

Kemanan Obat Biosimilar Trastuzumab dan Pertuzumab untuk Penyakit Kanker Payudara HER-2 Positif: Literature Review

Fikri Aldebaran Misbah Azizi¹, Salman²

(¹)Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat)

Abstract

A biosimilar is a biological product that is similar to the original reference product in terms of safety, purity, efficacy, with no clinically significant differences. Breast cancer is a dangerous disease that still claims the lives of many women in the world, which requires effective treatment to improve patient prognosis. With biosimilar treatment alternatives, it is important to evaluate their safety and effectiveness. This makes biosimilars convenient for patients who lack the high cost of cancer treatment. The analysis showed that the biosimilar drugs trastuzumab and pertuzumab had consistent performance and comparable efficacy to the reference drugs. The purpose of this article is to provide insight into the comparison of safety and effectiveness of trastuzumab and pertuzumab biosimilars against HER2-positive breast cancer with the reference product. The method used is a qualitative method by analyzing 10 articles that meet the eligibility of 1,405 literature found in PubMed. The conclusion of this literature review is that biosimilar pertuzumab and trastuzumab have good safety and effectiveness and are similar to their reference patent products. Although it has side effects such as nausea, thrombocytopenia, diarrhea and anemia. Which if combined with other drugs can add to the survival of patients and have an effect.

Keywords: Biosimilars; Trastuzumab; Pertuzumab; Cancer; HER-2

Abstrak

Biosimilar merupakan produk biologi yang mirip dengan produk referensi awal yang sama dalam hal keamanan, kemurnian, khasiat, tanpa perbedaan signifikan secara klinis. Kanker payudara merupakan suatu penyakit berbahaya yang masih merenggut banyak nyawa pada perempuan di dunia, yang memerlukan pengobatan yang efektif untuk meningkatkan prognosis pasien. Dengan adanya alternatif pengobatan biosimilar sangat penting untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas terapinya. Dimana hal ini membuat biosimilar agar dapat memberikan kemudahan bagi pasien yang kurang memiliki biaya bagi pengobatan kanker yang tinggi. Hasil analisis menunjukkan bahwa obat biosimilar trastuzumab dan pertuzumab memiliki performa yang konsisten dan kemanjuran yang sebanding dengan obat referensi. Tujuan artikel ini diharapkan dapat memberikan wawasan terkait perbandingan keamanan serta efektivitas biosimilars trastuzumab dan pertuzumab terhadap kanker payudara HER2-positif dengan produk referensinya. Metode yang digunakan merupakan metode kualitatif dengan menganalisis 10 artikel yang memenuhi kelayakan dari 1,405 literatur yang ditemukan di PubMed. Kesimpulan dari literature review ini obat biosimilar pertuzumab dan trastuzumab memiliki keamanan dan keefektifan yang baik dan serupa dengan produk paten referensinya. Meskipun memiliki efek samping seperti mual, trombotopenia, diare dan anemia. Dimana hal ini jika dikombinasikan dengan obat lainnya dapat menambah kelangsungan hidup pasien dan memiliki efek samping umum dan tidak berbahaya. Disarankan penelitian selanjutnya agar dapat melanjutkan penelitian terkait keamanan obat biosimilar trastuzumab dan pertuzumab untuk penyakit kanker untuk memahami profil keamanan dalam jangka panjang dan keefektifan dari obat biosimilar serta efek sampingnya.

Kata kunci: Biosimilar; Trastuzumab; Pertuzumab; Kanker; HER-2

PENDAHULUAN

Obat merupakan suatu bahan atau paduan bahan, yang termasuk ke dalam produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi sistem fisiologi atau patologi dalam penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, serta kontrasepsi untuk manusia. Obat paten merupakan suatu obat yang pertama kali diproduksi dan mempunyai hak paten yang berlaku selama 20 tahun¹. Berakhirnya hak paten obat biologis original telah menyebabkan diperkenalkannya produk baru yaitu “Biosimilar” untuk memberikan pilihan pengobatan tambahan bagi pasien. Biosimilar berbeda dari produk biologis pencetus produk dan obat molekul kecil generik dalam hal mereka pengembangan dan persetujuan regulasi. Menurut FDA, biosimilar adalah produk biologis yang sangat mirip dengan produk pencetusnya yang telah disetujui, tanpa perbedaan signifikan secara klinis dalam hal keamanan, kemurnian, dan potensi. Pembuatan biosimilar menurunkan biaya perawatan, menyediakan akses yang lebih mudah terhadap obat-obatan biologis yang dapat menyelamatkan nyawa, yang mengarah pada ketersediaan lebih banyak pilihan terapi².

Kanker merupakan suatu penyakit dimana terdapat sel-sel dalam tubuh yang tidak terkendali dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Salah satu ciri khas kanker adalah terbentuknya sel-sel yang tidak normal yang pertumbuhannya cepat yang dapat melampaui batas³. Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering di alami oleh wanita dan merupakan penyakit kedua yang sering terjadi di seluruh dunia dari kanker yang baru didiagnosis dan menjadi penyebab kematian di dunia⁴. Ada banyak bukti yang menunjukkan pengaruh gaya hidup dan faktor lingkungan terhadap perkembangan kanker kelenjar susu (diet tinggi lemak, konsumsi alkohol, kurang olahraga), yang jika dihilangkan (pencegahan primer) dapat berkontribusi pada penurunan morbiditas dan mortalitas. Pencegahan sekunder, yang terdiri dari tes diagnostik (misalnya mamografi, ultrasonografi, pencitraan resonansi magnetik, pemeriksaan payudara sendiri, serta metode pencitraan yang lebih modern dan lebih tepat) membantu deteksi dini tumor atau lesi yang menjadi predisposisi tumor⁵.

Ekspresi yang berlebihan dari reseptor menjadi faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2) yang biasanya terjadi pada 15-20% kanker payudara dan menentukan fenotip agresif dan hasil akhir pasien yang buruk⁶. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa paparan yang lebih besar terhadap progesteron meningkatkan risiko kanker payudara dan mengarah pada perkembangan tumor reseptor hormon negatif selain tumor reseptor hormon positif⁷. Pada penyakit kanker payudara HER2+, ado-trastuzumab-emtansine (T-DM1) telah disetujui sebagai pengobatan tambahan untuk pasien dengan penyakit sisa setelah terapi neoadjuvan⁸.

Obat biosimilar adalah suatu obat biologis yang mempunyai kemiripan dengan obat referensinya, dan banyak obat-obat biosimilar yang diperuntukan untuk penyakit kanker, salah satunya kanker payudara, Dimana obat biologis itu yang pasti sudah memiliki izin untuk digunakan. Ini adalah obat biologis yang telah terbukti tidak mempunyai perbedaan yang bermakna secara klinis dari obat biologis pencetus dalam hal kualitas, keamanan serta kemanjuran berdasarkan pengujian banding yang komprehensif⁹. Obat biologis merupakan suatu obat yang dibuat atau dihasilkan dari sumber hayati dan dengan demikian merupakan suatu molekul yang kompleks, dengan variabilitas yang terkandung di dalam strukturnya. Luas rentang zat yang termasuk dalam ini kategori ini, seperti terapi rekombinan, antibodi monoklonal, faktor pertumbuhan, dan protein fusi yang digunakan untuk semua kebutuhan termasuk pengobatan penyakit-penyakit¹⁰.

Sejak biosimilar memasuki pasar, isu-isu mengenai biosimilar yang terkait dengan efek samping dan keamanan penggunaan produk, perbandingan dengan produk originalnya, harga produk, persaingan harga biosimilar, dan lain sebagainya menjadi topik yang sering dibicarakan. Berdasarkan uraian diatas, tinjauan ini akan berfokus pada evaluasi dari efek samping, kemanjuran, dan keamanan penggunaan produk biosimilar dalam penyakit kanker payudara. Dimana tujuan review artikel ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam terkait perbandingan keamanan serta efektivitas biosimilars trastuzumab dan pertuzumab terhadap kanker payudara HER2-positif dengan produk referensinya.

METODE PENELITIAN

Pencarian dan Skrining

Metode yang digunakan untuk menuliskan review ini dengan metode studi literatur ilmiah, dengan mengumpulkan data-data dari sumberi Pubmed sesuai dengan protokol yang ditetapkan PRISMA untuk melakukan tinjauan sistematis. Kata kunci yang digunakan adalah "*Biosimilars*"; AND "*Trastuzumab*"; AND "*Pertuzumab*"; AND "*Breast Cancer*"; AND "*HER2*" dalam pencarian. Kriteria review ini adalah masa terbit jurnal tidak lebih dari 10 tahun, artikel asli (artikel penelitian), artikel harus ditulis dalam bahasa Inggris, artikel memuat teks lengkap, dan artikel menjelaskan terkait adanya hubungan efektivitas dan keamanan Trastuzumab dan pertuzumab biosimilar dengan produk referensinya. Kriteria eksklusi untuk review ini adalah artikel yang berumur lebih dari 10 tahun, artikel review, artikel berbahasa non-Inggris, artikel yang teks lengkapnya tidak tersedia, dan tidak menjelaskan terkait adanya hubungan efektivitas dan keamanan Trastuzumab dan pertuzumab biosimilar dengan produk referensinya. Peneliti meninjau judul dan abstrak artikel kemudian meninjau keseluruhan naskah terhadap kriteria kelayakan.

Ekstraksi Data

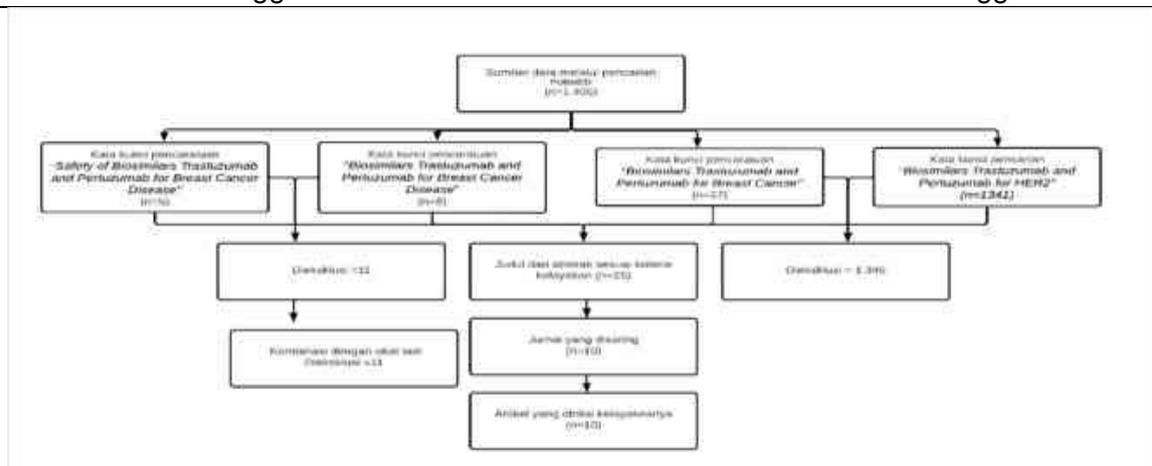
Peneliti akan mengambil suatu data dari artikel yang dipilih. Data yang nantinya diambil yaitu desain studi, populasi studi, jenis intervensi yang dilakukan, variabel kontrol, dan kesimpulan dari penelitian tersebut.

Seleksi Studi

Sejumlah 1.405 jurnal yang relevan dengan kata kunci yang telah ditetapkan dan termasuk kedalam jurnal yang terbit 10 tahun terakhir berhasil ditemukan oleh peneliti. Selanjutnya, dilakukan proses penapisan, di mana 1.345 jurnal dikecualikan karena tidak sesuai dengan kriteria yang ditetapkan serta terdapat artikel yang sama. Akhirnya, terdapat 10 artikel yang memenuhi kelayakan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dianalisa menggunakan isi artikel yang terdiri atas nama pengarang, tahun, tujuan, metode, obat yang digunakan dengan menggunakan proses analisa. Alur strategi pencarian dapat dilihat di Gambar 1.

Tabel 1. Kriteria kelayakan

Keterangan	Inklusi	Eksklusi
Population	Wanita dengan penyakit kanker payudara HER2	Bukan wanita dengan penyakit kanker payudara HER2
Intervention	Perbandingan keamanan dan efektivitas trastuzumab dan pertuzumab pada wanita	Bukan perbandingan keamanan dan efektivitas trastuzumab dan pertuzumab pada wanita
Control	Trastuzumab dan pertuzumab	Bukan trastuzumab dan pertuzumab
Outcome	Adanya hubungan efektivitas dan keamanan Trastuzumab dan pertuzumab biosimilar dengan produk referensinya	Tidak adanya hubungan efektivitas dan keamanan Trastuzumab dan pertuzumab biosimilar dengan produk referensinya
Desain study	Uji klinis fase III, Cohort, Randomize control, dan Uji acak terkendali	Desain kuasi eksperimental
Bahasa	Inggris	Bukan bahasa Inggris



Gambar 1. Alur Strategi Pencarian

HASIL PENELITIAN

Penyakit kanker payudara HER2 positif merupakan salah satu jenis kanker yang berbahaya dan agresif yang memerlukan penanganan khusus. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan obat biosimilar trastuzumab dan pertuzumab menunjukkan keberhasilan yang signifikan dalam meningkatkan harapan hidup pasien. Namun, isu keamanan dari biosimilar menjadi perhatian utama bagi praktisi medis dan pasien. Oleh karena itu, jurnal ini bertujuan untuk memberikan tinjauan sistematis mengenai keamanan penggunaan obat biosimilar trastuzumab dan pertuzumab dalam pengobatan kanker payudara HER2 positif. Berikut merupakan hasil dari tinjauan sistematis:

Tabel 2. Hasil Penelitian

Penulis	Judul	Metode	Obat	Hasil penelitian
Fanfan Li et al., 2022.	Association of HER-2/CEP17 Rasio and HER-2 Copy Number With pCR Rate in HER-2-Positive Breast Cancer After Dual-Target Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab	Studi retrospektif multisent er	Trastuzumab dan Pertuzumab	Respons terhadap terapi neoadjuvan bertarget ganda dengan trastuzumab dan pertuzumab cukup memadai pada pasien kanker payudara dengan reseptor hormon negatif dan HER-2 positif pasien kanker. Rasio HER-2/CEP17 dan rasio HER-2/jumlah sel sangat penting untuk memprediksi kemandirian
Von Minckwitz G et al., 2017.	Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer	Uji coba prospektif, dua kelompok, acak, multisent er.	Pertuzumab dan Trastuzumab	Pertuzumab dan trastuzumab yang digunakan dalam terapi yang digunakan sebagai pengobatan tambahan adanya hasil pada pasien dengan kanker payudara HER2 positif, meningkatkan tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit invasif diantara pasien kanker payudara dini HER-2 positif,
Pimentel FF et al., 2018.	Development of New Formulation of Biologics Expectations Immunogenicity, and Safety for Subcutaneous Trastuzumab	Cohort	Trastuzumab Subkutan	Penelitian menunjukkan bahwa subkutan trastuzumab dengan intravena sama amannya. Dimana subkutan trastuzumab dapat menjadi pilihan pengobatan untuk pasien dengan kanker payudara HER2+

Chen, Xiaoying et al., 2019.	Population pharmacokinetic Of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilars) and reference trastuzumab (Herceptin) in patient with HER2 positive metastatic breast cancer	Uji klinis komparatif tersamar ganda dan acak	Trastuzumab	Dari 707 pasien yang diuji hasil menunjukkan bahwa trastuzumab memiliki PK yang sama dengan referensi dan memiliki efek yang berpengaruh pada pasien dengan mBC positif HER2
Allahyari et al., 2022.	Comparing efficacy and safety P013 a proposed pertuzumab biosimilar with the reference product in HER2-positive breast cancer patients: a randomized, phase III, equivalency clinical trial.	Uji klinis kesetaraan fase III, multisent er, dan ekuivalen	Pertuzumab	Dari 214 pasien di dalam kelompok pengobatan berdasarkan bpCR setara dengan pertuzumab referensi dalam hal kemanjuran dan keamanan obat juga sebanding.
Bernat Peguera A et al. 2022.	Efficacy of CT-P6 (trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in combination with pertuzumab in HER-2 positive early stage breast cancer: Preclinical and real-life clinical data	Cohort data	CT-P6 (Trastuzumab)	Mengkombinasikan CT-P6 dengan pertuzumab dan paclitaxel sama amannya dan sama manjuranya dengan menggunakan RTZ; namun, penggunaan CT-P6 mewakili penghematan penting bagi sistem kesehatan dibandingkan dengan RTZ.
Piccart M et al., 2021.	Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years follow up	Uji coba multisent er acak terkontrol plasebo, fase III, tersamar ganda.	pertuzumab dan trastuzumab	Dari 4.805 pasien direkrut di 545 rumah sakit di 42 negara antara November 2011 dan Agustus 2013. Penambahan pertuzumab ke terapi adjuvan trastuzumab dan kemoterapi memberikan manfaat dalam meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit invasif pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif

				dini.
O'Shaughnessy J et al., 2021.	Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study	Studi acak, label terbuka, internasional, multisent er, crossover, fase II	Pertuzumab dan trastuzumab	Penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien lebih memilih penggunaan kombinasi dosis tetap pertuzumab dan trastuzumab untuk injeksi subkutan (SC) daripada infus intravena (IV) dalam pengobatan kanker payudara dini HER2-positif. Pasien cenderung memilih SC karena waktu yang lebih singkat di klinik dan kenyamanan selama administrasi. Selain itu, penggunaan SC juga umumnya ditoleransi dengan baik tanpa adanya sinyal keamanan baru, menawarkan alternatif yang lebih cepat daripada infus IV.
Fehm T et al., 2024.	Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial	Uji coba fase 3 secara acak, label terbuka	Trastuzumab	Penelitian ini menunjukkan manfaat dalam kualitas hidup pasien dengan kanker payudara HER2 positif metastatik. Dimana trastuzumab deruxtecan juga terbukti mempertahankan kualitas hidup pasien sambil memperpanjang kelangsungan hidup tanpa kemajuan penyakit dan kelangsungan hidup keseluruhan.
Shao Z et al., 2021.	Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study	Desain studi APHINITY dimana pasien di acak terkendali	Pertuzumab dan trastuzumab	Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan pertuzumab ke trastuzumab dan kemoterapi sebagai pengobatan adjuvan efektif dalam meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit invasif pada pasien Tiongkok dengan kanker payudara dini HER2-positif.

PEMBAHASAN

Kanker adalah suatu penyakit mematikan yang menjadi salah satu penyebab kematian utama di dunia. Perawatan penyakit kanker pada saat ini mencakup intervensi bedah, radiasi, dan penggunaan obat kemoterapi, yang seringkali membunuh sel-sel sehat dan mengakibatkan toksisitas pada pasien. Karena itu, para peneliti sedang mencari metode untuk dapat menghilangkan sel kanker saja. Heterogenitas sel kanker intra-tumor merupakan hambatan utama dalam pengobatan kanker yang efektif. Namun, pemahaman yang lebih baik tentang dasar molekuler tumor dan munculnya teknologi diagnostik baru dapat membantu meningkatkan pengobatan berbagai jenis kanker ¹¹.

Dalam studi yang dilaksanakan oleh Fanfan Li et al, Dimana mengamati tingkat respons lengkap patologis (pCR) yang lebih tinggi pada pasien kanker dada HER-2 positif setelah terapi neoadjuvan anti-HER-2 ganda dengan trastuzumab dan pertuzumab, melampaui tingkat dalam penelitian lain, berpotensi karena perubahan kriteria evaluasi HER-2. Pasien negatif reseptor hormon (HR) menunjukkan tingkat pCR yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien HR-positif, selaras dengan temuan sebelumnya. Rasio HER-2/CEP17 dan nomor salinan HER-2 ditemukan berkorelasi dengan tingkat pCR, dengan nilai cutoff spesifik yang menunjukkan signifikansi prediktif untuk kemanjuran pengobatan. Pasien dengan rasio HER-2/CEP17 tertentu dan jumlah salinan HER-2 menunjukkan tingkat pCR yang sangat tinggi pasca terapi neoadjuvan anti-HER-2 ganda, menunjukkan potensi mereka sebagai penanda prediktif untuk hasil pengobatan¹².

Pada riset yang dilakukan oleh Von Minckwitz G et al, dalam populasi eksperimen yang dilakukan pada pasien secara acak menerima pertuzumab sebanyak 2400 pasien atau plasebo sebanyak 2405 pasien memiliki penyakit node-positif. Sebanyak 169 pasien meninggal dan 80 pada kelompok pertuzumab dan 89 pada kelompok trastuzumab, dimana tidak terjadi efek yang signifikan terhadap kematian dari pasien. Selain itu, sebelumnya terjadi kematian tanpa kejadian penyakit invasif pada kelompok pertuzumab sebanyak 28 pasien dan kelompok trastuzumab sebanyak 26 pada kelompok plasebo. Hasil akhir menunjukkan bahwa penambahan pertuzumab pada kemoterapi dan trastuzumab sebagai pengobatan tambahan meningkatkan hasil pada pasien dengan kanker payudara dini HER2 positif. Dimana tidak terdapat masalah keamanan baru yang timbul, hanya saja terdapat masalah diare yang sering kali terjadi pada kelompok pasien yang menerima pertuzumab dibanding pada kelompok plasebo. Selain itu, pada uji coba NeoSphere menunjukkan tingkat kelangsungan hidup bebas pasien yang menerima pertuzumab selama 12 minggu dibandingkan dengan pasien yang menerima trastuzumab saja memiliki 5 tahun tanpa perkembangan penyakit invasif di antara pasien dengan kanker payudara dini HER2 positif. Dimana efektivitas lainnya masih belum dapat diketahui ¹³.

Dalam studi yang dilaksanakan oleh Pimentel FF et al, yang dilaksanakan evaluasi pada pasien sebanyak 467 pasien yang 235 diantaranya menerima sebanyak 4 siklus trastuzumab SC (Subcutan) menunjukkan bahwa keamanan trastuzumab SC dan IV dianggap sebanding karena penelitian PrefHer mengidentifikasi bahwa efek samping pada tingkat apapun berdasarkan dari *Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE). Dalam uji klinis formulasi ini tidak kalah dengan formulasi intravena dalam hal kemanjuran dan keamanan dimana terdapat imunogenisitas yang lebih tinggi tetapi dianggap tidak memiliki signifikansi klinis dimana EMA dan ANVISA telah menyetujui SC trastuzumab dan penggunaannya dalam praktik klinis¹⁴. Secara penelitian yang sudah dilakukan bahwa SC trastuzumab dapat menjadi pilihan pengobatan untuk pasien kanker HER2+, terutama pada pasien yang tidak perlu mendapatkan IV (Intravena) dan untuk pasien-pasien yang ingin mendapatkan kenyamanan pengobatan lainnya¹⁵.

Dilakukan penelitian oleh Chen, Xiaoying, et al. Hasil analisis menunjukkan bahwa PK pasien jepanghng konsisten dengan populasi secara keseluruhan, hal ini mendukung kesamaan PK ke berbagai kelompok etnos. Studi ini menggunakan pemodelan kovariat bertahap untuk mengevaluasi kovariat dalam model farmakokinetika untuk PF- 05280014 dan trastuzumab-EU. Hasil akhir dari sebanyak 702 pasien yang diuji, menunjukkan parameter yang serupa untuk kedua pengobatan dan memiliki parameter yang farmakokinetika yang serupa dan kovariat yang berpengaruh¹⁶.

Dalam kajian yang dilaksanakan oleh Allahyari A et al. Dimana dilakukan perbandingan keamanan P013 (pertuzumab) dengan pencetus pertuzumab pada pasien kanker payudara awal HER2-positif. Dengan efek samping yang banyak dilaporkan adalah mual, anemia, dan trombositopenia pada kedua kelompok tersebut. Tingkat bpCR pada populasi per protokol adalah sebanyak 67,62% pada P013 dan 71,57% pada kelompok obat yang menjadi referensi pembuatan. Dimana hasil akhir menunjukkan bahwa P013 (pertuzumab) setara dengan pertuzumab referensi dengan perbedaan rata-rata -0,04. Selain itu, titik akhir sekunder juga sebanding antara kedua kelompok tersebut¹⁷.

Pada penelitian yang dilakukan Bernat-Peguera A, Trigueros et al. Hasil yang didapatkan tidak ada perbedaan yang diamati dalam tingkat CR klinis antara CT-P6 (55-0%; 95% CI 33,2–76,8) dan kelompok RTZ (66,7%; 95% CI 48,2–85,8) (p = 0,429). Dalam pengaturan blokade HER2 ganda dimana trastuzumab mempunyai efek yang serupa dalam mengurangi fosforilasi HER2 dan efektor hilirnya AKT dan ERK1/2 dalam lini sel HER2+ BC yang sesuai dengan pengamatan dari Martin et al, 2017 dan Jeong et al, 2019. Selain itu pada proses pensinyalan HER2 ikut berkontribusi dalam mendorong proliferasi sel HER2+ BC, Dimana kesetaraan CT-P6 (trastuzumab) dan RTZ bila diberikan kepada pasien dengan kombinasi pertuzumab dan texanes masih kurang dieksplorasi secara in vitro. Hasil

dari penelitian ini menunjukkan bahwa blokade ganda HER2 in vitro menggunakan CTP-6 atau RTZ plus paclitaxel lebih efektif dibandingkan dengan blokade ganda HER2 saja. Menggabungkan CT-P6 dengan pertuzumab dan paclitaxel sama amannya dan berkhasiatnya dengan RTZ akan tetapi pada adanya keterbatasan utama dari desain retrospektif dan ukuran sampel yang relatif kecil yang menunjukkan bahwa pasien dengan BC rumor rendah HER2 dapat memperoleh keuntungan tersebut¹⁰.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Piccart M et al. Dimana hasil yang didapatkan menunjukkan penambahan pertuzumab ke terapi adjuvan trastuzumab dan kemoterapi memberikan manfaat dalam meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit invasif pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif dini, terutama pada pasien dengan kanker payudara yang positif pada nodus atau negatif pada reseptor hormon. Meskipun data mengenai manfaat kelangsungan hidup secara keseluruhan belum menunjukkan signifikansi statistik pada analisis interim kedua, keamanan kardiovaskular terkonfirmasi dengan tidak adanya sinyal keamanan baru¹⁸.

Pada penelitian yang dilakukan oleh O'Shaughnessy J et al, menunjukkan hasil yang signifikan dimana mayoritas pasien dengan kanker payudara dini HER2-positif lebih memilih penggunaan kombinasi dosis tetap pertuzumab dan trastuzumab untuk injeksi subkutan (SC) daripada infus intravena (IV). Pasien cenderung memilih SC karena waktu yang lebih singkat di klinik dan kenyamanan selama administrasi. Penggunaan SC juga umumnya ditoleransi dengan baik tanpa adanya sinyal keamanan baru, menawarkan alternatif yang lebih cepat daripada infus IV. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa SC administrasi memberikan keuntungan dalam hal preferensi pasien, kenyamanan, efisiensi, dan keamanan. Profil keamanan antara SC dan IV administrasi juga relatif serupa. Studi PHranceSCa juga menegaskan temuan sebelumnya bahwa mayoritas pasien lebih memilih penggunaan kombinasi dosis tetap pertuzumab dan trastuzumab untuk injeksi subkutan (PH FDC SC) daripada infus intravena (IV). Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi dosis tetap pertuzumab dan trastuzumab untuk injeksi subkutan (SC) merupakan pilihan yang lebih disukai oleh pasien dengan kanker payudara dini HER2-positif, karena memberikan manfaat dalam hal kenyamanan, efisiensi, dan keamanan¹⁹.

Dalam studi yang dilaksanakan oleh Fehm T, et al. Dimana hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa trastuzumab deruxtecan memberikan manfaat yang signifikan dalam mempertahankan kualitas hidup pasien. Trastuzumab deruxtecan juga terbukti efektif dalam memperpanjang kelangsungan hidup tanpa kemajuan penyakit dan kelangsungan hidup keseluruhan dibandingkan dengan pengobatan pilihan dokter. Meskipun terdapat efek samping seperti mual dan muntah, namun efek samping ini dapat dikelola dengan baik

dengan trastuzumab deruxtecan. Selain itu, studi ini juga menunjukkan bahwa trastuzumab deruxtecan lebih disukai daripada pengobatan pilihan dokter dalam semua parameter hasil yang telah ditentukan sebelumnya²⁰.

Pada penelitian yang dilakukan Shao Z et al, Dimana penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan pertuzumab ke trastuzumab dan kemoterapi sebagai pengobatan adjuvan efektif dalam meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit invasif (IDFS) pada pasien dengan kanker payudara dini HER2-positif. Meskipun analisis sub kelompok ini memiliki kekuatan statistik yang cukup, terdapat peningkatan numerik dalam IDFS dengan penambahan pertuzumab ke trastuzumab pada pasien Tiongkok. Profil keamanan pada pasien Tiongkok konsisten dengan populasi global. Dengan demikian, penambahan pertuzumab dapat menjadi pilihan pengobatan adjuvan yang efektif bagi pasien Tiongkok dengan kanker payudara dini HER2-positif²¹.

Trastuzumab dan pertuzumab merupakan obat biosimilar yang digunakan untuk mengobati kanker payudara HER2-positif. Secara keseluruhan trastuzumab dan pertuzumab dianggap aman dan efektif untuk mengobati kanker payudara HER2-positif. Menurut Megan et al, selain kemanjuran trastuzumab, trastuzumab juga dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Efek samping yang paling mengkhawatirkan adalah kardi toksisitas yang meningkat bila trastuzumab dikombinasikan dengan antrasiklin. Mirip dengan trastuzumab, kemanjuran pertuzumab pada awalnya ditunjukkan dalam keadaan metastasis. Studi Evaluasi Klinis Pertuzumab dan Trastuzumab (CLEOPATRA) adalah uji coba acak fase III yang besar terhadap 808 pasien kanker payudara yang menunjukkan manfaat tambahan pertuzumab dibandingkan trastuzumab dan docetaxel dalam pengaturan metastasis lini pertama. Berbeda dengan trastuzumab, kejadian kardi toksisitas tidak meningkat dengan penambahan²² pertuzumab pada kemoterapi.

Diare adalah efek samping yang sering terjadi pada pengobatan pertuzumab. Dalam uji coba CLEOPATRA, kejadian diare semua tingkat adalah 68% pada pasien yang diobati pada kelompok pertuzumab vs 49% pada kelompok plasebo²². Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi keamanan obat biosimilar, diantaranya variabilitas manufaktur, perbedaan pasien, kurangnya data klinis, kontaminasi, komparabilitas, kualitas dan efikasi. Oleh sebab itu, dilakukan uji klinis farmakokinetik, farmakodinamik, keamanan, efikasi, dan imunogenitas.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil dari data-data diatas dapat disimpulkan bahwa obat biosimilar pertuzumab dan trastuzumab memiliki keamanan dan keefektifan yang baik dan serupa dengan produk paten referensinya. Meskipun memiliki efek samping seperti mual, trombositopenia, diare dan anemia. Dimana hal ini dapat membuat masyarakat agar tidak

terlalu khawatir terhadap obat biosimilars. Dimana hal ini jika dikombinasikan dengan obat lainnya dapat menambah kelangsungan hidup pasien dan memiliki efek samping umum dan tidak berbahaya.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, disarankan kepada peneliti selanjutnya agar dapat melanjutkan penelitian terkait keamanan obat biosimilar trastuzumab dan pertuzumab untuk penyakit kanker untuk memahami profil keamanan dalam jangka panjang dan keefektifan dari obat biosimilar serta efek sampingnya. Selain itu, diharapkan peneliti selanjutnya dapat melakukan analisis subpopulasi untuk melihat perbedaan respons terhadap biosimilar dibandingkan dengan obat referensinya dan analisis interaksi obat biosimilar dengan obat lain jika dikombinasikan untuk melihat keamanan dan efektivitas terapinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Peraturan Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014 Tentang Standar Kelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Direktorat Bina Farmasi Komunikasi dan Klinik. Depkes RI, Jakarta; 2014
2. US FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic P. Guidance for Industry. 2015;(February).
3. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*. 2023;21(11):1142–7.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 May;71(3):209–49.
5. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017;24(4):549–53.
6. Ban M, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Early HER2-Positive Breast Cancer: Current Treatment and Novel Approaches. Vol. 15, *Breast Care*. S. Karger AG; 2020. p. 560–9.
7. Titus, S. Li, F., Stobezki, R., Akula, K., Unsal, E. , Jeong, K., Dickler, M., Mar Robson, M., Moy, F. , Goswami, S., Oktay, K. Impairment of BRCA1-related DNA Double Strand Break Repair Leads to Ovarian Aging in Mice and Humans, 2013, *Sci Transl Med*. 5(172):1-25. 肌肉作为内分泌和旁分泌器官 HHS Public Access. *Physiology & behavior*. 2016;176(1):139–48.

8. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017 Jun 1;18(6):732–42.
9. Dewi M. CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT Akreditasi PP IAI-2 SKP Biosimilar Drugs. Vol. 45. 2018.
10. Bernat-Peguera A, Trigueros M, Ferrando-Díez A, Ibáñez C, Bystrup S, Martínez-Cardús A, et al. Efficacy of CT-P6 (trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in combination with pertuzumab in HER2-positive early-stage breast cancer: Preclinical and real-life clinical data. *Breast*. 2022 Apr 1;62:1–9.
11. Debela DT, Muzazu SGY, Heraro KD, Ndalama MT, Mesele BW, Haile DC, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*. 2021;9.
12. Li F, Ju Q, Gao C, Li J, Wang X, Yan M, et al. Association of HER-2/CEP17 Ratio and HER-2 Copy Number With pCR Rate in HER-2-Positive Breast Cancer After Dual-Target Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *Frontiers in Oncology*. 2022;12(March):1–8.
13. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
14. Pimentel FF, Morgan G, Tiezzi DG, de Andrade JM. Development of New Formulations of Biologics: Expectations, Immunogenicity, and Safety for Subcutaneous Trastuzumab. *Pharmaceutical Medicine*. 2018 Oct 1;32(5):319–25.
15. Ginestier C, Mh H, Charafe-jauffret E. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: Final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):1979–87.
16. Chen X, Li C, Ewesuedo R, Yin D. Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin®) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2019 Jul 1;84(1):83–92.
17. Allahyari A, Ehsanpour A, Ansarinejad N, Mehrzad V, Kalantari B, Raafat J, et al. Comparing efficacy and safety of P013, a proposed pertuzumab biosimilar, with the reference product in HER2-positive breast cancer patients: a randomized, phase III, equivalency clinical trial. *BMC Cancer*. 2022 Dec 1;22(1).

18. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;39:1448–57.
19. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *European Journal of Cancer*. 2021;152:223–32.
20. Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(5):614–25.
21. Shao Z, Tseng LM, Huang CS, Pang D, Yang Y, Li W, et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: Outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2021;51(3):345–53.
22. Jagosky M, Tan AR. Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of her2-positive early breast cancer: A review of the emerging clinical data. Vol. 13, *Breast Cancer: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 393–407.