

Literature Review Analisis Utilitas Biaya Terapi Adjuvan pada Pasien Kanker Payudara HER-2 Positif

Baha Udin^{1,2}, Yusransyah Yusransyah^{2*}, Diesty Anita Nugraheni¹

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

²Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salsabila Serang, Banten

**Corresponding author:* yusransyah@iai.id

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit penyebab kematian wanita di dunia. Tingginya biaya yang dikeluarkan untuk pengendalian penyakit kanker dapat berpengaruh terhadap pengendalian penyakit yang lain. Salah satu terapi yang diberikan kepada pasien kanker payudara, yaitu terapi adjuvant. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui utilitas biaya terapi adjuvant pada pasien kanker payudara *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER-2) Positif di berbagai negara. Metode review artikel yang digunakan yaitu *literature review* dengan melakukan studi kepustakaan melalui data base *Pubmed* dan *Google Scholar*. Setelah melakukan studi pustaka, didapatkan 37 artikel namun hanya 4 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang digunakan merupakan artikel-artikel yang membahas terkait perbandingan efektivitas biaya dengan kualitas hidup sebagai *outcome* klinis dari terapi adjuvan yang digunakan oleh pasien kanker payudara HER-2 Positif. Artikel yang digunakan dilakukan di 4 negara, yaitu Amerika Serikat, Jepang, Filipina, dan Brazil. Hasil review pada setiap artikel yang digunakan menunjukkan masing-masing negara memiliki perbedaan strategi dengan biayanya dalam melakukan pemberian terapi adjuvant kepada pasien kanker payudara HER-2 Positif. Penggunaan terapi adjuvan dengan total biaya paling tinggi, yaitu trastuzumab emtansine (T-DM1) di Amerika Serikat (USD 218.179,98). Nilai ICER paling tinggi pada review artikel ini, yaitu perbandingan trastuzumab tunggal dengan kombinasi trastuzumab-neratinib (USD 416.106) di Amerika Serikat. Terapi yang menghasilkan nilai *outcome* klinis kualitas hidup paling tinggi, yaitu T-DM1 (17,310) di Brazil dan Amerika Serikat. Terdapat perbandingan total biaya dan efektivitas terapi adjuvant kanker payudara HER-2 positif. Perbedaan total biaya dan efektivitas biaya dipengaruhi oleh waktu penelitian, populasi, kebijakan terkait penentuan minimal biaya pengobatan, mata uang, dan metode penelitian.

Kata kunci : *Literature Review*; Kanker Payudara HER-2 Positif; Terapi Adjuvan;

Corresponding Author: Yusransyah Yusransyah

Address: Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salsabila Serang, Banten

Email: yusransyah@iai.id

ABSTRACT

Breast cancer is one of the diseases that causes death in women in the world. The high costs incurred to control cancer can affect the control of other diseases. One of the therapies given to breast cancer patients is adjuvant therapy. This review article aims to determine the cost utility of adjuvant therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) Positive breast cancer patients in various countries. The article review method used is a literature review by conducting a literature study using the Pubmed and Google Scholar data bases. After conducting a literature study, 37 articles were obtained but only 4 articles met the inclusion and exclusion criteria. The articles used are articles that discuss the comparison of cost-effectiveness with quality of life as a clinical outcome of adjuvant therapy used by HER-2 Positive breast cancer patients. The articles used were conducted in 4 countries, namely the United States, Japan, the Philippines and Brazil. The results of the review of each article used show that each country has different strategies regarding costs for providing adjuvant therapy to HER-2 Positive breast cancer patients. The use of adjuvant therapy with the highest total costs, namely trastuzumab emtansine (T-DM1) in the United States (USD 218,179.98). The highest ICER value in this review article is a comparison of trastuzumab alone with the combination trastuzumab-neratinib (USD 416,106) in the United States. The therapy that produced the highest clinical outcome value of quality of life was T-DM1 (17,310) in Brazil and the United States. There is a comparison of the total cost and effectiveness of adjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer. Differences in total costs and cost-effectiveness are influenced by research time, population, policies related to determining minimum treatment costs, currency, and research methods.

Keywords: Literature Review; Breast Cancer HER-2 Positive; Adjuvant Therapy.

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyebab utama kedua kematian akibat penyakit di seluruh dunia, setelah penyakit jantung (Jia *et al.*, 2019; Word Health Organization, 2022). Kanker adalah masalah kesehatan masyarakat dan menyebabkan beban besar pada pasien, keluarga dan masyarakat yang menyebabkan masalah secara signifikan pada ekonomi global (Donepudi *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2019). Tingkat insiden tertinggi kanker berada di Amerika Utara,

Australia dan Eropa dan terendah di Asia. Perbedaan-perbedaan ini mungkin terkait dengan perubahan sosial, sebagai akibat dari industrialisasi, seperti, gaya hidup yang tidak sehat, yang diungkapkan oleh kelebihan berat badan dan gejala lainnya, konsumsi alkohol, merokok, inaktivitas fisik, menarche awal, antara lain (Bray *et al.*, 2018; Siegel, Miller and Jemal, 2018). Kanker menyumbang hampir 10 juta kematian pada tahun 2020 (Word Health

Organization, 2020). Salah satu kanker dengan kasus terbanyak pada tahun 2020, yaitu kanker payudara yang mencapai 2,26 juta kasus (World Health Organization, 2022).

Kanker payudara adalah kanker yang paling umum pada wanita dan merupakan salah satu penyebab utama kematian terkait kanker di kalangan wanita. Sudah ada bukti kuat bahwa beberapa faktor risiko membuat wanita lebih rentan terhadap kanker payudara. Meskipun demikian, insiden kanker payudara meningkat pada wanita di seluruh dunia (Matkowski, Błaszczyk and Błaszczyk, 2020; Sung *et al.*, 2021).

Terjadi sebanyak 685.000 kematian yang disebabkan oleh kanker payudara. Kanker payudara telah menjadi salah satu dari lima penyebab utama kematian di seluruh dunia. Di sebagian besar negara, 1 dari 4 kasus kanker merupakan kasus kanker payudara dan dapat mengakibatkan 1 dari 6 kematian wanita (Sung *et al.*, 2021). Berdasarkan data WHO, terdeteksi diseluruh dunia sebanyak 107,8 juta wanita mengalami kecacatan dan 19,6 juta diantaranya disebabkan oleh kanker payudara. Kanker payudara menjadi penyakit kanker yang sering ditemukan pada wanita diseluruh

dunia. Telah tercatat 2,26 juta kasus baru kanker payudara pada tahun 2020. Berdasarkan data GLOBOCAN 2018 menunjukkan bahwa *Age-Standardized Incidence Rates* (ASIR) kanker payudara memiliki kaitan kuat dengan *Human Development Index* (HDI). Pada tahun 2020, negara dengan nilai HDI tinggi (76,5 per 100.000) lebih tinggi 200% dibandingkan dengan negara yang memiliki nilai HDI sedang (27,8 per 100.000) dan rendah (36,1 per 100.000) (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

Penatalaksanaan kanker payudara dapat dilaksanakan dengan beberapa tindakan, seperti kemoterapi, pembedahan, terapi hormon, terapi imunologi dan terapi radiasi (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Kemoterapi merupakan salah satu tindakan pengobatan kanker payudara dengan menggunakan obat sitotoksik antineoplasma (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Terdapat dua macam kemoterapi, yaitu kemoterapi neoadjuvan dan adjuvant (Colleoni *et al.*, 2015). Kemoterapi adjuvant merupakan terapi yang memiliki tujuan untuk mempertahankan keberlangsungan hidup pasien kanker payudara dengan mengobati mikrometastasis laten. Kemoterapi adjuvan terbagi menjadi tiga jenis terapi,

diantaranya terapi hormone, terapi anti-HER-2 dan kemoterapi (von Minckwitz *et al.*, 2017). Pemilihan jenis kemoterapi adjuvant dapat ditetapkan berdasarkan pertimbangan kondisi pasien. Ragimen kemoterapi adjuvant dapat berupa pemberian tunggal maupun kombinasi, seperti trastuzumab, partuzumab dan lain-lain (Shien and Iwata, 2020).

Pelaksanaan satu atau lebih tindakan tersebut akan membutuhkan biaya. Biaya tindakan tersebut umumnya di masing-masing daerah atau negara atau fasilitas kesehatan berbeda-beda (Shidqi dkk., 2022). Hal tersebut terjadi karena adanya pengaruh kebijakan terhadap pengendalian penyakit kanker payudara terutama biaya terapi. Beban biaya pengendalian penyakit kanker di berbagai negara telah diperkirakan. Total biaya penanganan penyakit kanker payudara di Amerika Serikat mencapai \$USD 16,5 miliar pada tahun 2010 dan meningkat pada tahun 2020 mencapai \$USD 20,5 miliar. Di Korea Selatan biaya penanganan kanker payudara mencapai \$USD 940,75 juta dan di Spanyol mencapai €EUR 518 juta (Alghamdi *et al.*, 2021).

Kanker payudara dengan subtipe invasif HER-2 positif (\$ZN 106.428 atau setara

dengan Rp. 1.024.511.790,62) memiliki biaya rata-rata lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe invasif HER-2 negatif (\$ZN 28.421 atau setara dengan Rp. 273.590.122,91) (Lao *et al.*, 2022). Bervariasinya biaya penanganan kanker payudara di berbagai negara maka diperlukan suatu analisis untuk menentukan terapi yang memiliki kualitas hidup yang baik dengan biaya yang rendah sehingga dapat menjadi bahan evaluasi pada pembuatan keputusan atau kebijakan dalam pengendalian kanker payudara terutama biaya terapi. Hal tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan metode farmakoeкономи tepatnya analisis utilitas biaya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Tujuan review artikel ini, yaitu melakukan perbandingan antara utilitas biaya atau efektivitas biaya terapi adjuvant pada pasien kanker payudara HER-2 positif di berbagai negara.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk penelitian *literature review*, yaitu penelitian yang melakukan studi kepustakaan. Data yang digunakan berupa data sekunder dan dikumpulkan dari sumber internasional yaitu *Pubmed* dan *Google Scholar*.

Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan pencarian artikel atau jurnal dengan menggunakan *keyword* dan *boolean operator (AND, OR NOT or AND NOT)* dengan tujuan untuk mempermudah penentuan artikel secara spesifik. Kata kunci yang digunakan untuk melakukan pencarian data pada *literature review* ini akan disesuaikan dengan topik pada review artikel ini, yang terdiri dari *breast cancer her-2 positive, therapy adjuvant, cost utility analysis*. Kriteria Inklusi artikel yang digunakan pada review artikel ini, yaitu populasi pada literatur pasien kanker payudara HER-2 Positif, pasien mendapatkan terapi adjuvant, mencantumkan nilai biaya dan efektivitas dengan jelas, literatur yang terbit pada tahun 2012 sampai tahun 2022 dan menggunakan bahasa Indonesia atau inggris. Kriteria eksklusi artikel yang tidak dapat digunakan pada review artikel ini, yaitu artikel dengan jenis review artikel, artikel yang tidak atau kurang jelas dalam mencantumkan terapi adjuvant yang digunakan, nilai biaya, efektivitas dan literatur yang publis di bawah 2012.

Hasil pengumpulan data diolah melalui evaluasi kualitas setiap artikel yang didapatkan dengan menggunakan metode STROBE (*Strengthening the Reporting of*

Observational studies in Epidemiology).

Metode STROBE memiliki 22 point penilaian kualitas artikel. Penilaian kualitas artikel pada setiap point di nilai dengan menggunakan pernyataan lengkap, kurang lengkap dan tidak lengkap. Evaluasi kualitas artikel meliputi penilaian abstrak, latar belakang, objektif, desain studi, setting, partisipan, variabel, sumber data, bias, besaran studi, variabel kuantitatif, metode statistik, partisipan, data deskriptif, data keluaran, hasil utama, analisis lainnya, rangkuman hasil, limitasi, interpretasi, generalisasi, dan pendanaan (Cuschieri, 2019). Artikel yang digunakan pada penelitian ini, yaitu artikel yang memenuhi kriteria penilaian STROBE.

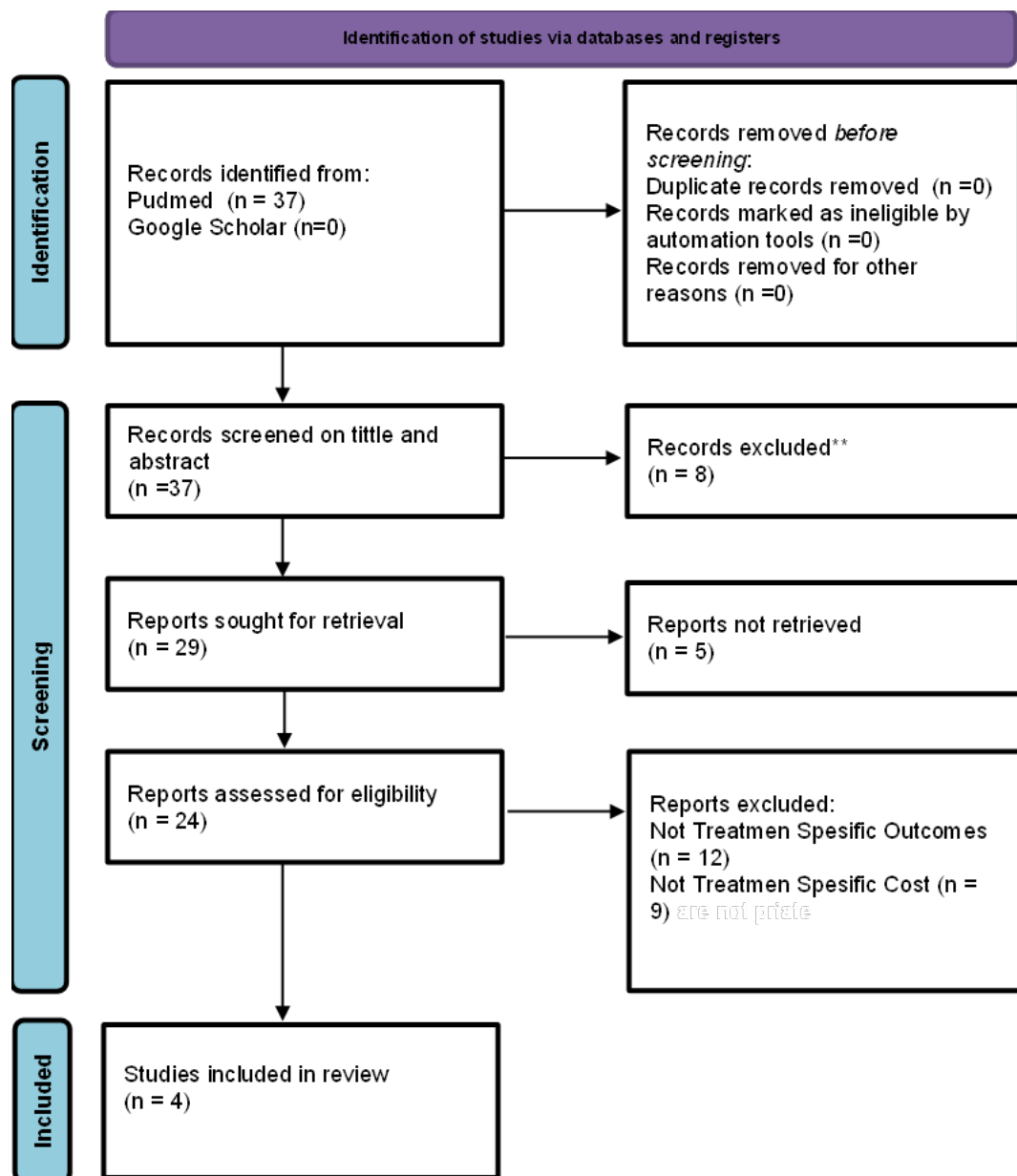
HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah melaksanakan studi literatur, didapatkan 37 artikel dari database *Pudmed*. Artikel yang telah diperoleh, dilakukan penyaringan dengan beberapa kategori yang dapat dilihat pada gambar 1.

Obat terapi adjuvant yang terlibat pada review artikel, yaitu trastuzumab, T-DM1, dan neratinib. Trastuzumab merupakan obat yang termasuk ke dalam antibody monoclonal manusia yang secara khusus mengenali protein *Human Epidermal Growht Receptor Factor 2* (HER-2)

dengan kode *Erb-2 Receptor Tyrosine Kinase 2* (ERBB-2) (Vivekanandhan and Knutson, 2022). T-MD1 atau Trastuzumab Emtansine merupakan konjugat antibodi dari trastuzumab dan agen sitotoksik emtansine (DM1), turunan maytensine

dengan menghambat mikotubulus (von Minckwitz *et al.*, 2019). Neratinib merupakan golongan obat penghambat tirosin kinase tepatnya dengan menghambat fosforilasi ERBB (Xuhong *et al.*, 2019).



Gambar 1. Diagram Flow PRISMA

Tabel 1. Karakteristik Studi yang Digunakan

NO	Tempat Penelitian	Grup	Metode Penelitian	Biaya	Total QALY	ICER	Ambang Batas	Kesimpulan	Sumber
1	Amerika Serikat	T-DM1	Decision-analytic model	USD 218.179,98	17,310	USD 11.467,65	USD 180.000	T-DM1 lebih hemat biaya dibandingkan Trastuzumab	Filho <i>et al.</i> , 2022
		Trastuzumab		USD 174.462,36	13,459				
2	Amerika Serikat	Trastuzumab	Marcov model	USD 152.812	15,28	USD 416.106	USD 150.000	Neratinib memiliki efektivitas yang lebih tinggi, namun ICER berada di atas ambang batas	Schwartz <i>et al.</i> , 2019
		Trastuzumab-Neratinib		USD 317.619	15,67				
3	Brazil	T-DM1	Decision-analytic model	USD 105.230,91	17,310	USD 3.332,73	USD 30.000	T-DM1 lebih hemat biaya dibandingkan Trastuzumab	Filho <i>et al.</i> , 2022
		Trastuzumab		USD 92.523,19	13,459				
4	Filipina	Trastuzumab	Marcov model	USD 80.740,61	8,99	USD 9.084	USD 10.732,3	Penambahan terapi Trastuzumab tidak lebih hemat biaya	Genoino <i>et al.</i> , 2019
		Tanpa trastuzumab		USD 72.560,02	7,99				
5	Jepang	CT-Trastuzumab	Partitioned survival model	USD 111.100,34	9,308	USD 20.119,21	USD 37.372,14	CT+Trastuzumab berada dibawah ambang batas	Takumoto <i>et al.</i> , 2022
		Trastuzumab		USD 106.916,52	9,101				

Berdasarkan Tabel 1, total biaya pada artikel yang digunakan berbeda-beda walaupun terdapat obat yang dibandingkan sama. Hal tersebut karena dipengaruhi oleh kurs dan kebijakan harga obat di masing-masing negara. Biaya pada masing-masing artikel menggunakan mata uang berdasarkan lokasi penelitian sehingga akan mempersulit dalam melakukan review artikel. Oleh karena itu, pada review artikel ini semua biaya telah dikonversikan menjadi USD (*United States Dollar*) atau Dolar Amerika Serikat dengan tujuan agar dapat mempermudah dalam memahami proses review artikel. Aspek biaya yang dihitung pada masing-masing artikel, yaitu biaya medis langsung yang meliputi biaya persiklus kemoterapi, biaya obat, biaya pasca kemoterapi, biaya selama perawatan, biaya efek samping yang terjadi dan lain-lainnya.

Parameter yang digunakan untuk mengukur efektivitas yaitu *Quality-Adjusted Life Years* atau QALY. QALY merupakan hasil dari proses intervensi kesehatan yang telah dilaksanakan berkaitan erat dengan besaran kualitas hidup. Penilaian QALY dapat dinilai dengan kualitas hidup dalam menjalankan keseharian (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER) merupakan pengukuran biaya tambahan yang dibutuhkan untuk meningkatkan satu unit efektivitas. Penilaian ICER berupa perbandingan antara selisih total biaya dengan selisih efektivitas (Nurmainah, Syabriyanti and Susanti, 2017). Penilaian ICER pada review artikel ini merupakan perbandingan antara selisih total biaya dengan selisih QALY.

Berdasarkan Tabel 1, penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat membandingkan T-DM1 dengan Trastuzumab pada pasien kanker payudara HER-2 positif invanif residual. Berdasarkan pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelompok T-DM1 memiliki biaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok trastuzumab. Begitupun pada efektivitasnya, nilai QALY pada kelompok T-DM1 lebih tinggi dibandingkan kelompok trastuzumab. Hal tersebut menunjukkan kualitas hidup pasien kelompok T-DM1 lebih baik dibandingkan kelompok trastuzumab, karena semakin tinggi nilai QALY maka semakin baik kualitas hidupnya. Nilai ICER yang didapatkan yaitu USD 11.467,65, yang

artinya dibutuhkan biaya sebesar USD 11.467,65 untuk meningkatkan satu unit kualitas hidup. Nilai ICER pada penelitian tersebut berada jauh di bawah ambang batas efektivitas atau *Theshold Effectiveness* (USD 180.000).

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Brazil menunjukkan bahwa total biaya kelompok T-DM1 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok trastuzumab, begitupun pada nilai QALY. Kelompok T-DM1 memiliki nilai QALY lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok trastuzumab. Nilai ICER yang didapatkan, yaitu 3.332,73/QALY. Nilai ICER tersebut berada di bawah *Theshold Effectiveness* yang artinya (USD 30.000) (Magalhães Filho *et al.*, 2022).

Terdapat penelitian yang lain, namun masih dilaksanakan di Amerika Serikat. Penelitian tersebut ymembandingkan efektivitas biaya antara obat trastuzumab dengan trastuzumab-neratinib. Kelompok trastuzumab-neratinib merupakan keompok yang diberikan terapi trastuzumab terlebih dahulu, kemudian diberikan terapi neratinib. Metode penelitian yang digunakan yaitu *marcov model*. Penelitian tersebut menunjukan biaya total pada kelompok trastuzumab-

neratinib lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok trastuzumab. Hal yang sama pada nilai QALY. Namun, selisih nilai QALY antara kedua kelompok tersebut hanya 0,40 sehingga menghasilkan nilai ICER yang cukup tinggi, yaitu USD 416.106 (Tran and Diaby, 2020). Nilai ICER yang berada di atas ambang batas efektivitas (USD 150.000) menyebabkan tidak dapat disarankan untuk melakukan perpindahan jenis intervensi dari trastuzumab ke trastuzumab-neratinib.

Penelitian yang dilakukan di Filipina membandingkan utilitas biaya antara kelompok trastuzumab dengan tanpa trastuzumab pada pasien kanker payudara HER-2 positif. Kelompok tanpa trastuzumab merupakan kelompok yang hanya diberikan regimen kemoterapi standar di Filipina, sedangkan kelompok trastuzumab merupakan kelompok yang diberikan regimen kemoterapi standar dan diberikan trastuzumab sebagai terapi adjuvan. Metode yang digunakan pada penelitian tersebut, yaitu *marcov model*. Penelitian sersebut menunjukan bahwa kelompok trastuzumab memiliki total biaya yang lebih besar, karena adanya penambahan terapi trastuzumab. Nilai ICER pada penelitian tersebut (USD 9.084)

berada di bawah ambang batas efektivitas (USD 10.732,14) (Genuino *et al.*, 2019).

Penelitian efektivitas biaya yang dilakukan di Jepang dengan membandingkan kelompok CT-Trastuzumab dengan kelompok trastuzumab pada pasien kanker payudara HER-2 positif. Kelompok trastuzumab merupakan kelompok yang hanya diberikan terapi trastuzumab saja, sedangkan kelompok CT-Trastuzumab merupakan kelompok yang diberikan regimen kemoterapi dan trastuzumab. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kelompok CT-Trastuzumab memiliki total biaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok trastuzumab. Selain itu, kelompok CT-Trastuzumab memiliki nilai QALY lebih tinggi dibandingkan kelompok trastuzumab. Nilai ICER yang pada penelitian tersebut, yaitu sebesar USD 20.119,21 (Takumoto *et al.*, 2022).

Berdasarkan 4 artikel yang digunakan menunjukkan bahwa setiap populasi, mata uang, waktu penelitian, metode penelitian yang beda dapat menyebabkan total biaya dan efektivitas yang berbeda juga. Namun dapat diketahui penambahan satu unit terapi, seperti penambahan trastuzumab pada terapi adjuvant dapat berpengaruh

terhadap total biaya dan efektivitas. Efektivitas tertinggi dengan nilai QALY 17,310, yaitu pada terapi adjuvant dengan menggunakan T-DM1 di Amerika Serikat dan Brazil, sedangkan nilai QALY terendah, yaitu kelompok yang hanya diberikan regimen kemoterapi standar saja di Filipina dengan nilai QALY 7,99. Total biaya tertinggi pada terapi adjuvant trastuzumab kemudian diberikan neratinib di Amerika Serikat dengan total biaya sebesar USD 317.619, sedangkan total biaya terendah pada kelompok yang hanya diberikan regimen kemoterapi saja di Filipina dengan total biaya sebesar USD 72.560,02. Berdasarkan hasil perhitungan ICER, nilai ICER tertinggi yaitu di negara Amerika Serikat tepatnya penambahan biaya apabila ingin berpindah dari kelompok trastuzumab ke kelompok trastuzumab-neratinib dengan nilai ICER sebesar USD 416.106, sedangkan nilai ICER terendah ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan di Brazil dengan nilai ICER USD 3.332,73, yang merupakan biaya tambahan apabila ingin berpindah dari kelompok trastuzumab ke kelompok T-DM1.

KESIMPULAN

Kajian farmakoekonomi pada penyakit kanker payudara HER-2 positif masih

kurang, dilihat dari hasil studi literatur yang hanya didapatkan 4 artikel. Perbedaan waktu penelitian, populasi, kebijakan terkait penentuan minimal biaya pengobatan, mata uang, dan metode penelitian dapat menyebabkan adanya perbedaan pada total biaya, efektivitas dan ICER sehingga akan sulit untuk dibandingkan. Semakin tingginya efektivitas kualitas hidup dapat menjadi pilihan alternatif pengobatan. Semakin tinggi nilai ICER maka tidak dapat disarankan untuk melakukan perpindahan alternatif pengobatan. Hal ini dipengaruhi oleh selisih total biaya yang tinggi, namun selisih efektivitas yang rendah. Perbandingan antara kelompok trastuzumab dan kelompok T-DM menghasilkan nilai ICER paling rendah, yaitu USD 3.332,73. Hal tersebut menunjukkan bahwa perlu disarankan peralihan pengobatan dari penggunaan trastuzumab menjadi penggunaan kelompok T-DM di Brazil.

Penelitian ini dapat menjadi beban evaluasi dalam melakukan penentuan pemilihan terapi adjuvan kanker payudara. Diperlukan penelitian yang serupa di Indonesia dengan tujuan untuk mengetahui bagaimana evaluasi ekonomi penggunaan

terapi adjuvan pada pasien kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Alghamdi, A. *et al.* (2021) 'The economic burden associated with the management of different stages of breast cancer: A retrospective cost of illness analysis in Saudi Arabia', *Healthcare (Switzerland)*, 9(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/healthcare9070907>.
- Bray, F. *et al.* (2018) 'Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394–424. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Colleoni, M. *et al.* (2015) 'Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer', 371(2), pp. 107–118. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal404037>.Adjuvant.
- Cuschieri, S. (2019) 'The STROBE guidelines', *Saudi Journal of Anaesthesia*, 13(5), pp. S31–S34. Available at: https://doi.org/10.4103/sja.SJA_543_18.
- Dipiro, J.T. *et al.* (2015) *Pharmacotherapy* A

- Phatophysilogic Approach, United State: McGraw-Hill Education.*
- Donepudi, M.S. *et al.* (2014) 'Breast cancer statistics and markers.', *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(3), pp. 506–511. Available at: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137927>.
- Genuino, A.J. *et al.* (2019) 'Cost-utility analysis of adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive early-stage breast cancer in the Philippines', *BMC Health Services Research*, 19(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4715-8>.
- Jia, Z. *et al.* (2019) 'Critical review of volatile organic compound analysis in breath and in vitro cell culture for detection of lung cancer', *Metabolites*, 9(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/metabo9030052>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2013) *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan RI (2013) *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI (2014) *Panduan penatalaksanaan kanker payudara*, Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI (2018) *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/414/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara*, Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s13662-017-1121-6>
<https://doi.org/10.1007/s41980-018-0101-2>
<https://doi.org/10.1016/j.cnns.2018.04.019>
<https://doi.org/10.1016/j.cam.2017.10.014>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apm.2011.07.041>
<http://arxiv.org/abs/1502.020>.
- Lao, C. *et al.* (2022) 'Differences in Breast Cancer Costs by Cancer Stage and Biomarker Subtype in New Zealand', *PharmacoEconomics - Open*, 6(4), pp. 539–548. Available at: <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00327-5>.
- Łukasiewicz, S. *et al.* (2021) 'Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review', *Cancers*, 13(17), pp. 1–30. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>.
- Magalhães Filho, M.A.F. *et al.* (2022)

- ‘Cost-effectiveness analysis of Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of residual invasive HER2-positive breast cancer’, *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 20(4), p. eGS6655. Available at: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022GS6655.
- Matkowski, R., Błaszczyk, J. and Błaszczyk, D. (2020) ‘Does Breast Cancer Increasingly Affect Younger Women?’, pp. 1–10.
- von Minckwitz, G. *et al.* (2017) ‘Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer’, *New England Journal of Medicine*, 377(2), pp. 122–131. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703643>.
- von Minckwitz, G. *et al.* (2019) ‘Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer’, *New England Journal of Medicine*, 380(7), pp. 617–628. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814017>.
- Nurmainah, N., Syabriyanti, S. and Susanti, R. (2017) ‘Efektivitas Biaya Penggunaan Ampisilin Dansefotaksim Pada Pasien Anak Demam Tifoid’, *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 13(2), p. 131. Available at: <https://doi.org/10.30597/mkmi.v13i2.1984>.
- Shidqi, Z.N. *et al.* (2022) ‘Faktor-Faktor Keterlambatan Diagnosis Kanker pada Pasien Kanker Payudara: Systematic Review’, 7(2), pp. 471–481.
- Shien, T. and Iwata, H. (2020) ‘Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer’, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50(3), pp. 225–229. Available at: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>.
- Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) ‘Cancer statistics, 2018’, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), pp. 7–30. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
- Silva, C. *et al.* (2019) *Breast cancer metabolomics: From analytical platforms to multivariate data analysis. A review, Metabolites*. Available at: <https://doi.org/10.3390/metabo9050102>.
- Sung, H. *et al.* (2021) ‘Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries’, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Takumoto, Y. *et al.* (2022) ‘Cost-Effectiveness of Trastuzumab With or Without Chemotherapy as Adjuvant Therapy in HER2-Positive Elderly Breast Cancer

- Patients: A Randomized, Open-Label Clinical Trial, the RESPECT Trial', *Clinical Drug Investigation*, 42(3), pp. 253–262. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01124-y>.
- Tran, P.T. and Diaby, V. (2020) 'Cost-effectiveness analysis of adjuvant neratinib following trastuzumab in early-stage HER2-positive breast cancer', *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, 26(2), p. 221. Available at: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.2.221>.
- Vivekanandhan, S. and Knutson, K.L. (2022) 'Resistance to Trastuzumab', *Cancers*, 14(20). Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers14205115>.
- World Health Organization (2020) *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today> (Accessed: 22 August 2023).
- World Health Organization (2022) *Cancer, World Health Organization*. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed: 22 August 2023).
- Xuhong, J.-C. *et al.* (2019) 'Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer.', *American journal of cancer research*, 9(10), pp. 2103–2119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31720077> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6834479>.