

## **REVIEW ARTIKEL: IMPLIKASI EKONOMI DARI PENGOBATAN BERBASIS FARMAKOGENOMIK**

**Alamanda Puspita, Ajeng Diantini**  
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363  
Email : [alamandapuspita97@gmail.com](mailto:alamandapuspita97@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Farmakogenomik merupakan sebuah studi bagaimana gen dapat mempengaruhi respon individu terhadap obat. Bukan hanya evaluasi secara klinik, perlu juga dilakukan evaluasi secara ekonomi terhadap pengobatan berbasis farmakogenomik. Implikasi ekonomi pengobatan berbasis farmakogenomik dibuktikan dengan metode dan konsep ekonomi yaitu menggunakan beberapa asumsi penetapan harga. Uji genotipe yang dilakukan sebelum melakukan pengobatan berbasis farmakogenomik membutuhkan biaya lebih mahal terutama dalam standar masyarakat saat ini. Evaluasi dari segi ekonomi diharapkan dapat membantu peneliti, tenaga medis, dan perusahaan farmasi dalam mengembangkan studi farmakogenomik sehingga akan menguntungkan semua pihak termasuk dalam segi perawatan pasien. Review artikel ini diperoleh dari beberapa pustaka jurnal serta textbook, penelusurannya dari berbagai situs penyedia jurnal seperti google scholar, ncbi, science direct, Elsevier yang kemudian di skrining berdasarkan kriteria inklusi.

Kata kunci : Farmakogenomik, Implikasi ekonomi, Harga, Obat.

### **ABSTRACT**

*Pharmacogenomics is a study of how genes can affect an individual's response to a drug. Not only clinical evaluation, it is also necessary to evaluate economically on pharmacogenomic based treatment. The economic implications of pharmacogenomic based treatment are evidenced by the methods and economic concepts of using some of the assumptions of pricing. Genotypic testing performed prior to pharmacogenomic-based treatment requires more expensive costs, especially in current community standards. An economic evaluation is expected to assist researchers, medical personnel, and pharmaceutical companies in developing pharmacogenomic studies that will benefit all parties, including in terms of patient care. A review of this article was obtained from several journal papers and textbooks, his searches from various journals providers sites such as google scholar, ncbi, science direct, Elsevier which were then screened based on the inclusion criteria.*

*Keywords : Pharmacogenomics, Economic implications, Price, Drugs.*

Diserahkan: 30 Agustus 2018, Diterima 1 September 2018

### **PENDAHULUAN**

Seiring dengan berkembangnya program proyek genom manusia atau *Human Genome Project* dan teknologi analisis genetik untuk mengidentifikasi mutasi pada suatu gen yang dapat menimbulkan suatu penyakit, telah

menjadikan ilmu genetik sebagai era baru dalam dunia pengobatan (Friend, 1999). Dalam dunia pengobatan, penggabungan ranah penelitian mengenai genom dan farmakologi telah menciptakan studi baru yaitu farmakogenomik. Dalam studi

farmakogenomik dapat diketahui respon seseorang terhadap obat karena gen setiap individu yang berbeda.

Farmakogenomik merupakan sebuah studi yang mengintegrasikan beberapa ilmu diantaranya, ilmu genetika, ilmu farmasi, ilmu kedokteran, biologi dan bioinformatika. Integrasi dari berbagai ranah ilmu menjadikan farmakogenomik merupakan sebuah studi yang kompleks karena menyatukan semua teknologi dan sistem dari masing-masing ilmu menjadi satu kesatuan (Holtzman dan Marteau, 2000). Namun sebagai sebuah studi yang sedang berkembang, farmakogenomik memiliki manfaat yang luar biasa dalam bidang pengembangan obat dan terapeutik. Farmakogenomik akan menunjukkan hasil klinis yang lebih baik penurunan biaya pengembangan obat, peningkatan efikasi obat, pengurangan efek samping obat, dan meningkatkan keakuratan dalam diagnosis (Kurth, 2000).

Dilihat dari beberapa nilai positif dari berkembangnya studi farmakogenomik, penggunaan farmakogenomik dalam pengobatan akan mempermudah penemuan dan pengembangan obat baru dengan efikasi yang tepat sehingga akan berdampak pada penurunan biaya untuk pengobatan pasien. Akan tetapi meskipun memiliki potensi positif terhadap studi pengembangan obat maupun meningkatkan efektifitas dalam terapi, untuk menilai nilai dari

farmakogenomik perlu dilakukan evaluasi, bukan hanya evaluasi secara klinik namun perlu juga dilakukan evaluasi pengaruh ekonomi dari pengobatan berbasis farmakogenomik dalam penelitian dan pengembangan di dunia kefarmasian (Regalado, 1999; Sadee, 1999).

Oleh karena itu, dilakukan *review* terhadap beberapa artikel yang berhubungan dengan implikasi ekonomi dari pengobatan berbasis farmakogenomik dalam penelitian dan pengembangan obat untuk target terapi, implikasi dalam pemasaran, implikasi terhadap perawatan pasien, implikasi terhadap sistem kesehatan. Dengan menggunakan berbagai metode dan konsep evaluasi ekonomi dalam teknologi kesehatan, dapat diketahui implikasi ekonomi dari pengobatan farmakogenomik.

## **METODE PENELITIAN**

### **Sumber data yang digunakan**

Sumber data yang digunakan sebagai referensi pada *review* artikel ini diperoleh dari internet berupa jurnal ilmiah baik jurnal nasional maupun jurnal internasional yang terpercaya sebagai sumber data primer, kemudian *text book* yang resmi sebagai sumber data sekunder, dan website terpercaya sebagai sumber data tersier.

### **Pencarian istilah serta strategi pencarian data**

Pencarian istilah yang dilakukan dalam mendapatkan referensi jurnal ilmiah

terpercaya dan *text book* untuk *review* artikel ini yaitu dengan menggunakan kata-kata atau kalimat yang berhubungan dengan farmakogenomik, implikasi ekonomi farmakogenomik, pengaruh farmakogenomik terhadap ekonomi. Strategi dalam pencarian data berupa jurnal dan *text book* untuk *review* artikel ini adalah dengan menggunakan web browser google chrome lalu menggunakan beberapa situs search engine yaitu google.com, google scholar, science direct, elseviere, ncbi, researchgate.net, springer link, google books dan berbagai situs-situs penyedia jurnal lainnya. Kemudian setelah ditemukan jurnal pada situs-situs yang telah disebutkan dan sesuai dengan keyword yang dikehendaki maka jurnal tersebut di download lalu disimpan untuk dilakukan skrining dan menjadi referensi *review* artikel.

### **Kriteria seleksi data (inklusi dan eksklusivitas)**

Pada pencarian referensi untuk *review* artikel ini dilakukan seleksi data agar data yang didapatkan sesuai dengan kriteria. Adapun kriteria inklusi untuk mendapatkan sumber-sumber data yaitu jurnal nasional ataupun internasional terpercaya dan *text book* resmi yang memuat informasi tentang farmakogenomik dan implikasi ekonomi pengobatan berbasis farmakogenomik, untuk jurnal digunakan jurnal dengan publikasi maksimal 10 tahun ke belakang

dan publikasi 10 tahun ke belakang yang mengandung informasi mengenai farmakogenomik dan implikasi ekonomi pengobatan berbasis farmakogenomik. Untuk kriteria eksklusivitas yaitu sumber artikel yang tidak terpercaya tetapi mengandung informasi mengenai farmakogenomik dan implikasi pengobatan berbasis farmakogenomik

### **Jumlah studi yang di skrining dan studi yang digunakan**

Studi yang di skrining untuk pembuatan *review* artikel ini untuk jurnal serta *text book* berjumlah sekitar 32 buah dan yang digunakan serta yang memasuki kriteria inklusi untuk jurnal dan *textbook* berjumlah 26 buah.

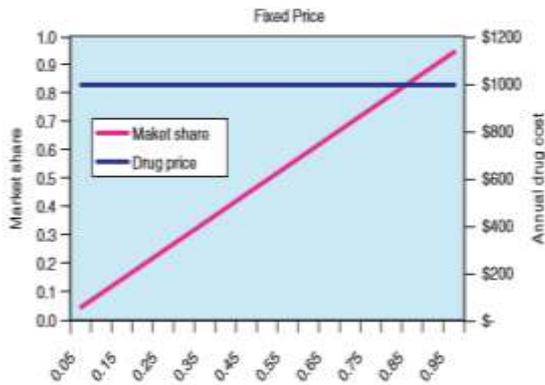
## **HASIL**

### **Implikasi dalam Penemuan dan Pengembangan Obat**

Farmakogenomik dapat menurunkan tingkat kegagalan uji praklinis dan uji klinis dalam penemuan dan pengembangan obat sehingga dapat penghemat waktu dan biaya dalam pengembangan obat. Menurut (Veenstra *et al.*, 2000) terdapat 3 mekanisme dari variasi genetik yang mempengaruhi keamanan dan efikasi obat : (1) target obat (reseptor), (2) mekanisme transport obat, (3) metabolisme obat oleh enzim. Sehingga akan memerlukan subjek klinik dan waktu yang sedikit. Hal tersebut dapat diestimasikan bahwa farmakogenomik

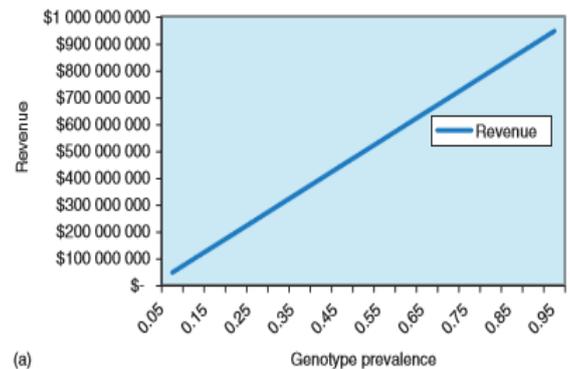
akan menghemat \$17 juta atau 21% dalam proses penemuan obat (Plothner *et al.*, 2016). Farmakogenomik menghubungkan data genomik dengan informasi biomolekuler lainnya. Berdasarkan suatu perkiraan, farmakogenomik bisa

menurunkan biaya pengembangan obat sebesar 45% (McLeod dan William, 2001). Berikut pengaruh grafik prevalensi genotipe terhadap pendapatan yang dihasilkan untuk 3 asumsi penetapan harga : (a) harga tetap (Veenstra *et al.*, 2000) :



### Implikasi dalam Pemasaran

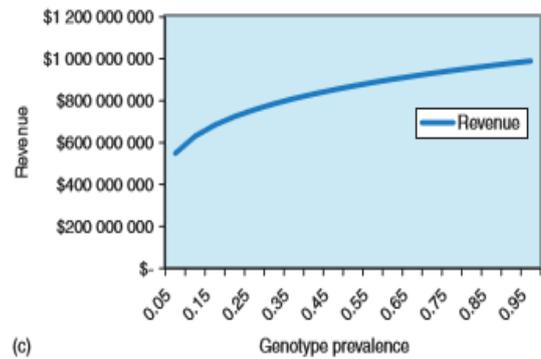
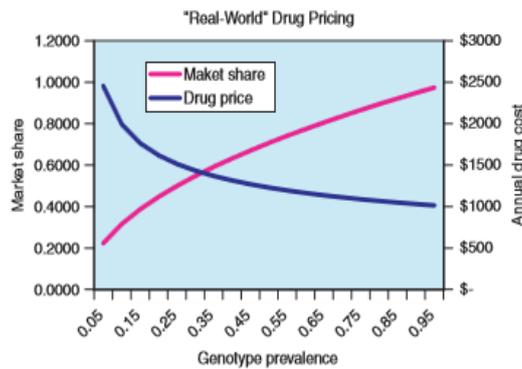
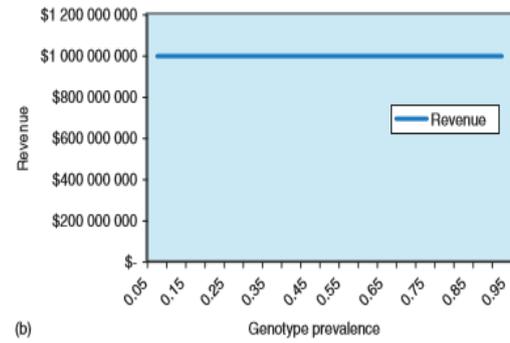
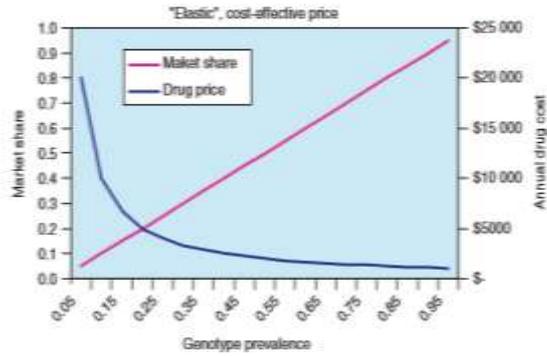
Obat-obat farmakogenomik tidak akan digunakan oleh banyak orang seperti obat yang dikembangkan seperti biasanya dikarenakan obat tersebut berdasarkan profil genetika. Test genetika akan mengelompokkan pasar untuk obat tertentu menjadi kecil. Ketika ukuran pasar menurun, total biaya pengembangan obat akan menyebar ke sejumlah kecil pengguna, yang akan meningkatkan harga rata-rata obat berbasis farmakogenomik. Mengingat ukuran pasar yang lebih kecil maka produsen obat besar hanya akan memilih lebih fokus pada kelompok populasi yang paling umum dan menguntungkan. Hal tersebut akan meningkatkan harga obat untuk sub kelompok tertentu untuk mendorong



(a)

perusahaan tersebut untuk memproduksi obat-obat baru dengan potensi pasar terbatas. Obat berbasis farmakogenomik akan bersifat spesifik dan aman sehingga akan digunakan oleh sebagian kecil pasien, harga unit akan meningkat, dan pendapatan industri kemungkinan akan menurun. Selain itu, efek ukuran pasar yang berkurang akan memotivasi perusahaan farmasi besar untuk memfokuskan sumber daya R&D pada pengembangan obat yang mengobati genotipe umum (Rothstein dan Epps, 2001; Lindpainter, 2002).

Berikut pengaruh grafik prevalensi genotipe terhadap pendapatan yang dihasilkan untuk 3 asumsi penetapan harga : (b) harga efektivitas biaya, dan (c) harga “nyata” (Veenstra *et al.*, 2000):



### Implikasi dalam Perawatan Pasien

Farmakogenomik sangat menjanjikan untuk peningkatan perawatan pasien. Dengan mengetahui genotipe pasien dapat meningkatkan kualitas perawatan dengan pemberian obat secara tepat.

Obat berbasis farmakogenomik dapat mengurangi biaya. Biaya yang harus dipertimbangkan dalam pengobatan berbasis farmakogenomik adalah bahwa setiap orang harus diuji profil genetiknya. Uji lab tersebut ditanggung oleh setiap

individu atau oleh pihak ketiga seperti pemerintah atau asuransi. Biaya uji akan tergabung dengan harga obat. Selain itu, harus ada layanan konselor genetik untuk membantu pasien dan resep menafsirkan dan bertindak terhadap hasil uji. Menurut suatu perkiraan biaya uji genetik sekitar \$10 untuk mutasi tunggal hingga \$250 *multiple genetic screen* (Weiss *et al.*, 2008).

Berikut tabel perbandingan pengobatan berbasis farmakogenomik dan non farmakogenomik terhadap biaya dan respon terapi pada pasien penderita asma (Stallings *et al.*, 2006) :

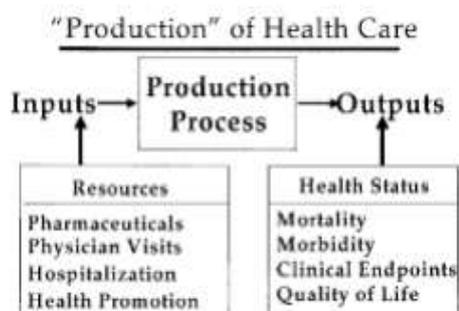
Calculated expected values	
<b>Response to therapy</b>	
No Test	67.5%
Test All	79.5%
<b>Annualized per patient cost</b>	
No Test	US\$3921
Test All	US\$3918
<b>Average savings (No Test–Test All)</b>	
	US\$3
<b>Range in distribution of 10,000 random patients</b>	
<b>Range of cost savings</b>	
5th percentile	-US\$200
95th percentile	US\$767

15% phenotype prevalence, US\$200 test, 74 and 60% overall efficacy for Rx1 and Rx2, respectively, no incremental cost difference between Rx1 and Rx2. For first year response rates and first year cost, values shown are expected values calculated from the base case values of the simulation parameters. The range of cost savings is illustrated by the 5th and 95th percentile values taken from a typical simulation run where 10,000 random annual treatment costs were generated for each clinical scenario and compared (No Test–Test All).  
Rx1: First-line treatment; Rx2: Second-line therapy.

### Implikasi dalam Sistem Kesehatan

Dari perspektif ekonomi, sistem kesehatan dilihat sebagai fungsi produksi dimana berbagai input dikombinasikan melalui beberapa proses (perawatan medis) untuk menghasilkan output kesehatan. Dalam arti ekonomi, banyak input untuk produksi perawatan kesehatan seperti

pengobatan berbasis farmakogenomik yang merupakan substitusi dan pelengkap input yang lain. Substitusi pengobatan dapat menyebabkan biaya unit berubah bisa naik ataupun turun. Selain efek substitusi pengobatan, teknologi baru juga akan mempengaruhi pemanfaatan dan pengeluaran melalui perluasan perawatan (Cutler dan McClellan, 2001).



### PEMBAHASAN

Meskipun farmakogenomik merupakan kemajuan medis dari HGP (*Human Genome Project*) akan spesifik dan efektif terhadap pasien namun disisi lain memerlukan biaya yang mahal untuk standar saat ini, sehingga perlu di evaluasi manfaat dan biaya yang dibutuhkan masyarakat. Dari perspektif sosial kita perlu menghargai bukan hanya biaya obat tetapi juga efek terhadap pengeluaran perawatan (Kozma *et al.*, 1993). Farmakogenomik menjadi sebuah tantangan untuk sistem kesehatan, pengembangan obat, praktek klinis, regulasi dan sistem sosial (Robertson *et al.*, 2002; Philips *et al.*, 2004). Secara klinik, farmakogenomik memiliki dampak yang kuat dalam pemilihan obat yang tepat dan aman untuk pasien. Beberapa penelitian mengevaluasi farmakogenomik didalam praktek klinik telah menghitung *cost-effectiveness* dari skrining populasi pasien yang melakukan uji berbasis

farmakogenomik dan pengobatan berbasis farmakogenomik (Vernon *et al.*, 2006; Flowers *et al.*, 2004).

Pada pengobatan berbasis farmakogenomik tentunya sebelum pengobatan membutuhkan uji berbasis farmakogenomik. Bukan hanya uji fenotip saja yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, atau ras, perlu juga dilakukan uji genotipe sehingga dapat diketahui profil genetik dari pasien supaya mendapatkan pengobatan yang efektif dan tepat. Pengujian genotipe tersebut secara ekonomi lebih membutuhkan biaya yang lebih besar dibandingkan dengan biaya pengobatan berbasis farmakogenomik sendiri. Hal tersebut dikarenakan penujian genotipe menjadi kunci untuk menghindari pengobatan yang tidak efektif pada pasien. Biaya yang dibutuhkan untuk pengujian genotipe biasanya ditanggung oleh pasien itu sendiri ataupun oleh pihak ketiga seperti pemerintah dan asuransi (Philips *et al.*, 2004).

Selain itu, karena menggunakan informasi genetik untuk meningkatkan kesehatan pasien, dapat juga mengacu pada implikasi etik, legal, dan sosial (ELSI). Meskipun implementasi farmakogenomik akan dipandu oleh etik dan hukum, tetap saja akan didorong oleh faktor ekonomi yang ditentukan oleh keperluan sosial (Garber dan Phelps, 1997; Weinstein *et al.*, 2001).

Terdapat beberapa metode yang digunakan dalam evaluasi ekonomi dalam teknologi sistem kesehatan : (1) minimalisasi biaya, (2) analisis konsekuensi biaya, (3) analisis efektivitas biaya, (4) analisis utilitas biaya. Berbagai metode tersebut digunakan untuk menilai efektivitas obat. Misalnya, dalam minimalisasi biaya diasumsikan bahwa tidak ada perbedaan dalam efektivitas obat. Didalam efektivitas biaya dan analisis konsekuensi biaya, efektivitas diukur secara alamiah. Didalam analisis keuntungan biaya, nilai moneter ditetapkan untuk efektivitas (misalnya, serangan jantung mungkin dihargai pada \$100.000). Dan didalam analisis utilitas biaya, efektivitas diukur dalam kualitas hidup (Veenstra *et al.*, 2000).

Adanya studi farmakogenomik dapat menghemat waktu dan biaya dalam penemuan dan pengembangan obat. Selama ini waktu dan biaya yang diperlukan dalam pengembangan obat memakan waktu 12 hingga 15 tahun dan menghabiskan \$250 hingga \$500 juta untuk obat baru tersebut masuk ke pemasaran (DiMasi *et al.*, 1994). Diperkirakan hanya 1 dari 60.000 senyawa yang disintesis oleh perusahaan farmasi yang dapat dianggap sangat sukses dalam penjualan yaitu lebih dari \$100 juta (Redwood, 1993). Selain itu hanya sekitar 12% obat yang memasuki fase pengujian terhadap manusia, sisanya tidak memasuki

fase pengujian terhadap manusia karena toksisitas yang tidak dapat diterima, efek terapeutik yang rendah, dan tidak layak untuk di pasarkan (Danzon dan Towse, 2002).

Dalam gambar grafik (a) harga obat tetap tanpa memperhitungkan efektivitas. Didalam grafik tersebut total pendapatan berbanding lurus dengan prevalensi genotipe, artinya semakin banyak prevalensi genotipe apabila tidak memperhitungkan efektivitas obat dengan harga tetap maka akan meningkatkan pendapatan (Lindpainter, 2002). Salah satu keuntungan ekonomi untuk pengembangan obat berbasis farmakogenomik adalah mampu mengidentifikasi lebih awal senyawa yang akan digunakan dalam proses pengembangan obat sehingga senyawa tersebut akan lolos ketika dilakukan fase uji klinik dan praklinik, maka biaya yang dibutuhkan untuk pengembangan obat pun akan lebih hemat.

Farmakogenomik juga dapat menemukan potensi kembali obat yang sebelumnya telah ditarik dari pasaran dengan melakukan uji berdasarkan variasi genetik pasien. Dengan dipasarkan kembali obat-obat tersebut dapat menyelamatkan \$1 hingga \$1 miliar investasi riset yang digunakan untuk obat-obat yang ditarik dari pasaran tersebut sehingga biaya R&D akan pulih (Verbelen *et al.*, 2017).

Jika peningkatan spesifisitas obat berbasis farmakogenomik dan target pasar

yang lebih kecil bisa diseimbangkan dengan meningkatkan jumlah target obat, total pendapatan industri farmasi mungkin cukup untuk mendorong penelitian dan pengembangan lanjutan untuk memenuhi kebutuhan pasar masa depan (Richmond *et al.*, 1999). Pada gambar (b) harga obat merupakan fungsi efektivitas sehingga rasio efektivitas biaya tambahan adalah konstan. Dalam fungsi ini, tidak ada insentif atau disinsentif untuk pengembangan terapi individual karena perusahaan dapat menuntut harga yang lebih tinggi untuk obat yang lebih baik. Namun baik obat dengan harga tetap maupun harga efektivitas biaya tetap realistis. Dalam gambar grafik (c) harga obat adalah beberapa fungsi yang tidak diketahui keefektivannya (dan prevalensi gen). Dimana, harga tinggi dapat dikenakan untuk pengobatan yang sangat efektif dengan target pasien yang selektif, tetapi tidak cukup untuk menghasilkan pendapatan yang setara dari pangsa pasar yang lebih besar (Lindpainter, 2002).

Implikasi ekonomi dalam perawatan pasien, contohnya pada pasien penderita asma, perbandingan ekonomi antara pengaruh pengobatan berbasis farmakogenomik dengan non farmakogenomik dapat dilihat dari respon pasien terhadap terapi, biaya tahunan yang dikeluarkan oleh pasien, dan penghematan biaya pasien. Pada pasien yang menggunakan pengobatan berbasis

farmakogenomik persentase respon terhadap terapi sebesar 79.5% sementara pasien yang tidak menggunakan pengobatan berbasis farmakogenomik memiliki persentase respon terhadap terapi sebesar 67.5%. Biaya tahunan yang dikeluarkan pasien dengan pengobatan berbasis farmakogenomik cenderung lebih rendah yaitu sebesar US\$3918 sementara pasien yang tidak menggunakan pengobatan berbasis farmakogenomik sebesar US\$3921 hal tersebut dikarenakan, pada pasien yang menggunakan pengobatan berbasis farmakogenomik memiliki respon terapi yang efektif dan tepat sehingga biaya yang dikeluarkan lebih besar pada saat uji genotipe sebelum pengobatan. Penghematan biaya pada pasien dengan pengobatan berbasis farmakogenomik sebesar US\$767 sementara pada pasien dengan pengobatan berbasis non farmakogenomik –US\$200. Hal tersebut dapat dikatakan realistis karena peningkatan biaya perawatan didorong oleh inovasi teknologi.

Dalam jangka pendek, farmakogenomik akan menyebabkan peningkatan anggaran obat karena lebih tinggi harga obat dan peningkatan penggunaan obat (karena permintaan pasien), dan juga peningkatan biaya diagnosis. Karena adanya tantangan tersebut rencana perawatan kesehatan dan pembayar harus disiapkan untuk evaluasi nilai klinik dan ekonomi uji

farmakogenomik secara sistematis dan berbasis bukti. Farmakogenomik akan memerlukan peningkatan pengetahuan tenaga medis dan pasien, struktur formulasi obat yang kompleks, dan sistem informasi lanjutan dalam perawatan dan dispensing obat. Farmakogenomik akan menawarkan mekanisme rencana kesehatan untuk meningkatkan penggunaan obat yang tepat, peningkatan kualitas kesehatan pasien, dan biaya ekonomis dimasa depan (Rioux, 2000).

## SIMPULAN

Dalam penemuan dan pengembangan obat, farmakogenomik dapat menurunkan kegagalan dalam uji klinik dan praklinik. Akan tetapi uji genotipe yang dilakukan sebelum melakukan pengobatan berbasis farmakogenomik membutuhkan biaya lebih mahal terutama dalam standar masyarakat saat ini. Evaluasi dari segi ekonomi dapat membantu peneliti, tenaga medis, dan perusahaan farmasi dalam mengembangkan studi farmakogenomik sehingga akan menguntungkan semua pihak termasuk dalam segi perawatan pasien.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT dan mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua yang selalu mendoakan, kepada dosen metodologi penelitian Pak Rizky Abdullah,

Ph.D., Apt. karena telah memberikan ilmunya dan kepada dosen pembimbing Ibu Prof. Dr. Ajeng Diantini, M.Si., Apt. yang telah rela membimbing penulis dengan sabar dan terimakasih kepada temn-teman seperjuangan yang telah memberi dukungan.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dalam penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Cutler, D.M., dan M. McClellan,. 2001. Is technology change in medicine worth it?. *Health Affairs.*, Vol. 20., No. 5.,pp. 11–29.
- Danzo, P., and Towse, A. 2002. The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Value Health.*,Vol. 5., No. 1., pp 5–13.
- DiMasi, J.A., Hansen, R.W., Grabowski, H.G. 2003. The Price Of Innovation: New Estimates Of Drug Development Costs. *Journal of Health Economics.*, Vol. 22., No. 2.,pp. 151–185.
- Flowers, C. R., Vennstra D. 2004. The Role of Cost-effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics.*, Vol. 22., No. 8., pp. 481-493.
- Friend, S. H. 1999. How DNA Microarrays And Expression Profiling Will Affect Clinical Practice. *British Medical Journal.*, Vol. 319., pp. 1–2.
- Garber, A. M., dan Phelps, C. E. 1997. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics.*, Vol. 16., No. 1.,pp. 1–31.
- Holtzman NA and Marteau TM (2000) Will genetics revolutionize medicine?. *The New England Journal of Medicine.*, Vol. 343., pp. 141–144.
- Kozma, C.M., *et al.* 1993. Economic, Clinical, and Humanistic Outcomes: A Planning Model for Pharmacoeconomic Research. *Clin. Therapeut.*, Vol. 15, 1121–1132.
- Kurth, Janice. H. 2000. Pharmacogenomics: Future Promise of a Tool for Identifying Patient at Risk. *Drugs Information Journal.*, Vol. 3., pp. 223-227.
- Lindpainter, Klaus. 2002. The Impact of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics on Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.*, Vol. 1., pp. 463-469.
- McLeod, Howard. L., dan William E. Evans. 2001. Pharmacogenomics: Unlocking the Human Genome for Better Drug Therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 41.
- Philips, K. A., Veenstra, D. L., Ramsey, S. D., Van Bebber, S. L., Sakowaki, J. 2004. Genetic Testing and Pharmacogenomics: Issues for Determining the Impact to Healthcare delivery and Costs. *Am. J. Manag. Care.*, Vol. 10., No. 7., pp. 425-432.
- Plathner, M., Dana Ribbentrop., Jan-Philip Hartman., dan Martin Frank. 2016. Cost-effectiveness of Pharmacogenomics and Pharmacogenetics Test-Guide Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for Personalized Medicine and Germany. *Adv. Ther.*, Vol. 3., No. 9. pp. 1461-1480.
- Redwood, H. 1993. New Drugs in the World Market: Incentives and Impediments to Innovation. *Am. Enterprise.*, 4 (4)., 72–80.
- Regalado, A. 1999. Inventing The Pharmacogenomics Business. *American Journal of Health-system Pharmacy.*, Vol. 56., pp. 40–50.
- Richmond, M.H., *et al.* 1999. *Human Genomics: Prospects for Health Care and Public Policy.* London: Pharmaceutical Partners for Better Health. Pp 7-9, 48-50, 60-61.
- Rioux, P. P. 2000. Clinical trials in pharmacogenetics and

- pharmacogenomics: Methods and applications. *Journal of Health Economics.*, Vol. 57.,pp. 887–898.
- Robertson, J. A., Brody, B., Buchanan, A., Kahn, J., McPhertson, E. 2002. Pharmacogenetic Challenges for the Health Care System. *Health Affairs. (Millwood).*, Vol. 21., No. 4., pp. 155-167.
- Rothstein, M.A., and P.G. Epps. 2001. Pharmacogenomics and The (Ir)Relevance of Race. *Pharmacogenomics J.*, Vol. 1., pp. 104–107.
- Sadee, W. 1999. Pharmacogenomics. *British Medical Journal.*, Vol. 319., pp. 1–4.
- Stallings, Sarah. C., Dan Huse., Stan N. Finkelstein., Willian H. Crown., Whitney P. Witt., Jon Maguire., Arthur J. Hiller., Anthony J. Sinskey., dan Geoffrey S. Ginsburg. 2006. *Pharmacogenomis.*, Vol. 7., No. 6. pp. 853-862.
- Veenstra, D. L., Higashi, M. K and Phillips, K. A. 2000. Assessing the Cost-effectiveness of Pharmacogenomics. *AAPS PharmSci 2: Article 29.*, Vol. 2., No. 3.
- Verbelen, M., M. E. Weale., dan C. M. Lewis. 2017. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet?. *The Pharmacogenomics Journal.*, Vol. 00., pp. 1-8.
- Vernon, J. A., Johnson, S. J., Hughen, W. K., Trujillo, A. 2006. Economic and Developmental Consideration for Pharmacogenomic Technology. *Pharmacoeconomic.*, Vol. 24., No. 4., pp 335-343.
- Weinstein, M.C., Goldie S.J., Losina E., Cohen, C. J., Baxter J. D., Zhang H., Kimmel A. D and Freedberg K. A. 2001. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: Clinical impact and cost-effectiveness. *Annals of Internal Medicine.*, Vol. 134., No. 6.,pp. 440–450.
- Weiss, Scott. T., Howard L. McLeod., David A. Flockhart., M. Eileen Dolan., Neal L. Benowitz., Julie A. Johnson., Mark J. Ratain., dan Kathleen M. Giacomini.. 2008. Creating and Evaluating Genetic Test Predictive of Drug Response. *Nat. Rev. Drug Discove.*, Vol. 7 (7). Pp. 568-574.