



Penggunaan Produk Biosimilar pada Transplantasi Ginjal

Laurencia Ardi

Departemen Medical PT Kalbe Farma Tbk, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Transplantasi ginjal sering menimbulkan rejeksi, oleh karenanya diperlukan obat-obatan immunosupresan sebelum, saat, dan setelah transplantasi ginjal. Terapi immunosupresan pada transplantasi ginjal terdiri dari terapi induksi, pemeliharaan awal, dan pemeliharaan jangka panjang. Beberapa produk biosimilar dapat digunakan untuk terapi rejeksi pada transplantasi ginjal.

Kata kunci: Produk biosimilar, rejeksi, transplantasi ginjal

ABSTRACT

Kidney transplantation often results in rejection; it is necessary to give immunosuppressant drugs before, during, and after kidney transplantation. Immunosuppressant therapy in kidney transplantation consists of induction therapy, early maintenance, and long-term maintenance. Several biosimilar products can be used for immunosuppressant in kidney transplants. **Laurencia Ardi. Use of Biosimilar Products in Kidney Transplantation**

Keywords: Biosimilar products, kidney transplantation, rejection

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan di Indonesia karena jumlah penderitanya yang terus meningkat. *Indonesian Renal Registry (IRR) 2013* melaporkan peningkatan jumlah pengidap penyakit ginjal kronik stadium akhir yang menjalani hemodialisis, yaitu rata-rata sebanyak 4986 penderita baru/tahun di tahun 2010–2012¹ dan pada tahun 2018 penambahan penderita sebesar 66433 berdasarkan *IRR 2018*.² Data *Riskesdas 2013* menunjukkan prevalensi PGK di Indonesia sebesar 0,2 persen, atau sekitar 359.164. Kasus PGK stadium akhir di Indonesia, mayoritas (80%) menjalani terapi hemodialisis dan hanya sedikit yang melakukan transplantasi ginjal (15%).³ Berdasarkan data *PERNEFRI* tahun 2001–2014 baru sekitar 237 kasus PGK yang mendapatkan terapi transplantasi ginjal. Terapi transplantasi ginjal sebenarnya merupakan salah satu pilihan terapi pengganti ginjal terbaik bagi penderita PGK stadium akhir baik dari sisi biaya, harapan hidup, dan kualitas hidup.⁴

Transplantasi merupakan suatu proses memasukkan organ donor ke dalam tubuh

resipien. Berdasarkan konsensus *PERNEFRI 2013*,⁴ transplantasi ginjal dapat dilakukan pada semua pengidap PGK stadium 5 yang tidak mempunyai kontraindikasi. Kontraindikasi transplantasi ginjal adalah penyakit kardiovaskular berat, keganasan, diabetes melitus dengan *multi-organ failure*, psikosis, hepatitis kronik aktif, sirosis hati, dan penyakit ginjal tertentu seperti glomerulosklerosis fokal segmental, nefrolitiasis primer. Transplantasi ginjal membutuhkan informasi persetujuan dan persiapan pasien, serta penilaian status psikiatrik.⁴

Pasien transplantasi ginjal akan diberi terapi immunosupresan, yang dapat diberikan baik sebelum, saat, maupun setelah operasi. Terapi obat immunosupresan pada pasien transplantasi ginjal dibagi menjadi terapi induksi dan pemeliharaan. Jenis obat-obatan immunosupresan berasal dari berbagai golongan termasuk produk biosimilar.^{4,5}

PRODUK BIOSIMILAR PADA TRANSPLANTASI GINJAL

Menurut *Food and Drug Administration (FDA)*, produk biologi didefinisikan sebagai

virus, serum, toksin, antitoksin, darah atau komponen darah dan derivatnya, produk alergenik serta protein atau produk analog yang dapat digunakan untuk mencegah, mengobati suatu penyakit atau kondisi tubuh manusia.⁵ Produk biosimilar didefinisikan sebagai suatu produk biologi yang mempunyai kemiripan sangat tinggi dengan produk inovatornya, yang secara klinis tidak berbeda bermakna dalam hal keamanan, kemurnian, dan potensi.⁵

Proses pembuatan produk biosimilar sangat kompleks, karena bervariasi ukurannya baik dari hormon pengganti yang sederhana sampai dengan molekul yang lebih besar dan kompleks.⁵

Proses yang kompleks dan biaya yang tinggi dalam proses pembuatan produk biosimilar membuat industri melakukan modifikasi agar dapat terwujud produk biosimilar dengan efektivitas baik dan harga bersaing. Agar efektivitas produk biosimilar mempunyai kemiripan yang tinggi dengan inovatornya, FDA menentukan semua produk biosimilar wajib menjalani penelitian mulai dari uji

Alamat Korespondensi email: Laurencia.Ardi@kalbe.co.id



ANALISIS



analitik, fungsional, uji pada hewan, dan yang terakhir uji pada manusia. Pengujian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa produk biosimilar tersebut mirip dengan inovatornya.⁵

Beberapa jenis produk biosimilar sudah digunakan di dunia, tetapi produk biosimilar yang digunakan untuk ginjal masih terbatas (Tabel).

Hingga saat ini terdapat 2 produk biosimilar yang dapat digunakan untuk transplantasi ginjal.⁵

1. Basiliximab

Basiliximab merupakan *chimeric* reseptor antibodi monoklonal anti-interleukin-2, suatu glikoprotein yang diproduksi melalui teknologi rekombinan. *Basiliximab* digunakan untuk mencegah pembentukan sel darah putih pada rejeksi akut transplantasi ginjal dewasa ataupun anak; khususnya dengan mengikat dan menghambat rantai alfa di reseptor interleukin-2 (IL-2R *alpha*), yang juga dikenal sebagai antigen CD25, pada permukaan limfosit-T yang diaktivasi.⁶

Basiliximab diberikan secara intravena dengan dosis 20 mg dalam 2 jam saat operasi transplantasi dan dilanjutkan 4 hari setelah operasi; diberikan secara bolus atau infus lambat selama 20-30 menit.⁷ Pemberian *basiliximab* ini dapat dikombinasikan dengan dua (*cyclosporine* dan *corticosteroid*) atau tiga imunoterapi (*azathioprine*, *cyclosporine*, dan *corticosteroid*).⁷ *Basiliximab* juga dapat dikombinasi dengan *mycophenolate mofetil* dan hasilnya dapat menurunkan kejadian rejeksi akut sebesar 42,5% pada 6 bulan.⁷

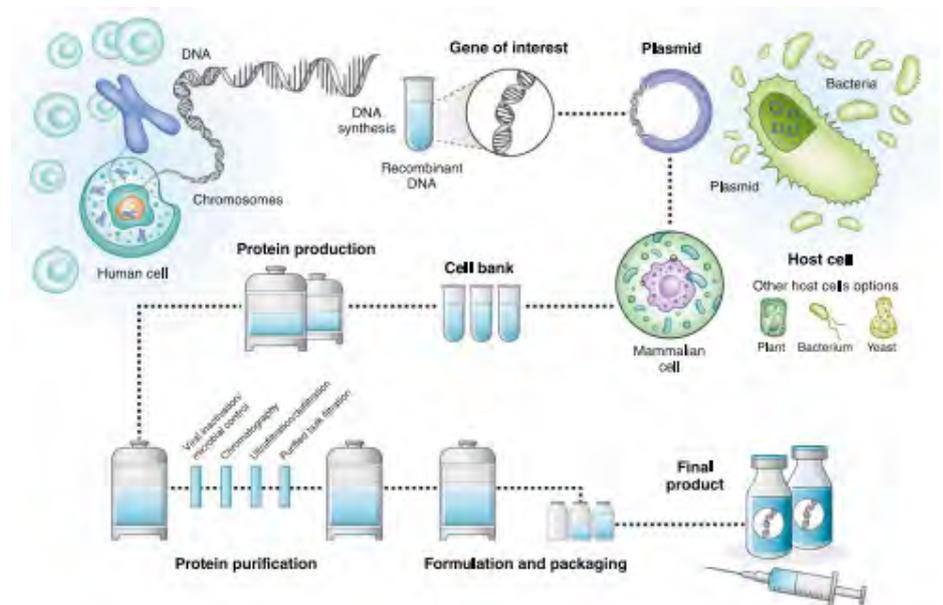
Pemberian *basiliximab* tidak meningkatkan efek samping secara bermakna dibandingkan dengan plasebo.⁶ Efek samping yang paling sering ditemukan pada dewasa adalah konstipasi, infeksi, nyeri, mual, edema perifer, hipertensi, anemia, sakit kepala, hiperkalsemia, hiperkolesterolemia, peningkatan kreatinin serum, dan hipofosfatemia.⁶

Efektivitas *basiliximab* dibandingkan immunosupresif lainnya sudah diteliti. Berikut penelitian yang menilai efektivitas *basiliximab*.

Meta-Analysis of Basiliximab for Immunoprophylaxis in Renal Transplantation⁸
Tujuan penelitian ini adalah menilai manfaat

klinis *basiliximab* sebagai imunoprolifaksis. Desain dan metodenya adalah meta-analisis dari 4 penelitian acak, tersamar ganda, prospektif yang melibatkan 93 pusat transplantasi ginjal dari 83 negara. Total subjeknya 1185 pasien yang pertama kali mendapatkan transplantasi ginjal. Subjek terbagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok I mendapat *basiliximab* intravena 20 mg pada hari ke-0, kelompok II mendapat *basiliximab* intravena 20 mg pada hari ke-4, dan kelompok III mendapat plasebo. Ketiga kelompok tersebut mendapat 2 sampai 3 jenis immunosupresan tambahan seperti *cyclosporine*, *corticosteroid*, *azathioprine*, atau *mycophenolate mofetil*. Parameter klinis yang dinilai adalah harapan hidup pasien dan organ transplantasinya, kejadian rejeksi, dan komplikasi. Hasilnya, *basiliximab* menurunkan *relative risk* (RR) dan *absolute risk* (AR) secara klinis dan hasil biopsi menunjukkan dapat mencegah rejeksi akut. Secara keseluruhan RR klinis terhadap rejeksi akut menurun sebesar 35% pada pasien yang mendapat *basiliximab*. *Absolute risk* menurun 15,6% (*pooled incidence*: 28,8% vs 44,4%, $p < 0,0001$) pada 6 bulan. Penurunan RR (32%) pada biopsi untuk mencegah rejeksi sama dengan AR (11,7%) (*pooled incidence*: 25,1% vs 36,8%, $p < 0,0001$). Sedangkan RR untuk hilangnya organ transplantasi turun 26% dengan penurunan AR sebesar 2,3% (*pooled incidence*: 6,4% vs 8,7%). Risiko kematian tidak ada perbedaan. Simpulannya adalah bahwa penggunaan *basiliximab* sebagai imunoprolifaksis secara bermakna dapat menurunkan *relative risk* dan *absolute risk* secara klinis serta dari hasil biopsi menunjukkan penurunan rejeksi dari organ transplantasi.⁸

A Randomized Prospective Study Comparing Anti-T-Lymphocyte Igs to Basiliximab in Highly Sensitized Kidney Transplant Patients⁹
Tujuan penelitian ini adalah membandingkan *anti-T-lymphocyte Igs* (ATLG) dengan *basiliximab* pada pasien transplantasi ginjal yang sangat sensitif. Desain dan metodenya adalah prospektif, acak, multisenter dengan jumlah subjek sebanyak 59 pasien yang kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok ATLG (n=32) dan kelompok



Gambar 1. Contoh proses pembuatan produk biosimilar eritropoietin⁵

Tabel. Produk biosimilar yang digunakan pada penyakit ginjal baik on-label maupun off-label.⁵

Senyawa	Indikasi on-label	Indikasi off-label
Epoetin	Anemia	
Darbepoetin	Anemia	
Eculizumab	Atypical haemolytic uremic syndrome	Membranoproliferative GN
Rituximab		Glomerular disease
Basiliximab	Kidney transplant rejection	
Belatacept	Kidney transplant rejection	



ANALISIS



basiliximab (n=37). Subjek merupakan pasien transplantasi ginjal yang sangat sensitif terhadap *preformed donor-specific antibodies* (pDSA) yang dinilai menggunakan *Luminex Single-Antigen flow bead assay*. Parameter yang dinilai adalah kegagalan terapi, yang didefinisikan melalui biopsi untuk menilai rejeksi akut, pasien tidak dapat dihubungi, hilangnya organ transplan dan kematian. Hasilnya menunjukkan kegagalan terapi, yang didefinisikan melalui biopsi untuk menilai rejeksi akut, pasien tidak dapat dihubungi, hilangnya organ transplan dan kematian sebesar 18,8% (95% confidence interval [CI], 8,9%–37,1%) dan 18,8% (95% CI, 8,9%–37,1%) pada kelompok ATLG serta 14,8% (95% CI, 5,8%–34,8%) dan 28,2% (95% CI, 14,2%–51,2%) pada kelompok *basiliximab* setelah 6 bulan transplantasi (p = 0,66) dan setelah 12 bulan transplantasi (p = 0,62). Sedangkan untuk harapan hidup pasien, organ transplan, parameter ginjal, dan kejadian infeksi pada kedua kelompok sama. Simpulannya mengindikasikan bahwa baik *basiliximab* maupun ATLG mempunyai efektivitas dan keamanan yang sama pada pasien transplantasi ginjal yang sangat sensitif.

Outcome Comparison between Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Basiliximab in Low-Risk Living Donor Kidney Transplantation¹⁰

Tujuan penelitian ini adalah membandingkan keluaran antara *basiliximab* dan *rabbit anti-thymocyte globulin* (r-ATG) dosis rendah pada pasien transplantasi ginjal yang mendapat donor hidup dengan risiko rendah. Metodanya adalah dengan membagi 268 subjek menjadi 2 kelompok. Kelompok r-ATG (n=37) mendapat r-ATG dosis rendah 1,5 mg/kgBB selama 3 hari dan kelompok *basiliximab* (n=231). Parameter yang dinilai adalah harapan hidup pasien, organ transplan, rejeksi akut, *donor specific antibody* (DSA) *de novo*, perubahan laju filtrasi glomerulus, dan kejadian infeksi. Hasilnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan kegagalan organ transplan (r-ATG vs. *basiliximab*: 2,7% vs. 4,8%) atau rejeksi akut (51,4% vs. 45,9%). DSA *de novo* lebih sering ditemukan pada kelompok r-ATG (11,4% vs. 2,4%, p = 0,017). Perubahan laju filtrasi glomerulus tidak berbeda antara 2 kelompok. Kejadian infeksi pada kedua kelompok tidak berbeda, hanya infeksi sitomegalovirus lebih banyak ditemukan pada kelompok r-ATG. Simpulannya adalah pemberian r-ATG dosis

rendah sebanding dengan *basiliximab* pada pasien transplantasi ginjal yang mendapatkan donor hidup dengan risiko rendah.

2. Belatacept

Belatacept merupakan kombinasi protein fusi manusia yang dimodifikasi pada bagian ekstraseluler *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4) dengan fragmen IgG1 manusia yang bertindak sebagai penghambat kostimulasi secara selektif pada sel T dengan mengikat reseptor *antigen presenting cells* CD80 dan CD86, sehingga menjadi antagonis CD28. Aktivasi CD28, ditambah aktivasi CD3 menyebabkan produksi signal transduksi melalui 3 jalur, yaitu jalur kalsium-kalsineurin, *the RAS-mitogen-activated protein* (MAP) *kinase*, dan jalur *nuclear factor-κB*. CD28 juga dapat memperpanjang harapan hidup sel imun, mempersiapkan jalur seluler untuk meningkatkan kebutuhan metabolik yang berkaitan dengan ekspansi klonal dan khususnya meningkatkan pelepasan sitokin. Efek antagonis CD28 dari *belatacept* menyebabkan ketidakmampuan produksi sitokin efektor, seperti interleukin-2 (IL-2) dan menghambat aktivasi sel-T.¹¹

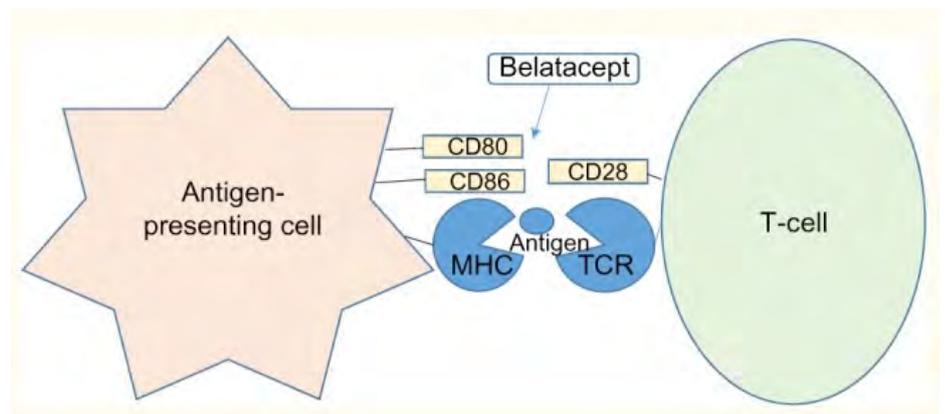
Belatacept diberikan secara intravena dan mempunyai bioavailabilitas 100%.

Farmakokinetik *belatacept* digambarkan secara linear, dengan dosis standar 5-10 mg/kgBB.¹¹

Belatacept disetujui oleh FDA pada Juni 2011 untuk profilaksis rejeksi organ; diberikan bersamaan dengan *basiliximab*, *mycophenolate mofetil*, dan kortikosteroid pada pasien transplantasi ginjal yang seropositif *Epstein-Barr virus* (EBV).¹¹

Berikut *milestone* penelitian *belatacept*:¹² Penelitian terakhir *belatacept* berjudul “*Efficacy and Safety Outcomes of Extended Criteria Donor Kidneys by Subtype: Subgroup Analysis of BENEFIT-EXT at 7 Years After Transplant*” yang dipublikasikan tahun 2017 menunjukkan tidak ada perbedaan profil keamanan *belatacept* yang diobservasi dari sub tipe donor ginjal yang berbeda.¹³

Belatacept mempunyai efek samping yang bervariasi terhadap profil jantung dan metabolik. Dibandingkan dengan *cyclosporine* yang merupakan regimen dasar, pasien yang diterapi *belatacept* secara bermakna lebih rendah rerata tekanan darahnya, lebih rendah peningkatan kadar kolesterol non-HDL, trigliserida, dan lebih rendah risiko diabetesnya. Efek samping *belatacept* yang



Gambar 2. Mekanisme kerja *belatacept*¹²



Gambar 3. *Milestone* penelitian *belatacept*¹²



ANALISIS



paling sering ditemukan adalah anemia, neutropenia, diare, sakit kepala, dan edema perifer. *Belatacept* juga dikaitkan dengan risiko peningkatan terjadinya *posttransplantation lymphoproliferative disorders* (PTLD), yang terutama terjadi pada 18 bulan setelah transplantasi. Oleh karena itu, *belatacept* hanya digunakan pada pasien yang *seropositive* EBV.¹¹

REKOMENDASI

Berdasarkan Konsensus Transplantasi Ginjal PERNEFRI tahun 2013, obat immunosupresan yang digunakan pada transplantasi ginjal terdiri dari:⁴

1. Terapi Induksi

Direkomendasikan menggunakan *basiliximab* sebagai terapi induksi pilihan pertama. *Basiliximab* diberikan 20 mg (berat badan > 35 kg) intravena 2 jam sebelum operasi dan dosis kedua diberikan 20 mg intravena pada hari ke-4 pasca-operasi. Sedangkan pada resipien dengan risiko imunologis tinggi dianjurkan pemberian *anti-thymocyte globulin* (ATG) atau ditambahkan *rituximab* dan immunoglobulin intravena.

2. Terapi Pemeliharaan Awal

Pemberian kombinasi immunosupresan direkomendasikan sebagai terapi pemeliharaan termasuk *calcineurin inhibitor* (CNI) dan anti-proliferatif (*mycophenolate mofetil*), dengan atau tanpa kortikosteroid.⁴

Obat CNI pilihan pertama sebaiknya *tacrolimus*, pemberian *tacrolimus* atau *cyclosporine* direkomendasikan sudah dimulai sebelum atau saat transplantasi. *Tacrolimus* dapat diberikan mulai dosis 0,15-0,3 mg/kgBB/hari, selanjutnya dosis pemeliharaan disesuaikan dengan kadar *tacrolimus* darah dan fungsi ginjal transplan. Target awal kadar *tacrolimus* darah adalah 6-8 ng/mL. *Cyclosporine* diberikan dengan dosis 4-10 mg/kgBB, dosis pemeliharaan disesuaikan dengan kadar *cyclosporine* darah.⁴

Methylprednisolone 500 mg intravena diberikan selama 3 hari berturut-turut dimulai saat intraoperatif sebelum klem dilepas, kemudian dosis yang sama diberikan dalam 24 jam dan 48 jam berikutnya. Dosis steroid diturunkan mulai hari ke-4 menjadi 20 mg/

hari setara *prednisone* (*methylprednisolone* 16 mg/hari).⁴

Mycophenolate mofetil direkomendasikan sebagai obat anti-proliferatif pilihan pertama. *Mycophenolate mofetil* 1000 mg diberikan 2 kali sehari dan *mycophenolate acid* 720 mg diberikan 2 kali sehari.⁴

3. Terapi Pemeliharaan Jangka Panjang

Dalam 2-4 bulan pasca-transplantasi sebaiknya diberikan immunosupresan dengan dosis terendah yang tidak menimbulkan rejeksi akut, CNI sebaiknya tetap dilanjutkan. Jika menggunakan *prednisone* dalam 1 minggu pasca-transplantasi, sebaiknya diteruskan.

RINGKASAN

Produk biosimilar yang telah disetujui oleh FDA dan direkomendasikan oleh Konsensus PERNEFRI 2013 adalah *basiliximab* yang dapat diberikan sebelum dan setelah transplantasi ginjal (terapi induksi).

DAFTAR PUSTAKA

1. Indonesia Renal Registry. 6th Annual report of Indonesian renal registry [Internet]. 2013 [cited 2021 April 21]. Available from: <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/INDONESIAN%20RENAL%20REGISTRY%202013.pdf>
2. Indonesia Renal Registry. 11th report of Indonesian renal registry [Internet]. 2013 [cited 2021 April 21]. Available from: <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR%202018.pdf>
3. Risesdas [Internet]. 2013. [cited 2021 April 21]. Available from: <https://www.pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risesdas%202013.pdf>
4. Konsensus transplantasi ginjal PERNEFRI [Internet]. 2013. Available from: <https://www.pernefri.org/konsensus/Konsensus%20Transplant%20-%20si.pdf>
5. Wish JB. Biosimilars—Emerging role in nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:1391–8.
6. Kopic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. *Med Arh*. 2004;58(6):373-6.
7. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs* 2003;63(24):2803-35.
8. Keown PA, Balshaw R, Khorasheh S, Chong M, Marra C, Kalo Z, et al. Meta-analysis of basiliximab for immunoprophylaxis in renal transplantation. *Biodrugs* 2003;17(4):271-9.
9. Kamar N, Lepage B, Couzi L, Albano L, Durrbach A, Pernin V, et al. A randomized prospective study comparing anti-T-lymphocyte Igs to basiliximab in highly sensitized kidney transplant patients. *Kidney International Reports* 2020;5:1207–17.
10. Kim SJ, Rhu J, Yoo H, Kim K, Lee KW, Park JB. Outcome comparison between low-dose rabbit anti-thymocyte globulin and basiliximab in low-risk living donor kidney transplantation. *J Clin Med*. 2020;9:1320.
11. Belatacept (Nulojix™) national drug monograph [Internet]. 2012 April. [cited 2021 April 21]. Available from: <https://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugmonographs/BelataceptNulojixDrugMonograph.pdf>
12. Hardinger KL, Sunderland D, Wiederrich JA. Belatacept for the prophylaxis of organ rejection in kidney transplant patients: An evidence-based review of its place in therapy. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:139–50.
13. Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G, et al. Efficacy and safety outcomes of extended criteria donor kidneys by subtype: Subgroup analysis of BENEFIT-EXT at 7 Years After Transplant. *Am J Transplantation* 2017;17:180–90.