

Perbandingan Rituksimab dan Biosimilarnya dalam Regimen Kemoterapi pada Pasien Limfoma Non-Hodgkin di RS Persahabatan

Dendhi Bagus Andriyanto^{1,2}, Nadia Farhanah Syafhan^{1*}, Fitri Nurhayati²

Artikel Penelitian

Abstract: Non-Hodgkin lymphoma (NHL), particularly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), represents a significant global and Indonesian health burden. The R-CHOP regimen serves as the standard first-line therapy, with rituximab proven to enhance its efficacy. Following patent expiry, biosimilar rituximab became available. However, real-world effectiveness and safety comparisons, especially within the Indonesian population, remain limited. This retrospective comparative study, conducted at Rumah Sakit Persahabatan, involved NHL patients who received R-CHOP between 2019 and 2024. Medical record data were collected for patients treated with reference rituximab (n=60) and biosimilar rituximab (n=56). Patient characteristics, treatment response based on RECIL 2017 criteria, and adverse events (AEs) based on CTCAE were compared using Chi-Square or Mann-Whitney U tests, with statistical significance set at $p < 0.05$. Baseline patient characteristics were found to be statistically comparable between both groups. Efficacy analysis revealed Complete Response (CR) was numerically higher in reference group (75% vs 58.9% CR), although the difference was not statistically significant ($p = 0.194$). The safety profile generally showed no significant differences for most AEs. However, the incidence of Grade ≥ 3 Herpes was significantly higher in the Biosimilar group (8.3%) compared to the Reference group (0%) ($p = 0.024$). In conclusion, biosimilar rituximab demonstrates comparable efficacy to its reference product in treatment response for NHL patients receiving R-CHOP. Its safety profile is largely comparable, although a notable increase in Herpes incidence was observed in the biosimilar group. These findings support the use of biosimilar rituximab as an effective alternative while underscoring the importance of monitoring specific AEs, particularly Herpes reactivation.

Keywords: efficacy, non-Hodgkin lymphoma, rituximab biosimilar, R-CHOP, safety

Abstrak: Limfoma non-Hodgkin (LNH), khususnya Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), merupakan keganasan limfatik dengan insidensi yang signifikan secara global maupun di Indonesia. Regimen R-CHOP adalah terapi lini pertama standar, di mana rituksimab terbukti meningkatkan efikasi. Setelah paten berakhir, biosimilar rituksimab menjadi tersedia, menawarkan alternatif yang lebih hemat biaya. Namun, perbandingan efektivitas dan keamanan di dunia nyata, khususnya pada populasi Indonesia, masih terbatas. Penelitian ini merupakan studi komparatif retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Persahabatan, melibatkan pasien LNH yang menerima regimen R-CHOP antara tahun 2019-2024. Data rekam medis dikumpulkan untuk kelompok yang menerima rituksimab produk referensi (n=60) dan biosimilar (n=56). Karakteristik pasien, respons terapi berdasarkan RECIL 2017, dan kejadian tidak diinginkan (KTD) berdasarkan CTCAE dibandingkan menggunakan uji statistik Chi-Square atau Mann-Whitney U, dengan tingkat signifikansi $p < 0.05$. Karakteristik dasar pasien antara kedua kelompok menunjukkan komparabilitas yang signifikan secara statistik. Analisis efektivitas menunjukkan respons komplit kelompok Produk Referensi lebih tinggi (75% vs 58,9% Complete Response [CR]) tapi tidak signifikan ($p = 0,194$). Profil

¹ Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok 16424, Jawa Barat, Indonesia

² Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta Timur 13230, Jakarta, Indonesia.

Korespondensi:

Nadia Farhanah Syafhan
nadia.farhanah@farmasi.ui.ac.id



keamanan juga menunjukkan sebagian besar KTD tidak berbeda signifikan. Namun, insidensi Herpes Grade ≥ 3 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok Biosimilar (8,3%) dibandingkan Produk Referensi (0%) ($p=0,024$). Rituksimab biosimilar menunjukkan efikasi yang sebanding dengan produk referensinya dalam respons terapi pada pasien LNH yang menerima R-CHOP. Profil keamanan umumnya sebanding, meskipun ditemukan peningkatan insidensi Herpes yang signifikan pada kelompok biosimilar. Temuan ini mendukung penggunaan rituksimab biosimilar sebagai alternatif yang efektif, namun menekankan pentingnya pemantauan KTD spesifik, khususnya reaktivasi Herpes.

Kata kunci: efektivitas, keamanan, limfoma non-Hodgkin, rituksimab biosimilar, R-CHOP.

Pendahuluan

Limfoma non-Hodgkin (LNH) merupakan neoplasma limfatik dominan, mencapai 90% dari seluruh limfoma (1), dan menjadi keganasan ke-10 terbanyak secara global serta ke-7 di Indonesia pada tahun 2022 (2). Di antara subtype LNH, *Diffuse Large B-cell Lymphoma* (DLBCL) adalah yang paling sering, mencakup 25–30% kasus (3). Regimen R-CHOP (*Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, dan Prednison*) merupakan kombinasi standar terapi lini pertama untuk DLBCL. Kombinasi kemoterapi dengan antibodi monoklonal rituksimab, yang telah terbukti meningkatkan efikasi dan masa bebas kekambuhan secara signifikan dibandingkan kemoterapi standar saja (4,5).

Seiring berakhirnya paten rituksimab pada 2016 (6), biosimilar rituksimab mulai tersedia dengan harga lebih terjangkau sehingga membuka peluang peningkatan akses terapi (7). Walaupun biosimilar telah menunjukkan kesamaan tinggi dalam struktur, aktivitas biologis, khasiat, dan keamanan dengan produk referensinya (8), struktur kimia yang tidak identik menimbulkan pertanyaan mengenai kesetaraan klinisnya dibanding produk referensi. (9). Di Indonesia, biosimilar rituksimab seperti Redditux® telah terdaftar dan digunakan dalam program Jaminan Kesehatan Nasional sejak 2013 (10,11).

Evaluasi efektivitas terapi limfoma dilakukan menggunakan *Response Evaluation Criteria in Lymphoma* (RECIL) 2017 dari *International Working Group* (12), sementara keamanan dinilai melalui *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) dari *U.S. Department of Health and*

Human Services (13). Beberapa studi komparasi di beberapa negara, seperti di Inggris dan India, umumnya melaporkan kesamaan efektivitas dan keamanan antara biosimilar rituksimab dan produk referensi (14,15). Namun, studi di Turki menunjukkan respons sebanding tetapi tingkat kelangsungan hidup 24 bulan yang tidak lebih baik pada populasi mereka (16). Sayangnya, penelitian mengenai efektivitas dan kejadian tidak diharapkan dari biosimilar antibodi monoklonal pada pasien kanker di populasi Indonesia masih sangat terbatas (17,18).

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Persahabatan, sebuah rumah sakit pendidikan tipe A yang merupakan salahsatu rumah sakit pengampu layanan kanker tingkat "Paripurna" (19), sehingga dapat memberikan gambaran yang representatif tentang populasi pasien kanker dan limfoma di Indonesia, terutama dalam konteks praktik klinis.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan kejadian tidak diinginkan pada pasien LNH yang menerima biosimilar rituksimab dan produk referensinya dalam regimen R-CHOP. Secara spesifik, kami akan membandingkan karakteristik pasien, tingkat respons terapi sesuai RECIL 2017, dan angka kejadian tidak diinginkan sesuai CTCAE. Kami berhipotesis bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas dan keamanan antara rituksimab biosimilar dan produk referensinya. Data berbasis bukti dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi klinis penting mengenai penggunaan biosimilar rituksimab pada populasi Indonesia.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi komparatif retrospektif yang bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan kejadian tidak diinginkan antara penggunaan biosimilar rituksimab dan produk referensinya pada pasien limfoma non-Hodgkin (LNH) yang menerima regimen kemoterapi R-CHOP. Data akan dikumpulkan dari rekam medis pasien LNH yang dirawat di Rumah Sakit Persahabatan pada periode 2019 - 2024. Penelitian ini menggunakan kelompok Rituksimab Referensi dan Kelompok Rituksimab Biosimilar sebagai variabel bebas serta tingkat respons terapi dan efek samping obat yang terjadi sebagai variabel terikat antara pasien limfoma non-Hodgkin (LNH) pada regimen kemoterapi R-CHOP.

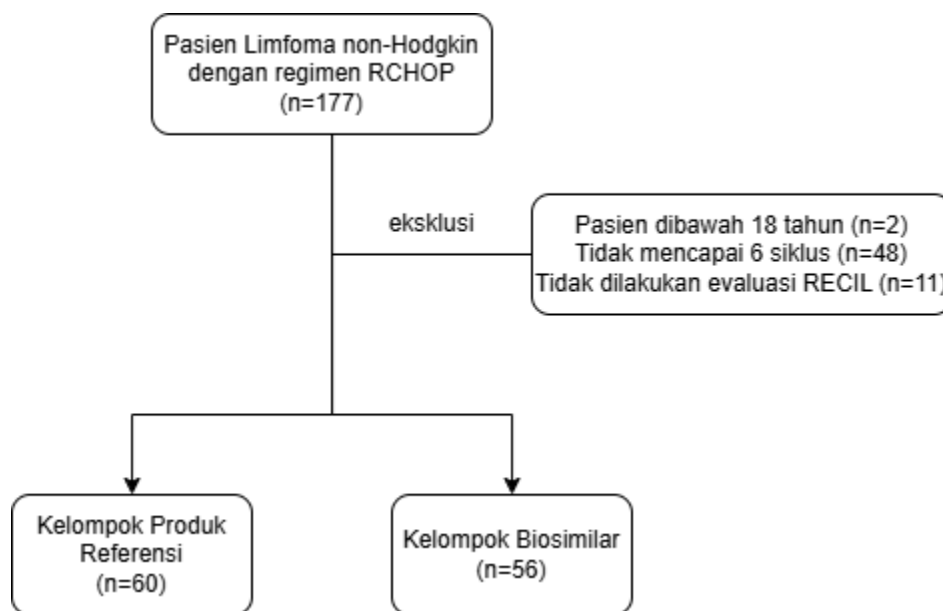
Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi target adalah seluruh pasien LNH yang mendapatkan regimen kemoterapi R-CHOP di Rumah Sakit Persahabatan dalam rentang tahun 2019–2024. Sampel penelitian ini mencakup pasien LNH yang menerima regimen kemoterapi R-CHOP dalam rentang tahun yang sama dan memenuhi kriteria inklusi serta

eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: pasien berusia di atas 18 tahun saat memulai terapi, terdiagnosis LNH dengan marker CD20 positif, mendapatkan regimen R-CHOP, dilakukan evaluasi dengan metode RECIL, dan dalam tiap siklusnya menggunakan satu jenis rituksimab yang sama (baik biosimilar maupun produk referensinya). Sampel akan dieksklusi jika regimen kemoterapi tidak lengkap 6 siklus, pasien menjalankan regimen kemoterapi di lebih dari satu rumah sakit, atau data pasien tidak lengkap dalam rekam medis.

Jumlah sampel minimum diperoleh menggunakan rumus uji hipotesis beda proporsi 2 populasi (20). Berdasarkan penelitian Özbalak et al. (2022) yang menunjukkan selisih tingkat respons lengkap sebesar 18,6% (44,4% untuk biosimilar dan 63% untuk produk referensi)(16), perhitungan menghasilkan jumlah sampel minimum sebanyak 110.

Dari hasil penapisan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan total 116 pasien yang dibagi ke dalam 2 kelompok. 60 pasien masuk ke dalam kelompok Produk Referensi dan 56 pasien masuk ke dalam kelompok Biosimilar. Diagram alur penapisan pasien dapat dilihat pada **gambar 1**.



Gambar 1. Alur Penapisan Sampel

Pengumpulan data dilakukan dengan penelusuran rekam medis dari periode 2019 hingga 2024. Variabel yang akan dikumpulkan meliputi karakteristik pasien, respons terapi, dan kejadian tidak diinginkan. Respons terapi dievaluasi menggunakan kriteria RECIL 2017, yang pada penelitian ini dilakukan setelah pasien menyelesaikan minimal enam siklus R-CHOP. Penilaian respons didasarkan pada penilaian hasil evaluasi dokter yang tertulis pada rekam medis berdasarkan hasil CT-scan toraks dan abdomen dengan klasifikasi ke dalam *complete response*, *partial response*, *stable disease*, atau *progressive disease* sesuai definisi RECIL. Kejadian tidak diinginkan dikumpulkan dari catatan klinis dan rekam medis, kemudian diklasifikasikan menggunakan CTCAE versi v5.0. Kategori yang dinilai meliputi neutropenia, anemia, febrile neutropenia, serta infeksi (seperti herpes dan sariawan), dengan derajat keparahan dicatat menurut gradasi CTCAE. Status performa pasien ditentukan berdasarkan *ECOG performance status*, sedangkan stadium penyakit mengikuti klasifikasi *Ann Arbor*. Data usia, jenis kelamin, serta penyakit penyerta dicatat sebagaimana tercantum dalam rekam medis.

Analisis Data

Data yang terkumpul akan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik SPSS versi 25. Analisis deskriptif akan digunakan untuk menggambarkan karakteristik dasar pasien di kedua kelompok, menggunakan median untuk data numerik, serta frekuensi dan persentase untuk data kategorikal. Uji komparatif akan diterapkan untuk membandingkan efektivitas dan KTD-ESO antara kedua kelompok, menggunakan uji *Chi-Square* untuk data kategorikal dan uji *Mann-Whitney U* untuk data numerik. Tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada $p < 0.05$.

Seluruh prosedur penelitian akan mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Persahabatan No. 0055/KEPK-RSUPP/03/2025 dengan menjaga kerahasiaan data pasien melalui penggunaan nomor identifikasi anonim.

Hasil dan Diskusi

Data Karakteristik Pasien

Data karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, stadium, dan status performa dapat dilihat pada **tabel 1**. Analisis karakteristik dasar pasien menunjukkan kedua kelompok, yakni yang menerima rituksimab produk referensi ($n=60$) dan biosimilar ($n=56$) adalah komparabel. Median usia pasien pada kelompok produk referensi adalah 52 tahun (18–89) dan 46,5 tahun (18–82) pada kelompok biosimilar, dengan uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan secara statistik ($p=0,054$). Demikian pula, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara kedua kelompok pada variabel jenis kelamin ($p=0,729$), penyakit penyerta ($p=0,354$), stadium limfoma ($p=0,698$), dan status performa ($p=0,385$), berdasarkan uji *Chi-Square*.

Proporsi laki-laki dan perempuan relatif seimbang, mayoritas pasien tidak memiliki penyakit penyerta, serta distribusi stadium dan status performa serupa di kedua kelompok. Keseragaman karakteristik dasar ini memastikan bahwa setiap perbedaan luaran klinis yang diamati dalam penelitian ini dapat diatribusikan pada jenis rituksimab yang digunakan, bukan pada faktor-faktor dasar pasien.

Perbandingan Tingkat Respon

Analisis perbandingan respons terapi pasien limfoma non-Hodgkin menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p=0,194$) secara keseluruhan antara kelompok yang menerima rituksimab produk referensi ($n=60$) dan biosimilar ($n=56$) yang dapat dilihat pada **tabel 2**. Meskipun secara numerik kelompok Produk Referensi menunjukkan tingkat *Complete Response* (CR) yang lebih tinggi (75% berbanding 58,9% pada kelompok biosimilar) dengan *p-value* 0,065 yang mendekati signifikansi, perbedaan ini tidak mencapai ambang batas statistik konvensional. Sebaliknya, proporsi *Partial Response* (PR) lebih tinggi pada kelompok biosimilar (37,5% berbanding 25%), dan hanya pada kelompok biosimilar ditemukan kasus *Stable Disease* (SD) dan *Progressive Disease* (PD) masing-masing 1,8%.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Pasien Limfoma Non-Hodgkin yang Menjalankan Kemoterapi R-CHOP

Karakteristik Pasien		Kelompok Produk Referensi (n = 60)	Kelompok Biosimilar (n = 56)	P-value
Usia (tahun)	Median (min-maks)	52 (18 – 89)	46,5 (18 – 82)	0,054 ^a
Jenis Kelamin	Laki-Laki	33	29	0,729 ^b
	Perempuan	27	27	
Penyakit Penyerta	Hipertensi	9	9	0,354 ^b
	Diabetes Melitus Tipe 2	4	8	
	Penyakit Respirasi	3	1	
	Penyerta Lain	2	0	
	Tidak Ada	42	38	
Stadium	1	19	22	0,698 ^b
	2	25	21	
	3	10	10	
	4	6	3	
Status Performa	0	30	30	0,385 ^b
	1	27	20	
	2+	3	6	

jika $p\text{-value} \geq 0,05$; tidak ada perbedaan signifikan dalam proporsi antara kedua kelompok.

^a dihitung menggunakan uji *mann-whitney*

^b dihitung menggunakan uji *chi-square*

Tabel 2. Perbandingan Respon Terapi

Respon Terapi	Kelompok Produk Referensi (n(%)) (n = 60)	Kelompok Biosimilar (n(%)) (n = 56)	p-value	
			Individual	Keseluruhan
Complete Response (CR)	45 (75,0)	33 (58,9)	0,065 ^a	0,194
Partial Response (PR)	15 (25,0)	21 (37,5)	0,146 ^a	
Stable Disease (SD)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,483 ^b	
Progressive Disease (PD)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,483 ^b	

jika $p\text{-value} \geq 0,05$; tidak ada perbedaan signifikan dalam proporsi antara kedua kelompok.

^a dihitung menggunakan uji *Chi-square*

^b dihitung menggunakan uji *Fischer's Exact*

Temuan ini secara luas konsisten dengan literatur global yang secara konsisten mendukung kesetaraan efektivitas antara rituksimab biosimilar dan produk referensinya. Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Lee et al. (2019) yang melakukan tinjauan terhadap studi perbandingan rituksimab dalam bentuk uji acak terkontrol

untuk pasien limfoma non hodgkin telah menunjukkan profil efikasi yang sebanding antara biosimilar rituksimab dan originator dengan angka *relative risk* (RR) 1.02 ($p = 0.31$, 95% CI 0.98–1.07) (21). Selain itu, temuan ini juga secara kuat didukung oleh beberapa studi *Real World Evidence* (RWE) sebelumnya yang memiliki

desain retrospektif serupa dengan penelitian kami. Penelitian oleh McBride et al. (2021) di Inggris, misalnya, melaporkan tingkat CR sebesar 73,5% untuk produk referensi dan 68% untuk biosimilar pada pasien limfoma non-Hodgkin, yang mengindikasikan efikasi sebanding (14). Demikian pula, Roy et al. (2013) di India menemukan *p-value* 0,294 saat membandingkan tingkat CR antara rituksimab dan biosimilarnya pada pasien DLBCL, menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan (15). Studi lain oleh Bankar et al. (2019) juga menemukan tingkat CR 76% untuk inovator dan 64,1% untuk biosimilar dengan *p-value* 0,353, menegaskan tidak adanya perbedaan signifikan (22). Kecenderungan perbedaan numerik pada tingkat CR yang kami amati, yang serupa dengan yang ditemukan oleh Bankar et al., dapat mencerminkan variabilitas dalam populasi praktik klinis sehari-hari dan secara keseluruhan mendukung kesimpulan umum mengenai kesetaraan efektivitas.

Perbandingan Kejadian Tak Diinginkan (KTD-ESO)

Profil kejadian tidak diinginkan (KTD) dievaluasi antara kelompok rituksimab produk referensi ($n=60$) dan biosimilar ($n=56$), seperti disajikan dalam **tabel 3**. Mayoritas KTD, baik hematologi maupun non-hematologi, menunjukkan insidensi dan tingkat keparahan yang tidak berbeda signifikan secara statistik antara kedua kelompok. Pada kategori hematologi, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati pada neutropenia ($p=0,088$) maupun anemia ($p=0,956$). Meskipun tidak signifikan secara statistik, proporsi neutropenia grade ≥ 3 lebih tinggi pada kelompok biosimilar (46,7% vs 30,0%). Hal ini menandakan potensi kebutuhan pemantauan hematologi yang lebih ketat. Demikian pula, kejadian demam ($p=0,311$) dan febril neutropenia ($p=0,123$) juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok. Untuk infeksi, sariawan ($p=0,638$) dan infeksi lain ($p=0,327$) memiliki distribusi yang sebanding.

Namun, terdapat pengecualian signifikan pada insidensi Herpes, yang secara statistik lebih tinggi pada kelompok biosimilar (8,3% pasien mengalami Herpes Grade ≥ 3) dibandingkan dengan kelompok produk referensi yang tidak

melaporkan kasus Herpes (0%) ($p=0,024^*$). Temuan ini mengindikasikan adanya perbedaan yang signifikan dalam profil keamanan terkait Herpes di antara kedua produk. Meskipun demikian, secara keseluruhan, biosimilar rituksimab menunjukkan profil KTD yang sebagian besar sebanding dengan produk referensinya, dengan penekanan pada perlunya pemantauan lebih terhadap potensi peningkatan risiko Herpes pada populasi yang menerima biosimilar ini. Peningkatan risiko infeksi virus, termasuk reaktivasi Herpes, merupakan efek samping yang terdokumentasi pada terapi rituksimab dan regimen kemoterapi imunosupresif seperti R-CHOP (23). Namun, perbedaan signifikan yang kami amati pada insidensi Herpes antara kedua produk ini, meskipun tidak selalu dilaporkan secara konsisten dalam studi perbandingan biosimilar lain, dapat merefleksikan karakteristik unik populasi pasien di rumah sakit kami, sensitivitas yang lebih tinggi dalam deteksi Kejadian Tidak Diinginkan (KTD), atau menjadi sinyal yang memerlukan pemantauan lebih lanjut terkait potensi perbedaan profil keamanan yang spesifik dalam praktik klinis sehari-hari.

Pembahasan

Temuan kami sejalan dengan studi McBride et al. 2021 dan Roy et al. 2013 yang melaporkan efikasi sebanding antara rituksimab biosimilar dan referensi. Perbedaan kecil dalam CR yang mendekati signifikansi di populasi kami serupa dengan tren di Inggris dan India mengindikasikan bahwa faktor populasi dan akses layanan kesehatan mungkin berkontribusi. Hal ini mempertegas pentingnya evaluasi dalam konteks populasi Indonesia sebelum generalisasi hasil global. Kesamaan respons terapi yang tidak berbeda signifikan juga mendukung penggunaan biosimilar sebagai alternatif terapi yang valid dan sebanding. Hal ini sejalan dengan posisi badan regulasi global seperti *European Medicines Agency* (EMA) dan *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) yang menyetujui biosimilar berdasarkan kesamaan kualitas, keamanan, dan efektifitas yang tinggi. Namun, insidensi herpes lebih tinggi pada kelompok biosimilar, mirip dengan laporan Bankar et al. 2019, menekankan perlunya pemantauan infeksi virus.

Dalam sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) di Indonesia, ketersediaan biosimilar dengan harga yang lebih terjangkau sangat krusial dalam hal akses obat yang lebih terjangkau dan tetapi efektif. Temuan kami memberikan bukti nyata dari praktik klinis di

Indonesia yang dapat mendukung kebijakan pengadaan obat, meningkatkan aksesibilitas pasien terhadap terapi antibodi monoklonal yang efektif, dan berpotensi mengurangi beban biaya perawatan kanker secara keseluruhan.

Tabel 3. Perbandingan Kejadian Tidak Diinginkan

Jenis KTD	KTD	Kelompok Produk Referensi (n(%)) n = 60	Kelompok Biosimilar (n(%)) n = 56	<i>p-value</i>		
Hematologi						
Neutropenia	Tidak Ada	26 (43,3)	17 (28,3)	0,088		
	Grade 1 – 2	16 (26,7)	11 (18,3)			
	Grade ≥ 3	18 (30,0)	28 (46,7)			
	Anemia	Tidak Ada	41 (68,3)		38 (63,3)	0,956
		Grade 1 – 2	0 (0,0)		0 (0,0)	
		Grade ≥ 3	19 (31,7)		18 (30)	
Demam	Tidak Ada	49 (81,7)	49 (81,7)	0,311		
	Grade 1 – 2	11 (18,3)	6 (10,0)			
	Grade ≥ 3	0 (0,0)	1 (1,7)			
Febrile Neutropenia	Tidak Ada	59 (98,3)	53 (94,6)	0,123		
	Grade 1 – 2	0 (0,0)	0 (0,0)			
	Grade ≥ 3	1 (1,7)	3 (5,4)			
Infeksi						
Sariawan	Tidak Ada	47 (78,3)	43 (71,8)	0,638		
	Grade 1 – 2	13 (21,7)	13 (23,2)			
	Grade ≥ 3	0 (0,0)	0 (0,0)			
Herpes	Tidak Ada	60 (100,0)	51 (91,1)	0,024*		
	Grade 1 – 2	0 (0,0)	0 (0,0)			
	Grade ≥ 3	0 (0,0)	5 (8,9)			
Infeksi Lain	Tidak Ada	54 (90,0)	51 (85,0)	0,327		
	Grade 1 – 2	2 (3,3)	0 (0,0)			
	Grade ≥ 3	4 (6,7)	5 (8,3)			

jika $p\text{-value} \geq 0,05$; tidak ada perbedaan signifikan dalam proporsi antara kedua kelompok.

* nilai signifikan

Meskipun demikian, temuan spesifik mengenai peningkatan insidensi Herpes pada kelompok biosimilar dapat mengimplikasikan perlunya strategi klinis seperti monitoring ketat

atau penggunaan profilaksis antivirus pada pasien berisiko tinggi. Penting untuk diingat bahwa infeksi sejenis merupakan risiko yang diketahui pada pasien immunosupresif yang

menerima rituksimab. Data dari studi observasional seperti yang kami hasilkan berperan penting dalam mendeteksi sinyal keamanan yang mungkin tidak selalu terlihat dalam uji klinis fase III yang lebih terkontrol dengan ukuran sampel yang relatif lebih kecil dan kriteria inklusi yang ketat. Temuan ini dapat mengimplikasikan perlunya kewaspadaan klinis yang lebih tinggi terhadap reaktivasi virus herpes pada pasien yang menerima rituksimab biosimilar tertentu di suatu rumah sakit khususnya di Rumah Sakit Persahabatan.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, desain studi retrospektif sangat bergantung pada kelengkapan dan akurasi data rekam medis, yang dapat membatasi informasi yang tersedia dan berpotensi menyebabkan bias seleksi atau informasi. Selain itu, desain retrospektif kami rentan terhadap *survivorship bias*, karena pasien yang tidak menyelesaikan 6 siklus dieksklusi. Kedua, ukuran sampel yang relatif terbatas ($n=60$ dan $n=56$) mungkin tidak memiliki kekuatan statistik yang cukup meskipun kami menemukan tidak ada perbedaan signifikan pada sebagian besar luaran, terutama terlihat pada *p-value* untuk CR yang mendekati signifikansi, serta insiden KTD dengan kasus yang sangat jarang. Ketiga, sebagai studi di satu pusat kesehatan, generalisasi temuan ke populasi pasien limfoma di Indonesia secara luas perlu dilakukan dengan hati-hati. Keempat, penelitian ini hanya berfokus pada respons terapi awal dan kejadian tidak diinginkan, tanpa mengevaluasi luaran jangka panjang seperti *progression-free survival* (PFS) atau *overall survival* (OS), yang merupakan parameter penting dalam terapi kanker. Kelima, terdapat beberapa variabel penyerta yang tidak dipertimbangkan pada penelitian ini seperti perbedaan subtype limfoma, skor IPI (*International Prognostic Index*), serta perbedaan periode terapi (sebelum vs sesudah pandemi COVID-19) dapat menjadi faktor perancu yang tidak sepenuhnya dikendalikan. Keenam, banyaknya parameter KTD yang diuji secara bersamaan, terdapat risiko *multiplicity* yang dapat meningkatkan *error* tipe I. Terakhir, temuan kami spesifik untuk satu jenis biosimilar rituksimab tertentu; hasilnya mungkin tidak dapat diekstrapolasi secara langsung ke

semua biosimilar rituksimab lainnya tanpa studi lebih lanjut.

Berdasarkan keterbatasan yang ada, untuk penelitian selanjutnya sangat direkomendasikan untuk memperluas temuan ini. Studi prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dan melibatkan beberapa rumah sakit akan memberikan bukti yang lebih kuat. Selain itu, penting juga untuk melakukan studi yang mengevaluasi luaran jangka panjang seperti PFS dan OS untuk mendapatkan gambaran komprehensif mengenai efektivitas jangka panjang kedua produk. Analisis biaya dan tambahan variabel penyerta lain juga dapat dilakukan untuk melengkapi agar dapat memperkuat argumen penggunaan biosimilar secara luas dalam sistem kesehatan Indonesia.

Kesimpulan

Biosimilar rituksimab menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan produk referensinya, namun insidensi herpes yang lebih tinggi perlu diperhatikan dalam praktik klinis. Hasil ini mendukung penggunaan biosimilar dalam program JKN untuk meningkatkan akses terapi kanker, dengan kewaspadaan khusus terhadap risiko infeksi virus.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rumah Sakit Persahabatan sebagai tempat penelitian dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah membantu mendanai penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan apa pun dalam penelitian ini.

Referensi

1. Gallamini A, Malik Juweid. Lymphoma [Internet]. Gallamini A, Juweid M, editors. Exon Publications; 2022 [cited 2024 Sep 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578253/#:~:text=Lymphoma%20is%20a%20group%20of%20lymphoid%20neoplasms%20originating>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer

- statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May 4;74(3):229–63.
3. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016 Dec;43(4):661–75.
4. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2016 Feb;14(2):196–231.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):1013–22.
6. GaBI. Patent expiry dates for biologicals: 2018 update. *Generics and Biosimilars Initiative Journal.* 2019 Mar 15;8(1):24–31.
7. Dutta B, Huys I, Vulto AG, Simoens S. Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price! *BioDrugs.* 2020 Apr 2;34(2):159–70.
8. US Food and Drug Administration. Biological Product Definitions [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/108557/download>
9. Simoens S, Verbeken G, Huys I. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target Oncol.* 2012 Dec 17;7(4):227–31.
10. BPOM RI. Reditux Assesment Report [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 30]. Available from: <https://registrasiobat.pom.go.id/daftar-produk/assesment-report/DKI1899800549A1>
11. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Formularium Nasional. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 328/MENKES/SK/VIII/2013 tentang Formularium Nasional, 328/MENKES/SK/VIII/2013 Indonesia; 2013.
12. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology.* 2017 Jul;28(7):1436–47.
13. U.S. Departement of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2024 Dec 12]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
14. McBride A, Daniel S, Driessen MT, Szende A, Choudhry A, Tian M, et al. Assessment of rituximab-abbs, a biosimilar, and rituximab outcomes in patients with CLL or NHL: A real-world UK study. *Leuk Res.* 2021 Dec 1;111:106671.
15. Roy P, John S, Karankal S, Kannan S, Pawaskar P, Gawande J, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rituximab (Mabthera™) and Its Biosimilar (Reditux™) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Chemo-Immunotherapy: A Retrospective Analysis. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 2013;34(04):292–8.
16. Özbalak M, Mastanzade MG, Özlük Ö, Tiryaki TO, Erdem S, Özbalak EP, et al. Biosimilar Rituximab (Reditux) Added to CHOP Chemotherapy for De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Real-Life Single-Center Experience. *Turkish Journal of Hematology.* 2022;39(4):254–61.
17. Tarigan TJE, Dwijayanti A, Setyowati S, Louisa M. Immunogenicity and Efficacy of Insulin Glargine Biosimilar Ezelin versus Originator Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jan;Volume 14:107–16.
18. Angginy N, Suh CW, Jonny J, Mahnulia NJ, Suhardjono S. Cohort Prospective Study to Evaluate Immunogenicity of Epodion® (Biosimilar Epoetin-a) in Anemia Associated with Chronic Kidney Disease (CKD) Patients. *Acta Med Indones.* 2022 Jul;54(3):397–405.

19. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Penyelenggaraan Dekonsentrasi Kementerian Kesehatan Tahun Anggaran 2024 . Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2 tahun 2024 2024.
20. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization. Sample size determination in health studies : a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.
21. Lee S, Lee H, Kim E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs*. 2019 Oct 24;33(5):469–83.
22. Bankar A, Korula A, Abraham A, Viswabandya A, George B, Srivastava A. Comparison of the Efficacy of Innovator Rituximab and Its Biosimilars in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients: A Retrospective Analysis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2019;
23. Park LC, Lee HS, Shin SH, Im H, Ye BJ, Song MK, et al. Herpesviridae Viral Infections following Rituximab Combined Chemotherapy in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Acta Haematol*. 2011;125(4):230–6.