



**Evaluasi Ekonomi
Penambahan Bevacizumab
pada Regimen Kemoterapi
untuk Terapi Kanker
Kolorektal Metastase
(mCRC)**

**LAPORAN
PENELITIAN**

Disusun oleh:

BPJS KESEHATAN - KEMENTERIAN KESEHATAN - UNIVERSITAS GADJAH MADA

2017

DAFTAR ISI

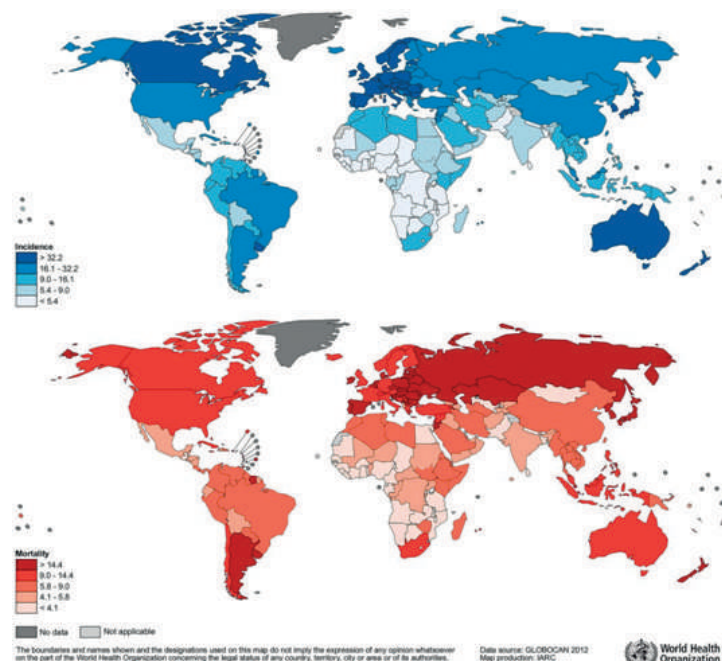
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Pertanyaan Kebijakan	4
C. Pertanyaan Penelitian PTK	4
D. Tujuan	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kanker Kolorektal	6
B. Penatalaksanaan Kanker Kolorektal	8
C. Bevacizumab	10
D. Studi Farmakoekonomi Bevacizumab pada Kanker Kolorektal	11
BAB III METODE PENELITIAN	13
A. Metode Review Efektivitas Klinis	13
B. Metode Evaluasi Ekonomi	19
BAB IV HASIL	26
A. Bukti efektivitas klinis	26
B. Evaluasi ekonomi	29
BAB V PEMBAHASAN	45
A. Bukti efektivitas klinis	45
B. Evaluasi ekonomi	46
BAB VI KESIMPULAN	48
A. Kesimpulan	48
DAFTAR PUSTAKA	49
TIM PENELITI	50
SUMBER PENDANAAN	51
PERNYATAAN BEBAS KONFLIK KEPENTINGAN	52

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar yang terdiri dari kolon dan rektum (Levin et al., 2008). Di seluruh dunia, kanker kolorektal merupakan peringkat ke-3 dari kanker yang paling sering terjadi dengan insidensi 746.298 kasus (10% dari seluruh kanker) dan kematian 373.639 kasus (8% dari seluruh kematian karena kanker) (Ferlay et al., 2013). Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa insidensi kanker kolorektal meningkat secara pesat di negara-negara di Asia (Ferlay et al., 2013). Data Globocan tahun 2012 menunjukkan bahwa insidensi kanker kolorektal di Asia Tenggara adalah 68.000 kasus dengan angka kematian 48.000 kasus (Ferlay et al., 2013).



Gambar 1. Insiden kanker kolorektal di dunia (Ferlay *et al.*, 2013)

Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia (2008), kanker kolorektal di Indonesia berada pada peringkat 9 dari 10 peringkat utama penyakit kanker pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia dengan jumlah kasus sebanyak 1.810 (4,92%). Kanker merupakan salah satu penyakit katastrofik di era Jaminan Kesehatan Nasional. Secara nasional, prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk penyakit kanker, yaitu sebesar 4,1‰. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker, Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan estimasi penderita kanker terbanyak, yaitu sekitar 68.638 dan 61.230 orang (Kemenkes, 2015).

Kanker kolorektal stadium awal tidak menunjukkan tanda, sehingga pasien kanker kolorektal biasanya datang ke pusat kesehatan saat stadium lanjut atau metastasis. Hal ini sangat tidak menguntungkan, karena pada stadium lanjut kanker kolorektal lebih susah ditangani. Terdapat beberapa modalitas terapi kanker kolorektal yang telah metastasis, diantaranya adalah kemoterapi menggunakan gabungan beberapa agen sitotoksik dan agen biologi, diantaranya adalah bevacizumab.

Bevacizumab merupakan rekombinan antibodi monoklonal manusia yang dapat mengikat semua isotipe *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A/VEGF) sehingga mencegah interaksi VEGF dengan reseptornya. VEGF-A/VEGF merupakan mediator penting dalam pembentukan pembuluh darah. Pemberian bevacizumab pada kanker akan menyebabkan hambatan pembentukan pembuluh darah baru, regresi pembuluh darah baru pada tumor, normalisasi fungsi vaskular dan aliran darah tumor, serta memberikan efek secara langsung pada sel kanker (Ellis, 2006). Di Indonesia, bevacizumab disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada tahun 2006 untuk indikasi kanker kolorektal metastatik dalam kombinasi dengan fluorourasil dan leucovorin atau dengan fluorourasil, leucovorin, dan irinotekan (FOLFIRI + bevacizumab) (Anonim, 2014).

Manfaat pemberian bevacizumab telah ditelaah secara sistematis dari berbagai penelitian terdahulu. Ada 2 kajian sistematis dan meta-analisis yang membandingkan manfaat terapi kombinasi bevacizumab dengan kemoterapi dan kemoterapi saja. Kajian sistematis oleh Bortel *et al.* (2016) terhadap 9 uji klinik (n = 3914) yang mengukur manfaat bevacizumab pada kanker kolorektal metastasis menunjukkan manfaat bevacizumab dalam meningkatkan *survival*. Kajian sistematis memperlihatkan pasien yang mendapat terapi kombinasi (kemoterapi + bevacizumab) memiliki *response rate* yang lebih tinggi (RR = 0,89; 95% CI: 0,82-0,96; p = 0,003). Terapi kombinasi juga memberikan manfaat dalam *progression-free survival* (HR = 0,69; 95% CI: 0,63-0,75; p < 0,00001), dan *overall survival rate* yang juga lebih baik (HR = 0,87; 95% CI: 0,80-0,95; p = 0,002). Efek samping yang muncul pada terapi kombinasi adalah hipertensi (RR = 3,56, 95% CI: 2,58-4,92; p < 0,00001), proteinuria (RR = 1,89; 95% CI: 1,26-2,84; p = 0,002), perforasi saluran cerna (RR = 3,63; 95% CI: 1,31-10,09; p = 0,01), kejadian tromboemboli (RR = 1,44; 95% CI: 1,20-1,73; p = 0,0001), dan perdarahan (RR = 1,81; 95% CI: 1,22-2,67; p = 0,003).

Kajian sistematis oleh Llic *et al.* (2016) menunjukkan hal serupa. Meta-analisis dilakukan pada 12 uji klinik, yang terdiri dari 3 uji klinik fase 2 dan 9 uji klinik fase 3. Hasil meta-analisis menunjukkan adanya perbaikan *overall survival* (HR = 0,84; 95% CI: 0,74-0,94; p = 0,003) dan *progression free survival* (HR = 0,64; 95% CI: 0,55-0,73; p < 0,00001) pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi kemoterapi dan bevacizumab dibanding kemoterapi saja. Nilai heterogenitas studi tinggi, sehingga disarankan penelitian lebih lanjut untuk kriteria pasien yang lebih spesifik. Penelitian terkait aspek manfaat klinis dan ekonomi juga masih sangat terbatas dan tidak konklusif.

Bevacizumab masuk dalam formularium nasional dengan indikasi kanker kolorektal metastatik dengan hasil pemeriksaan KRAS *wild type* positif (normal) dan harus termasuk dalam daftar obat dengan *high cost*. Harga bevacizumab sangat mahal, yaitu sekitar 4,8-5,2 juta/vial dengan kandungan 100 mg dalam 4 mL. Dosis

pemberiannya adalah 5 mg/kg per siklus dengan siklus sebanyak 4-6 siklus (Anonim, 2014). Apabila berat badan 60 kg, maka per kali pemberian diperlukan 300 mg bevacizumab atau 3 vial bevacizumab, dan untuk seluruh siklus diperlukan 12-18 vial. Dengan demikian, untuk setiap pasien kanker kolorektal metastatik setidaknya diperlukan biaya sebesar Rp 57,6-93,6 juta.

Terkait dengan tingginya biaya penggunaan bevacizumab dan efektivitasnya yang masih kontroversial, maka pada penelitian ini akan dilakukan evaluasi ekonomi penggunaan bevacizumab pada kanker kolorektal metastasis (*metastatic colorectal cancer*) di Indonesia.

B. Pertanyaan Kebijakan

Pertanyaan kebijakan untuk penelitian ini adalah:

1. Apakah tambahan terapi dengan bevasizumab mempunyai *value for money* yang baik?
2. Bagaimana dampak anggaran pemberian bevacizumab sebagai tambahan kemoterapi pada kasus kanker kolorektal metastasis?

C. Pertanyaan Penelitian PTK

Pertanyaan penelitian PTK ini adalah:

1. Apakah terapi dengan bevacizumab sebagai tambahan kemoterapi pada kasus kanker kolorektal metastasis *cost effective* dibandingkan dengan kemoterapi saja?
2. Berapa dampak terhadap anggaran biaya yang diperlukan untuk terapi bevacizumab pada kasus kanker kolorektal metastasis?

D. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk:

1. Mengkaji *cost effectiveness* bevacizumab sebagai terapi tambahan pada kemoterapi untuk kasus kanker kolorektal metastasis dibandingkan dengan kemoterapi saja.
2. Mengkaji dampak biaya pemberian bevacizumab sebagai terapi tambahan pada kemoterapi untuk kasus kanker kolorektal metastasis.

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan informasi yang dapat digunakan sebagai pertimbangan penggunaan bevacizumab untuk terapi tambahan kemoterapi pada kasus kanker kolorektal metastasis dalam paket manfaat BPJS.

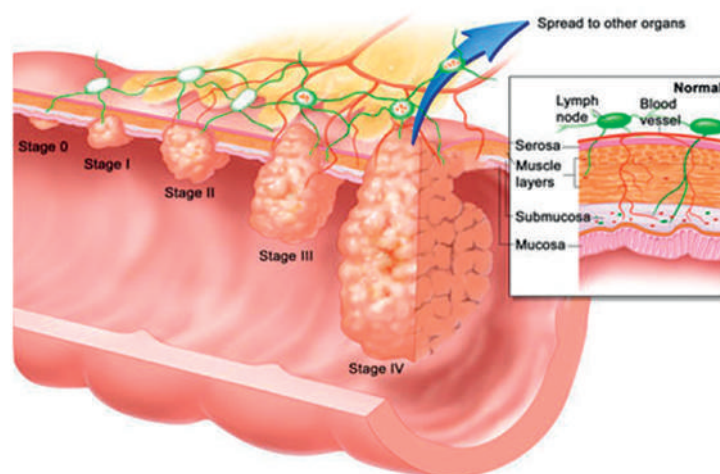
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar dan/atau rektum (Levin *et al.*, 2008). Menurut *American Cancer Society (ACS)*, kanker kolorektal adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian kedua terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Serikat (Zauber *et al.*, 2008). Telah diprediksi bahwa pada tahun 2016 terdapat 95.270 kasus baru kanker kolon dan 39.220 kasus baru kanker rektum (Smith *et al.*, 2014).

Secara keseluruhan risiko untuk mendapatkan kanker kolorektal adalah 1 dari 20 orang (5%). Risiko penyakit cenderung lebih sedikit pada wanita dibandingkan pada pria. Banyak faktor lain yang dapat meningkatkan risiko individual untuk terkena kanker kolorektal. Angka kematian kanker kolorektal telah berkurang sejak 20 tahun terakhir. Hal ini berhubungan dengan meningkatnya deteksi dini dan kemajuan pada penanganan kanker kolorektal (Levin *et al.*, 2008).



Gambar 2. Perkembangan kanker kolorektal

Klasifikasi keparahan kanker kolorektal, seperti juga pada klasifikasi kanker lainnya, dilakukan berdasarkan sistem TNM (tumor, nodus, dan metastase). Sistem TNM mengklasifikasikan ekstensi tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M), sehingga *staging* akan dinilai berdasarkan T, N, dan M. Klasifikasi TNM yang terbaru adalah TNM edisi ke-7 dan mulai digunakan pada 1 Januari 2010. Klasifikasi tumor tersebut ditunjukkan pada Tabel 1, 2, dan 3 (Kemenkes, 2015):

Tabel 1. Klasifikasi tumor primer

Tx	Tumor primer tidak bisa dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : intraepitel atau invasi lamina propria
T1	Tumor invasi ke submukosa
T2	Tumor invasi ke muskularis propria
T3	Tumor invasi melewati muskularis propria ke jaringan perikolorektal
T4a	Tumor penetrasi ke permukaan peritoneum visceral
T4b	Tumor secara langsung menginvasi atau menempel pada struktur atau organ lain

Tabel 2. Klasifikasi kelenjar getah bening (limfonodi)

Nx	Limfonodi regional tidak bisa dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke limfonodi regional
N1a	Metastasis pada 1 limfonodi regional
N1b	Metastasis pada 2-3 limfonodi regional
N1c	Tumor deposit pada subserosa, mesenterik, atau jaringan tidak berperitoneum, perikolik tanpa metastasis limfonodi regional
N2a	Metastasis pada 4-6 limfonodi regional
N2b	Metastasis pada ≥ 7 limfonodi regional

Tabel 3. Klasifikasi metastasis

M0	Tidak metastasis jauh
M1a	Metastasis pada 1 organ atau daerah
M1b	Metastasis pada > 1 organ/daerah atau pada peritoneum

Berdasarkan klasifikasi tersebut didapatkan pembagian stadium kanker kolorektal seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Stadium kanker kolorektal

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T berapapun	N berapapun	M1a
IVB	T berapapun	N berapapun	M1b

B. Penatalaksanaan Kanker Kolorektal

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi/ subspecialisasi, antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor, seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien, dan preferensi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rektum. Saat ini, terapi biologis (*targeted therapy*) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya. Penatalaksanaan kanker kolorektal dibedakan menjadi penatalaksanaan kanker kolon (Tabel 5) dan kanker rektum (Tabel 6).

Tabel 5. Tatalaksana terapi pada kanker kolon

Stadium	Terapi
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> • eksisi lokal atau polipektomi sederhana • reseksi <i>en block</i> segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> • <i>wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi adjuvan
Stadium II	<ul style="list-style-type: none"> • <i>wide surgical resection</i> dengan anastomosis • terapi adjuvan setelah pembedahan pada pasien risiko tinggi
Stadium III	<ul style="list-style-type: none"> • <i>wide surgical resection</i> dengan anastomosis • terapi adjuvan setelah pembedahan
Stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> • reseksi tumor primer pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang dapat direseksi • kemoterapi sistemik pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang tidak dapat direseksi tanpa gejala

Tabel 6. Tatalaksana terapi pada kanker rektum

Stadium	Terapi
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> • Eksisi transanal (TEM) atau • Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> • Kemoradioterapi neoajuvan (5-FU/RT jangka pendek atau <i>capecitabine</i>/RT jangka pendek), • Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi ajuvan (5-FU ± <i>leucovorin</i> atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIA-IIIIC	<ul style="list-style-type: none"> • Neoajuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi trans-abdominal + teknik TME bila memungkinkan dan Ajuvan pada T apapun (5-FU ± <i>leucovorin</i> or FOLFOX or CapeOx)
Stadium IIIIC dan/atau <i>locally unresectable</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi kemoterapi atau • Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis + lesi rektum atau 5-FU/RT pelvis. • Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.

Stadium IVA/B (metastasis dapat reseksi)	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi kemoterapi atau • Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis + lesi rektum atau 5-FU/RT pelvis. Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis borderline resectable)	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/pelvic RT. • Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis synchronous tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi)	<ul style="list-style-type: none"> • Bila simptomatik, terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau kolon <i>stenting</i>. • Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. • Bila asimtomatik, berikan terapi non-bedah, lalu kaji ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi.

Kemoterapi yang digunakan pada terapi kanker kolorektal biasanya dalam kombinasi berbagai agen sitotoksik, seperti 5-fluorourasil, leukovorin atau cafolinat, capecitabin, oxaliplatin, irinotecan, dan agen biologis. Agen biologis yang digunakan pada kanker kolorektal antara lain bevacizumab, cetuxizumab, aflibercept, panitumumab, dan lain-lain (Kemenkes, 2015).

C. Bevacizumab

Bevacizumab merupakan rekombinan antibodi monoklonal manusia yang berikatan dengan semua isotipe *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A/VEGF), yang merupakan mediator utama terjadinya vaskulogenesis dan angiogenesis tumor, sehingga menghambat pengikatan VEGF ke reseptornya, Flt-1 (VEGFR-1) dan KDR (VEGFR-2), pada permukaan sel endotelium. Netralisasi aktivitas biologis VEGF dapat mengurangi vaskularisasi tumor, menormalkan pembuluh darah tumor yang tersisa, dan menghambat pembentukan pembuluh darah tumor baru sehingga menghambat pertumbuhan tumor, baik tumor primer maupun tumor metastasis. Inhibisi pertumbuhan mikrovaskular dipercaya dapat memperlambat pertumbuhan tumor.

Bevacizumab diberikan secara infus intravena dalam waktu 30-90 menit dengan dosis 5 mg/kg bila dikombinasi dengan rejimen kemoterapi siklus 2 mingguan (FOLFOX atau FOLFIRI) dan dosis 7,5 mg/kg bila dikombinasi dengan regimen kemoterapi 3 mingguan CapeOx (Kemenkes, 2015).

D. Studi Farmakoekonomi Bevacizumab pada Kanker Kolorektal

Studi farmakoekonomi terhadap bevacizumab dalam terapi kombinasi dengan kemoterapi untuk kanker kolorektal metastatik telah banyak dilakukan. Beberapa penelitian membandingkan bevacizumab kombinasi kemoterapi dengan kemoterapi saja untuk pasien kanker kolorektal metastatik. Penelitian di Korea Selatan oleh Lee *et al.* (2012) menunjukkan bahwa penambahan bevacizumab pada regimen FOLFIRI (5-fluorourasil, irinotecan, leucovorin) meningkatkan luaran klinis pasien kanker kolorektal metastatik serta terbukti *cost effective* pada setting di Korea Selatan. Hal ini bertentangan dengan hasil studi Ruiz-Millo *et al.* (2014). Pada penelitian tersebut, penambahan bevacizumab pada rejimen kemoterapi tidak meningkatkan *progression free survival* namun meningkatkan *cost* per pasien yang menerima terapi. Namun pada kedua penelitian tersebut terdapat perbedaan rejimen kemoterapi yang digunakan. Ruiz-Millo *et al.* menggunakan kombinasi irinotecan dan 5-fluorourasil saja. Penelitian lain di Amerika Serikat menunjukkan bahwa penambahan bevacizumab pada regimen 5-fluorourasil, leucovorin, dan oxaliplatin menyebabkan *minimal incremental benefit* pada *cost* per QALY yang tinggi baik pada setting bevacizumab sebagai lini pertama maupun lini kedua terapi (Goldstein *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian juga telah membandingkan *cost effectiveness* bevacizumab dengan agen biologi lainnya. Penelitian oleh Rivera *et al.* (2017) membandingkan bevacizumab dengan panitumumab sebagai terapi kanker kolorektal metastatic dengan kombinasi bersama mFOLFOX6 (oxiplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) di Spanyol. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi dengan

panitumumab lebih *cost effective* dibandingkan kombinasi dengan bevacizumab. Penelitian lain yang juga membandingkan panitumumab dengan bevacizumab sebagai terapi kanker kolorektal metastatik dengan kombinasi bersama mFOLFOX6 (oxiplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) juga telah dilakukan di Czech. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa panitumumab lebih *cost effective* dibanding kombinasi dengan bevacizumab sebagai lini pertama terapi kanker kolorektal metastatik (Finek *et al.*, 2015).

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Metode Review Efektivitas Klinis

1. Strategi pencarian bukti

Penilaian indikator efikasi dilakukan dengan menghitung *progression free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS). Pencarian bukti mengenai efektivitas klinis bevacizumab sebagai tambahan kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja pada kasus kanker kolorektal metastatik dilakukan melalui 2 cara, yaitu:

- a. Penelitian observasional menggunakan metode kohort retrospektif dengan memanfaatkan data sekunder rekam medis pasien kanker kolorektal metastatic dari 4 rumah sakit yang telah dipilih. Data tersebut diolah untuk mendapatkan data OS dan PFS.

Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n_1 = kelompok pasien dengan pengobatan bevacizumab

n_2 = kelompok pasien tanpa pengobatan bevacizumab

α = hasil dari penetapan kesalahan tipe I = 5%, maka $Z_\alpha = 1,96$

β = hasil dari penetapan kesalahan tipe II = 20%, maka $Z_\beta = 0,842$

P = perkiraan populasi $(P_1 + P_2 / 2)$

P1 = proporsi efek pasien dengan terapi (0,64 dari penelitian Giantonio, 2007)

P2 = proporsi efek pasien tanpa terapi (0,43 dari penelitian Giantonio, 2007)

Q = 1-P; Q1= (1-P1); Q2= (1-P2)

Hasil perhitungan berdasarkan rumus diatas didapatkan jumlah subyek yang diperlukan adalah 75 subyek per kelompok terapi.

- b. Pelacakan pustaka terkait dengan penggunaan bevacizumab sebagai tambahan kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja pada pasien kanker kolorektal metastatik. Pelacakan pustaka secara sistematis dilakukan untuk mencari bukti ilmiah yang terbaik (*best*), sah (*valid*), dan mutakhir (*current*). Pelacakan pustaka untuk kajian sistematis ini dilakukan secara elektronik melalui internet. Pelacakan terutama ditujukan untuk mendapatkan *full-text* semua artikel/*literature* yang membandingkan efektivitas bevacizumab sebagai terapi kanker kolorektal metastasis. Artikel yang diperoleh akan dikaji lebih lanjut untuk menilai apakah studinya sah, apakah hasilnya secara klinis penting, dan apakah hasil tersebut dapat diterapkan pada pasien. Pelacakan pustaka dilakukan di databases yang merupakan sumber terbaik untuk memperoleh semua data mutakhir yang terpercaya (*current and best evidences*). Database sebagai sumber utama pencarian bukti ilmiah pada kajian ilmiah ini adalah: (1) PubMed (www.pubmed.gov), (2) The Cochrane Library (www.cochrane.org), (3) Clinical Evidence (www.clinicalevidence.com), (4) EMBASE (www.embase.com), dan (5) CINAHL (www.cinahl.com). Penggunaan kata kunci (*keywords*) merupakan cara terbaik untuk mencari artikel atau bukti ilmiah. Kata kunci yang dipakai untuk pelacakan bukti ilmiah disesuaikan dengan pertanyaan klinik yang diajukan, yaitu: "apakah terapi bevacizumab meningkatkan proporsi kesintasan (*survival*) pada pasien kolorektal metastasis?" Pada pertanyaan klinik di atas akan muncul kata kunci untuk populasi (*population*), intervensi (*intervention*), pembanding (*control*), dan luaran klinik yang dinilai (*outcome*).

Patient/Population/Problem - yaitu pasien atau masalah yang dipertanyakan adalah pasien kanker kolorektal metastatik. *Intervention/Intervensi/Indeks/Indikator* yang dinilai adalah bevacizumab. *Comparison*, yaitu pembandingan terhadap intervensi yang dinilai adalah tanpa bevacizumab. *Outcome*, yaitu hasil yang diinginkan adalah luaran klinik yang paling umum untuk menilai efektivitas obat untuk kanker, yaitu: *overall survival*.

Pelacakan pustaka dilakukan dengan logika Boolean. Boolean operator yang utama digunakan untuk kajian sistematis ini adalah OR dan AND sebagai berikut: (1) Populasi OR sinonim1 OR sinonim2..... AND, (2) Intervensi OR sinonim1 OR sinonim2..... AND, (3) Komparator OR sinonim1 OR sinonim2..... AND, dan (4) Outcome OR sinonim1 OR sinonim2. Sinonim disertakan sebanyak mungkin dengan mengambil dari MeSH (*medical subject headings*) atau sinonim dalam *thesaurus*.

Upaya untuk benar-benar mendapatkan artikel yang terpilih dilakukan dengan memberi pembatasan (*limit*). Pembatasan adalah dengan melakukan identifikasi jenis artikel terapi. Disain penelitian yang dipilih adalah yang memiliki hirarki bukti ilmiah terbaik, yaitu *systematic review* dari sejumlah RCT di *The Cochrane Database of Systematic Reviews* pada *The Cochrane Library* dan uji klinik randomisasi buta ganda (*double blind randomized controlled trial*). Pembatasan lain yang dilakukan adalah tahun terbit di atas tahun 2000, berbahasa Inggris, dan dapat diakses *full text*. Hasil pelacakan pustaka akan ditelaah validitasnya dengan mengkategorikan derajat bukti ilmiah, menggunakan skor kuantitatif Jadad (yang dimodifikasi) untuk masing-masing artikel.

2. Kriteria inklusi dan eksklusi

a. Kriteria inklusi:

- Usia \geq 18 tahun
- Pasien yang didiagnosis *de novo* kanker kolorektal metastatik.

- Belum pernah mendapatkan kemoterapi untuk kanker kolorektal metastatik
- Mendapatkan terapi kombinasi bevacizumab-kemoterapi (bevacizumab-5 atau kemoterapi saja.
- Tumor resektabel

b. Kriteria eksklusif:

- Data rekam medis tidak lengkap
- Tumor metastasis ke otak
- Menderita lebih dari 1 jenis kanker

3. Telaah kritis

Telaah kritis dilakukan pada jurnal ilmiah yang telah didapatkan pada tahap pencarian bukti efektivitas klinis. Sebagaimana panduan *Evidence Based Medicine* (EBM), ada tiga hal yang harus ditelaah, yaitu: (1) *Validity* (kesahihan), (2) *Importance* (penting atau tidaknya hasil penelitian), dan (3) *Applicability* (kemampuserapan). Tiga hal tersebut disingkat dengan akronim VIA. Kajian ini hanya berfokus pada laporan penelitian dengan validitas yang baik, hasilnya klinis penting, dan hasil tersebut dapat diterapkan pada pasien.

Langkah pertama adalah dengan menilai *Validity* (kesahihan) bukti ilmiah yang diperoleh. Validitas suatu penelitian dinilai dengan memeriksa bagian metode (bahan dan cara) dari artikel penelitian yang diperoleh, apakah desainnya sesuai dengan tujuan penelitian, pemilihan subyeknya benar, jumlah subyeknya cukup, alokasinya sesuai aturan, intervensi dan semua pengukurannya akurat, analisis dan interpretasi yang benar, dan seterusnya. Panduan sistematis dengan jawaban Ya/Tidak dipakai untuk menilai validitas artikel terapi. Telaah juga dilakukan pada bagian hasil penelitian (*result*) untuk menilai validitas, misalnya: apakah subyek yang *lost to follow-up* dapat diterima (secara umum disepakati maksimal 20%).

Aspek penting lain yang dinilai adalah *importance* dalam konteks *validity, importance, applicability* (VIA), yaitu seberapa penting hasil tersebut secara klinis, sehingga dapat menjadi dasar untuk tatalaksana pasien. Pada penelitian ini yang dinilai adalah perbandingan *overall survival* antara pasien yang mendapat bevacizumab dan tanpa bevacizumab untuk kasus kanker kolorektal metastasis. Penting secara klinis (*clinically important*), dan bukan secara statistika bermakna (*statistically significant*).

4. Peringkat bukti

Setiap artikel ilmiah yang diperoleh dari pelacakan pustaka dilakukan telaah kritis (*critical appraisal*). Telaah kritis dilakukan terhadap artikel *systematic review* (SR), meta-analisis, dan uji klinik randomisasi buta ganda (*double blind randomized controlled trial*). Langkah awal adalah dengan menilai hirarki derajat bukti ilmiah artikel yang diperoleh. Kajian sistematis ini hanya berfokus pada bukti ilmiah yang tertinggi, yaitu: kajian sistematis terhadap uji klinik randomisasi buta ganda, dan uji klinik randomisasi buta ganda (*randomized double blind controlled trial*).

Tabel 7. Hirarki bukti ilmiah

Levels of evidence	Penjelasan
IA	Bukti ilmiah dari meta-analisis uji klinik randomisasi
IB	Bukti ilmiah dari uji klinik randomisasi
IIA	Bukti ilmiah dari uji klinik dengan kelompok kontrol tanpa randomisasi
IIB	Bukti ilmiah dari salah satu penelitian kuasi eksperimental
III	Bukti ilmiah dari penelitian non-eksperimental, penelitian deskriptif, studi korelasi, atau penelitian kasus kontrol
IV	Bukti ilmiah berdasar pendapat ahli atau sekelompok pakar atau organisasi dengan reputasi baik

5. Derajat rekomendasi

Derajat rekomendasi merupakan tingkatan rekomendasi berdasarkan *level of evidence* (peringkat bukti):

- Derajat A: langsung berdasarkan pada level I *evidence*
- Derajat B: langsung berdasarkan pada level II *evidence* atau ekstrapolasi rekomendasi dari level I *evidence*
- Derajat C: langsung berdasarkan pada level III *evidence* atau ekstrapolasi rekomendasi dari level I atau level II *evidence*
- Derajat D: langsung berdasarkan pada level IV *evidence* atau ekstrapolasi rekomendasi dari level I atau level II atau level III *evidence*

Pada penelitian ini derajat rekomendasi yang digunakan adalah derajat rekomendasi A.

Skala yang digunakan untuk menilai kualitas artikel adalah skala Jadad dan skala Jadad yang dimodifikasi. Skala Jadad terdiri dari 5 pertanyaan, yaitu : (1) apakah dilakukan randomisasi ?; (2) apakah randomisasi yang dilakukan benar ?; (3) apakah dilakukan *blinding*?; (4) apakah *blinding* sesuai?; dan (5) apakah alasan tidak mengikuti penelitian sampai selesai dijelaskan? Semua jawaban "Ya" diberi nilai 1. Skor diatas 3 menunjukkan kualitas penelitian tersebut baik. Syarat utama adalah dilakukan randomisasi, *blind*, dan *intention to treat analysis*. Skala Jadad yang dimodifikasi menambahkan 3 pertanyaan, yaitu: (1) apakah dilakukan analisis terhadap efek samping?; (2) apakah metode statistik dijelaskan; dan (3) apakah kriteria inklusi dan eksklusi dijelaskan detail?. Skor diatas 3 untuk skala Jadad dimodifikasi juga dianggap sebagai batas penelitian dinyatakan valid.

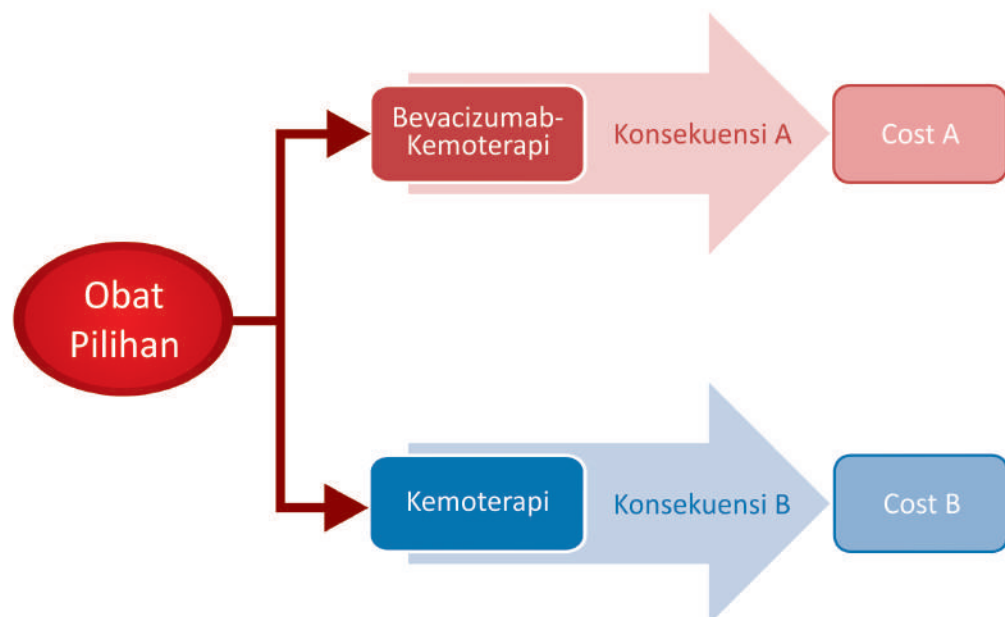
Tabel 8. Telaah kritis uji klinik randomisasi buta ganda untuk artikel terapi

Aspek yang dinilai	Ya/Tidak/Tidak jelas
Apakah peserta penelitian dirandomisasi?	
Apakah tabel randomisasinya disembunyikan?	
Apakah karakteristik kedua kelompok sebanding sebelum dilakukan intervensi?	
Apakah pasien dan peneliti tidak mengetahui perlakuan yang diberikan?	
Selain obat atau pengobatan yang diberikan, apakah kelompok-kelompok tersebut memperoleh perlakuan yang sama?	
Apakah semua pasien yang ikut dalam uji klinis diikutsertakan dalam analisis akhir?	
Apakah mereka dianalisis dalam kelompok awal saat randomisasi?	

B. Metode Evaluasi Ekonomi

1. Desain dan model

Penelitian ini merupakan penelitian evaluasi ekonomi dengan *metode cost effectiveness analysis* (CEA) dan *cost utility analysis* (CUA), serta *budget impact analysis* (BIA). Penelitian ini akan membandingkan pasien kanker kolorektal metastatik yang mendapatkan kemoterapi saja dibandingkan dengan yang mendapatkan kombinasi kemoterapi dengan bevacizumab.



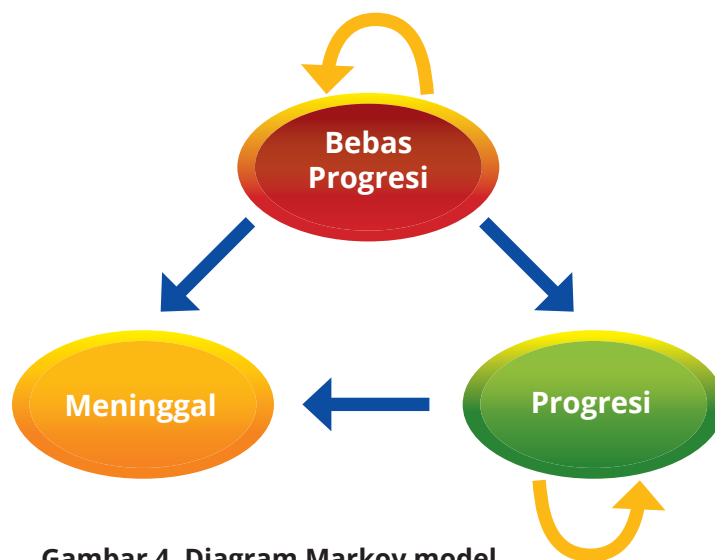
Gambar 3. Desain studi farmakoekonomi

a. CEA

CEA menggunakan pendekatan *real world data*. Perspektif penelitian CEA adalah *health provider* (rumah sakit). Pada penelitian ini *outcome* klinis yang diukur berupa PFS dan OS. Data meliputi biaya medik langsung. Time horizon yang digunakan untuk analisis CEA adalah 1,5 tahun.

b. CUA

CUA menggunakan pendekatan modeling dengan Markov model. Perspektif CUA adalah *societal*. Pada penelitian ini *outcome* humanistik dinyatakan dengan QALY. Biaya meliputi biaya medik langsung, biaya non-medik langsung, dan biaya tak langsung. Perhitungan biaya dan QALY pada kedua opsi kebijakan menggunakan Markov model yang diadopsi dari penelitian sebelumnya (Tappenden, 2007; Kovic, 2015). Model tersebut terdiri dari tiga *health state*, yaitu *progression-free state* (bebas progresi), *progression state* (progresi), dan *death* (meninggal). Panjang untuk tiap siklus adalah 2 bulan dengan *time horizon lifetime* dimulai usia 50 tahun. Gambar 4 menunjukkan diagram model yang digunakan.

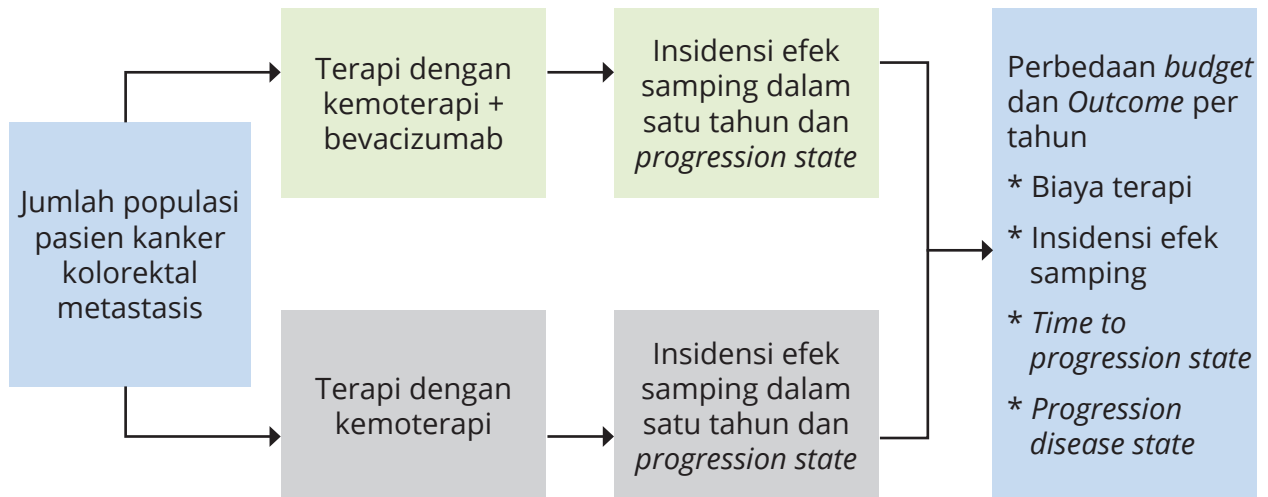


Gambar 4. Diagram Markov model

Parameter yang diinput pada model didapatkan dari berbagai sumber data yang akan dirinci lebih lanjut pada poin terkait. Singkatnya data probabilitas dari *progress free* ke *progress*, *progress free* ke *death*, dan probabilitas *progress* ke *death* diambil dari *data systematic review* yang dikonfirmasi dengan data observasi (*cohort retrospective*).

c. BIA

BIA menggunakan model analisis dampak biaya. Cakupan biaya untuk BIA adalah biaya medik langsung (terapi). Penelitian ini dilakukan menggunakan perspektif *thirdparty payer*. Model yang digunakan untuk penelitian ini ditampilkan pada Gambar5:



Gambar 5. Model untuk BIA

Sumber data yang digunakan untuk pemodelan ini adalah laporan studi epidemiologi, data registrasi, data klaim, informasi pola terapi yang telah dipublikasikan, data penelitian perkiraan pasar, data sumber daya dan biaya per unit berdasarkan data retrospektif, hasil uji klinik terkait efektivitas terapi, dan perkembangan penyakit yang sudah dipublikasikan. Pendapat ahli dapat digunakan jika tidak ada *alternative* sumber data.

2. Variabel biaya dan variabel utilitas

a. Variabel biaya

- Biaya langsung medik dikumpulkan berdasarkan biaya riil perawatan pasien yang berasal dari arsip tagihan pasien saat perawatan di unit rawat jalan maupun rawat inap. Komponen biaya langsung medik meliputi: biaya obat, biaya alat kesehatan, biaya kamar rawat inap, biaya tenaga medis, biaya laboratorium, biaya administrasi, dan sebagainya. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dari 4 rumah sakit yang telah ditunjuk sebelumnya.

- Komponen biaya langsung non-medis meliputi: biaya transportasi, biaya makan, biaya penginapan pasien dan *care giver* saat perawatan pasien rawat jalan ataupun rawat inap. Biaya langsung non-medis dihitung berdasarkan wawancara ke pasien dan/atau *care giver*. Subyek untuk pengumpulan data biaya langsung non-medis sama dengan subyek untuk pengukuran *utility*.
- Komponen biaya tak langsung meliputi: biaya produktivitas pasien yang hilang karena sakit dan perawatan, biaya produktivitas *care giver* yang hilang mendampingi pasien saat sakit dan perawatan. Biaya langsung non-medis dihitung berdasarkan wawancara ke pasien dan/atau *care giver*. Subyek untuk pengumpulan data biaya tak langsung sama dengan subyek untuk pengukuran *utility*.

Jumlah sampel untuk penelitian biaya dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut (WHO, 2005):

$$n = \left(\frac{\text{precision}^2}{CV^2 \times Z_{1-\alpha/2}^2} + \frac{1}{N_0} \right)^{-1}$$

Dimana:

n = jumlah sampel

CV = *coefficient of variance (ratio of standard of deviation to mean)*, didapatkan dari studi sebelumnya

$Z_{1-\alpha/2}$ = *the abscissa of the normal curve that cuts off an area at the tails (1 - equals the desired confidence level); the value for Z is found in statistical tables, for the confidence level of 95%, Z value is 1.96)*

N_0 = total jumlah kasus pada tahun sebelumnya

Dengan taraf kepercayaan 95%, tingkat presisi 10%, koefisien variasi 0,7* dan perkiraan jumlah kasus sebesar 100** pada tiap RS, maka didapatkan jumlah sampel sebesar 65. Pada penelitian ini akan diambil jumlah sampel sebesar 65 subyek untuk setiap RS. (catatan: *berdasarkan penelitian subdit FE tahun 2016 untuk kasus BC dan CML; **jumlah sampel akan dihitung ulang setelah mengetahui jumlah kasus di tiap RS pada tahun sebelumnya).

b. Variabel utilitas

Pengumpulan *data utility* dilakukan dengan rancangan observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data utility didapatkan melalui *interview* langsung dengan subyek penelitian menggunakan instrumen pengukuran kualitas hidup EQ-5D-5L. *Value set* yang digunakan adalah *value set* untuk orang Indonesia.

Subyek pengukuran *utility* adalah pasien kanker kolorektal metastasis pada dua kondisi, yaitu *progression-free state* dan *progression state* sesuai dengan Markov model. Populasi subyek untuk pengukuran *utility* adalah pasien dari 3 rumah sakit yang terpilih yaitu RS Dharmais, RS Sardjito, dan RS Sanglah. Jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut (Walters, 2009):

$$n = \frac{\sigma^2}{[\omega/1.96]^2}$$

Dimana:

n = Jumlah sampel

Z $1-\alpha/2$ = *the abscissa of the normal curve that cuts off an area at the tails (1 - equals the desired confidence level); the value for Z is found in statistical tables, for the confidence level of 95%, Z value is 1.96*

σ = *standard of deviation* (dari studi sebelumnya)

ω = *absolute precision* atau *effect size*

Dengan taraf kepercayaan 95%, tingkat presisi 10%, dan standar deviasi *utility* penelitian sebelumnya sebesar 0,2* (Endarti *et al.*, 2015) maka didapatkan jumlah sampel sebesar 15 subyek. Pada penelitian ini diambil sampel sebanyak 15 subyek untuk setiap *health state* dan setiap rumah sakit, sehingga keseluruhan sampel untuk pengukuran *utility* sebesar 90 subyek. (*catatan: karena keterbatasan data *utility* pasien kanker kolorektal di Indonesia, maka digunakan data *utility* pasien kanker serviks di Indonesia).

3. Analisis model dan time horizon

a. CEA

Diagram biaya dan efektivitas dibuat untuk menentukan posisi biaya dan luaran klinis antara satu opsi kebijakan dengan opsi kebijakan yang lainnya. Salah satu opsi kebijakan yaitu opsi kebijakan dengan luaran klinis paling kecil digunakan sebagai pembanding. Opsi kebijakan lainnya dibandingkan apakah mempunyai biaya dan luaran klinis yang lebih kecil, sama besar, atau lebih besar. Opsi kebijakan dengan luaran klinis lebih besar namun membutuhkan biaya yang juga lebih besar, dihitung nilai inkremental efektivitas biaya (*Incremental Cost Effectiveness Ratio* atau ICER)-nya.

ICER dihitung menggunakan formula sebagai berikut (Drummond *et al.*, 2015):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya (kemoterapi + Bevasizumab)} - \text{Biaya kemoterapi}}{\text{Luaran klinis (kemoterapi + Bevasizumab)} - \text{Luaran klinis kemoterapi}}$$

b. CUA

Diagram biaya dan efektivitas dibuat untuk menentukan posisi biaya dan luaran klinis antara satu opsi kebijakan dengan opsi kebijakan yang lainnya. Salah satu opsi kebijakan yaitu opsi kebijakan dengan luaran klinis paling kecil digunakan sebagai pembanding. Opsi kebijakan lainnya dibandingkan apakah mempunyai biaya dan luaran klinis yang lebih kecil, sama besar, atau lebih besar. Opsi kebijakan dengan

QALY lebih besar namun membutuhkan biaya yang juga lebih besar, dihitung nilai inkremental efektivitas biaya (*Incremental Cost Effectiveness Ratio* atau ICER)-nya.

ICER dihitung menggunakan formula sebagai berikut (Drummond *et al.*, 2015):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya (Kemoterapi + Bevasizumab)} - \text{Biaya kemoterapi}}{\text{QALY (Kemoterapi + Bevasizumab)} - \text{QALY kemoterapi}}$$

c. BIA

Analisis dampak biaya dilakukan dengan menghitung biaya yang dibutuhkan untuk terapi berbasis bevacizumab untuk seluruh populasi pasien mCRC di Indonesia.

Pada penelitian ini *time horizon* yang digunakan untuk analisis CEA adalah 1,5 tahun, sedangkan untuk analisis CUA adalah seumur hidup. *Time horizon* untuk analisis BIA adalah 5 tahun. Potongan atau *discount* yang digunakan adalah sesuai dengan pedoman dari *National Institute for Health and Clinical Excellence* yaitu sebesar 3,5% (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2011) untuk biaya (*cost*) dan luaran (*outcome*).

4. Analisis ketidakpastian

Analisis ketidakpastian dilakukan dengan analisis sensitivitas probabilistik (*probabilistic sensitivity analysis*). Seluruh variabel pada model diuji secara bersamaan menggunakan teknik *Monte Carlo Simulation*.

BAB IV

HASIL

A. Bukti efektivitas klinis

1. Tinjauan sistematis

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, risiko kekambuhan, dan *performance* status. Berdasar pada pertimbangan tersebut, kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi ajukan, neoajukan atau paliatif (Kemenkes, 2015).

Bevacizumab adalah rekombinan monoklonal antibodi manusia yang berikatan dengan semua isotipe *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A/VEGF), sebagai mediator utama terjadinya vaskulogenesis dan angiogenesis tumor. Bevacizumab menghambat pengikatan VEGF ke reseptornya, Flt-1 (VEGFR-1) dan KDR (VEGFR-2), pada permukaan sel endotelium. Penghambatan aktivitas biologis VEGF dapat mengurangi vaskularisasi tumor, menormalkan pembuluh darah tumor yang tersisa, dan menghambat pembentukan pembuluh darah tumor baru sehingga menghambat pertumbuhan tumor, baik tumor primer maupun tumor metastasis.

Bevacizumab diberikan secara infus intravena dalam waktu 30-90 menit dengan dosis 5 mg/kg bila dikombinasi dengan regimen kemoterapi siklus 2 mingguan (FOLFOX atau FOLFIRI) dan dosis 7,5 mg/kg bila dikombinasi dengan regimen kemoterapi siklus 3 mingguan (CapeOx). Bevacizumab diberikan sebelum oxaliplatin. Angka kejadian efek samping pada penggunaan bevacizumab secara umum dilaporkan lebih dari 10%, yang terdiri dari: perforasi gastrointestinal (0,3-2,4%), komplikasi pembedahan dan penyembuhan luka (sekitar 15%), perdarahan (1,2-4,6%), tromboemboli (sekitar

2,4%), hipertensi derajat 3-4 (5-18%), proteinuria derajat 3-4 (0,7- 7,4%), neutropenia, dan gagal jantung kongestif derajat 3-4 (1,0%) (NCCN, 2015, Kemenkes, 2015).

Hasil pelacakan pustaka mendapatkan 8 uji klinik yang sesuai dengan kriteria inklusi pada pencarian secara sistematis. Tabel 9 memperlihatkan karakteristik hasil penelitian terdahulu terkait penggunaan bevacizumab untuk kanker kolorektal metastasis. Hasil kajian menunjukkan bahwa tiga dari tujuh uji klinik yang ada menggunakan *overall survival* sebagai *primary end point*. Hasil kajian menunjukkan bahwa 5 dari 8 uji klinik ini di fase III, semuanya menggunakan randomisasi dalam alokasi kelompok terapi, 7 dari 8 uji klinik menggunakan bevacizumab sebagai lini pertama. Pengukuran tersamar (*blinding*) dilakukan pada 4 uji klinik. Demikian pula analisis *intention-to-treat* yang dijumpai pada 4 buah uji klinik randomisasi.

Kajian lebih dalam dilakukan pada uji klinik bevacizumab yang menggunakan *overall survival* sebagai *outcome primer*. Nilai Jadad yang dimodifikasi untuk uji klinik tersebut adalah 3. Hal ini menunjukkan validitas hasil penelitian. Tabel 10 menunjukkan hasil telaah kritis penelitian. Pada Tabel 11 ditampilkan ringkasan perbandingan *outcome* dari beberapa penelitian yang dikaji, menunjukkan bahwa terapi dengan penambahan bevasizumab pada regimen kemoterapi menghasilkan *outcome* berupa *overall survival* yang lebih panjang.



Gambar 6. Bagan rangkuman uji klinik bevacizumab untuk kanker kolorektal metastasis

Tabel 9. Karakteristik penelitian uji klinik bevacizumab untuk kanker kolorektal metastasis

	Irinotecan-based		Oxaliplatin-based		Fluorouracil			
Peneliti (tahun)	Hurwitz, (2004)	Stathopoulos, (2010)	Saltz, (2008)	Kabinnavar, (2003)	Kabinnavar, (2005)	Giontano (2007)	Tebutt, (2010)	Cunningham (2013)
Jumlah subyek (placebo/bev)	411/402	108/114	701/699	36/68	105/104	291/286/243	156/156	140/140
Fase	III	III	III	II	II	III	III	III
Randomisasi	Adekuat	Adekuat	Adekuat	Adekuat	Adekuat	Adekuat	Tidak jelas	Adekuat
Populasi penelitian	Lini pertama	Lini pertama	Lini pertama	Lini pertama	Lini pertama	Lini kedua	Lini pertama, usia lanjut	Lini pertama, usia lanjut
Analisis <i>intention-to-treat</i>	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Blinding</i>	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak
<i>Withdrawals</i>	Tidak jelas	Dijelaskan	Dijelaskan	Dijelaskan	Dijelaskan	Ya	Dijelaskan	Dijelaskan
Rejimen terapi	Saltz IFL	Irino 135 mg/m ² + 5 FU 500 mg/m ² + LV 200 mg/m ² tiap 21 hari	XELOX atau FOLFOX4	Roswell- Park	Roswell- Park	FOLFOX4	Capecitabine	Capecitabine
Jadwal pemberian	5 mg/kg tiap 14 hari	7.5 mg/kg tiap 21 hari	7.5 mg/kg tiap 21 hari (XELOX) atau 5 mg/kg tiap 14 hari (FOLFOX4)	10 mg/kg tiap 14 hari (32 pasien)	5 mg/kg tiap 14 hari	10 mg/kg tiap 14 hari	7.5 mg/kg tiap 21 hari	7.5 mg/kg tiap 21 hari
Dosis pemeliharaan	Sampai progresi	Sampai progresi	Sampai progresi	48 minggu	Sampai progresi	Sampai progresi	Sampai progresi	Sampai progresi

Tabel 10. Telaah kritis uji klinik yang menggunakan *overall survival* sebagai *endpoint*

Studies	Score
Kabinnavar (2003)	5
Hurwitz (2004)	7
Kabinnavar (2005)	8
Saltz (2008)	8
Statopholus (2010)	5
Tebbut (2010)	4
Guan (2011)	5
Cunningham (2013)	7
Passardi (2015)	5

B. Evaluasi ekonomi



Gambar 7. Alur pengambilan data

Karakteristik demografi pasien yang menjadi subyek penelitian terdapat pada Tabel 11. Didapatkan pasien dengan terapi berbasis bevacizumab sejumlah 96 dan tanpa bevacizumab sebanyak 43 pasien. Jumlah pasien laki-laki dan perempuan berimbang, sebagian besar pasien berusia 56 – 65 tahun, dan jumlah subyek terbanyak diambil di RS Sardjito, diikuti RSK Dharmas, RS Sanglah, dan RS Bethesda. Sebagian besar pasien menikah. Pendidikan pasien terbesar adalah sarjana dengan pekerjaan terbanyak pada sektor informal.

Tabel 11. Karakteristik Sosio Demografi Pasien (Data Luaran Klinik dan Biaya Langsung)

Karakteristik	Kemoterapi + Bevasizumab (N = 96)		Kemoterapi (N = 43)		TOTAL (N = 139)	
	N	%	N	%	N	%
Lokasi Penelitian (RS)						
Sardjito	44	45,8%	6	14,0%	50	36,0%
Bethesda	4	4,2%	5	11,6%	9	6,5%
Dharmais	32	33,3%	30	69,8%	62	44,6%
Sanglah	16	16,7%	2	4,7%	18	12,9%
Usia (tahun)						
<= 25	0	0,0%	1	2,3%	1	0,7%
26 - 35	6	6,3%	4	9,3%	10	7,2%
36 - 45	14	14,6%	6	14,0%	20	14,4%
46 - 55	30	31,3%	13	30,2%	43	30,9%
56 - 65	33	34,4%	13	30,2%	46	33,1%
>= 66	13	13,5%	6	14,0%	19	13,7%
Jenis Kelamin						
Laki-laki	53	55,2%	19	44,2%	72	51,8%
Perempuan	43	44,8%	24	55,8%	67	48,2%
Status pernikahan						
Menikah	89	92,7%	39	90,7%	128	92,1%
Cerai	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Tidak menikah	2	2,1%	4	9,3%	6	4,3%
Tidak ada data	5	5,2%	0	0,0%	5	3,6%
Pendidikan						
Sekolah Dasar	18	18,8%	6	14,0%	24	17,3%
SMP	8	8,3%	5	11,6%	13	9,4%
SMA	23	24,0%	16	37,2%	39	28,1%
S1/S2/S3	27	28,1%	8	18,6%	35	25,2%
D1/D2/D3	2	2,1%	3	7,0%	5	3,6%
Tidak ada data	18	18,8%	5	11,6%	23	16,5%
Pekerjaan						
PNS/TNI/Polri	19	19,8%	9	20,9%	28	20,1%
Karyawan swasta	14	14,6%	5	11,6%	19	13,7%
Wiraswasta	11	11,5%	7	16,3%	18	12,9%
Pekerjaan informal	45	46,9%	20	46,5%	65	46,8%
Tidak ada data	7	7,3%	2	4,7%	9	6,5%

Tabel 12 menampilkan karakteristik pasien berdasarkan status kesehatan. Pada kelompok kemoterapididapatkan sebagian besar pasien tidak merokok (55,82%), sedangkan pada kelompok kemoterapi + bevacizumab terbesar tidak ditemukan data. Mengenai status konsumsi alkohol pada kedua kelompok tidak didapatkan data. Sebagian besar skema pembayaran kesehatan menggunakan BPJS sekitar 75,5%. Di antara kedua kelompok pengobatan sebagian besar tidak didapatkan data mengenai riwayat CRC dan riwayat kanker dalam keluarga. Penyakit penyerta terbesar pada kedua kelompok adalah kelompok penyakit jantung, yaitu 17,7% pada kelompok kemoterapi + bevacizumab dan 16,3% pada kelompok bevacizumab.

Tabel 12. Karakteristik kesehatan pasien (Data Luaran Klinik dan Biaya Langsung)

Karakteristik	Kemoterapi + Bevasizumab (N = 96)		Kemoterapi (N = 43)		TOTAL (N = 139)	
	N	%	N	%	N	%
Status merokok						
Aktif	9	9,4%	3	7,0%	12	8,6%
Pasif	36	37,5%	24	55,8%	60	43,2%
Tidak ada data	51	53,1%	16	37,2%	67	48,2%
Status konsumsi alkohol						
Aktif	1	1,0%	0	0,0%	1	0,7%
Pasif	39	40,6%	25	58,1%	64	46,0%
Tidak ada data	56	58,3%	18	41,9%	74	53,2%
Skema pembayaran						
ASKES	5	5,2%	4	9,3%	9	6,5%
BPJS	73	76,0%	32	74,4%	105	75,5%
Jamkesda	0	0,0%	1	2,3%	1	0,7%
Jamkesmas	1	1,0%	0	0,0%	1	0,7%
Asuransi swasta	1	1,0%	0	0,0%	1	0,7%
Jaminan perusahaan	2	2,1%	1	2,3%	3	2,2%
Out of pocket	3	3,1%	3	7,0%	6	4,3%
Cost sharing	5	5,2%	1	2,3%	6	4,3%
Tidak ada data	6	6,3%	1	2,3%	7	5,0%
Riwayat kanker kolorektal dalam keluarga						
Ada	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Tidak ada	12	12,5%	9	20,9%	21	15,1%
Tidak ada data	84	87,5%	34	79,1%	118	84,9%

Riwayat kanker dalam keluarga						
Ada	6	6,3%	2	4,7%	8	5,8%
Tidak ada	8	8,3%	9	20,9%	17	12,2%
Tidak ada data	82	85,4%	32	74,4%	114	82,0%
Komorbid						
Diabetes	9	9,4%	4	9,3%	13	9,4%
Hipertensi	9	9,4%	4	9,3%	13	9,4%
Penyakit jantung	17	17,7%	7	16,3%	24	17,3%
Gagal ginjal	8	8,3%	1	2,3%	9	6,5%
Penyakit liver	5	5,2%	2	4,7%	7	5,0%
Lainnya	1	1,0%	0	0,0%	1	0,7%

Tabel 13 menunjukkan karakteristik pasien berdasarkan keadaan status perkembangan penyakit. Pada kelompok pasien *health state progression* sebagian besar pasien berusia 56-65 tahun. Sebagian besar pasien adalah laki-laki. Status perkawinan pada ketiga kelompok sebagian besar adalah menikah. Status pendidikan pada ketiga kelompok *health state progression* terbanyak adalah diploma dan sarjana. Skema pembiayaan kesehatan antara ketiga kelompok merupakan pasien BPJS.

Table 13. Karakteristik pasien (Data utilitas dan biaya tidak langsung)

Karakteristik	Status kesehatan stabil		Status kesehatan progress		Tidak diketahui		TOTAL	
	N = 31	%	N = 33	%	N = 10	%	N = 74	%
Usia (tahun)								
<= 25	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
26 - 35	2	6,5%	1	3,0%	2	20,0%	5	6,8%
36 - 45	5	16,1%	5	15,2%	0	0,0%	10	13,5%
46 - 55	6	19,4%	12	36,4%	1	10,0%	19	25,7%
56 - 65	15	48,4%	8	24,2%	6	60,0%	29	39,2%
>= 66	3	9,7%	7	21,2%	1	10,0%	11	14,9%
Jenis kelamin								
Laki-laki	19	61,3%	19	57,6%	0	0,0%	38	51,4%
Perempuan	12	38,7%	14	42,4%	2	20,0%	28	37,8%
Status pernikahan								
Menikah	31	100,0%	32	97,0%	10	100,0%	73	98,6%
Tidak menikah	0	0,0%	1	3,0%	0	0,0%	1	1,4%

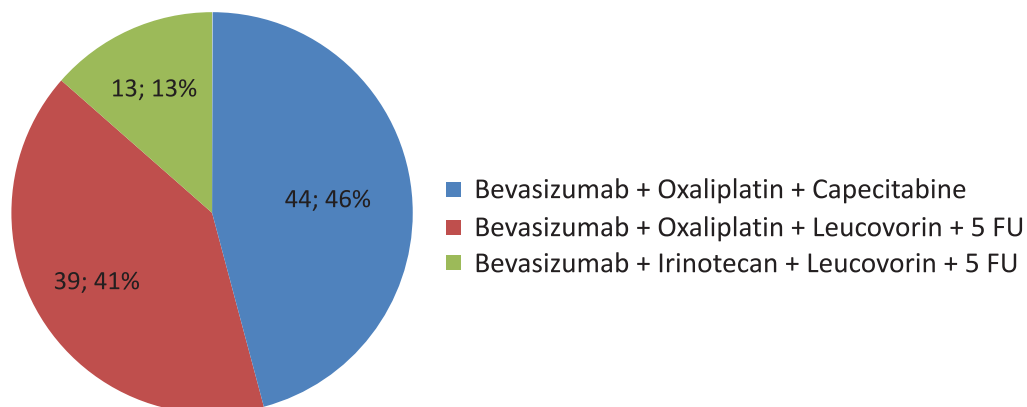
Pendidikan								
Tidak sekolah	1	3,2%	0	0,0%	1	10,0%	2	2,7%
SD	9	29,0%	6	18,2%	0	0,0%	15	20,3%
SMP	3	9,7%	6	18,2%	2	20,0%	11	14,9%
SMA	7	22,6%	8	24,2%	5	50,0%	20	27,0%
S1/S2/S3	10	32,3%	9	27,3%	2	20,0%	21	28,4%
D1/D2/D3	1	3,2%	4	12,1%	0	0,0%	5	6,8%
Pekerjaan								
PNS/TNI/Polri	8	25,8%	6	18,2%	4	40,0%	18	24,3%
Karyawan swasta	4	12,9%	6	18,2%	1	10,0%	11	14,9%
Karyawan swasta	7	22,6%	5	15,2%	2	20,0%	14	18,9%
Pekerjaan informal	12	38,7%	16	48,5%	3	30,0%	31	41,9%
Skema pembayaran								
Askes	6	19,4%	6	18,2%	4	40,0%	16	21,6%
BPJS	25	80,6%	22	66,7%	6	60,0%	53	71,6%
Jamkesmas	0	0,0%	3	9,1%	0	0,0%	3	4,1%
Jaminan Perusahaan	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%	2	2,7%

Tabel 14 menampilkan pengelompokan pasien berdasarkan jenis kemoterapi yang diterima. Pada penelitian ini hanya dianalisa 6 jenis regimen terapi yang terbanyak yaitu FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, dan kombinasi regimen kemoterapi dengan bevacizumab. Gambar 8 dan Gambar 9 mengilustrasikan proporsi pasien berdasarkan jenis regimen kemoterapi.

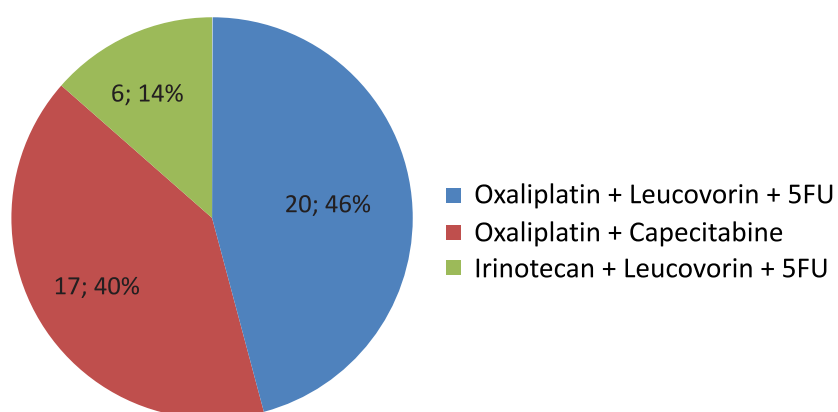
Tabel 14. Karakteristik berdasarkan terapi

Terapi	N	%
Bevasizumab + kemoterapi		
Bevasizumab + Oxaliplatin + Capecitabine	44	31,7%
Bevasizumab + Oxaliplatin + Leucovorin + 5 FU	39	28,1%
Bevasizumab + Irinotecan + Leucovorin + 5 FU	13	9,4%
Kemoterapi		
Oxaliplatin + Leucovorin + 5 FU	20	14,4%
Oxaliplatin + Capecitabine	17	12,2%
Irinotecan + Leucovorin + 5 FU	6	4,3%

Proporsi pasien



Gambar 8. Proporsi jumlah pasien (N) berdasarkan terapi bevacizumab



Gambar 9. Proporsi jumlah pasien (N) berdasarkan kemoterapi

Hasil pengamatan luaran klinis

Tabel 15 menampilkan perbandingan luaran klinik terapi kemoterapi VS kemoterapi+bevacizumab pada rata-rata waktu pengamatan selama 1,5 tahun. Penambahan bevacizumab pada kemoterapi menghasilkan luaran klinis berupa PFS dan OS yang lebih panjang (PFS 11,5 VS 10,5 bulan; OS 14,5 VS 12,6 bulan).

Tabel 15. Luaran Klinik terapi dengan kemoterapi VS kemeoterapi+bevacizumab

Progression free survival (bulan)	Kemoterapi + Bevasizumab (N=96)	Kemoterapi (N=43)
- Mean	11,5	10,5
- Median	10,0	5,7
- Minimum	2,7	1,0
- Maximum	31,5	44,8
- SD	7,0	9,0
- SE	0,7	1,4
Overall survival (bulan)		
- Mean	14,5	12,6
- Median	12,5	8,8
- Minimum	1,0	1,0
- Maximum	38,6	44,8
- SD	9,0	10,2
- SE	0,9	1,6

Hasil pengukuran kualitas hidup (*utility*)

Tabel 16 menampilkan hasil pengukuran kualitas hidup yang dinyatakan dengan utilitas (*utility*) pada pasien mCRC. Rerata nilai utilitas pasien mCRC secara umum untuk seluruh *health state* adalah $0,73 \pm 0,34$. Nilai *health state* juga dianalisa berdasarkan *health state* khusus pada mCRC yaitu kondisi kesehatan *non-progress* dan kondisi penyakit yang progres. Rerata utilitas pasien mCRC pada kondisi kesehatan *non-progress* adalah $0,98 \pm 0,04$, lebih tinggi daripada kondisi kesehatan penyakit yang progres yaitu $0,57 \pm 0,43$. Nilai tersebut dibutuhkan sebagai parameter input pada Markov model yang digunakan untuk menghitung *lifetime outcome* (*lifetime QALY*) pada studi farmakoekonomi.

Tabel 16. Kualitas hidup pasien (utilitas)

	Progression free	Progression	All states
Semua pasien (N=74)			
- mean	0,816	0,671	0,713
- SD	0,418	0,413	0,442
- SE	0,075	0,072	0,051
Chemotherapy (N=32)			
- mean	0,864	0,724	0,706
- SD	0,222	0,333	0,415
- SE	0,070	0,076	0,073
Chemotherapy + Bevacizumab (N=21)			
- mean	0,793	0,659	0,740
- SD	0,488	0,473	0,449
- SE	0,107	0,131	0,070

Hasil perhitungan biaya

Tabel 17 menyajikan biaya langsung medis, biaya nonmedis langsung, dan biaya tak langsung yang dikelompokkan berdasarkan jenis terapi berbasis bevacizumab dan tanpa bevacizumab. Seluruh jenis biaya pada terapi dengan bevacizumab lebih besar dibandingkan kemoterapi saja. Jenis terapi berbasis bevacizumab memiliki rerata biaya yang lebih besar yaitu Rp 242.679.325 ± 163.237.658 dibandingkan dengan terapi tanpa bevacizumab yaitu Rp 158.412.647 ± 120.252.547. Tabel 18 juga menampilkan biaya langsung non-medis dan biaya tak langsung. Data tersebut diperoleh berdasarkan wawancara kepada pasien dan atau keluarganya. Pada penelitian ini telah diidentifikasi biaya langsung non-medis dan biaya tak langsung meliputi biaya transportasi, biaya makan, biaya penginapan, biaya pengeluaran tambahan non-medis yang dibutuhkan di rumah tanggal sebagai dampak dari penyakit pasien, dan biaya informal care di rumah untuk perawatan pasien pasca perawatan di RS. Disamping hal tersebut, diidentifikasi juga biaya langsung medis saat pasien dirawat di RS lokasi penelitian yang menjadi tanggungan pasien (di luar biaya yang dijamin oleh asuransi kesehatan) dan biaya langsung medis saat pasien di rawat di fasilitas pelayanan kesehatan lain selain RS lokasi penelitian.

Tabel 17. Biaya medik langsung, biaya non-medik langsung, dan biaya tak langsung. Biaya Chemotherapy VS Chemotherapy + Bevacizumab

Biaya medik langsung	Chemotherapy + Bevacizumab	Chemotherapy (N=43)
	(N=96)	
- Mean	242.679.325	158.412.647
- Median	181.485.440	124.130.535
- SD	163.237.658	120.252.547
- SE	16.660.374	18.338.342
Biaya non-medik langsung (mean)	23.405.156	17.505.610
Biaya tak langsung (mean)	6.073.494	4.826.626

Tabel 18 menampilkan distribusi biaya berdasarkan komponen penyusun biaya. Komponen penyusun biaya terbesar pada kedua kelompok terapi adalah biaya kemoterapi, biaya obat lainnya, dan biaya akomodasi.

Tabel 18. Proporsi biaya berdasarkan komponen penyusun biaya

Komponen biaya	Chemotherapy + Bevacizumab		Chemotherapy	
	Average cost	%	Average cost	%
Prosedur non bedah	13.694.403	5,6%	8.202.300	5,2%
Prosedur bedah	6.013.076	2,5%	5.765.394	3,6%
Konsul visit pemeriksaan dokter	6.918.055	2,9%	5.703.849	3,6%
Konsultasi visit tenaga ahli	107.906	0,0%	43.242	0,0%
Tindakan keperawatan	1.628.529	0,7%	815.13	0,5%
Penunjang	4.759.251	2,0%	2.096.349	1,3%
Radioterapi	15.830.622	6,5%	4.087.378	2,6%
Laboratorium	5.138.878	2,1%	5.719.702	3,6%
Pelayanan darah	2.022.760	0,8%	3.097.038	2,0%
Radiologi	7.682.322	3,2%	5.737.341	3,6%
Rehabilitasi	124.726	0,1%	0	0,0%
Akomodasi	15.541.193	6,4%	13.981.731	8,8%
Obat kemoterapi	75.511.577	31,1%	64.094.829	40,5%
Farmasi obat	50.237.822	20,7%	25.455.627	16,1%
Farmasi alkes	34.708.700	14,3%	11.921.099	7,5%
Bahan medis habis pakai	222.359	0,1%	164.93	0,1%
Sewa alat medis	26.594	0,0%	0	0,0%
Lainnya	2.377.916	1,0%	1.526.435	1,0%
Total biaya	242.546.688	100,0%	158.412.373	100,0%

Besarnya biaya medis langsung berdasarkan jenis regimen kemoterapi dan penggunaannya sebagai *firstline* atau *secondline* ditampilkan pada Tabel 19 dan Tabel 20.

Tabel 19. Biaya medis langsung berdasarkan jenis kemoterapi

	N	Mean	Stdev	SE
Kemoterapi + Bevacizumab				
1. Bevacizumab + Oxaliplatin + Capecitabine (XELOX)	44	201.610.508	122.102.965	18.407.714
2. Bevacizumab + Oxaliplatin + Leucovorin + 5FU (FOLFOX)	39	276.481.952	178.562.653	28.592.908
3. Bevacizumab + Irinotecan + Leucovorin + 5FU (FOLFIRI)	13	280.273.593	235.810.816	65.402.153
Kemoterapi				
4. Oxaliplatin + Leucovorin + 5FU (FOLFOX)	20	176.051.373	122.146.936	27.312.885
5. Oxaliplatin + Capecitabine (XELOX)	17	104.336.179	116.554.727	28.268.673
6. Irinotecan + Leucovorin + 5FU (FOLFIRI)	6	252.833.552	141.799.024	57.889.209

Tabel 20. Biaya medis langsung berdasarkan terapi lini 1 dan lini 2

	Terapi lini 1			Terapi lini 2		
	N	Mean cost	SE	N	Mean cost	SE
Kemoterapi + Bevacizumab						
1. Bevacizumab + XELOX	44	145.770.672	13.766.465	17	127.396.786	13.319.247
2. Bevacizumab + FOLFOX	39	218.696.113	21.965.297	24	99.855.605	12.564.809
3. Bevacizumab + FOLFIRI	13	216.946.467	55.738.614	4	97.092.955	13.578.885
Kemoterapi						
4. FOLFOX	20	176.051.373	17.711.159	6	164.074.024	20.934.568
5. XELOX	17	104.336.180	16.981.480	6	105.131.676	22.072.182
6. FOLFIRI	6	252.833.552	57.889.209	1	195.685.337	32.614.223

Hasil Cost effectiveness analysis (CEA)

Tabel 21 menyajikan hasil analisa *cost effectiveness analysis* penambahan bevacizumab pada kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja dengan luaran klinis PFS dan OS. Nilai ICER PFS sebesar Rp 1.012.060.452 per tahun dan nilai ICER OS sebesar Rp 531.527.028 per tahun. Nilai ICER tersebut jauh di atas nilai *threshold* Indonesia yang menggunakan 3 GDP per kapita.

Tabel 21. Hasil CEA

	Kemoterapi + Bevacizumab	Kemoterapi
Biaya (Rp)	242.679.325	158.412.647
PFS (bulan)	11,5	10,5
OS (bulan)	14,5	12,6
Incremental biaya	84.266.678	
Incremental PFS	1,0	
Incremental OS	1,9	
ICER per PFS bulan	84.338.371	
ICER per OS bulan	44.293.919	
ICER per PFS tahun	1.012.060.452	
ICER per OS tahun	531.527.028	

Hasil Budget Impact Analysis (BIA)

Tabel 22 menampilkan hasil analisa dampak biaya (*budget impact analysis*) penambahan bevacizumab pada kemoterapi. Dampak anggaran penambahan bevacizumab pada kemoterapi pasien mCRC di Indonesia dalam 5 tahun ke depan (2018-2022) sebesar Rp 15.304.442.205.165.

Tabel 22. Hasil BIA

Kemoterapi						
Year	Cohort 1/ current cases	Cohort 2/ new cases	Cohort 3/ new cases	Cohort 4/ new cases	Cohort 5/ new cases	Total
1	74.048					74.048
2	47.197	6.774				53.970
3	22.084	4.317	6.909			33.310
4	9.564	2.020	4.404	7.047		23.035
5	4.041	875	2.061	4.492	7.188	18.656

Kemoterapi plus bevacizumab						
Year	Cohort 1/ current cases	Cohort 2/ new cases	Cohort 3/ new cases	Cohort 4/ new cases	Cohort 5/ new cases	Total
1	74.048					74.048
2	51.562	6.774				58.336
3	27.505	4.717	6.909			39.131
4	13.212	2.516	4.811	7.047		27.587
5	6.015	1.209	2.566	4.907	7.188	21.886

Incremental budget (chemotherapy plus bevacizumab - chemotherapy)			
Year	Kemoterapi plus bevacizumab	Kemoterapi	Incremental
1	11.267.749.469.685	6.157.003.887.684	5.110.745.582.001
2	10.781.653.350.835	6.904.482.478.996	3.877.170.871.839
3	6.359.772.753.852	3.553.194.436.204	2.806.578.317.647
4	4.329.608.730.246	2.361.287.280.108	1.968.321.450.138
5	3.451.671.159.462	1.910.045.175.922	1,541.625.983.540
5 Year budget impact			15.304.442.205.165

Tabel 23 menampilkan parameter input yang dimasukkan pada Markov model untuk analisa penambahan bevacizumab pada kemoterapi dengan menggunakan *cost utility analysis* (CUA). Parameter input terdiri dari probabilitas transisional berdasarkan perjalanan alamiah penyakit mCRC, efektivitas terapi, biaya, *utility*, dan *discount rate*.

Tabel 23. Paramater input pada Markov model

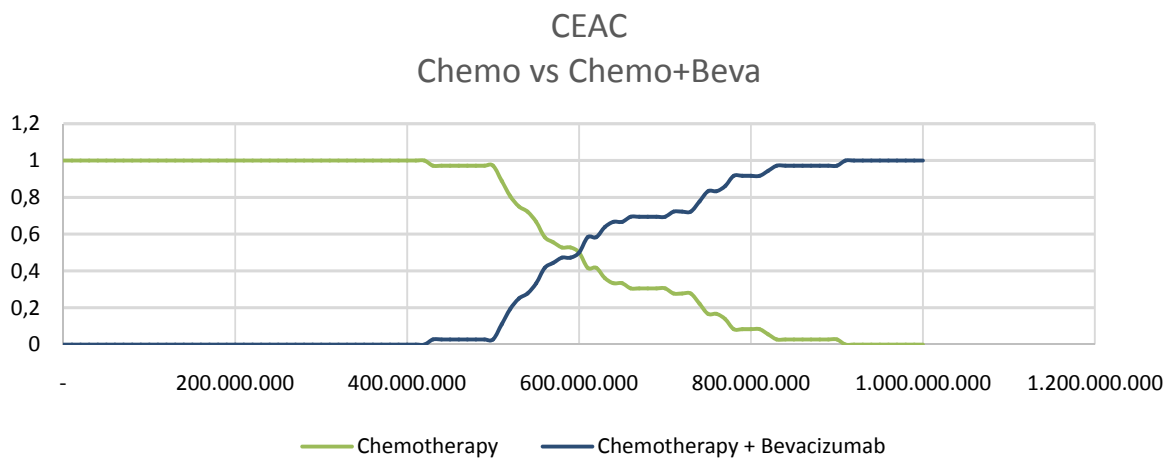
Parameter	Parameter value		
	Min value	Basecase	Max value
##Direct medical cost (drug)##			
DMC Chemo_Stable	1.142.115	42.489.299	83.836.484
DMC Chemo_Beva_Stable	21.941.304	94.361.204	166.781.104
DMC Chemo_Progres	6.553.414	41.488.030	76.422.646
DMC Chemo_Beva_Progres	0	88.261.631	188.065.175
##Direct medical cost (non-drug)##			
DMC Chemo_Stable	0	25.559.455	55.632.272
DMC Chemo_Beva_Stable	2.401.075	47.810.608	93.220.142
DMC Chemo_Progres	4.072.074	31.414.436	58.756.797
DMC Chemo_Beva_Progres	0	36.388.410	68.994.523
##Direct non-medical cost##			
DNMC Chemo_Stable	0	9.555.411	19.849.277
DNMC Chemo_Beva_Stable	264.572	8.516.632	16.768.692
DNMC Chemo_Progres	0	4.563.296	10.208.919
DNMC Chemo_Beva_Progres	0	11.176.411	28.727.761
##Indirect cost##			
IC Chemo_Stable	0	5.544.851	19.146.950
IC Chemo_Beva_Stable	0	1.480.094	3.894.369
IC Chemo_Progres	0	2.011.878	6.828.303
IC Chemo_Beva_Progres	0	2.090.304	5.608.493
##Utility##			
Progression Free	0,398	0,816	1
Progression	0,258	0,671	1
##Discount Rate##			
Cost	0	0,03	0,06
Utility	0	0,03	0,06
##RR Beva vs Soc##			
RR PFS Beva vs SoC	0,66	0,72	0,78
RR OS Beva vs SoC	0,77	0,84	0,91

Hasil cost utility analysis (CUA)

Tabel 24 menampilkan hasil analisa penambahan bevacizumab pada kemoterapi dengan metode CUA. Analisa dilakukan dari dua perspektif yang berbeda yaitu *healthcare provider* dan *societal*. Nilai ICER penambahan bevacizumab pada kemoterapi dari perspektif *healthcare provider* sebesar Rp. 837.347.291 per QALY. Sedangkan Nilai ICER penambahan bevacizumab pada kemoterapi dari perspektif *healthcare societal* sebesar Rp 890.239.956 perseluruh nilai ICER tersebut berada jauh di atas nilai 3 GDP per kapita Indonesia (Rp 154.989.900), sehingga penambahan bevacizumab pada kemoterapi untuk pasien mCRC tidak *cost effective*.

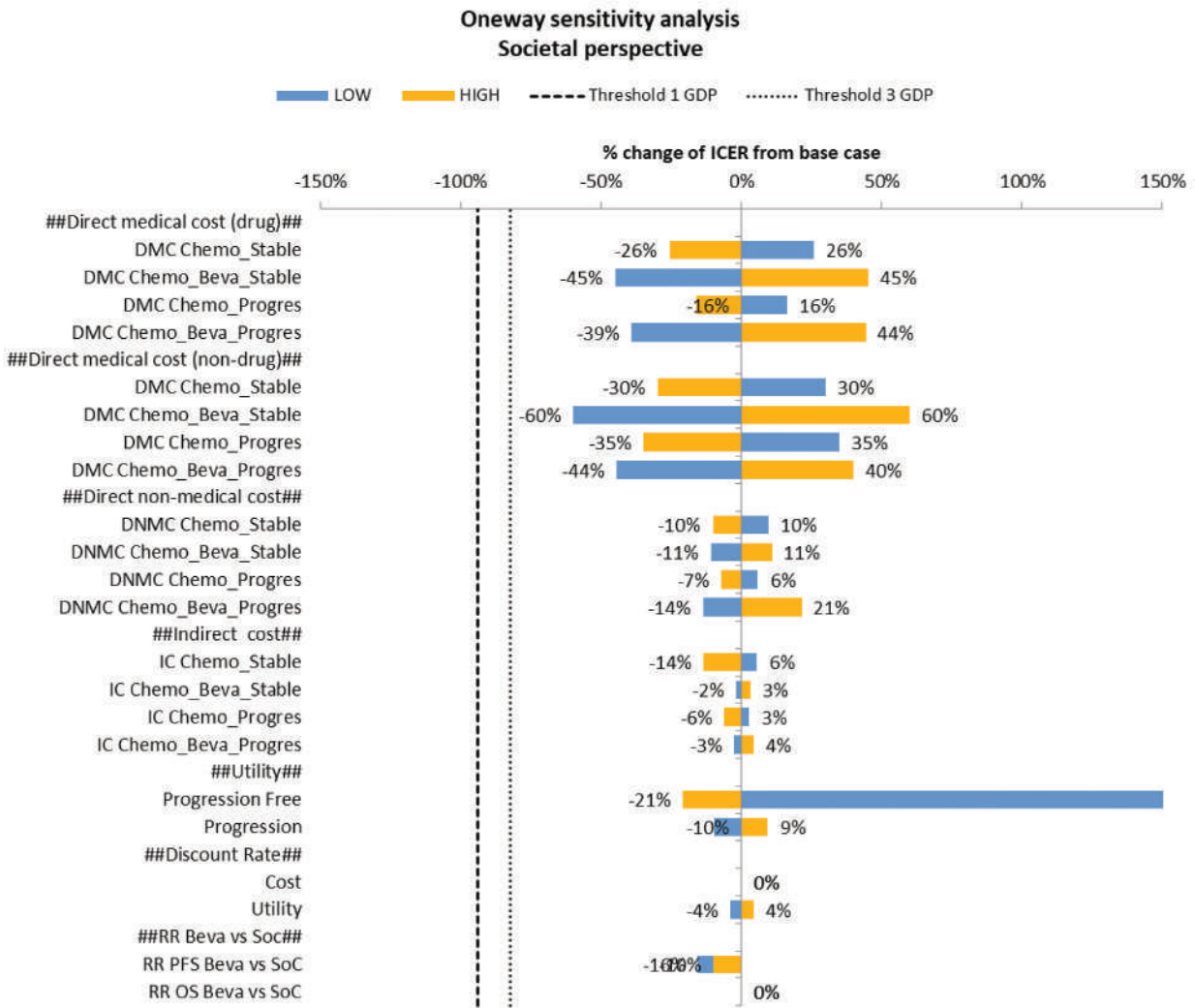
Tabel 25. Cost utility analysis penambahan bevacizumab pada kemoterapi

	QALYs		Cost		Incremental		ICER
	Undis-counted	Dis-counted	Undis-counted	Dis-counted	Cost	QALYs	
Perspective: Healthcare Provider							
FOLFOX/ FOLFIRI/XELOX	0,986	0,936	184.515.782	179.004.685	-	-	References
FOLFOX/ FOLFIRI/XELOX + Bevacizumab	1,180	1,116	339.929.035	330.133.548	151.128.863	0,180	837.347.291
Perspective: Societal							
FOLFOX/ FOLFIRI/XELOX	0,986	0,936	223.348.944	216.706.238	-	-	References
FOLFOX/ FOLFIRI/XELOX + Bevacizumab	1,180	1,116	389.426.568	377.381.449	160.675.210	0,180	890.239.956



Gambar 10. Cost effectiveness acceptability curve chemotherapy+bevacizumab VS chemotherapy

Gambar 10 menunjukkan *cost effectiveness acceptability curve* kemoterapi+bevacizumab VS kemoterapi yang dihasilkan dari *probabilistic sensitivity analysis*. Berdasarkan CEAC tersebut, pada *CE threshold* Indonesia (3 GDP) = 150 juta kemungkinan penambahan bevacizumab *cost effective* adalah 0%. Kedua pilihan (kemoterapi vs kemoterapi+bevacizumab mempunyai peluang yang sama untuk *cost effective* pada *CE-threshold* 600 juta, dan kemoterapi+bevacizumab baru akan *cost effective* jika *threshold* dinaikkan jadi 900 juta (bila y mencapai 1).



Gambar 11. . Tornado diagram hasil analisa sensitivitas satu arah

Gambar 11 menunjukkan tornado diagram hasil analisa sensitivitas satu arah. Pada gambar tersebut terlihat grafik *survival* dari *real world* data lebih panjang dibandingkan data sekunder. Variabel yang paling sensitif mempengaruhi perubahan nilai ICER adalah *Utility progression free*. Perubahan nilai semua variabel akan mempengaruhi nilai ICER secara bervariasi besarnya, namun tidak akan menyebabkan perubahan kesimpulan.



BAB V

PEMBAHASAN



A. Bukti efektivitas klinis

Pada penelitian ini dilakukan dua metode untuk memperoleh bukti efektivitas klinis yaitu melalui telaah sistematis (*systematic review*) dan studi observasional dengan pendekatan kohort retrospektif. Hasil telaah sistematis menunjukkan bahwa penambahan bevacizumab pada regimen kemoterapi pada pasien mCRC menghasilkan luaran klinis dalam bentuk *overall survival* yang lebih panjang. Bukti ilmiah tersebut mendukung alasan rasional bahwa dari aspek kemanjuran (efikasi dan efektivitas) bevacizumab layak untuk direkomendasikan untuk ditambahkan pada regimen kemoterapi pada pasien mCRC. Namun demikian, bukti ilmiah tersebut diperoleh dari penelitian terdahulu yang dilakukan bukan di Indonesia, sehingga hasilnya belum tentu sama dengan kondisi di Indonesia. Oleh karena itu, untuk memperoleh bukti efektivitas klinis penambahan bevacizumab pada kemoterapi pasien mCRC yang sesuai dengan kondisi di Indonesia dilakukan dengan pendekatan studi observasional kohort retrospektif yang dilakukan di RS Sardjito, RSK Dharmais, RS Sanglah, dan RS Bethesda. Hasil studi tersebut yang berupa luaran klinis umum *progression free survival* dan *overall survival* akan digunakan sebagai probabilitas transisi pada Markov model yang digunakan untuk menghitung *lifetime cost* dan *lifetime outcome* pada kajian farmakoekonomi yang akan dilakukan dalam penelitian ini.

B. Evaluasi ekonomi


Pada penelitian ini dilakukan kajian farmakoekonomi untuk mengetahui efektivitas biaya penambahan bevacizumab pada regimen kemoterapi untuk pasien mCRC. Pendekatan studi yang digunakan adalah *cost effectiveness analysis*, *cost utility analysis*, dan *budget impact analysis*. *Cost effectiveness analysis* berdasarkan **real world data** menggunakan *outcome* klinik berupa *progression free survival* dan *overall survival* yang diperoleh dari studi kohort retrospektif. *Cost utility analysis* berbasis modeling menggunakan Markov model. Berdasarkan kajian pustaka, struktur Markov model untuk mCRC terdiri dari 3 *health states* yaitu *Non-progress* (stabil), *progress*, dan *death*. Data utama yang dibutuhkan untuk tujuan kajian farmakoekonomi dengan Markov model tersebut adalah probabilitas transisi, biaya dan utilitas pada setiap *health state*. Pada penelitian ini dikembangkan Markov model pada program Microsoft Excel. Probabilitas transisi untuk Markov model pada penelitian ini akan menggunakan hasil pengamatan luaran klinis umum *progression free survival* dan *overall survival* yang berasal dari dua sumber yaitu data sekunder dan *real world data* yang didapatkan dari studi kohort retrospektif yang dilakukan di 4 rumah sakit, kedua data tersebut dianalisa secara terpisah.

Pada perhitungan biaya langsung medik, diketahui bahwa rerata biaya terapi bervariasi berdasarkan jenis kombinasi terapinya. Namun demikian secara umum dapat diketahui bahwa rerata biaya pada terapi berbasis bevacizumab lebih besar daripada terapi tanpa bevacizumab. Hal tersebut karena adanya tambahan bevacizumab pada regimen kemoterapi menimbulkan biaya tambahan yang cukup besar. Pada penelitian ini juga didapatkan informasi besarnya biaya langsung nonmedis dan biaya tak langsung yang akan digunakan pada kajian farmakoekonomi dengan perspektif yang komprehensif yaitu perspektif societal. Nilai utilitas pasien mCRC pada kondisi kesehatan penyakit progres lebih rendah daripada kondisi kesehatan penyakit *non-progress* sesuai teori bahwa tingkat keparahan penyakit akan semakin menurunkan kualitas hidup pasien.

Hasil pengamatan *outcome* klinik menunjukkan dengan penambahan bevacizumab pada kemoterapi menghasilkan PFS dan OS yang lebih panjang. Hal tersebut sesuai dengan teori dan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa penambahan bevacizumab dapat memperlambat progres penyakit sehingga memperpanjang ketahanan hidup pasien. Namun demikian nilai ICER per tahun untuk penambahan bevacizumab tersebut baik pada PFS maupun OS berada jauh di atas nilai *cost effectiveness threshold* Indonesia 3 GDP per kapita.

Berdasarkan *normative threshold* yang direkomendasikan oleh WHO yaitu 3xGPD suatu negara, penambahan Bevacizumab terhadap kemoterapi yang saat ini digunakan, meliputi FOLFOX, FOLFIRI, dan XELOX, untuk pasien kanker kolorektal yang metastasis dinilai tidak *cost effective* karena nilai ICER yang dihasilkan (837 juta untuk perspektif provider dan 890 juta untuk perspektif societal) berada jauh diatas dari nilai 3xGDP Indonesia yaitu 150 juta. Dalam perspektif pengambil kebijakan di Indonesia, temuan ini dapat digunakan sebagai dasar pengambilan kebijakan sehingga dapat membantu dalam proses alokasi anggaran di bidang kesehatan.

Analisis sensitivitas yang dilakukan terhadap parameter yang digunakan dalam model Markov memberikan gambaran bahwa dengan harga Bevacizumab saat ini, maka nilai *threshold* yang harus diterapkan di Indonesia harus dinaikkan sebesar 6x dari *threshold normative* saat ini yaitu menjadi 900 juta rupiah. Hal ini memperkuat hasil dari model deterministik yang telah dikembangkan sebelumnya bahwa pemberian Bevacizumab ini dinilai terlalu mahal untuk kondisi pelayanan kesehatan dan status ekonomi Indonesia saat ini.



BAB VI

KESIMPULAN



A. Kesimpulan

1. Penambahan bevacizumab pada regimen kemoterapi untuk terapi pasien mCRC menghasilkan *outcome* klinik PFS lebih panjang satu bulan dan OS lebih panjang 1,9 bulan, dengan nilai ICER sebesar Rp 1.012.060.452 per tahun PFS dan Rp 531.527.028 per tahun OS.
2. Penambahan bevacizumab pada regimen kemoterapi pasien mCRC tidak *cost effective*. ICER dari perspektif penyedia layanan (rumah sakit) sebesar Rp 837.347.291 per QALY dan dari perspektif masyarakat sebesar Rp 890.239.956 per QALY.
3. Penambahan bevacizumab pada regimen kemoterapi pasien mCRC membutuhkan tambahan anggaran sebesar Rp 15.304.442.205.165 untuk pasien mCRC yang ada di Indonesia selama 5 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2014. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI), Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Botrel TEA, Clark LG, Paladini L, 2016, Efecacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, 15(2)
- Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Claxton, K., Stoddart, G.L. and Torrance, G.W., 2015. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press.
- Ellis LM. 2006. Mechanism of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006; 33 (5):S1-7.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
- Finek J, Skoupá J, Jandová P.[Cost-effectiveness Analysis of Panitumumab Plus mFOLFOX6 Compared to Bevacizumab Plus mFOLFOX6 for First-line Treatment of Patients with Wild-type RAS Metastatic Colorectal Cancer--Czech Republic Model Adaptation]. *Klin Onkol*. 2015;28(4):265-72.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
- Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR. First and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1112-8. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4904. Epub 2015 Feb 17.
- Hurwitz, 2013, Efcacy and Safety of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer:Pooled Analysis From Seven Randomized Controlled Trials, *Oncologist*, 12(3)
- Kemenkes, 2015, Panduan Nasional Praktek Kedokteran: Kanker Kolorektal, Kemenkes 2015
- Kovic, B. and Xie, F., 2015. Economic evaluation of bevacizumab for the first-line treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*, 33(20), pp.2296-2302.
- Lee EK, Revil C, Ngoh CA, Lister J, Kwon JM, Park MH, Park SJ, Park YS, Shin SJ, Lee MA, Lee NS, Zang DY, Bae EJ, Kang MJ. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther*. 2012 Jun;34(6):1408-19. doi:10.1016/j.clinthera.2012.05.001. Epub 2012 May 31.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, 32 and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:130-60.
- Llic I, Jankovic M, Llic M, 2016, Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta Analysis, *PLoS One*, 11(8)
- National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011. Discounting of health benefits in special circumstances. Available from: http://www.nice.org.uk/media/955/4F/Clarification_to_section_5.6_of_the_Guide_to_Methods_of_Technology_Appraisals.pdf. [diakses pada tanggal 9 Februari 2017].
- Tappenden, P., Jones, R., Paisley, S. and Carroll, C., 2007. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *European journal of cancer*, 43(17), pp.2487-2494.
- Organization, W.H. (2005). Guidelines for estimating the economic burden of diarrhoeal disease, with focus on assessing the costs of rotavirus diarrhoea.
- Rivera F, Valladares M, Gea S, López-Martínez N. Cost-effectiveness analysis in the Spanish setting of the peak trial of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *J Med Econ*. 2017 Jan 20:1-27. doi:10.1080/13696998.2017.1285780. [Epub ahead of print]
- Ruiz-Millo O, Albert-Mari A, Sendra-Garcia A, Jimenez-Torres NV. Comparative cost effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Oct;20(5):341-50. doi: 10.1177/1078155213508437. Epub 2013 Oct 31.
- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenko M, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2014: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:30-51.
- Walters, S.J., 2009. Quality of life outcomes in clinical trials and health-care evaluation: a practical guide to analysis and interpretation (Vol. 84). John Wiley & Sons.
- Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, Ballegooijen MV, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:659-69.

TIM PENELITIAN

“Evaluasi Ekonomi Penambahan Bevacizumab pada Regimen Kemoterapi untuk Terapi Kanker Kolorektal Metastase (mCRC)”

Tim UGM

Dr. Erna Kristin, M.Si., Apt
Dwi Endarti, M.Sc, Apt., Ph.D
Dr. dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes.,Sp.S
Dr. dr. Woro Rukmi Pratiwi, M.Kes.,Sp.PD
dr. Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, M.Sc., Ph.D
dr. Alfi Yasmina, M.Kes, Ph.D
Didik Setiawan, S.Farm., M.Sc., Apt, Ph.D
dr. Ratih Puspita Febrinasari, M.Sc
Dr. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Apt

Tim RSUP Dr. Sardjito

dr. Djohan Kurnianda, Sp.PD-KHOM (K)
dr. Kartika Widayati, Sp.PD-KHOM (K)
dr. Susanna Hilda Hutajulu, Sp.PD-KHOM (K)

Tim RS Bethesda

dr. Ibnu Purwanto, Sp.PD, KHOM

Tim RSK Dharmais

dr. Adil Pasaribu, Sp.B(K)BD
Dr. dr. Ajoedi, Sp.B(K)BD
dr. Fajar Firsyada, Sp.B(K)BD
dr. Ronald.H, Sp.PD-KHOM
dr. Asrul Harsal, Sp.PD-KHOM
dr. Syafrizal Syafei, Sp.PD-KHOM
dr. Sri Agustini, Sp.PD

Tim RSUP Sanglah

dr. I Wayan Sudarsa, Sp.B.Onk
dr. I Made Mulyawan, Sp.BKBD
drg. Anik Sandy, GDCCD, MHSM

Konsultan

Komite Penilaian Teknologi Kesehatan



SUMBER PENDANAAN



BPJS KESEHATAN

KEMENTERIAN KESEHATAN



PERNYATAAN BEBAS KONFLIK KEPENTINGAN

Conflict of Interest:
NONE