



LAPORAN AKHIR

EVALUASI EKONOMI PEMBERIAN TRASTUZUMAB ADJUVAN PADA KANKER PAYUDARA STADIUM DINI HER2-POSITIF DI INDONESIA

Disusun oleh:

- Pusat Kebijakan Pembiayaan dan Desentralisasi Kesehatan
Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI
- Pusat Kebijakan Pembiayaan dan Manajemen Asuransi Kesehatan (Pusat KPMMAK)
Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan UGM

Susunan Tim Peneliti

Komite Penilaian Teknologi Kesehatan (KPTK)

Supervisor KPTK:

1. Prof. Dr. Erna Kristin, Apt, M.Si
2. Prof. dr. Jarir At Thobari, D.Pharm., Ph.D

Panel Ahli:

1. dr. Febriyanto Kurniawan, Sp. B(K)Onk
2. dr. Farida Briani, Sp. B(K)Onk
3. Dr. dr. Kartika Widayati, Sp.PD-KHOM
4. dr. Ronald Hukom, MHSc, Sp.PD-KHOM

Tim Teknis Komite Penelitian Teknologi Kesehatan:

1. drg. Lusiana Siti Masyitoh, MKM
2. dr. Eva Herlinawaty
3. Ranti Dewi, SKM, MPH
4. Windi Haryani, SE, MKM
5. dr. Resi Natalia Turnip, MKM
6. dr. Dani Ramdhani Budiman
7. dr. Karlina
8. Fraschiska Rizky Restuningtyas, S.Stat
9. Andi Leny Susyanty, S.Si, Apt, MKM

Tim Teknis Universitas Gadjah Mada:

1. dr. Rizki Tsalatshita Khair Mahardya, MPH
2. Putri Listiani, MPH
3. Hermawati Setiyaningsih, S.Si
4. dr. Ajeng Viska Icanervilia, MPH
5. Dr. Diah Ayu Puspandari, M.Kes, MBA, Apt
6. dr. Firdaus Hafidz, MPH, PhD

Tim Teknis USAID MTaPS

1. Arie Rahadi, PhD
2. dr. Christian Suharlim, MPH
3. dr. Ryan Rachmad Nugraha, MPH

DAFTAR ISI

Susunan Tim Peneliti.....	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL	9
RINGKASAN EKSEKUTIF.....	10
BAB I. PENDAHULUAN	24
1.1 Latar Belakang.....	24
1.2 Pertanyaan Kebijakan.....	26
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	26
1.4 Tujuan	26
1.5 Manfaat	27
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	28
2.1 Kanker Payudara	28
2.1.1 Definisi.....	28
2.1.2 Epidemiologi.....	28
2.1.3 Stadium	28
2.1.4 Pengobatan.....	30
2.2 Kanker Payudara Stadium Dini, HER2-positif.....	34
2.3.1 Mekanisme Kerja Trastuzumab:.....	35
2.3.2 Indikasi Trastuzumab:.....	35
2.3.3 Trastuzumab IV.....	36
2.3.4 Efek Samping.....	36
2.3.5 Efektivitas klinis pada Kanker Payudara Stadium Dini	38
2.4 Hasil Telaah Literatur Evaluasi Ekonomi Pemberian Trastuzumab pada EBC yang telah dilakukan di berbagai negara.....	38
BAB III. METODE PENELITIAN	41
3.1 Desain Penelitian	41
3.2 Struktur Model Markov.....	41
3.2.1 Variabel efektivitas klinis.....	43
3.2.2 Variabel utilitas (kualitas hidup).....	45
3.2.3 Variabel biaya	46
3.3 Subjek Penelitian	47
3.4 Manajemen dan Analisis Data.....	50
3.5 Konsep Penelitian	52

4.1. <i>Systematic Review</i> dan Meta Analisis.....	54
4.1. Kalibrasi Probabilitas Transisi dan Survival Curve	60
4.2. Parameter Kualitas Hidup.....	63
4.3. Parameter Biaya	64
1.5. Hasil Pemodelan <i>Cost-Utility Analysis</i>	67
1.6. Hasil Analisis Dampak Biaya (<i>Budget Impact Analysis/BIA</i>)	72
BAB V. DISKUSI	78
6.1. Perbandingan dengan Studi Sebelumnya.....	78
6.2. Implikasi Praktis dan Kebijakan.....	78
6.3. Signifikansi dan Potensi Kalibrasi Model dalam Penilaian Teknologi Kesehatan	79
BAB VI. KESIMPULAN DAN REKOMENDASI	81
4.2. Kesimpulan	81
4.3. Rekomendasi	82
REFERENSI.....	77
Lampiran 1 Transition Probability	79
Lampiran 2 Kelompok Sampel.....	81
Lampiran 3 Informed Consent	82

DAFTAR SINGKATAN

EBC	<i>Early Breast Cancer</i>
KPD	<i>Kanker Payudara</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Statistic</i>
BCT	<i>Breast Conserving Therapy</i>
DCIS	<i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
IDC	<i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
LCIS	<i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
LVEF	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
DFS	<i>Disease free Survival</i>
MBC	<i>Metastatic Breast Cancer</i>
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
CEA	<i>Cost Effective Analysis</i>
QALYs	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
GDP/PDB	<i>Gross Domestic Product / Produk Domestik Bruto</i>
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>
CMF	<i>Cyclophosphamide Methotrexate Fluoro-Uracil</i>
CAF	<i>Cyclophosphamide Adriamicin (Doksorubicin) Fluoro Uracil</i>
CEF	<i>Cyclophosphamide Epirubicin Fluoro Uracil</i>
AC	<i>Adriamicin (Doksorubicin) Cyclophosphamide</i>
TA	<i>Taxane Adriamicin</i>
ATC TC	<i>Docetaxel Cisplatin</i>
AC	<i>Antrasiklin based Regimen</i>
TCH	<i>Docetaxel/Cyclophosphamide+Trastuzumab</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RoB	<i>Risk of Bias</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
WTP	<i>Willingness to Pay</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Model Markov	12
Gambar 2. Cost-Effectiveness Analysis Plane.....	19
Gambar 3. Dampak biaya penambahan trastuzumab adjuvant per tahun.....	20
Gambar 4 Model Markov	42
Gambar 5 Formula ICER	51
Gambar 6. PRISMA Flow Diagram.....	54
Gambar 7. Penilaian Risiko Bias dengan RoB2	57
Gambar 8. Forest plot meta analisis Disease-Free Survival Trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini.....	57
Gambar 9. Forest plot meta analisis Overall Survival Trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini.....	58
Gambar 10. Target kalibrasi dari data 2-year OS	60
Gambar 11. Estimasi survival dengan dan tanpa kalibrasi.....	63
Gambar 12. Rincian Rata-Rata Biaya Tahun Pertama Kanker Payudara Stadium Dini Kemoterapi Saja	67
Gambar 13. Rincian Rata-Rata Biaya Tahun Pertama Kanker Payudara Stadium Dini Kemoterapi ditambah Trastuzumab Adjuvan	67
Gambar 14. Cost-effectiveness Plane.....	69
Gambar 15. Cost-effectiveness acceptability curve.....	70
Gambar 16. Diagram Tornado Analisis Sensitivitas Satu Arah	71
Gambar 17. Analisis Perubahan Harga.....	72
Gambar 18. Target populasi yang mendapatkan trastuzumab	73
Gambar 19. Dampak Biaya Penambahan Trastuzumab Adjuvant Per Tahun.....	76
Gambar 20. Skenario potongan harga pada BIA.....	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan Luaran Kualitas Hidup	16
Tabel 2. Biaya Medis Langsung Berdasarkan Komponen dan Health state	17
Tabel 3. Ringkasan Hasil <i>Cost Utility Analysis</i>	18
Tabel 4. Pengelompokan Stadium	30
Tabel 5. Prinsip Pengobatan Kanker Payudara	31
Tabel 6. Karakteristik Studi yang Terinklusi	55
Tabel 7. Parameter probabilitas transisi (per tahun) dan efektivitas untuk kalibrasi	59
Tabel 8. Probabilitas transisi terkalibrasi untuk kelompok kemoterapi	61
Tabel 9. Parameter Probabilitas Transisi (per tahun) dan	61
Tabel 10. Ringkasan Luaran Kualitas Hidup	64
Tabel 11. Jumlah Sampel Rekam Medis dalam Analsis Billing Rumah Sakit	64
Tabel 12. Biaya Medis Langsung Berdasarkan Komponen dan <i>Health state</i>	65
Tabel 13. Biaya Medis Langsung dari Sisi Pasien (OOP)	65
Tabel 14. Biaya Non-Medis Langsung	66
Tabel 15. Biaya Tidak Langsung	66
Tabel 16. Ringkasan Hasil <i>Cost Utility Analysis</i>	68
Tabel 17. Parameter Input BIA	72
Tabel 18. Komponen Biaya dalam BIA	73
Tabel 19. Dampak anggaran biaya selama 5 tahun	75

RINGKASAN EKSEKUTIF

I. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang paling sering di temukan pada wanita di seluruh dunia dengan mortalitas dan morbiditas yang signifikan. Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* dalam GLOBOCAN (Global Cancer Statistic) 2020, jumlah kasus baru kanker payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2,2 juta orang (25,8%) dengan jumlah kematian sebesar 684.996 orang (15.6%). Hingga akhir tahun 2020, ada 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikannya kanker paling umum di dunia. Untuk Indonesia kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentasi kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 16,6% pada semua jenis kelamin dan sebesar 30,8% pada perempuan, dengan persentase kematian sebesar 9,6%³. Berdasarkan data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus. Kanker adalah penyebab utama kematian kedua secara global, terhitung sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian, pada tahun 2018.¹

Kanker payudara stadium dini atau *Early Breast Cancer* (EBC) didefinisikan sebagai penyakit terbatas pada payudara dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan tidak adanya penyakit metastasis jauh⁶. Kanker payudara stadium awal yang diterapi, sekitar 30% akan berkembang menjadi kanker payudara metastase (MBC)⁷. Proliferasi sel epitelial salah satunya diatur oleh *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2). Ekspresi berlebih HER-2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. HER-2 memiliki beberapa hal yang membuatnya menjadi sasaran yang ideal untuk terapi target pada kanker payudara karena tingkat ekspresi HER-2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek⁸. Hasil dinyatakan HER2-positif, apabila hasil Immunohistokimia (IHK) 3+ atau IHK 2+ dengan *In Situ Hybridization/ In situ hibridisasi* (ISH) positif. Terdapat obat terapi target yang secara klinis telah terbukti manfaatnya dan paling banyak digunakan yaitu trastuzumab sejenis antibodi monoklonal bekerja pada reseptor HER-2 yang ada pada sel kanker payudara dan menghambat pertumbuhan sel-sel kanker payudara. Trastuzumab terbukti baik sebagai terapi pada stadium dini maupun lanjut (metastatis), dapat diberikan sebagai terapi tunggal ataupun kombinasi dengan atau setelah kemoterapi standar. Hasil studi pemberian trastuzumab selama 1 tahun pada kanker payudara stadium dini menunjukkan *Relaps Free Survival* (RFS) adalah 68,0 bulan (95% CI: 62,1-74,0) dan *Overall Survival* (OS) adalah 74,8

bulan (95% CI: 69,5-80,1). OS 3 tahun untuk semua pasien adalah 92,0% dan RFS adalah 79,6%. Selama tindak lanjut, kekambuhan terdeteksi pada tingkat 14,3%. Kardi toksisitas terkait trastuzumab ditemukan pada tingkat 3,3%⁹.

Trastuzumab disetujui untuk pengobatan kanker payudara metastatik (MBC) oleh FDA Amerika Serikat pada tahun 1998 dan untuk kanker payudara HER-2 positif stadium dini pada tahun 2006¹⁰. Trastuzumab saat ini digunakan sebagai terapi pertama dalam kombinasi dengan paklitaksel di mana anthrasiklin tidak cocok, sebagai terapi pertama dalam kombinasi dengan doksetaksel, dan sebagai obat tunggal dalam terapi ketiga¹¹. Pada kanker payudara stadium dini dengan HER2-positif, trastuzumab disetujui untuk digunakan setelah kemoterapi standar (adjuvan). Terapi trastuzumab pada kanker payudara stadium dini dengan HER-2 (+3) saat ini belum terdapat dalam paket manfaat Jaminan Kesehatan Nasional. Saat ini trastuzumab sudah ada tersedia Izin edar untuk kanker payudara metastasis dan kanker payudara stadium dini.

Berdasarkan usulan dari PERABOI terapi trastuzumab dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pada kanker payudara stadium dini HER2-positif atau IHK 3+ atau IHK 2+ dan ISH positif, dengan kriteria pemberian tertentu. Usulan tersebut diperkuat dengan surat nomor FY.03.01/3/75/2022 dari Direktur Pelayanan Kefarmasian Kementerian Kesehatan untuk dilakukan studi Penilaian Teknologi Kesehatan (PTK) sebagai bahan pertimbangan dalam penyusunan Formularium Nasional. Oleh karena itu maka perlu dilakukan evaluasi ekonomi untuk menilai efektifitas biaya dan dampak biaya akibat penambahan trastuzumab sebagai adjuvan pada kemoterapi untuk kanker payudara stadium dini dengan HER2-positif di Indonesia.

II. Tujuan

Tujuan dari Studi ini yaitu:

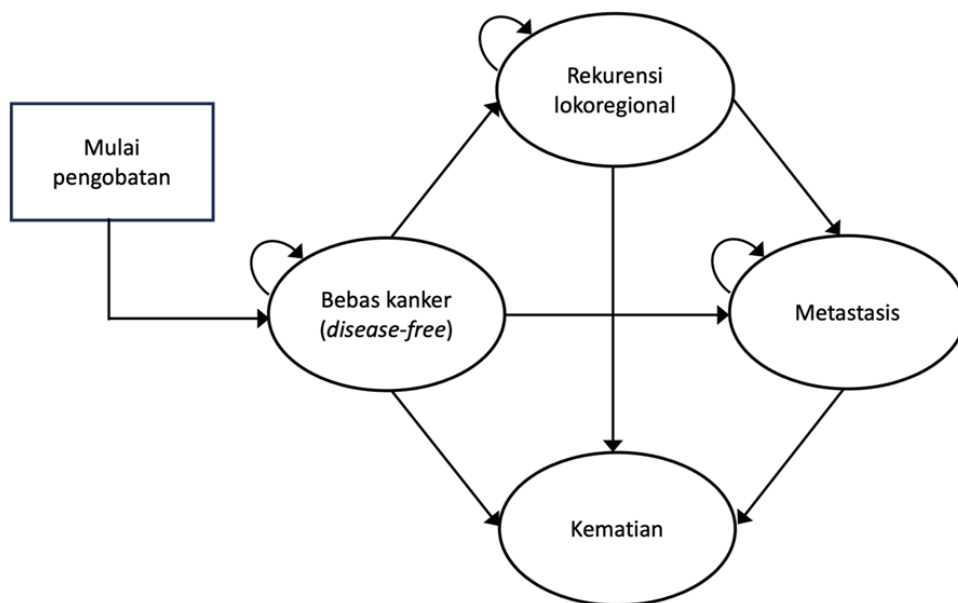
1. Menilai *cost effectiveness* penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi untuk kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia
2. Menilai dampak anggaran biaya penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi untuk kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia

III. Metode

a. Desain Studi

Desain penelitian ini menggunakan pendekatan evaluasi ekonomi penuh berbasis pemodelan dengan perspektif masyarakat (*societal perspective*) Indonesia. Dalam studi ini, analisis utilitas biaya atau *Cost Utility Analysis* (CUA) akan diaplikasikan. Teknik ini

merupakan adaptasi dari teknik analisis efektivitas biaya (*Cost Effectiveness Analysis*), yang manfaat atau benefit dari suatu intervensi kesehatan diukur dalam bentuk *Quality Adjusted Life Years* (QALYs). Analisis *cost-utility analysis* (CUA) dilakukan menggunakan model Markov untuk memproyeksikan hasil jangka panjang dari intervensi kesehatan, baik dari sisi biaya maupun luaran kesehatan pada pasien kanker payudara HER2-positif stadium dini. Dalam membangun dan mengembangkan Markov model, kajian pustaka dilakukan untuk melihat kondisi yang memungkinkan dialami oleh pasien kanker payudara HER2-positif stadium dini yang menggunakan kemoterapi trastuzumab adjuvan 18 siklus ataupun yang hanya menggunakan kemoterapi adjuvan. Selanjutnya, diskusi dengan klinisi dan ahli terkait dilakukan untuk mendapatkan gambaran intervensi, praktik, dan perjalanan penyakit yang representatif sesuai dengan konteks di Indonesia.



Gambar 1. Model Markov

Sumber: *Genuino et. al, 2019; Lang et. al., 2016*

Model terdiri dari 4 state, yaitu *Disease free Survival* (DFS), *Recurrence* (berulang/kambuh), *Metastasis*, dan *Death* (kematian). Kohort pasien kanker payudara stadium dini yang mendapatkan terapi masuk di *state* awal yaitu DFS, dalam siklus tersebut pasien akan memiliki peluang untuk tetap berada di *state* yang sama (DFS), atau berpindah ke salah satu antara *recurrence*, metastasis, atau *death*. Lalu dari *state* recurrence akan tetap pada *state* yang sama (*recurrence*) atau berpindah ke metastasis atau *death*. Selanjutnya jika pasien mengalami metastasis, akan tetap pada *state* metastasis, atau berpindah ke ke *death*. Perpindahan *state* pasien diasumsikan terjadi setiap tahun.

Untuk menjalankan model Markov tersebut, dibutuhkan parameter-parameter input. Berikut merupakan metode analisis dalam mendapatkan parameter-parameter tersebut:

1. Parameter Efektivitas Klinis

Variabel efektivitas klinis yang akan dimasukkan dalam model dalam bentuk transisi probabilitas dan efikasi dari pemberian trastuzumab 18 siklus pada kemoterapi adjuvan dibandingkan dengan kemoterapi adjuvan akan didapatkan dari hasil *systematic review/meta-analysis*. Efektivitas terapi pada model direpresentasikan oleh *Relative Risk* (RR) dan *hazard ratio* yang akan dikalkulasi secara matematis bersamaan dengan data transisi probabilitas dan survival. . Selain itu akan dilakukan pengumpulan data klinis pasien stadium dini HER2-positif di rumah sakit tempat penelitian, untuk memperoleh data luaran klinis survival pasien kanker payudara stadium dini HER2 positif, yang akan digunakan untuk kalibrasi nilai probabilitas transisi yang diperoleh dari *Systematic Review/Meta-Analysis*. Kalibrasi dilakukan untuk memastikan nilai efektivitas klinis yang didapat dari *systematic review* sesuai dengan konteks Indonesia dengan sumber data registri kanker di rumah sakit di Indonesia.

2. Parameter Utilitas Pasien Kanker Payudara

Parameter kualitas hidup akan diperoleh dari sumber data primer melalui wawancara kepada pasien dan pendampingnya, menggunakan instrumen EQ-5D (*European Quality of Life-Five Dimension*). Utilitas dalam model merupakan refleksi dari apa yang pasien rasakan/alami pada kondisi kesehatannya. Dalam hal ini kami akan menggunakan instrumen EQ-5D-5L. EQ5D-5L merupakan instrumen pengukuran umum terstandarisasi untuk kualitas hidup pasien, instrumen ini menghasilkan nilai utilitas yang bermanfaat untuk menghitung dengan *Quality Adjusted Life Years* (QALYs). Terdapat 5 dimensi dalam pengukuran yaitu mobilitas, perawatan diri, aktivitas sehari-hari, rasa sakit/ ketidaknyamanan, kegelisahan/depresi, dengan level pernyataan yang dilaporkan langsung oleh pasien. *Value set* yang digunakan untuk mengkuantifikasikan hasil adalah *value set* versi Indonesia.

3. Parameter Biaya

Dengan menggunakan perspektif *societal*, dalam praktiknya, proses pengumpulan data untuk bagian ini akan dipisahkan menjadi dua yaitu:

- a. Biaya Medis Langsung
- b. Biaya Non-Medis Langsung
- c. Biaya Tidak Langsung

Proses pengumpulan data tersebut dipisahkan menjadi dua langkah sebab akan menggunakan dua sampel pasien yang berbeda. Untuk biaya medis langsung didapatkan *dari* pasien kanker payudara stadium dini yang dirawat pada periode 2016-2022, melalui dokumen billing rumah sakit, dan rekam medis untuk detail perawatan. Sementara biaya non-medis langsung, biaya tidak langsung didapatkan melalui proses wawancara secara langsung kepada responden penderita kanker payudara stadium dini

yang masih dalam periode pemberian terapi sistemik dan juga kepada responden yang telah selesai terapi sistemiknya dan berdasarkan *health state*.

b. Analisis Data

1) Systematic-Review dan Meta-analysis Efektivitas Klinis

Hasil data ekstraksi efektivitas dan telaah kritis untuk setiap studi terpilih dilaporkan dalam tabel atau secara naratif, dan dilakukan meta-analysis untuk mendapatkan hazard ratio over-all survival dan disease-free survival antara kemoterapi saja dan penambahan trastuzumab pada kemoterapi

2) Analisis Biaya

Analisis biaya dianalisis secara deskriptif yang mencakup mean, nilai minimal, nilai maksimal, dan standard error sesuai dengan distribusi yang telah ditetapkan. Seluruh komponen biaya yang terkumpul akan dikonversi dengan nilai uang pada tahun saat model evaluasi ekonomi dibuat dengan menggunakan tabel *Consumer Price Index (CPI)* dari Bank Indonesia tahun 2022.

3) Cost-Utility Analysis

Analisis dilakukan untuk mendapatkan rata-rata biaya langsung medis (*direct medical costs*), rata-rata biaya nonmedis langsung (*direct non-medical cost*), rata-rata biaya tidak langsung (*indirect cost*) dan utilitas sebagai baseline, selanjutnya di analisis dalam Markov model berdasarkan nilai kemungkinan untuk bertransisi (*transition probability/TP*) untuk tiap *health state*. Hasilnya ditampilkan dalam bentuk pertambahan rasio *cost-effectiveness* atau *incremental cost-effectiveness ratio (ICER)*.

4) Analisis ketidakpastian (*Uncertainty Analysis*)

Ketidakpastian (*uncertainty*) ada di setiap analisis evaluasi ekonomi disebabkan oleh beberapa faktor seperti metode studi, parameter, atau asumsi matematis yang masuk ke dalam model. Oleh karena itu, untuk analisis ketidakpastian harus dilakukan untuk menangani hal ini. Ada beberapa analisis sensitivitas, baik yang sifatnya deterministik maupun probabilistik. Pada studi ini kami akan menggunakan analisis deterministik (*one-way sensitivity analysis*) dan analisis sensitivitas probabilistik. Pada analisis sensitivitas yang sifatnya deterministik, setiap parameter akan diberikan skenario perubahan nilai dengan kisaran tertentu, setelah itu perubahan dalam nilai ICER dapat diamati lebih lanjut untuk menggali parameter apa yang berpengaruh dalam perubahan nilai tersebut. Dalam hal analisis sensitivitas probabilistik, seluruh parameter akan dirandom

secara acak bersamaan setelah mencocokkan distribusi dari setiap data. Pengacakan mengaplikasikan teknik Monte Carlo dengan 1000 kali pengulangan. Setelah itu, hasil analisis ini direkam dan dibandingkan dengan parameter model yang sifatnya deterministik.

5) Analisis Dampak Biaya (*Budget Impact Analysis*)

Analisis dampak biaya akan dilakukan setelah hasil CUA, yang bertujuan untuk menganalisis dampak dan konsekuensi keuangan implementasi kebijakan pemberian trastuzumab adjuvan sebagai terapi kanker payudara stadium dini dalam program JKN di Indonesia. Analisis dampak dilakukan untuk menilai “keterjangkauan” secara ekonomi²³. Parameter yang dimasukkan dalam analisis ini adalah data insiden atau prevalensi, jumlah pasien yang didiagnosa versus pasien yang diobati, berdasarkan data BPJS Kesehatan. Perspektif yang digunakan merupakan perspektif *payer* (pembayar), dalam hal ini adalah BPJS. Konsekuensi ekonomi yang akan di proyeksikan adalah selama 5 tahun dan tidak menggunakan diskonto.

IV. Hasil dan Pembahasan

a. *Systematic Review* dan *Meta-analysis* untuk Efektivitas Klinis

Dari 17.038 artikel dari penelusuran database Medline, Embase dan Central. Setelah dilakukan pemeriksaan duplikasi, diperoleh 13.176 artikel yang harus dilakukan seleksi abstrak. Hasil dari seleksi abstrak, terdapat 122 artikel yang eligible untuk dilakukan seleksi full-text, sehingga didapatkan 4 artikel yang sesuai dengan kriteria eligibilitas untuk dilakukan meta-analisis.

Empat studi yang dilakukan meta analisis yaitu (Joensuu et al., 2009; Perez et al., 2014; Slamon et al., 2016; Cameron et al., 2017) untuk luaran Disease-Free Survival (DFS). Hasil meta analisis menunjukkan bahwa pooled hazard ratio DFS pemberian trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini adalah 0.67. Atau dengan kata lain, pemberian trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini menghasilkan penurunan risiko progresi sebesar 33%. Begitu juga hasil meta analisis pada studi-studi yang sama menunjukkan bahwa pooled hazard ratio OS pemberian trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini adalah 0.67. Atau dengan kata lain, pemberian trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini menghasilkan penurunan risiko kematian sebesar 33%.

Meta analisis dari studi RCT oleh Viani et al. (2007) menemukan bahwa trastuzumab adjuvant secara signifikan meningkatkan kelangsungan *disease-free survival* and *overall survival* pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif. Meta analisis ini mendukung temuan dari hasil studi saat ini, yang menyoroti efektivitas

trastuzumab dalam meningkatkan hasil klinis.

Genuino et al (2019) melakukan tinjauan sistematis dan meta analisis untuk menilai *survival* dan risiko kardiotoxsisitas dari trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif. Tinjauan ini mencakup delapan studi dan menemukan bahwa penambahan trastuzumab dengan kemoterapi secara signifikan mengurangi risiko kematian dan rekurensi.

b. Analisis Pertambahan Tahun Hidup (*Life-Years Gained*)

Analisis *survival* menghasilkan estimasi pertambahan tahun hidup (*Life-Years Gained/LYG*) antara kelompok yang mendapatkan penambahan trastuzumab dalam regimen kemoterapi dan kelompok yang hanya mendapatkan kemoterapi. Sebelum dilakukan kalibrasi atau penyesuaian dengan *Real World Data* (RWD), pemberian trastuzumab pada regimen kemoterapi menyebabkan perubahan LYG dari 11 tahun menjadi 12,9 tahun dibandingkan dengan pemberian kemoterapi saja. Dengan kalibrasi, terjadi perubahan LYG dari 7,8 tahun menjadi 9,8 tahun. Dengan kata lain, pemberian trastuzumab pada regimen kemoterapi memberikan tambahan tahun hidup hingga 2 tahun jika dibandingkan dengan pemberian kemoterapi saja sebagai adjuvant.

c. Analisis Kualitas Hidup (*Utility*) Pasien Kanker Payudara

Rincian rata-rata kualitas hidup atau *mean utility* yang telah dikonversi terhadap *value set* Indonesia dapat dilihat pada Tabel 1. Rata-rata kualitas hidup (*utility*) pada kondisi rekuren dari sumber RWD atau wawancara pasien tampak lebih rendah dari rata-rata kualitas hidup (*utility*) pada kondisi metastasis (0,74 vs 0,76). Hal ini karena jumlah data yang tidak banyak akibat keterbatasan responden yang memenuhi kriteria. Oleh karena itu, tim memutuskan untuk menggunakan nilai kualitas hidup yang didapatkan dari literatur pada populasi kanker payudara di Vietnam (0,82), yang mana nilai ini lebih rendah dari nilai kualitas hidup kondisi DFS namun lebih tinggi dari nilai kualitas hidup kondisi metastasis. Nilai ini digunakan dengan pertimbangan bahwa Vietnam dan Indonesia merupakan negara berkembang yang terletak di Asia Tenggara sehingga memiliki kemiripan dari aspek sosial-ekonomi dan aspek geografis atau regional.

Tabel 1. Ringkasan Luaran Kualitas Hidup

Health state	Jumlah Responden	Mean	SE	Sumber Data
<i>Disease free</i> (DFS)	36	0,89	0,02	Real World (RWD)
Rekuren loco-regional	4	0,74	0,12	Real World (RWD)

Metastasis	35	0,76	0,04	Real World (RWD)
Rekuren loco-regional		0,82	0,03	Anh et al, 2014

d. Analisis Biaya

Perhitungan parameter biaya yang didapatkan dapat dibagi menjadi biaya medis langsung, biaya langsung non medis, dan biaya tidak langsung. Biaya medis langsung yaitu biaya yang terkait dengan pelayanan kanker payudara. Berikut ini merupakan ringkasan biaya medis langsung pelayanan kanker payudara berdasarkan masing-masing *health state*-nya.

Tabel 2. Biaya Medis Langsung Berdasarkan Komponen dan *Health state*

Komponen	<i>Disease free</i> Kemoterapi (Rp)	<i>Disease free</i> Kemo+Trastuzumab (Rp)	Rekurensi (Rp)	Metastasis (Rp)
Administrasi & Jasa Medis	4.991.628	6.103.507	4.604.804	11.274.852
Akomodasi Rawat Inap	179.299	2.806.692	263.339	397.517
Pemeriksaan Penunjang	6.027.416	6.845.753	10.978.796	17.704.017
Radioterapi	20.106.613	11.593.404	19.793.602	16.786.871
Operasi	834.415	5.668.615	2.455.132	4.783.224
Obat Lain	4.491.265	16.204.977	26.637.240	22.942.517
Prosedur Non-Operatif	203.145	2.741.175	717.508	24.954.216
BMHP	2.260.056	7.417.942	2.351.526	4.724.075
Obat Kemoterapi/Trastuzumab	21.232.818	128.567.680	31.162.645	61.299.857
Kardiotoksisitas	2.661.764	2.661.764	2.661.764	2.661.764
Total	62.988.419	190.611.508	101.626.356	167.528.910

Obat kemoterapi merupakan komponen biaya yang paling besar dibandingkan komponen lainnya pada setiap *health state*. Pemberian trastuzumab pada *health state disease free* yaitu sebanyak 18 siklus. Pada *health state disease free*, komponen radioterapi merupakan komponen biaya terbesar ke-dua. Sementara itu pada *health state rekurensi* dan metastasis, komponen biaya pelayanan kesehatan terbanyak kedua yaitu obat lain-lain yang terdiri dari obat terapi hormonal, anti-nyeri, dan obat-obat yang terkait *symptom* dari penyakit tersebut. Pada *health state disease free*, total biaya medis langsung adjuvan kemoterapi ditambahkan dengan trastuzumab tiga kali

lebih besar dibandingkan dengan adjuvan kemoterapi saja.

e. Cost-Utility Analysis

Incremental cost-effectiveness ratio atau ICER menjelaskan selisih biaya yang harus dikeluarkan dibandingkan dengan selisih luaran dari masing-masing intervensi, dalam hal ini kemoterapi dan trastuzumab adjuvant dibandingkan dengan kemoterapi saja. Tabel 3 menunjukkan bahwa pemberian trastuzumab 18 siklus dan kemoterapi sebagai adjuvant dan kemoterapi saja menimbulkan selisih biaya sebesar Rp 260,6 juta dan selisih QALYs sebesar 1,74, sehingga menghasilkan ICER sebesar Rp 149,6 juta untuk penambahan 1 QALY (Rp 149,6 juta per QALY gained). Dengan kata lain, penambahan adjuvant trastuzumab pada regimen kemoterapi untuk pasien kanker payudara dini HER2 positif membutuhkan biaya RP 149,6 juta untuk mendapatkan tambahan 1 tahun hidup berkualitas. Selain perhitungan ICER per QALY *gained*, dapat dilihat juga ICER per LYG yaitu Rp 131,6 juta untuk penambahan 1 tahun hidup. Lebih rinci dapat dilihat di Tabel 3.

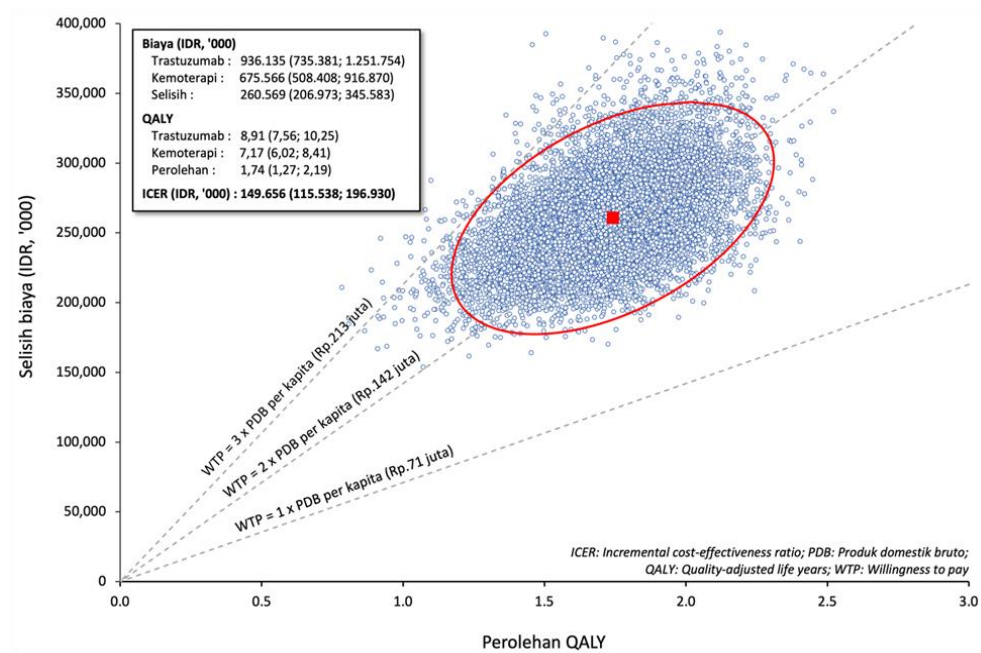
Tabel 3. Ringkasan Hasil *Cost Utility Analysis*

	KEMOTERAPI SAJA	KEMOTERAPI + TRASTUZUMAB
Biaya (Rp, Dalam Ribu)	675.566 (508.408 – 916.870)	936.135 (735.381 – 1.251.754)
Incremental Biaya (Rp, dalam ribu)	260.569 (206.973 – 345.583)	
QALYs	7,17 (6,02 – 8,41)	8,91 (7,57 – 10,26)
Incremental QALYs	1,74 (1,27 – 2,19)	
Life Years	7,8 (6,53-9,1)	9,7 (8,35-11,2)
Life Years-Gained (LYG)	1,98 (1,47-2,46)	
ICER/QALY Rp, dalam Ribu)	149.656 (115.538 – 196.930)	
ICER/LYG (Rp, dalam Ribu)	131.600 (95.915 – 198.333)	

Gambar 2 merupakan CEA *plane* yang mana titik berwarna merah menunjukkan nilai dasar ICER yaitu sebesar Rp 149,6 juta per QALY *gained*. Nilai ini jatuh pada sumbu di antara ambang batas Willingness to Pay (WTP) per QALY *gained* sebesar 2 kali Produk Domestik Bruto (PDB) per kapita yaitu Rp 142 juta dan 3 kali PDB per kapita yaitu Rp 213 juta. Dengan kata lain, pemberian kemoterapi dan trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini di Indonesia menunjukkan nilai yang *cost-effective*. Sebagai catatan, PDB per kapita Indonesia pada tahun 2022 menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2023 adalah sebesar Rp 71 juta.

Gambar 2 juga menunjukkan sebaran hasil simulasi Monte-Carlo dari nilai *mean* ICER yang dilakukan sebanyak 10.000 kali. Pada gambar tersebut, tampak bahwa hampir seluruh simulasi berada di bawah ambang batas WTP per QALY *gained* sebesar 3 kali PDB per kapita. Dengan kata lain, analisis sensitivitas probabilistik menunjukkan hasil

yang konsisten dengan nilai dasar, di mana pemberian kemoterapi dan trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini di Indonesia tetap menunjukkan nilai yang *cost-effective*.



Gambar 2. Cost-Effectiveness Analysis Plane

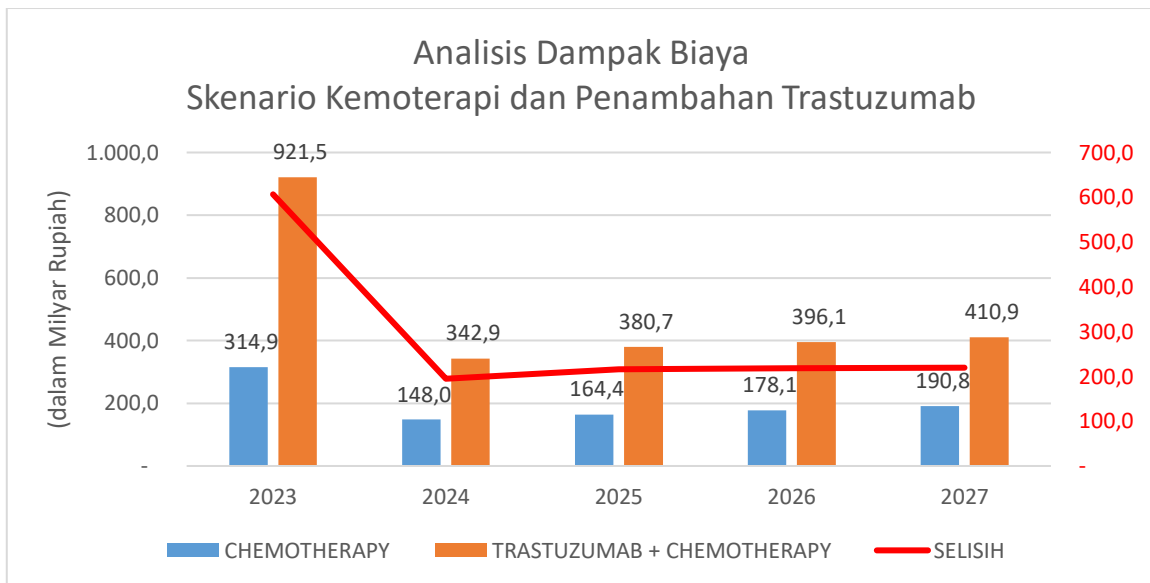
Beberapa literatur pendahulu terkait evaluasi ekonomi penambahan trastuzumab ke dalam regimen kemoterapi adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif menunjukkan bahwa trastuzumab merupakan pilihan *cost-effective* menurut perspektif *societal* dan memiliki dampak anggaran yang tinggi, terutama di tahun pertama²⁵. Temuan dalam studi ini juga konsisten dengan beberapa studi sebelumnya yang menunjukkan efikasi dari trastuzumab dalam menurunkan risiko rekurensi dan meningkatkan *survival outcome* pada pasien kanker payudara dengan HER2 positif^{26, 27}

f. Budget Impact Analysis

Dalam BIA, dampak biaya penambahan trastuzumab 18 siklus dalam regimen kemoterapi diperkirakan untuk kurun waktu lima tahun, dimulai dari 2023 hingga 2027. Target populasi menggunakan angka proyeksi penduduk untuk populasi Perempuan usia 18 tahun ke atas dari data BPS. Angka beban kasus per tahun juga memperhitungkan probabilitas di masing-masing *health state* dari Markov model. Komponen biaya yang digunakan dalam BIA yaitu hasil perhitungan biaya untuk CUA yang diterjemahkan ke dalam tarif kelompok INA-CBGs, tarif non-INA-CBGs dan klaim obat terpisah yang digunakan dalam skema JKN. Komponen tersebut terdiri dari paket kemoterapi, obat yang dengan klaim terpisah, radioterapi, kardioproteksi, dan medis lainnya. Biaya diperkirakan untuk intervensi dan pembandingan di masing-masing *health state* yang dibedakan untuk tahun pertama dan tahun

kedua dan seterusnya.

Dengan scenario cakupan pemberian trastuzumab 100% maka diperoleh estimasi dampak biaya penambahan trastuzumab dalam regimen kemoterapi sebagai adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini (I-IIIa) HER2 positif di Indonesia sebesar Rp 2,45 triliun selama kurun waktu 5 tahun. Untuk pembandingan yaitu kemoterapi adjuvant saja, dampak biaya selama 5 tahun diperkirakan sebesar Rp 996 miliar. Total biaya ini juga sudah memperhitungkan biaya yang akan terjadi jika terjadi efek samping kardi toksisitas. Rincian dampak biaya per tahun dapat dilihat pada Gambar 3. Dari Gambar 3 terlihat bahwa dampak biaya tertinggi terjadi pada tahun pertama dan menurun hampir sepertiganya di tahun kedua. Kenaikan terjadi pada tahun ketiga hingga kelima namun tidak begitu signifikan.



Gambar 3. Dampak biaya penambahan trastuzumab adjuvant per tahun

Total biaya diatas kemudian diskenariokan dengan potongan harga untuk biaya obat trastuzumab, hasilnya dapat dilihat pada Gambar 20. Dari gambar tersebut menunjukkan bahwa dengan asumsi adanya potongan harga hingga 50% pada obat trastuzumab maka total biaya untuk kemoterapi dan trastuzumab selama 5 tahun dapat menurun menjadi Rp 1,9 Triliun rupiah sehingga terjadi penurunan biaya hingga Rp 477 Miliar rupiah. Kemudian jika dibandingkan total biaya antara kemoterapi saja dengan kemoterapi dan trastuzumab terlihat bahwa selisih biayanya semakin menurun yakni sebelum potongan harga, selisih biaya selama 5 tahun sebesar Rp 1.4 Triliun dan setelah potongan harga hingga 50% selisihnya menjadi Rp 978 Miliar.

Hasil perhitungan ini dihasilkan dengan menerapkan skenario pemberian trastuzumab pada 100% populasi mulai dari usia 18 tahun. Untuk saat ini, skrining dan penemuan kanker payudara stadium dini di Indonesia masih sangat terbatas, sehingga dampak biaya yang terjadi pada dunia nyata mungkin tidak sebesar estimasi yang dihasilkan dari analisis ini

V. Kesimpulan dan Rekomendasi

a. Kesimpulan

Beberapa kesimpulan yang dapat ditarik dari temuan-temuan dan diskusi dalam studi ini antara lain:

1. Berdasarkan hasil meta analisis, efektivitas klinis pemberian trastuzumab dan kemoterapi sebagai adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini HER2 positif lebih baik dibandingkan pemberian kemoterapi saja. Ditunjukkan dengan HR *Disease free Survival* (DFS) 0,67 (0,57 – 0,87) dan HR *Overall Survival* (OS) 0,67 (0,57 – 0,79). Dengan kata lain terdapat penurunan risiko progresi penyakit sebesar 33% dan penurunan risiko kematian sebesar 33% dengan penambahan trastuzumab ke dalam regimen kemoterapi sebagai adjuvant.
2. Temuan dari aspek luaran klinis dalam studi ini konsisten dengan studi sebelumnya yang telah menunjukkan efektivitas trastuzumab adjuvant dalam meningkatkan luaran klinis pada pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif.
3. Dari analisis survival dengan kalibrasi, didapatkan bahwa pemberian trastuzumab adjuvant ke dalam regimen kemoterapi memberikan tambahan tahun hidup (*Life-years gained*) hingga 2 tahun dibandingkan dengan pemberian kemoterapi saja.
4. Dari aspek biaya, berdasarkan hasil *Cost-utility analysis* (CUA), pemberian trastuzumab ke dalam kemoterapi adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif memberikan hasil yang *cost-effective* dibandingkan dengan pemberian kemoterapi saja (ICER Rp 149,6 juta per QALY *gained*; < 3 kali PDB per kapita).
5. Berdasarkan hasil analisis sensitivitas, periode efek trastuzumab memiliki pengaruh paling signifikan dalam perubahan ICER
6. Analisis dampak biaya menunjukkan, penambahan trastuzumab dalam regimen kemoterapi adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini menimbulkan dampak biaya sebesar hampir Rp 2,45 triliun selama periode 5 tahun dibandingkan dengan kemoterapi saja yang memiliki biaya sebesar Rp 996 miliar selama periode 5 tahun. Biaya penggunaan trastuzumab tertinggi muncul di tahun pertama dan mengalami penurunan signifikan di tahun berikutnya. Namun demikian, jika harga trastuzumab diberikan potongan harga hingga 50% maka akan terjadi penurunan biaya hingga Rp 477 miliar.
7. Keberhasilan mengobati kanker payudara stadium dini akan mengurangi kasus stadium lanjut/ metastasis yang berarti juga akan mengurangi kebutuhan biaya untuk menangani stadium lanjut yang jauh lebih mahal daripada stadium dini.

8. Metode kalibrasi yang digunakan dalam studi ini memiliki signifikansi penting dalam meningkatkan validitas model evaluasi ekonomi dalam proses penilaian teknologi kesehatan untuk pengambilan keputusan di Indonesia. Dengan menyesuaikan probabilitas transisi berdasarkan data lokal, studi ini meningkatkan relevansi dan kontekstualisasi temuan dalam situasi dunia nyata di Indonesia.

b. Rekomendasi

Berdasarkan temuan dari studi ini, terdapat beberapa rekomendasi kebijakan yang dapat diajukan untuk mengoptimalkan penggunaan trastuzumab adjuvan 18 siklus dalam pengelolaan pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif di Indonesia, antara lain:

1. Untuk memastikan bahwa pasien yang memenuhi syarat memiliki akses kepada terapi ini, disarankan agar indikasi penggunaan trastuzumab 18 siklus mencakup pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif dan memastikan pedoman pengobatan nasional untuk kanker payudara awal di Indonesia mencakup penggunaan trastuzumab sebagai bagian dari regimen pengobatan standar.
2. Untuk memfasilitasi penggunaan yang tepat dari trastuzumab, identifikasi pasien yang paling mungkin mendapatkan manfaat dari terapi trastuzumab merupakan hal yang penting, dalam hal ini yaitu pasien kanker payudara dengan HER2 positif dan berada pada rentang stadium I sampai dengan III A.
3. Untuk memastikan pasien mendapatkan terapi yang tepat sasaran, identifikasi dan pemetaan fasilitas Kesehatan yang mempunyai kapasitas sumber daya yang mampu melakukan tatalaksana kanker sangat penting dilakukan. Kapasitas sumber daya ini meliputi infrastruktur, alat, obat, BMHP, dan juga dokter spesialis tertentu yang mempunyai kompetensi untuk melakukan pelayanan kanker payudara.
4. Mengingat dampak anggaran yang tinggi dari trastuzumab pada kanker payudara stadium dini, penting untuk mengeksplorasi mekanisme pembiayaan inovatif untuk memastikan ketersediaan dan keberlanjutan penjaminan trastuzumab. Perjanjian berbagi risiko (*risk-sharing agreement*) antara pembayar dan produsen farmasi dapat dipertimbangkan. Perjanjian-perjanjian ini dapat melibatkan penetapan harga yang dinegosiasikan (misalnya: potongan harga trastuzumab hingga 50%), skema *reimbursement* yang dihubungkan dengan luaran pasien (pembayaran berbasis hasil – di mana pembayaran hanya dilakukan jika pasien menunjukkan respon positif terhadap pengobatan) atau model pembayaran inovatif lainnya. Perjanjian semacam ini dapat membantu mengelola beban finansial sambil memastikan akses pasien ke terapi ini.
5. Metode kalibrasi yang digunakan dalam studi ini dapat menjadi pendekatan berharga

untuk kontekstualisasi evaluasi ekonomi dan meningkatkan *face validity* model yang digunakan dalam proses penilaian teknologi Kesehatan (PTK).

6. Untuk mendukung penelitian dan pengambilan keputusan di masa depan, disarankan untuk memperkuat sistem pengumpulan data dan monitoring untuk kanker payudara secara khusus dan kanker secara umum di Indonesia. Ini mencakup pembentukan dan penyempurnaan registry kanker yang komprehensif yang mencatat informasi yang akurat tentang status HER2, pola pengobatan, dan hasil klinis.

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah sekelompok besar penyakit yang dapat dimulai di hampir semua organ atau jaringan tubuh ketika sel-sel abnormal tumbuh tak terkendali, melampaui batas biasanya untuk menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan/atau menyebar ke organ lain. Proses terakhir disebut metastasis dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Neoplasma dan tumor ganas adalah nama umum lainnya untuk kanker.¹

Beban kanker terus tumbuh secara global, memberikan tekanan fisik, emosional, dan keuangan yang luar biasa pada individu, keluarga, komunitas, dan sistem kesehatan. Banyak sistem kesehatan di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah paling tidak siap untuk menangani beban ini, dan sejumlah besar pasien kanker secara global tidak memiliki akses ke diagnosis dan pengobatan berkualitas tepat waktu. Di negara-negara yang sistem kesehatannya kuat, tingkat kelangsungan hidup berbagai jenis kanker meningkat berkat deteksi dini yang dapat diakses, pengobatan berkualitas, dan perawatan kelangsungan hidup.¹ Berdasarkan data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus.

Kanker adalah penyebab utama kematian kedua secara global, terhitung sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian, pada tahun 2018. Kanker paru-paru, prostat, kolorektal, lambung, dan hati adalah jenis kanker yang paling umum pada pria, sedangkan kanker payudara, kanker kolorektal, paru-paru, serviks dan tiroid adalah yang paling umum di antara wanita.¹

Pada tahun 2020, terdapat 2,3 juta wanita yang terdiagnosis kanker payudara dan 685,000 kematian secara global. Hingga akhir tahun 2020, ada 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikannya kanker paling umum di dunia. Ada lebih banyak tahun hidup yang disesuaikan dengan kecacatan yang hilang (DALYs) oleh wanita karena kanker payudara secara global daripada jenis kanker lainnya. Kanker payudara terjadi di setiap negara di dunia pada wanita pada usia berapa pun setelah pubertas tetapi dengan peningkatan di kemudian hari.³

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang paling sering di temukan pada wanita di seluruh dunia dengan mortalitas dan morbiditas yang signifikan. Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* dalam GLOBOCAN (Global Cancer Statistic) 2020, jumlah kasus baru kanker payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2,2 juta orang (25,8%) dengan jumlah kematian sebesar 684.996 orang (15.6%).

Hingga akhir tahun 2020, ada 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikannya kanker paling umum di dunia. Untuk Indonesia kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentasi kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 16,6% pada semua jenis kelamin dan sebesar 30,8% pada perempuan, dengan persentase kematian sebesar 9,6%³. Di negara ASEAN tahun 2008 insiden tertinggi kanker payudara per 100.000 ditemukan di Singapura (59,9) dan terendah Vietnam (15,6). Untuk mortalitas per 100.000 populasi wanita tertinggi di Indonesia (36,2), dan terendah (13,6). Di Indonesia berdasarkan kelompok umur insiden tertinggi pada usia 45 – 49 tahun⁴. Ada lebih banyak tahun hidup yang hilang untuk hidup sehat karena kematian dini, penyakit atau disabilitas (DALY) pada wanita karena kanker payudara daripada jenis kanker lainnya. Menurut data *Global Burden of Disease* (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019), kanker payudara di Indonesia menduduki peringkat pertama diantara kelompok penyakit kanker lainnya pada wanita dengan 757,44 DALY per 100.000 penduduk (589,15 – 978,46)⁵. Menurut data *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) untuk ketahanan 5 tahun (five year survival) kanker payudara sebesar 99%, 85.8%, dan 29% pada kanker payudara terlokalisir, metastase regional, dan metastase jauh secara berurutan.*

Data dari Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan kanker merupakan salah satu penyakit katastropik dengan perawatan medis yang lama dan berbiaya tinggi. Jumlah kasus kanker payudara pada peserta JKN di Indonesia terus meningkat dari sekitar 1.015.490 kasus dengan total biaya diagnosa 995,6 miliar pada tahun 2020 menjadi 1.075.286 kasus pada tahun 2021 dengan total biaya diagnosa mencapai 1 triliun.

Kanker payudara stadium dini atau *Early Breast Cancer* (EBC) didefinisikan sebagai penyakit terbatas pada payudara dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan tidak adanya penyakit metastasis jauh⁶. Kanker payudara stadium awal yang diterapi, sekitar 30% akan berkembang menjadi kanker payudara metastase (MBC)⁷. Proliferasi sel epitelial salah satunya diatur oleh *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2). Ekspresi berlebih HER2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. Ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada 5-30% kanker payudara manusia. HER2 memiliki beberapa hal yang membuatnya menjadi sasaran yang ideal untuk terapi target pada kanker payudara karena tingkat ekspresi HER2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek⁸. Hasil dinyatakan HER2-positif, apabila hasil Immunohistokimia (IHK) 3+ atau IHK 2+ dengan *In Situ Hybridization/ In situ hibridisasi* (ISH) positif. Terdapat obat terapi target yang secara klinis telah terbukti manfaatnya dan paling banyak digunakan yaitu trastuzumab sejenis antibodi monoklonal bekerja pada reseptor HER2 yang ada pada sel kanker payudara dan menghambat pertumbuhan sel-sel kanker payudara. Trastuzumab terbukti baik sebagai terapi

pada stadium dini maupun lanjut (metastatis), dapat diberikan sebagai terapi tunggal ataupun kombinasi dengan atau setelah kemoterapi standar. Hasil studi pemberian trastuzumab selama 1 tahun pada kanker payudara stadium dini menunjukkan *Relaps Free Survival* (RFS) adalah 68,0 bulan (95% CI: 62,1-74,0) dan *Overall Survival* (OS) adalah 74,8 bulan (95% CI: 69,5-80,1). OS 3 tahun untuk semua pasien adalah 92,0% dan RFS adalah 79,6%. Selama tindak lanjut, kekambuhan terdeteksi pada tingkat 14,3%. Kardiotoksitas terkait trastuzumab ditemukan pada tingkat 3,3%⁹.

Trastuzumab disetujui untuk pengobatan kanker payudara metastatik (MBC) oleh FDA Amerika Serikat pada tahun 1998 dan untuk kanker payudara HER2 positif stadium dini pada tahun 2006¹⁰. Trastuzumab saat ini digunakan sebagai terapi pertama dalam kombinasi dengan paklitaksel di mana anthrasiklin tidak cocok, sebagai terapi pertama dalam kombinasi dengan doksetaksel, dan sebagai obat tunggal dalam terapi ketiga¹¹. Pada kanker payudara stadium dini dengan HER2-positif, trastuzumab disetujui untuk digunakan setelah kemoterapi standar (adjuvan). Terapi trastuzumab pada kanker payudara stadium dini dengan HER2 (+3) saat ini belum terdapat dalam paket manfaat BPJS. Saat ini trastuzumab sudah ada tersedia Izin edar untuk kanker payudara metastasis dan kanker payudara stadium dini.

Berdasarkan usulan dari PERABOI terapi trastuzumab dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pada kanker payudara stadium dini HER2-positif atau IHK 3+ atau IHK 2+ dan ISH positif, dengan kriteria pemberian tertentu. Usulan tersebut diperkuat dengan surat nomor FY.03.01/3/75/2022 dari Direktur Pelayanan Kefarmasian Kementerian Kesehatan untuk dilakukan studi Penilaian Teknologi Kesehatan (PTK) sebagai bahan pertimbangan dalam penyusunan Formularium Nasional. Oleh karena itu maka perlu dilakukan evaluasi ekonomi untuk menilai efektifitas biaya dan dampak biaya akibat penambahan trastuzumab sebagai adjuvan pada kemoterapi untuk kanker payudara stadium dini dengan HER2-positif di Indonesia.

1.2 Pertanyaan Kebijakan

Apakah penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi untuk pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia memiliki *value for money*?

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Berapa nilai ICER per QALY *gained* dari penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi untuk pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia ?
2. Bagaimana dampak anggaran biaya penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi untuk pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia?

1.4 Tujuan

1. Menilai *cost effectiveness* penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada

- regimen kemoterapi untuk kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia
2. Menilai dampak anggaran biaya penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi untuk kanker payudara stadium dini HER2-positif di Indonesia

1.5 Manfaat

1. Bagi Kementerian Kesehatan
 - a. Sebagai dasar dalam penyusunan rekomendasi kebijakan yang berbasis bukti terkait pemanfaatan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada kanker payudara stadium dini HER2-positif dalam program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)
 - b. Sebagai dasar dalam pengambilan keputusan terkait layak/tidaknya trastuzumab sebagai terapi adjuvan untuk pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif masuk kedalam paket manfaat program JKN
2. Bagi BPJS Kesehatan
Sebagai bahan rujukan dalam implementasi trastuzumab sebagai terapi adjuvan untuk pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif dalam skema JKN dan sebagai bahan pertimbangan pembayaran paket manfaat.
3. Bagi Rumah Sakit
Sebagai pertimbangan kebijakan rumah sakit dalam penambahan trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada regimen kemoterapi khususnya bagi pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif
4. Bagi Pasien
Sebagai bahan informasi secara umum terkait efektivitas obat dikaitkan dengan biaya untuk pasien dengan kanker payudara stadium dini

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara stadium dini atau *Early Breast Cancer* (EBC) didefinisikan sebagai penyakit terbatas pada payudara dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan tidak adanya penyakit metastasis jauh.¹²

2.1.2 Epidemiologi

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. (Data Kanker di Indonesia Tahun 2010, menurut data Histopatologik Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI)). Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki -- laki dengan frekuensi sekitar 1 %. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal.¹³

2.1.3 Stadium

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2010, Edisi 7, untuk Kanker Payudara¹³ :

Kategori T (Tumor)

TX Tumor primer tidak bisa diperiksa

T0 Tumor primer tidak terbukti

Tis Karsinoma in situ

Tis (DCIS) = ductal carcinoma in situ

Tis (LCIS) = lobular carcinoma in situ

Tis (Paget's) = paget's disease pada puting payudara tanpa tumor

T1 Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar

T1mic Mikroinvasi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar

T1 a Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar

T1b Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar

T1c Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar

- T2 Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
- T3 Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
- T4 Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada / kulit
 - T4a Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
 - T4b Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara atau satellite skin nodules pada payudara yang sama
 - T4c Gabungan T4a dan T4b
 - T4d Inflammatory carcinoma

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

- Nx KGB regional tak dapat dinilai (mis.: sudah diangkat)
- N0 Tak ada metastasis KGB regional
- N1 Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
 - pN1mi Mikrometastasis $>0,2 \text{ mm} < 2 \text{ mm}$
 - pN1a 1-3 KGB aksila
 - pN1b KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui sentinel node biopsy tetapi tidak terlihat secara klinis
 - pN1c T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui sentinel node biopsy tetapi tidak terlihat secara klinis
- N2 Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau matted, atau KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
 - N2a Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain (matted) atau terfiksir pada struktur lain
 - pN2a 4-9 KGB aksila
 - N2b Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
 - pN2b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
- N3 Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna
 - N3a Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
 - pN3a > 10 KGB aksila atau infraklavikula
 - N3b Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
 - pN3b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui

sentinel node biopsi namun tidak terlihat secara klinis

N3c Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral

pN3c KGB supraklavikula

*Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan imaging (tidak termasuk lymphoscintigraphy) atau pada pemeriksaan fisis atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis

Metastasis Jauh (M)

Mx Metastasis jauh tak dapat dinilai

M0 Tak ada metastasis jauh

M1 Terdapat Metastasis jauh

Tabel 4 Pengelompokan Stadium

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stadium IIIB	T4	N1-N2	M0
Stadium IIIC	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

2.1.4 Pengobatan

Tata Laksana Menurut Stadium

Kanker payudara stadium dini / operabel (stadium I dan II) dapat dilakukan tindakan operasi *Breast Conserving Therapy* (BCT) (apabila memenuhi persyaratan tertentu) ditambah

terapi adjuvan operasi yaitu kemoterapi dan atau radioterapi. Operasi pada stadium dini dapat berupa mastektomi maupun *Breast Conserving Surgery* (BCS), bergantung pada harapan pasien. BCS sendiri dapat juga dilakukan pada kanker payudara stadium lokal lanjut paska terapi neoadjuvan. BCS terdiri atas eksisi tumor luas pada payudara + tindakan *staging* pada aksila (SLNB atau diseksi aksila).

Indikasi untuk BCT antara lain tumor tidak lebih dari 3 cm, atau atas permintaan pasien, apabila memenuhi persyaratan tidak multipel dan/atau mikrokalsifikasi luas dan/atau terletak sentral, ukuran T dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik, dan bukan ductal carcinoma in situ (DCIS) atau lobular carcinoma in situ (LCIS). Selain itu persyaratan lain BCT adalah belum pernah diradiasi dibagian dada, tidak ada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau scleroderma, dan memiliki alat radiasi yang adekuat.

Kemoterapi adjuvan diberikan bila terdapat histopatologi tumor grade III, TNBC, usia muda, emboli limfatik dan vaskular, atau KGB > 3. Radiasi adjuvan diberikan bila setelah tindakan operasi terbatas (BCT) tepi sayatan dekat / tidak bebas tumor, tumor sentral / medial, KGB (+) > 3 atau dengan ekstensi ekstrakapsuler. Radiasi eksterna diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Kanker payudara *locally advanced* (lokal lanjut) secara umum dikelompokkan menjadi operabel (III A) atau inoperabel (III B). Untuk kanker payudara lokal lanjut operabel dapat dilakukan mastektomi simpel + radiasi dengan kemoterapi adjuvant dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target; atau mastektomi radikal modifikasi + radiasi dengan kemoterapi adjuvan, dengan/tanpa hormonal, dengan/ tanpa terapi target; atau kemoradiasi preoperasi dilanjutkan dengan atau tanpa BCT atau mastektomi simpel, dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target.

Untuk kanker payudara lokal lanjut inoperabel dapat dilakukan radiasi preoperasi dengan/tanpa operasi + kemoterapi + hormonal terapi; atau kemoterapi preoperasi/neoadjuvan dengan/tanpa operasi + kemoterapi + radiasi + terapi hormonal + dengan/tanpa terapi target; atau kemoradiasi preoperasi/neoadjuvan dengan/tanpa operasi dengan/ tanpa radiasi adjuvan dengan/ kemoterapi + dengan/ tanpa terapi target. Radiasi eksterna paska mastektomi diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Pada kanker payudara stadium lanjut prinsip terapi bersifat terapi paliatif, dimana terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal), dapat dilakukan terapi lokoregional (radiasi dan bedah) apabila diperlukan, dan *Hospice home care*.

Tabel 5 Prinsip Pengobatan Kanker Payudara

Bagan prinsip pengobatan kanker payudara saat ini dengan memerhatikan stadium dan subtype biomolekuler.

STADIUM	SUBTIPE KANKER PAYUDARA		
	Luminal A atau Luminal B HER2-negative	HER2-positive atau Luminal B-like HER2-positive	Triple-negative
Stadium I	Operasi, dilanjutkan terapi sistemik		
Stadium II	Operasi, dilanjutkan terapi sistemik. ATAU Pasien menginginkan pengecilan tumor terlebih dahulu agar hasil estetika pasca operasi lebih baik: Terapi sistemik, dilanjutkan operasi	Terapi sistemik, dilanjutkan operasi	
Stadium III	Stadium IIIA: Operasi, dilanjutkan terapi sistemik ATAU Pasien menginginkan pengecilan tumor terlebih dahulu agar hasil estetika pasca operasi lebih baik: Terapi sistemik, dilanjutkan operasi		
Stadium IV	Stadium IIIB: Terapi sistemik, dilanjutkan operasi		
Stadium IV	Terapi sistemik		

Keterangan: Terapi sistemik adalah terapi yang menggunakan obat yang dapat beredar ke seluruh tubuh

Terapi Sistemik Kanker Payudara

Terapi sistemik adjuvan sebaiknya dimulai dalam range waktu 3-6 minggu setelah operasi. Pemberian kemoterapi pada kanker payudara dapat diberikan berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Hasil pemeriksaan immunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan.

Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (*first line*)¹³ adalah:

1. CMF

Cyclophosphamide 100 mg/m², hari 1 s/d 14 (oral) atau (dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 dan 8)

Methotrexate 50 mg/m² IV, hari 1 dan 8

Fluoro-uracil 500 mg/m² IV, hari 1 dan 8

Interval 3-4 minggu, 6 siklus

2. CAF

Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1

Adriamicin (Doksorubicin) 50 mg/m², hari 1

Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

3. CEF

Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1

Epirubicin 70 mg/m², hari 1

Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

Regimen Kemoterapi lainnya seperti:

1. **AC**

Adriamicin (Doksorubicin) 80 mg/m², hari 1

Cyclophosphamide 600 mg/m², hari 1

Interval 3-4 minggu, 4 siklus

2. **TA (Kombinasi Taxane – Adriamicin)**

Paclitaxel 170 mg/m², hari 1 dan **Adriamicin (Doxorubicin)** 90 mg/m², hari 1 atau

Docetaxel 90 mg/m², hari 1 dan **Adriamicin (Doxorubicin)** 90 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 4 siklus

3. **ATC TC**

Docetaxel 90 mg/m², hari 1

Cisplatin 75 mg/m² IV, hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

Pemberian terapi anti target hanya diberikan di rumah sakit tipe A/B. Pemberian anti-HER2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHK yang HER2- positif. Pilihan utama anti-HER2 adalah Herceptin (Trastuzumab), lebih diutamakan pada kasus-kasus stadium dini dan yang mempunyai prognosis baik (selama satu tahun setiap 3 minggu). Penggunaan anti VEGF atau m-tor inhibitor belum direkomendasikan.

Regimen terapi adjuvan/neoadjuvan untuk kanker payudara Her2- Positif:

1. **Antrasiklin-based Regimen (AC)** diikuti dengan Taksan (T) + Trastuzumab (H) ¹⁴:

Doksorubisin 60 mg/m² IV hari 1

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV hari 1

Interval 21 hari, sebanyak 4 siklus

Dilanjutkan dengan

Paclitaxel (taksan) 80 mg/m² IV 1x/minggu selama 12 minggu

Trastuzumab 4 mg/Kgbb IV (diberikan bersamaan dengan dosis 1 paklitaksel)

Dilanjutkan dengan trastuzumab 6 mg/Kgbb IV setiap 21 hari, diberikan sampai trastuzumab genap 1 tahun

2. **Taksan-based + Trastuzumab :**

a. Paclitaxel +Trastuzumab

Paclitaxel 80 mg/m² IV 1x/minggu selama 12 minggu

Trastuzumab 4 mg/Kgbb IV (diberikan bersamaan dengan dosis 1 paklitaksel)

Dilanjutkan dengan trastuzumab 6 mg/Kgbb IV setiap 21 hari, diberikan sampai trastuzumab genap 1 tahun.

b. TCarbH (Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab

Docetaxel 75 mg/m² IV hari 1

Carboplatin AUC 6 IV hari 1

Interval 21 hari, sebanyak 6 siklus

Ditambahkan dengan Trastuzumab 8 mg/KgBB IV minggu 1

Dilanjutkan dengan Trastuzumab 6 mg/KgBB IV setiap 21 hari, diberikan sampai trastuzumab genap 1 tahun.

Pada Kanker payudara HER2 positif kondisi tertentu bisa menggunakan :

3. TCH (Docetaxel/Cyclophosphamide +Trastuzumab)

Docetaxel 75 mg/m² IV hari 1

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV hari 1

Interval 21 hari, sebanyak 4 siklus

Ditambahkan dengan Trastuzumab 8 mg/KgBB IV minggu 1

Dilanjutkan dengan Trastuzumab 6 mg/KgBB IV setiap 21 hari, diberikan sampai trastuzumab genap 1 tahun.

Regimen lain yang direkomendasikan untuk Kanker payudara HER2- positif

4. AC – Taksan (T)+Trastuzumab (H)

Doksorubisin 60 mg/m² IV hari 1

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV hari 1

Dilanjutkan dengan

Docetaxel 100 mg/m² IV hari 1, setiap 21 hari sebanyak 4 siklus

Ditambahkan dengan Trastuzumab 4 mg /kgBB IV minggu 1

Dilanjutkan dengan Trastuzumab 2 mg /kgBB IV diberikan 1x seminggu selama 11 minggu,

dilanjutkan dengan Trastuzumab 6 mg /kgBB IV setiap 21 hari, diberikan sampai trastuzumab genap 1 tahun.

2.2 Kanker Payudara Stadium Dini, HER2-positif

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) adalah reseptor tirosin kinase yang memfasilitasi jalur pensinyalan pertumbuhan, pembelahan, motilitas dan perbaikan sel. Gen HER2 (nomenklatur standar, ERBB2), berlokasi di kromosom 17, mengkode faktor pertumbuhan pada permukaan sel epitel payudara normal. Gen diamplifikasi pada sekitar 15% tumor pada pasien dengan kanker payudara primer dan amplifikasi berkaitan dengan peningkatan ekspresi protein. Frekuensi ekspresi HER2 pada karsinoma payudara invasif lebih sering dilaporkan pada beberapa tahun lalu, yaitu masa sebelum deteksi dini dengan

mammografi banyak dikenal. Hal ini terjadi pemeriksaan HER2 yang terlambat menyebabkan semakin banyak perubahan genetik yang terakumulasi seiring pertumbuhan tumor.

Wanita dengan sel-sel HER2-positif lebih cenderung memiliki kanker payudara yang lebih agresif, sehingga cenderung meningkatkan risiko progresi penyakit dan penurunan *overall survival* (OS). Oleh karena itu, penentuan kepositifan HER2 menjadi penting secara klinis. Prevalensi kanker payudara HER2-positif pada populasi Barat adalah sekitar 15%-20% dari kanker payudara primer, yang tidak banyak berbeda dibandingkan dengan perkiraan tingkat kepositifan HER2 di Populasi Asia yaitu sekitar 23,5%

Pemeriksaan status HER2 (c-erbB-2, HER2/neu) saat ini telah direkomendasikan untuk karsinoma payudara invasif. Untuk kasus karsinoma *ductal invasive in situ* (DCIS) tidak dilakukan evaluasi untuk HER2. Bahan pemeriksaan untuk pemeriksaan HER2 harus berasal dari blok paraffin jaringan yang difiksasi dengan NBF 10% dan tidak dapat dilakukan dari apusan sitologi. Hasil dinyatakan HER2-positif, apabila hasil Immunohistokimia (IHK) 3+ atau IHK 2+ dengan *In Situ Hybridization*/ In situ hibridisasi (ISH) positif.

2.3. Trastuzumab

2.3.1 Mekanisme Kerja Trastuzumab:

Trastuzumab (atau Herceptin®) dikembangkan oleh *Genentech Inc* (San Francisco, CA, USA), merupakan agen antineoplastik; antibodi monoklonal manusia yang diturunkan dari DNA rekombinan, dirancang selektif menargetkan ekstraseluler reseptor HER2. HER2 dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak pada permukaan beberapa jenis sel kanker dimana ia merangsang pertumbuhannya. Ketika trastuzumab mengikatkan diri pada HER2, maka hal tersebut menghentikan pertumbuhan sel tersebut dan akhirnya menyebabkan kematian sel tersebut.⁴

Trastuzumab memicu internalisasi dan degradasi HER2 melalui peningkatan aktivitas tirosinkinase – ubiquitin ligase c-Cbl. Sebagai antibodi, salah satu mekanisme utama trastuzumab adalah menarik sel imun ke lokasi tumor yang mengekspres HER2 secara berlebihan, melalui mekanisme yang disebut antibodi-dependent cellular cytotoxicity (ADCC).⁴

2.3.2 Indikasi Trastuzumab:

Trastuzumab diindikasikan untuk terapi kanker payudara stadium dini dengan over express HER2 (*Human epidermal growth factor receptor-2*). Terapi dengan trastuzumab untuk kanker payudara stadium dini sebaiknya didahului dengan operasi, kemoterapi neoadjuvan atau adjuvan dan radioterapi (jika dimungkinkan). Trastuzumab juga diindikasikan, dalam kombinasi dengan paklitaksel atau dosetaksel, untuk kanker payudara metastase pada pasien dengan HER2 positif yang belum mendapat kemoterapi untuk kanker payudara metastase atau jika terapi antrasiklin tidak sesuai. Trastuzumab juga diindikasikan sebagai monoterapi

untuk kanker payudara metastase pada pasien dengan tumor *over express* HER2, yang sudah menerima sedikitnya 2 regimen kemoterapi termasuk, jika sesuai, suatu antrasiklin atau taksan; wanita dengan kanker payudara positif reseptor estrogen juga sebaiknya sudah menerima terapi hormon.⁵

Penggunaan Trastuzumab untuk mengobati kanker payudara apabila: -

1. Memiliki kanker payudara pada stadium dini, dengan kadar suatu protein yang tinggi, yaitu protein HER2. -
2. Memiliki kanker payudara metastasis (yakni, kanker payudara yang telah menyebar jauh dari tumor aslinya) dengan kadar HER2 yang tinggi Trastuzumab dapat digunakan bersama-sama dengan obat-obat kemoterapi paclitaxel atau docetaxel sebagai terapi pertama untuk kanker payudara metastasis atau dapat juga digunakan sendirian saja apabila pengobatan dengan cara lain-lain terbukti tidak memberikan hasil. -
3. Memiliki kanker payudara stadium lanjut lokal (*locally advanced breast cancer*) dengan kadar HER2 yang tinggi. Trastuzumab dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dan neoadjuvan pada penyakit ini (dikombinasikan dengan kemoterapi neoadjuvan yang meliputi secara berurutan doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide, methotrexate dan fluorourasil), yang diteruskan dengan kemoterapi adjuvan termasuk tamoksifen.

2.3.3 Trastuzumab IV

Formulasi Trastuzumab IV diberikan sebagai infus intravena (“drip”) langsung ke pembuluh darah vena. Dosis pertama pengobatan akan diberikan selama 90 menit dan akan diamati oleh tenaga kesehatan selama pemberian infus tersebut, sebagai antisipasi jika mengalami efek samping. Jika dosis pertama dapat ditoleransi dengan baik, maka dosis berikutnya dapat diberikan selama 30 menit. Jumlah infus yang terima tergantung pada respons terhadap pengobatan. Untuk pengobatan kanker payudara stadium dini, kanker payudara metastasis, kanker payudara stadium lanjut lokal dan kanker lambung metastasis, trastuzumab IV diberikan setiap 3 minggu sekali. Trastuzumab IV juga dapat diberikan seminggu sekali pada pengobatan kanker payudara metastasis.

2.3.4 Efek Samping

- a. Efek samping penggunaan trastuzumab yang sangat umum dapat terjadi pada lebih dari 1 dari setiap 10 pasien. Efek samping bisa berupa infeksi nasofaring, menurunnya jumlah eritrosit, trombosit, dan/atau leukosit, terkadang disertai dengan demam, penurunan atau kenaikan berat badan, penurunan nafsu makan, insomnia, tremor, sakit kepala, mati rasa, konjungtivitis, mata berair, penurunan atau kenaikan tekanan darah, detak jantung yang tidak beraturan, palpitasi, cardiac flutter, penurunan fraksi ejeksi, kulit wajah memerah, mengi, sulit bernafas, batuk, mimisan, hidung berair, diare, muntah, mual, bibir bengkak, nyeri di bagian

perut, *heartburn (dyspepsia)*, konstipasi (susah buang air besar), seriwawan, memar, ruam kulit, wajah bengkak, kebotakan, gangguan pada kuku, reaksi pada telapak tangan dan kaki, nyeri pada persendian, tegang otot, nyeri otot, lemah, nyeri di dada, menggigil, letih, gejala-gejala mirip flu, reaksi terkait infus/administrasi, nyeri, demam, peradangan pada jaringan mukosa/selaput lendir, pembengkakan pada tangan atau kaki.

b. Efek samping yang umum dari penggunaan Trastuzumab: dapat terjadi hingga 1 dalam setiap 10 pasien :

sepsis pada kondisi penurunan neutrofil (salah satu komponen sel darah putih), peradangan pada kandung kemih (sistitis), cacar ular (*Herpes zoster*), flu, peradangan pada sinus, infeksi pada kulit, peradangan pada hidung, infeksi pada saluran pernapasan bagian atas, infeksi saluran kemih, peradangan pada kulit (*erysipelas*), abses pada kulit, peradangan pada tenggorokan, reaksi alergi (hipersensitivitas), cemas, depresi, berpikir tidak lazim, mati rasa atau kesemutan pada jari tangan dan kaki, kaku otot (hipertonia), mengantuk (somnolensi), kehilangan kendali fungsi tubuh (ataksia), mata kering, gagal jantung kongestif, peningkatan detak jantung (*supraventricular*), gangguan pada otot jantung, tekanan darah rendah (hipotensi), pelebaran pembuluh darah, infeksi paru-paru, asma, gangguan pada paru-paru, cairan pada selaput paru-paru, hemoroid, mulut terasa kering, kerusakan pada sel hati, peradangan pada hati (*hepatitis*), hati teraba lunak (*liver tenderness*), jerawat, kulit kering, bercak perdarahan pada kulit atau selaput lendir (ekimosis), keringat berlebih, bentol-bentol merah pada kulit, gatal-gatal (pruritis), kuku patah, peradangan pada kulit (*dermatitis*), peradangan pada sendi, nyeri punggung, nyeri tulang, kejang otot, nyeri leher, nyeri pada bagian lengan dan/atau kaki, gangguan pada ginjal, pembengkakan pada payudara (*mastitis*), merasa letih dan tidak enak badan, bengkak (edema), memar.

c. Efek samping yang tidak umum dari penggunaan Trastuzumab : dapat terjadi hingga 1 dalam setiap 100 pasien :

Sepsis, tuli, ruam disertai gatal (urtikaria).

d. Efek samping yang jarang dari penggunaan Trastuzumab : dapat terjadi hingga 1 dalam setiap 1000 pasien :

Lemah otot karena kerusakan saraf (*paresis*), peradangan pada paru-paru (*pneumonitis*), sakit kuning (*jaundice*), syok anafilaksis.

Meskipun trastuzumab secara signifikan telah meningkatkan hasil pengobatan pada pasien kanker payudara dan telah membuka jalan bagi era terapi bertarget dalam pengobatan kanker payudara, namun pada trastuzumab dapat menimbulkan resistensi primer atau sekunder terhadap terapi. Kurang dari 35% pasien dengan kanker payudara HER2-positif awalnya menanggapi trastuzumab memberikan durasi rata-rata responnya rendah dan sekitar 70% pasien yang awalnya merespons pemberian Trastuzumab mengalami perkembangan penyakit metastasis dalam waktu satu tahun. Beberapa protein penekan tumor dan

onkoprotein, seperti PTEN dan Src, memiliki signifikansi biologis dan memainkan peran yang tumpang tindih dalam resistensi primer. Mekanisme potensial resistensi terhadap trastuzumab menurut antar atau intra-jaringan pensinyalan HER2 diklasifikasikan dalam tiga kategori utama: (1) efek sterik, seperti mutasi struktural pada protein HER2, (2) peningkatan alternatif reseptor tirosin kinase lainnya, seperti pertumbuhan seperti insulin reseptor faktor (IGFR), atau (3) perubahan intraseluler dalam pensinyalan hilir HER2, terutama defisiensi fosfatase dan tensin homolog (PTEN) dan/atau aktif konstitutif PI3K/Akt.⁴

Trastuzumab IV 440 mg:

Obat yang sudah dilarutkan dengan pelarut yang tersedia dalam kemasan, stabil selama 28 hari jika disimpan di lemari es pada suhu 2-8°C. Apabila diencerkan dengan air untuk injeksi, obat harus segera digunakan segera setelah pengenceran. Obat yang sudah dilarutkan tidak boleh dibekukan atau disimpan dalam *freezer*. Cairan infus yang sudah disiapkan harus segera digunakan setelah pengenceran. Jika tidak digunakan dengan segera, waktu penggunaan dan kondisi penyimpanan merupakan tanggung jawab pengguna, dan biasanya tidak lebih dari 24 jam pada suhu 2-8°C¹³.

2.3.5 Efektivitas klinis pada Kanker Payudara Stadium Dini

Tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa penambahan trastuzumab adjuvan pada kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja pada pasien kanker payudara stadium dini HER2-positif dapat mengurangi risiko kematian dan kekambuhan masing-masing sekitar 30% hingga 34% dan 36% hingga 50%. Namun, trastuzumab adjuvan menunjukkan peningkatan risiko penurunan *congestive heart failure* (CHF) dan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) masing-masing sekitar 3,71 dan 2,17 kali. Terapi trastuzumab adjuvant memberikan manfaat dari *Disease free Survival* (DFS) dan *Overall Survival* (OS) sekitar seperlima dan sepertiga atau lebih dari reaksi obat yang merugikan dari CHF dibandingkan dengan menerima kemoterapi saja. Efek pengobatan yang menguntungkan dan tidak menguntungkan tetap menjadi pertimbangan penting sebelum memutuskan inisiasi terapi. Wajib untuk menilai fungsi kardiovaskular sebelum inisiasi, perlu pengecualian atau perhatian pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya atau tingkat LVEF rendah (yaitu, kurang dari 50%), dan perlu pemantauan terus menerus selama terapi kemoterapi trastuzumab.⁸

2.4 Hasil Telaah Literatur Evaluasi Ekonomi Pemberian Trastuzumab pada EBC yang telah dilakukan di berbagai negara

Trastuzumab pertama kali disetujui untuk pengobatan kanker payudara metastatik, *Metastatic Breast Cancer* (MBC). Studi evaluasi ekonomi di Amerika Serikat telah dipublikasikan tentang efektivitas biaya trastuzumab 1 tahun untuk pengobatan kanker

payudara stadium dini. Dalam analisis pertama, terapi trastuzumab adjuvant 1 tahun dengan antrasiklin menghasilkan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) atau rasio efektivitas biaya tambahan sebesar \$39.982/QALY (tahun kehidupan yang disesuaikan dengan kualitas) untuk AS.¹⁵

Mayoritas studi evaluasi ekonomi di negara berkembang telah memperkirakan bahwa menambahkan trastuzumab ke kemoterapi relatif *cost effective* dibandingkan terapi kanker payudara lainnya. Trastuzumab tetap menjadi strategi pengobatan yang hemat biaya di negara maju dengan *willingness to pay threshold* (WTP) yang tinggi. Misalnya *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) telah memperkirakan bahwa perawatan dengan adjuvant trastuzumab di Inggris memiliki biaya *incremental* £18,000 per QALY *gained*, kurang dari *threshold* umum £30,000.¹⁵

Dengan menggunakan konsep *Herceptin Adjuvant* (HERA), sebuah studi di Cina melakukan perhitungan biaya dan perkembangan penyakit selama perspektif seumur hidup dengan siklus transisi tahunan, dan mengevaluasi efektivitas biaya 1 tahun kelompok pengobatan trastuzumab adjuvant dibandingkan dengan kemoterapi adjuvant standar. Hasil model menunjukkan bahwa penggunaan pengobatan adjuvant trastuzumab pada kanker payudara dini dapat memperpanjang 2,87 tahun kehidupan, dibandingkan dengan kelompok kemoterapi standar. Sehingga pengobatan trastuzumab adjuvant 1 tahun *cost effective*, baik manfaat klinis dan ekonomi lebih unggul untuk kelompok pengobatan trastuzumab adjuvant 1 tahun dibandingkan dengan kelompok kemoterapi adjuvant standar.¹⁶

Sebuah penelitian di Belgia, memperkirakan efektivitas biaya dan dampak anggaran dari penggantian trastuzumab untuk pengobatan kanker payudara stadium dini dan mempertimbangkan pilihan pengobatan pendek 9 minggu dan 1 tahun. Studi membandingkan setiap pilihan pengobatan versus tanpa trastuzumab dengan pengobatan menggunakan trastuzumab, dengan Metode *Cost Effective Analysis* (CEA). Model menunjukkan efektivitas biaya yang lebih baik untuk pengobatan awal 9 minggu (FinHer) dibandingkan tanpa pengobatan trastuzumab dibandingkan pengobatan pasca-kemoterapi (HERA) 1 tahun. Baik dari sudut pandang medis dan ekonomi, rejimen pengobatan awal 9 minggu dengan trastuzumab menunjukkan hasil yang menjanjikan dan membenarkan inisiasi uji coba komparatif besar dengan rejimen 1 tahun.¹⁷

Simulasi dengan time horizon 50 tahun, membandingkan *treatment* antara trastuzumab dan tanpa trastuzumab, dengan 0,84 tahun hidup yang disesuaikan dengan kualitas atau *Quality Adjusted Life Years* (QALY) dan 1,16 tahun hidup yang diperoleh (LYG). Penggunaan adjuvant kemoterapi dengan transtuzumab memiliki ICER sebesar US\$19,599.26 per QALY, dan US\$14,180.68 untuk setiap *life year gained* untuk terapi tanpa trastuzumab. Di Brazil, adjuvant kemoterapi dengan trastuzumab dianggap *cost effective* jika *cost-effectiveness threshold* yang ditetapkan mulai dari 3kali GDP Brazil untuk QALY atau

2kali GDP Brazil untuk LYG, dari perspektif sistem Kesehatan.¹⁸

Dengan menggunakan model Markov, sebuah studi *cost-effectiveness* di Taiwan bertujuan untuk mengevaluasi *cost-effectiveness* 1 tahun adjuvant trastuzumab untuk pasien early breast cancer Her2-2/neu positif, dengan *time horizon* 20 tahun dan WTP threshold 3 kali GDP (mengacu pada definisi WHO). Model tersebut memperlihatkan bahwa adjuvant trastuzumab treatment pada pasien EBC dengan HER2/neu positif 1.631 QALY dibandingkan dengan tanpa trastuzumab. Dari hasil real world studi, 1 tahun perawatan adjuvant trastuzumab kemungkinan menjadi perawatan *cost effective* untuk pasien dengan HER2 positive pada dengan WTP threshold 3kali GDP¹⁹.

Dengan metode evaluasi ekonomi desain model Markov, dengan perspektif sosial. Studi di Thailand menggunakan definisi WTP *threshold* 1kali GDP. Terapi adjuvant trastuzumab 1 tahun untuk pasien EBC untuk grup trastuzumab \$43,168 (THB 1,510,886) dibandingkan dengan grup tanpa trastuzumab \$27,608 (THB 966,306). Untuk utilitas, *life years* dan QALY meningkat dengan penambahan trastuzumab (5.01 dan 4.59 tahun). Perbandingan antara 2 perawatan, ICER sebesar \$3387 (THB 118,572) per QALY gained. Dengan dasar studi tersebut, pemerintah Thailand mengumumkan bahwa memasukkan trastuzumab pada *National List Essential Medicines* (NLEM) untuk perawatan kanker payudara pada stadium dini.²⁰

Sementara itu, beberapa studi *cost effectiveness analysis* pada *Low Middle Income Country* (LMIC) memberikan hasil yang berbeda. Studi di Kolombia, didapatkan hasil Rata-rata tahun hidup adalah 9,35 tahun dengan trastuzumab dan 8,53 tahun tanpa trastuzumab, meningkat 0,82 tahun. Peningkatan QALY 0,80 tahun dihasilkan dengan pengobatan trastuzumab. Hasilnya menunjukkan bahwa *pengobatan* trastuzumab adjuvant 1 tahun tidak *cost effective* di Kolombia. Kolombia belum memiliki *threshold*, untuk itu menggunakan definisi WHO *cost-effectiveness* dengan *threshold* 3 kali GDP per kapita.²¹

Sejalan dengan studi di Kolombia, sebuah studi *cost effectiveness analysis* di Iran yang juga merupakan *Low Middle-Income Country* (LMIC)²² memberikan hasil bahwa penggunaan kemoterapi trastuzumab adjuvant pada kanker payu dara merupakan terapi yang tidak *cost effective*. Studi tersebut mengaplikasikan model Markov dengan 4 *health states*, untuk memperkirakan outcome dan biaya lebih dari 20 tahun menggunakan kohort pada Wanita dengan HER2 positif *early breast cancer* perawatan dengan dan tanpa 12 bulan kemoterapi adjuvant trastuzumab. Analisis memproyeksikan *time horizon* 20 tahun, *cost* dan QALY diskon 3%. Dikarenakan belum memiliki WTP dan *threshold*, studi di Iran tersebut menggunakan WHO *cost-effectiveness threshold* (kurang dari 3 kali GDP per kapita).¹⁵

BAB III. METODE PENELITIAN

Penilaian teknologi kesehatan untuk menilai *value for money* dari penambahan trastuzumab sebagai adjuvan pada kanker payudara HER2-positif stadium dini di Indonesia akan dilakukan analisis dengan metode evaluasi ekonomi.

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan pendekatan evaluasi ekonomi berbasis pemodelan menggunakan perspektif masyarakat (*societal perspective*) Indonesia. Evaluasi ekonomi kesehatan didefinisikan sebagai proses sistematis dalam analisis perbandingan antara intervensi kesehatan dan alternatif lainnya terkait biaya dan konsekuensi/luaran, yang bertujuan untuk memberikan informasi terkait efisiensi, penentuan prioritas kebijakan, alokasi sumber daya dan keputusan dalam intervensi kesehatan. Dalam studi ini, analisis utilitas biaya atau *Cost Utility Analysis* (CUA) akan diaplikasikan. Teknik ini merupakan adaptasi dari teknik analisis efektivitas biaya (*Cost Effectiveness Analysis*), yang manfaat atau benefit dari suatu intervensi kesehatan diukur dalam bentuk *Quality Adjusted Life Years* (QALYs).

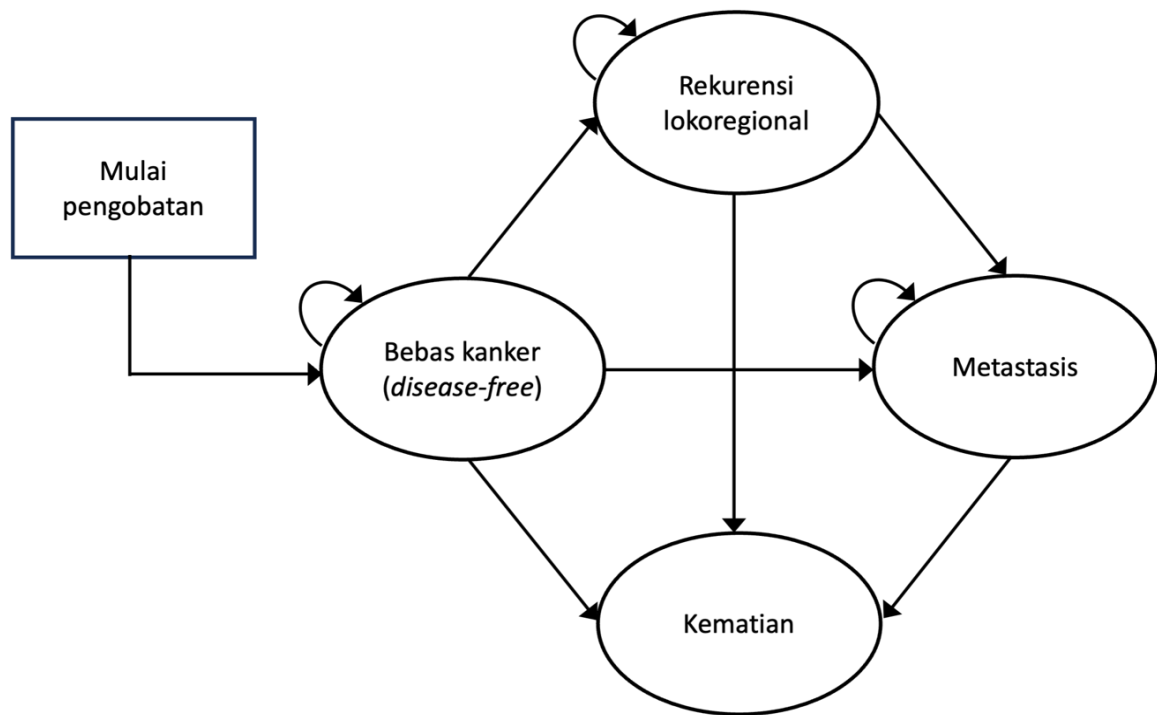
Analisis *cost-utility analysis* (CUA) dilakukan menggunakan model Markov untuk memproyeksikan hasil jangka panjang dari intervensi kesehatan, baik dari sisi biaya maupun luaran kesehatan pada pasien kanker payudara HER2-positif stadium dini.

3.2 Struktur Model Markov

Markov Model merupakan model matematis yang digunakan untuk memproyeksikan hasil jangka panjang dari intervensi kesehatan, baik dari sisi biaya maupun luaran kesehatan pada pasien kanker payudara HER2-positif stadium dini yang menggunakan kemoterapi trastuzumab adjuvan ataupun yang hanya menggunakan kemoterapi adjuvan.

Dalam membangun dan mengembangkan Markov model, kajian pustaka dilakukan untuk melihat kondisi yang memungkinkan dialami oleh pasien kanker payudara HER2-positif stadium dini yang menggunakan kemoterapi trastuzumab adjuvan ataupun yang hanya menggunakan kemoterapi adjuvan. Selanjutnya, diskusi dengan klinisi dan ahli terkait dilakukan untuk mendapatkan gambaran intervensi, praktik, dan perjalanan penyakit yang representatif sesuai dengan konteks di Indonesia.

Adapun struktur model Markov yang disepakati adalah seperti terlihat pada gambar 2 sebagai berikut:



Gambar 4 Model Markov

Diadopsi dari: Genuino et. al, 2019; Lang et. al., 2016

Model terdiri dari 4 state, yaitu *Disease free Survival* (DFS), *Recurrence* (berulang/kambuh), *Metastasis*, dan *Death* (kematian). Kohort pasien kanker payudara stadium dini yang mendapatkan terapi masuk di *state* awal yaitu DFS, dalam siklus tersebut pasien akan memiliki peluang untuk tetap berada di *state* yang sama (DFS), atau berpindah ke salah satu antara *recurrence*, metastasis, atau *death*. Lalu dari *state* recurrence akan tetap pada *state* yang sama (*recurrence*) atau berpindah ke metastasis atau *death*. Selanjutnya jika pasien mengalami metastasis, akan tetap pada *state* metastasis, atau berpindah ke ke *death*. Perpindahan *state* pasien diasumsikan terjadi setiap tahun.

Ukuran/parameter yang digunakan dalam struktur model Markov studi ini antara lain:

- 1) Probabilitas transisi
- 2) Nilai efektivitas klinis Trastuzumab sebagai adjuvan
- 3) Kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan (utilitas)
- 4) Biaya: Biaya Medis Langsung (*Direct Medical Cost*); Biaya Langsung Non-Medis (*Direct Non Medical Cost*); Biaya Tidak Langsung (*Indirect Cost*)

Dalam studi ini, perspektif yang akan digunakan adalah perspektif *societal*, artinya bahwa kita tidak hanya mempertimbangkan biaya langsung medis baik dari perspektif rumah sakit maupun perspektif pembayar, melainkan juga perspektif pasien terkait dengan biaya tidak langsung. Dengan demikian, komponen biaya akan mencakup biaya langsung medis; biaya langsung non medis; dan biaya tidak langsung (penghasilan/kesempatan yang hilang).

Sementara, periode waktu analisis akan cukup lama untuk mencerminkan adanya perbedaan biaya atau *outcome* antara teknologi yang dibandingkan.

Periode waktu yang digunakan dalam model *Markov* adalah seumur hidup (*lifetime horizon*), dengan siklus model adalah 1 tahun. Nilai *discount rate* yang digunakan dalam perhitungan sebesar 3% yang akan diaplikasikan pada luaran biaya dan luaran *Quality Adjusted Life Years* (QALYs).

3.2.1 Variabel efektivitas klinis

Variabel efektivitas klinis yang akan dimasukkan dalam model dalam bentuk transisi probabilitas dan efikasi akan didapatkan dari hasil *systematic review/meta-analysis*. Efektivitas terapi pada model direpresentasikan oleh *Relative Risk* (RR) dan *hazard ratio* yang akan dikalkulasi secara matematis bersamaan dengan data transisi probabilitas dan survival. Daftar parameter dijabarkan pada lampiran 1. Selain itu akan dilakukan pengumpulan data klinis pasien stadium dini HER2-positif di rumah sakit tempat penelitian, untuk memperoleh data luaran klinis survival pasien kanker payudara stadium dini HER2 positif, yang akan digunakan untuk kalibrasi nilai probabilitas transisi yang diperoleh dari *Systematic Review/Meta-Analysis*. Kalibrasi dilakukan untuk memastikan nilai efektivitas klinis yang didapat dari *systematic review* sesuai dengan konteks Indonesia dengan sumber data registri kanker di rumah sakit di Indonesia.

Proses Sistematis review/metaanalisis untuk memperoleh parameter efektivitas klinis:

a. Strategi Pencarian Bukti

Penelusuran literatur dilakukan secara elektronik dari sumber data elektronik Pubmed, Cochrane Library, Medline, Embase, dengan menggunakan kata kunci yang berdasar pada kerangka PICOS (*Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design*) sebagai berikut:

1. P (*Population*) : *Early breast cancer, HER2, HER2-positive, ER PR +/-*
2. I (*Intervention*) : *chemotherapy + trastuzumab adjuvant*
3. C (*Comparator*) : *chemotherapy regimen: antracycline–taxane, antrasiklin, taxane, taxane-carboplatin*
4. O (*Outcome*) : *transition probability; efektivitas trastuzumab sebagai adjuvant*
5. S (*Study Design*) : *Systematic review & meta-analysis, RCT*

b. Kriteria inklusi pencarian literatur meliputi:

- i. Artikel full-text
- ii. Studi pada manusia
- iii. Artikel membandingkan efek adjuvan kemoterapi + trastuzumab 18 kali dengan

adjuvan kemoterapi saja

iv. Menggunakan bahasa Inggris atau Indonesia

v. Desain studi *systematic review*, *meta-analysis*, *randomized controlled trial* (RCT)

Hasil pencarian dari seluruh sumber bukti didokumentasikan dalam *Mendeley library* untuk selanjutnya diunggah ke dalam *Rayyan* untuk tahap seleksi literatur. Penapisan setiap literatur yang sesuai dengan pertanyaan penelitian dilakukan oleh setidaknya dua orang *reviewer*. Penapisan dilakukan berdasarkan kriteria eligibilitas dengan membaca judul dan abstrak dari literatur yang teridentifikasi dalam tahap penelusuran bukti. Selanjutnya, dilakukan penapisan berdasarkan kriteria eligibilitas dengan membaca *full text* artikel yang melewati tahap penapisan judul dan abstrak. Seleksi *full text* dilakukan dalam format excel. Perbedaan pendapat antara kedua *reviewer* akan diselesaikan dengan cara berdiskusi. Apabila kesepakatan tidak tercapai, dilakukan konsultasi kepada pihak ketiga yang tidak terlibat dalam proses seleksi. Semua langkah seleksi dilakukan dalam *Rayyan*.

c. Telaah kritis

Telaah kritis untuk menilai validitas penelitian dilakukan untuk setiap artikel dengan desain SR/MA yang telah terseleksi, menggunakan kriteria penilaian dari AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*), dan untuk setiap artikel dengan desain uji klinis terandomisasi yang terseleksi, menggunakan kriteria penilaian *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2). Proses telaah kritis dilakukan oleh setidaknya dua orang *reviewer*

d. Data ekstraksi

Data karakteristik studi, efektivitas (risiko relatif), kesintasan (*survival*), keamanan (efek samping dan/atau *adverse event*), dan probabilitas transisi diekstraksi menggunakan formulir terstandar. Apabila teridentifikasi studi yang sama dalam publikasi *systematic review* yang berbeda, maka data diekstraksi dan dilaporkan sebagai satu studi yang sama.

e. Data sintesis

Hasil data ekstraksi efektivitas dan telaah kritis untuk setiap studi terpilih dilaporkan dalam tabel atau secara naratif, dan dilakukan *meta-analysis*.

f. Kalibrasi Model Evaluasi Ekonomi

Kalibrasi merupakan proses penyesuaian model terhadap bukti luaran (*evidence of modelled outcomes*) dengan pengubahan parameter masukan (Dahabreh et al, 2017). Melalui kalibrasi, nilai atau data dapat dimasukkan ke dalam sebuah model sehingga menghasilkan luaran yang “paling dekat” terhadap data empiris yang tersedia. Metode kalibrasi dilakukan dari parameter transisi probabilitas masing-masing status kesehatan, disadur dari model yang telah dibuat peneliti studi Trastuzumab. Proses kalibrasi dilakukan karena tidak semua data yang diadopsi

dari studi literatur akan sesuai dengan model data epidemiologi dari kanker payudara dini di Indonesia.

Untuk menentukan target kalibrasi, tim mengumpulkan *real-world data* dari registri kanker di RSUP Sardjito dan RS Kanker Dharmais untuk merepresentasikan data di Indonesia. Populasi pasien yang dijadikan referensi pengambilan data adalah seluruh pasien dengan diagnosis kanker payudara HER2 positif, yang tercatat berkunjung ke rumah sakit tersebut sejak 2016 hingga 2022. Dari data-data yang berhasil dihimpun, didapatkan variabel utama yang mencakup tanggal diagnosis pertama dan tanggal kematian atau kunjungan terakhir. Dengan data-data ini, analisis kesintasan (*survival analysis*) dilakukan. Survival analysis dilakukan dengan metode Kaplan-Meier menggunakan software Stata©. Pada metode Kaplan Meier, fungsi survival didefinisikan dalam probabilitas survival (X) dalam periode tertentu (Y), dengan luaran berupa kurva.

Overall Survival (OS) yang dihasilkan oleh *survival analysis* dengan data yang berasal dari registri kanker di kedua rumah sakit ini akan dibandingkan dengan nilai OS dari literatur. Selanjutnya, kalibrasi model diaplikasikan untuk menyesuaikan nilai-nilai probabilitas transisi masing-masing *health state*.

Terdapat tiga teknik kalibrasi yang digunakan yaitu Nelder-Mead, Bound Optimization By Quadratic Approximation (BOBYQA) -- kedua teknik ini dilakukan di software TreeAge. Satu teknik lagi yaitu Generalized Reduced Gradient (GRG) - nonlinear yang dilakukan di Microsoft Excel. Nilai yang paling sesuai dipilih sesuai dengan kriteria sebagai berikut:

1. *Satisfactory fit*. Nilai proyeksi OS jatuh dalam rentang 95% confidence interval *real-world data* (RWD/E) yang diperoleh dari registri kanker RS di Indonesia²⁴
2. *Goodness-of-fit*. Teknik yang menghasilkan perbedaan yang paling kecil antara OS proyeksi dan RWD/E

Data Efektivitas Klinis *Overall Survival* dan *Disease free Survival*

Data efektivitas klinis akan diambil secara retrospektif dari rekam medis, dari pasien kanker payudara stadium dini yang dirawat pada tahun 2016 – 2021. Data yang diambil adalah rekam medis yang dicatat secara rinci menggunakan instrument *case report form*.

3.2.2 Variabel utilitas (kualitas hidup)

Parameter kualitas hidup akan diperoleh dari sumber data primer melalui wawancara kepada pasien dan pendampingnya, menggunakan instrumen EQ-5D (*European Quality of Life-Five*

Dimension). Utilitas dalam model merupakan refleksi dari apa yang pasien rasakan/alami pada kondisi kesehatannya. Dalam hal ini kami akan menggunakan instrumen EQ-5D-5L. EQ5D-5L merupakan instrumen pengukuran umum terstandarisasi untuk kualitas hidup pasien, instrumen ini menghasilkan nilai utilitas yang bermanfaat untuk menghitung dengan *Quality Adjusted Life Years (QALYs)*. Terdapat 5 dimensi dalam pengukuran yaitu mobilitas, perawatan diri, aktivitas sehari-hari, rasa sakit/ ketidaknyamanan, kegelisahan/depresi, dengan level pernyataan yang dilaporkan langsung oleh pasien. *Value set* yang digunakan untuk mengkuantifikasikan hasil adalah *value set* versi Indonesia.

3.2.3 Variabel biaya

Dengan menggunakan perspektif *societal*, dalam praktiknya, proses pengumpulan data untuk bagian ini akan dipisahkan menjadi dua yaitu (1) Biaya Langsung Medis (*Direct Medical Cost*) ; (2) Biaya Langsung Non-Medis (*Direct Non-Medical Cost*), Biaya Tidak Langsung (*Indirect Cost*), dan utilitas

Proses pengumpulan data tersebut dipisahkan menjadi dua langkah sebab akan menggunakan dua sampel pasien yang berbeda. Untuk *direct medical cost* akan didapatkan dari pasien kanker payudara stadium dini yang dirawat pada periode 2016-2022, melalui dokumen billing rumah sakit atau e-klaim, dan rekam medis untuk detail perawatan. Sementara *direct non-medical cost*, *indirect cost*, dan *utility* akan didapatkan melalui proses wawancara secara langsung kepada responden penderita kanker payudara stadium dini yang masih dalam periode pemberian terapi sistemik dan juga kepada responden yang telah selesai terapi sistemiknya. (detail penjelasan lihat lampiran 2)

a. Biaya Langsung Medis (*Direct Medical Cost*)

Komponen biaya yang akan ditelusuri untuk biaya langsung medis antara lain sebagai berikut:

- 2) Biaya hospitalisasi dan rawat jalan
- 3) Biaya *targeted therapy*
- 4) Biaya kemoterapi, termasuk dengan pemberian trastuzumab 18 siklus
- 5) Biaya manajemen efek samping
- 6) Biaya obat tambahan
- 7) Biaya perawatan tambahan
- 8) Biaya pemeriksaan laboratorium
- 9) Biaya radiologi lain

Apabila muncul biaya *out of pocket* yang dikeluarkan pasien untuk pelayanan di rumah sakit (terkait dengan perawatan) seperti untuk obat atau pemeriksaan, biaya ini akan tetap dihitung sebagai biaya langsung medis (*direct medical cost*). Namun demikian, karena dalam *billing* maupun rekam medis informasi ini kemungkinan tidak tercatat, maka tim akan mencoba untuk menelusuri melalui proses wawancara yang dilakukan bersama pengumpulan data *direct non-*

medical cost. Adapun responden yang akan dikumpulkan data *direct medical cost*-nya hanya kelompok responden kanker payudara stadium dini HER2-positif dengan kemoterapi saja, yang dirawat di RS pemerintah.

Analisis biaya dianalisis secara deskriptif yang mencakup mean, nilai minimal, nilai maksimal, dan standard error sesuai dengan distribusi yang telah ditetapkan. Seluruh biaya *direct medical cost* yang terkumpul akan dikonversi dengan nilai uang pada tahun saat model evaluasi ekonomi dibuat dengan menggunakan tabel *Consumer Price Index* (CPI) dari Bank Indonesia tahun 2022.

b. Biaya Langsung Non-Medis (*Direct Non-Medical Cost*) dan Biaya Tidak Langsung (*Indirect Cost*)

Komponen biaya yang akan ditelusuri untuk biaya langsung non medis antara lain sebagai berikut:

- 1) Biaya perjalanan
- 2) Biaya akomodasi (makan, penginapan, *laundry*, dsb) baik untuk pasien maupun *caregiver*
- 3) Biaya untuk pelayanan informal (suplemen, obat tradisional, dsb)

Biaya tidak langsung (*indirect cost*) dikhususkan untuk biaya atau produktivitas yang hilang diakibatkan sakit. Secara teknis hal ini terkait dengan penghasilan yang hilang baik dari perspektif pasien maupun *caregiver* (perawat atau pendamping/keluarga pasien). Biaya tidak langsung berupa pengeluaran tambahan untuk gaji perawat yang direkrut khusus sebagai *caregiver*, ataupun penghasilan yang dipotong/hilang apabila pendamping/ keluarga pasien harus meninggalkan pekerjaannya.

3.3 Subjek Penelitian

a. Populasi

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien EBC dengan HER2-positif, sedangkan populasi terjangkau adalah pasien EBC dengan HER2-positif yang menerima trastuzumab adjuvan atau kemoterapi saja.

b. Sampel

Teradapat beberapa kelompok sample pada studi ini. Pada tiap-tiap kelompok sample mempunyai kriteria inklusi masing-masing, berikut rincian kriteria inklusi tersebut:

1. Data Sekunder dari Rekam Medis (Retrospektif) untuk mengetahui *health state* responden
 - a. Data Klinis untuk mengetahui *health state* responden (Instrumen CRF)
 - 1) Pasien dewasa yang berusia ≥ 18 tahun.
 - 2) Terdiagnosis EBC dengan HER2-positif (stadium I, IIA, IIB, IIIA)

- 3) Status estrogen receptor positif atau negatif
 - 4) Mendapatkan kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) saja, jika: antrasiklin-taksan: Antrasiklin+ Cyclophosphamide (AC) 4 siklus dilanjutkan Taksan 4 siklus ; antrasiklin (AC)-5FU 6 siklus , taksan-carboplatin (TC) 6 siklus
 - 5) Mendapatkan kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) dan trastuzumab 18 siklus sebagai adjuvant
 - 6) Pasien periode RM tahun 2016- September 2022. Perhatikan kapan terakhir mendapatkan terapi kemoterapi/kemoterapi dan trastuzumabnya, minimal satu tahun setelah tanggal terakhir rekam medis.
- b. Data Rekam Medis untuk menentukan *overall survival* dan *disease free survival*
- 1) Pasien dewasa yang berusia ≥ 18 tahun.
 - 2) Terdiagnosis EBC dengan HER2-positif (stadium I, IIA, IIB, IIIA)
 - 3) Status estrogen receptor positif atau negatif
 - 4) Mendapatkan kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) saja, jika: antrasiklin-taksan: Antrasiklin+ Cyclophosphamide (AC) 4 siklus dilanjutkan Taksan 4 siklus ; antrasiklin (AC)-5FU 6 siklus , taksan-carboplatin (TC) 6 siklus
 - 5) Mendapatkan kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) dan trastuzumab 18 siklus sebagai adjuvant
 - 6) Pasien periode RM tahun 2016-2022 (memiliki minimal data rekam medis selama 3 tahun)
2. Wawancara Pasien Untuk *Quality of Life* pada *health state* DFS
- 1) Pasien dewasa yang berusia ≥ 18 tahun.
 - 2) Terdiagnosis EBC dengan HER2- positif (stadium I, IIA, IIB, IIIA)
 - 3) Status estrogen receptor positif atau negative
 - 4) Pasien pada *health state* DFS
 - 5) Mendapatkan terapi sistemik berupa:
 - a) kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) saja, atau
 - b) kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) dan trastuzumab
 - 6) Kelompok kemoterapi: pasien telah menyelesaikan siklus lengkap kemoterapi saja dan masih dalam kondisi DFS (belum ada progress recurrence atau metastasis), jika: antrasiklin-taksan: Antrasiklin+ Cyclophosphamide (AC) 4 siklus dilanjutkan Taksan 4 siklus ; antrasiklin (AC)-5FU 6 siklus , taksan-carboplatin (TC) 6 siklus

- 7) Kelompok Kemoterapi dan trastuzumab sebagai adjuvant: pasien telah setelah menyelesaikan 18 siklus lengkap trastuzumab dan masih dalam kondisi DFS (belum ada progress recurrence atau metastasis)
3. Wawancara Pasien Untuk *Quality of Life* pada *health state Recurrence* atau Metastasis
 - 1) Pasien dewasa yang berusia ≥ 18 tahun.
 - 2) Terdiagnosis EBC dengan HER2 positif (stadium I, IIA, IIB, IIIA)
 - 3) Status estrogen receptor positif atau negative
 - 4) Pasien pada *health state Recurrence* atau Metastasis
 - 5) Mendapatkan terapi sistemik berupa:
 - a. kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin), atau
 - b. kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) dan trastuzumab
 - 6) Kelompok kemoterapi: setelah menyelesaikan siklus lengkap kemoterapi saja dalam periode minimal 3 tahun jika: antrasiklin-taksan: Antrasiklin+ Cyclophosphamide (AC) 4 siklus dilanjutkan Taksan 4 siklus ; antrasiklin (AC)-5FU 6 siklus , taksan-carboplatin (TC) 6 siklus
 - 7) Kelompok Kemoterapi dan trastuzumab sebagai adjuvant: setelah selesai 18 siklus pemberian trastuzumab minimal 3 tahun.
4. Wawancara Pasien untuk *Household Cost* (Biaya Langsung Non Medis dan Biaya Tidak Langsung)
 - 1) Pasien dewasa yang berusia ≥ 18 tahun.
 - 2) Terdiagnosis EBC dengan HER2 positif (stadium I, IIA, IIB, IIIA)
 - 3) Status estrogen receptor positif atau negative
 - 4) Berada pada *health state* disease-free, *recurrence*, dan metastasis
 - 5) Mendapatkan terapi sistemik berupa:
 - a) kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) saja
 - b) kemoterapi (antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin) dan trastuzumab
 - 6) Kelompok kemoterapi: pasien masih aktif berobat, menjalani minimal 3 sampai dengan 1 tahun paska siklus pemberian kemoterapi saja.
 - 7) Kelompok Kemoterapi dan trastuzumab sebagai adjuvant: pasien masih aktif berobat, minimal 3 bulan sampai dengan 1 tahun paska siklus pemberian siklus.

Sedangkan kriteria eksklusi dalam studi ini yaitu:

1. Regimen kemoterapi antrasiklin-taksan, antrasiklin saja, taksan saja, taksan-carboplatin Terapi Trastuzumab yang dikombinasikan dengan anti HER2 lainnya
2. Menderita lebih dari 1 jenis kanker

3.3.1. Jumlah Sampel

Besar sampel ditentukan secara *purposive sampling* dimana setiap subjek yang memenuhi kriteria penelitian akan dipilih hingga jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi, peneliti menetapkan minimal 30 responden tiap healthstate, sehingga total keseluruhan sample sebesar 180 responden. Sampel akan diambil sesuai dengan ketersediaan pasien dengan masing-masing *health state* di setiap rumah sakit, yaitu *disease free survival* (DFS), kambuh, dan metastasis. Pada responden terpilih akan diminta persetujuan wawancara (*informed consent*) sebelum dilakukan pengambilan data biaya dan utilitas. Lembar *informed consent* dapat dilihat Lampiran 3 *Informed Consent*

Pemilihan pasien dilakukan berdasarkan data yang diperoleh dari SIRS atau data farmasi atau rekam medik untuk pasien kanker payudara HER2- positif stadium dini yang menerima trastuzumab adjuvan atau kemoterapi saja, dari daftar tersebut akan dilakukan pengecekan rekam medis dan konsultasi dengan dokter penanggung jawab (DPJP) untuk memastikan sampel terpilih memenuhi kriteria penelitian. Penanggung jawab medis yang dimaksud adalah dokter spesialis, atau perawat yang ditunjuk pada awal studi untuk membantu proses pengambilan data di rumah sakit.

Subyek penelitian terpilih akan diambil datanya dari rekam medik dan kemudian dilakukan wawancara kepada subyek. Sebelum diwawancara, calon subyek akan dihubungi oleh tenaga medis/ tenaga kesehatan/ atas nama rumah sakit yang merawatnya untuk dijelaskan secara singkat tentang penelitian yang akan dilaksanakan dan menanyakan apakah calon subyek bersedia ikut penelitian dan diwawancara oleh peneliti atau tidak. Adapun pihak yang selanjutnya bertindak sebagai pewawancara dan mengumpulkan data adalah tim peneliti dengan menggunakan set kuesioner yang telah disiapkan untuk studi ini.

3.4 Manajemen dan Analisis Data

Data akan diolah menggunakan Microsoft Excel, Stata 17 dengan tahapan sebagai berikut:

1. Tahapan manajemen data
 - a) Pengkodean data (*data coding*) Data akan diubah menjadi bentuk angka untuk memudahkan analisis.

- b) Penyuntingan data (*data editing*) Kelengkapan data akan diperiksa sebelum dimasukkan dalam analisis.
- c) Pemasukan data (*data entry*) Data akan dimasukkan dengan menggunakan Microsoft Excel 2013 dan stata 17
- d) Pembersihan data (*data cleaning*) Data diperiksa ulang agar tidak dimasukkan data yang tidak sesuai kriteria inklusi.

2. Analisis data

Data dianalisis dengan menggunakan TreeAge 2022, Microsoft Excel 2013 dan Stata 17, dengan analisis sebagai berikut:

a. Analisis univariat

Analisis dilakukan untuk menggambarkan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti, digambarkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi atau grafik.

b. *Cost-utility analysis*

Analisis dilakukan untuk mendapatkan rata-rata biaya langsung medis (*direct medical costs*), rata-rata biaya langsung nonmedis (*direct non-medical cost*), rata-rata biaya tidak langsung (*indirect cost*) dan utilitas sebagai baseline, selanjutnya di analisis dalam Markov model berdasarkan nilai kemungkinan untuk bertransisi (*transition probability/TP*) untuk tiap *health state*. Hasilnya ditampilkan dalam bentuk pertambahan rasio *cost-effectiveness* atau *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) penambahan trastuzumab 18 siklus dalam adjuvan kemoterapi dibandingkan dengan pemberian adjuvan kemoterapi saja pada pasien KPD. ICER dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$ICER = \frac{\text{biaya (kombinasi trastuzumab + kemoterapi)} - \text{biaya kemoterapi}}{QALY (\text{kombinasi trastuzumab + kemoterapi}) - QALY \text{ kemoterapi}}$$

Gambar 5 Formula ICER

Beberapa asumsi yang digunakan dalam analisis di antaranya:

1. Analisis diproyeksikan untuk jangka waktu 50 tahun untuk merepresentasikan *lifetime*
2. Panjang siklus antar *health state* adalah 1 tahun, namun dalam penghitungan, *half-cycle correction* diaplikasikan
3. Usia rata-rata masuk kohort adalah 50 tahun
4. Usia produktivitas diasumsikan hingga 62 tahun
5. Efek trastuzumab bertahan hingga 11 tahun
6. Efek kardiotosisitas terjadi di 2 tahun pertama di masing-masing *health state*

c. Analisis ketidakpastian (*Uncertainty Analysis*)

Ketidakpastian (*uncertainty*) ada di setiap analisis evaluasi ekonomi disebabkan oleh

beberapa faktor seperti metode studi, parameter, atau asumsi matematis yang masuk ke dalam model. Oleh karena itu, untuk analisis ketidakpastian harus dilakukan untuk menangani hal ini. Ada beberapa analisis sensitivitas, baik yang sifatnya deterministik maupun probabilistik. Pada studi ini kami akan menggunakan analisis deterministik (*one-way sensitivity analysis*) dan analisis sensitivitas probabilistik. Pada analisis sensitivitas yang sifatnya deterministik, setiap parameter akan diberikan skenario perubahan nilai dengan kisaran tertentu, setelah itu perubahan dalam nilai ICER dapat diamati lebih lanjut untuk menggali parameter apa yang berpengaruh dalam perubahan nilai tersebut. Dalam hal analisis sensitivitas probabilistik, seluruh parameter akan dirandom secara acak bersamaan setelah mencocokkan distribusi dari setiap data. Pengacakan mengaplikasikan teknik Monte Carlo dengan 1000 kali pengulangan. Setelah itu, hasil analisis ini direkam dan dibandingkan dengan parameter model yang sifatnya deterministik.

d. Analisis Dampak Biaya (*Budget Impact Analysis*)

Analisis dampak biaya akan dilakukan setelah hasil CUA, yang bertujuan untuk menganalisis dampak dan konsekuensi keuangan implementasi kebijakan pemberian trastuzumab adjuvan 18 siklus sebagai terapi kanker payudara stadium dini dalam program JKN di Indonesia. Analisis dampak dilakukan untuk menilai “keterjangkauan” secara ekonomi²³. Parameter yang dimasukkan dalam analisis ini adalah data insiden atau prevalensi, jumlah pasien yang didiagnosa versus pasien yang diobati, berdasarkan data BPJS Kesehatan. Perspektif yang digunakan merupakan perspektif *payer* (pembayar), dalam hal ini adalah BPJS. Konsekuensi ekonomi yang akan di projeksikan adalah selama 5 tahun dan tidak menggunakan diskonto (*discounting*).

Parameter BIA:

- Target populasi perempuan di Indonesia
- Jumlah Peserta BPJS (cakupan)
- Prevalensi kanker payudara stadium dini dengan HER2- positif
- Insidensi kanker payudara stadium dini dengan HER2- positif
- Pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2- positif pada kepesertaan BPJS
- Satuan biaya trastuzumab adjuvant
- Satuan biaya kemoterapi
- *Time horizon* 5 tahun kedepan
- Total biaya

3.5 Konsep Penelitian

Dalam rangka pengambilan data biaya dan luaran kesehatan dari pemberian trastuzumab atau kemoterapi saja pada pasien kanker payudara HER2-positif stadium dini maka peneliti melakukan pengambilan data primer di rumah sakit.

Tempat penelitian dilakukan di 6 rumah sakit yang melayani pengobatan adjuvant kanker payudara HER2-positif stadium dini baik dengan kombinasi kemoterapi + trastuzumab ataupun dengan kemoterapi saja

Penelitian ini dimulai dengan menyusun protokol dan instrument penelitian, serta proses *systematic review* dengan menyusun strategi pencarian juga dilakukan. Setelah protokol dan instrument selesai, tim peneliti mengajukan permohonan ethical clearance ke komite etik FK UI dan FKMK UGM. Tahapan selanjutnya yaitu permohonan izin ke enam rumah sakit lokus penelitian, yaitu:

1. RSUP Cipto Mangunkusumo,
2. RSUP Dr. Sardjito, Jogjakarta
3. RS Kanker Dharmais, Jakarta
4. RS Metropolitan Medical Centre (MMC), Jakarta
5. RS Medistra, Jakarta
6. RS Onkologi Surabaya
7. RS. MRCCC, Jakarta

Proses pengambilan data di masing-masing studi dilakukan setelah mendapatkan izin etik dan izin penelitian dari masing-masing institusi tempat penelitian. Adapun lokasi penelusuran data di RS yaitu:

1. Poliklinik rawat jalan
2. Instalasi rawat inap pasien
3. Instalasi sistem Informasi RS
4. Instalasi rekam medis
5. Bagian keuangan dan perbendaharaan RS
6. Lokasi sumber data lain yang relevan di RS tersebut

Data klinis pasien diambil dari rekam medis (*elektronik/paper based*) dengan instrumen *Case Report Form* (CRF) dengan koordinasi dengan bagian rekam medis. Sementara data medis langsung diperoleh dari billing RS dengan berkoordinasi bagian keuangan RS.

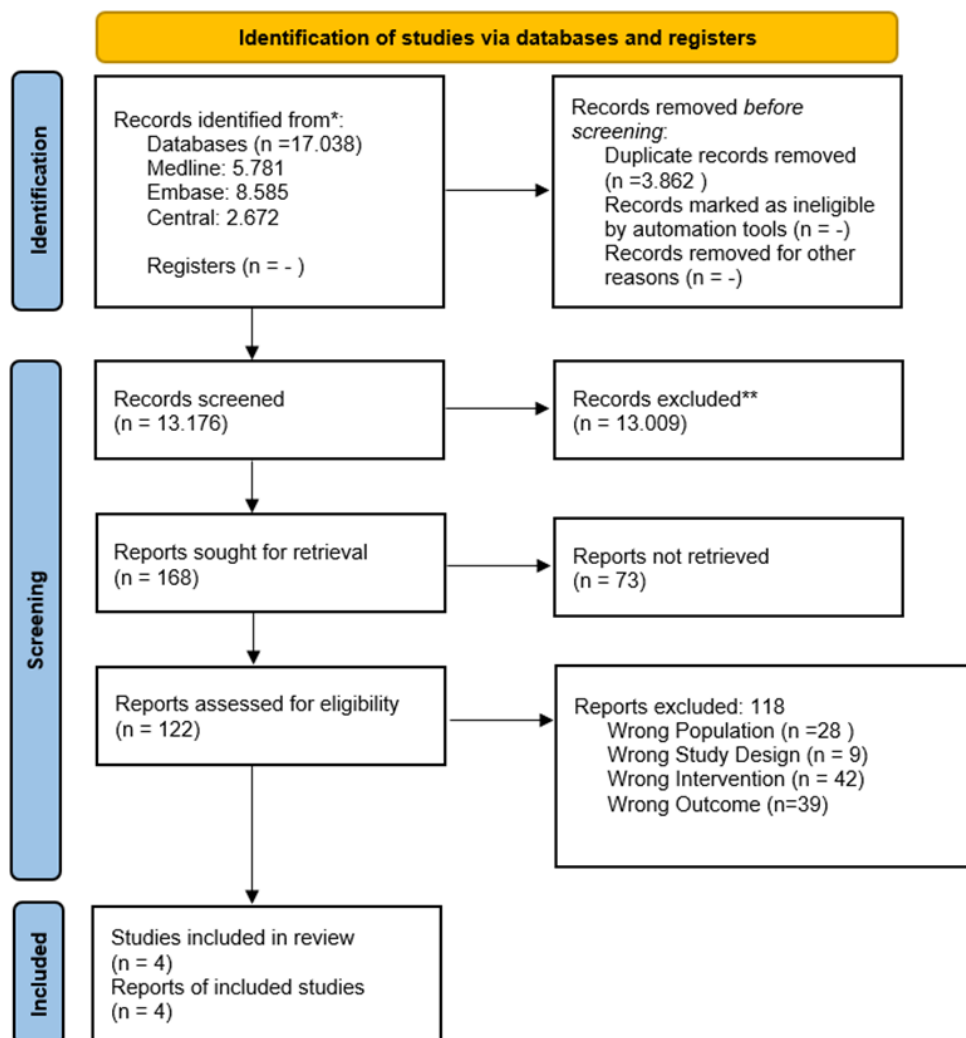
Data biaya langsung non medis, biaya tidak langsung dan *Utility* diperoleh dari pasien melalui wawancara dengan menggunakan kuesioner biaya dan EQ5D5L, baik secara *offline/langsung* atau melalui telepon berdasarkan arahan dari dokter penanggung jawab lapangan.

Tahap selanjutnya yaitu input dan cleaning data setelah selesai pengambilan data di lapangan, kemudian dilakukan analisis. Setelah analisis selesai, tim peneliti menyajikan hasil penelitian dan pembahasan dalam bentuk laporan dan materi presentasi untuk paparan kepada Komite Penilaian Teknologi Kesehatan (KPTK) dan juga pemangku kepentingan lain.

Bab IV. HASIL

4.1. Systematic Review dan Meta Analisis

Tim berhasil mengidentifikasi artikel sebanyak 17.038 artikel dari penelusuran database Medline, Embase dan Central. Setelah dilakukan pemeriksaan duplikasi, diperoleh 13.176 artikel yang harus dilakukan seleksi abstrak. Hasil dari seleksi abstrak, terdapat 122 artikel yang eligible untuk dilakukan seleksi full-text, sehingga didapatkan 4 artikel yang sesuai dengan kriteria eligibilitas untuk dilakukan meta-analisis. Hasil penelusuran dan seleksi artikel ini dapat dilihat secara lebih rinci pada Gambar 6.



Gambar 6. PRISMA Flow Diagram

4.1.1. Karakteristik Studi

Terdapat 4 studi dengan desain *Randomized Controlled Trial* sesuai dengan kriteria eligibilitas. Secara lebih detail, karakteristik studi yang terjaring dapat dilihat pada Tabel 6 di bawah ini:

Tabel 6. Karakteristik Studi yang Terinklusi

No	Judul	Penulis, Tahun	Negara /Benua	Populasi	Intervensi	Intervensi (n)	Komparator	Komparator (n)	Outcome	HR OS	HR DFS	Median Follow-up (Bulan)
1	Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial	Juensuu, 2009	Finlandia /Eropa	Wanita dengan kanker payudara yang positif pada nodus aksila atau negatif nodus yang <i>high-risk</i>	Kemoterapi dengan regimen Docetaxel/FEC + Trastuzumab (Adjuvant)	54	Kemoterapi dengan regimen Docetaxel/FEC (Adjuvant)	58	HR OS HR DFS	0,43 (95% CI 0.14 -1.29)	0,36(0,14 -0,92)	62
2	Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint	Perez, 2014	Amerika Serikat/ Amerika	Wanita >=18 tahun dengan kanker payudara primer, operabel, dan terkonfirmasi secara histologis sebagai positif	Kemoterapi dengan regimen doxorubicin dan cyclophosphamid (adjuvant)	170	Kemoterapi dengan regimen doxorubicin dan cyclophosphamid + Trastuzumab (adjuvant)	281	HR OS HR DFS	0,63 (0,64-0,73)	0,60 (0,53-0,68)	100,8

	analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831.			nodus (kedua uji) atau risiko tinggi negatif nodus (hanya N9831) tanpa bukti metastasis jauh								
3	Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.	Slamon, 2016	International , 39 negara	wanita dengan adenokarsinoma HER2-positif, invasif, risiko tinggi, negatif nodus atau positif nodus (stadium T1, T2, atau T3)	ACT+ Trastuzumab	1074	ACT	1073	HR OS HR DFS	0,64 (0,52-0,79)	0,70 (0,60-0,83)	123,6
4	11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial	Cameron, 2017	International , 39 negara	Wanita dengan kanker payudara stadium dini HER2 Positive	Kemoterapi +trastuzumab	1700	Kemoterapi	1697	HR OS HR DFS	0,74 (0,64-0,86)	0,76 (0,68 - 0,86)	132,0

4.1.2 Penilaian Risiko Bias

Penilaian risiko bias dilakukan terhadap empat studi yang diinklusi dalam meta-analisis untuk melihat kualitas studi. Tidak ada studi yang memiliki risiko bias rendah. Satu studi memiliki risiko bias "some concerns" dan tiga studi memiliki risiko bias tinggi. Walau begitu untuk domain 3 studi Cameron 2009 risiko bias rendah dan Joensuu 2009 pada domain 2 dan 3 memiliki risiko bias rendah.

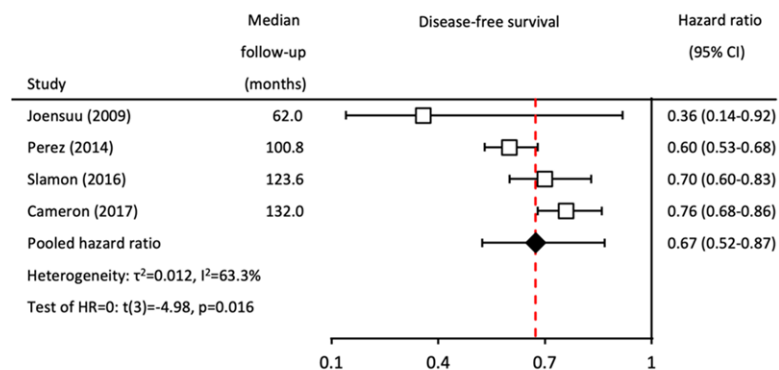
Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Perez 2014	!	-	-	-	!	-	+
Slamon 2011	!	!	-	-	-	-	!
Cameron 2017	!	!	+	-	!	!	-
Juensuu 2009	!	+	+	-	-	-	

Gambar 7. Penilaian Risiko Bias dengan RoB2

4.1.3 Luaran efek klinis dari hasil systematic review dan meta analisis

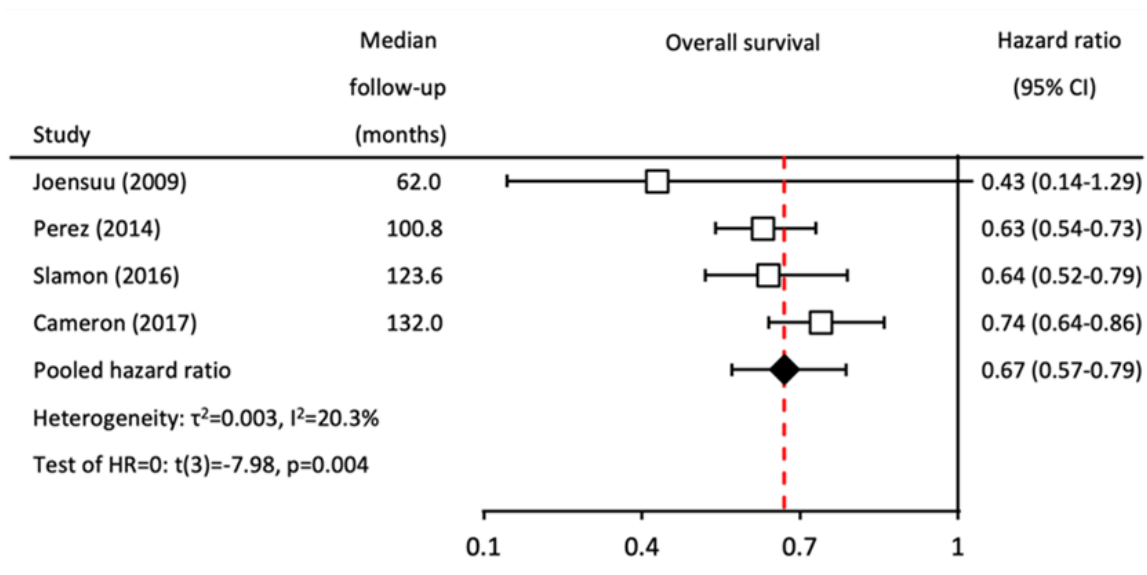
1) Efek trastuzumab adjuvan terhadap Disease free Survival (DFS)

Meta analisis dilakukan terhadap empat studi (Joensuu et al., 2009; Perez et al., 2014; Slamon et al., 2016; Cameron et al., 2017) untuk luaran Disease-Free Survival (DFS). Hasil meta analisis menunjukkan bahwa pooled hazard ratio DFS pemberian trastuzumab adjuvan 18 siklus pada pasien kanker payudara stadium dini adalah 0.67. Atau dengan kata lain, pemberian trastuzumab adjuvan 18 siklus pada pasien kanker payudara stadium dini menghasilkan penurunan risiko progresi sebesar 33%. Garis pada Forest plot di bawah ini tidak melewati angka 1 yang berarti efeknya signifikan. Forest plot dapat dilihat lebih detail pada Gambar 8.



Gambar 8. Forest plot meta analisis Disease-Free Survival Trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini

Meta analisis juga dilakukan terhadap empat studi yang sama (Joensuu et al., 2009; Perez et al., 2014; Slamon et al., 2016; Cameron et al., 2017) untuk luaran efek trastuzumab 18 siklus terhadap Overall Survival (OS). Hasil meta analisis menunjukkan bahwa *pooled hazard ratio* OS pemberian trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini adalah 0.67. Atau dengan kata lain, pemberian trastuzumab adjuvan 18 siklus pada pasien kanker payudara stadium dini menghasilkan penurunan risiko kematian sebesar 33%. Garis pada Forest plot di bawah ini tidak melewati angka 1 yang berarti efeknya signifikan. Forest plot dapat dilihat secara detail pada Gambar 9.



Gambar 9. Forest plot meta analisis Overall Survival Trastuzumab adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini.

2) Probabilitas transisi dan efektivitas trastuzumab per tahun

Nilai probabilitas transisi untuk masing-masing transisi dari setiap *health state* didapatkan dari literatur yang disaring dari proses *systematic review*. Nilai-nilai ini ditetapkan untuk kelompok pembanding atau kelompok yang hanya mendapatkan kemoterapi saja sebagai adjuvan. Sedangkan untuk kelompok intervensi atau kelompok yang mendapatkan kemoterapi dengan trastuzumab sebagai adjuvan, nilai probabilitas transisinya diestimasi dengan mengalikan nilai di kelompok pembanding dengan efektivitas trastuzumab. Efektivitas trastuzumab disintesis dari literatur dan diestimasi hingga tahun ke-11. Detail parameter efek klinis dapat dilihat lebih rinci pada Tabel 7 di bawah.

Tabel 7. Parameter probabilitas transisi (per tahun) dan efektivitas untuk kalibrasi

Parameter	Nilai rata-rata (rentang yang sesuai)	Distribusi	Keterangan, sumber
1. Probabilitas Transisi			
DFS ke Rekurensi	0,0098 (0,0038; 0,0217)	Beta	Perez, 2014 ³¹ dengan penyesuaian <i>crossover</i> di kelompok kemoterapi dari Cameron, 2017 ³² .
DFS ke Metastasis	0,0267 (0,0142; 0,0525)	Beta	Perez, 2014 ³¹ dengan penyesuaian <i>crossover</i> di kelompok kemoterapi dari Cameron, 2017 ³² .
DFS ke Kematian	0,0358 (0,0199; 0,0667)	Beta	Perez, 2014 ³¹ dengan penyesuaian mortalitas tambahan dari gagal jantung kongestif dan <i>crossover</i> di kelompok kemoterapi dari Cameron, 2017 ³² .
Rekurensi ke Metastasis	0,0777 (0,0521; 0,1198)	Beta	Botelho, 2021 ¹⁸
Rekurensi ke Kematian	0,0794 (0,0414; 0,1554)	Beta	Allen, 2021 ³³
Metastasis ke Kematian	0,2905 (0,1811; 0,4137)	Beta	Kristin, 2022 ³⁴
2. Efektivitas trastuzumab			
Sintesis HR untuk DFS		Log-normal	Estimasi dari meta-analisis ^a
Sampai dengan tahun 5	0,43 (0,34; 0,54)		
Tahun 6	0,47 (0,39; 0,57)		
Tahun 7	0,52 (0,45; 0,60)		
Tahun 8	0,57 (0,52; 0,63)		
Tahun 9	0,63 (0,59; 0,67)		
Tahun 10	0,69 (0,65; 0,73)		
Tahun 11	0,76 (0,70; 0,82)		
Sintesis HR untuk OS			
Tiap tahun	0,67 (0,57; 0,79)	Log-normal	Estimasi dari meta-analisis
3. Probabilitas kardi toksisitas			
Mild cardiotoxicity (kemoterapi)	0,04 (0,004; 0,139)		Mantarro, 2016 ²⁹
Severe cardiotoxicity (kemoterapi)	0,004 (0,001; 0,012)		Mantarro, 2016 ²⁹
RR mild cardiotoxicity	2,17 (0,57; 8,11)		Genuino, 2019 ³⁰
RR severe cardiotoxicity	3,71 (1,56; 8,67)		Genuino, 2019 ³⁰

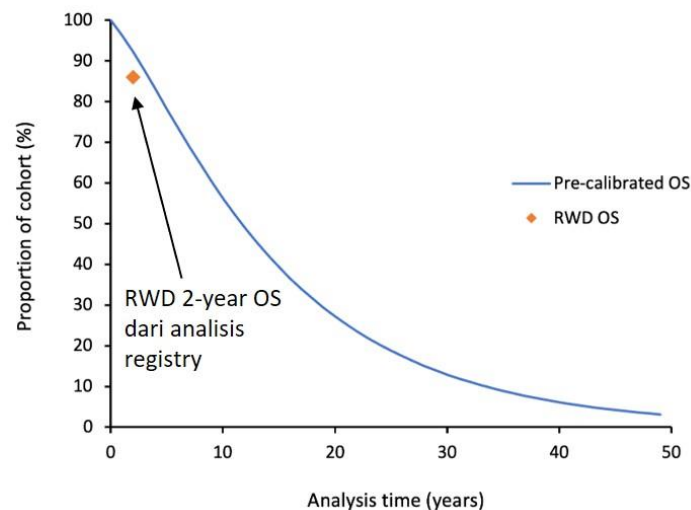
DFS: *Disease-free survival*; HR: *Hazard ratio*; OS: *Overall survival*.

^a Gambar 8 memuat informasi variasi efektivitas trastuzumab untuk DFS berdasarkan durasi follow-up.

4.1. Kalibrasi Probabilitas Transisi dan Survival Curve

Dalam studi ini, nilai parameter untuk efek klinis didapatkan dari sumber eksternal yaitu literatur yang telah melalui proses systematic review. Literatur yang terjaring dalam proses ini sebagian besar memiliki latar negara lain, dengan kata lain, memiliki konteks sistem kesehatan yang mungkin sangat berbeda dengan Indonesia. Kalibrasi probabilitas transisi bertujuan untuk memastikan nilai probabilitas transisi yang didapatkan dari sumber eksternal ini agar lebih mendekati dengan konteks dan latar sistem kesehatan di Indonesia. Untuk tujuan ini, tim mengumpulkan *real-world data/evidence* (RWD/E) pasien kanker payudara HER2 positif dari registri kanker di dua rumah sakit di Indonesia, yaitu Rumah Sakit Kanker Dharmais dan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, dan melakukan *survival analysis* terhadap data-data tersebut.

Dari data-data registri kanker yang dikumpulkan tersebut, terdapat 1.007 pasien yang menerima kemoterapi sepanjang tahun 2017 hingga 2021. Usia rata-rata pasien adalah 52 tahun. Sedangkan rata-rata periode *follow-up* pada pasien ini adalah 2 tahun, sehingga tim mengestimasi 2-year OS yaitu sekitar 86.11%. Sebelumnya, tim telah melakukan *survival analysis* dari data literatur dan didapatkan bahwa angka 2-year OS yaitu sekitar 92.25%. Nilai 2-year OS ini lah yang digunakan untuk melakukan kalibrasi probabilitas transisi.



Gambar 10. Target kalibrasi dari data 2-year OS

Terdapat tiga metode kalibrasi yang diaplikasikan dalam perhitungan yaitu *Nelder Mead dan Bound Optimization by Quadratic Approximation* (BOBYQA) dari software TreeAge Pro versi 2019 ke atas dan *Generalized Reduced Gradient (GRG) Nonlinear* dari software Microsoft Excel. Dari ketiga metode tersebut didapatkan probabilitas transisi untuk masing-

masing *health state* seperti Tabel 8 di bawah ini. Untuk menentukan nilai yang sesuai, terdapat dua kriteria yang ditetapkan yaitu:

- Satisfactory fit: proyeksi 2-year OS dari literatur jatuh di rentang 95% Confidence Interval dari 2-year OS RWD/E²⁴
- Goodness-of-fit: selisih terkecil antara proyeksi 2-year OS literatur dan RWD/E

Dengan mempertimbangkan dua kriteria tersebut, maka nilai kalibrasi yang dihasilkan oleh GRG nonlinear menjadi pilihan yang paling sesuai (Tabel 8).

Tabel 8. Probabilitas transisi terkalibrasi untuk kelompok kemoterapi

Probabilitas transisi	Nilai awal (GB)	Nilai terkalibrasi					
		Nelder-Mead		BOBYQA		GRG nonlinear	
		Mean (GB)	% ubah	Mean (GB)	% ubah	Mean (GB)	% ubah
DFS ke Rekurensi	0,0098 (0,0023)	0,0217* (0,0051)	121%	0,0125 (0,0029)	28%	0,0118 (0,0028)	20%
DFS ke Metastasis	0,0267 (0,0044)	0,0501* (0,0083)	88%	0,0524* (0,0087)	97%	0,0350 (0,0058)	31%
DFS ke Kematian	0,0358 (0,0055)	0,0651* (0,0100)	82%	0,0655* (0,0101)	83%	0,0667** (0,0103)	87%
Rekurensi Metastasis	ke 0,0777 (0,0084)	0,1071* (0,0116)	38%	0,0782 (0,0084)	1%	0,1182** (0,0128)	52%
Rekurensi Kematian	ke 0,0794 (0,0135)	0,1041 (0,0176)	31%	0,0796 (0,0135)	0%	0,1008 (0,0171)	27%
Metastasis Kematian	ke 0,2905 (0,0596)	0,3077 (0,0631)	6%	0,2932 (0,0602)	1%	0,3389 (0,0695)	17%
Selisih dgn OS RWE	-	1,89E-07		6,18E-11		1,64E-14	

BOBYQA: *Bound optimization by quadratic approximation*; DFS: *Disease-free survival*; GB: *Gaiat baku*; GRG: *Generalized reduced gradient*; OS: *Overall survival*; RWE: *Real-world evidence*. Bintang menandakan perbedaan signifikan nilai probabilitas transisi terkalibrasi dari nilai tanpa kalibrasi $P < 0,050$ (*) or $P < 0,010$ (**), diuji dengan simulasi Monte-Carlo dari selisih mean dengan total varians untuk distribusinya.

Tabel 9 berikut menunjukkan ringkasan dari nilai probabilitas transisi per tahun yang telah terkalibrasi. Nilai-nilai ini yang digunakan dalam perhitungan CUA.

Tabel 9. Parameter Probabilitas Transisi (per tahun) dan

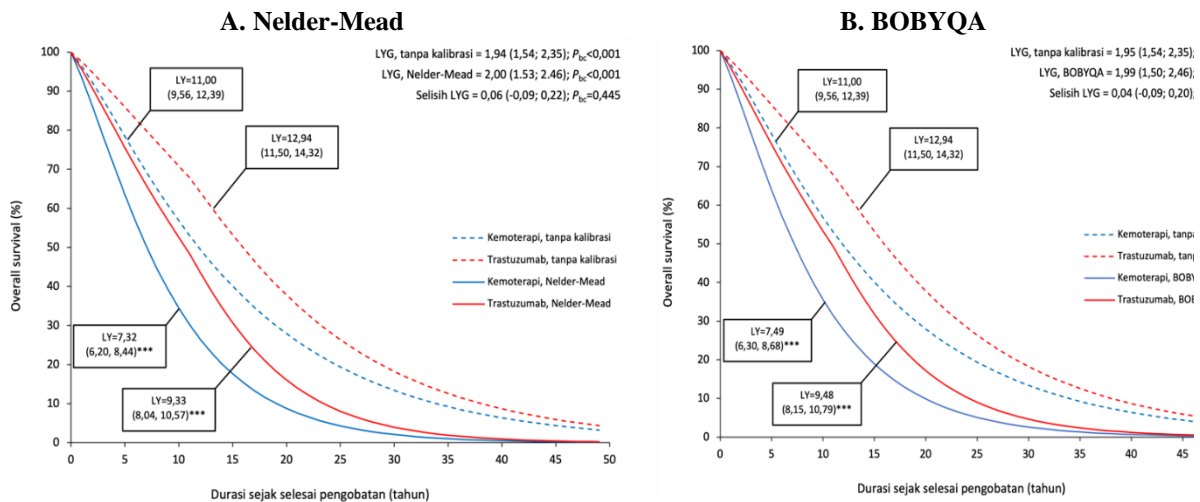
Efektivitas untuk Analisis Efektivitas Biaya

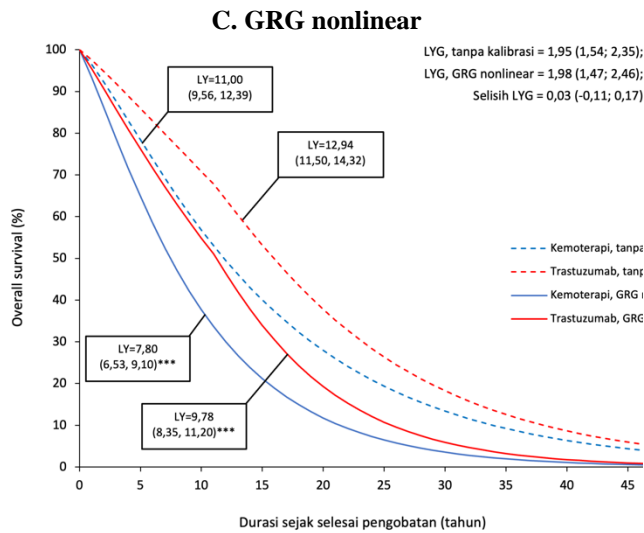
Parameter	Nilai rata-rata (rentang yang sesuai)	Distribusi	Keterangan, sumber
1. Probabilitas transisi			
DFS ke Rekurensi	0,0118 (0,0070; 0,0178)	Beta	Hasil kalibrasi RWE ^a
DFS ke Metastasis	0,0350 (0,0245; 0,0472)	Beta	Hasil kalibrasi RWE ^a
DFS ke Kematian	0,0667 (0,0479; 0,0881)	Beta	Hasil kalibrasi RWE ^a
Rekurensi ke Metastasis	0,1182 (0,0940; 0,1442)	Beta	Hasil kalibrasi RWE ^a
Rekurensi ke Kematian	0,1008 (0,0698; 0,1365)	Beta	Hasil kalibrasi RWE ^a
Metastasis ke Kematian	0,3389 (0,2094; 0,4804)	Beta	Hasil kalibrasi RWE ^a

DFS: *Disease-free survival*; HR: *Hazard ratio*; OS: *Overall survival*; RWE: *Real-world evidence*.

^a Tabel/gambar 9 memuat informasi hasil kalibrasi RWE.

Kalibrasi juga memberikan efek terhadap estimasi *survival*. Gambar 11 di bawah memperlihatkan perbedaan *survival* (dengan dan tanpa kalibrasi dari masing-masing teknik kalibrasi yang menunjukkan tambahan tahun hidup (*Life-years gained*/LYG) antara kelompok yang mendapatkan penambahan adjuvant trastuzumab dalam regimen kemoterapi dan kelompok yang hanya mendapatkan kemoterapi saja sebagai adjuvant.





Gambar 11. Estimasi survival dengan dan tanpa kalibrasi

BOBYQA: *Bound optimization by quadratic approximation*; GRG: *Generalized reduced gradient*; LY: *Life years*; LYG: *Life-years gained*.

Bintang menandakan perbedaan signifikan *life years* dibandingkan nilai tanpa kalibrasi (***) $P < 0,001$. Uji statistik dan 95% *confidence intervals* dihasilkan dari distribusi empiris menggunakan simulasi Monte-Carlo dan koreksi bias.

Gambar di atas juga menunjukkan bahwa sebelum dilakukan kalibrasi atau penyesuaian dengan *Real World Data* (RWD) menggunakan metode *GRG nonlinear*, pemberian trastuzumab pada regimen kemoterapi menyebabkan perubahan LYG dari 11 tahun menjadi 12,9 tahun. Dengan kalibrasi, terjadi perubahan LYG dari 7,8 tahun menjadi 9,8 tahun. Dengan kata lain pemberian trastuzumab pada regimen kemoterapi memberikan penambahan tahun hidup hingga 2 tahun.

4.2. Parameter Kualitas Hidup

Nilai kualitas hidup pasien kanker payudara stadium dini (I – IIIa) HER2 positif untuk masing-masing *health state* didapatkan melalui wawancara pasien dengan kuesioner EQ-5D-5L. Konversi skor wawancara dilakukan menggunakan *value set* Indonesia. Semakin mendekati 1 menandakan kesehatan yang optimal, sedangkan jika skor semakin mendekati 0 berarti kondisi kesehatan menjadi lebih buruk.

Rincian rata-rata utilitas (kualitas hidup) dapat dilihat pada Table 10. Rata-rata utilitas (kualitas hidup) pada kondisi rekuren dari sumber RWD atau wawancara pasien tampak lebih rendah dari rata-rata kualitas hidup pada kondisi metastasis (0,74 vs 0,76). Hal ini karena jumlah data yang tidak banyak akibat keterbatasan responden yang memenuhi kriteria. Oleh karena itu, tim memutuskan untuk menggunakan nilai utilitas (kualitas hidup) yang didapatkan

dari literatur pada populasi kanker payudara di Vietnam (0,82), yang mana nilai ini lebih rendah dari nilai utilitas (kualitas hidup) kondisi DFS namun lebih tinggi dari nilai utilitas (kualitas hidup) kondisi metastasis. Nilai ini digunakan atas pertimbangan bahwa populasi Vietnam dan Indonesia mungkin memiliki kemiripan, mengingat Vietnam dan Indonesia merupakan negara berkembang yang terletak di wilayah Asia Tenggara, sehingga mungkin memiliki kemiripan secara sosio-ekonomi dan secara geografi dan regional.

Tabel 10. Ringkasan Luaran Kualitas Hidup

<i>Health state</i>	Jumlah Responden	Mean	SE	Sumber Data
<i>Disease free</i> (DFS)	36	0,89	0,02	Real World (RWD)
Rekuren loco-regional	4	0,74	0,12	Real World (RWD)
Metastasis	35	0,76	0,04	Real World (RWD)
Rekuren loco-regional		0,82	0,03	Anh et al, 2014

4.3. Parameter Biaya

Parameter input biaya dibagi menjadi biaya medis langsung, biaya medis langsung dari sisi pasien, biaya non medis langsung, dan biaya tidak langsung. Berikut merupakan rincian biaya-biaya tersebut.

4.4.1. Biaya Medis Langsung

Perhitungan biaya medis langsung didapatkan dari analisis *billing* rumah sakit yang terkait dengan pelayanan kanker payudara di masing-masing *health state*. Tabel 11 merupakan banyaknya sampel rekam medis yang mewakili masing-masing *health state*.

Tabel 11. Jumlah Sampel Rekam Medis dalam Analisis Billing Rumah Sakit

<i>Health state</i>	Jumlah Sampel
<i>Disease free</i> - Kemoterapi	59
<i>Disease free</i> - Kemo Terapi + Trastuzumab	35
Rekurensi	5
Metastasis	34

Secara lebih rinci, biaya pelayanan kesehatan di untuk masing-masing *health state* kanker payudara dapat dilihat pada tabel 12. Obat kemoterapi merupakan komponen biaya yang paling besar dibandingkan komponen lainnya pada setiap *health state*. Pada *health state disease free*, komponen radioterapi merupakan komponen biaya terbesar ke-dua. Sementara itu pada *health state* rekurensi dan metastasis, komponen biaya pelayanan kesehatan

terbanyak kedua yaitu obat lain-lain yang terdiri dari obat terapi hormonal, anti-nyeri, dan obat-obat yang terkait *symptom* dari penyakit tersebut. Pada *health state disease free*, total biaya medis langsung adjuvan kemoterapi ditambahkan dengan trastuzumab tiga kali lebih besar dibandingkan dengan adjuvan kemoterapi saja. Pada *health state disease free*, pemberian trastuzumab yaitu sebanyak 18 siklus.

Tabel 12. Biaya Medis Langsung Berdasarkan Komponen dan *Health state*

Komponen	<i>Disease free</i> Kemoterapi (Rp)	<i>Disease free</i> Kemo+Trastuzumab (Rp)	Rekurensi (Rp)	Metastasis (Rp)
Administrasi & Jasa Medis	4.991.628	6.103.507	4.604.804	11.274.852
Akomodasi Rawat Jalan	179.299	2.806.692	263.339	397.517
Pemeriksaan Penunjang	6.027.416	6.845.753	10.978.796	17.704.017
Radioterapi	20.106.613	11.593.404	19.793.602	16.786.871
Operasi	834.415	5.668.615	2.455.132	4.783.224
Obat Lain	4.491.265	16.204.977	26.637.240	22.942.517
Prosedur Non-Operatif	203.145	2.741.175	717.508	24.954.216
BMHP	2.260.056	7.417.942	2.351.526	4.724.075
Obat Kemoterapi/Trastuzumab	21.232.818	128.567.680	31.162.645	61.299.857
Kardiotoksisitas	2.661.764	2.661.764	2.661.764	2.661.764
Total	62.988.419	190.611.508	101.626.356	167.528.910

4.4.2. Biaya Medis *Out-of-Pocket* Pasien

Biaya medis langsung yang dikeluarkan oleh pasien (*out of pocket expenditure*) merupakan biaya pengobatan kanker payudara yang secara riil dikeluarkan oleh pasien berdasarkan wawancara pasien. Berikut merupakan rincian biaya *out of pocket* pasien berdasarkan *health state* ketika dilakukan wawancara

Tabel 13. Biaya Medis Langsung dari Sisi Pasien (OOP)

<i>Health state</i>	N	Mean	Min	Max	Std Error
<i>Disease free</i>	34	27.779.933	10.206.090	54.095.938	11.362.781
Recurrence	3	2.059.359	117.992	6.795.110	1.791.259
Metastasis	33	14.201.741	3.201.000	32.593.704	7.855.392

4.4.3. Biaya Non-Medis Langsung Pasien

Biaya yang dikeluarkan oleh pasien kanker payudara didapatkan melalui wawancara pasien. Biaya ini meliputi biaya transportasi, akomodasi, konsumsi, telekomunikasi, dan lain-lain yang dikeluarkan oleh pasien dalam mengakses pelayanan kesehatan di rumah sakit selama berada dalam *health state* tertentu. Tabel 14 merupakan rincian biaya non-medis langsung pasien yang *eligible* dalam studi PTK ini

Tabel 14. Biaya Non-Medis Langsung

<i>Health state</i>	N	Mean	Min	Max	Std Error
<i>Disease free</i>	34	8.279.081	5.413.445	11.738.900	1.612.552
Recurrence	3	6.117.421	2.890.072	10.558.379	1.981.207
Metastasis	33	14.160.588	8.415.979	21.511.707	3.323.164

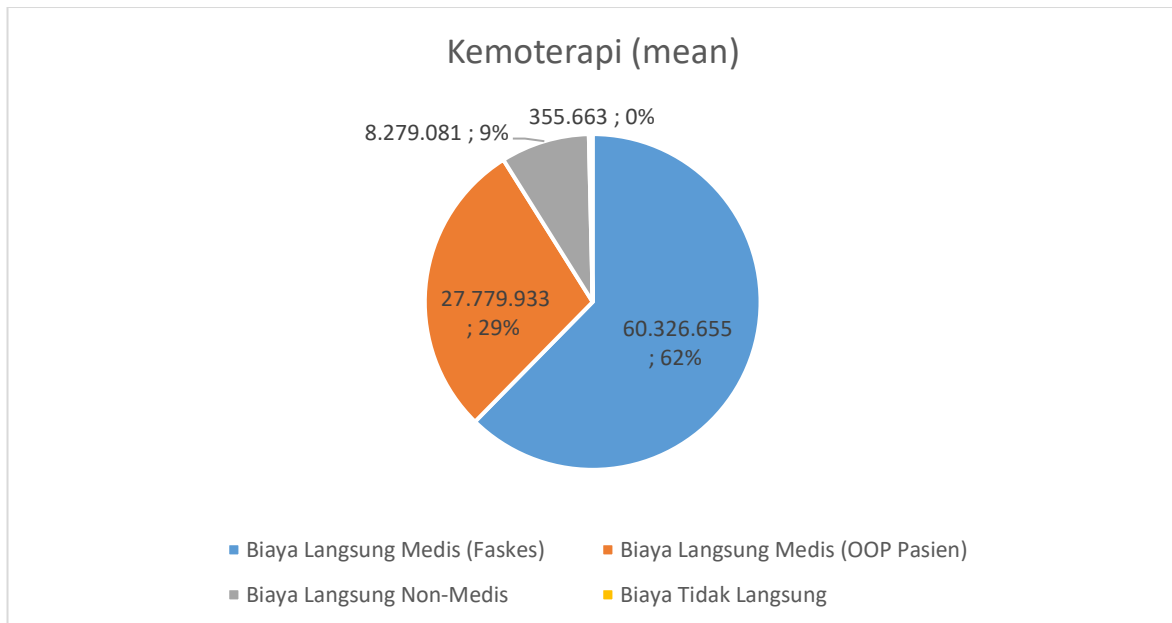
4.4.4. Biaya Tidak Langsung Pasien

Biaya tidak langsung didapatkan melalui wawancara pasien yang menjalani pengobatan terkait kanker payudara pada *health state* tertentu. Biaya ini meliputi *opportunity cost* pasien dan pendampingnya berdasarkan kehilangan pendapatan baik dari sisi pasien maupun pendampingnya. Untuk melihat lebih detail, tabel 15 menampilkan biaya tidak langsung pasien kanker payudara berdasarkan *health state*

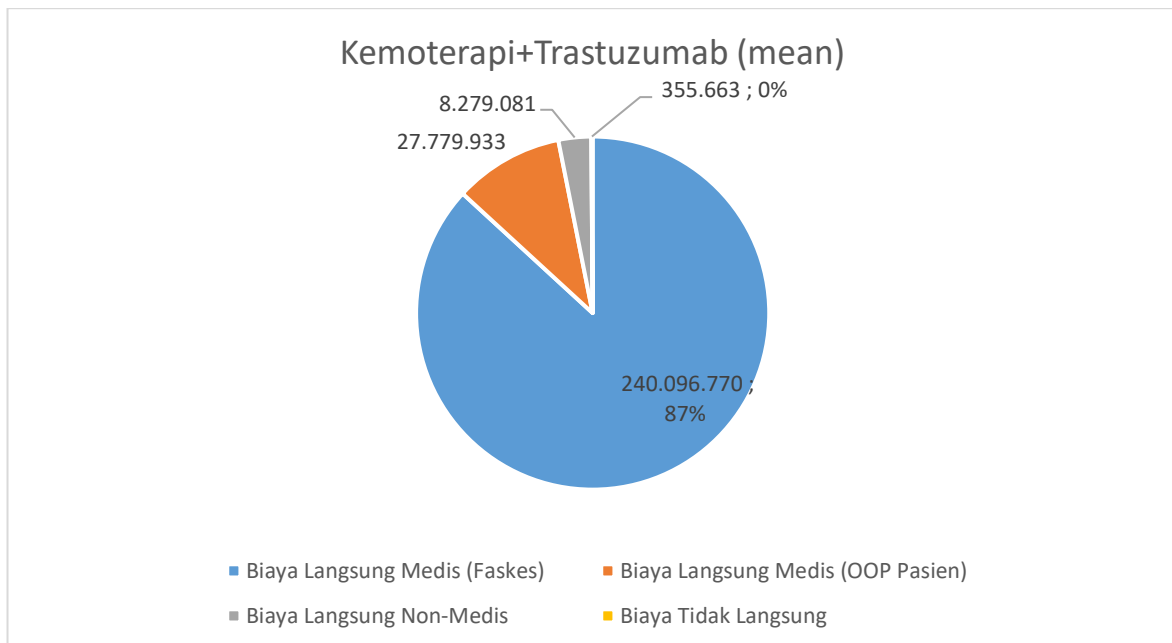
Tabel 15. Biaya Tidak Langsung

<i>Health state</i>	N	Mean	Min	Max	Std Error
<i>Disease free</i>	34	355663	181.206	913.568	105052
Recurrence	3	919179	408.282	1.640.018	318551
Metastasis	33	1482696	563.817	2.844.054	589742

Rincian biaya tahun pertama untuk adjuvan kemoterapi saja dan juga adjuvan kemoterapi ditambah dengan trastuzumab dapat dilihat pada gambar 12 dan 13. Pada kelompok adjuvan kemoterapi saja biaya medis langsung merupakan komponen terbesar (62%), sedangkan biaya tidak langsung memiliki porsi yang paling sedikit yaitu 0,3%. Pola yang sama tergambar pada kelompok adjuvan kemoterapi ditambah dengan trastuzumab, biaya medis langsung menempati porsi terbesar dari biaya keseluruhan tahun pertama (87%). Sementara itu biaya tidak langsung memiliki persentase yang paling sedikit yaitu 0,13% diantara komponen lainnya.



Gambar 12. Rincian Rata-Rata Biaya Tahun Pertama Kanker Payudara Stadium Dini Kemoterapi Saja



Gambar 13. Rincian Rata-Rata Biaya Tahun Pertama Kanker Payudara Stadium Dini Kemoterapi ditambah Trastuzumab Adjuvan

1.5. Hasil Pemodelan *Cost-Utility Analysis*

1.5.1. *Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)*

Incremental cost-effectiveness ratio atau ICER menjelaskan selisih biaya yang harus dikeluarkan dibandingkan dengan selisih luaran dari masing-masing intervensi, dalam hal ini kemoterapi dan trastuzumab adjuvant dibandingkan dengan kemoterapi saja. Tabel 16 menunjukkan bahwa pemberian trastuzumab 18 siklus dan kemoterapi sebagai adjuvant dan

kemoterapi saja menimbulkan selisih biaya sebesar Rp 260,6 juta dan selisih QALYs sebesar 1,74, sehingga menghasilkan ICER sebesar Rp 149,6 juta untuk penambahan 1 QALY (Rp 149,6 juta per QALY gained). Dengan kata lain, penambahan adjuvant trastuzumab 18 siklus pada regimen kemoterapi untuk pasien kanker payudara dini HER2 positif membutuhkan biaya RP 149,6 juta untuk mendapatkan tambahan 1 tahun hidup berkualitas. Selain perhitungan ICER per QALY *gained*, dapat dilihat juga ICER per LYG yaitu Rp 131,6 juta untuk penambahan 1 tahun hidup. Lebih rinci dapat dilihat di Tabel 16.

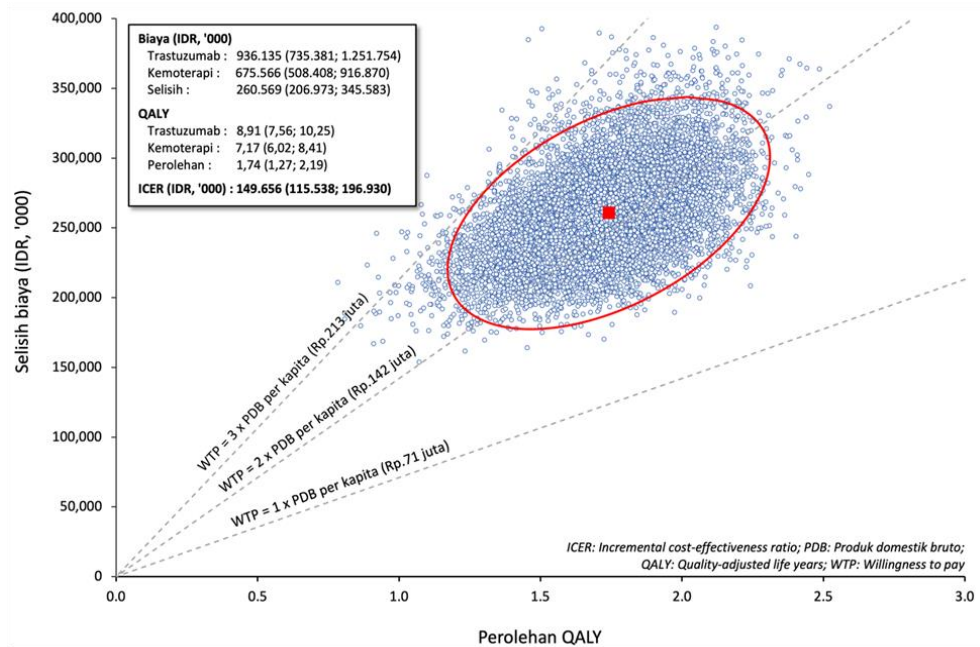
Tabel 16. Ringkasan Hasil Cost Utility Analysis

	KEMOTERAPI SAJA	KEMOTERAPI + TRASTUZUMAB
Biaya (Rp, Dalam Ribu)	675.566 (508.408 – 916.870)	936.135 (735.381 – 1.251.754)
Incremental Biaya (Rp, dalam ribu)	260.569 (206.973 – 345.583)	
QALYs	7,17 (6,02 – 8,41)	8,91 (7,57 – 10,26)
Incremental QALYs	1,74 (1,27 – 2,19)	
Life Years	7,8 (6,53-9,1)	9,7 (8,35-11,2)
Life Years-Gained (LYG)	1,98 (1,47-2,46)	
ICER/QALY Rp, dalam Ribu)	149.656 (115.538 – 196.930)	
ICER/LYG (Rp, dalam Ribu)	131.600 (95.915 – 198.333)	

1.5.2. Analisis sensitivitas probablistik

Gambar 14 merupakan CEA *plane* yang mana titik berwarna merah menunjukkan nilai dasar ICER yaitu sebesar Rp 149,6 juta per QALY *gained*. Nilai ini jatuh pada sumbu di antara ambang batas Willingness to Pay (WTP) per QALY *gained* sebesar 2 kali Produk Domestik Bruto (PDB) per kapita yaitu Rp 142 juta dan 3 kali PDB per kapita yaitu Rp 213 juta. Dengan kata lain, pemberian kemoterapi dan trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini di Indonesia menunjukkan nilai yang *cost-effective*. Sebagai catatan, PDB per kapita Indonesia pada tahun 2022 menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2023 adalah sebesar Rp 71 juta.

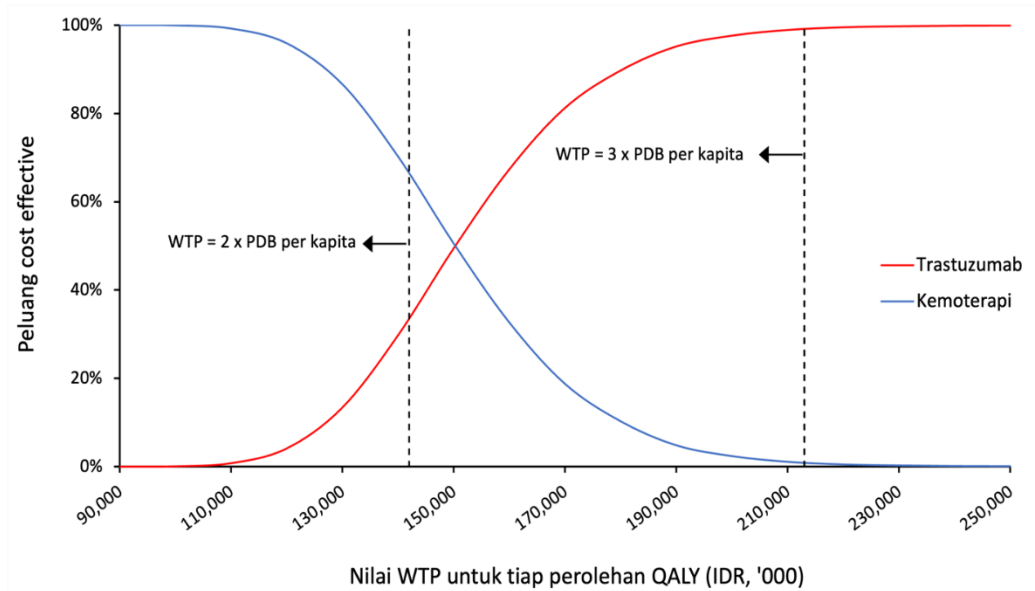
Gambar 14 juga menunjukkan sebaran hasil simulasi Monte-Carlo dari nilai *mean* ICER yang dilakukan sebanyak 10.000 kali. Pada gambar tersebut, tampak bahwa hampir seluruh simulasi berada di bawah ambang batas WTP per QALY *gained* sebesar 3 kali PDB per kapita. Dengan kata lain, analisis sensitivitas probablistik menunjukkan hasil yang konsisten dengan nilai dasar, di mana pemberian kemoterapi dan trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini di Indonesia tetap menunjukkan nilai yang *cost-effective*.



Gambar 14. Cost-effectiveness Plane

1.5.3. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

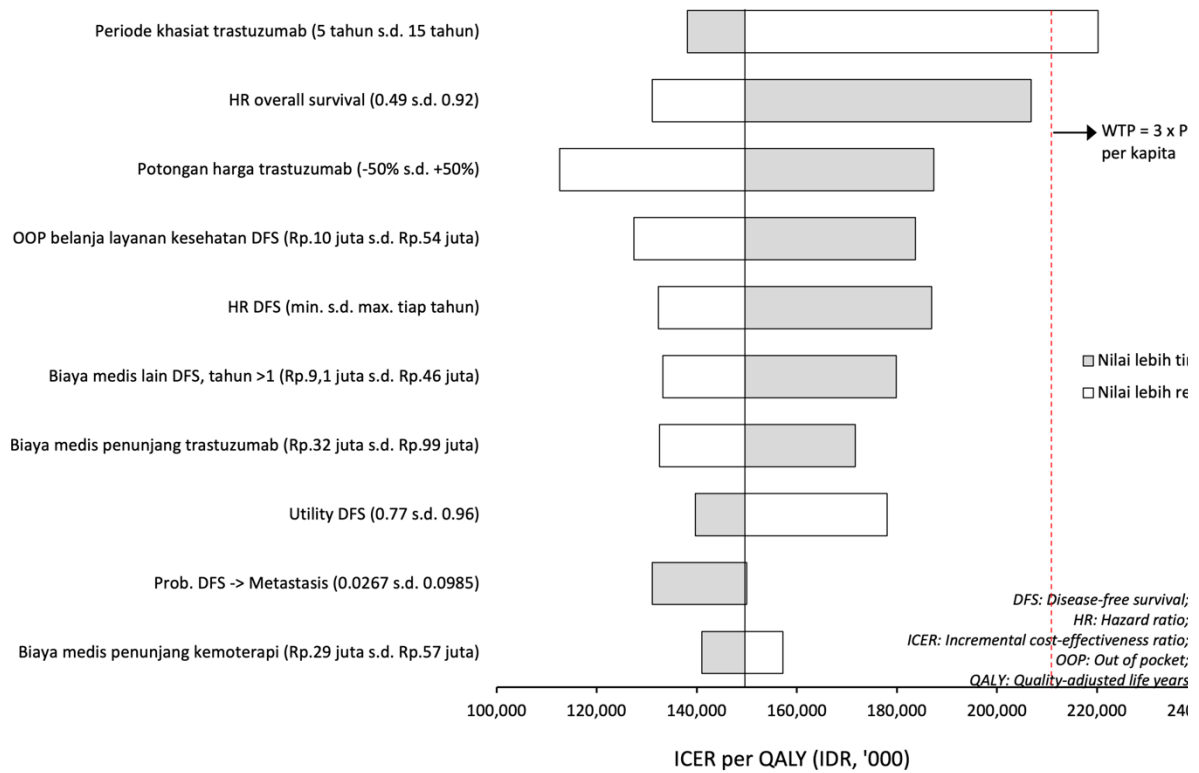
Analisis probabilitas *cost-effective* juga dilakukan dengan *Cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC), di mana sumbu X menunjukkan ambang batas WTP per QALY dan sumbu Y adalah probabilitas *cost-effective*. Kurva berwarna biru menunjukkan peluang *cost-effective* bagi kemoterapi dan kurva berwarna merah menunjukkan peluang *cost-effective* kemoterapi dan trastuzumab adjuvan (Gambar 15). Gambar di bawah menunjukkan bahwa peluang pemberian trastuzumab sebagai tambahan adjuvant kemoterapi mencapai lebih dari 90% mendekati ambang 3 kali PDB per kapita



Gambar 15. Cost-effectiveness acceptability curve

1.5.4. Analisis sensitivitas satu arah (one-way sensitivity analysis)

Analisis sensitivitas satu arah atau *one-way sensitivity analysis* digambarkan dengan diagram tornado (Gambar 16). Diagram tornado menggambarkan besaran perubahan ICER yang terjadi dengan nilai parameter yang lebih rendah atau lebih tinggi mencapai nilai ekstrim. Gambar 14 menunjukkan bahwa periode khasiat atau efek trastuzumab memiliki pengaruh paling tinggi. Jika periode efek trastuzumab terjadi cukup singkat, maka nilai ICER menjadi lebih tinggi dari WTP 3 kali PDB per kapita. Namun untuk variabel lainnya, meskipun divariasikan hingga nilai yang paling ekstrim, ICER tetap di bawah WTP 3 kali per kapita.

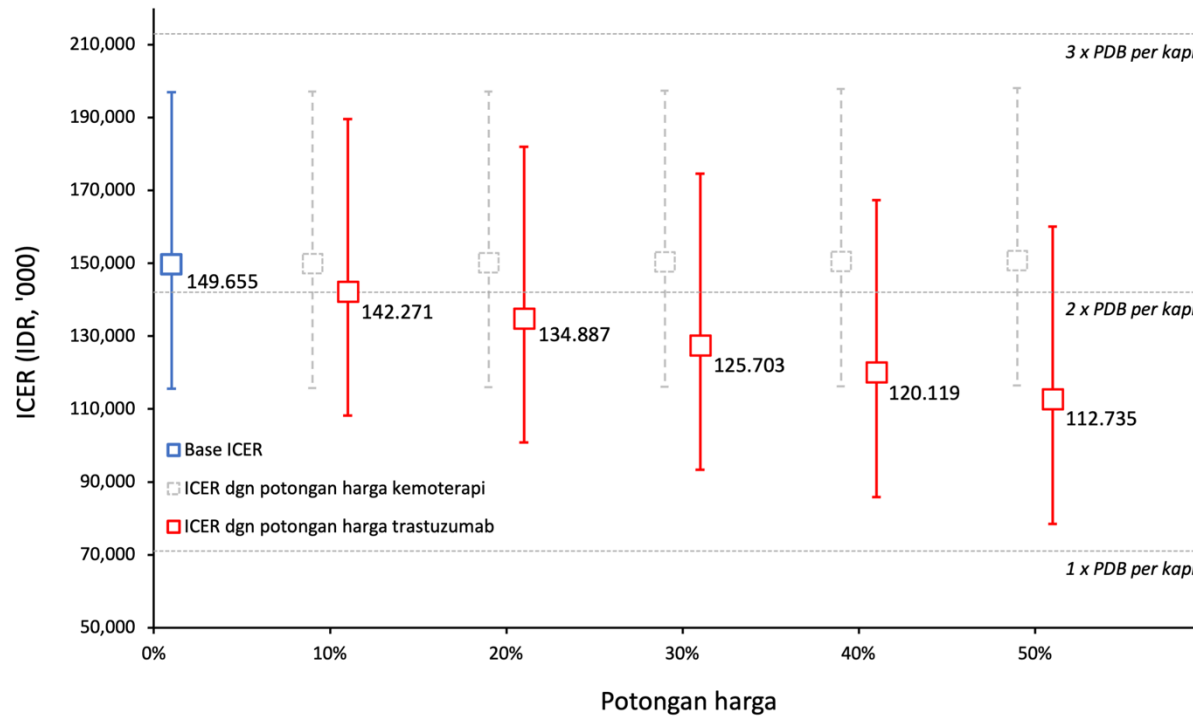


Gambar 16. Diagram Tornado Analisis Sensitivitas Satu Arah

1.5.5. Skenario biaya

Analisis juga dilakukan jika harga obat kemoterapi dan trastuzumab mendapat potongan dari 10% hingga 50%. Pada Gambar 15 di bawah, nilai awal ICER digambarkan dengan garis biru. Nilai ICER untuk tiap variasi potongan harga digambarkan dengan garis terputus (untuk kemoterapi) dan garis merah (trastuzumab). Sedangkan garis horizontal menunjukkan nilai ambang WTP 1 kali hingga 2 kali PDB per kapita.

Gambar 17 menunjukkan bahwa dengan asumsi adanya potongan harga, baik pada kemoterapi dan trastuzumab, nilai ICER tetap berada di bawah WTP 3 kali PDB per kapita. Nilai ICER bahkan berada di bawah WTP 2 kali PDB per kapita jika harga trastuzumab mengalami penurunan harga mulai dari 20%.



Gambar 17. Analisis Perubahan Harga

ICER: *Incremental cost-effectiveness ratio*; PDB: Produk domestik bruto.

1.6. Hasil Analisis Dampak Biaya (*Budget Impact Analysis/BIA*)

Perhitungan BIA menggunakan model Markov yang sama dengan yang digunakan pada model CEA. Dalam perhitungan target populasi, jumlah populasi target di tahun pertama ditambah dengan kasus baru di tahun-tahun berikutnya. Untuk memperoleh jumlah populasi target, diperlukan tambahan parameter input seperti tabel di bawah ini:

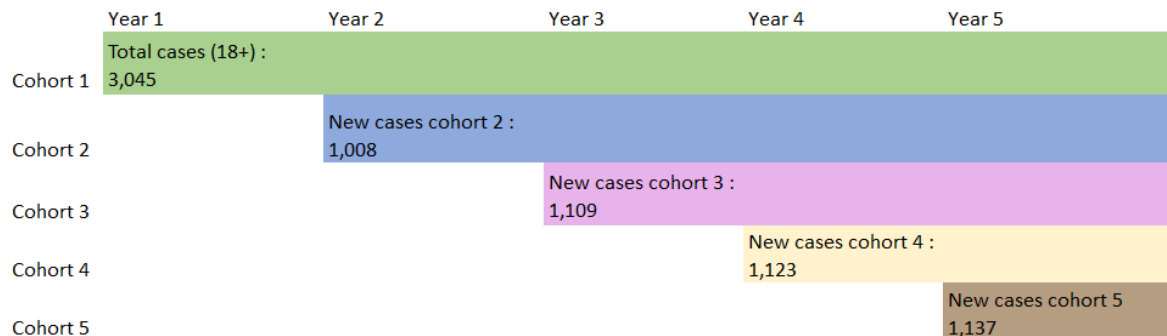
Tabel 17. Parameter Input BIA

Indikator	Estimasi	Sumber
Populasi perempuan usia 18+	91.074.212	Proyeksi BPS, 2023
Prevalensi kanker payudara per 100.000 populasi	148,11	Globocan 2020
Insidensi kanker payudara per 100.000 populasi	48,5	IARC, 2020
Proporsi kanker payudara stadium dini	11%	CanReg RSS, RSKD
Proporsi kanker payudara stadium dini dengan HER2 +	22,8%	Pathmanathan, 2016
Proporsi eligible menerima trastuzumab	90%	Expert Opinion

1.6.1. Estimasi Jumlah Kasus dan Biaya

Dalam BIA, dampak biaya penambahan trastuzumab 18 siklus dalam regimen kemoterapi diperkirakan untuk kurun waktu lima tahun, dimulai dari 2023 hingga 2027. Target populasi menggunakan angka proyeksi penduduk untuk populasi Perempuan usia 18 tahun ke atas

dari data BPS. Angka beban kasus per tahun juga memperhitungkan probabilitas di masing-masing *health state* dari Markov model. Rincian target populasi dapat dilihat pada Gambar 18.



Gambar 18. Target populasi yang mendapatkan trastuzumab

Komponen biaya yang digunakan dalam BIA yaitu hasil perhitungan biaya untuk CUA yang diterjemahkan ke dalam tarif kelompok INA-CBGs, tarif non-INA-CBGs dan klaim obat terpisah yang digunakan dalam skema JKN. Komponen tersebut terdiri dari paket kemoterapi, obat yang dengan klaim terpisah, radioterapi, kardiotoxikitas, dan medis lainnya. Untuk medis lainnya merupakan biaya selain dari kemoterapi, radioterapi, obat kemoterapi, obat trastuzumab dan selain radiotoksikitas. Biaya diperkirakan untuk intervensi dan pembandingan di masing-masing *health state* yang dibedakan untuk tahun pertama dan tahun kedua dan seterusnya. Rincian biaya dapat dilihat pada Tabel 18.

Tabel 18. Komponen Biaya dalam BIA

Health state	Item	Biaya (IDR)			
		Mean	SE	Lbound	Ubound
Disease-free Year 1	Kemoterapi				
	Obat (klaim terpisah)	13,006,752	519,004	11,989,505	14,023,999
	Paket	18,484,918	3,360,050	11,899,220	25,070,616
	Trastuzumab				
	Obat	128,567,680	0	128,567,680	128,567,680
	Paket	77,706,568	11,387,878	55,386,327	100,026,809
	Medis lainnya				
	Pasien kemoterapi	25,521,081	8,507,027	8,847,308	42,194,854
	Pasien kemoterapi + trastuzumab	18,142,823	6,047,608	6,289,512	29,996,134

EVALUASI EKONOMI PEMBERIAN TRASTUZUMAB ADJUVAN PADA KANKER PAYUDARA STADIUM DINI HER2-POSITIF DI INDONESIA

	Paket radioterapi	46,173,400	10,887,347	24,834,200	67,512,600
	Kardiotoksisitas	691,492	230,497	239,717	1,143,267
Disease-free Year ≥ 2	Medis lainnya	10,036,999	3,345,666	3,479,493	16,594,505
	Kardiotoksisitas	509,600	169,867	176,661	842,539
Recurrence Year 1	Obat kemoterapi (klaim terpisah)	16,749,921	5,583,307	5,806,639	27,693,203
	Paket kemoterapi	13,120,050	4,373,350	4,548,284	21,691,816
	Medis lainnya	28,708,369	9,569,456	9,952,235	47,464,503
	Paket radioterapi	33,187,600	11,062,533	11,505,035	54,870,165
	Kardiotoksisitas	1,284,200	428,067	445,189	2,123,211
Recurrence Year ≥ 2	Medis lainnya	103,158,220	0	103158220	103158220
	Kardiotoksisitas	642,100	0	642100	642100
Metastasis Year 1	Obat kemoterapi (klaim terpisah)	11,805,830	3,935,277	4,092,688	19,518,972
	Paket kemoterapi	14,739,120	4,913,040	5,109,562	24,368,678
	Medis lainnya	23,886,560	7,962,187	8,280,674	39,492,446
	Paket radioterapi	40,626,200	13,542,067	14,083,749	67,168,651
	Kardiotoksisitas	1,105,500	368,500	383,240	1,827,760
Metastasis Year ≥ 2	Medis lainnya	9,881,925	3,293,975	3,425,734	16,338,116
	Kardiotoksisitas	1,105,500	368,500	383,240	1,827,760
Death	Rawat inap	14,739,120	3,742,494	4,005,602	18,676,178
Other	Rawat jalan: kardiotoksisitas	4,912,745	1,637,582	1,703,085	8,122,405

Disease free Tahun 1: biaya pasien disease free tahun pertama; Disease free ≥ 2 : biaya pasien disease free tahun kedua (dan tahun-tahun (dan tahun-tahun berikutnya); Recurrence 1: biaya pasien rekurensi tahun pertama; Recurrence ≥ 2 : biaya pasien rekurensi tahun kedua (dan tahun-tahun berikutnya); Metastasis 1: biaya pasien metastasis tahun pertama, Metastasis ≥ 2 : biaya pasien metastasis tahun kedua (dan tahun-tahun berikutnya)

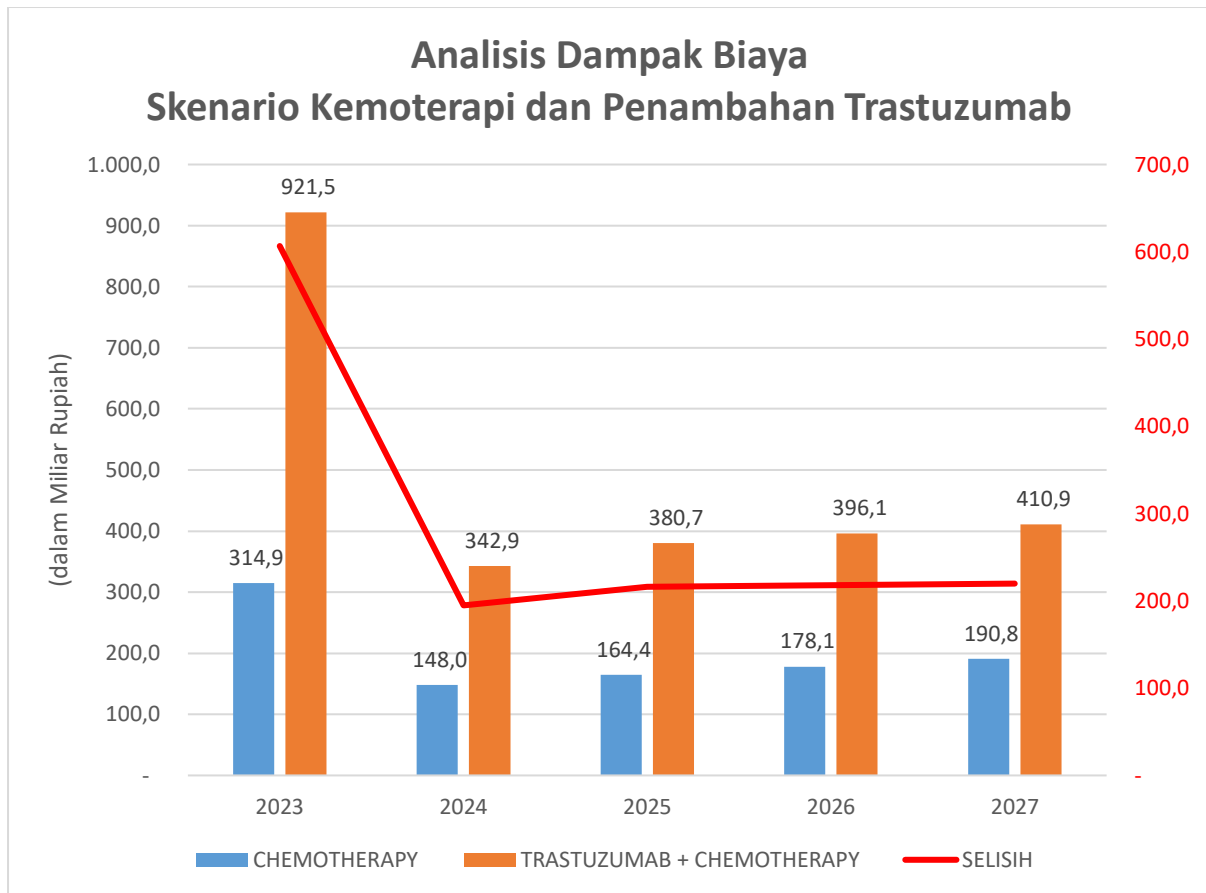
1.6.2. Total Perhitungan BIA selama 5 tahun

Dengan scenario cakupan pemberian trastuzumab 100% pada pasien yang *eligible* menerima trastuzumab maka diperoleh estimasi dampak biaya penambahan trastuzumab 18 siklus dalam regimen kemoterapi sebagai adjuvan pada pasien kanker payudara stadium dini (I-IIIa) HER2 positif di Indonesia sebesar Rp 2,45 triliun selama kurun waktu 5 tahun. Untuk perbandingan yaitu kemoterapi adjuvan saja, dampak biaya selama 5 tahun diperkirakan sebesar Rp 996,2 miliar. Total biaya ini juga sudah memperhitungkan biaya yang akan terjadi jika terjadi efek samping kardiotoxicitas. Rincian dampak biaya per tahun dapat dilihat pada Tabel 19. Dari Gambar 19 terlihat bahwa dampak biaya tertinggi terjadi pada tahun pertama dan menurun hampir sepertiganya di tahun kedua. Kenaikan terjadi pada tahun ketiga hingga kelima namun tidak begitu signifikan.

Tabel 19 Dampak anggaran biaya selama 5 tahun

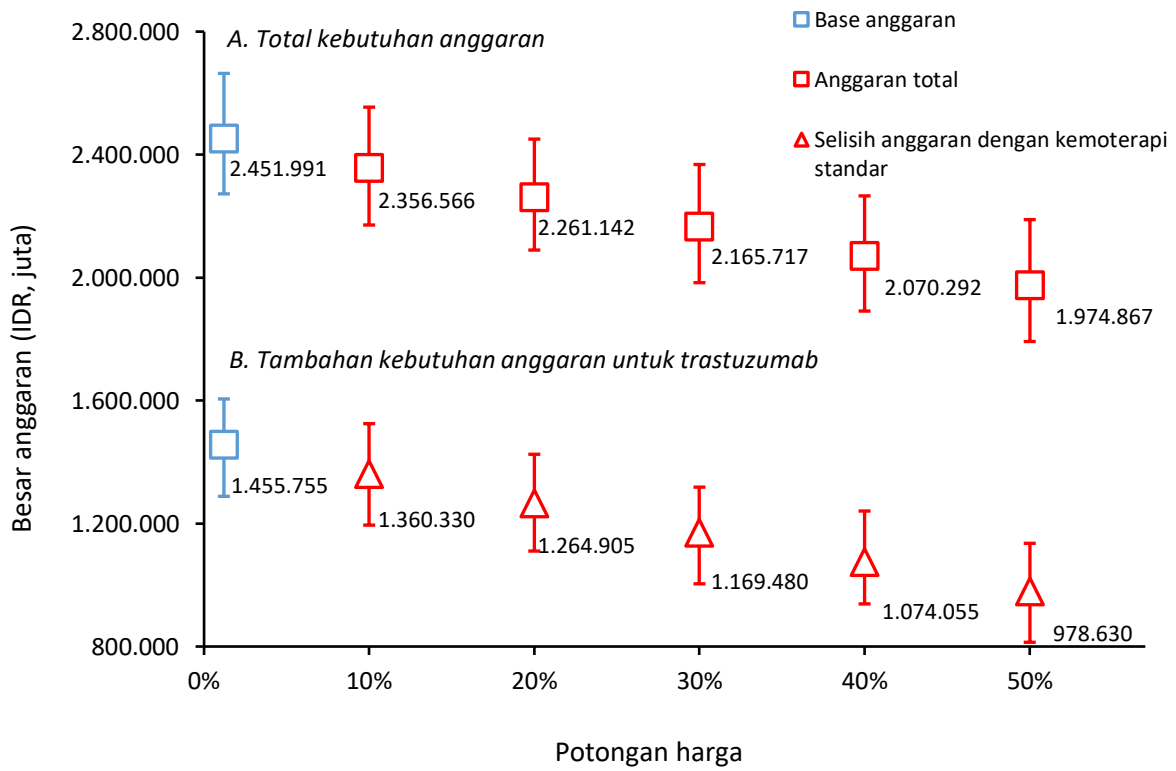
Estimated budget (IDR)	2023	2024	2025	2026	2027	TOTAL
A. Kemoterapi :	314,945,717,178	148,024,091,326	164,390,502,449	178,099,603,855	190,776,681,519	996,236,596,328
<i>Obat^a</i> :	39,602,144,624	13,108,558,527	14,429,785,295	14,610,549,085	14,787,120,286	96,538,157,817
<i>Paket^a</i> :	56,281,721,678	18,629,603,261	20,507,302,511	20,764,200,145	21,015,139,363	137,197,966,958
<i>Medis lain^a</i> :	77,704,990,510	25,720,839,758	28,313,272,932	28,667,956,969	29,014,414,558	189,421,474,727
<i>Subtotal^b</i> :	173,588,856,812	57,459,001,547	63,250,360,738	64,042,706,198	64,816,674,207	423,157,599,503
<i>Kardiotoksitas^c</i> :	770,981,234	955,512,098	547,112,668	550,993,742	561,258,967	3,385,858,708
B. Kemoterapi + trastuzumab :	921,543,406,783	342,858,661,971	380,652,584,408	396,061,693,304	410,875,132,492	2,451,991,478,958
<i>Obat^a</i> :	431,056,971,881	142,682,564,244	157,063,704,843	159,031,262,213	160,953,184,578	1,050,787,687,759
<i>Paket^a</i> :	292,877,817,627	96,944,396,577	106,715,534,380	108,052,373,699	109,358,206,720	713,948,329,004
<i>Medis lain^a</i> :	55,240,132,228	18,284,830,613	20,127,779,829	20,379,923,133	20,626,218,293	134,658,884,096
<i>Subtotal^b</i> :	779,174,921,736	257,911,791,434	283,907,019,052	287,463,559,045	290,937,609,591	1,899,394,900,858
<i>Kardiotoksitas^c</i> :	1,782,605,915	2,218,567,148	1,215,649,792	1,260,004,314	1,296,235,051	7,773,062,221
C. Selisih (B - A) :	606,597,689,605	194,834,570,644	216,262,081,959	217,962,089,449	220,098,450,973	1,455,754,882,630

^a Hanya mencakup obat intervensi, i.e., kemoterapi atau kemoterapi + trastuzumab, dalam 12 bulan periode intervensi; ^b Total dari biaya obat, paket, dan medis lain; ^c meliputi semua health state.



Gambar 19. Dampak Biaya Penambahan Trastuzumab Adjuvant Per Tahun

Total biaya diatas kemudian diskenariokan dengan potongan harga untuk biaya obat trastuzumab 18 siklus, hasilnya dapat dilihat pada Gambar 20. Dari gambar tersebut menunjukkan bahwa dengan asumsi adanya potongan harga hingga 50% pada obat trastuzumab maka total biaya untuk kemoterapi dan trastuzumab selama 5 tahun dapat menurun menjadi Rp 1,9 Triliun rupiah sehingga terjadi penurunan biaya hingga Rp 477 Miliar rupiah. Kemudian jika dibandingkan total biaya antara kemoterapi saja dengan kemoterapi dan trastuzumab terlihat bahwa selisih biayanya semakin menurun yakni sebelum potongan harga, selisih biaya selama 5 tahun sebesar Rp 1.4 Triliun dan setelah potongan harga hingga 50% selisihnya menjadi Rp 978 Miliar.



Gambar 20. Skenario potongan harga pada BIA

BAB V. DISKUSI

6.1. Perbandingan dengan Studi Sebelumnya

Beberapa literatur pendahulu terkait evaluasi ekonomi penambahan trastuzumab ke dalam regimen kemoterapi adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif menunjukkan bahwa trastuzumab merupakan pilihan *cost-effective* menurut perspektif *societal* dan memiliki dampak anggaran yang tinggi, terutama di tahun pertama²⁵. Temuan dalam studi ini juga konsisten dengan beberapa studi sebelumnya yang menunjukkan efikasi dari trastuzumab dalam menurunkan risiko rekurensi dan meningkatkan *survival outcome* pada pasien kanker payudara dengan HER2 positif^{26, 27}

Meta analisis dari studi RCT oleh Viani et al. (2007) menemukan bahwa trastuzumab adjuvant secara signifikan meningkatkan kelangsungan *disease-free survival* and *overall survival* pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif. Meta analisis ini mendukung temuan dari hasil studi saat ini, yang menyoroti efektivitas trastuzumab dalam meningkatkan hasil klinis.

Genuino et al (2019) melakukan tinjauan sistematis dan meta analisis untuk menilai *survival* dan risiko kardiotoxicitas dari trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif. Tinjauan ini mencakup delapan studi dan menemukan bahwa penambahan trastuzumab dengan kemoterapi secara signifikan mengurangi risiko kematian dan rekurensi.

Perbandingan temuan studi ini dengan studi lain yang serupa memberikan tambahan dukungan untuk penggunaan trastuzumab adjuvant pada konteks Indonesia. Meta analisis dan tinjauan sistematik secara konsisten menunjukkan efikasi trastuzumab dalam meningkatkan DFS dan OS pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif.

6.2. Implikasi Praktis dan Kebijakan

Kanker payudara merupakan permasalahan kesehatan yang signifikan di Indonesia. Temuan dalam studi ini memiliki beberapa implikasi praktik klinis terhadap tata laksana pasien kanker stadium dini dengan HER2 positif dan kebijakannya di Indonesia, di antaranya:

1. Studi ini memberikan bukti mengenai efektivitas biaya (*cost-effectiveness*) dari trastuzumab adjuvant 18 siklus bersama dengan kemoterapi untuk pasien kanker payudara stadium dini HER2 positif. Temuan ini mendukung penginklusian trastuzumab dalam rencana pengobatan, membantu para klinisi membuat keputusan berbasis informasi mengenai pendekatan pengobatan yang optimal bagi pasiennya.
2. Studi ini menyoroti pentingnya mengidentifikasi status HER2 positif pada pasien

kanker payudara stadium dini. Informasi ini memungkinkan penggunaan trastuzumab yang terarah, dimana telah terbukti efektif pada pasien dengan status HER2 positif. Dengan mengidentifikasi status HER2 pada pasien, para klinisi dapat merencanakan pengobatan secara personal dan mengoptimalkan hasil terapi

3. Tingginya dampak anggaran dari penambahan trastuzumab mengharuskan alokasi sumber daya yang cermat. Temuan studi ini dapat memberi masukan bagi pembuat kebijakan kesehatan dan penjamin layanan kesehatan, yaitu BPJS Kesehatan, dalam mengalokasikan sumber daya secara efektif untuk memastikan ketersediaan dan keterjangkauan trastuzumab bagi pasien yang memenuhi syarat.
4. Studi ini berkontribusi pada *body of evidence* yang semakin berkembang mengenai *cost-effectiveness* dan manfaat klinis dari trastuzumab adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini dengan HER2 positif. Temuan-temuan ini dapat membimbing penelitian dan praktik klinis di masa depan.

6.3. Signifikansi dan Potensi Kalibrasi Model dalam Penilaian Teknologi Kesehatan

Dalam studi ini, metode kalibrasi diaplikasikan untuk menyesuaikan probabilitas transisi yang didapat dari sumber eksternal. Kalibrasi bertujuan untuk mengkontekstualisasi probabilitas transisi dengan situasi yang ada di Indonesia, sehingga memiliki implikasi signifikan terhadap *face validity* dari model. Signifikansi kalibrasi mencakup lebih dari studi yang dilakukan saat ini, dimana pendekatan ini menyoroti pentingnya menggabungkan data lokal dan kontekstualisasi evaluasi ekonomi untuk memberikan informasi dalam proses pengambilan keputusan dalam PTK di Indonesia. Oleh karena itu, kalibrasi memiliki potensi untuk diadopsi dalam proses PTK terhadap intervensi dan kondisi kesehatan lainnya. Dengan memanfaatkan data lokal dan metode kalibrasi, para pengambil keputusan dapat membuat keputusan yang lebih informatif serta berbasis bukti.

6.4. Generalizability

Dengan melakukan kalibrasi probabilitas transisi berdasarkan data local yang berasal dari registri kanker di rumah sakit-sakit Indonesia, data efektivitas klinis yang diambil dari literatur internasional dapat digeneralisasikan terhadap konteks Indonesia. Penyesuaian ini memastikan bahwa masukan model sejalan dengan konteks lokal, memperhitungkan potensi perbedaan dalam karakteristik pasien, pola perawatan, dan infrastruktur kesehatan. Akibatnya, temuan dari evaluasi ekonomi menjadi lebih relevan dan dapat diterapkan dalam pengaturan layanan kesehatan Indonesia.

Metode kalibrasi yang digunakan dalam penelitian ini juga memiliki implikasi terhadap

generalisabilitas temuan. Dengan menyesuaikan probabilitas transisi dengan konteks lokal, penelitian ini meningkatkan aplikabilitas hasil kepada populasi pasien kanker payudara dini di Indonesia. Ini meningkatkan generalisabilitas dalam pengaturan layanan kesehatan Indonesia, sehingga lebih sesuai dan dapat diaplikasikan sesuai dengan perspektif penyedia layanan kesehatan, dan juga lebih presisi dalam memberikan masukan kepada pembuat kebijakan, dan pemangku kepentingan lainnya yang terlibat dalam manajemen kanker payudara.

6.5. Limitasi

Studi ini mempunyai beberapa limitasi yaitu sebagai berikut:

1. Dalam model yang digunakan bertujuan untuk menjawab pertanyaan *cost-effectiveness* pemberian adjuvan kemoterapi dan trastuzumab pada stadium dini sehingga tidak mempertimbangkan pemberian trastuzumab pada *health state* rekurensi maupun metastasis. Asesmen penambahan trastuzumab saat metastasis telah dibahas pada studi sebelumnya³⁴
2. Keterbatasan jumlah responden *health state* rekurensi untuk pengukuran kualitas hidup menyebabkan tim harus mengadopsi nilai kualitas hidup dari studi dengan konteks Vietnam

BAB VI. KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

4.2. Kesimpulan

Beberapa kesimpulan yang dapat ditarik dari temuan-temuan dan diskusi dalam studi ini antara lain:

1. Berdasarkan hasil meta analisis, efektivitas klinis pemberian trastuzumab 18 siklus dan kemoterapi sebagai adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini HER2 positif lebih baik dibandingkan pemberian kemoterapi saja. Ditunjukkan dengan HR *Disease free Survival* (DFS) 0,67 (0,57 – 0,87) dan HR *Overall Survival* (OS) 0,67 (0,57 – 0,79). Dengan kata lain pemberian trastuzumab adjuvant ke dalam regimen kemoterapi menghasilkan penurunan risiko progresi penyakit sebesar 33% dan penurunan risiko kematian sebesar 33%.
2. Temuan dari aspek luaran klinis dalam studi ini konsisten dengan studi sebelumnya yang telah menunjukkan efektivitas trastuzumab adjuvant 18 siklus dalam meningkatkan luaran klinis pada pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif.
3. Dari analisis survival dengan kalibrasi, didapatkan bahwa pemberian trastuzumab adjuvant ke dalam regimen kemoterapi memberikan tambahan tahun hidup (*Life-years gained*) hingga 2 tahun dibandingkan dengan pemberian kemoterapi saja.
4. Dari aspek biaya, berdasarkan hasil *Cost-utility analysis* (CUA), pemberian trastuzumab 18 siklus ke dalam kemoterapi adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif memberikan hasil yang *cost-effective* dibandingkan dengan pemberian kemoterapi saja (ICER Rp 149,6 juta per QALY *gained*; < 3 kali PDB per kapita).
5. Berdasarkan hasil analisis sensitivitas, periode efek trastuzumab memiliki pengaruh paling signifikan dalam perubahan ICER
6. Analisis dampak biaya menunjukkan, penambahan trastuzumab 18 siklus dalam regimen kemoterapi adjuvant pada pasien kanker payudara stadium dini menimbulkan dampak biaya sebesar hampir Rp 2,45 triliun selama periode 5 tahun dibandingkan dengan kemoterapi saja yang memiliki biaya sebesar Rp 996 miliar selama periode 5 tahun. Biaya penggunaan trastuzumab tertinggi muncul di tahun pertama dan mengalami penurunan signifikan di tahun berikutnya. Namun demikian, jika harga trastuzumab diberikan potongan harga hingga 50% maka akan terjadi penurunan biaya hingga Rp 477 miliar.
7. Keberhasilan mengobati kanker payudara stadium dini akan mengurangi kasus stadium lanjut/ metastasis yang berarti juga akan mengurangi kebutuhan biaya untuk

menangani stadium lanjut yang jauh lebih mahal daripada stadium dini.

8. Metode kalibrasi yang digunakan dalam studi ini memiliki signifikansi penting dalam meningkatkan validitas model evaluasi ekonomi dalam proses penilaian teknologi kesehatan untuk pengambilan keputusan di Indonesia. Dengan menyesuaikan probabilitas transisi berdasarkan data lokal, studi ini meningkatkan relevansi dan kontekstualisasi temuan dalam situasi dunia nyata di Indonesia.

4.3. Rekomendasi

Berdasarkan temuan dari studi ini, terdapat beberapa rekomendasi kebijakan yang dapat diajukan untuk mengoptimalkan penggunaan trastuzumab adjuvan 18 siklus dalam pengelolaan pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif di Indonesia, antara lain:

1. Untuk memastikan bahwa pasien yang memenuhi syarat memiliki akses kepada terapi ini, disarankan agar indikasi penggunaan trastuzumab mencakup pasien kanker payudara stadium dini (I-III A) HER2 positif [hasil Immunohistokimia (IHK) 3+ atau IHK 2+ dengan *In Situ Hybridization*/ In situ hibridisasi (ISH) positif] dan memastikan pedoman pengobatan nasional untuk kanker payudara awal di Indonesia mencakup penggunaan trastuzumab sebagai bagian dari regimen pengobatan standar.
2. Untuk memfasilitasi penggunaan yang tepat dari trastuzumab, identifikasi pasien yang paling mungkin mendapatkan manfaat dari terapi trastuzumab merupakan hal yang penting, dalam hal ini yaitu pasien kanker payudara dengan HER2 positif dan berada pada rentang stadium I sampai dengan III A.
3. Untuk memastikan pasien mendapatkan terapi yang tepat sasaran, identifikasi dan pemetaan fasilitas Kesehatan yang mempunyai kapasitas sumber daya yang mampu melakukan tatalaksana kanker sangat penting dilakukan. Kapasitas sumber daya ini meliputi infrastruktur, alat, obat, BMHP, dan juga dokter spesialis tertentu yang mempunyai kompetensi untuk melakukan pelayanan kanker payudara.
4. Mengingat dampak anggaran yang tinggi dari trastuzumab pada kanker payudara stadium dini, penting untuk mengeksplorasi mekanisme pembiayaan inovatif untuk memastikan ketersediaan dan keberlanjutan penjaminan trastuzumab. Perjanjian berbagi risiko (*risk-sharing agreement*) antara pembayar dan produsen farmasi dapat dipertimbangkan. Perjanjian-perjanjian ini dapat melibatkan penetapan harga yang dinegosiasikan (misalnya: potongan harga trastuzumab hingga 50%), skema *reimbursement* yang dihubungkan dengan luaran pasien (pembayaran berbasis hasil – di mana pembayaran hanya dilakukan jika pasien menunjukkan respon positif terhadap pengobatan) atau model pembayaran inovatif lainnya. Perjanjian semacam

ini dapat membantu mengelola beban finansial sambil memastikan akses pasien ke terapi ini.

5. Metode kalibrasi yang digunakan dalam studi ini dapat menjadi pendekatan berharga untuk kontekstualisasi evaluasi ekonomi dan meningkatkan *face validity* model yang digunakan dalam proses penilaian teknologi Kesehatan (PTK).
6. Untuk mendukung penelitian dan pengambilan keputusan di masa depan, disarankan untuk memperkuat sistem pengumpulan data dan monitoring untuk kanker payudara secara khusus dan kanker secara umum di Indonesia. Ini mencakup pembentukan dan penyempurnaan registry kanker yang komprehensif yang mencatat informasi yang akurat tentang status HER2, pola pengobatan, dan hasil klinis.

Sumber Pendanaan

Penelitian ini didanai oleh APBN yang berasal dari:

1. DIPA Pusat Kebijakan Pembiayaan dan Desentralisasi Kesehatan Tahun Anggaran 2022
2. World Health Organization
3. USAID Medicines, Technologies, and Pharmaceutical Services (MTaPS)

Pernyataan bebas konflik kepentingan

Sebagai lembaga independen, agen PTK UGM selaku tim peneliti Kajian “Evaluasi Ekonomi Pemberian Trastuzumab Adjuvan pada Kanker Payudara Stadium Dini HER2-Positif di Indonesia” tidak mempunyai hubungan yang mengindikasikan kepentingan dengan pihak manapun.

REFERENSI

1. World Health Organization. Cancer. Accessed March 23, 2022. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. WHO. Breast cancer. Accessed March 23, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=In%202020%2C%20there%20were%202.3,the%20world's%20most%20prev alent%20cancer.>
3. The Global Cancer Observatory tahun 2020. Published 2020. Accessed March 29, 2022. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Kimman M, Norman R, Jan S, Kingston D, Woodward M. The burden of cancer in member countries of the association of southeast asian nations (ASEAN). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(2):411-420. doi:10.7314/APJCP.2012.13.2.411
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (2019) GBD Compare | IHME Viz Hub. Accessed April 1, 2022. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
6. Union for International Cancer Control 2014, Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. *Early Stage Breast.*; 2014.
7. O'Shaughnessy J. Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*. 2005;10(S3):20-29. doi:10.1634/theoncologist.10-90003-20
8. Ashariati A. *MANAJEMEN KANKER PAYUDARA KOMPREHENSIF.*; 2019.
9. Ulas A, Kos T, Avci N, et al. Patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: Clinicopathological features, efficacy, and factors affecting survival. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(4):1643-1649. doi:10.7314/APJCP.2015.16.4.1643
10. Tripathy D, Rugo HS, Kaufman PA, et al. The SystHERs registry: An observational cohort study of treatment patterns and outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-307
11. Lurie RH, Anderson BO, Balassanian R, et al. *NCCN Guidelines Version 4.2017 Panel Members Breast Cancer * William J. Gradishar, MD/Chair ‡ † Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures † Medical Oncology ‡ Hematology/Oncology † Internal Medicine ¶ Surgical Oncology ≠ Pathology Ÿ Reconstructive Surgery § Radiation Oncology ξ Bone Marrow Transplantation ¥ Patient Advocacy * Discussion Section Writing Committee *.*; 2018.
12. Union for International Cancer Control 2014, Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. *Early Stage Breast.*; 2014. Accessed April 4, 2022. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/EarlyStageBreast.pdf?ua=1#:~:text=Early%20stage%20breast%20cancer%20is,distant%20metastatic%20disease%20are%20not.
13. MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA. *PNPK Kanker Payudara*.
14. Society for Medical Oncology E. *Early Breast Cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.*; 2019.
15. Aboutorabi A, Hadian M, Ghaderi H, Salehi M, Ghiasipour M. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant treatment for early breast cancer_Iran. *Glob J Health Sci*. 2015;7(1):98-106. doi:10.5539/gjhs.v7n1p98

16. Chen W, Jiang Z, Shao Z, Sun Q, Shen K. An economic evaluation of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer. *Value in Health*. 2009;12(SUPPL. 3). doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00634.x
17. Neyt M, Huybrechts M, Hulstaert F, Vrijens F, Ramaekers D. Trastuzumab in early stage breast cancer: A cost-effectiveness analysis for Belgium. *Health Policy*. 2008;87(2):146-159. doi:10.1016/j.healthpol.2007.11.003
18. Botelho CH, Estevez-Diz MDP, Campolina AG. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab for early breast cancer in Brazil. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2022;22(1):63-72. doi:10.1080/14737167.2021.1909478
19. Lang HC, Chen HW, Chiou TJ, Chan ALF. The real-world cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in HER2/neu-positive early breast cancer in Taiwan. *Journal of Medical Economics*. 2016;19(10):923-927. doi:10.1080/13696998.2016.1185013
20. Kongsakon R, Lochid-Amnuay S, Kapol N, Pattanapruteep O. Economic Evaluation From Research to Policy Implementation: Trastuzumab in Early-Stage Breast Cancer Treatment in Thailand. Published online 2018. doi:10.1016/j.vhri.2018.08.004
21. Buendía JA, Vallejos C, Pichón-Rivière A. An economic evaluation of trastuzumab as adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer patients in Colombia. *Biomedica*. 2013;33(3):411-417. doi:10.7705/biomedica.v33i3.832
22. Lower middle income | Data. Accessed April 9, 2022. <https://data.worldbank.org/country/XN>
23. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value in Health*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291
24. Vanni T, Karnon J, Madan J, White RG, Edmunds WJ, Foss AM, et al. Calibrating models in economic evaluation: a seven-step approach. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(1):35-49. doi: 10.2165/11584600-000000000-00000
25. Genuino, A., Chaikledkaew, U., Guerrero, A., Reungwetwattana, T., & Thakkinstian, A. (2019). Cost-utility analysis of adjuvant trastuzumab therapy for her2-positive early-stage breast cancer in the philippines. *BMC Health Services Research*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4715-8>
26. Vici, P., Pizzuti, L., Natoli, C., Moschetti, L., Mentuccia, L., Vaccaro, A., ... & Gamucci, T. (2014). Outcomes of her2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. the retroher study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147(3), 599-607. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3133-1>
27. Ban, M., Viculin, J., Tomić, S., Čapkun, V., Strikić, A., Mise, B., ... & Vrdoljak, E. (2016). Retrospective analysis of efficacy of trastuzumab in adjuvant treatment of her 2 positive early breast cancer – single institution experience. *Neoplasma*, 63(05), 761-767. https://doi.org/10.4149/neo_2016_513
28. Viani, G., Afonso, S., Stefano, E., Fendi, L., & Soares, F. (2007). Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-153>
29. Mantarro, S., Rossi, M., Bonifazi, M. et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 11, 123–140 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1362-x>

30. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Aug;12(8):815-824. doi: 10.1080/17512433.2019.1637252. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31287333; PMCID: PMC6816496.
31. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, Martino S, Rastogi P, Galow J, Swain SM, Winer EP, Colon-Otero G, Davidson NE, Mamounas E, Zujewski JA, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744-52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25332249; PMCID: PMC4226805.
32. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1100. PMID: 28215665; PMCID: PMC5465633.
33. Allen K, Lohrisch CA, Le D, Diocee RM, Speers C, Nichol A, et al. Survival following locoregional recurrence in breast cancer by clinical subtype. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15_suppl):543. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.543
34. Kristin E, Endarti D, Khoe LC, Pratiwi WR, Pinzon RT, Febrinasari RP, Yasmina A, Nugrahaningsih DAA, Taroeno-Hariadi KW, Karsono R, Sudarsa IW, Prenggono MD, Herlinawaty E, Komaryani K, Hidayat B, Nadjib M. Does Trastuzumab Offer Good Value for Money for Breast Cancer Patients with Metastasis in Indonesia? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022 Jul 1;23(7):2441-2447. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.7.2441. PMID: 35901352; PMCID: PMC9727367.

Lampiran 1 Transition Probability

List of Parameter	Source of data
Transition Probability	
DF to Recurrence	SR&MA/ Pivot RCT
DF to metastasis	SR&MA/ Pivot RCT
DF to death	SR&MA/ Pivot RCT

DF to cardiotoxicity	SR&MA/ Pivot RCT
Recurrence to metastasis	SR&MA/ Pivot RCT
recurrence to death	SR&MA/ Pivot RCT
recurrence to cardiotoxicity	SR&MA/ Pivot RCT
metastasis to death	SR&MA/ Pivot RCT
metastasis to cardiotoxicity	SR&MA/ Pivot RCT
cardiotoxicity to death	SR&MA/ Pivot RCT
recurrence to recurrence	SR&MA/ Pivot RCT
metastasis to metastasis	SR&MA/ Pivot RCT
DFS to DFS	SR&MA/ Pivot RCT
cardiotoxicity to cardiotoxicity	SR&MA/ Pivot RCT

Utilitas

Trastuzumab group	
DF	Primary Data
recurrence	Primary Data
metastasis	Primary Data
cardiotoxicity	Primary Data
chemo only group	
DF	Primary Data
recurrence	Primary Data
metastasis	Primary Data
cardiotoxicity	Primary Data

Cost

Trastuzumab group	
DF year 1	hospital billing + normative
DF subsequence year	hospital billing + normative
recurrence	hospital billing + normative
metastasis	hospital billing + normative
cardiotoxicity	hospital billing + normative
chemo only group	
DF year 1	hospital billing
DF subsequence year	hospital billing
recurrence	hospital billing
metastasis	hospital billing
cardiotoxicity	hospital billing

RR of adjuvant Trastuzumab

Pooled RR for DFS	SR&MA/ Pivot RCT
Pooled RR for recurrence	SR&MA/ Pivot RCT
Pooled RR for metastasis	SR&MA/ Pivot RCT
Pooled RR for carditoxicity	SR&MA/ Pivot RCT

Epidemiological Data

prevalence (5years)	Globocan report/ expert opinion
incidence (in Indonesia)	Globocan report/ expert opinion
Percentage of HER2 positif BC	Globocan report/ expert opinion
Percentage EBC HER2 positif in Indonesia	Globocan report/ expert opinion

Lampiran 2 Kelompok Sampel

Jenis Parameter	Metode	Sumber
Efektivitas Klinis	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic Review & Meta-Analysis : disease free survival, metastasis, recurrence, mortality rate, HR of treatment efficacy, RR of treatment adverse event • Real world Data (Pasien Indonesia): DFS, OS 3-5 tahun, transition probability • Kalibrasi <i>transition probability</i> dengan <i>real world data</i> Survival Analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed, Embase, Central • RWD: Data RS (kohort retrospektif rekam medis) • Registri kanker rumah sakit
Quality of Life (utilitas)	Data Primer	Wawancara Pasien RS menggunakan kuesioner EQ-5D-5L Indonesia
Biaya Langsung Medis	Costing data sekunder	Billing RS, E-claim
Biaya Trastuzumab	Costing data sekunder	e-catalog, billing RS
Biaya Langsung Non Medis	Data Primer	Wawancara Pasien RS melalui instrumen kuesioner
Biaya Tidak Langsung	Data Primer	Wawancara Pasien RS melalui instrumen kuesioner

Lampiran 3 Informed Consent

**EVALUASI EKONOMI PEMBERIAN TRASTUZUMAB PADA KANKER
PAYUDARA HER-2 POSITIF STADIUM DINI**

LEMBAR PENJELASAN KEPADA PARTISIPAN

Kami dari Pusat Kebijakan Pembiayaan dan Desentralisasi Kesehatan Kementerian Kesehatan bersama dengan Pusat Kebijakan Pembiayaan dan Manajemen Asuransi Kesehatan (Pusat KP-MAK) UGM, saat ini sedang melakukan penelitian penilaian teknologi kesehatan dengan judul “Evaluasi Ekonomi Pemberian Trastuzumab Pada Kanker Payudara HER-2 Positif Stadium Dini”. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh bukti yang dapat mendukung pengambilan kebijakan terkait pemberian trastuzumab pada pasien kanker payudara HER-2 positif Stadium Dini. Peneliti mengajak Bapak/Ibu/Saudara untuk ikut serta dalam penelitian ini dengan jangka waktu keikutsertaan masing-masing sekitar 30 menit – 1 jam.

A. Kesukarelaan untuk ikut penelitian

Bapak/Ibu/Saudara bebas memilih keikutsertaan dalam penelitian ini tanpa ada paksaan. Bila Bapak/Ibu/Saudara sudah memutuskan untuk ikut, Bapak/Ibu/Saudara bisa mengundurkan diri/berubah pikiran setiap saat tanpa dikenai denda/sanksi apapun. Keikutsertaan atau ketidakikutsertaan Bapak/Ibu/Saudara tidak akan mempunyai implikasi yang merugikan bagi Bapak/Ibu/Saudara.

B. Prosedur Penelitian

Apabila Bapak/Ibu/Saudara bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini maka Bapak/Ibu/Saudara diminta menandatangani lembar persetujuan ini rangkap dua. Satu lembar untuk Bapak/Ibu/Saudara dan yang satu lembar untuk peneliti. Prosedur selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Anda akan diwawancarai oleh peneliti untuk menanyakan beberapa hal terkait dengan biaya yang Anda keluarkan selama mengakses pelayanan pengobatan kanker payudara.
2. Selama wawancara, pembicaraan akan direkam dengan alat perekam.
3. Mohon pertanyaan dapat dijawab dengan jujur dan terbuka sesuai dengan keadaan sebenarnya.
4. Anda dapat didampingi oleh pendamping perawatan (untuk pasien kanker payudara) selama wawancara berlangsung.

C. Kewajiban Subjek Penelitian

Sebagai peserta penelitian, Bapak/Ibu/Saudara berkewajiban mengikuti aturan atau

petunjuk penelitian seperti yang tertulis di atas. Bila ada yang belum jelas, Bapak/Ibu/Saudara bisa bertanya lebih lanjut kepada peneliti.

D. Risiko dan Efek Samping Penanganannya

Tidak terdapat risiko menjadi partisipan dalam penelitian ini.

E. Manfaat

Informasi dari Bapak/Ibu/Saudara sangat berharga untuk kami. Keuntungan langsung yang Bapak/Ibu/Saudara dapatkan adalah informasi yang Bapak/Ibu/Saudara berikan akan berkontribusi bagi perbaikan sistem kesehatan Indonesia secara umum, khususnya di bidang pengobatan kanker payudara, sehingga harapannya akan meningkatkan kualitas pelayanan pengobatan kanker payudara di Indonesia.

F. Kerahasiaan

Identitas partisipan kami rahasiakan dan hanya akan diketahui oleh peneliti. Hasil penelitian akan dipublikasikan tanpa mencantumkan identitas partisipan penelitian.

G. Kompensasi

Bapak/Ibu/Saudara akan memperoleh tanda mata/uang transportasi sebagai ucapan terimakasih atas kesediaannya untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

H. Pembiayaan

Semua biaya terkait penelitian akan ditanggung oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

I. Informasi Tambahan

Bapak/Ibu/Saudara diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu membutuhkan penjelasan lebih lanjut, Bapak/Ibu/Saudara dapat menghubungi ketua peneliti dr. Rizki Mahardya, MPH atau PIC dr. Eva Herlinawaty (terlampir di lembar persetujuan).

Semua penjelasan tersebut di atas telah dijelaskan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya memahami bila memerlukan penjelasan, saya dapat menanyakan kepada ketua peneliti yaitu dr. Rizki Mahardya, MPH (email: rmahardya@gmail.com hp: 081519514255) atau dr. Eva Herlinawaty (email evagurning9382@gmail.com; 081519191873)

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Tanda Tangan Partisipan:

Nama Jelas : (...)

Tanda Tangan Saksi :

Nama Jelas : (...)

Tanda Tangan

Interviewer :

Nama Jelas : (...)