

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Peneliti Terdahulu

Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu

| Peneliti | Judul Penelitian | Tujuan Penelitian | Metode | Hasil |
|--------------------------|--|---|--|---|
| (Mitsudomi et al., 2010) | Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial | Untuk mengetahui respon pengobatan dari kanker paru bukan sel kecil mutasi EGFR | Studi label terbuka, fase 3 (WJTOG3405) dengan perekrutan antara 31 Maret 2006, dan 22 Juni 2009, di 36 pusat di Jepang. 177 pasien naif kemoterapi berusia 75 tahun atau lebih muda dengan stadium IIIB/IV mengalami mutasi GEFR secara acak. | Pasien dengan mutasi EGFR menunjukkan respon pengobatan yang baik ketika diberi (golongan TKI), ditandai dengan peningkatan kualitas hidup. Namun ketika diberi pengobatan kemoterapi saja menunjukkan respon pengobatan yang negatif. |
| (Wu et al., 2011) | Comparison of TKIs advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations | Membandingkan penggunaan klinisnya dan pengaruh mutasi EGFR | Penggunaan TKIs pada NSCLC tingkat lanjut dianalisis. Data klinis dan status mutasi tumor EGFR dikumpulkan. Dipantau hari pertama pengobatan sampai terjadi perkembangan penyakit, atau kematian. | Jenis penghambat TKI tidak memengaruhi hasil pengobatan pada pasien dengan mutasi EGFR. Dua kelompok pasien dengan EGFR mutan umum atau EGFR tipe liar, efektivitas terapi TKI termasuk respons obat atau kelangsungan hidup secara keseluruhan, tidak berbeda. |

| | | | | |
|--------------------------|--|--|--|--|
| (Sutandyo et al., 2019) | Comparison of Effectiveness of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutation Positive in Indonesian Population | Membandingkan efektivitas TKI lini pertama; gefitinib, erlotinib, dan afatinib dalam pengobatan pasien NSCLC stadium lanjut dengan mutasi EGF R positif pada populasi Indonesia. | Studi kohort retrospektif terhadap 88 pasien NSCLC dengan mutasi EGFR positif yang diobati dengan gefitinib (n =59), erlotinib (n =22), dan afatinib (n =7) dilakukan di rumah sakit kanker nasional di Indonesia. | Gefitinib, erlotinib, dan afatinib memiliki efektivitas yang sama pada NSCLC stadium lanjut dengan mutasi EGFR positif. Afatinib cenderung dikaitkan dengan PFS yang lebih lama tetapi diperlukan penyelidikan lebih lanjut. |
| (Wulandari et al., 2021) | Efikasi Terapi Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKIs) pada Kanker Paru | Mengetahui efikasi dari agen EGFR-TKIs yaitu gefitinib, erlotinib dan afatinib berdasarkan gambaran <i>Overall Survival</i> (OS) atau <i>Progression Free Survival</i> (PFS) pada penderita kanker paru NSCLC. | Sumber data dihasilkan menurut pencarian penelitian klinis yang sudah terpublikasi dalam tahun terbit artikel 2010 hingga 2020 menggunakan luaran berupa data survival. | Terapi EGFR-TKIs menunjukkan efikasi yang lebih baik jika digunakan pada pasien NSCLC dan memiliki toleransi yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi karena efek sampingnya yang lebih minimal. |

B. Landasan Teori

1. Kanker Paru-Paru

a. Definisi

Penyakit ganas yang terjadi di organ paru karena pada sel epitel saluran nafas terjadi perubahan genetik yang dapat menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkontrol disebut dengan kanker paru-paru (Buana dan Harahap, 2022). Pada laki-laki kanker paru menduduki peringkat pertama dan menyebabkan kematian paling utama (Globocan, 2020b). Untuk wanita, kanker paru menduduki peringkat ketiga dan merupakan penyebab kematian kedua yang disebabkan oleh kanker (Dela Cruz et al., 2011).

Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) dan *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC) merupakan jenis kanker paru-peru. 80-85% kanker paru terdiri dari jenis NSCLC (*Non-small Cell Lung Cancer*) (Wang et al., 2022). Hampir 70% pasien kanker paru yang didiagnosa pada stadium lanjut atau metastasis lokal (Molina et al., 2008). Jenis-jenis kanker paru:

1) *Small-Cell Lung Cancer* (SCLC)

kanker tipe ini terdiri dari 10-15% dari semua kasus kanker paru-paru. Kanker paru tipe ini diduga sebagai penyakit sistemik saat didiagnosis dan bersifat sangat agresif. Kanker paru ini dapat menggandakan dirinya dalam waktu 30 hari dan berkembang dalam waktu 3-5 tahun. (Lukeman, 2015).

2) *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)

Tipe kanker paru NSCLC sekitar 80-85% dari semua kasus kanker paru (Wang et al., 2022). NSCLC terbagi menjadi 3 kategori, yaitu:

- a) Adenokarsinoma, dari kejadian kanker paru jenis adenokarsinoma ini memiliki proporsi 40%, sedangkan dari total (NSCLC) memiliki proporsi 60%, dan 70% dari total tindakan operasi (Zheng, 2016). Adenokarsinoma diawali dengan sel biasanya mengeluarkan zat seperti lendir dan

terjadi di bagian luar paru-paru dan dapat menyebar ke jaringan lainnya (Lukeman, 2015). Ardenokarsinoma paru tidak mutasi EGFR lebih dominan terjadi jenis kelamin laki-laki yang perokok, sedangkan ardenokarsinoma paru mutasi EGFR lebih rentan terjadi pada perempuan yang tidak merokok (Putriani et al., 2019).

- b) *Squamous Cell Carcinoma* (SCC), kanker paru jenis ini sekitar 20% dari semua kasus. SCC ini terjadi di bagian tengah paru-paru sepanjang saluran nafas. Metaplasia atau displasia efek merokok yang lama dapat menyebabkan perubahan epitel dan secara khas mendahului timbulnya tumor (Zheng, 2016). SCC cenderung lambat untuk bermetastase, diameter cukup kecil, dan biasanya disertai batuk. SCC terjadi di pusat sekitar hilus yang menonjol kearah dalam bronki besar. (Lukeman, 2015).
 - c) Karsinoma sel besar, yaitu sel besar yang ganas dan memiliki ukuran inti yang bermacam – macam, selain itu karsinoma sel besar ini berdiferensiasi buruk dengan sitoplasma. Sel ini dapat tumbuh dengan cepat dan dapat menyebar dengan eksentif ke tempat yang jauh (Lukeman, 2015)
- b. Klasifikasi berdasarkan stadium kanker paru-paru : (Finger, 2014) dan (Lababede dan Meziane, 2018)

Tabel 2.2 Klasifikasi Stadium Kanker Paru-paru Berdasarkan TNM

| Tumor Primer | |
|---------------------|--|
| Tx | Secara hispatologis tumor terbukti (sel ganas) tetapi tidak dapat dibuktikan secara radiologis. |
| T0 | Lesi atau tumor primer tidak tampak |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1mi | Adenokarsinoma invasif minimal dimensi terbesar 3 cm dan invasi 5 mm |
| T1 | Ukuran terbesar tumor primer ≤ 3 cm tanpa Invasi lokal: tidak ada (dikelilingi oleh paru-paru atau pleura visceral). |
| T1a | Ukuran tumor primer ≤ 1 cm |
| T1b | Ukuran tumor primer 1 cm < 2 |
| T1c | Ukuran tumor primer > 2 cm tetapi < 3 cm |
| T2 | Ukuran terbesar tumor primer > 3 cm tetapi ≤ 5 cm, Lokasi jalan napas: invasi bronkus utama (terlepas dari jarak ke |

| | |
|-----|---|
| | karina) atau adanya atelektasis atau obstruktif. pneumonitis meluas pada daerah hilus atau invasi lokal pleura viskeral |
| T2a | Ukuran tumor primer 3 cm tetapi \leq 4 cm |
| T2b | Ukuran tumor primer 4 cm tetapi \leq 5 cm |
| T3 | Ukuran tumor primer $>$ 5 cm tetapi $<$ 7 cm atau tumor invasi langsung dinding dada (termasuk sulkus superior), pleura parietal, saraf frenikus, atau pleura mediastinum, pericardium. |
| T4 | Ukuran tumor $>$ 7 cm Lokasi jalan napas: invasi ke karina atau trakea. Invasi lokal: diafragma, mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, nervus laringeus rekuren, esofagus atau korpus vertebra. |

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

| | |
|----|---|
| Nx | Tidak dapat dievaluasi kelenjar getah bening regional |
| N0 | Kelenjar getah bening tidak ditemukan metastasis |
| N1 | Metastasis ke peribronkus, hilus ipsilateral (termasuk perluasan intrapulmonary) |
| N2 | Metastasis ke kelenjar getah bening mediastinum, subcranial ipsilateral |
| N3 | Metastasis ke kelenjar getah bening : mediastinum kontralateral, hilar kontralateral, atau nodus supraklavikula |

Metastasis (M)

| | |
|-----|--|
| Mx | Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi |
| M0 | Tidak ada metastasis |
| M1 | Metastasis jauh |
| M1a | Metastasis di lobus kontralateral dengan tumor nodul pleura atau perikardial atau efusi ganas. |
| M1b | Metastasis ekstratoraks tunggal |
| M1c | Beberapa metastasis ekstratoraks ke satu atau lebih organ |

Sumber: (Lababede dan Meziane, 2018)

Tabel 2.3 Klasifikasi Stadium Kanker Paru-paru

| <i>Occult Carcinoma</i> | T_x | N0 | M0 |
|-------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| Stadium IA1 | T1a | N0 | M0 |
| | T1(mi) | N0 | M0 |
| Stadium IA2 | T1b | N0 | M0 |
| Stadium IA3 | T1c | N0 | M0 |
| Stadium IB | T2a | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T2b | N0 | M0 |
| Stadium IIB | T(1-2) | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIIA | T(1-2) | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N(0-1) | M0 |

| | | | |
|--------------|---------|---------|--------|
| Stadium IIIB | T(1-2) | N3 | M0 |
| | T(3-4) | N2 | M0 |
| Stadium IVA | Semua T | Semua N | M1a, b |
| Stadium IVB | Semua T | Semua N | M1c |

Sumber: (Lababede dan Meziane, 2018)

c. Patofisiologi (Siddiqui, 2022)

1) Adenokarsinoma

Adenokarsinoma dapat membentuk kelenjar neoplastik, dan memberikan ekspresi penanda pneumosit (faktor transkripsi tiroid 1 (TTF-1) baik yang mengandung atau tanpa napsin, atau musin intrasitoplasma. Jaringan fibrosis paru biasanya tempat terbentuknya musin dalam tumbuh. Karsinoma ini bisa dibedakan dari mesotelioma.

2) Karsinoma sel skuamosa (SCC)

Patologi SCC disebabkan karena adanya keratin dan/atau desmosom (pembentukan jembatan intraselular) antar sel pada sitologi atau dengan bukti imunohistokimia (IHC) p40, p63, CK5, CK5/6, atau ekspresi desmoglein. Basalioid, nonkeratinizing, dan keratinizing merupakan Subtipe sel skuamosa karsinoma. Tumor Pancoast (tumor yang muncul di sulkus superior paru-paru) dan hiperkalsemia merupakan tumor yang muncul yang disebabkan oleh sel skuamosa karsinoma.

3) Karsinoma Sel Besar

Pada imunohistokimia biasanya tidak ada ekspresi p40 dan TTF-1 dan tidak memiliki gambaran sitologi karsinoma sel kecil. Karsinoma sel besar ini tersusun dari sel bulat hingga poligonal bergabung dengan nukleolus yang menonjol. Merupakan subtipe yang memiliki gambaran pemeriksaan histologis yang diagnosis eksklusif.

d. Etiologi

Etiologi kanker paru yang paling umum terdiri atas 3 yaitu merokok, paparan karsinogenik lingkungan, dan genetik :

1) Merokok

Terhitung 85% kasus penyebab utama kanker paru-paru, risiko meningkat seiring dengan durasi, intensitas dan kedelamaan penghirupan asap. Hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) menghasilkan mutasi pada gen p53. Transversi G ke T dalam gen p53 adalah tanda molekul tumor paru-paru yang disebabkan oleh mutagen tembakau. Kecanduan merokok merupakan penyebab untuk karsinogenesis yang disebabkan oleh nikotin. Nikotin telah terbukti menghambat apoptosis, memperbanyak sel, dan menyebabkan angiogenesis pada tumor paru-paru (Manuscript, 2008).

2) Paparan karsinogen lingkungan

Sebagian besar terkait dengan paparan pekerjaan seperti tar, asbes, dan sejumlah logam seperti kromiun, nikel, dan arsenik. Selain itu peningkatan polusi udara juga dapat dikaitkan dengan peningkatan kasus kanker paru.

3) Usia

Usia berpengaruh pada terjadinya onkogenesis. Bertambahnya usia seseorang akan menyebabkan terakumulasinya perubahan genetik yang berdampak pada penurunan fungsi stem cell/sel induk. Menciptakan lingkungan yang tidak kondusif merupakan kemampuan sel induk sebagai pertahanan atau barrier terhadap pertumbuhan tumor untuk mencegah terjadinya mutasi gen. Seiring bertambahnya usia, fungsi sel induk juga akan menurun sehingga terjadi peningkatan risiko kejadian mutasi gen, termasuk gen EGFR (Putriani et al., 2019).

e. Terapi *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC): (Lung et al., 2019).

1) Pembedahan

Pembedahan ini merupakan pengobatan lini pertama pada *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Pembedahan dapat memberikan kesempatan terbaik untuk menyembuhkan penyakit. Pemulihan

pembedahan kanker paru-paru biasanya memakan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan.

1) *Radiofrequency ablation* (RFA)

Dapat dipertimbangkan untuk pengobatan untuk tumor kanker paru kecil yang berada di tepi luar paru-paru. Terapi ini bisa digunakan jika pasien tidak bisa dilakukan pengobatan dengan pembedahan.

2) Terapi radiasi

Terapi radiasi bisa digunakan bersamaan dengan kemoterapi untuk kanker paru yang tidak dapat diangkat karena ukuran atau lokasinya. Terapi radiasi bisa digunakan untuk mengecilkan tumor sebelum dioperasi. Selain itu bisa digunakan untuk meringankan gejala NSCLC (nyeri, pendarahan, kesulitan menelan, batuk, atau masalah yang disebabkan oleh penyebaran ke organ lain seperti otak).

3) Kemoterapi

Merupakan obat anti kanker yang digunakan dengan cara diinjeksikan melalui intravena atau diminum, dan akan menyebar ke seluruh bagian tubuh. Efek samping sangat buruk dari pengobatan kemoterapi.

4) Terapi target

Terapi target ini berbeda dengan kemoterapi. Obat ini memiliki efek hanya pada sel kanker tanpa mengganggu sel yang normal. Kemoterapi bersifat sitotoksik bagi sebagian besar sel, sehingga dapat merusak sel normal atau sehat selain merusak dan membunuh sel kanker. Terapi target bekerja dengan menghalangi sel kanker untuk menyalin dirinya.

5) Imunoterapi

Imunoterapi merupakan pengobatan yang menggunakan sistem kekebalan tubuh seseorang untuk melawan kanker. Efek samping yang dapat terjadi seperti kelelahan, batuk, mual, gatal, kehilangan nafsu makan, ruam kulit, nyeri sendi, sembelit, dan diare.

6) Prosedur paliatif

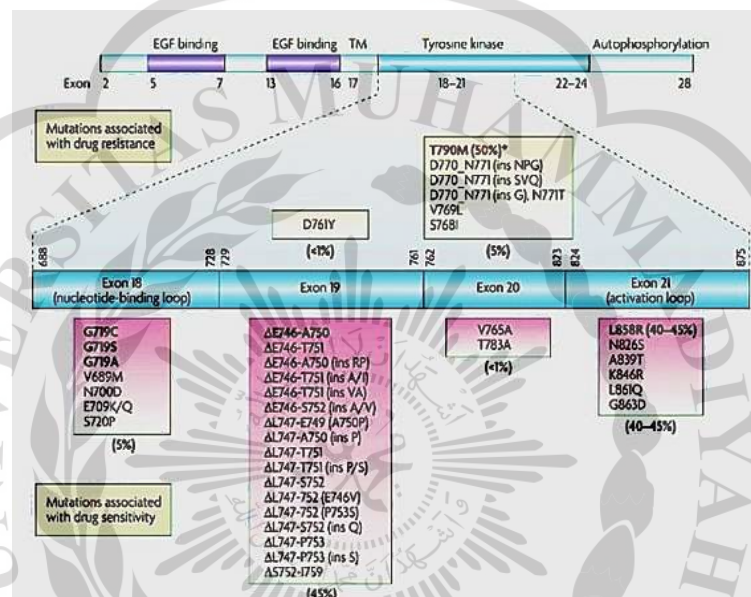
Perawatan paliatif atau perawatan suportif digunakan untuk meningkatkan kualitas hidup dan meredakan gejala pasien. Pada pasien yang menjalankan kemoterapi memungkinkan efek samping yang timbul dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien maka memerlukan terapi lain yang dapat meringankan efek samping dari kemoterapi.

2. Mutasi *Epidermal Growth Factor Inhibitor* (EGFR) Sebagai Terapi Target

EGFR merupakan kelompok *tyrosin kinase* yang dapat mendorong pertumbuhan sel, pembelahan dan kehidupan sel. Intraseluler terdiri dari *tyrosin kinase* yang berperan sebagai transduksi sinyal. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hipersekresi onkogen dan hilangnya fungsi gen tumor supresor menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tak terkendali. Reseptor akan teraktivasi ketika EGFR berikatan dengan ligannya. Ligan yang dapat berikatan dengan EGFR dibagi menjadi tiga grup yakni amfiredulin, Transforming growth factor- β (TGF- β), dan *Epidermal growth factor* yang akan berikatan di segmen N-terminal ekstraselular EGFR. Jalur *RAS-RAF-MEK-ERK* atau *MAPK*, *PI3K-AKTmTOR* atau *JAK-STAT* digunakan untuk meneruskan sinyal pada beberapa jalur selanjutnya. Akhirnya mengakibatkan peningkatan proliferasi sel, pertumbuhan, menghambat apoptosis dan kelangsungan hidup yang tidak terkendali. Mutasi dari gen EGFR umumnya terjadi akibat delesi pada exon 19 dan missubstitusi L585R pada posisi 858 dimana leusin digantikan oleh arginin. Beberapa dari mutasi ini akan mendorong peningkatan aktivitas tirosin kinase dimana mutasi EGFR dapat dihambat oleh molekul kecil TKI (seperti afatinib, gefitinib, dan erlotinib) (Chan dan Hughes, 2015).

Respons pemberian TKI berkorelasi dengan mutasi EGFR yang ditemukan pada pasien NSCLC dengan ras Asia. Pasien dengan mutasi EGFR ekson 18-24 respons terhadap pemberian TKIs sebaliknya pasien tanpa mutasi EGFR tidak respons terhadap pemberian TKI (Jg et al., 2009). Erlotinib, gefitinib, dan afatinib menunjukkan khasiat serupa pada pasien

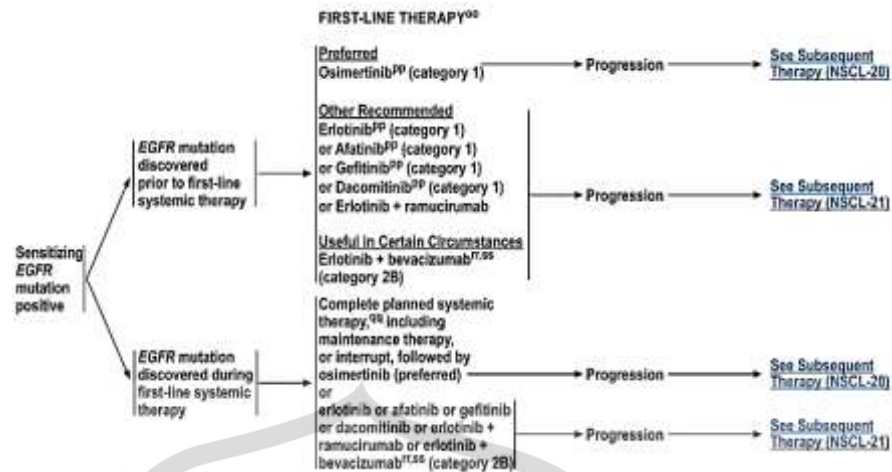
NSCLC dengan mutasi EGFR yang umum dan langka (Krawczyk et al., 2017). Sebaran mutasi EGFR yang berkorelasi dengan pemberian TKI ditampilkan dalam Gambar 2.1 Ekson 18-21 pada domain tirosin kinase dengan mutasi gen yang bermakna (ditampilkan dengan batang wama biru) serta daftar mutasi pada tiap-tiap ekson yang berkaitan dengan sensitifitas yang berkaitan dengan TKI. Prevalensi mutasi EGFR yakni delesi ekson 19 sebesar 45%, mutasi L858R pada ekson 21 sekitar 40-45%, dan mutasi pada ekson 18 sebanyak 5%.



Gambar 2.1 Sebaran mutasi ekson EGFR (Pirker et al., 2010)

3. Terapi NSCLC mutasi EGFR

Menurut *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2020, ketika pasien positif EGFR belum menerima terapi sistemik maka menggunakan osimertinib atau erlotinib atau afatinib atau gefitinib atau dacomitinib atau kombinasi erlotinib dan ramucirumab sebagai generasi pertama. Selanjutnya ketika pasien positif EGFR sudah menerima terapi sistemik, maka selesaikan terapi sistemik dan diikuti terapi sama seperti belum menerima terapi sistemik.



Gambar 2.2 Guidelines mutasi EGFR (Ettinger et al., 2020)

Menurut ESMO tahun 2018, pada pasien dengan mutasi EGFR menggunakan terapi obat golongan TKI. Lini pertama yang digunakan ada gefitinib, erlotinib, afatinib dan lini kedua yang digunakan adalah osimertinib (Zaini J et al., 2018).

Di Indonesia golongan obat ini direkomendasikan sebagai pengobatan definitif (lini pertama), Jenis obat yang digunakan sebagai inhibitor pada reseptor EGFR (EGFR- TKI) antara lain gefitinib, erlotinib dan afatinib (Kemenkes, 2016). Berdasarkan penelitian di Indonesia terapi EGFR-TKI generasi pertama gefitinib, erlotinib, afatinib (Wulandari et al., 2021).

a. Afatinib

Afatinib merupakan penghambat tirosin kinase, dimana obat ini digunakan untuk karsinoma paru non-sel kecil. Afatinib adalah terapi target yang secara ireversibel menghambat kelompok tirosin kinase. Afatinib lini pertama yang disetujui FDA untuk mengobati kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) (Keating, 2016). Penghambat tirosin kinase (EGFR-TKI) yang diketahui untuk pengobatan untuk kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) lanjut dengan kemanjuran yang terbukti: gefitinib, erlotinib, dan afatinib (Yang et al., 2017).

b. Erlotinib

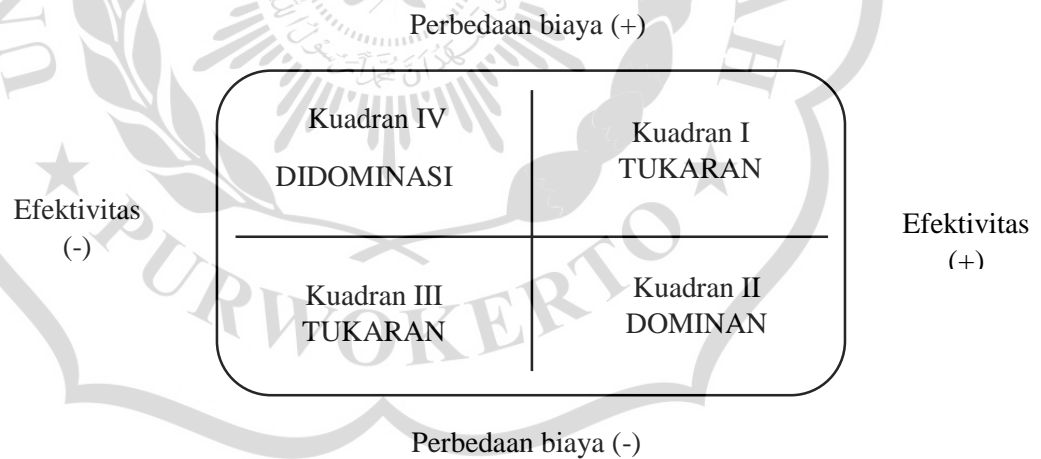
Erlotinib diberikan pada dosis 150 mg/hari dengan konsentrasi plasma 4 jam dan waktu paruh eliminasinya adalah 36 jam (Ciuleanu et al., 2012) dengan mekanisme kerjanya adalah menghambat aktivasi dari

Tirosin Kinase, sehingga tidak terjadi proliferasi sel. Pada dosis yang telah direkomendasikan, erlotinib menghambat sinyal baik yang terjadi pada EGFR wild type dan mutasi positif pada domain tirosine kinase intraselular (Bagiada, 2017).

4. CEA (*Cost Effectiveness Analysis*)

Cost Effectiveness Analysis merupakan teknik analisis dalam farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan antara biaya dengan outcome. Analisis efektivitas biaya diukur dalam keuangan (rupiah) dan hasil dari intervensinya disajikan dalam bentuk non moneter, contohnya indikator kesehatan (Indrawaty, 2013).

Tujuan dari CEA beberapa intervensi kesehatan atau obat yang lebih baik dari segi efektivitas dan dari segi ekonomi untuk digunakan. Pada CEA dilakukan perhitungan rasio biaya rerata dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). Perhitungan ICER ini digunakan untuk mengetahui seberapa besar biaya pada setiap perubahan per-unit efektivitas (Indrawaty, 2013). Terdapat diagram yang digunakan sebagai bantuan dalam menentukan efektivitas biaya (Indrawaty 2013) sebagai berikut :



Gambar 2.3 Diagram cost effectiveness analysis (Indrawaty 2013)

a. Posisi kuadran 1

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan dimana efektivitas biaya tetap sama tetapi mempunyai faktor dukung pembeda yang bisa di pertimbangkan seperti ketersediaan obat, aksesibilitas kebiakan, dan lain-lain.

b. Posisi kuadran 2

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan yang sudah pasti menguntungkan, sehingga tidak perlu dilakukan CEA karena sudah pasti terpilih.

c. Posisi kuadran 3

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan perlu dipertimbangkan contohnya adalah obat dengan efektivitas tinggi dengan biaya yang lebih tinggi juga. Kondisi seperti ini memerlukan pertimbangan dengan CEA agar dapat dipilih alternatif yang paling baik.

d. Posisi kuadran 4

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan yang sudah pasti tidak menguntungkan, sehingga tidak perlu dilakukan CEA karena sudah pasti tidak terpilih.

Hasil CEA ditunjukkan sebagai rasio, yaitu *average cost effectiveness ratio* (ACER). ACER menggambarkan total dibagi dengan *outcome*, kemudian dipresentasikan dalam ekonomi yaitu berapa besar rupiah per *outcome* spesifik yang dihasilkan. Suatu intervensi dapat dikatakan *cost-effective* ketika intervensi tersebut memiliki nilai ACER paling rendah per unit efektivitas. Dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$ACER = \frac{\text{Biaya}}{\text{efektivitas (\%)}}$$

Incremental cost effectiveness ratio (ICER) harus dilakukan dalam metode CEA. ICER dapat digunakan untuk menetapkan biaya dari suatu terapi dibandingkan dengan terapi lain yang paling baik dan memiliki luaran yang sama. Dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

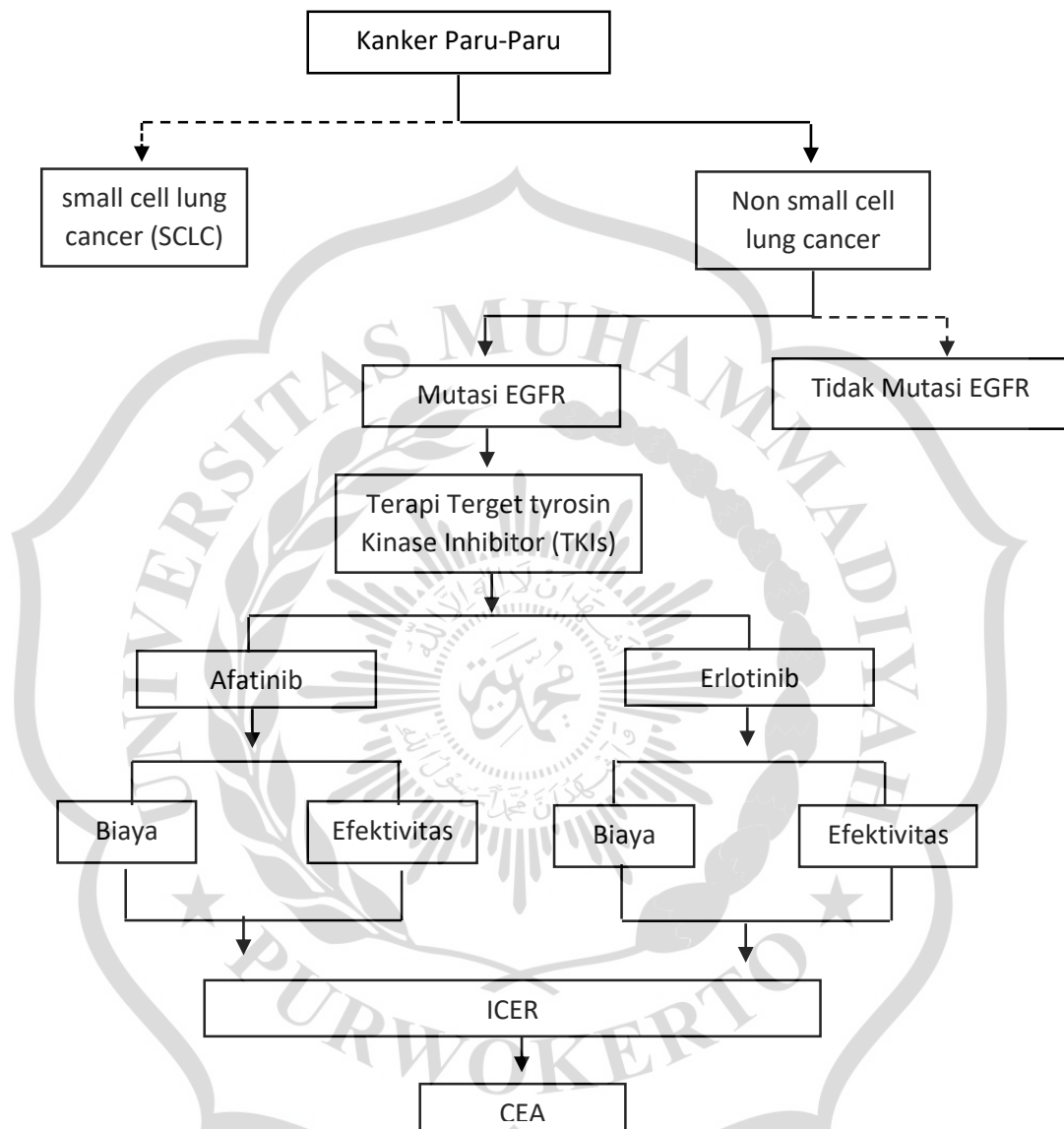
$$ICER = \frac{C1 - C0}{E1 - E0}$$

Dimana :

C1 dan E1 = Biaya obat dan efektivitas obat atau teknologi kesehatan dari obat baru.

C0 dan E0 = Biaya dan efektivitas obat atau teknologi kesehatan yang menjadi pembanding atau standar terapi.

C. Kerangka konsep



Gambar 2.4 Kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini didasarkan pada rumusan masalah, yaitu :

H_0 : Tidak ada perbedaan cost effectiveness dari terapi TKIs Afatinib dan erlotinib kanker paru NSCLC yang di berikan.

H_1 : Terdapat perbedaan cost effectiveness dari terapi TKIs Afatinib dan erlotinib kanker paru NSCLC yang di berikan.