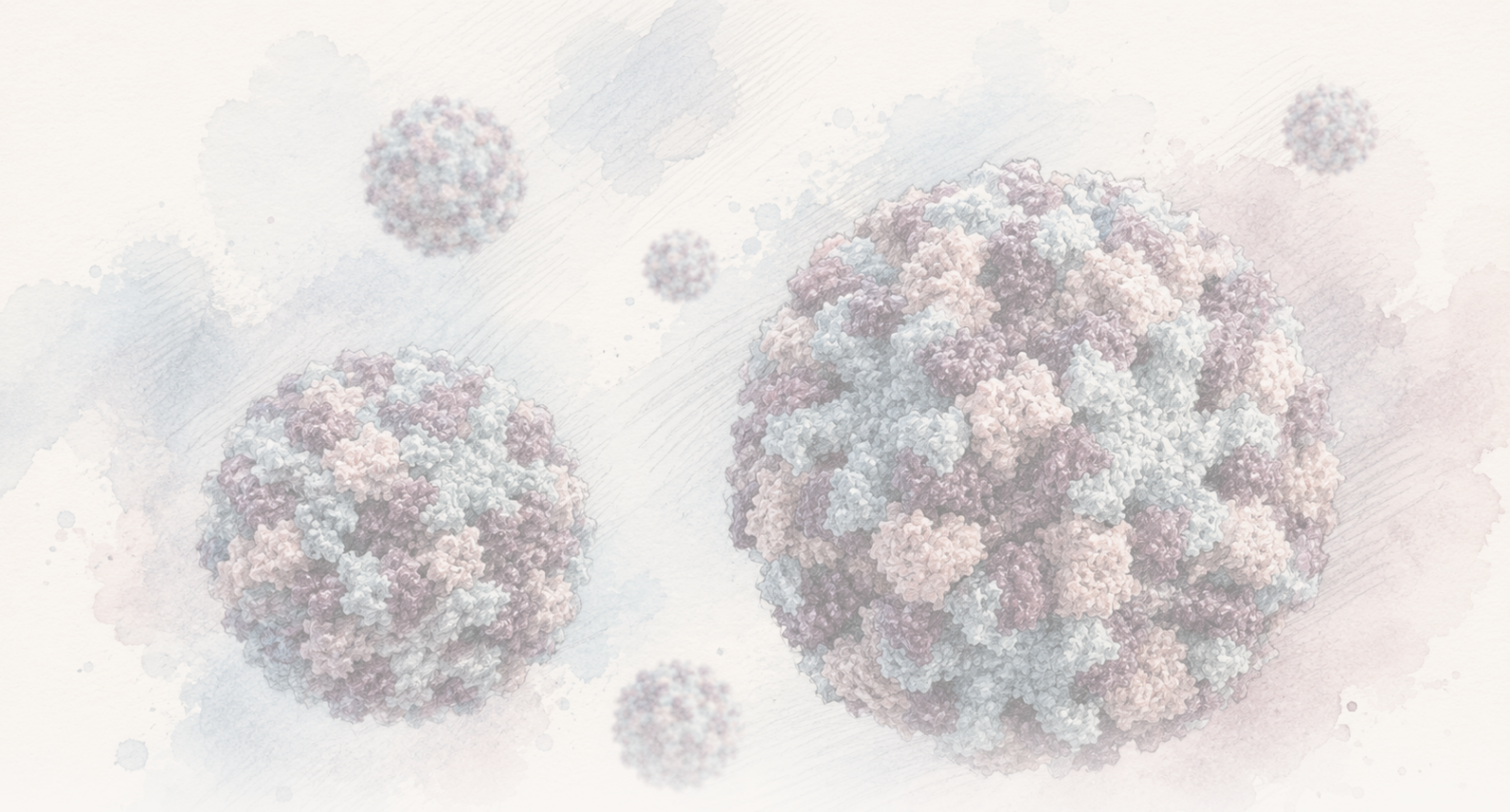




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vaksin oral norovirus mengurangi infeksi dalam uji tantang — tetapi gagal mencapai endpoint klinis

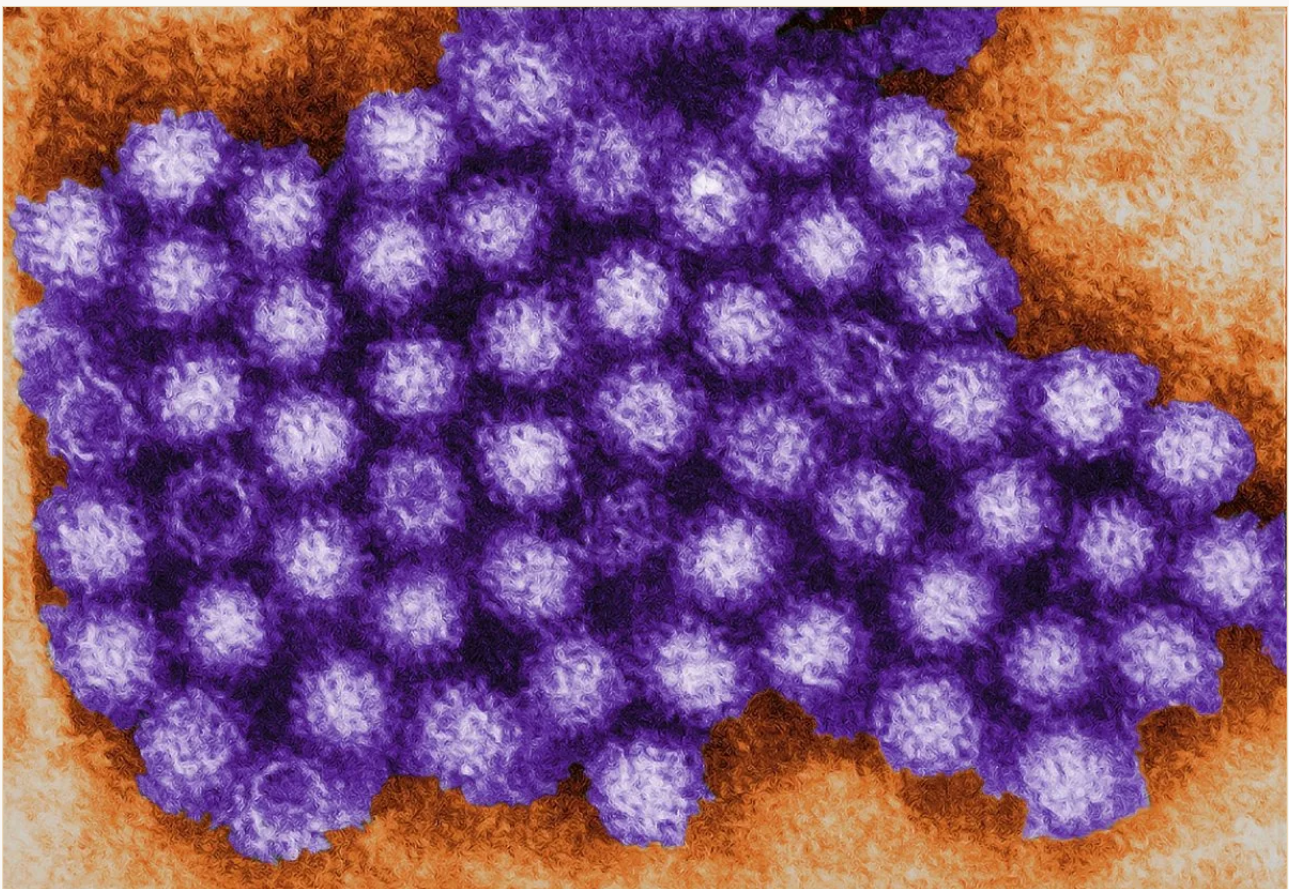
Studi tantang manusia fase 2b menguji vaksin tablet oral terhadap norovirus GI.1. Orang dewasa yang divaksinasi lebih jarang mengalami infeksi yang terdeteksi qPCR setelah tantangan, menunjukkan respons imun mukosal, dan melepaskan lebih sedikit RNA virus pada beberapa titik waktu. Namun endpoint gastroenteritis klinis yang telah ditentukan sebelumnya tidak tercapai, uji memakai tantangan dosis tinggi yang terkendali pada orang dewasa sehat, serta tidak mengukur penularan dunia nyata maupun perlindungan terhadap genotipe GII.4 yang kini dominan. Ini langkah menjanjikan menuju vaksin norovirus, bukan bukti bahwa vaksinnya sudah tiba.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Lucio Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *An oral norovirus vaccine generates mucosal immunity and reduces viral shedding in a phase 2 placebo-controlled challenge study*, Becca A. Flitter, Joshua Gillard, Susan N. Greco, Maria D. Apkarian, Nick P. D'Amato, Lam Quynh Nguyen, Elena D. Neuhaus, Darreann Carmela M. Hailey, Marcela F. Pasetti, Mallory Shriver, Christina Quigley, Robert W. Frencck Jr., Lisa C. Lindesmith, Ralph S. Baric, Lee-Jen Wei, Sean N. Tucker & James F. Cummings, *Science Translational Medicine* (2025)
· DOI: [10.1126/scitranslmed.adh9906](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906)

Uji tantang adalah jalan pintas yang berguna, bukan garis akhir

Norovirus adalah virus yang biasanya dikenal orang sebagai penyakit lambung mendadak yang sangat tidak menyenangkan: muntah, diare, kram, dan beberapa hari yang benar-benar mengganggu aktivitas. Virus ini mudah menyebar di tempat orang berbagi udara, permukaan, kamar mandi, makanan, dan perawatan — sekolah, panti lansia, rumah sakit, pangkalan militer, dan pusat penitipan anak. Sampai sekarang belum ada vaksin norovirus yang berizin.



Mikrograf elektron transmisi CDC yang diwarnai secara digital, memperlihatkan kumpulan virion norovirus. Studi yang dibahas di sini menguji kandidat vaksin oral terhadap tantangan norovirus GI.1 yang dikendalikan.

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

Itulah yang membuat studi ini benar-benar menarik. Para penulis menguji vaksin tablet oral VXA-GI.1-NN dalam uji tantang pada manusia yang acak dan terkontrol plasebo. Orang dewasa divaksinasi, lalu sengaja dipaparkan pada norovirus GI.1. Vaksin menurunkan infeksi yang terdeteksi dengan qPCR, memicu respons imun sistemik dan mukosal, serta menurunkan RNA virus dalam tinja dan muntahan pada beberapa titik waktu.

Dalam uji tantang pada manusia, paparan tidak terjadi secara kebetulan. Relawan sehat menerima vaksin atau plasebo, lalu secara sengaja diberi dosis patogen yang terukur dalam kondisi terkendali. Desain ini dapat menunjukkan sinyal dengan cepat, tetapi tidak sama dengan melihat vaksin bekerja

dalam wabah biasa.

Namun ini bukan kisah dengan judul “vaksin norovirus sudah tersedia”. Hasilnya lebih sempit, dan justru lebih berguna: dalam modelantang fase 2b yang terkendali, kandidat vaksin oral menunjukkan sinyal infeksi yang signifikan dan kemungkinan korelat perlindungan, tetapi gagal mencapai luaran klinis gastroenteritis yang telah ditentukan sebelumnya. Studi ini tidak membuktikan perlindungan di dunia nyata; kelompok vaksin memang mengalami lebih sedikit kasus gastroenteritis klinis akibat norovirus, tetapi perbedaannya terlalu tidak pasti untuk dianggap sebagai hasil klinis yang jelas. Studi ini juga tidak menguji genotipe yang mendominasi beberapa dekade terakhir.

Perbedaan itu penting. Studi tantangan dapat menemukan sinyal lebih cepat daripada uji lapangan. Studi seperti ini dapat membantu pengembang mengetahui penanda imun mana yang berkaitan dengan perlindungan. Namun ia tidak dapat menggantikan bukti yang lebih sulit diperoleh dan diperlukan sebelum vaksin mendapat izin serta digunakan pada skala populasi.

The primary clinical endpoint comes first

The trial showed a promising infection signal, not a vaccine-arrived result.

**PRIMARY
NOT MET**

Norovirus gastroenteritis

44.7% vaccine vs 56.9% placebo; $P = 0.178$

Clinical endpoint: symptoms + qPCR infection

**SIGNAL
SIGNIFICANT**

qPCR-detectable infection

57.1% vaccine vs 81.5% placebo; $P = 0.003$

Broader measure: viral RNA detected by qPCR

**FUTURE
GUIDANCE**

Candidate correlates

Fecal IgA + serum blocking antibody predict infection status

Useful for later trials; not licensure evidence

Draf slide tinjauan: luaran gastroenteritis klinis yang telah ditentukan sebelumnya ditempatkan pertama dan tidak tercapai; sinyal infeksi qPCR signifikan tetapi merupakan ukuran yang lebih luas; korelat imun adalah jalur untuk uji berikutnya, bukan bukti bahwa vaksin siap digunakan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Apa yang dilakukan para penulis

Tim menjalankan studi fase 2b di satu lokasi, tersamar ganda, acak, dan terkontrol plasebo pada orang dewasa sehat berusia 18 hingga 49 tahun. Peserta ditugaskan menerima tablet vaksin oral VXA-

G1.1-NN atau plasebo.

Studi mendaftarkan **165 orang**: 86 pada kelompok vaksin dan 79 pada kelompok plasebo. Setelah vaksinasi, **141 peserta** diberi tantangan oral berupa norovirus GI.1 hidup: 76 pada kelompok vaksin dan 65 pada kelompok plasebo.

Uji ini mengikuti dua pertanyaan yang saling terkait.

Pertama: apakah vaksin mengurangi bukti gastroenteritis norovirus setelah tantangan? Luaran efikasi primer yang telah ditentukan sebelumnya merupakan gabungan: gejala yang memenuhi definisi gastroenteritis akut ditambah bukti infeksi norovirus dari qPCR. Dengan kata lain, luaran klinis primer mengharuskan adanya penyakit **dan** bukti laboratorium infeksi, bukan sekadar tes molekuler positif.

Kedua: apakah vaksin menghasilkan sinyal imun yang dapat membantu menjelaskan perlindungan? Para penulis mengukur antibodi serum, IgA mukosal dalam sampel tinja, hidung, dan saliva, sel penghasil antibodi, plasmablas yang bermigrasi ke mukosa, RNA virus dalam tinja dan muntahan, serta model pembelajaran mesin untuk korelat imun.

Di situlah nilai desain ini. Ini bukan sekadar studi “apakah orang jatuh sakit?”. Studi ini juga menanyakan jenis respons imun apa yang mungkin penting bagi pengembangan vaksin norovirus berikutnya.

Apa yang mereka temukan

Luaran klinis yang telah ditentukan sebelumnya tidak tercapai. Gastroenteritis norovirus terjadi pada **44,7%** kelompok vaksin dan **56,9%** kelompok plasebo. Itu merupakan selisih **12,2 poin persentase** dan **penurunan relatif 21%**, tetapi interval kepercayaan melintasi nol (95% CI -4,24 hingga 28,61) dan hasilnya **tidak signifikan secara statistik** ($P = 0,178$). Dalam perencanaan, para penulis memperkirakan pemisahan klinis yang jauh lebih besar: sekitar 40% gastroenteritis pada plasebo versus 12% pada penerima vaksin. Hasil yang diamati bergerak ke arah yang diharapkan, tetapi jauh dari asumsi perencanaan tersebut.

Sinyal efikasi yang lebih kuat muncul pada infeksi yang diukur dengan qPCR, ukuran yang lebih luas dan lebih longgar dibanding gastroenteritis klinis. Setelah tantangan, **57,1%** peserta yang divaksinasi mengalami infeksi norovirus yang terdeteksi qPCR, dibanding **81,5%** peserta plasebo. Selisihnya **23,6 poin persentase** (95% CI 7,4 hingga 38,0, $P = 0,003$), atau **penurunan relatif 30%**.

Hierarki ini sangat penting. Vaksin mengurangi infeksi yang terdeteksi dalam model tantang ini. Kelompok vaksin juga mengalami lebih sedikit gastroenteritis klinis akibat norovirus, tetapi perbedaannya terlalu tidak pasti untuk dianggap sebagai hasil yang jelas. Secara statistik, uji ini gagal mencapai luaran klinis primernya. Kedua fakta itu harus dibaca bersama.

Hasil keamanan cukup menenangkan, tetapi tetap terbatas. Para penulis melaporkan tidak ada kejadian tidak diinginkan serius yang berkaitan dengan vaksin maupun toksisitas yang membatasi dosis. Sebagian besar kejadian tidak diinginkan yang secara khusus dipantau setelah vaksinasi bersifat

ringan, dan tidak ada kejadian berat yang dilaporkan pada minggu pertama. Formulasi yang tepat adalah vaksin **ditoleransi dengan baik dalam uji ini**, bukan bahwa pertanyaan mengenai efek samping langka sudah selesai.

Respons imunnya luas. Pada hari ke-28, dibanding plasebo, kelompok vaksin memiliki kadar IgA serum spesifik VP1, IgG serum, dan titer antibodi pemblokir fungsional yang lebih tinggi. Vaksin juga meningkatkan IgA spesifik VP1 dalam sampel tinja, cairan lapisan hidung, dan saliva. Dalam darah, vaksin merangsang sel penghasil antibodi dan plasmablas yang bermigrasi ke mukosa — jenis respons yang memang ingin dipicu oleh vaksin mukosal oral.

Hasil mengenai pelepasan virus juga berguna, tetapi mudah dilebih-lebihkan. Kadar RNA virus lebih rendah dalam muntahan pada hari ke-2 setelah tantangan dan lebih rendah dalam tinja pada hari ke-4 dan ke-8. Proporsi orang yang positif qPCR tanpa gejala gastroenteritis akut adalah 13,1% pada kelompok vaksin versus 24,6% pada plasebo, tetapi perbandingan itu tidak mencapai ambang signifikansi statistik konvensional ($P = 0,087$). qPCR mendeteksi RNA virus; itu tidak sama dengan mengukur secara langsung virus yang masih infeksius.

Mengapa penanda imun penting

Pengembangan vaksin norovirus menghadapi masalah praktis: uji lapangan besar sulit dilakukan. Wabah berlangsung singkat, tidak dapat diprediksi, dan cenderung berkelompok. Jika pengembang tidak tahu respons imun mana yang memprediksi perlindungan, sulit menentukan kandidat mana yang layak mendapat biaya dan skala uji lanjutan.

Karena itu bagian makalah mengenai korelat perlindungan penting. Para penulis melatih model menggunakan data imun dari peserta yang divaksinasi sebelum tantangan. Dalam model tersebut, dua fitur menonjol: **antibodi pemblokir serum** dan **IgA tinja**. Antibodi pemblokir serum mengukur seberapa baik antibodi mencegah virus berikatan dalam uji laboratorium; IgA tinja adalah sinyal antibodi yang diukur di tinja, lebih dekat ke permukaan usus tempat norovirus bekerja.

Model Lasso memprediksi status infeksi dengan area under the curve 0,76; model random forest memiliki AUC 0,73. AUC adalah skor kinerja model: 0,5 berarti tidak lebih baik daripada tebakan acak, sedangkan 1,0 berarti pemisahan sempurna. Nilai sekitar 0,73 hingga 0,76 berguna, tetapi tidak menentukan. Artinya, dalam studi ini penanda imun membantu membedakan peserta yang terinfeksi dari yang tidak; angka tersebut tidak menciptakan tes diagnostik dan tidak mengubah uji ini menjadi bukti yang cukup untuk perizinan.

Namun hasil itu menunjukkan bahwa kombinasi antibodi serum fungsional dan IgA lokal di usus mungkin membantu memprediksi siapa yang terlindungi setelah vaksin ini.

Itu sesuai dengan cerita biologisnya. Norovirus menginfeksi permukaan mukosa. Vaksin yang diberikan melalui mulut mencoba menghasilkan perlindungan pada penghalang tempat virus masuk dan bereplikasi, bukan hanya di aliran darah. Pesan mekanistik terkuat makalah ini bukan “vaksin tablet menyelesaikan masalah norovirus”. Pesannya adalah: imunitas mukosal — terutama IgA tinja bersama antibodi pemblokir fungsional — tampak cukup penting untuk memandu putaran

pengembangan vaksin berikutnya.

Apa yang *tidak* dibuktikan

- Studi ini **tidak** menunjukkan bahwa vaksin norovirus sudah disetujui atau tersedia. Ini adalah studi tantang fase 2b.
- Studi ini **tidak** membuktikan perlindungan di dunia nyata. Penelitian memakai tantangan terkendali, bukan paparan alami di sekolah, panti lansia, rumah sakit, kapal pesiar, atau rumah tangga.
- Studi ini **tidak** membuktikan perlindungan terhadap semua norovirus. Tantangan memakai GI.1; GII.4 jauh lebih dominan selama dua dekade terakhir.
- Studi ini **tidak** mengubah angka gastroenteritis yang lebih rendah menjadi hasil klinis yang jelas. Sinyal infeksi qPCR signifikan; luaran gastroenteritis klinis yang telah ditentukan sebelumnya tidak tercapai.
- Studi ini **tidak** membuktikan bahwa berkurangnya pelepasan virus menghentikan penularan. Uji mengukur RNA virus dalam sampel, bukan penularan dari orang ke orang.
- Studi ini **tidak** menyelesaikan pertanyaan keamanan langka. Tidak ditemukan sinyal serius terkait vaksin dalam uji ini, tetapi basis datanya terlalu kecil untuk itu.
- Studi ini **tidak** menghapus konteks konflik kepentingan. Penelitian didanai Vaxart, dan beberapa penulis adalah karyawan, pemegang saham, konsultan, atau pemegang paten Vaxart.

Tidak satu pun poin itu membatalkan hasilnya. Poin-poin tersebut menentukan seberapa besar klaim yang dapat dibuat.

Keterbatasan model tantang

Para penulis secara terbuka menyebut satu keterbatasan utama: studi tantang menggunakan dosis yang sengaja dipilih agar cukup banyak orang terinfeksi sehingga analisis dapat bekerja. Dalam makalah ini mereka menulis bahwa studi tantang terkendali secara rutin memakai dosis infeksius **tiga hingga lima orde besaran lebih tinggi** daripada paparan alami biasa. Inokulum adalah dosis awal virus yang diberikan kepada peserta; di sini berupa dosis oral terukur virus Norwalk GI.1 hidup.

Hal ini bekerja ke dua arah.

Di satu sisi, model ini kuat. Peneliti dapat menguji vaksin secara terkendali dengan waktu paparan yang diketahui, genotipe yang diketahui, pengambilan sampel intensif, dan pengukuran imun di sekitar tantangan. Itulah mengapa studi ini dapat mengatakan cukup banyak tentang infeksi, pelepasan virus, dan korelat perlindungan.

Di sisi lain, modelnya artifisial. Dosis tantangan yang sangat tinggi dapat mengatasi sebagian pertahanan imun atau mengubah hubungan antara infeksi dan gejala. Dalam studi ini, attack rate untuk infeksi qPCR pada plasebo tinggi — sekitar 82% — sedangkan attack rate gastroenteritis lebih rendah,

sekitar 57%. *Attack rate* di sini berarti proporsi peserta dalam kelompok yang mengalami outcome tersebut. Para penulis mengatakan bahwa angka penyakit klinis yang lebih rendah mungkin mengurangi daya statistik untuk mendeteksi perbedaan penyakit klinis. Mereka juga mencatat belum jelas apakah gejala usus dalam studiantang dipicu oleh replikasi virus aktif, oleh inokulum besar, atau oleh keduanya.

Jadi pembacaan paling hati-hati bukan “vaksin hanya bekerja sebesar ini” atau “di luar studiantang vaksin pasti bekerja lebih baik”. Yang dapat dikatakan adalah: modelantang merupakan pengujian yang sengaja dibuat keras tetapi informatif, dan hasilnya tetap perlu dikonfirmasi dalam uji lapangan.

Mengapa ini penting

Versi publik yang paling menggoda dari cerita ini adalah: vaksin pil mengurangi infeksi norovirus, jadi vaksin untuk “stomach bug” hampir tiba. Itu terlalu cepat.

Cerita yang lebih berguna adalah bahwa pengembangan vaksin norovirus mungkin akhirnya memiliki jalur yang lebih jelas. Kandidat ini menunjukkan sinyal infeksi yang nyata dalam studiantang manusia, merangsang respons imun mukosal, dan menunjukkan penanda imun yang dapat membantu uji berikutnya. Itu adalah kemajuan.

Namun masih dini. Dunia tidak membutuhkan vaksin yang hanya bekerja dalam satu modelantang GI.1 pada orang dewasa muda yang sehat. Yang dibutuhkan adalah bukti bahwa vaksin dapat melindungi orang dan tempat yang paling terdampak norovirus: lansia, anak-anak, fasilitas perawatan, rumah sakit, serta wabah campuran di dunia nyata yang digerakkan oleh genotipe yang terus berubah.

Makalah ini membantu menjembatani kesenjangan tersebut. Ia belum menutupnya.

Singkatnya

Studi fase 2b yang acak dan terkontrol plasebo menguji kandidat vaksin norovirus tablet oral VXA-G1.1-NN pada orang dewasa sehat dalam modelantang manusia. Setelah tantangan norovirus GI.1, luaran gastroenteritis klinis yang telah ditentukan sebelumnya terjadi pada 44,7% peserta yang divaksinasi versus 56,9% peserta plasebo — penurunan relatif 21% yang tidak signifikan secara statistik. Infeksi yang terdeteksi qPCR, ukuran yang lebih luas, terjadi pada 57,1% versus 81,5%, yaitu penurunan relatif 30% yang signifikan. Vaksin ditoleransi dengan baik dalam uji ini, menghasilkan respons antibodi serum dan mukosal, menurunkan pelepasan RNA virus pada beberapa titik waktu, dan mengidentifikasi antibodi pemblokir serum bersama IgA tinja sebagai kandidat korelat perlindungan. Hasil ini menjanjikan, tetapi bukan vaksin berizin, bukan bukti fase 3 di dunia nyata, bukan bukti berkurangnya penularan, dan bukan bukti perlindungan terhadap semua genotipe norovirus.

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Dalam studi tantang norovirus GI.1 yang terkendali, kandidat vaksin tablet oral gagal mencapai luaran gastroenteritis klinis yang telah ditentukan sebelumnya, tetapi mengurangi infeksi yang terdeteksi qPCR, menghasilkan respons imun mukosal, tidak menunjukkan sinyal keamanan serius yang terkait vaksin, dan menurunkan RNA virus dalam tinja atau muntahan pada beberapa titik waktu.

Apa yang masuk akal tetapi belum terbukti: Bahwa platform vaksin ini dapat mengurangi penularan dengan menurunkan pelepasan virus; bahwa IgA tinja dan antibodi pemblokir serum dapat memandu pengembangan vaksin berikutnya; bahwa vaksin bivalen terkait mungkin bekerja terhadap genotipe yang lebih relevan.

Apa yang tidak ditunjukkan: Bahwa vaksin norovirus sudah disetujui atau siap digunakan; bahwa wabah dunia nyata akan dicegah; bahwa penyakit GII.4 terlindungi; bahwa gastroenteritis klinis berkurang secara signifikan; bahwa penularan antarmanusia diukur; bahwa pertanyaan keamanan langka sudah selesai.

Keterbatasan utama: Populasi tantang orang dewasa sehat; satu strain tantang GI.1; inokulum artifisial yang tinggi; luaran gastroenteritis klinis yang telah ditentukan sebelumnya tidak tercapai; RNA qPCR bukan hal yang sama dengan virus infeksius; uji didanai perusahaan dengan konflik kepentingan penulis yang substansial; belum ada efikasi lapangan fase 3.

Seberapa besar keyakinan yang sebaiknya dimiliki pembaca umum? Tinggi bahwa kandidat vaksin oral ini menghasilkan respons imun mukosal yang dimaksud dan mengurangi infeksi qPCR dalam model tantang ini. Sedang bahwa ia mungkin mengurangi pelepasan virus dan membantu pengembangan berikutnya. Rendah untuk klaim bahwa vaksin norovirus kini tersedia, melindungi secara luas, atau terbukti menghentikan penularan di dunia nyata.

Sumber

Flitter et al., Science Translational Medicine (2025)
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906>

ClinicalTrials.gov, NCT05212168
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05212168>

Zenodo analysis code record, DOI 10.5281/zenodo.15178451
<https://zenodo.org/records/15178451>