

Perkembangan *targeted therapy* pada kanker payudara dengan pertimbangan luaran biaya dan kualitas hidup: *narrative review*

Candra Eka Puspitasari^{1,2*}, Baiq Hawarikatun¹, Janatul Annisa¹, Malva Marshaniswa Yasykurah¹

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

² Apotek Pendidikan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v5i2.448>

Article Info

Received : 2024-09-04

Revised : 2024-11-03

Accepted : 2024-11-04

Abstract: Breast cancer is a malignant tumour that grows in the breast tissue and can spread to the lymph nodes and metastasize to other parts of the body. Targeted therapy is currently developed as a therapeutic management for breast cancer with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-). This review aims to determine the effectiveness both in terms of clinical and cost on the use of single or combined targeted therapy when compared with conventional therapy, namely chemotherapy in breast cancer patients. The results show that the use of targeted therapy can provide greater health benefits in both single and combination use even though it can increase the cost of therapy.

Keywords: breast cancer; chemotherapy; cost; targeted therapy; quality of life.

Citation: Puspitasari, C. E., Hawarikatun, B., Annisa, J., Yasykurah, M. M. (2024). Perkembangan *targeted therapy* pada kanker payudara dengan pertimbangan luaran biaya dan kualitas hidup: *narrative review*. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 5(2), 124-131. doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v5i2.448>

Pendahuluan

Kanker payudara atau *Carcinoma mammae* merupakan tumor ganas (benjolan abnormal) yang tumbuh dalam jaringan payudara (Ketut & Kartika, 2022). Sel kanker yang tumbuh dapat menyebar dari saluran atau kelenjar susu ke jaringan sekitar payudara atau kelenjar getah bening. Selain itu, sel kanker dapat bermetastasis atau menyebar dan membentuk tumor sekunder pada bagian tubuh lain. Umumnya kanker payudara dapat menyebar ke tulang, paru-paru, hati dan otak (NCCN, 2023). Kejadian kanker payudara berada pada peringkat ke-2 tertinggi setelah kanker paru dengan total kasus mencapai 2.296.840 (11.5%) dengan total kasus tertinggi berada di Asia (42.9%) diikuti Eropa (24.4%) pada posisi kedua. Data GLOBOCAN (2022) menunjukkan prevalensi kanker payudara dalam 5 tahun terakhir mencapai 8.178.393 (15.3%) dari total kejadian kanker di seluruh dunia, dengan kasus tertinggi berada di Asia 3.197.043 (39.1%) dan Eropa (28.1%). Angka mortalitas yang mencapai

666.103 (6.8%) pada tahun 2022 menunjukkan bahwa kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang memiliki resiko tinggi, sehingga memerlukan penanganan penyakit yang lebih komprehensif (GLOBOCAN, 2022)

Pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan pembedahan, radiasi, terapi target, kemoterapi, hormonal, dan imunoterapi (Trayes & Cokenakes, 2021). Terapi bertarget saat ini dikembangkan sebagai manajemen terapi untuk kanker payudara dengan *hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-)* (Dalal et al., 2018). Sel kanker payudara mengekspresikan reseptor tertentu secara berlebihan. Ketika reseptor ini teraktivasi, mereka akan memulai jalur sinyal di dalam sel dan menyebabkan ekspresi gen yang mendukung proliferasi, pertumbuhan, kelangsungan hidup, migrasi, angiogenesis, dan jalur siklus sel penting lainnya. Terapi target menggunakan zat atau obat untuk mencegah pertumbuhan kanker dengan mengganggu fungsi molekul spesifik yang mendukung aktivitas sel tumor

Email: candrapuspitasari@unram.ac.id (*Corresponding Author)

(Masoud & Pagès, 2017). Terapi target yang sering direkomendasikan berdasarkan panduan dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) yaitu trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 (Transtuzumab Emtansine), dan lapatinib baik sebagai terapi tunggal atau dalam kombinasi dengan agen anti-HER2 lainnya dalam pengaturan neoadjuvant, adjuvant, dan metastatik (Kreutzfeldt et al., 2020).

Trastuzumab, terapi yang ditargetkan untuk kanker payudara HER2 positif telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko kekambuhan penyakit dan memperpanjang masa bertahan hidup pasien (Masoud & Pagès, 2017). Meta-analisis oleh Bradley et al., (2021) pada pasien dengan kanker payudara stadium awal yang positif HER2 menunjukkan bahwa penambahan trastuzumab secara signifikan mengurangi risiko kekambuhan kanker payudara (RR 0,66, 95% CI 0,62 hingga 0,71) dan kematian akibat kanker payudara (RR 0,67, 95% CI 0,61 hingga 0,73) dibandingkan dengan kemoterapi saja. Penurunan risiko kekambuhan terbesar terjadi pada tahun 0-1 setelah randomisasi (RR 0,53, 99% CI 0,46 hingga 0,61), dengan manfaat yang bertahan hingga tahun 2-4 (RR 0,73, 95% CI 0,62 hingga 0,85) dan tetap ada pada tahun 5-9 (RR 0,80, 95% CI 0,64 hingga 1,01). Adapun uji klinis fase 3 pada pasien kanker payudara HER2-positif lokal yang kambuh, tidak dapat dioperasi, atau metastatik oleh (Swain et al, 2017). menunjukkan bahwa penambahan pertuzumab ke dalam rejimen trastuzumab dan docetaxel meningkatkan median kelangsungan hidup keseluruhan hingga 56,5 bulan dibandingkan dengan 40,8 bulan pada kelompok yang menerima plasebo bersama trastuzumab dan docetaxel. Pertuzumab juga memperpanjang kelangsungan hidup bebas kemajuan sebesar 6,3 bulan dan durasi respon independen sebesar 7,7 bulan. Model Markov yang dikembangkan guna memproyeksikan manfaat kesehatan dan biaya terkait pengobatan kanker payudara stadium dini dengan HER2+ oleh Khoirunnisa et al., (2024) menunjukkan penggunaan terapi bertarget (Trastuzumab) bersama dengan kemoterapi meningkatkan biaya hingga US \$ 33.744 per pasien, namun memberikan manfaat kesehatan yang lebih besar (10,10 LY dan 8,10 QALY), dibandingkan dengan penggunaan kemoterapi tunggal dengan biaya US \$ 22.720 per pasien dan manfaat kesehatan sebesar (8,09 LY dan 6,48 QALY).

Analisis biaya dan kualitas hidup dapat memberikan informasi kritis untuk mendukung kebijakan dan pedoman praktik klinik, serta membantu menentukan apakah suatu obat baru layak digunakan karena kemampuannya memperpanjang hidup dan meningkatkan kualitas hidup dibandingkan dengan perawatan yang sudah ada (Jayasekera & Mandelblatt, 2020). Oleh karena itu, *review* ini ditujukan untuk mengetahui efektifitas dan biaya penggunaan terapi

target tunggal atau kombinasi dengan kemoterapi pada pasien kanker payudara.

Metode

Desain penelitian ini adalah *narrative review* yaitu tinjauan literatur mengenai studi-studi yang relevan yang disajikan dalam bahasa yang mudah dimengerti untuk memudahkan pembaca dalam mencari informasi (Sarkar & Bhatia, 2021). Metode narative review merupakan kajian literatur secara kualitatif dengan tujuan mendapatkan informasi tertentu dalam bentuk rangkuman dari beberapa hasil penelitian yang telah dipublikasikan lebih dulu. Hasil dari tindakan kaji literatur ini adalah laporan hasil dalam bentuk yang baru. Secara mudahnya, kajian literatur dilakukan dengan merangkum seluruh penelitian dengan topik tertentu yang kemudian dilakukan penarikan kesimpulan berdasarkan hasil telaah tersebut. Kajian literatur sering dilakukan diawal penelitian oleh peneliti untuk memudahkan mempelajari topik yang akan atau sedang diteliti.

Data-based yang digunakan dalam penelitian adalah *PubMed*. Kriteria inklusi penelitian adalah artikel yang teridentifikasi dengan kata kunci PICOT (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome, dan Time*) pada **Tabel 1**. Selain itu, artikel dapat diakses secara menyeluruh (*full-text*), berbahasa inggris maupun indonesia, terpublikasi dalam kurun 10 tahun belakangan (2014-2024).

Tabel 1. Kriteria Penelusuran PICOT

Patient (P)	Cancer Mammiae
Intervention (I)	Targeted Therapy
Comparators (C)	Chemotherapy Only and Combination
Outcome (O)	Cost, QoL, PFS dan OS
Time (T)	10 Tahun terakhir (2014-2024)

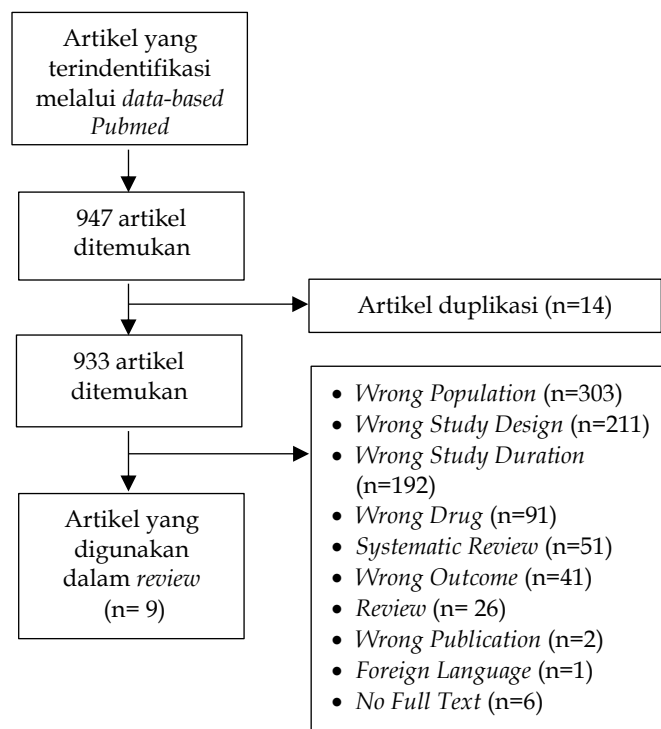
Kriteria eksklusi penelitian berupa artikel dengan tahun terbit dibawah 2014, *review*, studi dengan *outcome* yang tidak sesuai, artikel duplikasi, intervensi bukan terapi target. Luaran klinis yang diidentifikasi berupa data biaya terapi serta kualitas hidup pasien dengan *targeted therapy*. Screening artikel dalam penelitian dilakukan menggunakan Rayyan.ai. Data biaya yang diperoleh pada studi dikonversi ke dalam *United States Dollar* (USD) sesuai tahun penelitian dan selanjutnya dianalisis rentang biaya yang dikeluarkan untuk terapi kanker payudara dengan *targeted therapy* di dunia.

Hasil dan Pembahasan

Total sebanyak 947 artikel penelitian yang teridentifikasi melalui *database PubMed*. Skrining awal dilakukan dengan menghapus 14 artikel duplikat, sehingga menghasilkan 923 artikel yang kemudian disesuaikan dengan relevansi pertanyaan penelitian. Sembilan ratus tiga puluh delapan (938) artikel dieksklusi dengan berbagai pertimbangan (**Gambar 1**). Tinjauan literatur pada penelitian mencakup 9 artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2014 hingga 2022. Masing-masing satu artikel diterbitkan di tahun 2014, 2015, dan 2015, dua artikel diterbitkan di tahun 2021, serta empat artikel diterbitkan di tahun 2022. Mayoritas artikel berasal dari benua Asia dengan jumlah 3 artikel, sementara 1 artikel berasal dari benua Eropa, 1 artikel berasal dari benua Amerika, dan 3 artikel lainnya tidak memiliki rincian lokasi. Diagnosa kanker payudara terbanyak yaitu *HER2-Positive Metastatic Breast Cancer* dengan 5 penelitian, 1 penelitian dengan stadium I-III *HER2-Positive Breast Cancer*, 1 penelitian dengan stadium III-IV *HER2-Positive Breast Cancer*, 1 penelitian dengan *HER2-Negative Breast Cancer*, dan 1 penelitian tanpa informasi diagnosa spesifik.

Vietnam, biaya rata-rata terapi kanker payudara dengan *targeted therapy* mencapai 649.5 juta VND (28.025 USD), lebih tinggi dibandingkan kemoterapi sebesar 36.5 juta VND (1.575 USD). *Targeted therapy* mendominasi biaya pengobatan pada pasien dengan *HER2+* dan jika disertakan dalam regimen terapi menyebabkan peningkatan biaya pengobatan hingga 85.5% atau sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan semua layanan kesehatan terkait diagnosa dan terapi pada kanker payudara di Vietnam tanpa *targeted therapy* (Ngan et al., 2022).

Penelitian oleh Takumoto et al., (2022) menunjukkan penggunaan *targeted therapy* khususnya trastuzumab sebagai adjuvan terapi pada *HER2+BC* usia lanjut dengan kombinasi kemoterapi memiliki biaya sebesar JPY 14,6 juta (137.000 USD) dengan QALY yaitu 9,308 dibandingkan trastuzumab monoterapi sebesar JYP 14.2 juta (132.000 USD) dengan QALY yaitu 9.101. Meskipun demikian, disulitas dari trastuzumab dan kemoterapi sebagai AdjCT pada pasien lanjut usia memiliki dampak yang besar pada total QALYs dibandingkan sedikit perpanjangan DFS (*disease free survival*). Perbedaan kecil pada total biaya dan QALY antara kedua kelompok memberikan nilai efektivitas pengobatan yang relatif serupa bagi pasien.



Gambar 1. Diagram Narrative Review

Saat ini, perkembangan dari trastuzumab biasa dengan penambahan *antibody-drug conjugate* (ADC) telah dilakukan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan kanker payudara *HER2+*. Menurut Cortés et al., (2022) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) adalah ADC yang memiliki aktivitas antitumor yang kuat pada pasien kanker payudara metastasis yang telah menerima dua atau lebih regimen anti *HER2* sebelumnya. Sementara itu, trastuzumab emtansine (T-DM1) merupakan ADC yang menggabungkan trastuzumab dengan emtansine dan telah disetujui untuk digunakan pada pasien dengan kanker payudara metastasis *HER2-positif* yang sebelumnya telah menerima pengobatan dengan trastuzumab dan taxane (Minckwitz et al., 2019). Model markov telah dikembangkan untuk membandingkan efektivitas dan biaya terapi dari T-DXd dan T-DM1 pada pasien kanker payudara metastasis dengan *HER2+* menghasilkan total QALY dengan pemberian T-DXd adalah sebesar 3,83 dan pemberian T-DM1 sebesar 3,10. Harapan hidup pasien yang menerima T-DXd adalah 0,63 LYs (7,56 bulan) lebih lama dibandingkan dengan T-DM1. Penggunaan T-DXd di Amerika Serikat menambah biaya pengobatan sebesar 59.942 USD dibandingkan T-DM1. Sedangkan di China, penggunaan T-DXd memiliki biaya sebesar 533.251 USD, lebih tinggi dibandingkan T-DM1 dengan biaya sebesar 310.571 USD (Yang et al., 2022).

Pada penggunaan trastuzumab monoterapi pada pasien kanker payudara *HER2+* dengan LM

(*leptomeningeal metastasis*), diperoleh 14 dari 19 pasien (74%) tidak mengalami progresi neurologis pasca 8 minggu intervensi trastuzumab, hal ini telah memenuhi batasan minimal efikasi sebesar 10% dengan median PFS adalah 5,9 bulan dan median OS adalah 7,9 bulan (Oberkamp et al., 2023).

Model simulasi kohort berbasis Excel oleh Danese et al., (2015) menunjukkan bahwa penggunaan trastuzumab sebagai terapi lini pertama kanker payudara HER2-Positive metastasis selama periode 1999-2013, diperkirakan menyelamatkan 156.413 tahun hidup. Adapun penambahan pertuzumab pada terapi trastuzumab menyelamatkan 137.959 tahun hidup tambahan. Penambahan pertuzumab ke dalam kombinasi trastuzumab dan kemoterapi meningkatkan rata-rata kelangsungan hidup di kedua kelompok usia. Wanita di bawah 75 tahun yang menerima kombinasi terapi dengan pertuzumab hidup sekitar 21,7 bulan lebih lama dibandingkan dengan yang hanya menerima trastuzumab dan kemoterapi. Demikian juga, wanita di atas 75 tahun yang menerima kombinasi terapi dengan pertuzumab hidup sekitar 15,5 bulan lebih lama. Berdasarkan uji CLEOPATRA oleh Danese et al., (2015) biaya total untuk mengobati 5.161 wanita dengan kombinasi pertuzumab, trastuzumab, dan kemoterapi selama 30,8 bulan diperkirakan mencapai \$1,31 miliar. Sedangkan, biaya total dengan kombinasi trastuzumab dan kemoterapi selama 20,9 bulan sebesar \$0.62 miliar.

HER2CLIMB oleh Mueller et al., (2021) pada 331 pasien HER2-Positive Metastatic Breast Cancer menggunakan EQ-VAS menunjukkan bahwa, pasien yang menerima kombinasi tucatinib, trastuzumab, dan capecitabine memiliki risiko 19% lebih rendah untuk mengalami penurunan kualitas hidup yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang menerima kombinasi plasebo, trastuzumab, dan capecitabine (Hazard Ratio [HR]: 0,81; interval kepercayaan 95%: 0,55 hingga 1,18). Pada pasien dengan metastasis otak, risiko penurunan kualitas hidup yang signifikan berkurang sebesar 49% di kelompok tucatinib dibandingkan dengan kelompok plasebo (Hazard Ratio [HR]: 0,51; 95% Confidence Interval [CI]: 0,28 hingga 0,93). Selain itu, pada kelompok pasien yang menerima plasebo, dibutuhkan waktu sekitar 5,8 bulan bagi setengah dari pasien untuk mengalami penurunan yang signifikan dalam kualitas hidup mereka, sementara bagi pasien dengan metastasis otak dalam kelompok plasebo, waktu median ini adalah 5,5 bulan.

Columbia, berdasarkan perspektif pembayar ketiga yang mencakup semua biaya langsung medis, penggunaan kombinasi kemoterapi dan trastuzumab memiliki rentang biaya lebih tinggi yaitu sebesar COP \$61.459.521 (28.506.2713 USD) hingga COP \$68.442.394 (31.745,080 USD) daripada kemoterapi (Lapatinib+Capecitabine) yaitu COP \$49.725.045

(23.063.5645 USD). Analisa probabilitas menunjukkan L+C dominan dalam 50,13% simulasi sehingga merupakan pilihan yang paling cost-efektif. Penggunaan trastuzumab dan kemoterapi menunjukkan nilai ICER yang dominated karena lebih mahal dan kurang efektif. Sehingga L+P merupakan kombinasi yang paling efektif dan paling murah dengan efektifitas sebesar 1.649 dibandingkan kombinasi kemoterapi dan trastuzumab sebesar 1.631. *Cohort study* oleh Haddad et al., (2021) pada 63 pasien stadium III dan IV HER2-Positive breast cancer menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada penambahan cituxumumab ke dalam regimen capecitabine dan lapatinib. Hasil *Progression-Free Survival* (PFS) pada pasien yang menerima kombinasi capecitabine dan lapatinib adalah 6,0 bulan. Sedangkan PFS pada pasien yang menerima kombinasi capecitabine, lapatinib, dan cituxumumab adalah 5,0 bulan dengan rasio risiko (HR) 0,93 yang menunjukkan bahwa risiko progresi penyakit di antara kedua kelompok hampir sama. *Median Overall Survival* (OS) pada kelompok capecitabine dan lapatinib sebesar 30,1 bulan, adapun pada pasien dengan penambahan cituxumumab mengalami penurunan menjadi 29,1 bulan. Meskipun terdapat perbedaan dalam OS, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik. Hal ini ditunjukkan dengan HR 1,08 yang berarti risiko kematian di antara kedua kelompok hampir sama.

Uji klinis fase III oleh Rochlitz et al., (2016) pada 147 pasien stadium lanjut HER2-Negative breast cancer menunjukkan bahwa median *Progression-Free Survival* (PFS) untuk pasien yang menerima kombinasi bevacizumab dengan paclitaxel (Arm A) adalah 10,3 bulan, sementara pasien yang menerima bevacizumab dengan kemoterapi metronomik cyclophosphamide dan capecitabine (Arm B) memiliki median PFS sebesar 8,5 bulan. Kualitas hidup (QoL) pasien dalam kedua kelompok juga memiliki durasi yang hampir sama, dengan median sekitar 140 hari untuk Arm A dan 139 hari untuk Arm B. Dari segi biaya, penelitian ini menunjukkan bahwa total biaya perawatan yang dikeluarkan tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok dimana biaya rata-rata sebesar CHF 69.474 (sekitar US\$ 75.000) untuk Arm A dan CHF 80.324 (sekitar US\$ 86.600) untuk Arm B.

Tabel 2. Perbandingan Biaya dan Kualitas Hidup Terapi Bertarget Tunggal dan Kombina

Negara/ Region	Penulis, tahun publikasi	Diagnosa	Jenis/Model Analisa	Discount Rate	Rejimen Terapi	Hasil		
						Efektivitas Terapi OS, PFS)	Kualitas Hidup	Biaya
Japan	(Takumoto et al., 2022)	Stadium I, IIB, IIIA HER2-positive Breast Cancer	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	2%	Trastuzumab	-	QALY 9.101	132.000 USD
					Trastuzumab + Chemotherapy	-	QALY 9.308	137.000 USD
China	(Yang et al., 2022)	HER2-Positive Metastatic Breast Cancer	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	3%	T-DXd (Trastuzumab Deruxtecan)	-	QALY 3.83	US: 704.590 USD China: 533,251 USD
					T-DM1 (Trastuzumab Emtansine)	-	QALY 3.10	US: 644.648 USD China: 310.571 USD
France	(Oberkampff et al., 2023)	HER2-Positive Metastatic Breast Cancer	Phase II study	-	Trastuzumab	Median PFS = 5,9 bulan ; Median OS = 7,9 bulan	-	-
Vietnam	(Ngan et al., 2022)	Breast Cancer	Cost of Illness (COI)	-	Targeted Therapy	-	-	28,025 USD
					Chemotherapy	-	-	1.575 USD
Multicenter	(Mueller et al., 2021)	HER2-Positive Metastatic Breast Cancer	Cost utility Analysis	-	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine	-	EQ-VAS (>7 poin) = berkurang 19% (HR: 0.81; 95% CI: 0.55, 1.18) EQ-VAS dengan metastasis otak = berkurang 49% (HR: 0.51; 95% CI: 0.28, 0.93)	-
					Placebo + Trastuzumab + Capecitabine	-	EQ-VAS (>7 poin) = 5,8 bulan (4.3, -) EQ-VAS dengan metastasis otak = 5,5 bulan (4.2, -)	-
Tidak terdapat negara	(Haddad et al., 2021)	III dan IV dengan HER2-Positive Breast Cancer	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	-	Capecitabine + Lapatinib	Median PFS = 6,0 bulan Median OS = 30,1 bulan	-	-
					Capecitabine + Lapatinib + Cituxumumab	Median PFS 5,0 bulan median OS = 21,9 bulan	-	-

Multicenter	(Rochlitz et al., 2016)	HER2-Negative Breast Cancer	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	-	Bevacizumab + Paclitaxel	Median PFS = 10,3 bulan	median durasi QoL = 140 hari	CHF 69.474 (~US\$75.000) (2014)
					Bevacizumab + Metronomic Cyclophosphamide + Capecitabine	Median PFS = 8,5 bulan	median durasi QoL = 139 hari	CHF 80.324 (US\$86.600) (2014)
USA	(Danese et al., 2015)	HER2-Positive Stadium IV de novo	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	-	Trastuzumab + Kemoterapi	Rata-rata OS = 52,0 bulan (<75 tahun), 35,2 bulan (>75 tahun)	-	\$0.62 miliar (2013)
					Pertuzumab + Trastuzumab + Kemoterapi	Rata-rata OS = 73,7 bulan (<75 tahun), 50,7 bulan (>75 tahun)	-	\$1.31 miliar (2013)
Columbia	(Chicaíza-Becerra et al., 2014)	ErB2+ Metastatic Breast Cancer	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	3%	Lapatinib + Capecitabine	-	1,649	23.063.564 USD
					Trastuzumab + Capecitabine	-	1,631	31.745.080 USD
					Trastuzumab + Paclitaxel	-	1,631	28.506.2713 USD
					Trastuzumab + Docetaxel	-	1,631	29.745.086 USD
					Trastuzumab + Vinorelbin	-	1,631	29.935.699 USD

Kesimpulan

Tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa penggunaan terapi target, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi pada pasien kanker payudara secara umum lebih efektif tetapi juga jauh lebih mahal dibandingkan dengan kemoterapi saja. Namun beberapa penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kualitas hidup pasien yang menerima kombinasi terapi target dan kemoterapi dengan hanya kemoterapi saja. Biaya terapi target, terutama pada pasien dengan kanker payudara HER2+ sangat bervariasi tergantung pada jenis terapi dan lokasi geografis, dengan kisaran biaya mulai dari 28.025 USD hingga lebih dari 1,31 miliar USD. Meskipun terapi target dapat meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang harapan hidup pasien, biaya yang ditimbulkan juga sangat tinggi, membuatnya kurang *cost-efektif* dalam beberapa kasus dibandingkan dengan kemoterapi konvensional.

Daftar Pustaka

- Bradley, R., Braybrooke, J., Gray, R., Hills, R., Liu, Z., Peto, R., Davies, L., Dodwell, D., McGale, P., Pan, H., Taylor, C., Anderson, S., Gelber, R., Gianni, L., Jacot, W., Joensuu, H., Moreno-Aspitia, A., Piccart, M., Press, M., ... Swain, S. M. (2021). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *The Lancet Oncology*, 22(8), 1139–1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)
- Chicaíza-Becerra, L., García-Molina, M., Gamboa, O., & Castañeda-Orjuela, C. (2014). ErbB2+metastatic breast cancer treatment after progression on trastuzumab: a cost-effectiveness analysis for a developing country. *Revista de Salud Pública*, 16(2), 270–280. <https://doi.org/10.15446/rsap.v16n2.31690>
- Cortés, J., Kim, S.-B., Chung, W.-P., Im, S.-A., Park, Y. H., Hegg, R., Kim, M. H., Tseng, L.-M., Petry, V., Chung, C.-F., Iwata, H., Hamilton, E., Curigliano, G., Xu, B., Huang, C.-S., Kim, J. H., Chiu, J. W. Y., Pedrini, J. L., Lee, C., ... Hurvitz, S. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(12), 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115022>
- Dalal, A. A., Gagnon-Sanschagrin, P., Burne, R., Guérin, A., Gauthier, G., Small, T., & Niravath, P. (2018). Dosing Patterns and Economic Burden of Palbociclib Drug Wastage in HR+/HER2–Metastatic Breast Cancer. *Advances in Therapy*, 35(6), 768–778. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0701-5>
- Danese, M. D., Masaquel, A., Santos, E., Brammer, M., Lee, A., & Lalla, D. (2015). Estimated Life-Years Saved in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Trastuzumab and Pertuzumab in the United States. *Value in Health*, 18(6), 876–883. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.06.003>
- GLOBOCAN. (2022). *Global Cancer Observatory – Cancer Today-WORLD*. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/>
- Haddad, T. C., He, J., Sullivan, C. C. O., Chen, B., Northfelt, D., Dueck, C., Ballman, K. V, Tenner, K. S., Linden, H., Sparano, J. A., Hopkins, J. O., Silva, C. De, Perez, E. A., Haluska, P., & Goetz, M. P. (2021). Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib with or without IMC-A12 (Cituxumumab) in Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab and Chemotherapy: NCCTG N0733 (Alliance). *Department of Health and Human Services USA*, 188(2), 477–487. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06221-8.Randomized>
- Jayasekera, J., & Mandelblatt, J. S. (2020). Systematic review of the cost effectiveness of breast cancer prevention, screening, and treatment interventions. *Journal of Clinical Oncology*, 38(4), 332–350. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01525>
- Ketut, S., & Kartika, S. M. K. . (2022). Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, Dan Stadium. *Ganesha Medicine*, 2(1), 42–48. <https://doi.org/10.23887/gm.v2i1.47032>
- Khoirunnisa, S. M., Suryanegara, F. D. A., Setiawan, D., Postma, M. J., & de Jong, L. A. (2024). Economic evaluation of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer in Indonesia: A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE*, 19(5), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304483>
- Kreutzfeldt, J., Rozeboom, B., Dey, N., & De, P. (2020). The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *American Journal of Cancer Research*, 10(4), 1045–1067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368385%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/arti>

[clerender.fcgi?artid=PMC7191090](https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i2.120)

- Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World Journal of Clinical Oncology*, 8(2), 120–134. <https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i2.120>
- Minckwitz, G., Huang, C.-S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., Wolmark, N., Rastogi, P., Schneeweiss, A., Redondo, A., Fischer, H. H., Jacot, W., Conlin, A. K., Arce-Salinas, C., Wapnir, I. L., Jackisch, C., DiGiovanna, M. P., Fasching, P. A., Crown, J. P., ... Geyer, C. E. (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(7), 617–628. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814017>
- Mueller, V., Wardley, A., Paplomata, E., Hamilton, E., Zelnak, A., Fehrenbacher, L., Jakobsen, E., Curtit, E., Boyle, F., Harder Brix, E., Brenner, A., Crouzet, L., Ferrario, C., Muñoz-Mateu, M., Arkenau, H. T., Iqbal, N., Aithal, S., Block, M., Cold, S., ... Gelmon, K. (2021). Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). *European Journal of Cancer*, 153(January), 223–233. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.025>
- NCCN. (2023). *Stage_Iv_Breast-Patient.Pdf* (p. 82). National Comprehensive Cancer Network.
- Ngan, T. T., Ngoc, N. B., Van Minh, H., Donnelly, M., & O'Neill, C. (2022). Costs of breast cancer treatment incurred by women in Vietnam. *BMC Public Health*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12448-3>
- Oberkampff, F., Gutierrez, M., Trabelsi Grati, O., Rhun, É. Le, Trédan, O., Turbiez, I., Kadi, A., Dubot, C., Taillibert, S., Vacher, S., & Bonneau, C. (2023). Phase II study of intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer with leptomeningeal metastasis. *Neuro-Oncology*, 25(2), 365–374. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac180>
- Rochlitz, C., Bigler, M., von Moos, R., Bernhard, J., Matter-Walstra, K., Wicki, A., Zaman, K., Anchisi, S., Küng, M., Na, K. J., Bärtschi, D., Borner, M., Rordorf, T., Rauch, D., Müller, A., Ruhstaller, T., Vetter, M., Trojan, A., Hasler-Strub, U., ... Winterhalder, R. (2016). SAKK 24/09: Safety and tolerability of bevacizumab plus paclitaxel vs. bevacizumab plus metronomic cyclophosphamide and capecitabine as first-line therapy in patients with HER2-negative advanced stage breast cancer - a multicenter, randomized phase III trial. *BMC Cancer*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2823-y>
- Sarkar, S., & Bhatia, G. (2021). Writing and appraising narrative reviews. *Journal of Clinical and Scientific Research*, 169–172. <https://doi.org/10.4103/JCSR.JCSR>
- Swain et al. (2017). Breast Cancer Treatment Regimens. *HMOnc*, 9(8), 1–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513.Pertuzumab>
- Takumoto, Y., Shiroiwa, T., Shimozuma, K., Iwata, H., Takahashi, M., Baba, S., Kobayashi, K., Hagiwara, Y., Kawahara, T., Uemura, Y., Mukai, H., Taira, N., & Sawaki, M. (2022). Cost-Effectiveness of Trastuzumab With or Without Chemotherapy as Adjuvant Therapy in HER2-Positive Elderly Breast Cancer Patients: A Randomized, Open-Label Clinical Trial, the RESPECT Trial. *Clinical Drug Investigation*, 42(3), 253–262. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01124-y>
- Trayes, K. P., & Cokenakes, S. E. (2021). Breast cancer treatment. *American Family Physician*, 10(3), 145–153.
- Yang, J., Han, J., Zhang, Y., Muhetaer, M., Chen, N., & Yan, X. (2022). Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 13(September). <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924126>