

ANALISA EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN IMATINIB DAN NILOTINIB PADA PASIEN LEUKEMIA MYELOID KRONIS DI SUATU RUMAH SAKIT DI BANDUNG

YULIA WARDATI¹, ANJAR MAULANA²

^{1,2}Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Al Ghifari, Bandung
email: yulwar@yahoo.com.

Abstrak : Leukemia Myeloid Kronis (LMK) adalah kelainan mieloproliferatif yang ditandai oleh produksi berlebih dari sel myeloid. Imatinib dan nilotinib merupakan obat untuk terapi Leukemia Myeloid Kronis (LMK) dengan mekanisme kerja menghambat secara kompetitif pada sisi ikatan Adenosin Tri Phosfat (ATP) dalam ABL (dinamai ableson murine leukemia virus) Kinase untuk memperlambat proses konformasi, yang menyebabkan penghambatan fosforilasi tirosin yang terlibat dalam transduksi sinyal *Breakpoint Cluster Region* (BCR)-ABL. Nilotinib merupakan derivat dari imatinib. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif untuk menentukan obat yang lebih efektif-biaya di klinik Hematologi suatu rumah sakit di Bandung, dengan perspektif pasien. Metode farmakoekonomi yang digunakan adalah metode Analisis Efektivitas Biaya. Data yang diambil merupakan data pasien yang menjalani pemeriksaan laboratorium dengan melihat kadar leukosit. Dari hasil pengamatan didapat nilai Rasio Efektivitas Biaya (REB) penggunaan imatinib sebesar Rp 1.596 per sel/mm³ dan nilai REB penggunaan nilotinib sebesar Rp. 5.679 per sel/mm³. Dari data tersebut menunjukkan bahwa penggunaan imatinib memiliki efektivitas biaya lebih baik dibandingkan penggunaan nilotinib.

Kata kunci: efektivitas biaya, imatinib, Leukemia myeloid kronis, nilotinib

1. LATAR BELAKANG

Leukemia Myeloid Kronis (LMK) adalah keganasan klon dari sel induk sistem hemopoetik yang ditandai oleh translokasi spesifik dari kromosom 9 dan 22 yang dikenal sebagai kromosom philadelphia. Pada LMK juga ditandai oleh hiperplasia mieloid dengan kenaikan jumlah sel mieloid yang berdiferensiasi dalam darah dan sumsum tulang (Heslop, 2005).

Pada translokasi ini, bagian dari dua kromosom yaitu kromosom 9 dan 22 berubah tempat. Hasilnya, bagian dari gen BCR (*breakpoint cluster region*) dari kromosom 22 bergabung dengan gen ABL pada kromosom. (Heslop, 2005). Pengaturan aktivitas tirosin kinase pada BCR-ABL dibutuhkan untuk aktivitas transformasi. Imatinib mesilat telah divalidasi sebagai konsep pendekatan target molekul dalam terapi kanker (Fauci Anthony S, et al. 2008).

Imatinib mesilat bekerja dengan menghambat secara kompetitif pada sisi ikatan ATP dalam ABL Kinase untuk memperlambat proses konformasi, yang menyebabkan penghambatan fosforilasi tirosin yang terlibat dalam transduksi sinyal BCR-ABL. Ini menunjukkan spesifitas untuk BCR-ABL, reseptor untuk *platelet derived growth factor* dan kit tirosin kinase, imatinib menginduksi apoptosis pada sel yang mengekspresikan BCR-ABL (Fauci Anthony S, et al. 2008).

Untuk pasien dengan diagnosa baru LMK, imatinib (400mg/hari) lebih efektif dibandingkan dengan IFN- α dan sitarabin. Total remisi hematologi dalam 18 bulan pada pasien yang diobati dengan imatinib 97% sedangkan pada pasien yang diobati dengan Interferon- α dan sitarabin 69%, serta remisi sitogenetik sebesar 76% pada imatinib dan pada Interferon- α dan sitarabin 17% (Fauci Anthony S, et al, 2008).

Nilotinib merupakan derivat dari imatinib, perubahan kecil dibuat pada struktur imatinib untuk membuat lebih poten dan selektif sebagai inhibitor BCR-ABL. Nilotinib digunakan pada pasien baru yang di diagnosa LMK dengan kromosom Philadelphia positive (Ph+) (300mg, 2 kali sehari) pada fase kronis dan pada fase akselerasi (NICE Guidance, 2012)

Tingginya harga obat-obat tersebut mendorong perlunya analisis farmakoekonomi untuk menilai efektivitas biaya terapi leukemia myeloid kronis dengan menggunakan terapi target inhibitor tirosin kinase ; inatinib dan nilotinib, yang berguna sebagai bahan pertimbangan pemilihan obat bagi dokter untuk menjamin pasien mendapatkan terapi dengan efektivitas yang sebanding dengan harga yang dibayarkan.

Farmakoekonomi merupakan suatu analisa ekonomi terhadap upaya pelayanan kesehatan yaitu dalam penggunaan obat, dengan meninjau dari segi biaya *versus* dampak. Dampak yang dapat muncul akibat dari penggunaan obat-obatan dalam proses terapi antara lain adanya perubahan fisik, emosi, spiritual, finansial dan status sosial pada penderita, masyarakat, unit pelayanan kesehatan atau penyandang dana (keluarga penderita, pemerintah, kantor, asuransi) (Walley, 2004).

Salah satu metode farmakoekonomi adalah Analisis Efektivitas Biaya. Analisis Efektivitas Biaya adalah teknik yang dirancang untuk pengambil keputusan dalam mengidentifikasi pilihan- pilihan di antara alternatif yang memungkinkan. Hal penting yang harus dipertimbangkan baik dalam analisis biaya manfaat maupun analisis efektivitas biaya adalah bahwa program atau pengobatan dengan manfaat tinggi dan rasio biaya rendah belum tentu disikapi sama oleh semua lapisan masyarakat. (Bootman at al, 2005).

Oleh karena itu dalam penelitian ini dilakukan Analisis Efektivitas Biaya penggunaan imatinib dan nilotinib pada pasien leukemia myeloid kronis di Suatu Rumah Sakit di Bandung. Tujuan penelitian adalah untuk memilih obat yang lebih efektif antara imatinib dan nilotinib pada pasien Leukemia Myeloid Kronis (LMK) dengan BCR-ABL positif.

2. METODE PENELITIAN

a. Desain Penelitian

Penelitian yang dilaksanakan merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan secara retrospektif terhadap pasien leukemia myeloid kronis (LMK) dengan BCR-ABL positif di klinik Hematologi Rumah Sakit Pemerintah di Bandung bulan Januari sampai dengan Desember 2013.

b. Penetapan Kriteria Obat

Analisis data dilakukan dengan merangkum data distribusi obat Imatibib dan Nilotinib, yang meliputi jenis dan dosis obat yang diresepkan pada pasien.

c. Penetapan Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien leukemia myeloid kronis (LMK) dengan BCR-ABL positif. Data pasien merupakan populasi selama bulan Januari 2013 s.d Desember 2013.

d. Perhitungan Perspektif dan Biaya

Perspektif yang digunakan dalam penelitian ini adalah perspektif pasien. Pemeriksaan total biaya medis tiap bulannya dengan menjumlahkan biaya obat, biaya administrasi, biaya dokter, biaya laboratorium dan biaya penunjang lainnya. Total biaya perbulan dihitung dengan menjumlahkan rata-rata biaya obat, biaya administrasi, biaya dokter, biaya laboratorium dan biaya penunjang lainnya.

e. Penentuan Outcome Terapi

Penentuan outcome terapi dilihat dari penurunan respon hematologi, respon sitogenetik dan respon molekular dengan jangka waktu pemeriksaan setiap 3 bulan.

f. Perhitungan Efektivitas Biaya Terapi

Perhitungan dengan membandingkan rata-rata total biaya dengan total *outcome*.

$$\text{Effectivness Ratio: } \frac{\text{Average Cost}}{\text{Total Cost}} \div \frac{\text{Total Outcome}}{\text{Total Cost}}$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil

3.1.1. Data Pasien

Dari data rekam medik Klinik Hematologi Rumah Sakit Pemerintah di Bandung tahun 2013 terdapat 22 pasien dengan diagnosa Leukemia Myeloid Kronis (LMK) dengan BCR-ABL positif dan mendapatkan terapi imatinib dan nilotinib.

1. Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan Tabel 1 jumlah pasien laki-laki dan perempuan jumlahnya sama 11 orang atau masing-masing 50%.

2. Jumlah Pasien Berdasarkan Kelompok Usia

Usia pasien LMK yang mendapat terapi imatinib dan nilotinib berada antara usia 32 - 77 tahun. Dari data Tabel 2 rentang usia antara 30-39 tahun sebanyak 2 orang (29%), antara 40-49 tahun sebanyak 3 orang (43%), antara 50-59 tahun sebanyak 1 orang (14%), antara 60-69 tahun sebanyak 1 orang (14%).

Tabel 1 Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	%
Laki - laki	11	50
Perempuan	11	50
Total	22	100

Tabel 2 Jumlah Pasien Berdasarkan Kelompok Usia

Usia	Jumlah	%
30 – 39	2	29
40 - 49	3	43
50 - 59	1	14
60 - 69	1	14
	7	100

3. Jumlah Pasien Berdasarkan Obat yang digunakan

Dari data Tabel 3 jumlah pasien yang mendapatkan imatinib sehari 2x200 mg tablet sebanyak 4 orang (57%); nilotinib 2x200 mg kapsul sebanyak 3 orang (43%).

Tabel 3. Jumlah Pasien Berdasarkan Pemakaian Obat

Obat (Dosis)	Jumlah	%
Imatinib 2x200 mg	4	57
Nilotinib 2x200 mg	3	43
	7	100

3.1.2. Data Komponen Biaya

Biaya yang dihitung merupakan rata-rata biaya medis langsung per bulan yang dikenakan terhadap pasien diantaranya biaya administrasi pendaftaran poloklinik, biaya laboratorium dan biaya obat. Dari data Tabel 4 dapat dilihat bahwa rata-rata biaya terapi LMK dengan imatinib sehari 2x200 mg tablet sebesar Rp. 29.168.300 dan rata-rata biaya terapi LMK dengan nilotinib sehari 2x200 mg Kapsul sebesar Rp 50.325.800

Tabel 4. Komponen Biaya per Bulan Penggunaan Imatinib dan Nilotinib

No	Komponen Biaya	Obat (Rp)	
		Imatinib	Nilotinib
1	Obat	29.118.300	50.275.800
2	Labotatorium	25.000	25.000
3	Administrasi pendaftaran poliklinik	25.000	25.000
	Jumlah (Rp)	29.168.300	50.325.800

3.1.3. Data Outcome Terapi

Sehubungan dengan tidak adanya hasil pemeriksaan PCR BCR-Abl lanjutan dalam data rekam medis pasien selama pengamatan, maka outcome terapi hanya ditentukan berdasarkan respon hematologi berupa rata-rata penurunan jumlah leukosit per bulan. Berdasarkan data pada tabel 4.5 diketahui bahwa rata-rata penurunan jumlah leukosit pada

pasien dengan terapi imatinib sehari 2x200 mg tablet sebesar 18.280 sel/mm³, dan untuk pasien dengan terapi nilotinib sehari 2x200 mg kapsul sebesar 8.862 sel/mm³

Tabel 5. Rata - rata Penurunan Kadar Leukosit (sel/mm³) per bulan

Imatinib		Nilotinib	
Nama Pasien	Rata-rata penurunan leukosit	Nama Pasien	Rata-rata penurunan leukosit
DR	1.300	TR	3.100
SR	18.700	RA	4.767
ZB	12.420	AJ	18.720
IIH	40.700		
Rata- rata	18.280	Rata- rata	8.862

Keterangan : data yang diambil merupakan data pasien yang menjalani pemeriksaan laboratorium sekurang- kurangnya 3 kali selama pengamatan dan sekurang- kurangnya mengalami 2 kali penurunan leukosit per bulan

3.1.4. Analisis Efektivitas Biaya

Metode analisis Efektivitas biaya adalah metode *Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)* yaitu suatu perbandingan antara total rata- rata biaya dibandingkan dengan *outcome* dalam suatu periode pengamatan. Dari data pada Tabel 4.6 dapat dilihat nilai ACER penggunaan imatinib sehari 2x200 mg tablet sebesar Rp 1.596,- /sel/mm³ dan nilai ACER penggunaan nilotinib sehari 2x200 mg kapsul sebesar Rp. 5.679,- /sel/mm³. Dari data tersebut menunjukkan bahwa penggunaan imatinib sehari 2x200 mg tablet memiliki efektivitas biaya lebih baik dibandingkan penggunaan nilotinib sehari 2x200 mg kapsul.

Tabel 6. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Imatinib dan Nilotinib

Efektivitas	Imatinib Sehari 2x200 mg Tablet	Nilotinib Sehari 2x200 mg Kapsul
Total Biaya	29.168.300,-	50.325.800,-
Rata-rata Penurunan Leukosit per bulan	18.280,-	8.862,-
ACER (Rp/sel/mm ³)	1.596	5.679

3.2. Pembahasan

Imatinib dan nilotinib bekerja dengan menghambat secara kompetitif pada sisi ikatan ATP dalam ABL Kinase untuk memperlambat proses konformasi, yang menyebabkan penghambatan fosforilasi tirosin yang terlibat dalam transduksi sinyal BCR-ABLeftivitas terapi dapat dilihat dari respon hematologi, respon sitogenetik dan respon molekular. Dari data pengamatan yang di dapat hanya ada data respon hematologi, sehingga penentuan Efektivitas terapi hanya berdasar pada respon hematologi yaitu rata- rata penuruna kadar leukosit per bulan.

Total biaya merupakan jumlah rata-rata dari biaya medis langsung berupa biaya obat, biaya administrasi pendaftaran poliklinik dan biaya laboratorium.

Efektivitas biaya merupakan perbandingan antara total biaya dibanding dengan Efektivitas terapi.

Dari hasil pengamatan didapat bahwa nilai ACER penggunaan imatinib sehari 2x200 mg tablet lebih rendah dari penggunaan nilotinib sehari 2x200 mg kapsul, hal ini menunjukkan bahwa penggunaan imatinib lebih efektif biayanya dibanding penggunaan nilotinib.

Berdasarkan referensi, nilotinib merupakan obat yang lebih poten dan selektif dan dilihat dari beberapa jurnal penelitian yang sudah ada yang menunjukkan bahwa nilotinib memiliki efektivitas yang lebih baik dibanding imatinib,

tetapi dalam penelitian yang dilakukan hasilnya imatinib yang memiliki efektivitas lebih baik, ini dapat disebabkan beberapa hal sebagai berikut :

1. Karena keterbatasan data parameter yang digunakan untuk menilai efektivitas terapi hanya terhadap respon hematologi yaitu penurunan jumlah leukosit, seharusnya penilaian dilakukan terhadap respon hematologi, sitigenetik dan molekular.
2. Tidak diketahui kedisiplinan pasien dalam penggunaan obat.
3. Tidak semua pasien rutin melakukan pemeriksaan ke rumah sakit.

4. KESIMPULAN

Dari hasil pengamatan didapat bahwa nilai ACER penggunaan imatinib sehari 2x200 mg tablet lebih rendah dari penggunaan nilotinib sehari 2x200 mg kapsul, hal ini menunjukkan bahwa penggunaan imatinib lebih efektif biayanya dibanding penggunaan nilotinib.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada institusi Universitas Al-Ghifari yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Baccarani et al, 2012, *Chronic Myeloid Leukemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up*, Annals of Oncology 23, available at <http://annonc.oxfordjournals.org/> diakses tanggal 23 Juli 2014
- Bootman J. Lyle et al., 2005., *Principles of Pharmacoeconomics*, Harvey Whitney Books Company, USA.
- Fauci Anthony S., MD et al., 2008., *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition Volume I*, McGraw Hill Medical.
- Kementrian Kesehatan., 2013., *Pedoman Penerapan Farmakoekonomi*, Kementrian Kesehatan, Kementrian Kesehatan National Cancer Institut, 2014, *Stage of Chronic Myelogenous Leukemia*, www.cancer.gov/cancertopics/pdg/treatment/CML/Patient/page2, diakses tanggal 16 Juli 2014.
- National Comprehensive Cancer Network, 2013, *NCCN Guidelines Version 4.2013*, Chronic Myelogenous Leukemia
- Saglio Giuseppe et al, 2010, *Nilotinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia*, *The New England journal of Medicine*, diunduh dari nejm.org pada tanggal 16 Juli 2014.
- Siregar Charles J.P, Lia Amalia., 2005., *Farmasi Rumah Sakit Teori dan Penerapan*, Penerbit Buku Kedokteran EGC.