

Studi Literatur Potensi Pengembangan Produk Biosimilar untuk Pengobatan Penyakit Tidak Menular di Indonesia

Gizca Ratna Tazkia*, Dina Mulyanti, Armini Syamsidi

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*gizca07@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com, armini.syamsidi@gmail.com

Abstract. The development of the era of globalization in Indonesia has resulted in an epidemiological transition that has led to an increase in the prevalence of cases of non-communicable diseases. One of the biotechnology-based treatments that can be used as a treatment for non-communicable diseases is biosimilar products. Biosimilars are products made from biological materials that have a high similarity with the originator's biologic drugs. The purpose of this study was to determine biosimilar products that have the potential to be developed in Indonesia as a treatment for non-communicable diseases based on the highest prevalence of disease. The research method was carried out in the form of SLR (Systematic Literature Review). The results of the study indicate that there are fifteen biosimilar products that have the potential to be developed in Indonesia as the treatment of non-communicable diseases, including bevacizumab, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, epoetin alfa, insulin glargine, etanercept, infliximab, rituximab and adalimumab, teriparatide, follitropin alpha, ranibizumab, somatropin and IFN beta 1- α . Each of these biosimilar products is used for the treatment of lung cancer, HER-2 positive breast cancer, neutropenia, anemia due to chronic kidney disease, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, osteoporosis, infertility, neovascular age-related macular degeneration, growth hormone deficiency and multiple sclerosis.

Keywords: *Biosimilar, Non-Communicable Disease, Comparative Study.*

Abstrak. Berkembangnya era globalisasi di Indonesia mengakibatkan terjadinya transisi epidemiologi yang menyebabkan peningkatan prevalensi kasus-kasus penyakit tidak menular. Salah satu pengobatan berbasis bioteknologi yang dapat digunakan sebagai pengobatan penyakit tidak menular yaitu produk biosimilar. Biosimilar adalah produk yang dibuat dari bahan biologis yang memiliki kemiripan tinggi dengan obat biologis yang sudah memiliki izin atas penggunaannya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui produk biosimilar yang berpotensi untuk dikembangkan di Indonesia sebagai pengobatan penyakit tidak menular berdasarkan prevalensi penyakit tertinggi. Metode penelitian dilakukan dalam bentuk SLR (*Systematic Literature Review*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat lima belas produk biosimilar yang berpotensi untuk dikembangkan di Indonesia sebagai pengobatan penyakit tidak menular, diantaranya adalah bevacizumab, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, epoetin alfa, insulin glargine, etanercept, infliximab, rituximab dan adalimumab, teriparatide, follitropin alfa, ranibizumab, somatropin dan IFN beta 1- α . Masing-masing produk biosimilar tersebut digunakan untuk pengobatan kanker paru-paru, kanker payudara HER-2 positif, neutropenia, anemia akibat penyakit ginjal kronik, diabetes melitus, rheumatoid arthritis, osteoporosis, infertilitas, degenerasi makula terkait usia neovaskular, defisiensi hormon pertumbuhan dan sklerosis multipel.

Kata Kunci: *Biosimilar, Penyakit Tidak Menular, Studi Komparatif.*

A. Pendahuluan

Berkembangnya era globalisasi di Indonesia telah banyak membawa perubahan baik pada perilaku dan gaya hidup masyarakat serta kondisi lingkungan yang menjadi parah akibat meningkatnya polusi. Pada masa kini masyarakat cenderung memiliki gaya hidup yang kurang aktif, merokok, mengkonsumsi produk-produk yang tidak sehat seperti makanan dan minuman siap saji dengan kandungan kalori tinggi dan konsumsi minuman beralkohol. Terjadinya perubahan tersebut seiring dengan waktu mengakibatkan terjadinya transisi epidemiologi yang menyebabkan peningkatan prevalensi kasus-kasus penyakit tidak menular (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Penyakit tidak menular adalah penyakit yang tidak dapat ditularkan dari satu individu ke individu lainnya (Kemenkes RI, 2015).

Berdasarkan Riskesdas (2018), penyakit tidak menular yang memiliki prevalensi tinggi di Indonesia yaitu hipertensi (34,1%), stroke (10,9%), diabetes melitus (8,5%), penyakit sendi (7,3%), asma (2,4%), kanker (1,79%), penyakit jantung koroner (1,5%) dan penyakit ginjal kronik (0,38%). Penyakit osteoporosis dan *rheumatoid arthritis* (RA) juga memiliki prevalensi tinggi di Indonesia. Prevalensi osteoporosis pada wanita usia 50-80 tahun sebesar 23% sedangkan pada wanita usia 70-80 tahun sebesar 53% (Kemenkes RI, 2013). Prevalensi RA di Indonesia diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita RA berdasarkan perhitungan angka prevalensi RA di dunia yaitu 0,5-1% dari 268 juta jiwa penduduk Indonesia pada tahun 2020 (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021).

Pengobatan penyakit tidak menular di Indonesia sampai saat ini lebih dominan menggunakan obat kimia sintesis yang penggunaannya dapat menimbulkan efek samping yang luas dan beberapa terapi pengobatan tergolong mahal dan tidak spesifik dalam menyembuhkan penyakit. Menurut McElroy (2013) salah satu pengobatan berbasis bioteknologi yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit kronis seperti penyakit tidak menular salah satunya yaitu biosimilar.

Biosimilar adalah obat yang dibuat dari bahan biologis yang memiliki kemiripan tinggi dengan obat biologis yang sudah memiliki izin atas penggunaannya (Dewi, 2018). Biosimilar terbuat dari bahan biologis dan bekerja spesifik terhadap suatu target sehingga efek samping yang dihasilkan akan lebih kecil jika dibandingkan dengan obat kimia sintetik. Dari segi harga biosimilar memiliki harga yang lebih murah jika dibandingkan dengan obat biologis originator. Menurut Walsh (2018) hingga tahun 2019 terdapat 12 produk biologi mayor yang telah kehilangan perlindungan paten. Hal tersebut menjadi peluang bagi Indonesia untuk mengembangkan produk biosimilar karena sampai saat ini produk biosimilar yang sudah beredar masih diperoleh dengan cara impor.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apa saja produk biosimilar yang berpotensi untuk dikembangkan di Indonesia sebagai pengobatan penyakit tidak menular berdasarkan prevalensi penyakit tertinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui produk biosimilar yang berpotensi untuk dikembangkan di Indonesia sebagai pengobatan penyakit tidak menular.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini merupakan kajian dalam bentuk SLR (*Systematic Literature Review*) menggunakan diagram alir PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) untuk mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi dan menginterpretasi berbagai temuan dari berbagai studi penelitian, untuk menjawab rumusan masalah yang telah ditetapkan sebelumnya. Pustaka yang akan digunakan diperoleh melalui penelusuran pada data base Science Direct, PubMed dan Taylor&Francis dengan kata kunci "*Development of biosimilar*", "*Current biosimilar development*", "*Efficacy and safety of biosimilar*". Setelah dilakukan pencarian pustaka, selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dan didapatkan 15 artikel yang *eligible*.

C. Hasil dan Pembahasan

Perkembangan Produk Biosimilar di Luar Negeri Untuk Pengobatan Penyakit Tidak Menular

Berikut ini disajikan pada tabel 1 hasil penelusuran pustaka mengenai studi komparasi antara produk biosimilar dengan produk originator yang membandingkan profil efikasi, keamanan dan imunogenisitas.

Tabel 1. Komparasi produk biosimilar dengan originator

No	Produk originator	Produk biosimilar	Indikasi	Komparasi dengan originator	Pustaka
1	Bevacizumab (Avastin®)	SB8	Kanker paru bukan sel kecil dan bukan sel skuamosa berulang.	Proporsi pasien yang memperoleh ORR terbaik pada SB8 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas SB8 serupa dengan originator.	Reck, M., et al. (2020).
2	Trastuzumab (Herceptin®)	SB3	Kanker payudara HER2-positif stadium dini.	Nilai bpCR, EFS dan OS pada SB3 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas SB3 serupa dengan originator.	Pivot, X., et al. (2018).
3	Pegfilgrastim (Neulasta®)	LA-EP2006	Neutropenia pada pasien kanker yang menerima kemoterapi.	Nilai DSN dan ANC serta kejadian FN pada LA-EP2006 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas LA-EP2006 serupa dengan originator.	Harbeck, N., et al. (2017).
4	Filgrastim (Neupogen®)	EP2006	Neutropenia pada pasien kanker yang menerima kemoterapi.	Nilai DSN dan ANC serta kejadian FN pada EP2006 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas EP2006 serupa dengan originator.	Blackwell, K., et al. (2015).
5	Epoetin alfa (Epopgen®)	HX575	Anemia pada pasien penyakit ginjal kronis.	Peningkatan kadar Hb dan kemampuan menjaga kestabilan kadar Hb pada HX575 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas HX575 serupa dengan epoetin alfa originator.	Weir, M, R., et al. (2017).
6	Insulin glargin (Lantus®)	MK-1293	Diabetes melitus.	Perubahan kadar HbA1c dan kemampuan mengontrol glikemik pada Mk-1293 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas Mk-1293 serupa dengan originator.	Home, P, D., et al. (2018).
7	Etanercept (Enbrel®)	GP2015	Rheumatoid arthritis.	Perubahan nilai DAS28-CRP, respon EULAR, ACR 20/50/70, HAQ-DI dan FACIT pada GP2015 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas GP2015 serupa dengan originator.	Matucci-Cerinic, M, et al. (2018).
8	Infliximab (Remicade®)	ABP 710	Rheumatoid arthritis.	Perubahan respon ACR 20/50/70 dan nilai DAS28-CRP pada ABP 710 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas ABP 710 serupa dengan originator.	Genovese, M, C., et al. (2020).
9	Rituximab (MabThera®)	GP2013	Rheumatoid arthritis.	Perubahan nilai DAS28, respon ACR 20, CDAI, SDAI dan HAQ-DI pada GP2013 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas GP2013 serupa dengan originator.	Smolen, J, S., et al. (2021).
10	Adalimumab (Humira®)	PF-06410293	Rheumatoid arthritis.	Perubahan respon ACR 20/50/70, respon EULAR, nilai DAS28, HAQ-DI dan remisi ACR/EULAR pada PF-06410293 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas PF-06410293 serupa dengan originator.	Fleischmann, R, M., et al. (2021).

No	Produk originator	Produk biosimilar	Indikasi	Komparasi dengan originator	Pustaka
11	Teriparatide (Forsteo®)	RGB-10	Osteoporosis.	Peningkatan BMD dan serum P1NP pada RGB-10 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas RGB-10 serupa dengan originator.	Hagino, H., et al. (2019).
12	R-hFSH (Gonal-F®)	Folitime®	Infertilitas.	Jumlah oosit yang terbentuk pada penggunaan biosimilar r-hFSH serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas biosimilar r-hFSH serupa dengan originator.	Pasqualini, A., et al. (2021).
13	Ranibizumab (Lucentis®)	FYB201	Degenerasi makula terkait usia neovaskular.	Peningkatan BCVA dan skor huruf ETDRS pada FYB201 serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas FYB201 serupa dengan originator.	Holz, F. G., et al. (2022).
14	R-hGH (Genotropin®)	R-hGH Cristalia	Defisiensi hormone pertumbuhan pada anak.	Nilai HV, HSDS, peningkatan kadar serum IGF-1 dan IGFBP-3 pada biosimilar r-hGH serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas biosimilar FYB201 serupa dengan originator.	Czepielewski, M. A., et al. (2019).
15	Interferon beta 1-alfa (Avonex®)	Cinnovex®	Sklerosis multipel.	Penurunan skor EDSS, perubahan volume lesi dan tingkat kekambuhan penyakit pada biosimilar interferon beta 1-alfa serupa dengan originator. Profil keamanan dan imunogenisitas biosimilar interferon beta 1-alfa serupa dengan originator.	Nafissi, S., et al. (2012).

Berdasarkan tabel diatas, dapat diketahui bahwa terdapat 15 produk biosimilar yang dikembangkan di luar negeri untuk pengobatan berbagai jenis penyakit tidak menular. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa produk biosimilar yang diuji memiliki efikasi, keamanan dan imunogenisitas yang serupa dengan produk originatornya. Dengan telah tersedianya data studi komparasi tersebut yang merupakan uji klinis fase 3, dapat diketahui bahwa produk biosimilar tersebut juga sudah melalui tahapan pengujian karakterisasi mutu (karakterisasi fisika-kimia dan biologi) dan uji nonklinis pada hewan sehingga dapat dipastikan serupa dengan obat originatornya dari segi mutu, parameter farmakokinetik, farmakodinamik dan toksisitasnya. Tersedianya berbagai penelitian di luar negeri yang telah membuktikan bahwa obat biosimilar yang dikembangkan memiliki kemiripan yang tinggi dengan obat originatornya, dapat menjadi dorongan bagi Indonesia untuk turut serta mengembangkan obat biosimilar untuk memenuhi kebutuhan obat dalam negeri.

Indonesia berpotensi dalam mengembangkan produk biosimilar tersebut karena indikasi dari produk tersebut sesuai untuk pengobatan penyakit tidak menular yang memiliki prevalensi tinggi di Indonesia, paten dari produk biologi originator sudah habis, telah tersedianya pedoman pengembangan dan perijinan produk biosimilar yang dimuat dalam PP Kepala Badan POM No. 17 tahun 2015 tentang Pedoman Penilaian Produk Biosimilar serta telah adanya rancangan pengembangan beberapa produk biosimilar yang disusun oleh Kementerian Kesehatan RI.

1. Kanker paru-paru

Biosimilar bevacizumab atau disebut dengan SB8 merupakan anti VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang digunakan untuk pengobatan kanker paru-paru bukan sel kecil dan bukan sel skuamosa berulang yang bersifat metastatik atau rekuren (Folkman, 2002). Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena menurut data Globocan (2020) prevalensi penyakit kanker paru-paru di Indonesia sebesar 8,8%. Paten dari produk bevacizumab originator telah habis sejak tahun 2017 di Uni Eropa dan tahun 2019 di Amerika Serikat (Walsh, 2018). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar berbasis antibodi monoklonal (onkologi)

seperti bevacizumab pada tahun 2019-2022.

2. Kanker payudara

Biosimilar trastuzumab atau disebut dengan SB3 merupakan anti HER2 (*Human Epidermal Growth Factor 2*) yang digunakan untuk pengobatan kanker payudara positif HER2 (Gianni *et al.*, 2010). Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena menurut data Globocan (2020) prevalensi penyakit kanker payudara di Indonesia sebesar 16,5%. Paten dari produk trastuzumab Herceptin telah habis sejak tahun 2014 di Uni Eropa dan tahun 2019 di Amerika Serikat (Walsh, 2018). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar berbasis antibodi monoklonal (onkologi) seperti trastuzumab pada tahun 2019-2022.

3. Neutropenia

Biosimilar filgrastim (EP2006) dan pegfilgrastim (LA-EP2006) digunakan untuk pengobatan neutropenia dengan merangsang pembentukan sel darah putih. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena prevalensi penyakit kanker di Indonesia cukup tinggi yaitu 1,79% (Riskesmas, 2018). Semakin tinggi prevalensi kanker, maka kejadian neutropenia pun akan tinggi karena salah satu terapi kanker itu kemoterapi yang menyebabkan efek samping neutropenia. Paten produk filgrastim telah habis sejak tahun 2012 di Uni Eropa dan tahun 2013 di Amerika (Gabi, 2015). Sedangkan paten produk pegfilgrastim telah habis sejak tahun 2014 di Amerika Serikat dan tahun 2015 di Uni Eropa (Walsh, 2018). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar GCSF seperti filgrastim dan pegfilgrastim pada tahun 2015-2018.

4. Anemia akibat penyakit ginjal kronis (PGK)

Biosimilar epoetin alfa atau disebut dengan HX575 merupakan agen perangsang eritropoiesis yang digunakan untuk pengobatan anemia akibat PGK. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena prevalensi PGK di Indonesia cukup tinggi yaitu 0,38%. Semakin tinggi prevalensi PGK, maka kejadian anemia pun akan tinggi karena pada penderita PGK terjadi kerusakan pada parenkim ginjal, sehingga proses eritropoiesis akan menurun dan akibatnya terjadi anemia. Paten produk originator epoetin alfa telah habis sejak tahun 2012 di Uni Eropa dan tahun 2013 di Amerika Serikat (Gabi, 2015). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar berbasis eritropoietin seperti epoetin alfa pada tahun 2015-2018.

5. Diabetes melitus (DM)

Biosimilar insulin glargine atau disebut dengan MK-1293 merupakan analog insulin manusia rekombinan yang digunakan untuk pengobatan DM baik tipe 1 maupun tipe 2. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena prevalensi DM di Indonesia tinggi yaitu 8,5% (Riskesmas, 2018). Paten produk originator insulin glargin telah habis sejak tahun 2014 di Amerika dan di Uni Eropa (Walsh, 2018). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar berbasis insulin analog seperti insulin glargine pada tahun 2023-2025.

6. Rheumatoid arthritis (RA)

Biosimilar etanercept (GP2015) dan produk berbasis antibodi monoklonal seperti rituximab (GP2013), infliximab (ABP 710) dan adalimumab (PF-06410293) merupakan anti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang digunakan untuk pengobatan penyakit autoimun seperti RA. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena prevalensi RA di Indonesia tinggi yaitu 0,5-1% dari 268 juta jiwa penduduk Indonesia pada tahun 2020 (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Paten etanercept; rituximab; infliximab; dan adalimumab di Uni Eropa dan Amerika Serikat berturut-turut telah habis sejak tahun 2015&2028; 2013&2016; 2015&2018; 2018&2016 (Walsh, 2018). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar berbasis antibody monoclonal seperti rituximab, infliximab dan adalimumab pada tahun 2023-2025.

7. Osteoporosis

Biosimilar teriparatide atau disebut dengan RGB-10 digunakan untuk pengobatan

osteoporosis dengan mekanisme meningkatkan kadar kalsium serum melalui stimulasi tidak langsung resorpsi tulang. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena prevalensi osteoporosis di Indonesia tinggi yaitu 23% pada wanita usia 50-80 tahun dan 53% pada wanita usia 70-80 tahun (Kemenkes RI, 2013). Paten produk originator teriparatide telah habis sejak tahun 2019 di Uni Eropa dan di Amerika Serikat (Gabi, 2015).

8. Infertilitas

Biosimilar r-hFSH atau follitropin alfa digunakan untuk pengobatan infertilitas yang bekerja dengan cara merangsang perkembangan folikel untuk mendorong terjadinya ovulasi pada wanita. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena prevalensi kasus infertilitas di Indonesia berkisar 10-15% dari total penduduk di Indonesia atau sekitar 4-6 juta wanita (Badan Pusat Statistik, 2011). Paten produk originator r-hFSH telah habis sejak tahun 2007 (Salimi dan Tamayo, 2021).

9. Degenerasi macula terkait usia neovaskular

Biosimilar ranibizumab atau disebut dengan FYB 201 merupakan anti VEGF yang digunakan untuk pengobatan degenerasi makula terkait usia tipe eksudatif (neovaskular). Di Indonesia belum tersedia data prevalensi nasional untuk penyakit ini. Tetapi menurut penelitian yang dilakukan oleh Tany, Sumual dan Saerang (2016), dari 41 pasien lansia yang menderita degenerasi makula di poliklinik mata RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado selama periode Januari 2013 – Oktober 2015, sekitar 24,4% pasien mengidap tipe neovaskular. Paten produk originator ranibizumab telah habis sejak tahun 2016 di Uni Eropa dan Amerika Serikat (Derbyshire, 2018).

10. Stunting

Biosimilar r-hGH atau somatropin digunakan untuk pengobatan defisiensi hormon pertumbuhan seperti *stunting*. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar ini, karena menurut hasil Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) tahun 2021 prevalensi *stunting* di Indonesia sebesar 24,4%. Paten produk originator somatropin telah habis sejak tahun 2011 di Uni Eropa dan tahun 1999 di Amerika Serikat (Derbyshire, 2018). Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015) telah menyusun rencana pengembangan produk biosimilar berbasis somatropin pada tahun 2015-2018.

11. Sklerosis multipel

Biosimilar interferon (IFN) beta 1- α digunakan untuk pengobatan penyakit autoimun seperti sklerosis multipel. Berdasarkan data WHO (2008) prevalensi sklerosis multipel di seluruh dunia adalah 30 kasus per 100.000 orang dan di Asia Tenggara kurang dari 3 kasus per 100.000 orang. Hingga saat ini, belum tersedia prevalensi sklerosis multipel yang terjadi di Indonesia. Walaupun demikian, masih ada saja orang Indonesia yang mengidap penyakit sklerosis multipel. Paten produk originator IFN beta 1- α telah habis sejak tahun 2015 di Uni Eropa dan Amerika Serikat (Derbyshire, 2018).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan hasil penelitian bahwa terdapat 15 produk biosimilar yang berpotensi untuk dikembangkan di Indonesia untuk pengobatan penyakit tidak menular diantaranya yaitu bevacizumab, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, epoetin alfa, insulin glargine, etanercept, infliximab, rituximab, adalimumab, teriparatide, follitropin alfa, ranibizumab, somatropin dan IFN beta 1- α . Produk biosimilar tersebut berpotensi dikembangkan di Indonesia karena indikasi dari produk tersebut sesuai untuk pengobatan penyakit tidak menular yang memiliki prevalensi tinggi di Indonesia yaitu untuk pengobatan kanker paru-paru, kanker payudara HER-2 positif, neutropenia, anemia akibat penyakit ginjal kronik, diabetes melitus, rheumatoid arthritis, osteoporosis, infertilitas, degenerasi makula terkait usia neovaskular, defisiensi hormon pertumbuhan dan sklerosis multipel. Selain itu Indonesia dikatakan berpotensi untuk mengembangkan produk biosimilar tersebut karena telah membuat pedoman regulasi terkait pengembangan dan perijinan produk biosimilar yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) yang dimuat dalam PP Kepala Badan POM No. 17 tahun 2015 tentang Pedoman Penilaian Produk Biosimilar.

Acknowledge

Terimakasih kepada Ibu Dr. Apt. Dina Mulyanti., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Apt. Armini Syamsyidi, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Serta yang sudah bersedia meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan saya dalam penelitian ini. Saya ucapkan terimakasih juga kepada orangtua saya yang selalu mendukung dan mendoakan saya serta seluruh pihak yang telah membantu dalam penelitian tugas akhir ini.

Daftar Pustaka

- [1] BPOM. (2015). PP Kepala Badan POM No 17 th. 2015 tentang Pedoman Penilaian Produk Biosimilar. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- [2] Derbyshire, M. (2018). Patent Expiry Dates For Biologicals 2017 Update. *GaBI Journal*; 7(1):29-34 pada Klip. (<http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html>) diakses pada 06 Juni 2022.
- [3] Dewi, L. M. (2018). Biosimilar drugs. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(9), 679-684.
- [4] Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2015). *Rencana Strategi Industri Farmasi Indonesia dan Aspek Regulasi Industri Biosimilar*. Jakarta.
- [5] Folkman, J. (2002). Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*, 29(6 Suppl 16):15-8.
- [6] Gabi. (2015). Generics and Biosimilars Initiative: Biosimilars approved in Europe. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International pada Klip. (www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe) diakses pada 06 Juni 2022.
- [7] Gianni, L. *et al.* (2010). 'Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER', *The Lancet*, 375(9712), pp. 377–384.
- [8] GLOBOCAN. (2020). *Global Cancer Observatory: Estimated number of new cases in 2020, Indonesia, both sexes, all ages* pada Klip. (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>) diakses pada 06 Juni 2022.
- [9] Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Situasi Osteoporosis di Indonesia* pada Klip. (<https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/21051100001/situasi-osteoporosis-di-indonesia.html>) diakses pada Januari 2022.
- [10] Kementerian Kesehatan RI. (2019). *Buku Pedoman Manajemen Penyakit Tidak Menular. Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular* pada Klip. (www.p2ptm.kemkes.go.id) diakses pada 06 Januari 2022.
- [11] Kementerian Kesehatan RI. (2021). *Buku Saku Hasil Studi Status Gizi (SSGI) Tingkat Nasional, Provinsi, Kabupaten/Kota Tahun 2021* pada Klip. (<https://www.litbang.kemkes.go.id/buku-saku-hasil-studi-status-gizi-indonesia-ssgi-tahun-2021/>) diakses pada 15 Juni 2022.
- [12] McElroy, M. C., *et al.* (2013). 'Inhaled biopharmaceutical drug development: nonclinical considerations and case studies', *Inhal Toxicol*. 2013 Mar;25(4):219-32.
- [13] Perhimpunan Rheumatologi Indonesia. (2021). *Diagnosis dan Pengelolaan Rheumatoid Arthritis* pada Klip. (<https://reumatologi.or.id/reurek/ira>) diakses pada 06 Desember 2021.
- [14] Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018* pada Klip. (http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nas

- ional_RKD2018_FINAL.pdf) diakses pada Desember 2021.
- [15] Salimi, A. dan Tamayo, R. (2021). *Patent Term Extended Under 35 USC 156* pada Klip. (<https://www.uspto.gov/patents/laws/patent-term-extension/patent-terms-extended-under-35-usc-156>) diakses pada 06 Juni 2022.
- [16] Tany, C. E., Sumual, V., dan Saerang, J. S. M. (2016). 'Prevalensi age related macular degeneration di Poliklinik Mata BLU RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado periode Januari 2013–Oktober 2015', *e-CliniC*, 4(1).
- [17] Walsh, G. (2018). 'Biopharmaceutical benchmarks 2018', *Nature Biotechnology*, 36(12), pp. 1136–1145.
- [18] WHO. (2008). Atlas: *Multiple sclerosis resources in the world 2008* pada Klip. (http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_multiple_sclerosis_resources_2008/en/) diakses pada 15 Juni 2022.