



Evaluasi Ekonomi Terapi Setuksimab untuk pasien dengan Kanker Kolorektal (KKR) Metastasis

Disusun oleh:

BPJS KESEHATAN – KEMENTERIAN KESEHATAN – UNIVERSITAS INDONESIA

2017

RINGKASAN EKSEKUTIF

Latar Belakang

Survei GLOBOCAN pada tahun 2012 menunjukkan bahwa kasus kanker kolorektal (KKR) menempati posisi ketiga dari insidens tertinggi penyakit kanker di seluruh dunia (populasi 1.360/100.000 penduduk). Di Indonesia, jumlah KKR pun juga menjadi salah satu kasus kanker dengan insidens tertinggi, yaitu 12,8 per 100.000 penduduk dengan tingkat mortalitas mencapai 9,5% dari keseluruhan kasus kanker. Selain itu, beban ekonomi untuk penyakit kanker di Indonesia pada tahun 2016 mencapai sekitar 1,9 triliun rupiah.

Sebagian besar pasien datang dalam tahap metastasis, yang seringkali tidak dapat ditangani melalui tindakan operasi reseksi tumor. Terapi lini pertama yang diberikan pada pasien metastasis adalah kemoterapi, terdiri dari 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin(LV)/oxaliplatin (FOLFOX) atau 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI), dikombinasikan dengan terapi target antibodi monoklonal (bevasizumab) atau anti reseptor faktor pertumbuhan epidermal/anti-EFGR (setuksimab). Terapi setuksimab lebih optimal diberikan pada pasien KKR metastasis dengan gen KRAS yang tidak bermutasi (*wild type*). Hal ini dapat diketahui melalui uji diagnostik sebelum mendapatkan terapi. Beberapa studi menilai pemberian terapi target ini memberikan perbaikan angka *survival* pasien. Namun, biaya yang dikeluarkan untuk mendapatkan terapi target ini sangat besar. Khusus untuk terapi setuksimab, total klaim pada tahun 2014 hingga Juni 2016 mencapai sekitar 28 miliar rupiah untuk 94 pasien dengan KKR metastasis.

Merujuk pada besaran masalah tersebut, maka penilaian efektivitas biaya terapi setuksimab pada pasien dengan KKR metastasis menjadi penting untuk menjamin keberlanjutan (*sustainability*) program JKN. Untuk itu, tim peneliti bersama dengan Kementerian Kesehatan dan BPJS Kesehatan melakukan kajian evaluasi ekonomi terapi Setuksimab pada pasien dengan KKR metastasis untuk menilai apakah pemberian kombinasi kemoterapi dan *targeted therapy* setuksimab saat ini sudah memberikan nilai *benefit* yang sebanding dengan biaya yang dikeluarkan.

Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya dari penambahan setuksimab pada pengobatan KKR metastasis. Secara khusus, penelitian ini akan menganalisis efektivitas biaya setuksimab dengan tujuan khusus sebagai berikut:

- Memperoleh gambaran penggunaan setuksimab pada pasien KKR metastasis yang baru terdiagnosis (*newly diagnosed*);
- Menilai keamanan dan efektifitas klinis pemberian setuksimab sebagai terapi adjuvan pada pasien KKR metastasis;
- Menilai komponen biaya untuk setiap jenis pengobatan yang dibebankan kepada pasien KKR metastasis
- Menilai efektivitas biaya pemberian setuksimab pada pasien KKR metastasis
- Menilai dampak anggaran pembiayaan setuksimab pada pasien KKR metastasis dalam skema JKN

Metodologi

Metode penelitian ini terbagi dalam tiga bagian, yaitu: 1) *systematic review* dan meta-analisis untuk menilai efektivitas klinis; 2) evaluasi ekonomi berbasis model Markov untuk menganalisis efektivitas biaya; serta 3) analisis dampak anggaran dari setiap alternatif terapi. Dalam *systematic review* dan meta-analisis, peneliti melakukan pencarian literatur dari sumber data publikasi ilmiah, seperti MEDLINE dan Cochrane Database Systematic Review. Selanjutnya, skrining dan seleksi artikel dilakukan oleh minimal dua peneliti berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Data yang diperoleh digabungkan secara kuantitatif dengan menggunakan meta-analisis, dan apabila diperlukan *network meta-analysis*.

Dalam evaluasi ekonomi berbasis model, beberapa parameter yang diperlukan antara lain: biaya, probabilitas transisional, efektivitas klinis, dan *utility*/kualitas hidup. Evaluasi ekonomi ini menggunakan perspektif sosial dengan jangka waktu (*time horizon*) seumur hidup dan siklus 6 bulan. Status kesehatan (*state*) yang digambarkan dalam model Markov ini mencakup status stabil, status progresif, dan meninggal. Ada tiga komponen biaya yang diperoleh melalui proses pengumpulan data primer yaitu, biaya langsung medis; biaya langsung non-medis; dan biaya tidak langsung. Data didapatkan dari rekam medis, dokumen *billing* rumah sakit, serta wawancara langsung kepada

pasien atau keluarga pasien. Data probabilitas transisional dan efektivitas klinis diperoleh dari hasil *systematic review* dan meta-analisis. Sementara data utilitas didapatkan secara primer melalui wawancara pasien dengan menggunakan instrumen EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5 Level*).

Hasil

Efektifitas Klinis

Sebanyak 13 artikel *systematic review* / meta-analisis diperoleh setelah identifikasi dan skrining artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari seluruh artikel tersebut, tidak ada studi yang membandingkan langsung antara setuksimab-FOLFOX dengan FOLFIRI, atau sebaliknya. Karena itu, peneliti melakukan *network meta-analysis* (NMA). Hasil efektivitas klinisi ditampilkan sebagai berikut:

Intervensi	Risiko relatif (IK 95%; nilai <i>p</i>)	
	Tingkat respon	Mortalitas
	Referensi: FOLFOX	Referensi: FOLFOX
Folfori	RR 0,96 (IK 95% 0,61-1,23; <i>p</i> = 0,790)	RR 1,10 (IK 95% 0,88-1,38; <i>p</i> = 0,362)
Setuksimab + FOLFOX	RR 1,64 (IK 95% 0,90-2,73; <i>p</i> = 0,001)	RR 0,95 (IK 95% 0,79-1,13; <i>p</i> = 0,563)
Setuksimab + FOLFIRI	RR 1,40 (IK 95% 0,80-2,31; <i>p</i> = 0,022)	RR 1.02 (IK 95% 0,81-1,29; <i>p</i> = 0,823)

Biaya

Komponen biaya yang masuk dalam evaluasi ekonomi, meliputi biaya terapi, biaya perawatan di rumah sakit, biaya langsung non-medis, serta biaya tidak langsung. Biaya tersebut dipisahkan antara pasien dalam kondisi stabil dan progresif.

Rerata Biaya Pasien Setuksimab pada Kondisi Stabil dan Progresif

	Stable				Progressive			
	n	Mean	SD	SE	n	Mean	SD	SE
Biaya Perawatan medis untuk setuksimab dan Folfox	11	10.987.794	2.594.455	363.296	3	17.897.521	5.764.586	4.076.178
Biaya Perawatan medis untuk setuksimab dan Folfox	14	12.585.566	3.946.427	518.191	2	9.861.882	1.396.038	465.345
Biaya Obar Cetuximab	25	37.172.895	6.628.828	629.180	5	39.108.733	1.241.000	413.666
Biaya Obat Folfox	11	10.310.812	3.237.700	453.368	3	11.176.400	3.272.960	2.314.331
Biaya Obat Folfiri	14	8.353.539	3.264.724	428.679	2	7.637.181	2.563.100	854.366
Biaya langsung non-medis	16	5.007.500	1.384.568	346.142	3	6.400.000	2.392.802	756.670
Biaya tidak langsung	11	5.356.364	786.831	237.238	3	5.493.333	-	-

Utility

Sebanyak 16 responden berhasil diwawancarai, namun 5 responden dieksklusi karena riwayat rekam medis tidak lengkap sehingga penetapan status kesehatan sulit ditentukan. Dari 11 responden tersebut, 8 diantaranya berada pada kondisi stabil dan 3 lainnya berstatus progresif. Dengan menggunakan *value set* Indonesia, nilai rerata utilitas pasien dengan kondisi stabil adalah 0,789; sementara pasien yang berstatus progresif adalah 0,415.

Probabilitas transisional

Probabilitas transisional diperoleh dari data *survival* penduduk Indonesia yang ditranslasikan menjadi nilai probabilitas per bulan. Sementara probabilitas transisional untuk setiap *health state* diperoleh dari hasil *network meta-analysis*.

Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)

Hasil evaluasi ekonomi menunjukkan bahwa terapi setuksimab dan FOLFOX dibandingkan dengan pemberian FOLFOX atau FOLFIRI saja menghasilkan ICER berturut-turut sebesar Rp 1.744.943.818 dan Rp 1.494.737.964 untuk mendapatkan satu tahun hidup berkualitas yang disesuaikan. Sedangkan jika dibandingkan dengan setuksimab dan FOLFIRI, ICER yang dihasilkan adalah Rp 1,951,881,031 per QALY.

DAFTAR ISI

RINGKASAN EKSEKUTIF	i
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Pertanyaan Penelitian	2
1.3. Tujuan	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Kanker kolorektal	4
2.1.1. Definisi dan epidemiologi	4
2.1.2. Diagnosis	4
2.1.3. Klasifikasi stadium (<i>staging</i>) kanker.....	5
2.1.4. Tata Laksana.....	7
2.1.5. Terapi biologis (<i>targeted therapy</i>)	7
2.2. Setuksimab.....	9
2.2.1. Farmakologi.....	9
2.2.2. Dosis dan pemberian obat	9
2.2.3. Keamanan dan efek samping	9
2.2.4. Kemanjuran dan efektivitas klinis	10
BAB 3. METODOLOGI.....	11
3.1. Kriteria Eligibilitas (PICO)	11
3.1.1. Tipe populasi	11
3.1.2. Tipe intervensi.....	11
3.1.3. Tipe pembanding	12
3.1.4. Tipe luaran	12
3.2. Pengumpulan bukti efektivitas klinis	13
3.2.1. Identifikasi studi.....	13
3.2.2. Penilaian risiko bias.....	14
3.2.3. Data ekstraksi.....	14
3.2.4. Data sintesis	14

3.3.	Evaluasi Ekonomi	15
3.3.1.	Modeling ekonomi	15
3.3.2.	Budget impact analysis	19
3.3.3.	Pengumpulan data	19
BAB 4.	Hasil.....	24
4.1.	Efektivitas klinis.....	24
4.1.1.	Identifikasi studi.....	24
4.1.2.	Penilaian risiko bias.....	24
4.1.3.	Data sintesis	25
4.2.	Evaluasi Ekonomi	26
4.2.1.	Capaian pengumpulan data	26
4.2.2.	Biaya	28
4.2.3.	Utilitas	31
4.2.4.	Efektivitas klinis.....	32
4.2.5.	<i>Transitional probability</i>	Error! Bookmark not defined.
4.2.6.	Parameter di dalam model	33
4.2.7.	Incremental Cost Effectiveness Ratio	37
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	0
Lampiran 1.	Karakteristik studi SR/MA yang diinklusi	0
Lampiran 2.	Karakteristik Studi Individu dalam Systematic Review	0

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) merupakan keganasan yang berasal dari lapisan usus besar (kolon dan rektum). Merujuk pada survei GLOBOCAN tahun 2012, KKR menempati posisi ketiga dari insidens tertinggi penyakit kanker di seluruh dunia, yaitu 1.360 per 100.000 penduduk. Di Indonesia, jumlah kasus KKR pun tinggi, mencapai 12,8 per 100.000 penduduk dengan tingkat mortalitas mencapai 9,5% dari keseluruhan kasus kanker. Data tahun 2010-2013 di Rumah Sakit (RS) Kanker Dharmais, yang merupakan pusat rujukan penyakit kanker, menunjukkan adanya peningkatan angka mortalitas pasien KKR dari 9/82 pasien yang meninggal pada tahun 2010 menjadi 32/136 pasien meninggal.

Di Asia, rata-rata pasien yang didiagnosis menderita KKR memiliki angka ketahanan hidup 5 tahun sekitar 60%. Namun, apabila penyakit kanker ini ditemukan pada stadium awal, maka angka ketahanan hidup 5 tahunnya meningkat hingga 90%.¹ Sayangnya, banyak pasien yang datang ke rumah sakit dalam kondisi tumor kanker yang telah menyebar dari kolon dan rektum atau disebut sebagai KKR metastasis. Kanker jenis ini umumnya menyebar ke hati dan juga bagian lain, seperti paru-paru, otak dan tulang.

KKR metastasis ditata laksana dengan kombinasi tindakan pembedahan, kemoterapi, radioterapi, dan terapi suportif lainnya. Bila mungkin, reseksi tumor primer dan metastasis dapat dipertimbangkan. Untuk pasien KKR dengan metastasis, reseksi hanya dilakukan apabila tumornya menyebar di organ hati. Kemoterapi merupakan pilihan yang paling tepat untuk memperpanjang kelangsungan hidup dan/atau untuk membuat tumor primer atau metastasis memungkinkan dapat direseksi. Terapi lini pertama yang diberikan pada pasien metastasis adalah kemoterapi, terdiri dari 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin(LV)/oxaliplatin (FOLFOX) atau 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI), tegafur dalam kombinasi dengan fluorouracil dan asam folinic, capecitabine dalam kombinasi dengan oxaliplatin (XELOX), dan terapi capecitabine secara tunggal. Kemoterapi dapat dikombinasikan dengan agen biologis atau *targeted therapy* seperti bevasizumab, setuksimab, panitumumab, dsb. Saat ini, *targeted therapy* berupa antibodi monoklonal telah berkembang dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai agen

tunggal atau dalam kombinasi dengan modalitas terapi lainnya. Sebagian besar tata laksana KKR metastasis akan mulai dengan prosedur kemoterapi kemudian ditambahkan *targeted therapy* (bevasizumab, setuksimab, panitumumab, dll).

Setuksimab merupakan kelas baru dari kelompok perawatan *targeted therapy*. Terapi ini menargetkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang ditemukan pada sekitar 80% dari KKR. Studi klinis telah menunjukkan bahwa setuksimab dan inhibitor reseptor EGFR lainnya bekerja paling optimal untuk tumor EGFR yang tidak memiliki mutasi pada gen K-RAS. Pengujian sebelum pemberian terapi dapat dilakukan untuk menentukan apakah pasien memiliki tumor dengan gen KRAS non-bermutasi (*wild type*).

Beban ekonomi untuk penyakit kanker di Indonesia pada tahun 2016 mencapai sekitar 1,9 triliun rupiah. Khusus KKR, total klaim penggunaan setuksimab pada tahun 2014 hingga Juni 2016 mencapai sekitar 28 miliar rupiah untuk 94 pasien (*high cost*). Jumlah kasus kanker kolorektal di Indonesia pun cukup tinggi, termasuk dalam sepuluh besar penyakit kanker terbanyak di Indonesia (*high volume*). Berdasarkan pertimbangan beban biaya yang tinggi dan jumlah kasus yang banyak, maka penilaian teknologi kesehatan dilakukan terhadap penambahan terapi setuksimab pada kemoterapi bagi pasien KKR metastasis.

1.2. Pertanyaan Penelitian

- Bagaimana gambaran penggunaan setuksimab pada pasien KKR metastasis yang baru terdiagnosis?
- Bagaimana tingkat keamanan dan efektivitas klinis pemberian setuksimab sebagai terapi adjuvan pada pasien KKR metastasis?
- Bagaimana efektivitas biaya pemberian setuksimab sebagai terapi adjuvan pada pasien KKR metastasis?
- Bagaimana dampak anggaran pemberian setuksimab sebagai terapi adjuvan pada pasien KKR metastasis terhadap paket manfaat JKN?

1.3. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya dari penambahan setuksimab pada pengobatan KKR metastasis. Penelitian ini secara khusus berusaha untuk mencapai tujuan berikut:

- Memperoleh gambaran penggunaan setuksimab pada pasien KKR metastasis yang baru terdiagnosis;
- Menilai keamanan dan efektifitas klinis pemberian setuksimab sebagai terapi adjuvan pada pasien KKR metastasis
- Menilai komponen biaya untuk setiap jenis pengobatan yang dibebankan kepada pasien
- Menilai efektivitas biaya pemberian setuksimab pada pasien KKR metastasis
- Menilai dampak anggaran pembiayaan setuksimab pada pasien KKR metastasis dalam skema JKN

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker kolorektal

2.1.1. Definisi dan epidemiologi

Kanker kolorektal merupakan jenis kanker yang berasal dari usus besar, terdiri dari kolon dan/atau rektum. Di dunia, keganasan kolorektal menduduki peringkat ketiga sebagai kanker terbanyak (International Agency for Research on Cancer, 2015). Insidens kanker kolorektal di Indonesia mencapai 12,8 per 100.000 penduduk dengan tingkat mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker. Secara umum, 1 dari 20 orang berisiko terkena kanker kolorektal.² Beberapa faktor yang meningkatkan risiko penyakit ini antara lain (Amersi & al, 2005):^{3,4}

- Adanya riwayat kanker kolorektal atau polip adenoma pada individu atau keluarga
- Adanya riwayat penyakit kronis inflamatoris pada usus
- Kurangnya aktivitas fisik
- Obesitas
- Konsumsi tinggi daging merah/daging yang telah diproses
- Konsumsi rendah buah dan sayur
- Merokok dan minum alkohol moderat-sering

2.1.2. Diagnosis

Diagnosis kanker kolorektal ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Gejala dan tanda yang ditemukan pada kanker kolorektal (Hamilton, A, D, & TJ, 2005):⁵

- Keluarnya perdarahan dari anus disertai peningkatan frekuensi defekasi selama minimal 6 minggu pada semua kelompok usia
- Keluarnya perdarahan dari anus tanpa harus disertai dengan peningkatan frekuensi defekasi pada usia diatas 60 tahun
- Peningkatan frekuensi defekasi selama minimal 6 minggu pada usia diatas 60 tahun
- Massa teraba pada fossa iliaka dekstra/intra-luminal di dalam rectum

- Adanya anemia defisiensi Fe (Hb < 11g/dL untuk laki-laki dan <10 g/dL untuk perempuan pascamenopause)

Selain itu, pemeriksaan colok dubur harus dilakukan pada setiap pasien yang mengalami gejala/tanda di atas. Dalam pemeriksaan tersebut, dokter melakukan penilaian mengenai kadaan tumor, mobilitas tumor, serta ekstensi dan ukuran tumor.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada pasien dengan kecurigaan kanker kolorektal antara lain (NICE, 2011):

- Kolonoskopi
Kolonoskopi dapat bermanfaat sebagai alat diagnostik sekaligus terapi (polipektomi). Tingkat sensitivitas kolonoskopi mencapai 95%, namun lokalisasi tumor dapat tidak akurat.
- Enema barium dengan kontras ganda
Pemeriksaan enema barium dengan kontras ganda tergolong lebih aman, namun tingkat sensitivitasnya lebih rendah dibandingkan kolonoskopi, yaitu 65-95%.
- CT kolonografi
Alat diagnosis ini memberikan informasi paling lengkap, termasuk penilaian invasi lokal dan metastasis kanker ke hepar atau kelenjar getah bening. Namun, CT kolonografi memiliki paparan radiasi yang tinggi dan ketersediaan alat terbatas di rumah sakit.

2.1.3. Klasifikasi stadium (*staging*) kanker

Penentuan stadium kanker diperlukan untuk menentukan luasnya kanker dan prognostik pasien, serta berpengaruh terhadap jenis terapi. Sistem *staging* yang paling umum digunakan adalah sistem TNM oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan International Union for Cancer Control (UICC). TNM mengelompokkan kanker berdasarkan ekstensi tumor primer (T), adanya keterlibatan kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M) (American Joint Committee on Cancer, 2009).

Tabel 1. Definisi TNM

TX	Tumor primer
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor menginvasi submukosa

TX	Tumor primer
T2	Tumor menginvasi jaringan muskularis propria
T3	Tumor menginvasi melalui jaringan muskularis propria menuju jaringan perikolorektal
T4	Tumor menembus permukaan viseral peritoneum
T5	Tumor menginvasi langsung atau menempel pada organ atau struktur lain
NX	Kelenjar getah bening (KGB)
N0	Tidak ada metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis ke 1-3 KGB regional
N1a	Metastasis ke 1 KGB regional
N1b	Metastasis ke 2-3 KGB regional
N1c	Tumor berada di lapisan subserosa, mesenterik, atau jaringan non-peritoneal perkolik atau perirektal tanpa metastasis KGB regional
N2	Metastasis ke ≥ 4 KGB regional
N2a	Metastasis ke 4-6 KGB regional
N2b	Metastasis ke \geq KGB regional
M	Metastasis
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1a	Metastasis ke 1 organ (hepar, paru, ovarium, KGB nonregional)
M1b	Metastasis ke > 1 organ atau peritoneum

Tabel 2. Sistem *staging* TNM

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

Stadium	T	N	M
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T apa pun	N apa pun	M1a
IVB	T apa pun	N apa pun	M1b

2.1.4. Tata Laksana

Penatalaksanaan kanker kolorektal bergantung pada stadiumnya. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk penanganan kanker stadium awal, sementara kemoterapi/radioterapi dilakukan pada kanker stadium lanjut. Terapi biologis dengan antibodi monoklonal saat ini telah banyak dikembangkan dan digunakan bersama dengan kemoterapi bagi pasien kolorektal stadium lanjut.

Tabel 3. Rangkuman penatalaksanaan kanker kolorektal berdasarkan stadium

Stadium	Terapi
0	Terapi pembedahan
I	Terapi pembedahan
II	Terapi pembedahan disertai ajuvan setelah pembedahan
III	Terapi pembedahan disertai ajuvan setelah pembedahan
IV	Reseksi bila tumor primer dan metastasis dapat direseksi Kombinasi kemoterapi Bila tidak memungkinkan reseksi, kemoterapi paliatif

2.1.5. Terapi biologis (*targeted therapy*)

Perubahan gen dan protein pada sel kanker telah memicu para peneliti untuk mengembangkan terapi yang menargetkan perubahan ini (*targeted therapy*). Terapi ini bekerja berbeda dengan kemoterapi dan dapat diberikan bersamaan dengan kemoterapi. Ada bermacam-macam obat *targeted therapy* yang memiliki mekanisme kerja berbeda antara lain (Hagan, MCCM, & B, 2013):

- Obat yang bekerja menghambat faktor pertumbuhan endotel vaskular / *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF merupakan protein yang membantu pertumbuhan tumor dengan membentuk pembuluh darah baru untuk menutrisi tumor (angiogenesis). Contohnya: Bevacizumab (Avastin®)
- Obat yang bekerja menghambat reseptor faktor pertumbuhan epidermal / *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Beberapa jenis sel kanker memiliki jumlah EGFR sangat banyak yang membantu tumor untuk berkembang. Contohnya: Setuksimab (Erbix®)
- Obat yang bekerja menghambat kinase (*inhibitor kinase*). Kinase merupakan protein yang berada di permukaan sel yang mengirimkan sinyal ke pusat kontrol sel sehingga menghambat tumor membentuk sel baru atau pembuluh darah baru. Contohnya Regurafenib (Stivarga®)

2.1.6. Penilaian Respon Terapi

Penilaian respon pengobatan dilakukan untuk mengetahui apakah regimen pengobatan yang diberikan sudah sesuai atau memerlukan penyesuaian. Respon terapi dapat dinilai dengan menggunakan kriteria dari WHO atau RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor).

Kriteria Respon	WHO	RECIST
<i>Complete response</i>	Hilangnya tumor paling sedikit 4 minggu dalam 2 kali pemeriksaan berturut-turut	Hilangnya tumor paling sedikit selama 4 minggu
<i>Partial response</i>	Pengecilan ukuran (volume) tumor $\geq 50\%$ kurang lebih 4 minggu. Tidak terdapat lesi baru atau progresi penyakit.	Pengecilan ukuran diameter maksimal $\geq 30\%$, tidak ada lesi baru, tidak ada progresi
<i>Stable disease</i>	Pengecilan ukuran (volume) tidak sampai 50% atau bila terjadi peningkatan ukuran (volume) tumor tidak melebihi 25%.	Pengecilan ukuran diameter tumor $< 30\%$ atau membesar $< 20\%$ pada satu periode tertentu
<i>Progressive disease</i>	Diameter membesar maksimal $\geq 25\%$ atau	Membesarnya diameter maksimum tumor $\geq 20\%$ atau

	timbulnya tumor pada tempat baru	timbulnya tumor pada tempat baru
--	----------------------------------	----------------------------------

2.2. Setuksimab

2.2.1. Farmakologi

Setuksimab mengandung antibodi monoklonal imunoglobulin G₁ (IgG₁) yang bekerja dengan mengikat pada EGFR yang terdapat pada sel normal maupun sel kanker. EGFR merupakan glikoprotein transmembran yang tergolong dalam reseptor kinase tirosin tipe I, termasuk EGFR, HER2, HER3, dan HER4. EGFR diekspresikan di sel normal, seperti di kulit maupun folikel rambut, serta sel kanker di daerah kepala, leher, kolon, dan rektum. Penelitian *in vitro* pada hewan menunjukkan bahwa obat setuksimab terikat pada EGFR sehingga memblokir fosforilasi dan aktivasi reseptor yang terkait kinase sehingga menghambat pertumbuhan sel, memicu apoptosis dan menekan produksi VEGF.

Di jalur EGFR terdapat gen protein K-ras atau Kirsten *ras sarcoma* yang berperan dalam ketahanan tumor, angiogenesis, proliferasis, dan metastasis. Ada beberapa tipe K-ras, antara lain K-ras yang tidak bermutasi atau dikenal sebagai tipe-*wild* dan K-ras yang bermutasi (mutan). Apabila EGFR terinduksi maka protein Ras tipe-*wild* akan teraktivasi. Tetapi pada protein mutan Ras, pemberian obat Setuksimab tidak berpengaruh karena protein tetap aktif tanpa pengaruh dari kontrol EGFR. Pasien dengan kanker kolorektal yang memiliki ekspresi EGFR umumnya mempunyai kondisi yang lebih buruk dibandingkan yang tidak. Sekitar 25-77% kanker kolorektal mengandung ekspresi EGFR.

2.2.2. Dosis dan pemberian obat

Pemberian obat dapat dilakukan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan kemo/radioterapi. Waktu paruh setuksimab adalah 112 jam (63-230 jam). Dosis inisial yang diberikan adalah 400 mg/m² infus intravena selama 120 menit, diikuti minggu berikutnya dengan dosis 250 mg/m² infus intravena selama 30 menit (National Cancer Institute, 2013).

2.2.3. Keamanan dan efek samping

Setuksimab mulai diterima dan diedarkan sebagai terapi untuk kanker kolorektal sejak tahun 2004 sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan irinotecan. FDA (Food and

Drug Administration) telah menyetujui penggunaan Setuksimab bersama dengan kemoterapi FOLFIRI sebagai terapi lini pertama pada pasien kanker kolorektal dengan K-ras mutan negatif atau tipe-*wild*.

Efek samping yang ditimbulkan dari pemberian Setuksimab mulai dari yang ringan seperti kemerahan pada kulit, mual, diare, reaksi infus, dermatitis, sampai yang terberat seperti henti jantung, gagal ginjal, sepsis, dan emboli paru.

2.2.4. Kemanjuran dan efektivitas klinis

Berbagai studi membandingkan efektivitas kombinasi setuksimab dan kemoterapi dengan terapi suportif dan hasilnya menunjukkan adanya peningkatan angka ketahanan hidup secara signifikan pada kelompok yang mendapat setuksimab menjadi 6,1 bulan dari sebelumnya 4,6 bulan (Jonker, et al., 2007).

Setuksimab telah mendapatkan persetujuan ijin edar dari BPOM Indonesia pada tahun 2012, untuk indikasi pasien yang memiliki kanker kolorektal metastasis dengan KARS tipe wild positif. Hal ini bisa diterapkan dengan menggabungkan kemoterapi konvensional atau setuksimab saja (REGULASI).

BAB 3. METODOLOGI

Pada penelitian ini, metode untuk menjawab pertanyaan kebijakan akan terdiri dari tiga bagian. Pertama, *systematic review* dan meta-analisis untuk menilai efektivitas klinis. Kedua, evaluasi ekonomi berbasis model Markov akan digunakan untuk menilai efektivitas biaya kombinasi setuksimab dan kemoterapi dibandingkan dengan hanya kemoterapi untuk pasien KKR metastasis. Pada tahap akhir, analisis dampak anggaran dilakukan untuk mengetahui perkiraan dampak anggaran dari masing-masing alternatif terapi.

3.1. Kriteria Eligibilitas (PICO)

3.1.1. Tipe populasi

Populasi dalam studi ini adalah pasien KKR metastasis dengan gen *wild type* positif KRAS berdasarkan tes KRAS, berusia > 18 tahun (dewasa), tidak dibatasi oleh organ yang mengalami metastasis, karakteristik jenis kelamin, dan ras. Penegakan diagnosis kanker kolorektal dengan metastasis ditentukan berdasarkan kriteria grading dari National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), yaitu T berapapun, N berapapun, disertai M1a atau M1b. Pasien yang diikutsertakan dibatasi kepada pasien *de novo* yaitu, pasien yang baru terdiagnosis pada stadium KKR metastasis sehingga belum pernah mendapatkan kemoterapi, radiasi, ataupun pembedahan sebelumnya.

3.1.2. Tipe intervensi

Intervensi dalam studi ini adalah kombinasi kemoterapi dengan *targeted therapy* golongan antibodi monoklonal anti-EFGR yaitu setuksimab (Erbix®). Setuksimab yang diberikan adalah kemasan vial injeksi yang diberikan secara intravena, tidak dibatasi dosis dan frekuensi pemberian. Regimen yang diberikan adalah:

1. FOLFOX kombinasi dengan Setuksimab:
 - Oxaliplatin 85 mg/m² hari ke-1
 - Leucovorin 400 mg/m² hari ke-1
 - 5-FU 400 mg/m² hari ke-1 yang dilanjutkan 1200 mg/m²/hari x 2 hari
 - Setuksimab: pemberian tiap minggu: dosis pertama 400 mg/m², dosis selanjutnya 250 mg/m² tiap minggu; atau pemberian tiap 2 minggu: dosis

pertama 400 mg/m², dosis kedua dan selanjutnya 500 mg/m² tiap 1 minggu, maksimal 12 siklus.

2. FOLFIRI kombinasi dengan Setuksimab:

- Irinotekan 180 mg/m² hari ke-1
- Leucovorin 400 mg/m² hari ke-1
- 5-FU 400 mg/m² hari ke-1 yang dilanjutkan 1200 mg/m²/hari x 2 hari
- Setuksimab: pemberian tiap minggu: dosis pertama 400 mg/m², dosis selanjutnya 250 mg/m² tiap minggu; atau pemberian tiap 2 minggu: dosis pertama 400 mg/m², dosis kedua dan selanjutnya 500 mg/m² tiap 1 minggu, maksimal 12 siklus.

3.1.3. Tipe pembanding

Pembanding dalam studi ini adalah agen kemoterapi standar yaitu FOLFOX, atau FOLFIRI, yang diberikan sesuai guideline NCCN dan tidak dibatasi oleh dosis dan frekuensi pemberian.

Regimen kemoterapi yang dimaksud seperti yang tercantum sebagai terapi kombinasi dengan Setuksimab di atas. Dalam praktiknya, variasi pembanding dan intervensi dalam kajian ini, antara lain:

- Setuksimab + FOLFOX
- Setuksimab + FOLFIRI
- FOLFOX
- FOLFIRI

3.1.4. Tipe luaran

Luaran pada studi ini adalah efektivitas klinis (*clinical effectiveness*), meliputi:

- *Overall survival*: lama ketahanan hidup pasien KKR metastasis sampai pasien meninggal
- *Progression free survival*: lama ketahanan hidup pasien dalam kondisi stabil atau tidak mengalami perburukan
- *Response rate*: tingkat respon pasien terhadap pemberian terapi. Respon yang dimaksud dapat berupa *complete response*, *partial response*, *stable disease*, atau *progression disease*; berdasarkan persentase ukuran tumor. Ukuran tumor dinilai dengan menggunakan guideline dari WHO atau pun RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor).

- Kualitas hidup pasien atau *health-related quality of life* (HRQoL) yang diukur dengan instrumen EQ-5D-5L

3.2. Pengumpulan bukti efektivitas klinis

Pengumpulan bukti efektivitas klinis dilakukan dengan meneliti dan menelaah literature yang ada. Review dilakukan dengan mencari studi *systematic review*/meta-analisis yang sudah dipublikasikan sebelumnya, dilengkapi dengan pencarian studi dengan desain uji klinis terandomisasi yang dipublikasi pada tahun setelah publikasi SR terkini.

3.2.1. Identifikasi studi

Penelusuran literatur dilakukan secara elektronik dari sumber data elektronik: PubMed/MEDLINE, dan Cochrane Database of Systematic Review. Identifikasi uji klinis yang relevan yang sedang atau sudah selesai dilaksanakan dilakukan pada registri uji klinis dalam negeri dan luar negeri. Pencarian studi lain dalam bentuk daftar referensi literatur ilmiah yang diperoleh juga dilakukan secara manual. Masukan para ahli dikumpulkan sebagai dasar pencarian literatur.

Strategi penelusuran literatur disusun berdasarkan pertanyaan penelitian dan kriteria eligibilitas. Kata kunci disusun menggunakan kombinasi *bibliographic database thesauri* dan *text word*. Rancangan kata kunci yang digunakan dalam penelusuran literatur, dapat dilihat pada lampiran. Hasil pencarian dari seluruh sumber bukti didokumentasikan dalam Mendeley library untuk selanjutnya diunggah ke dalam Covidence untuk tahap seleksi literatur.

Penapisan setiap literatur yang sesuai dengan pertanyaan penelitian dilakukan oleh setidaknya dua orang reviewer. Penapisan dilakukan berdasarkan kriteria eligibilitas dengan membaca judul dan abstrak dari literatur yang teridentifikasi dalam tahap penelusuran bukti. Selanjutnya, dilakukan penapisan berdasarkan kriteria eligibilitas dengan membaca teks lengkap dari literatur yang melewati tahap penapisan judul dan abstrak. Perbedaan pendapat antara kedua reviewer akan diselesaikan dengan cara berdiskusi. Apabila kesepakatan tidak tercapai, dilakukan konsultasi kepada pihak ketiga yang tidak terlibat dalam proses seleksi. Semua langkah seleksi dilakukan dalam Covidence.

3.2.2. Penilaian risiko bias

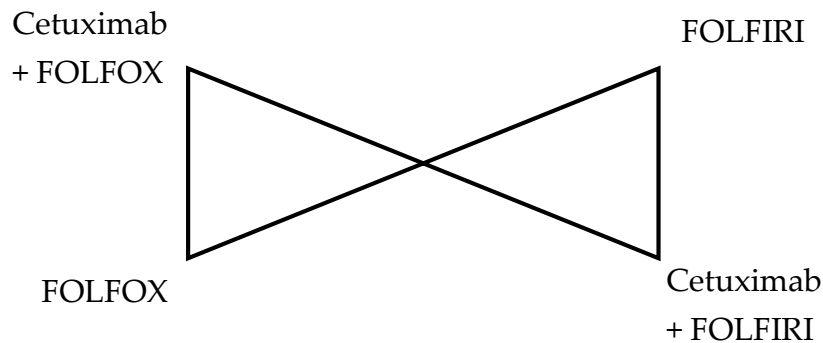
Telaah kritis untuk menilai validitas penelitian dilakukan untuk setiap artikel yang terseleksi, menggunakan kriteria penilaian dari Critical Appraisal Tool for Systematic Review oleh Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Proses telaah kritis dilakukan oleh setidaknya dua orang *reviewer*.

3.2.3. Data ekstraksi

Data karakteristik studi, efektivitas (risiko relatif), kesintasan, dan keamanan (efek samping dan/atau *adverse event*), diekstraksi menggunakan formulir terstandar. Apabila teridentifikasi studi yang sama dalam publikasi *systematic review* yang berbeda, data diekstraksi dan dilaporkan sebagai satu studi yang sama. Data kesintasan dan risiko relatif menjadi salah satu parameter untuk *model-based economic evaluation*. Proses data ekstraksi dilakukan oleh setidaknya dua orang *reviewer*.

3.2.4. Data sintesis

Hasil data ekstraksi efektivitas dan telaah kritis untuk setiap studi terpilih dilaporkan dalam tabel atau secara naratif. Apabila tidak terdapat perbandingan langsung antara kombinasi setuksimab dan kemoterapi dengan hanya kemoterapi (FOLFOX/FOLFIRI), dilakukan *network meta-analysis* (NMA).



Gambar 1. *Network Meta-Analysis* setuksimab-FOLFOX, FOLFOX, setuksimab-FOLFIRI, FOLFIRI

3.3. Evaluasi Ekonomi

3.3.1. Modeling ekonomi

3.3.1.1. Desain dan Model

Evaluasi ekonomi kesehatan didefinisikan sebagai proses sistematis dalam analisis perbandingan antara intervensi kesehatan dan alternatif lainnya terkait biaya dan konsekuensi/luaran. (Drummond et al., 2005 Brazier et al., 2016) Proses ini termasuk identifikasi, pengukuran, penilaian dan perbandingan antara biaya dan konsekuensi, yang bertujuan untuk memberikan informasi terkait efisiensi, penentuan prioritas kebijakan, alokasi sumber daya dan keputusan dalam intervensi kesehatan. (Shiell et al., 2002; Miller, 2009) Dalam studi ini, analisis utilitas biaya atau *Cost Utility Analysis* (CUA) akan diaplikasikan. Teknik ini merupakan adaptasi dari teknik analisis efektifitas biaya (*Cost Effectiveness Analysis*), yang manfaat atau benefit dari suatu intervensi kesehatan diukur dalam bentuk *Quality Adjusted Life Years* (QALYs). Jenis pengukuran ini dapat membedakan *benefit* dari suatu intervensi kesehatan serta improvisasi dalam efisiensi alokasi sumber daya.

3.3.1.2. Analisis model keputusan

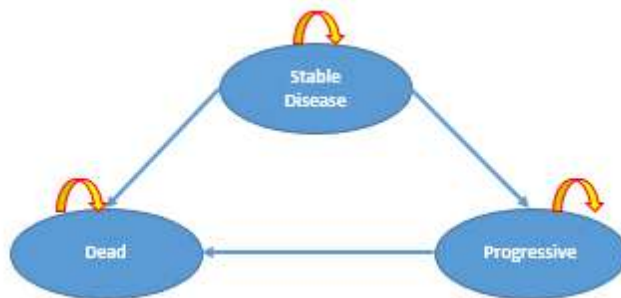
Analisis model keputusan merupakan proses di dalam evaluasi ekonomi dengan mengaplikasikan teknik matematis dengan mengumpulkan berbagai bukti dari sumber data yang tersedia untuk mendapatkan informasi tentang biaya dan benefit (*expected cost and benefit*). (Briggs et al., 2006; Brennan et al., 2006) . Tujuan dari pemodelan ekonomi ini adalah untuk:

- memperkirakan tambahan QALYs dan biaya dari intervensi dan pembanding yang ditetapkan sesuai dengan data yang tersedia serta hasil pengumpulan data lapangan. Selain itu, kami juga menilai efektifitas biaya dari berbagai intervensi dalam Skema Asuransi Kesehatan Nasional.
- menjelaskan dan mengeksplorasi dampak dari ketidakpastian struktural dan parameter pada perkiraan efektifitas biaya.

Pada studi ini, Markov model akan dibangun dan diaplikasikan dalam analisis evaluasi ekonomi. Markov model biasanya digunakan untuk mendemonstrasikan proses yang stokastik, dan ini dapat bermanfaat untuk memodelkan proses perjalanan penyakit, terutama untuk penyakit yang sifatnya kronis. (Sonnenberg and Berg., 1993). Setiap kondisi pada penyakit yang sifatnya *mutually exclusive* dibangun dalam model ini.

Kondisi (*states*) merefleksikan konsekuensi yang mungkin terjadi sebagai dampak dari intervensi kesehatan. Markov model dipilih karena dapat memproyeksikan hasil jangka panjang dari intervensi kesehatan, baik dari sisi biaya maupun keluarannya (benefit secara klinis). Sementara itu *decision tree* atau pohon keputusan memiliki keterbatasan dalam aplikasinya untuk penyakit yang ber-*progress* atau dapat mengalami kambuh/pengulangan kondisi tertentu dari waktu ke waktu. (Briggs and Schluper 1998; Briggs et al., 2006)

Dalam membangun dan mengembangkan Markov model, kajian pustaka dilakukan untuk melihat kondisi yang mungkin dialami oleh pasien KKR metastasis. Selanjutnya, diskusi dengan klinisi dan ahli terkait dilakukan untuk mendapatkan gambaran intervensi, praktik, dan perjalanan penyakit yang representatif sesuai dengan konteks di Indonesia. Proses pengembangan model evaluasi ekonomi akan mengikuti panduan yang dibangun oleh ISPOR (Caro et al., 2012; Roberts et al., 2013) Struktur model dipaparkan pada gambar dibawah ini:



Gambar 1. Struktur Markov Model

Pada model digambarkan tiga kondisi *mutually exclusive*, yaitu: *stable (entry state)*, *disease progression* dan *death*. Pada model ini diasumsikan pasien yang mendapat intervensi setuksimab berada pada fase awal stabil (*stable*) dan dapat melanjutkan ke fase progresif (*progressive*) sampai akhirnya meninggal.

Kondisi *stable disease* menggambarkan kanker yang mengalami peningkatan, perluasan atau penyusutan dengan porsi yang sangat kecil, tumor/kanker lain yang berkembang belum meyebar ke daerah baru manapun. Ini didefinisikan sebagai kondisi yang sedikit lebih baik dari *progressive disease*. Perubahan, penambahan/perluasan sel kanker yang tidak terlalu signifikan (kondisi dimana kanker tidak menjadi lebih buruk atau lebih baik). Selanjutnya, kondisi progresif merupakan kondisi dimana kondisi pasien semakin memburuk dikarenakan kanker sudah meluas dan mempengaruhi area tubuh atau organ

yang lain (ini biasanya terlihat lewat gambaran radiologi). Secara sederhana, pada kondisi ini kanker tumbuh, menyebar dan menuju ke kondisi yang lebih buruk, efek pengobatan yang didapat pada kondisi ini sudah pada fase yang sulit untuk mengontrol pertumbuhan kanker. Dalam setiap kondisi (*states*) pasien memiliki probabilitas berpindah ke kondisi lainnya atau tetap pada kondisi tersebut pada waktu tertentu (kondisi ini digambarkan pada tanda melingkar di sebelah atas gambar *states*).

Pembandingan dalam studi ini adalah penggunaan kemoterapi FOLFOX atau FOLFIRI pada pasien KKR metastasis. Periode waktu (*time horizon*) yang digunakan dalam model ekonomi adalah 'seumur hidup', ini bertujuan untuk mencerminkan adanya besaran biaya atau *outcome* antara teknologi yang dibandingkan. Siklus pada model ini adalah 1 (satu) bulan. Diskonto 3% per tahun dan koreksi siklus model akan diaplikasikan pada proses estimasi efektifitas biaya.

3.3.1.3. Parameter Model

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

- Probabilitas transisional
- Nilai efektifitas dari intervensi yang dikaji
- Kualitas hidup (*Health Related Quality of Life*) diukur dengan EQ-5D-5L
- Biaya medis langsung, biaya langsung non-medis, biaya tidak langsung

Sumber nilai parameter yang menentukan efektifitas intervensi diperoleh dari tinjauan sistematis. Apabila parameter yang diperlukan tidak tersedia dari penelitian yang diterbitkan pada kelompok pasien yang relevan, kita dapat menggunakan data primer dari sumber yang tidak dipublikasikan di tingkat rumah sakit, atau jika tidak ada data klinis yang tersedia, maka nilai parameter akan diperoleh dari penelusuran literatur yang kemudian disepakati oleh para ahli.

3.3.1.4. Biaya dan Perspektif studi

Secara umum, studi ini menggunakan perspektif sosial, artinya biaya dipertimbangan tidak hanya dari perspektif rumah sakit maupun perspektif pembayar, melainkan juga perspektif pasien terkait dengan biaya tidak langsung. Dengan demikian, komponen biaya akan mencakup biaya langsung medis; biaya langsung non-medis; dan biaya tidak langsung (penghasilan / kesempatan yang hilang).

3.3.1.5. Analisis

Berdasarkan model Markov, probabilitas transisional, kualitas hidup dan biaya pada setiap *health state* perlu diketahui. Keluaran akhir pada hasil analisis evaluasi ekonomi adalah *quality adjusted life years* (QALYs). Ini merupakan pengukuran keluaran kesehatan yang dihasilkan dari kualitas hidup dan lama hidup. QALY memiliki skala 0 sampai 1. Angka 0 mengindikasikan kualitas hidup paling rendah atau “meninggal”, sedangkan angka 1 mengindikasikan kualitas hidup paling baik atau “kesehatan penuh” (Vergel and Sculpher, 2008).

Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) dipresentasikan sebagai hasil dari analisis utilitas biaya (*Cost Utility Analysis*). ICER merupakan perbandingan dari inkremental biaya dengan inkremental efektifitas. (Drummond et al., 2005) Dalam hal ini QALY sebagai denominator, dan hasil akhir dari studi ini adalah biaya per QALY.

$$ICER = \frac{Biaya_{intervensi} - Biaya_{pembanding}}{QALY_{intervensi} - QALY_{pembanding}}$$

3.3.1.6. Analisis ketidakpastian (*uncertainty analysis*)

Ketidakpastian (*uncertainty*) ada di setiap evaluasi ekonomi. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, seperti metodologi studi, parameter, atau asumsi matematis yang masuk ke dalam model. (Briggs 2000, Briggs et al 2006) Karena itu, analisis ketidakpastian harus dilakukan. Ada beberapa jenis analisis ketidakpastian, baik yang sifatnya deterministik maupun probabilistik.

Pada studi ini, analisis ketidakpastian yang digunakan adalah analisis deterministik (*one-way sensitivity analysis*) dan analisis sensitivitas probabilistik. Pada analisis deterministik, setiap parameter akan diberikan skenario perubahan nilai dengan kisaran tertentu, setelah itu perubahan dalam nilai ICER dapat diamati lebih lanjut untuk menggali parameter apa yang berpengaruh dalam perubahan nilai tersebut.

Dalam hal analisis probabilistik, seluruh parameter akan diuji secara acak setelah mencocokkan distribusi dari setiap data pada parameter. Randomisasi dilakukan dengan mengaplikasikan teknik Monte Carlo sebanyak 1000 kali pengulangan (aktivasi VBA pada Microsoft Excel). Setelah itu, hasil analisis ini direkam dan dibandingkan dengan parameter model yang sifatnya deterministik.

3.3.2. Analisis dampak biaya (*budget impact analysis*)

Analisis dampak biaya akan dilakukan setelah hasil CUA, yang bertujuan untuk menganalisis dampak dan konsekuensi keuangan jika mengadopsi suatu intervensi kesehatan. Analisis dampak dilakukan untuk menilai “keterjangkauan” secara ekonomi. (Sullivan et al., 2014). Parameter yang dimasukkan dalam analisis ini adalah data insidens atau prevalens pasien yang didiagnosis KKR metastasis, pasien yang mendapatkan pengobatan setuksimab, biaya terkait penyakit dan data klaim dari BPJS. Perspektif yang digunakan merupakan perspektif pembayar (*payer*). Analisis ini menggambarkan proyeksi anggaran selama 5 tahun. Beberapa skenario yang akan dilakukan antara lain sebagai berikut:

- Skenario 1: Seluruh pasien KKR metastasis mendapatkan terapi FOLFOX saja
- Skenario 2: Seluruh pasien KKR metastasis mendapatkan terapi FOLFIRI saja
- Skenario 3: Seluruh pasien KKR metastasis mendapatkan terapi setuksimab + FOLFOX
- Skenario 4: Seluruh pasien KKR metastasis mendapatkan terapi setuksimab + FOLFIRI
- Skenario 5: 40% pasien KKR metastasis mendapatkan kombinasi kemoterapi FOLFOX dan setuksimab; 40% mendapatkan kombinasi kemoterapi FOLFIRI dan setuksimab; 10% mendapatkan kemoterapi FOLFOX saja; dan 10% mendapatkan kemoterapi FOLFIRI saja
- Skenario 6: 50% pasien KKR metastasis mendapatkan kemoterapi FOLFOX saja dan 50% mendapatkan kemoterapi FOLFIRI saja

3.3.3. Pengumpulan data

3.3.3.1. Pengumpulan data biaya

Proses pengumpulan data dibagi menjadi dua, yaitu:

1. Biaya langsung medis
2. Biaya langsung non-medis, biaya tidak langsung, dan utilitas

Untuk pengambilan data biaya langsung medis, data diperoleh dari dokumen *billing* rumah sakit dan rekam medis untuk detil perawatan. Sementara untuk data biaya langsung non-medis, biaya tidak langsung, dan utilitas, data diperoleh secara primer melalui wawancara terhadap pasien.

Biaya langsung medis

Komponen biaya langsung medis mencakup:

- Biaya perawatan
- Biaya konsultasi
- Biaya pengobatan dengan *targeted therapy* (setuksimab)
- Biaya kemoterapi
- Biaya untuk tata laksana efek samping
 - Obat
 - Terapi lainnya
- Biaya pemeriksaan laboratorium dan tes diagnostik lainnya
 - Tes KRAS
 - Pemeriksaan radiologi / laboratorium / lainnya

Apabila pasien mengeluarkan biaya sendiri yang tidak ditanggung JKN (*out of pocket*) untuk pelayanan di rumah sakit, seperti obat atau pemeriksaan, hal ini tetap dihitung sebagai biaya langsung medis. Informasi ini dapat diperoleh melalui data *billing* atau wawancara langsung kepada pasien.

Biaya langsung non-medis dan biaya tidak langsung

Komponen biaya langsung non medis antara lain:

- Biaya perjalanan
- Biaya akomodasi (makan, penginapan, laundry, dsb) baik untuk pasien maupun *care givers*
- Biaya untuk pelayanan informal (suplemen, obat tradisional, dsb)

Sementara untuk biaya tidak langsung dikhususkan untuk biaya atau produktivitas yang hilang akibat sakit. Secara teknis, hal ini terkait dengan penghasilan yang hilang baik dari perspektif pasien maupun *care giver*. Namun demikian, jika *care giver* adalah perawat yang memperoleh penghasilannya dari merawat pasien, maka diasumsikan tidak ada penghasilan yang hilang.

3.3.3.2. Pengumpulan data kualitas hidup

Selain biaya, parameter-parameter yang akan diolah di dalam model adalah parameter ketahanan hidup (*survival*), probabilitas transisional, efektivitas dan utilitas. Probabilitas transisional dan efektivitas klinis didapatkan dari hasil *systematic review* dan meta-analisis. Efektivitas terapi pada model direpresentasikan oleh *relative risk* (RR). Nilai RR dikalkulasi secara matematis bersama dengan data probabilitas transisional dan *survival rate*.

Kualitas kesehatan yang berhubungan dengan kelangsungan hidup (HRQOL) harus dilaporkan langsung dari pasien. Nilai perubahan HRQOL pasien (*utility*) harus didasarkan pada preferensi publik menggunakan metode berbasis pilihan. Untuk nilai utilitas penelitian ini akan menggunakan instrumen EQ-5D (European Quality of Life). Utilitas dalam model merupakan refleksi dari apa yang pasien rasakan/alami pada kondisi kesehatannya. (Walters and Brazier, 2005; Pickard et al.,2007)

EQ-5D-5L merupakan instrumen pengukuran umum terstandarisasi untuk kualitas hidup pasien, instrumen ini menghasilkan nilai utilitas yang bermanfaat untuk menghitung dengan QALY. Terdapat 5 dimensi dalam pengukuran yaitu mobilitas, perawatan diri, aktivitas sehari-hari, rasa sakit/ketidaknyamanan, kegelisahan/depresi dengan level pernyataan yang dilaporkan langsung oleh pasien. (Rabin et al., 2001) Value set yang digunakan adalah value set Indonesia.

3.3.3.3. Kerangka Sampel Rumah Sakit dan Pasien

Untuk mendapatkan gambaran aksesibilitas dan pola pemberian terapi setuksimab di Indonesia, maka pemilihan lokasi sampel rumah sakit mewakili beberapa regional di Indonesia. Hal ini juga ditujukan agar komponen dan bobot biaya perawatan kanker kolorektal metastasis ini mampu merepresentasikan wilayah Indonesia Barat, Tengah, dan Timur. Pemilihan rumah sakit yang akan dilibatkan dalam penelitian ini merujuk pada tingkat utilisasi setuksimab tiga tahun terakhir (2014-2016), yaitu sebagai berikut:

- Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi – Semarang (Jawa Tengah)
- Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah – Denpasar (Bali)
- Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo – Jakarta
- Rumah Sakit Dharmais – Jakarta
- Rumah Sakit Umum Pusat M Hoesin – Palembang (Sulawesi Selatan)

- Rumah Sakit Umum Daerah Kanujoso – Balikpapan (Kalimantan Timur)

Sementara untuk perhitungan sampel pasien, akan dipisahkan menjadi dua pendekatan sesuai dengan jenis parameter yang perlu dilakukan proses pengumpulan data primer antara lain biaya dan utilitas. Berikut ini adalah proses perhitungan sampel untuk masing-masing parameter:

Sampel pasien untuk pengambilan data biaya medis langsung

Total utilisasi setuksimab untuk 2014-2016 diketahui sebesar 2796 kemasan (@ 100mg/vial), akan tetapi angka tersebut belum dapat secara langsung digunakan sebagai proksi total pasien (N) yang menggunakan terapi setuksimab. Sebab dalam praktik klinis, perubahan terapi untuk masing-masing pasien cukup fluktuatif sehingga akan menjadi tidak valid untuk menggunakan total utilisasi per satu siklus pengobatan secara penuh sebagai denominator penentuan jumlah pasien. Berdasarkan premis tersebut, maka perhitungan sampel yang digunakan tidak melibatkan jumlah total populasi/pasien (N) secara umum, melainkan menggunakan justifikasi atas proporsi populasi serta presisinya. Berikut ini adalah formulasi yang digunakan untuk menghitung besar sampel:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Dimana;

z : tingkat *standard error* dari rerata sampel 90% (z=1,645)

P : proporsi terhadap total populasi (0,2)

d : *reliability coefficient* dan *standard error* (0,05)

sehingga $\rightarrow n = (1.645)^2(0.16)/(0.05)^2 = 173.1856 \sim 180$ rekam pasien (total 6 Rumah Sakit)

Kriteria inklusi rekam medis/billing pasien

Sampel pasien untuk data biaya langsung non-medis, biaya tidak langsung, dan utilitas

Proses pengumpulan data dilakukan secara langsung kepada pasien. Merujuk pada data utilisasi setuksimab sebesar 2796 untuk dua tahun terakhir, tim peneliti berusaha memprediksi total pasien dengan asumsi setiap pasien menyelesaikan satu siklus pengobatan penuh (12 minggu) selama 30 bulan (*median survival rate*). Hasil perhitungan

menunjukkan bahwa jika dalam satu siklus dibutuhkan sekitar 30 kemasan ($5 \times 100 \text{ mg} \times 6 \text{ kali}$)¹ untuk satu pasien maka didapatkan sekitar 47 pasien untuk tingkat nasional. Oleh karena porsi pasien yang masih dalam fase perawatan terhitung tidak banyak di lapangan, maka pola pengumpulan data untuk parameter ini menggunakan batasan waktu (*time bound*) atau *convenience sampling*. Artinya, dalam proses pengumpulan data selama dua minggu di lapangan, tim mengumpulkan semua pasien yang dapat diakses secara langsung tanpa dibatasi jumlah selama dapat memenuhi kriteria inklusi penelitian. Namun demikian, distribusi jumlah pasien pada masing-masing *health state* juga menjadi perhatian peneliti agar parameter yang dikumpulkan dapat merepresentasikan masing-masing karakteristik *health state* pasien.

¹ Satuan kemasan cetuximab adalah 100 mg/vial. Jika merujuk pada formularium nasional dimana cetuximab diberikan per 2 minggu dengan dosis 500mg, maka dalam satu kali terapi dibutuhkan 5 kemasan, dan untuk satu siklus 12 minggu dibutuhkan sekitar 30 kemasan.

BAB 4. Hasil

4.1. Efektivitas klinis

4.1.1. Identifikasi studi

Dari hasil pencarian, sebanyak 455 studi berhasil diidentifikasi, di mana 73 diantaranya tertapis untuk pembacaan teks lengkap dengan mempertimbangkan kriteria eligibilitas. Dari 73 studi tersebut, 60 studi dieksklusi karena berbagai alasan yang dapat dilihat pada gambar 2. Pada akhirnya, terdapat 13 studi *systematic review*/meta-analisis yang terseleksi dan sesuai dengan kriteria eligibilitas. Karakteristik studi yang diinklusi dapat dilihat pada Lampiran 1.

4.1.2. Penilaian risiko bias

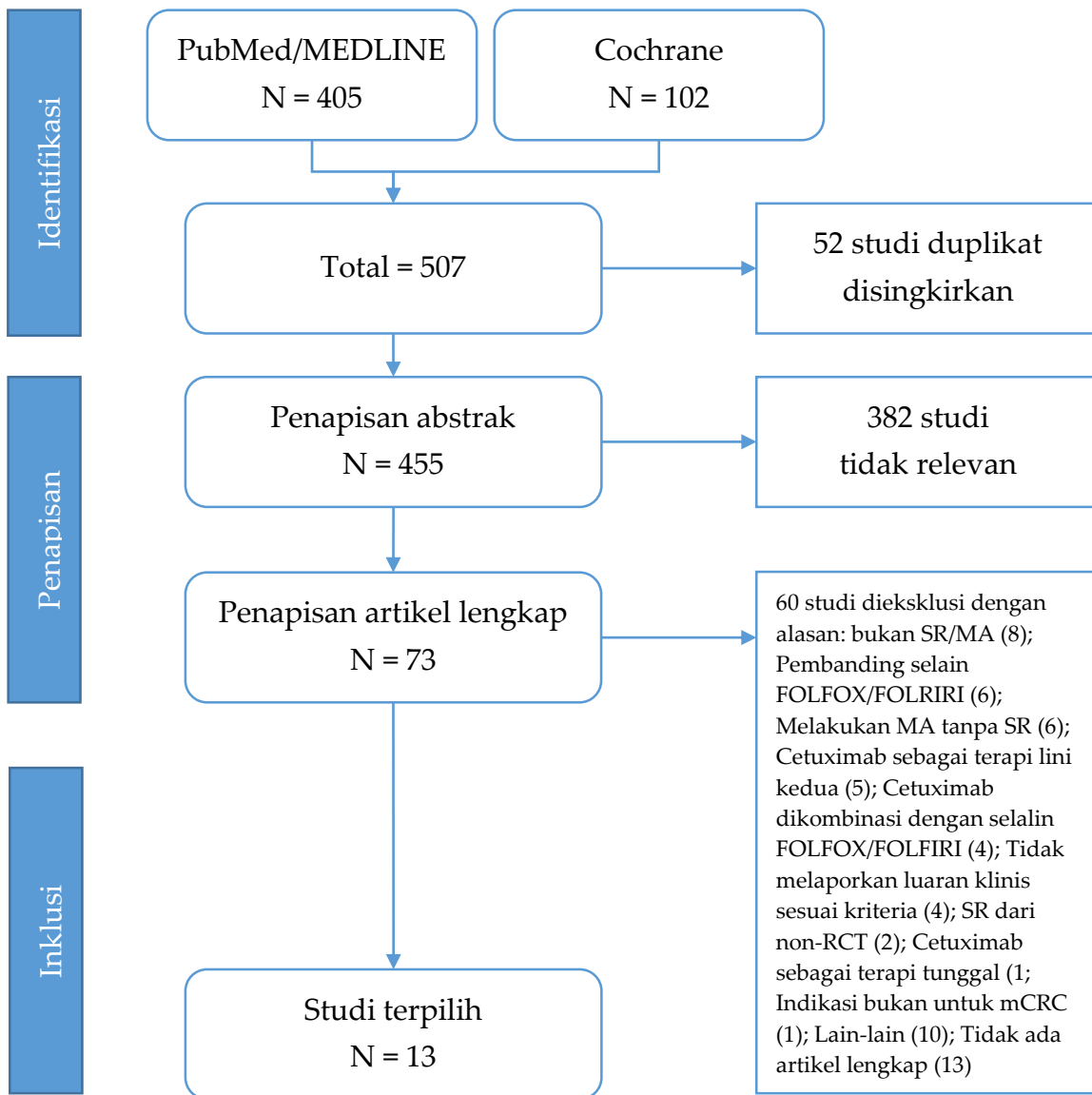
Terhadap 13 SR/MA yang diinklusi, penilaian risiko bias dilakukan dengan menggunakan CEBM Oxford *critical appraisal tools* untuk menilai kualitas studi. Hasil penelitian risiko bias adalah sebagai berikut:

Bagan penilaian kualitas dan risiko bias artikel *systematic review*

No	Penilaian kualitas studi*	Huxley 2017	Lv 2017	Yang 2017	Ba-Sang 2016	Chan 2015	Davari 2015	Kirstein 2014	Qi 2014	Zhu 2014	Loupakis 2012	Vale 2012	Meads 2010	Wong 2005
1	Pertanyaan penelitian tertulis dengan jelas	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	U	Y	Y	Y
2	Pencarian studi komprehensif	Y	N	N	U	Y	N	N	N	N	N	U	N	N
3	Kriteria eligibilitas studi sesuai	Y	N	Y	U	Y	Y	N	N	N	N	U	N	N
4	Validitas studi	Y	U	U	Y	N	U	U	U	N	U	U	N	U
5	Kemiripan antar studi	U	Y	Y	N	N	N	N	Y	N	U	U	N	N

Keterangan: *CEBM Oxford critical appraisal tools for Systematic Review/Meta-Analysis articles; Y = *yes* (iya); N = *no* (tidak); U = *unclear* (tidak jelas)

Dari hasil telaah, studi oleh Huxley 2017 memiliki kualitas SR/MA yang paling baik, sehingga dijadikan acuan dalam hasil kajian efektivitas klinis.



Gambar 3. Bagan alur identifikasi dan seleksi studi dalam SR/MA

4.1.3. Data sintesis

Hasil data ekstraksi efektivitas untuk setiap studi terpilih dilaporkan dalam Lampiran 2. Karena tidak terdapat perbandingan langsung antara cetuximab-kemoterapi dengan

kemoterapi (FOLFOX/FOLFIRI), dilakukan *network meta-analysis* (NMA) dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Efektivitas Klinis (*relative risk*) untuk masing-masing tipe intervensi

Intervensi	Risiko relatif (IK 95%; nilai <i>p</i>)	
	Tingkat respon	Mortalitas
	Referensi: FOLFOX	Referensi: FOLFOX
Folfori	RR 0,96 (IK 95% 0,61-1,23; <i>p</i> = 0,790)	RR 1,10 (IK 95% 0,88-1,38; <i>p</i> = 0,362)
Setuksimab + FOLFOX	RR 1,64 (IK 95% 0,90-2,73; <i>p</i> = 0,001)	RR 0,95 (IK 95% 0,79-1,13; <i>p</i> = 0,563)
Setuksimab + FOLFIRI	RR 1,40 (IK 95% 0,80-2,31; <i>p</i> = 0,022)	RR 1.02 (IK 95% 0,81-1,29; <i>p</i> = 0,823)

Tabel hasil efektivitas klinis di atas menunjukkan bahwa risiko relatif kombinasi setuksimab dan FOLFOX, setuksimab dan FOLFIRI, serta FOLFIRI saja dibandingkan dengan FOLFOX saja tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal mortalitas. Sementara dalam hal tingkat respon, penambahan setuksimab pada kemoterapi standar menunjukkan perbedaan yang signifikan.

4.2. Evaluasi Ekonomi

4.2.1. Capaian pengumpulan data

Proses pengumpulan data khususnya pada parameter biaya di 6 (enam) rumah sakit dilakukan melalui mekanisme yang bervariasi sesuai dengan karakteristik sistem informasi yang ada. Alur identifikasi pasien secara umum dimulai dari bagian sistem informasi rumah sakit untuk mengetahui daftar pasien dengan diagnosis kanker kolon dan kanker rektum. Proses selanjutnya dilakukan dengan penelusuran dokumen rekam medis untuk mendapatkan gambaran perawatan dan data *health state* pada pasien yang *eligible*. Berikut ini adalah rekapitulasi capaian sampel hasil review rekam medis (pasien *y*)²:

² Pre-Eligible: Pasien dengan diagnosis CRC dan mendapatkan Erbitux/cetuximab

Gambaran calon sampel berdasarkan telaah rekam medis dan dokumen *billing* RS

	RSCM	DHARMAIS	KANUJOSO	M.HOESIN	KARIADI	SANGLAH
Jumlah sampel berdasarkan SIRS*	137	112	9	10	43	6
Jumlah sampel sesuai kriteria inklusi berdasarkan rekam medis	20	23	9	10		
Jumlah sampel pada status stabil [#]	20	23	9	10		
Jumlah sampel pada status progresif [#]	10	12	-	-		
Jumlah sampel	6	23	9	10		

	RSCM	DHARMAIS	KANUJOSO	M.HOESIN	KARIADI	SANGLAH
untuk data biaya medis langsung						
Jumlah sampel untuk data biaya langsung non-medis dan biaya tidak langsung	3	7	2	-		
Jumlah sampel untuk data <i>utility</i>	3	7	2	3		

Catatan: *SIRS = sistem informasi rumah sakit (berdasarkan kriteria pasien KKR dan memperoleh setuksimab). #Jumlah sampel pada status stabil dan status progresif dapat berasal dari responden yang sama, mengingat dalam perjalanan penyakitnya pasien dapat berubah status dari stabil menjadi progresif.

Pasien KKR metastasis dapat diberikan kombinasi kemoterapi dan *targeted therapy* (bevacizumab atau setuksimab). Pasien KKR metastasis yang mendapatkan terapi setuksimab/Erbitux® sebagai terapi lini pertama umumnya adalah pasien yang memiliki gen KRAS *Wildtype*, meskipun dalam praktiknya ditemukan beberapa kasus pasien dengan KRAS *wildtype* yang mendapatkan terapi setuksimab bukan pada saat awal didiagnosis. Merujuk hasil telaah rekam medis pasien yang sesuai untuk proses analisis, diketahui pola perawatan pasien dengan setuksimab sebagai berikut:

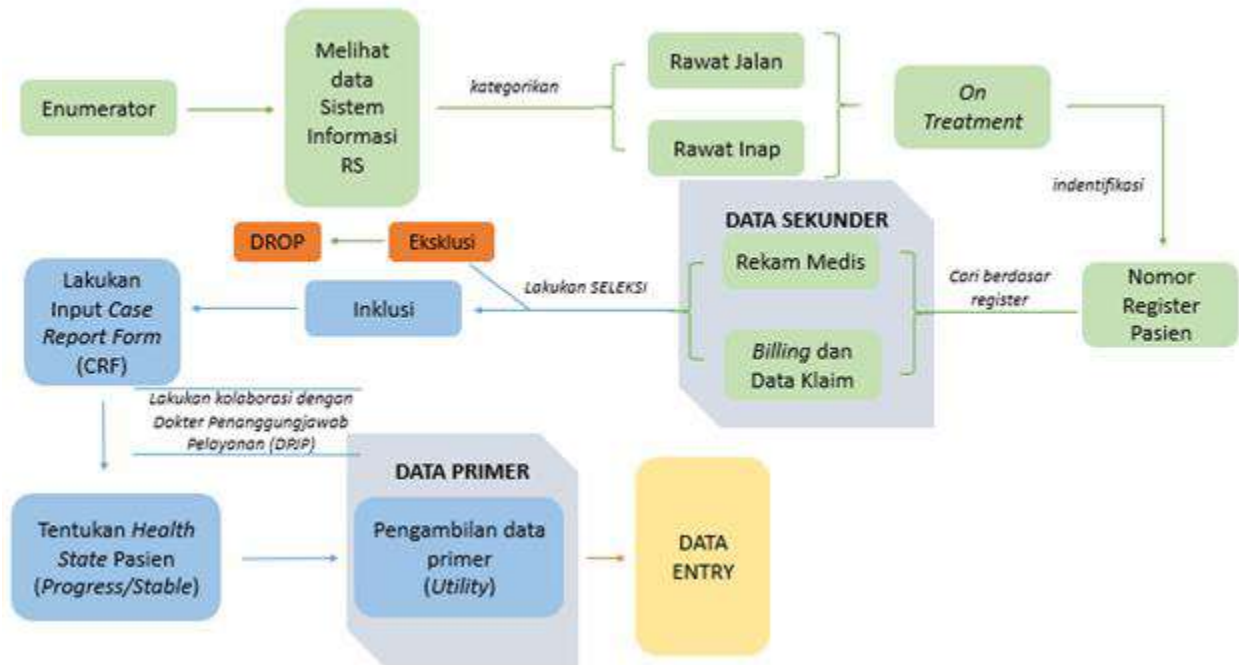
Pola pemberian Setuksimab pada pasien KKR metastasis

Regimen kemoterapi	Tidak mendapat <i>targeted therapy</i>		Setuksimab sebagai lini pertama		Setuksimab sebagai lini kedua	
	n	%	n	%	n	%
Folfox	-	-	10	22%	9	20%
Folfiri	-	-	12	26%	6	13%
Xelox	-	-	6	13%	1	2%
Regimen lain	-	-	2	4%	0	0%
Total	-	-	30	65%	16	35%

Table di atas menjelaskan bahwa sebagian besar pasien dengan diagnosis KKR dan mendapat setuksimab setelah didiagnosis mendapatkan kombinasi terapi setuksimab dan FOLFIRI (26%). Selain itu, temuan di atas menerangkan bahwa selain regimen FOLFOX dan FOLFIRI juga terdapat regimen kemoterapi lain, yaitu XELOX. Pasien yang berada dalam status kesehatan progresif umumnya mendapatkan kombinasi terapi setuksimab dan FOLFIRI, apa pun regimen terapi yang didapatkan di saat awal diagnosis.

4.2.2. Biaya

Komponen biaya yang menjadi parameter dalam analisis ini antara lain terdiri dari biaya langsung medis, biaya langsung non-medis, dan biaya tidak langsung. Data dasar biaya yang masuk dalam proses modelling secara umum meliputi biaya perawatan, baik untuk kombinasi Setuksimab dan Folfox maupun Setuksimab dan Folfiri; biaya obat setuksimab, Folfox dan Folfiri; biaya langsung non-medis; dan biaya tidak langsung. Proses pengumpulan data untuk parameter biaya dilakukan di tiap lokasi penelitian melalui alur sebagai berikut:



Dalam melakukan pengambilan sampel, tim melakukan identifikasi pasien melalui pendekatan retrospektif dan prospektif.

Pendekatan Retrospektif

Tim meninjau data dari sistem informasi rumah sakit (SIRS) sesuai dengan kriteria berikut:

- Pasien dengan diagnosis KKR metastasis
- Kelengkapan data demografis pasien (seperti nomor RM pasien, usia, alamat, nomor telepon, jenis perawatan pasien, status pembayar, tanggal kunjungan, status rujukan pasien)
- Periode perawatan pasien mulai dari Januari 2010 hingga waktu pengumpulan data (baik pasien sudah ataupun non-BPJS).

Pendekatan Prospektif

Pengumpulan data biaya langsung non-medis, biaya tidak langsung, dan utilitas dilakukan melalui wawancara pasien. Adapun langkah-langkah identifikasi sampel adalah:

1. Identifikasi pasien KKR metastasis yang masih dalam fase perawatan. Data register pasien diperoleh dari catatan perawatan di poliklinik, dilanjutkan dengan konfirmasi dari dokter penanggung jawab pasien (DPJP) untuk klarifikasi data.

2. Mengidentifikasi pasien yang dapat diwawancarai atas rekomendasi DPJP
3. Mengkonfirmasi data demografi pasien yang diwawancara melalui buku register poli/SIRS/RM (nama, nomor telepon, alamat).

Komponen – komponen biaya yang ditelusuri baik melalui pendekatan retrospektif maupun prospektif dilaporkan secara terpisah untuk fase stabil dan progresif dalam satuan per bulan; per pasien; dan per status kesehatan, seperti yang ditampilkan pada tabel di bawah ini.

Distribusi biaya perawatan pasien pada fase stabil

	n	Rerata*	SD	SE
Biaya perawatan medis untuk setuksimab dan FOLFOX	11	10.987.794	2.594.455	363.296
Biaya perawatan medis untuk setuksimab dan FOLFIRI	14	12.585.566	3.946.427	518.191
Biaya obat setuksimab	25	37.172.895	6.628.828	629.180
Biaya obat FOLFOX	11	10.310.812	3.237.700	453.368
Biaya obat FOLFIRI	14	8.353.539	3.264.724	428.679
Biaya langsung non-medis	16	5.007.500	1.384.568	346.142
Biaya tidak langsung	11	5.356.364	786.831	237.238

Catatan: biaya dalam unit rupiah

Tabel diatas menjelaskan distribusi biaya perawatan pasien KKR metastasis dengan FOLFOX lebih tinggi dibandingkan FOLFIRI. Sementara besaran standar deviasi komponen biaya masih di bawah nilai rerata, yang berarti tidak ada variasi yang terlalu besar.

Distribusi biaya perawatan pasien pada fase progresif

	n	Rerata	SD	SE
Biaya perawatan medis untuk setuksimab dan FOLFOX	3	17.897.521	5.764.586	4.076.178
Biaya perawatan medis untuk setuksimab dan FOLFIRI	2	9.861.882	1.396.038	465.345
Biaya obat setuksimab	5	39.108.733	1.241.000	413.666
Biaya obat FOLFOX	3	11.176.400	3.272.960	2.314.331
Biaya obat FOLFIRI	2	7.637.181	2.563.100	854.366
Biaya langsung non-medis	3	6.400.000	2.392.802	756.670
Biaya tidak langsung	3	5.493.333		-

Catatan: biaya dalam unit rupiah

Proporsi jumlah observasi pada fase progresif ini cenderung lebih sedikit dibandingkan fase stabil. Hal ini dikarenakan catatan perawatan pasien progresif kurang lengkap pada rekam medis. Namun, kedua tabel di atas menunjukkan distribusi biaya perawatan pasien KKR metastasis, baik pada fase progresif maupun stabil untuk terapi FOLFOX lebih tinggi dibandingkan FOLFIRI.

4.2.3. Utilitas

Studi ini membandingkan penggunaan terapi kombinasi Setuksimab dan kemoterapi dengan kemoterapi saja pada pasien KKR metastasis. Luaran yang dicari adalah angka tahun hidup (*survival rate*) dan nilai utilitas (*utility value*). Pasien KKR metastasis dapat berada dalam status kesehatan stabil apabila tidak ada penambahan ukuran tumor atau penyebaran metastasis dan status progresif apabila jumlah tumor atau metastasisnya bertambah berdasarkan kriteria RECIST.

Dalam menilai utilitas pasien KKR, beberapa instrumen generik dapat digunakan antara lain EQ-5D, SF-6D, 15D, dan HUI3. Di antara semua instrumen generik, EQ-5D paling umum digunakan pada studi onkologi, terutama kanker payudara, sistem pencernaan, limfoma, dan prostat. EQ-5D mengukur lima dimensi, yaitu mobilitas, perawatan diri, aktivitas sehari-hari, nyeri, dan depresi/cemas. Respon dari setiap dimensi tersebut dijabarkan dalam 5 tingkatan, dari kondisi terbaik (nilai 1) hingga terburuk (nilai 5). Selain itu, pada instrumen EQ-5D juga terdapat pengukuran skala visual analog dimana pasien menilai kondisi kesehatannya berkisar antara 0 (terburuk) hingga 100 (sehat sempurna).

Pengambilan data dilakukan melalui wawancara pasien pada saat kemoterapi belum dilakukan untuk menghindari bias akibat efek samping kemoterapi. Sebanyak 17 responden berhasil diwawancarai, namun 6 responden dieksklusi karena riwayat rekam medis tidak lengkap sehingga penetapan status kesehatan sulit ditentukan. Dari 11 responden tersebut, diantaranya berada pada kondisi stabil dan 5 lainnya berstatus progresif. Dengan menggunakan *value set* Indonesia, nilai rerata utilitas pasien dengan kondisi stabil adalah 0,798 (SD = 0,102); sementara pasien yang berstatus progresif adalah 0,681 (SD = 0,112). Dimensi nyeri dan depresi/cemas memiliki rerata nilai terendah dibandingkan dimensi lainnya, baik pada pasien stabil maupun progresif. Pada studi ini, nilai utilitas pasien diasumsikan dipengaruhi oleh status kesehatan stabil dan progresif, tanpa dipengaruhi jenis terapi yang diperoleh pasien. Berbagai studi sebelumnya telah membandingkan utilitas pasien yang dibedakan berdasarkan jenis

terapinya, namun tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna. Karena itu, nilai utilitas pasien stabil yang menggunakan terapi kombinasi setuksimab dan kemoterapi diasumsikan sama dengan yang menggunakan kemoterapi saja, begitu pula dengan pasien berstatus progresif.

4.2.4. Efektivitas klinis

Parameter efektivitas klinis diperoleh dari hasil *network meta-analysis* (mengaju kepada 4.1.3).

4.2.5. Probabilitas transisional

Parameter probabilitas transisional diperoleh dari hasil *systematic review*. Data ini mencakup angka ketahanan hidup (*survival rate*), yang kemudian ditranslasikan menjadi probabilitas transisional per bulan pada setiap status kesehatan (*health state*). Probabilitas transisional tersebut dikalikan dengan *risk ratio* yang didapatkan dari *network meta-analysis*.

Probabilitas transisional untuk *overall survival* (dari status stabil menuju meninggal)

Probabilitas (Bulan)	FOLFOX	FOLFIRI	Setuksimab+FOLFOX	Setuksimab+FOLFIRI
1	0,014	0,016	0,014	0,014
2	0,037	0,042	0,037	0,036
3	0,033	0,037	0,033	0,032
4	0,056	0,063	0,056	0,055
5	0,044	0,050	0,043	0,043
6	0,063	0,072	0,063	0,062
7	0,046	0,052	0,045	0,045
8	0,091	0,104	0,091	0,090
9	0,072	0,081	0,072	0,070

Probabilitas transisional untuk *progression free survival* (pasien berada di status stabil)

Probabilitas (Bulan)	FOLFOX	FOLFIRI	Setuksimab+ FOLFOX	Setuksimab +FOLFIRI
1	0,081	0,071	0,124	0,109
2	0,266	0,235	0,385	0,343
3	0,224	0,197	0,328	0,292
4	0,477	0,429	0,638	0,586

4.2.6. Parameter di dalam model

Parameter	Nilai	Penjelasan	Distribusi
Probabilitas transisional			
tpStoS_folfox_1	0,081	probabilitas transisional pada status stabil (folfox)_bulan ke-1	Beta
tpStoS_folfox_2	0,266	probabilitas transisional pada status stabil (folfox)_bulan ke-2	Beta
tpStoS_folfox_3	0,224	probabilitas transisional pada status stabil (folfox)_bulan ke-3	Beta
tpStoS_folfox_4	0,477	probabilitas transisional pada status stabil (folfox)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_folfox_1	0,014	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-1	Beta
tpStoD_folfox_2	0,037	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-2	Beta
tpStoD_folfox_3	0,033	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-3	Beta
tpStoD_folfox_4	0,056	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_folfox_5	0,044	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-5	Beta
tpStoD_folfox_6	0,063	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-6	Beta
tpStoD_folfox_7	0,046	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-7	Beta
tpStoD_folfox_8	0,091	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-8	Beta
tpStoD_folfox_9	0,072	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfox)_bulan ke-9	Beta
tpPtoD_2ndline_1	0,069	probabilitas transisional dari progresif menuju meninggal (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)_bulan ke-1	Beta
tpPtoD_2ndline_2	0,113	probabilitas transisional dari progresif menuju meninggal (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)_bulan ke-2	Beta
tpPtoD_2ndline_3	0,108	probabilitas transisional dari progresif menuju meninggal (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)_bulan ke-3	Beta
tpPtoD_2ndline_4	0,116	probabilitas transisional dari progresif menuju meninggal (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)_bulan ke-4	Beta
tpPtoD_2ndline_5	0,106	probabilitas transisional dari progresif menuju meninggal (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)_bulan ke-5	Beta
tpPtoD_2ndline_6	0,242	probabilitas transisional dari progresif menuju meninggal (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)_bulan ke-6	Beta
tpStoS_folfiri_1	0,071	probabilitas transisional pada status stabil (folfiri)_bulan ke-1	Beta
tpStoS_folfiri_2	0,235	probabilitas transisional pada status stabil (folfiri)_bulan ke-2	Beta
tpStoS_folfiri_3	0,197	probabilitas transisional pada status stabil (folfiri)_bulan ke-3	Beta
tpStoS_folfiri_4	0,429	probabilitas transisional pada status stabil (folfiri)_bulan ke-4	Beta

Parameter	Nilai	Penjelasan	Distribusi
tpStoD_folfiri_1	0,016	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-1	Beta
tpStoD_folfiri_2	0,042	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-2	Beta
tpStoD_folfiri_3	0,037	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-3	Beta
tpStoD_folfiri_4	0,063	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_folfiri_5	0,050	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-5	Beta
tpStoD_folfiri_6	0,072	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-6	Beta
tpStoD_folfiri_7	0,052	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-7	Beta
tpStoD_folfiri_8	0,104	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-8	Beta
tpStoD_folfiri_9	0,081	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (folfiri)_bulan ke-9	Beta
tpStoS_cetfolfox_1	0,124	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfox)_bulan ke-1	Beta
tpStoS_cetfolfox_2	0,385	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfox)_bulan ke-2	Beta
tpStoS_cetfolfox_3	0,328	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfox)_bulan ke-3	Beta
tpStoS_cetfolfox_4	0,638	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfox)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_cetfolfox_1	0,014	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-1	Beta
tpStoD_cetfolfox_2	0,037	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-2	Beta
tpStoD_cetfolfox_3	0,033	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-3	Beta
tpStoD_cetfolfox_4	0,056	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_cetfolfox_5	0,043	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-5	Beta
tpStoD_cetfolfox_6	0,063	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-6	Beta
tpStoD_cetfolfox_7	0,045	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-7	Beta
tpStoD_cetfolfox_8	0,091	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-8	Beta
tpStoD_cetfolfox_9	0,072	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfox)_bulan ke-9	Beta
tpStoS_cetfolfiri_1	0,109	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfiri)_bulan ke-1	Beta
tpStoS_cetfolfiri_2	0,343	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfiri)_bulan ke-2	Beta
tpStoS_cetfolfiri_3	0,292	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfiri)_bulan ke-3	Beta
tpStoS_cetfolfiri_4	0,586	probabilitas transisional pada status stabil (cetfolfiri)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_cetfolfiri_1	0,014	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-1	Beta
tpStoD_cetfolfiri_2	0,036	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-2	Beta
tpStoD_cetfolfiri_3	0,032	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-3	Beta
tpStoD_cetfolfiri_4	0,055	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-4	Beta
tpStoD_cetfolfiri_5	0,043	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-5	Beta
tpStoD_cetfolfiri_6	0,062	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-6	Beta

Parameter	Nilai	Penjelasan	Distribusi
tpStoD_cetfolfiri_7	0,045	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-7	Beta
tpStoD_cetfolfiri_8	0,090	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-8	Beta
tpStoD_cetfolfiri_9	0,070	probabilitas transisional dari stabil menuju meninggal (cetfolfiri)_bulan ke-9	Beta

Parameter	Nilai	Penjelasan	Distribusi
Parameter biaya			
Biaya langsung medis			
CostDM_S_cetuxfolfiri	5.921.344	biaya langsung medis pada status stabil (setuksimab+folfiri)	Gamma
CostDM_S_cetuxfolfox	5.786.211	biaya langsung medis pada status stabil (setuksimab+folfox)	Gamma
CostDM_S_folfiri	5.921.344	biaya langsung medis pada status stabil (folfiri)	Gamma
CostDM_S_folfox	5.786.211	biaya langsung medis pada status stabil (folfox)	Gamma
CostDM_P_2ndline	3.776.519	direct medical cost related progressive state (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)	Gamma
Biaya langsung non-medis			
CostDnM_S_cetuxfolfiri	2.503.750	biaya langsung non-medis pada status stabil (setuksimab+folfiri)	Gamma
CostDnM_S_cetuxfolfox	2.503.750	biaya langsung non-medis pada status stabil (setuksimab+folfox)	Gamma
CostDnM_S_folfiri	2.503.750	biaya langsung non-medis pada status stabil (folfiri)	Gamma
CostDnM_S_folfox	2.503.750	biaya langsung non-medis pada status stabil (folfox)	Gamma
CostDnM_P_2ndline	3.200.000	direct non-medical cost related progressive state (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)	Gamma
Biaya tidak langsung			
CostIn_S_cetuxfolfiri	2.678.182	biaya tidak langsung medis pada status stabil (setuksimab+folfiri vs folfiri)	Gamma
CostIn_S_cetuxfolfox	2.678.182	biaya tidak langsung medis pada status stabil (setuksimab+folfox vs folfox)	Gamma
CostIn_S_folfiri	2.678.182	biaya tidak langsung medis pada status stabil (folfiri)	Gamma
CostIn_S_folfox	2.678.182	biaya tidak langsung medis pada status stabil (folfox)	Gamma
CostIn_P_2ndline	1.993.333	biaya tidak langsung medis pada status progresif (lini kedua - cetux+folfiri sebagai proksi)	Gamma
Biaya obat			
Setuksimab	21.161.627	biaya obat untuk setuksimab	Gamma
Folfiri	16.000.000	biaya obat untuk folfiri	Gamma
Folfox	16.792.316	biaya obat untuk folfox	Gamma

Parameter	Nilai	Penjelasan	Distribusi
Diskon			
D_cost	0,030	angka diskon untuk biaya	
D_outcome	0,030	angka diskon untuk luaran	
Utilitas			
U_stable	0,798	Utilitas pada status stabil	Beta
U_progressive	0,681	Utilitas pada status progresif	Beta
Risiko relatif			
RR_cetuxfolfox_death	0,998	Risiko relatif cetux+folfox untuk meninggal (folfox sebagai rujukan)	Lognormal
RR_cetuxfolfiri_death	0,982	Risiko relatif cetux+folfiri untuk meninggal (folfox sebagai rujukan)	Lognormal
RR_folfiri_death	1,142	Risiko relatif folfiri untuk meninggal (folfox sebagai rujukan)	Lognormal
RR_cetuxfolfox_resrate	1,567	Risiko relatif cetux+folfox untuk tingkat respon (folfox sebagai rujukan)	Lognormal
RR_cetuxfolfiri_resrate	1,358	Risiko relatif cetux+folfiri untuk tingkat respon (folfox sebagai rujukan)	Lognormal
RR_folfiri_resrate	0,863	Risiko relatif folfiri untuk tingkat respon (folfox sebagai rujukan)	Lognormal

4.2.7. Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)

ICER merupakan rasio dari biaya inkremental dan luaran inkremental. Dalam hal ini, Setuksimab+FOLFOX dijadikan intervensi utama lalu dibandingkan dengan regimen lainnya sebagai komparator, yaitu Setuksimab+FOLFIRI, FOLFOX dan FOLFIRI. Hasil perhitungan ICER adalah:

Hasil analisis model dalam evaluasi ekonomi

	FOLFOX	FOLFIRI [#]	Setuksimab+FOLFOX	Setuksimab+FOLFIRI
Cost	548,524,048	500,959,980	815,269,347	766,928,147
LY	2.04	2.00	2.18	2.17
QALY	0.97	0.90	1.07	0.99
ICER /LY	1,332,679,142		1,794,131,816	1,565,631,772
ICER /QALY	670,674,069		1,814,364,144	2,949,106,989

*LY: Life year; **QALY: Quality Adjusted Life Years;***ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio. # FOLFIRI sebagai referensi

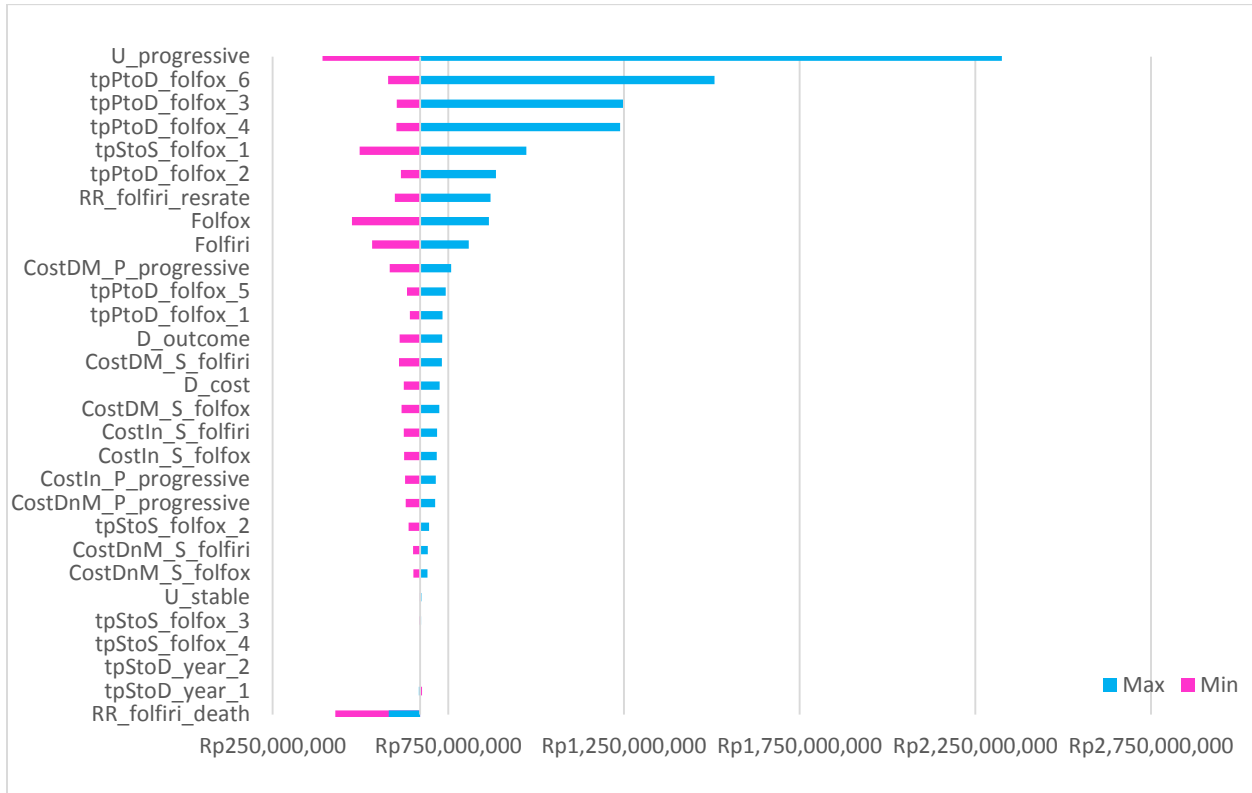
Hasil di atas menunjukkan bahwa tambahan nilai *life year* setuksimab dibandingkan kemoterapi saja tidak signifikan, sekitar 2 bulan. Sementara tambahan nilai QALY pemberian setuksimab hanya sekitar 1 bulan hidup yang berkualitas. Apabila meninjau selisih biaya dan luaran yang dihasilkan, maka kombinasi terapi setuksimab dan FOLFIRI memberikan nilai ICER per QALY paling tinggi, hampir mencapai 3 miliar rupiah. Dibandingkan dengan nilai ambang batas (*threshold*), yaitu 3 kali produk domestik bruto (*gross domestic product*) atau setara dengan 140 juta rupiah*, maka penambahan setuksimab dalam terapi KKR metastasis tidak menunjukkan hasil yang *cost-effective*.

4.2.8. Sensitivity Analysis

Ketidakpastian (*uncertainty*) ada di setiap analisis evaluasi ekonomi. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, seperti metodologi studi, parameter, atau asumsi matematis yang masuk ke dalam model. Karena itu, analisis ketidakpastian harus dilakukan untuk menangani hal ini.

Pada studi ini dua jenis analisis sensitivitas dilakukan, baik deterministik maupun probabilistik. Ketidakpastian pada data yang kami paparkan melalui analisis deterministik memperlihatkan parameter apa saja yang paling berpengaruh terhadap

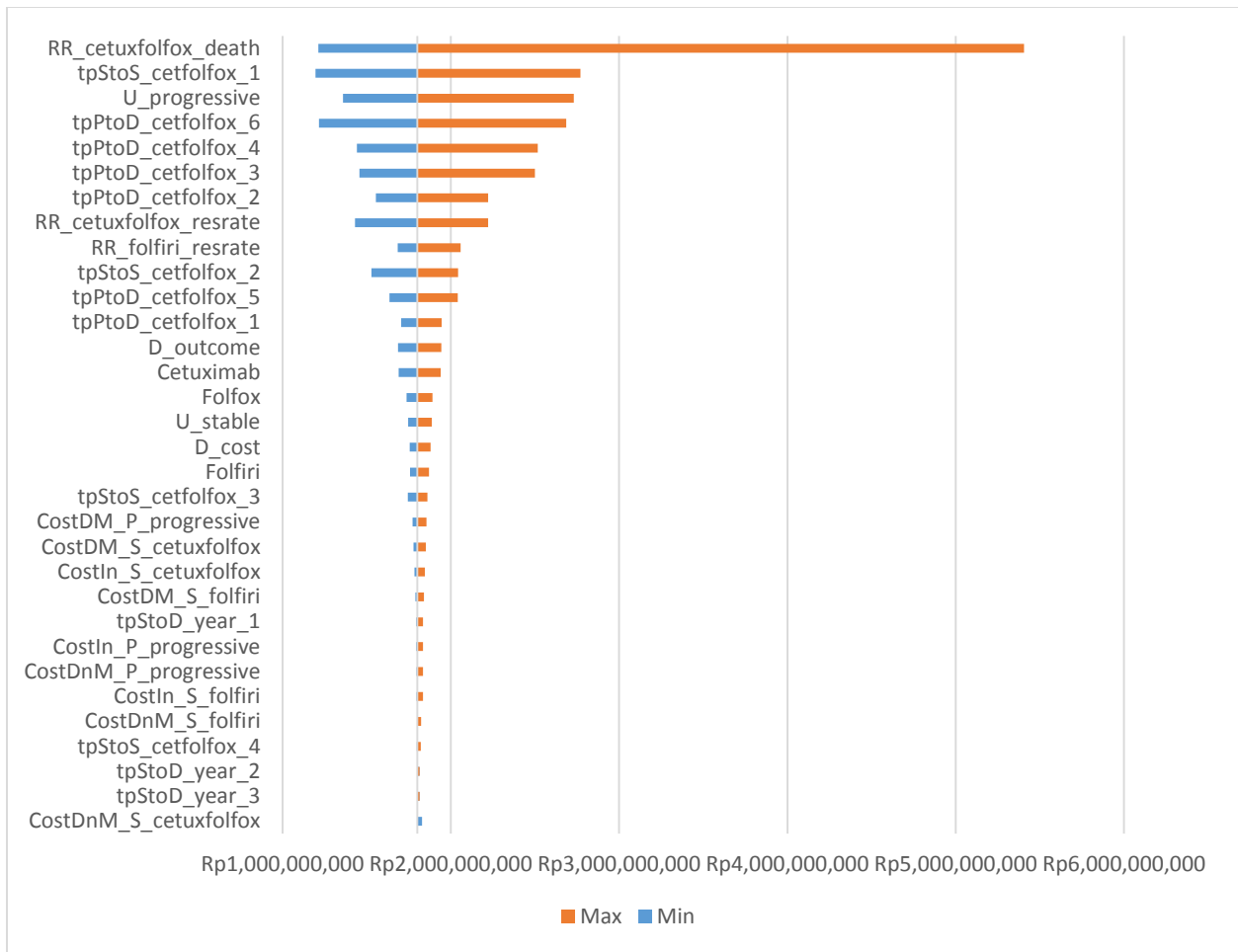
nilai ICER yang merupakan hasil akhir dari analisis evaluasi ekonomi. Hasil ini dipaparkan menggunakan tornado diagram.



Grafik 1. Tornado diagram (FOLFOX)

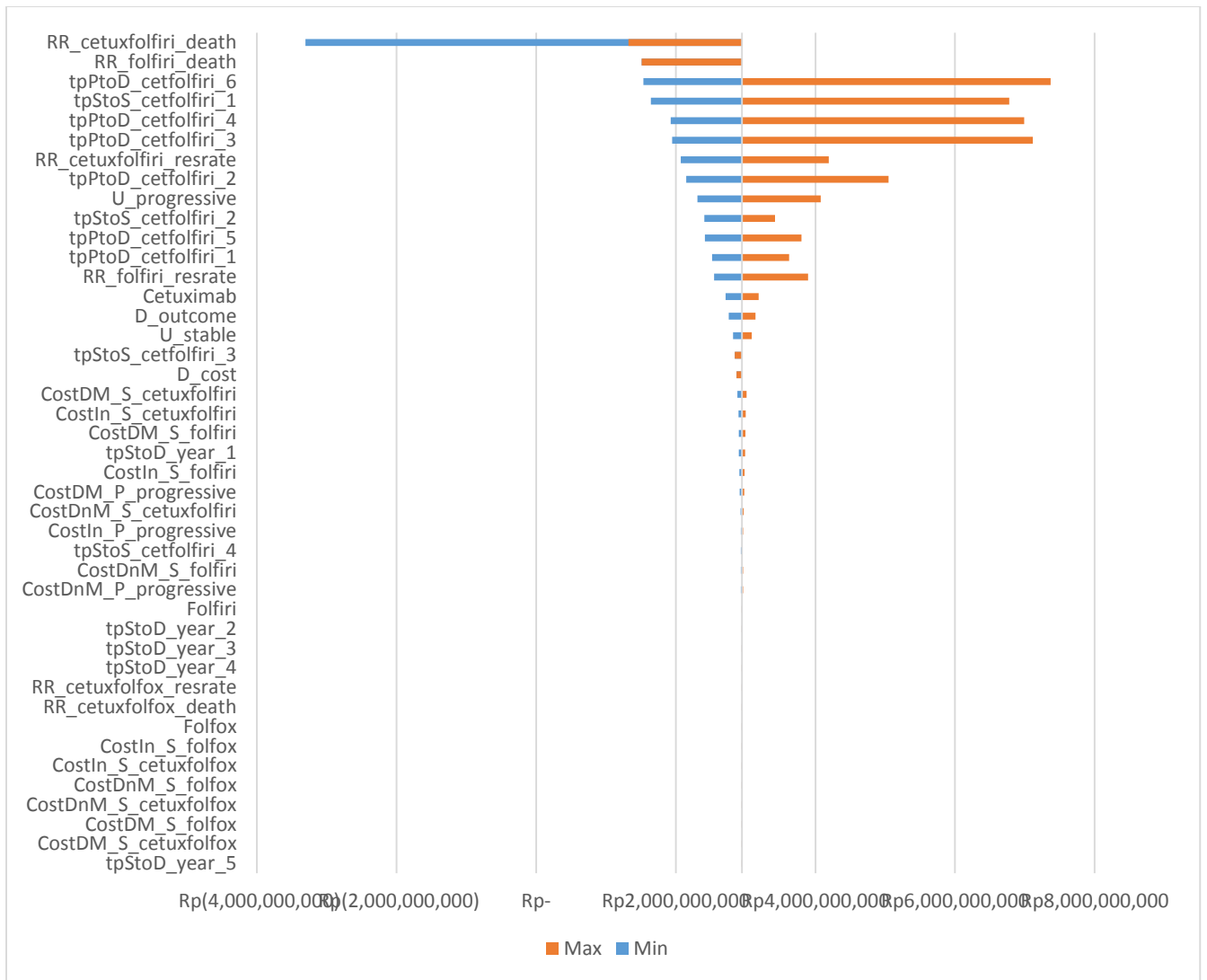
Pada FOLFOX analisis, parameter yang menggambarkan ketidakpastian dan secara potensial dapat mempengaruhi hasil ICER antara lain: nilai utilitas pada progresif dan transisi probabilitas. Parameter utilitas tersebut dipengaruhi oleh jumlah pasien yang masuk kedalam model ekonomi. Ini dikarenakan jumlah pasien progresif lebih rendah dibandingkan pada stabil, ini dipengaruhi oleh inklusi dan eksklusi kriteria yang sangat spesifik pada studi ini.

Transisi probabilitas didapatkan dan disesuaikan secara statistik dari studi klinis yang ada di dalam *systematic review* yang sebelumnya telah dipaparkan. Hal tersebut merefleksikan hasil studi klinis yang secara statistic tidak menggambarkan benefit secara substansial pada terapi ini, baik kemoterapi maupun targeted therapy sebagai lini pertama untuk pasien dengan Mcrc.



Grafik 2. Tornado diagram (Setuksimab+ FOLFOX)

Tidak jauh berbeda dengan tornado diagram sebelumnya, parameter yang paling uncertain adalah relative risk yang digunakan dalam model, yang didapat dari systematic review dari studi klinis, karena dalam studi-studi tersebut, menambahkan setuksimab tidak memberikan benefit yang signifikan dalam hal mortalitas.



Grafik 2. Tornado diagram (Setuksimab+ FOLFIRI)

Pada grafik 3, parameter menunjukkan ketidakpastian adalah relative risk dari data klinis yang digunakan dalam model, alasan ini tidak jauh berbeda dengan grafik sebelumnya.

Pada analisis sensitivitas yang sifatnya probabilistik, seluruh parameter diacak secara bersamaan setelah mencocokkan distribusi dari setiap data pada parameter. Randomisasi diaplikasikan dengan teknik Monte Carlo dengan 5000 kali pengulangan (aktivasi VBA pada Microsoft Excel). Selanjutnya, hasil simulasi di dipaparkan dalam Cost-Effectiveness Plane.

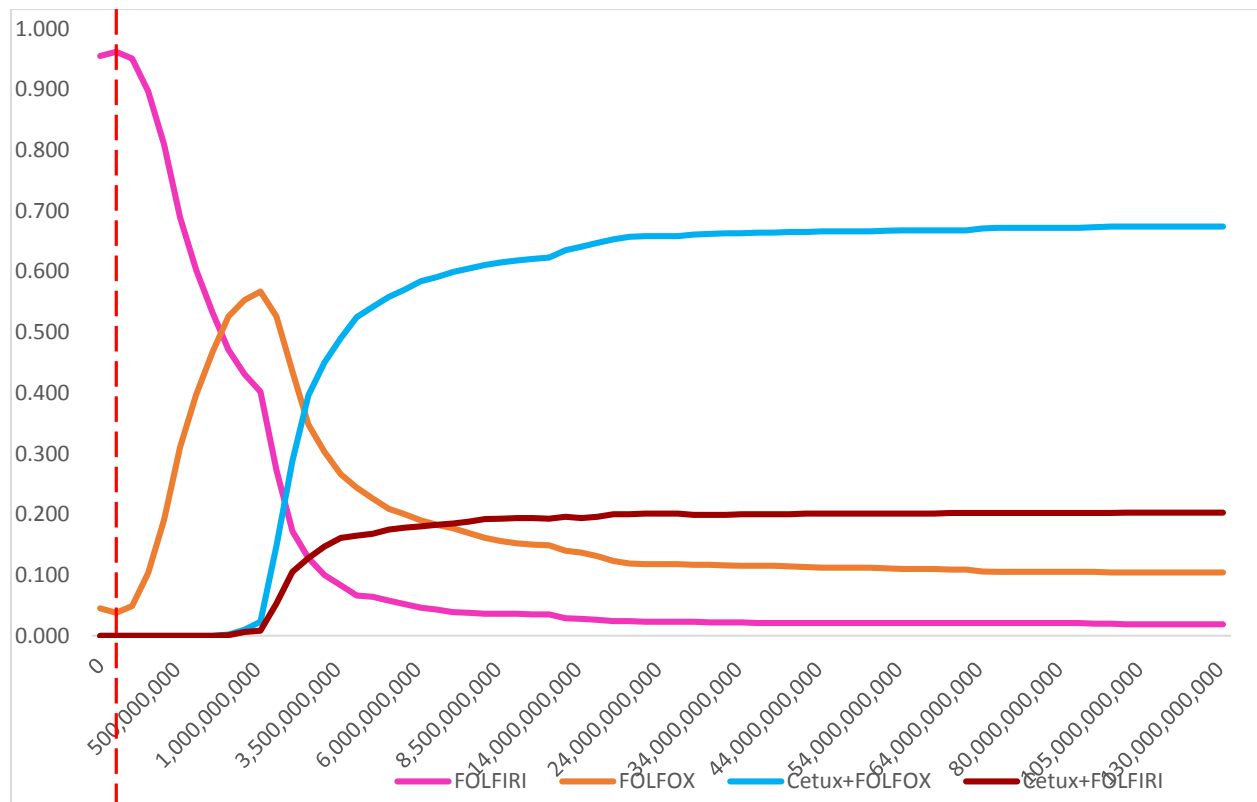


Grafik 4. *Cost effectiveness plane*

Cost effectiveness plane diatas menggambarkan tiga sebaran biaya inkremental dan luaran QALY inkremental pada kombinasi setuksimab dan FOLFOX, kombinasi setuksimab dan FOLFIRI, serta FOLFOX saja (dengan FOLFIRI sebagai referensi). Grafik diatas menggambarkan bahwa pemberian setuksimab, baik dengan FOLFOX ataupun FOLFIRI memiliki biaya inkremental yang lebih tinggi, sedangkan hanya ada sedikit penambahan luaran inkremental QALY. Dalam hal benefit dari terapi, menambahkan setuksimab

tidak merepresentasikan penambahan benefit yang substansial jika dibandingkan dengan kemoterapi.

Terkait probabilitas untuk menjadi *cost-effective*, untuk masing-masing regimen tidak tinggi (kurang dari 10% untuk kemoterapi, 0% untuk menambahkan setuksimab) dan tidak ada regimen yang berada dibawah nilai ambang batas (*threshold*), yaitu 3 kali GDP per kapita Indonesia, atau setara dengan Rp 145,872,000. Oleh karena itu, penambahan setuksimab merupakan intervensi yang tidak tidak merepresntasikan *value for money*.



Grafik 5. Cost Effectiveness Acceptability Curve

4.2.9. Hasil Analisis Dampak Biaya

Data yang digunakan dalam analisis dampak biaya mencakup: 1) jumlah kasus KKR metastasis saat ini, 2) jumlah kasus baru, 3) total biaya perawatan berdasarkan pemodelan. Terdapat dua sumber data dalam analisis dampak biaya adalah berdasarkan data estimasi dari survei global dan data lokal yang didapatkan dari data klaim BPJS. Sumber data diperoleh dari Laporan Survei Globocan tahun 2012 dengan penyesuaian jumlah populasi Indonesia tahun 2017. Sedangkan, data BPJS digunakan untuk skenario yang kedua.

Perspektif yang digunakan adalah perspektif pembayar, dalam hal ini adalah BPJS Kesehatan. Karena itu, komponen biaya yang dimasukkan dalam analisis adalah biaya langsung medis, sementara biaya tidak langsung dan biaya langsung non-medis tidak diperhitungkan. Diskon juga tidak diterapkan dalam analisis ini. Dampak biaya diproyeksikan untuk 5 tahun.

Dalam analisis ini, tim melakukan simulasi pada 6 skenario sebagai berikut:

- 1) Skenario 1: semua pasien KKR metastasis mendapatkan kemoterapi FOLFOX
- 2) Skenario 2: semua pasien KKR metastasis mendapatkan kemoterapi FOLFIRI
- 3) Skenario 3: semua pasien KKR metastasis mendapatkan kombinasi kemoterapi FOLFOX dan setuksimab
- 4) Skenario 4: semua pasien KKR metastasis mendapatkan kombinasi kemoterapi FOLFIRI dan setuksimab
- 5) Skenario 5: 40% pasien KKR metastasis mendapatkan kombinasi kemoterapi FOLFOX dan setuksimab; 40% mendapatkan kombinasi kemoterapi FOLFIRI dan setuksimab; 10% mendapatkan kemoterapi FOLFOX saja; dan 10% mendapatkan kemoterapi FOLFIRI saja
- 6) Skenario 6: 50% pasien KKR metastasis mendapatkan kemoterapi FOLFOX saja dan 50% mendapatkan kemoterapi FOLFIRI saja
- 7) Skenario 7: 50% pasien KKR metastasis mendapatkan Setuksimab + FOLFOX dan 50% mendapatkan Setuksimab + FOLFIRI

**Hasil analisis dampak biaya terapi KKR metastasis
(data incidence BPJS Kesehatan)**

	Skenario 1	Skenario 2	Skenario 3	Skenario 4	Skenario 5	Skenario 6	Skenario 7
Tahun 1	0.16	0.15	0.40	0.39	0.15	0.20	0.40
Tahun 2	0.12	0.11	0.23	0.22	0.12	0.14	0.23
Tahun 3	0.12	0.11	0.23	0.22	0.11	0.14	0.23
Tahun 4	0.12	0.10	0.23	0.22	0.11	0.13	0.23
Tahun 5	0.12	0.10	0.23	0.22	0.11	0.14	0.23
Total	0.64	0.57	1.33	1.28	0.60	0.74	1.31

Catatan: biaya dalam triliun rupiah

Merujuk pada data kasus CRC yang di cover oleh BPJS, diketahui bahwa dalam 5 tahun dampak biaya terbesar terlihat pada skenario 3, yang diasumsikan semua pasien KKR metastasis mendapatkan setuksimab dan FOLFOX. Secara umum, penambahan setuksimab akan memberi beban biaya sekitar 1.33 triliun rupiah, dengan selisih biaya sekitar 700 miliar rupiah dibandingkan dengan pemberian kemoterapi (FOLFOX) saja. Sementara, jika merujuk pada data insiden GLOBOCAN pada tahun 2012 yang telah di sesuaikan dalam nilai 2017, total dampak biaya pada skenario yang sama (cetuximab+folfox) mencapai 16 Triliun Rupiah seperti yang tercantum pada tabel di bawah ini.

**Hasil analisis dampak biaya terapi KKR metastasis
(data incidence GLOBOCAN)**

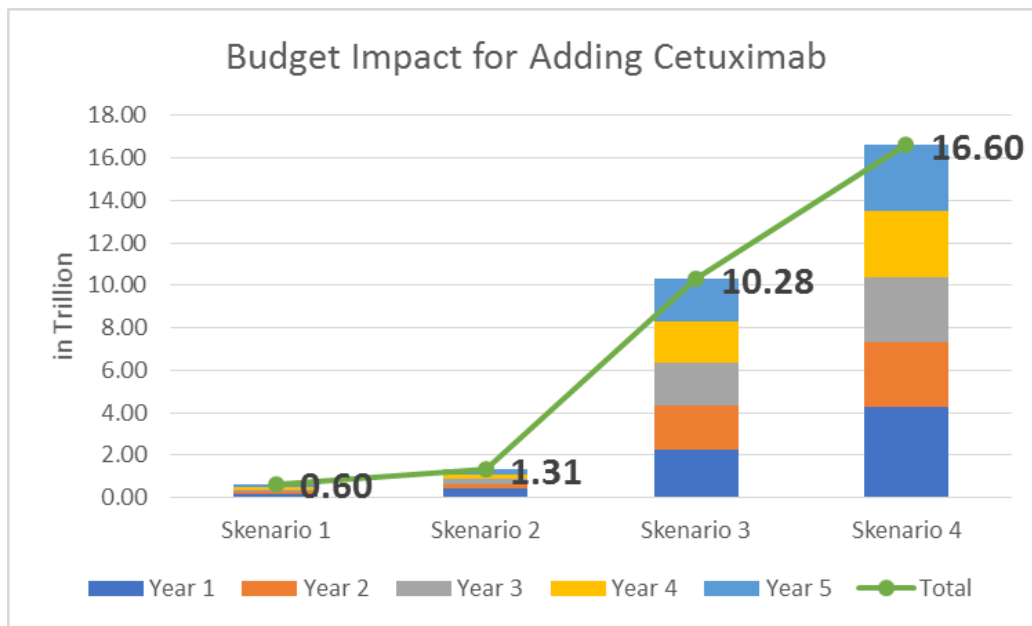
	Skenario 1	Skenario 2	Skenario 3	Skenario 4	Skenario 5	Skenario 6	Skenario 7
Year 1	2.32	2.22	4.32	4.19	2.27	2.67	4.25
Year 2	2.12	2.02	3.14	3.03	2.07	2.27	3.08
Year 3	2.08	1.94	3.12	2.97	2.01	2.22	3.04
Year 4	2.13	1.73	3.17	3.02	1.93	2.16	3.10
Year 5	2.16	1.84	3.21	3.04	2.00	2.23	3.13
Total	10.81	9.76	16.96	16.25	10.28	11.55	16.60

Berikut merupakan parameter yang digunakan untuk analisis dampak biaya dengan menggunakan data estimasi klaim BPJS (dengan asumsi perspektif, diskonto dan analisis yang sama dengan analisis sebelumnya)

Parameter	Nilai	Sumber

Total populasi	262,000,000	BPS, 2017
Jumah pasien KKR	8,342	BPJS, 2017
	57,892	GLOBOCAN, 2012
Incidence rate	14.2 per 100,000	BPJS, 2017
	12.8 per 100,000	GLOBOCAN, 2012

- Skenario 1: 50% FOLFOX + 50% FOLFIRI (BPJS Data)
- Skenario 2: 50% Setuksimab + FOLFOX; 50% Setuksimab + FOLFIRI (BPJS Data)
- Skenario 3: 50% FOLFOX + 50% FOLFIRI (GLOBOCAN Data)
- Skenario 4: 50% Setuksimab + FOLFOX; 50% Setuksimab + FOLFIRI (GLOBOCAN Data)



Dalam 5 tahun, dengan menggunakan data insiden CRC dari BPJS Kesehatan diketahui total dampak biaya untuk pasien mendapatkan kemoterapi saja (dengan asumsi 50% FOLFOX dan 50% FOLFIRI) adalah 0.6 triliun rupiah, sedangkan adanya setuksimab yang ditambahkan pada kemoterapi memberikan beban biaya sekitar 1.31 triliun rupiah. Sementara jika menggunakan data GLOBOCAN, diketahui total dampak biaya selama 5 tahun dengan skenario kemoterapi saja mencapai sekitar 10 Triliun Rupiah, dan sekitar 16 Triliun Rupiah dengan ditambahkan setuksimab.

BAB 5. DISKUSI

Berdasarkan proses kajian sistematis dan analisis evaluasi ekonomi yang telah dilakukan, tim mengidentifikasi beberapa isu penting yang menjadi perhatian sebagai dasar pengambilan keputusan. Data diperoleh dari 2 (dua) rumah sakit yang menjadi rujukan pusat nasional. Pada awalnya, studi ini direncanakan untuk melakukan pengambilan data dari 6 rumah sakit berdasarkan klaim BPJS dan representatif wilayah di Indonesia. Tim peneliti telah berproses dengan ijin rumah sakit dan akses data dari SIRS. Namun, mengingat keterbatasan akses data dan waktu penelitian, maka proses pengumpulan data primer untuk 4 rumah sakit lainnya diutamakan untuk gambaran penggunaan setuksimab di rumah sakit tersebut.

Di Formularium Nasional (Fornas), setuksimab diindikasikan untuk pasien KKR metastasis dengan gen KRAS *wildtype* dan lini kedua kanker kepala dan leher, yang tidak termasuk kanker nasofaring residif. Temuan di lapangan menunjukkan adanya penggunaan setuksimab di luar indikasi yang tercantum dalam Fornas, seperti kanker nasofaring, kanker parotis, kanker lidah, laring.

Dari sisi efektivitas klinis, tidak ada studi yang menganalisis kombinasi setuksimab dan FOLFOX dibandingkan dengan setuksimab dan FOLFIRI. Karena itu, tim melakukan *network meta-analysis* (NMA) yang menunjukkan perbandingan tidak langsung dari semua regimen. Dalam studi ini, luaran efektivitas klinis dibandingkan untuk setiap regimen kemoterapi secara langsung. Hasil NMA menunjukkan bahwa pemberian setuksimab menambahkan luaran tingkat respon, tetapi tidak secara signifikan meningkatkan angka ketahanan hidup (*survival*). Tambahan tahun hidup (*life years gained*) untuk kombinasi kemoterapi dengan setuksimab mencapai sekitar 26 bulan, sedangkan untuk kemoterapi saja (FOLFOX atau FOLFIRI) sekitar 24 bulan. Hal ini juga sejalan dengan studi lain yang membandingkan regimen terapi yang sama. Hasil ini pun telah dikonfirmasi dengan tim panel.

Dalam hal efektivitas biaya, ICER per QALY pada penambahan setuksimab untuk terapi KKR metastasis tidak memberikan *value for money*. Tambahan biaya yang dikeluarkan tidak sebanding dengan tambahan efektivitas klinis yang dihasilkan. Studi di UK menunjukkan nilai ICER untuk kombinasi setuksimab dan FOLFOX pada pasien KKR

metastasis dengan RAS *wildtype* sebesar £104.205 per QALY atau setara dengan 2 miliar rupiah. (Huxley et al, 2017)

Komponen biaya yang dimasukkan dalam studi ini mencakup biaya langsung medis, biaya langsung non-medis, dan biaya tidak langsung. Biaya langsung medis terdiri dari biaya obat (setuksimab, FOLFOX atau FOLFIRI) dan biaya perawatan. Asumsi yang digunakan dalam pemodelan adalah biaya obat terhitung hingga maksimal 12 siklus, sesuai dengan protokol di Formularium Nasional. Sementara, komponen biaya perawatan medis; biaya langsung non-medis; dan biaya tidak langsung dihitung hingga maksimum lama tahun hidup pasien. Pendekatan yang dilakukan menyerupai gambaran praktik di lapangan dengan mempertimbangkan masukan dari klinisi.

Nilai utilitas yang diperoleh dari studi ini berasal dari jumlah sampel yang terbatas. Hal ini dikarenakan kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat. Selain itu, pengambilan data melalui wawancara pasien perlu mempertimbangkan waktu dimana pasien tidak dalam kondisi akan segera mendapatkan kemoterapi atau segera setelah menerima kemoterapi. Tidak semua responden pun bersedia untuk diwawancara mengingat kondisi pasien yang tidak memungkinkan. Hasil yang diperoleh juga dibandingkan dengan hasil dari studi di luar negeri, seperti di UK dan US. Nilai utilitas untuk fase stabil dari studi tersebut berkisar antara 0,8; dan 0,65 untuk fase progresif. Namun, angka tersebut tidak dapat langsung diadaptasi mengingat perbedaan karakteristik sosial ekonomi dan budaya di negara tersebut.

BAB 6. KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

6.1. Kesimpulan

- Penggunaan setuksimab pada pasien KKR metastasis umumnya tidak diberikan segera setelah pasien terdiagnosis mengingat adanya keterbatasan akses untuk pemeriksaan gen KRAS. Selain itu, temuan di lapangan menunjukkan adanya penggunaan setuksimab di luar indikasi formularium nasional.
- Hasil *network meta-analysis* menunjukkan bahwa risiko relatif kombinasi setuksimab dan FOLFOX, setuksimab dan FOLFIRI, serta FOLFIRI saja dibandingkan dengan FOLFOX saja tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal mortalitas. Sementara dalam hal tingkat respon, penambahan setuksimab pada kemoterapi standar menunjukkan perbedaan yang signifikan.
- Penambahan setuksimab pada regimen kemoterapi untuk pasien dengan KKR metastasis tidak mengindikasikan hasil yang *cost-effective*. Selain itu, tambahan luaran yang diberikan, dalam hal tambahan tahun hidup, tidak signifikan.
- Dampak biaya yang muncul akibat penambahan setuksimab terhadap kemoterapi standar sangat tinggi dan terus meningkat setiap tahun. Karena itu, pemerintah perlu mempertimbangkan kelayakan setuksimab untuk dimasukkan dalam paket manfaat JKN

6.2. Rekomendasi

- Diperlukan pencatatan data dan standarisasi format rekam medis yang konsisten serta komprehensif
- Diperlukan sistem verifikasi yang ketat untuk menjamin bahwa penggunaan terapi setuksimab sesuai dengan indikasi dan restriksi yang tercantum pada formularium nasional
- Diperlukan keterlibatan dari *National Cancer Registry* dalam penyediaan data prevalens, insidens, dan *survival* pasien KKR metastasis untuk memberikan informasi yang lebih presisi
- Diperlukan dukungan dari Komite Penilaian Teknologi Kesehatan dan Kementerian Kesehatan untuk memfasilitasi proses perijinan di rumah sakit lokasi penelitian

DAFTAR PUSTAKA

1. McGuire S. *World cancer report 2014*. Geneva, Switzerland: *World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO Press*, 2015. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016 Mar 1;7(2):418-9.
2. Poston GJ, Tait D, O'Connell S, Bennett A, Berendse S. *Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance*. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 2011;343.
3. Moghimi-Dehkordi B. *An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia*. *World J Gastrointest Oncol*. 2012;4(4):71. Diunduh dari: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v4/i4/71.htm>
4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. *Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology*. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1570–95.
5. Amersi F, Agustin M, Ko CY. *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services*. Vol. 18, *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2005. p. 133–40.
6. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. *Meta-Analyses of colorectal cancer risk factors*. *Cancer Causes Control*. 2013;24(6):1207–22.
7. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. *Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study*. *Br J Cancer*. 2005;93(4):399–405. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16106247
8. *NICE clinical guidelines. Colorectal cancer: diagnosis and management*. 2011. Diunduh dari: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/colorectal-cancer-diagnosis-and-management-35109505330117>
9. *National Cancer Institute. FDA approval for Cetuximab*. 2013. Diunduh dari: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-cetuximab>
10. Hagan S, Orr MC, Doyle B. *Targeted therapies in colorectal cancer—an integrative view by PPPM*. *EPMA Journal*. 2013 Dec 1;4(1):3.
11. Jonker DJ, O'callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC. *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 15;357(20):2040-8.
12. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition*. Oxford: *Oxford University Press*, 2005
13. Brazier J, Ratcliffe J, Salomon J, and Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits*

- for Economic Evaluation*. 2016.
14. Rychetnik L, Frommer M, Hawe P, Shiell A. *Criteria for evaluating evidence on public health interventions*. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2002 Feb 1;56(2):119-27.
 15. O'donnell JC, Pham SV, Pashos CL, Miller DW, Smith MD. *Health technology assessment: lessons learned from around the world—an overview*. *Value in health*. 2009 Jun 1;12(s2).
 16. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. *Handbooks in Health Economic E*; 2006.
 17. Brennan A, Chick SE, Davies R. *A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies*. *Health economics*. 2006 Dec 1;15(12):1295-310.
 18. Sonnenberg FA, Beck JR. *Markov models in medical decision making: a practical guide*. *Medical decision making*. 1993 Dec;13(4):322-38.
 19. Briggs A, Sculpher M. *An introduction to Markov modelling for economic evaluation*. *Pharmacoeconomics*. 1998 Apr 1;13(4):397-409.
 20. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. *Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1*. *Value in health*. 2012 Sep 1;15(6):796-803.
 21. Meads C, Sutton A, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Rogozinska E, Baldwin P, Rosenthal A, Ganesan R, Borowiack E, Barton P. *Sentinel lymph node status in vulval cancer: systematic reviews of test accuracy and decision-analytic model-based economic evaluation*.
 22. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Barrios JM, Shau WY. *Budget impact analysis—principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*. *Value in health*. 2014 Jan 1;17(1):5-14.
 23. Vergel YB, Sculpher M. *Quality-adjusted life years*. *Practical neurology*. 2008 Jun 1;8(3):175-82.
 24. Walters SJ, Brazier JE. *Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D*. *Quality of life research*. 2005 Aug 1;14(6):1523-32.
 25. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health and quality of life outcomes*. 2007 Dec;5(1):70.
 26. Rabin R, Charro FD. *EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Annals of medicine*. 2001 Jan 1;33(5):337-43.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Karakteristik studi SR/MA yang diinklusi

No	Study ID	Title	Rev	Study Design (e.g. SR of RCT, quasi RCT)	Participants (from which study participants are drawn) - Inclusion criteria (including diagnosis criteria) - Exclusion criteria	Intervention and Comparator (type of intervention and comparators) - Inclusion criteria - Exclusion criteria	Outcomes (Type of outcome with details: - outcome definition - time point measured - measurement (RR, HR, OR))	Included Studies
1	Huxley 2017	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation	ES	Clear: Studies were included if they were randomised controlled trials (RCT) or systematic reviews of RCT.	Inclusion Criteria: 1. The patient population considered was first-line (adult) patients with RAS WT mCRC. 2. In all studies, existing deoxyribonucleic acid samples from KRAS exon 2 WT tumours were reanalysed for other RAS mutations. 3. Mutation status was evaluable in 796 (73.0%) of 1090 trial participants with KRAS exon 2 WT tumours	Intervention: 1. Cetuximab, in combination with FOLFOX or irinotecan-based chemotherapy. 2. Cetuximab, in combination with FOLFOX or irinotecan-based chemotherapy. Comparator: Folfox; Xelox; Folfiri; Capecitabine; Tegafur, folinic acid and 5-fluorouracil; Bevacizumab, in combination with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy	Outcome: 1. OS 2. PFS 3. Response Rate 4. AE 5. HRQoL time point measured: a blinded retrospective review of radiological assessment and clinical data was carried out for progression and best ORR in two of the studies. Measurement: Odds Ratios (95% CI)	
			LC	SR of RCT	Adults with previously untreated, RAS WT mCRC	I: cetuximab in combination with FOLFOX / irinotecan-based chemotherapy OR panitumumab in combination with 5-FU; C: FOLFOX/XELOX/FOLFIRI/Capecitabine/Tegafur, folinic acid & 5-FU, Bevacizumab	OS, PFS, response rate, rate of resection of metastases, AEs, HRQoL	
2	Lv 2017	Chemotherapy Plus Cetuximab versus Chemotherapy Alone for Patients with KRAS Wild Type Unresectable Liver-Confined Metastases Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of RCTs	SP	SR and meta-analysis	a confirmed diagnosis of metastatic and liver-limited colorectal cancer (extrahepatic resection must be excluded) and have not received any primary treatments of the metastases till the trial began. Patients included must be KRAS wild type. the liver-limited metastases must be unresectable (according to the definition of single participant).	comparing cetuximab plus chemotherapy with chemotherapy alone of KRAS wild type patients only with colorectal cancer liver-limited metastases(CRLMs)	The radical resection (R0 resection) rate of liver-confined metastases was the first outcome that they were measured, and overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) would also be measured in turn.	
			RS	SR/MA of RCT Other nonrandomized trials were all excluded	KRAS wild type patients with colorectal liver-limited metastases (1) Patients should have been given a confirmed diagnosis of metastatic and liver-limited colorectal cancer (extrahepatic resection must be excluded) and have not received any primary treatments of the metastases till the trial began. (2) Patients included must be KRAS wild type. (3) The liver-limited metastases must be unresectable (according to the definition of single participant). (4) All the patients who did not meet the above criteria should be excluded.	Cetuximab plus chemotherapy vs chemotherapy alone type of chemotherapy: - FOLFOX - FOLFIRI - XELOX or FOLFOX NOT MENTIONING dosage	Radical resection rate (R0 resection) Overall response rate (ORR) Progression-free survival (PFS) Overall survival (OS) measuring PFS months OR months, HR, RR NOT MENTIONING outcome definition and time point measured Only ORR and OS report pooled outcome for FOLFOX/FOLFIRI without XELOX	Bokemeyer, 2011 Van Cutsem, 2011 Ye, 2013

No	Study ID	Title	Rev	Study Design	Participants	Intervention and Comparator	Outcomes	Included Studies
				(e.g. SR of RCT, quasi RCT)	- Population description (from which study participants are drawn) - Inclusion criteria (including diagnosis criteria) - Exclusion criteria	- Comparison groups (type of intervention and comparators) - Inclusion criteria - Exclusion criteria	Type of outcome with details: - outcome definition - time point measured - measurement (RR, HR, OR)	
3	Yang 2017	Overall survival of patients with KRAS wild-type tumor treated with FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuximab as the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis	ES	this systematic review was conducted by focusing on the RCT studies, it means that all studies without RCT would be excluded	Studies involved patients with histologically confirmed mCRC. Inclusion criteria: 1. patients with wild-type KRAS mCRC 2. limited to the patients who get FOLFOX/FOLFIRI with or without cetuximab as the first-line treatment for metastatic colorectal cancer	the main intervention on these trials is the combination of cetuximab and folfox or folfiri. While the comparator is chemotherapy (folfox/folfiri) as a single therapy	some outcomes which defined on these systematic review were listed as follow: 1. Overall Survival 2. Progression Free Survival 3. Overall Response Rate 4. and Adverse Effect. In terms of the measurement, for overall survival and progression free survival were measured as Hazard Ration while for overall response rate and adverse effect were reported as odds ratio.	
			RS	SR/MA of RCT Other nonrandomized trials were all excluded	Patients with histologically confirmed mCRC with wild-type KRAS	FOLFOX/FOLFIRI with or without cetuximab as the first-line treatment for metastatic colorectal cancer. NOT MENTIONING dosage	overall survival progression-free survival overall response rate toxicity NOT MENTIONING outcome definition and time point measured	Bokemeyer, 2011 Bokemeyer, 2009 Van Kutsem, 2011 Van Kutsem, 2009
4	Ba-Sang 2016	A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer	SP	Network MA	A network meta-analysis was conducted comparing the short-term efficacies of 16 targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer (mCRC). The inclusion criteria were: (1) study design: randomized controlled trial (RCT); (2) study subjects: advanced/metastatic CRC patients; (3) treatment regimens: targeted drugs combined with chemotherapy; (4) end outcomes: stable disease (SD), progressive disease (PD), complete response (CR), partial response (PR), disease control rate (DCR), and overall response ratio (ORR). The exclusion criteria were: (1) non-English reference; (2) non-RCTs; (3) duplicated publications from the same author with different interventions; (4) review and letters; (5) non-human research subjects; (6) documents with insufficient end outcomes; (7) non-fluorouracil-based chemotherapy study.	comparing the short-term efficacies of 16 targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer (CRC).	Direct and indirect evidence were incorporated for evaluation of stable disease (SD), progressive disease (PD), complete response (CR), partial response (PR), disease control rate (DCR) and overall response ratio (ORR) by calculating odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI), and using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA).	
			LC	Meta-analysis of RCTs	Advanced/metastatic colorectal cancer	bevacizumab+chemo, cetuximab+chemo, panitumumab+chemo, sunitinib+chemo, cediranib+chemo, celecoxib+chemo, sorafenib+chemo, axitinib+chemo, trebananib+chemo, conatumumab+chemo, ganitumab+chemo, gefitinib+chemo, panitumumab+bevacizumab+chemo, brivanib+cetuximab+chemo, axitinib+bevacizumab+chemo, cetuximab+bevacizumab+chemo VS chemotherapy alone	stable disease, progressive disease, complete response, partial response, disease control rate, overall response ratio	
			RS	SR/MA of RCT	mCRC unclear WT/Mutant	targetted therapy + chemotherapy vs chemotherapy alone NOT MENTIONING type of chemotherapy	end outcomes: stable disease (SD), progressive disease (PD), complete response (CR), partial response (PR), disease control rate (DCR), and overall response ratio (ORR) BUT Outcomes were not reported separately for chemo FOLFOX/FOLFIRI as comparators	excluded

No	Study ID	Title	Rev	Study Design	Participants	Intervention and Comparator	Outcomes	Included Studies
				(e.g. SR of RCT, quasi RCT)	- Population description (from which study participants are drawn) - Inclusion criteria (including diagnosis criteria) - Exclusion criteria	- Comparison groups (type of intervention and comparators) - Inclusion criteria - Exclusion criteria	Type of outcome with details: - outcome definition - time point measured - measurement (RR, HR, OR)	
5	Chan 2015	Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature,	ES	in the study selection clearly stated that the included article was a published RCTs of patients with histologically confirmed mCRC. It will be included if they investigated either 1) chemotherapy with or without a biological agent or 2) different chemotherapy regimens with the same biological agent	1. patients with metastatic (or advanced, unresectable) colorectal cancer. 2. Patients with KRAS exon 2 wild-type	this systematic review was focused on examining the efficacy of anti EGFR (cetuximab/panitumumab) with the combination of two chemotherapy based (oxalipatin and irinotecan)	in general, there were two reported outcomes on this study. There were Overall Survival and Progression Free Survival. The measurement of these two outcomes is by using the hazard ratio.	
			LC	SR of RCT	advanced, unresectable, metastatic colorectal cancer	Chemotherapy with biological agent VS chemotherapy alone; different chemotherapy with the same biological agent; Biological agents were EGFR-I or Ais	overall survival, progression free survival, overall response rate, toxicity, quality of life	
6	Davari 2015	Cost-effectiveness Analysis of Cetuximab in Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Iranian Pharmaceutical Market	SP	SR and CEA	Three different regimens (FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX) with or without combination of Cetuximab as first line treatment for mCRC patients	Cetuximab+chemotherapy (FOLFIRI, FOLFOX and CAPOX), as first line treatment. Inclusion criteria all RCTs which evaluated cetuximab in combination with chemotherapy regimens of FOLFIRI, FOLFOX, and CAPOX in the first-line treatment of metastatic CRC. The RCTs, which evaluated cetuximab in cases other than Stage IV (metastatic) in the subsequent line treatment of metastatic CRC without considering the role of KRAS in their treatment, were excluded from this study.	OS and PFS were considered as the main and positive outcomes of the treatments. OS and PFS are defined as the time period of randomization to death and as the time period of randomization to free disease progression or death, respectively	
			RS	SR/MA of RCT	metastatic CRC considering the role of KRAS	cetuximab in combination with chemotherapy regimens of FOLFIRI, FOLFOX, and CAPOX in the first-line treatment	OS and PFS were considered as the main and positive outcomes of the treatments. OS and PFS are defined as the time period of randomization to death and as the time period of randomization to free disease progression or death, respectively	Bokemeyer, 2009 (OPUS) Van Cutsem, 2009 (Crystal) Ocvirk, 2010 (CECOG)
7	Kirstein 2014	Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data	ES	clearly stated that only full-text, randomized, controlled phase II and phase III original studies and their relevant pooled or updated analyses, systematic reviews, and meta-analyses were included. Early publications concerning EGFR targeting with the so far unknown predictive quality of KRAS were excluded.	Patient who included on these trials is restricted to mCRC patients with Wild-Type KRAS or do not harbor mutations in Kirsten rat sarcoma.	examine the efficacy of some regimens for mCRC patient: 1. Bevacizumab 2. Afibercept 3. Regorafenib 4. anti EGFR (Cetuximab/Panitumumab)	main outcomes of this systematic review were Overall Survival, Progression Free Survival, and Response Rate. While the measurement of those outcomes was slightly different. For OS and PFS measured by Hazard ratio, whereas the Response Rate was measured by odds ratio	
			RS	SR/MA of RCT	metastatic CRC, not clearly mention KRAS status	targetted therapy bevacizumab, etuximab, panitumumab, aflibercept, and regorafenib Result for Cetuximab were reported in sub groups	OS PFS NOT MENTIONING outcome definition	Bokemeyer, 2009 Ye, 2013 Van Cutsem, 2009 Chuko, 2010 (SR) Bokemeyer, 2011 (retrospective biomarker analysis) Van Cutsem, 2011 (retrospective biomarker analysis) Bokemeyer, 2012 (pooled analysis)

No	Study ID	Title	Rev	Study Design	Participants	Intervention and Comparator	Outcomes	Included Studies
				(e.g. SR of RCT, quasi RCT)	- Population description (from which study participants are drawn) - Inclusion criteria (including diagnosis criteria) - Exclusion criteria	- Comparison groups (type of intervention and comparators) - Inclusion criteria - Exclusion criteria	Type of outcome with details: - outcome definition - time point measured - measurement (RR, HR, OR)	
8	Qi 2014	Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis	SP	SR and meta-analysis	targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. Inclusion criteria RCTs. For each trial, patients were required to have adequate hepatic, renal and haematological function.	Treatments with approved anti-EGFR agents (cetuximab and panitumumab) and the anti-VEGF agent (bevacizumab) were considered as the experimental arms and the other treatments were considered as the standard comparators. . whether the addition of monoclonal antibodies (MoAbs) to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer (CRC) increases the complete response (CR) compared with controls.	The overall incidence of CR in patients treated with MoAbs	
			LC	SR of RCT	Advanced colorectal cancer	Targeted monoclonal antibodies (MoAbs): cetuximab, panitumumab, and bevacizumab	complete response	
			RS	SR/MA of RCT	advanced CRC	used the approved anti-EGFR MoAbs cetuximab and panitumumab and the approved anti-VEGF MoAb bevacizumab as first-line treatment	reported the rate of CR BUT Outcomes were not reported separately for chemo FOLFOX/FOLFIRI as comparators	excluded
9	Zhu 2014	A meta analysis of cetuximab plus oxaliplatin based chemotherapy regimen for metastatic colorectal cancer	ES	eventhough it was not clearly described in study design and method, but it was mentioned in the search term that this systematic review only include the randomized studies	only stated that the included patients was mCRC patient with KRAS Wild Type. But there is no any information about age characteristic and any other restriction.	this systematic review compare the used of anti EGFR (cetuximab) for mCRC patient with KRAS wild-type (no-mutation) and RAS Mutation.	the reported outcome on this SR were Overall Response Rate (ORR) and Toxicities/Adverse effect. While the measurement of those outcomes is an odds ratio	
			LC	SR of clinical studies	Metastatic colorectal cancer	Cetuximab plus oxaliplatin-based chemotherapy regimens VS oxaliplatin-based chemotherapy alone	objective response rate	
10	Loupakis 2012	Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies	SP	Meta-analysis	The addition of an anti-EGFR MoAb (cetuximab and panitumumab) as first-line in mCRC patients. Previously untreated patients affected by mCRC were prospectively randomized to receive anti-EGFR MoAbs plus chemotherapy versus chemotherapy alone were considered	The addition of an anti-EGFR MoAb to first-line chemotherapy compared to chemotherapy alone.	3 featured scenarios: 1) in the context of the whole unselected population, regardless of KRAS status; 2) in the group of patients without KRAS mutation (ie, wild type); and 3) in the group of patients carrying KRAS mutation. Primary outcome was PFS; secondary endpoints included OS and overall response rate (ORR), as reported by investigators.	
			RS	SR/MA of RCT	previously untreated patients affected by mCRC	a first line treatment with an anti-EGFR MoAb plus chemotherapy versus chemotherapy alone	Hazard ratios (HRs) for PFS and OS event-based relative risks (RRs) and cumulative ratios with 95% CIs were determined for ORR BUT Outcomes were not reported separately for chemo FOLFOX/FOLFIRI as comparators	excluded

No	Study ID	Title	Rev	Study Design	Participants	Intervention and Comparator	Outcomes	Included Studies
				(e.g. SR of RCT, quasi RCT)	- Population description (from which study participants are drawn) - Inclusion criteria (including diagnosis criteria) - Exclusion criteria	- Comparison groups (type of intervention and comparators) - Inclusion criteria - Exclusion criteria	Type of outcome with details: - outcome definition - time point measured - measurement (RR, HR, OR)	
11	Vale 2012	Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis	ES	in the introduction mentioned that this systematic review was focused on the RCT Result.	The included patients were an mCRC patient with KRAS Wild Type. Not restricted with gender and age, but Overall around 60% of included patients were men with median age 61–63 years.	compared anti-EGFR MAb either alone, or combined with chemotherapy versus the same standard treatment alone were eligible. The population were divided into two categories, patient with KRAS wild type and KRAS Mutation	The reported outcome on this SR were Overall Survival and Progression Free Survival. Those outcomes were measured with Hazard Ratio	
			RS	SR/MA of RCT	mCRC WT and mutant KRAS WT were reported in subgroups	compared anti-EGFR MAb either alone, or combined with chemotherapy versus the same standard treatment alone BUT cetuximab as targeted therapy FOLFOX/FOLFIRI as chemotherapy were not reported in subgroups	The primary outcome was progression free survival(PFS). Secondary outcomes were overall survival (OS) and best overall response rates (ORR). BUT Outcomes were not reported separately for chemo FOLFOX/FOLFIRI as comparators	excluded
12	Meads 2010	Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer	SP	Critical review, in order to comment on the validity of the manufacturer's submission on the technology of interest.	Metastatic colorectal cancer patients, KRAS wild type patients (expected appraisal)	Cetuximab in combination with chemotherapy, or as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.	Clinical effectiveness: survival analysis of trial (disease progression) and cost-effectiveness (appraising the Markov model)	
			LC	Review of RCT studies (summary report)	EGFR expressing mCRC	Cetuximab with chemotherapy VS oxaliplatin-including regimens; Cetuximab plus FOLFOX/FOLFIRI VS FOLFOX/FOLFIRI only	Progression-free survival	
13	Wong 2005	Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the	ES	it was unclear. For one study, mentioned that the article performed a randomization. But, the other one stated that the study employed a single arm trial	patient with colorectal cancer, not restricted to gender and age. There is no any detail information about the inclusion criteria for targeted patient.	this systematic review has been conducted with the main intervention was c+H20etuximab plus irinotecan, and the comparator was a cetuximab as a single therapy.	the main outcomes of this systematic review were response rate and adverse events. But there is no any detail about the measurement.	
			RS					

Lampiran 2. Karakteristik Studi Individu dalam Systematic Review

Population	Patients with RAS wild-type mCRC, newly diagnosed patients at mCRC stage and previously untreated.											
Comparison	Comparison 1		Comparison 2		Comparison 3		Comparison 4		Comparison 5		Comparison 6	
Study ID (specify each Study IDs by stating last name of first author and year, e.g.: Bokemeyer 2009)	Bokemeyer 2015		Van Cutsem 2015		Colucci, 2005		Folprecht, 2010		Ocvirk 2010		Goldberg 2004	
Description	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator
Intervention group (specify name of the chemotherapy)	Cetuximab + FOLFOX4	FOLFOX4	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFOX 4	Cetuximab + FOLFOX6	Cetuximab+FOLFIRI	Cetuximab + FOLFOX6	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI
Pooled number of subjects randomised to group (ITT) (specify no. patients)	82	97	599, wild type: 178)	599, wild type: 189	178	182	56	55	74	77	264	264
Age (state whether in mean (SD) or median(IQR or min-max)			61.0 (24.0-79.0), wild type: 60.0 (24.0-79.0)	59.0 (19.0-84.0), wild type: 59.0 (19.0-82.0)	62 (32-75)	62 (31-75)	65.1 (56.8-70.7)	62.0 (56.1-68.1)	median (IQR) ITT: 62 (54-67) KRAS: 62.5 (55-67)	median (IQR) ITT: 62.5 (54-68) KRAS: 64 (56-68)	median 61 min-max 27-88	median 61 min-max 28-88
Gender (specify no. patients)												
- Number of male subjects			196, wild type = 109	211, wild type = 120	93	109	36	35	ITT: 43 (56) KRAS: 22 (65)	ITT: 45 (61) KRAS: 17 (61)	157 (59%)	172 (65%)
- Number of female subjects			120, wild type = 69	139, wild type = 69	85	73	20	20	ITT: 34 (44) KRAS: 12 (35)	ITT: 29 (39) KRAS: 11 (39)	110 (41%)	92 (35%)
Number of subjects with RAS (specify no. patients)			178	189	n/a	n/a	KRAS and BRAF wild type = 33; KRAS or BRAF mutation = 17	KRAS and BRAF wild type = 34; KRAS or BRAF mutation = 15	34	28	n/a	n/a
Description of treatment (include sufficient detail for replication, e.g. content, dose, components)	Cetuximab 400 mg/m ² on day 1, then 250 mg/m ² per week + FOLFOX	FOLFOX	Cetuximab 400 mg/m ² on day 1, then 250 mg/m ² per week + FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m ² on day 1 with LV 100 mg/m ² administered as a 2-h infusion before FU 400 mg/m ² administered as an IV bolus injection, and FU 600 mg/m ² as a 22-h infusion immediately after FU bolus injection on days 1 and 2 [LV5FU2]	FOLFOX4: oxaliplatin 85 mg/m ² on day 1 with LV5FU2 regimen	Cetuximab (400mg/m ² on day 1, then 250 mg/m ² weekly) every 2 weeks, followed with FOLFOX6 (day 1 Oxaliplatin 100mg/m ² , folic acid 400 mg/m ² , FU 400mg/m ² IV bolus then 2400 mg/m ² over 46-h continuous infusion)	Cetuximab (400mg/m ² on day 1, then 250 mg/m ² weekly) every 2 weeks, followed with FOLFIRI (day 1, irinotecan 180 mg/m ² , folic acid 400 mg/m ² , FU 400mg/m ² IV bolus then 2400 mg/m ² over 46-h continuous infusion)	cetuximab (400 mg/m ² initial infusion day 1, then 250 mg/m ² weekly), then oxaliplatin (day 1, 100 mg/m ² with FA [400 mg/m ² (racemic) or 200 mg/m ² (L-form)] plus 5-FU (400 mg/m ² bolus plus 2400 mg/m ² as a 46-h continuous infusion) every 2 wk (FOLFOX6)	cetuximab (400 mg/m ² initial infusion day 1, then 250 mg/m ² weekly), then irinotecan (180 mg/m ² with FA [400 mg/m ² (racemic) or 200 mg/m ² (L-form)] plus 5-FU (400 mg/m ² bolus plus 2400 mg/m ² as a 46-h continuous infusion) every 2 wk (FOLFOX6)	FOLFOX was oxaliplatin 85 on day 1 and bolus FU 400 plus LV 200 followed by FU 600 in 22-hour infusions on days 1 and 2 every 2 weeks;	irinotecan 125 and bolusFU500 plus LV 20 on days 1, 8, 15, and 22 every 6 weeks
Duration of treatment period, in months (state whether in mean (SD) or median(IQR or min-max)	Med 5.7 months	Med 4.7 months	Med 7.41 months	Med 5.77 months	Response: 9 (4-47) months; 7,14 cycles	Response: 10 (5-27) months; 7,26 cycles	8 cycles (4-27)	8 cycles (4-27)				
Follow up period, in months (state whether in mean (SD) or median(IQR or min-max)	Follow-up NR	Follow-up NR	Follow-up NR	Follow-up NR	31 (11-56) months	31 (11-56) months			Patient follow-up was every 12 wk until treatment end or clinical cut-off date.		median follow up 20.4 months	

Population	Patients with RAS wild-type mCRC, newly diagnosed patients at mCRC stage and previously untreated.											
Comparison	Comparison 1		Comparison 2		Comparison 3		Comparison 4		Comparison 5		Comparison 6	
Study ID (specify each Study IDs by stating last name of first author and year, e.g.: Bokemeyer 2009)	Bokemeyer 2015		Van Cutsem 2015		Colucci, 2005		Folprecht, 2010		Ocvirk 2010		Goldberg 2004	
Description	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator
Intervention group (specify name of the chemotherapy)	Cetuximab + FOLFOX4	FOLFOX4	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFOX 4	Cetuximab + FOLFOX6	Cetuximab+FOLFIRI	Cetuximab + FOLFOX6	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI
Outcome name	Overall Survival		Overall Survival		Overall Survival		Overall Survival		Overall Survival		Overall Survival	
Outcome definition (with diagnostic criteria if relevant)	OS was defined as the interval from random assignment of treatment to				From the date of first treatment until death or last follow-up and progression						Survival was calculated from enrollment to death or last contact.	
Number of events (n)	27	36	130	154					54	50		
Number of patients (N)	38	49	178	189					77	74		
Overall survival (please state the unit of measurement: median with 95% CI, in months/years)	19.8 (16.6-25.4)	17.8 (13.8-23.9)	28.4 (24.7 - 31.6)	20.2 (17 - 24.5)	14 (1-28) months	15 (1-43) months			median (95%CI) 17.4 (14.9-22.6)	median (95%CI) 18.9 (14.7-23.9)	median 19.5 months	median 15.0 months
Hazard Ratio for OS (with 95% CI)	0.94 (0.56 - 1.56)		0.69 (0.54 - 0.88)						HR 0.98 (95%CI 0.67 to 1.44; p = 0.9230)		HR 0.66 (95% CI, 0.54 to 0.82; p = 0.0001)	
Outcome name	Progression Free Survival		Progression Free Survival		Progression Free Survival		Progression Free Survival		Progression Free Survival		Progression Free Survival	
Time points measured (specify whether from start or end of intervention)											The primary endpoint was PFS at 9 mo, secondary endpoints included PFS at 3, 6 and PFS rate was defined as the percentage of patients in each arm alive and free of tumor	
Outcome definition (with diagnostic criteria if relevant)	PFS was defined as the interval from random assignment of treatment to radiological										Time to progression was calculated from study entry to disease progression, regardless Disease progression required 25% or greater increase in measurable tumor or an increase	
Number of events (n)	13	29	73	99					61	59		
Number of patients (N)	38	49	178	189					77	74		
Progression Free Survival (please state the unit of measurement: median with 95% CI, in months/years)	12 (5.8 - NR)	5.8 (4.7-7.9)	11.4 (10-14.6)	8.4 (7.4-9.4)					median (95%CI) 8.6 (6.3-9.7)	median (95%CI) 8.3 (7.4-8.7)	median 8.7 months	median 6.9 months
Hazard Ratio for PFS (with 95% CI)	0.53 (0.27 - 1.04)		0.56 (0.41-0.76)						HR 1.06 (95%CI 0.74 to 1.52; p = 0.7375)		HR 0.74 (95%CI 0.61 to 0.89; p = 0.0014)	
Outcome name	Response rate		Response rate		Response rate		Response rate		Response rate		Response rate	
Time points measured (specify whether from start or end of intervention)					From the date of first treatment until death or last follow-up and progression, objective							
Outcome definition (with diagnostic criteria if relevant)	response rate was defined as the percentage of study participants who achieved a PR or CR				Objective response rate		Complete plus partial response					
Number of events (n)	22	14	118	73	56	62	36	30	33	33		
Number of patients (N)	38	49	178	189	164	172	53	53	77	74		
ORR - ITT analysis (95% CI)	58 (41-74)	29 (17-43)	66 (59-73)	39 (32-46)	31% (24.6-38.3%)	34% (27.2-41.5%)						
OR or RR for response rate (with 95% CI), please specify whether using RR or OR?	OR 3.33 (1.36 - 8.17)		3.11 (2.03 - 4.78)				1.62 (0.74-3.59)		OR 0.93 (95%CI 0.49 to 1.77)			