

## **EFEKTIVITAS TERAPI DAN EFISIENSI BIAYA PASIEN HEPATITIS C DENGAN ANTIVIRUS DAA DI RSUD JAKARTA SELATAN**

**A Triwildan ST Fatimah<sup>1\*</sup>, Dian Ratih L<sup>2</sup>, Ahmad Fuad Afdhal<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Magister Ilmu Kefarmasian, Farmasi Rumah Sakit, Universitas Pancasila, Jakarta Selatan

\*Email korespondensi: [a.triwildan.stf@gmail.com](mailto:a.triwildan.stf@gmail.com)<sup>1</sup>

<sup>2,3</sup>Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Pancasila, Jakarta Selatan  
email: [dianratih.ffup@gmail.com](mailto:dianratih.ffup@gmail.com)<sup>2</sup>

**Submitted :02-10-2021, Reviewed:11-10-2021, Accepted:25-10-2021**

**DOI: <http://doi.org/10.22216/endurance.v6i3.602>**

### **ABSTRACT**

*Direct Acting Antivirals (DAA) is the latest therapy to treat Hepatitis C (HCV), yet its high cost makes it necessary to determine the most appropriate, effective and efficient combination. The aim of this study is to compare the therapeutic effectiveness and cost efficiency in the usage of two HCV drug combinations that is Sofosbuvir-Daclastavir (S-D) and Sofobusvir-simeprevir (S-S) in genotype 1. The method used in this study is a cross-sectional descriptive analytic, with retrospective data from the medical records of HCV patients and details of treatment costs at the South Jakarta Hospital during January 2017 – October 2018. Total sample of 62 patients, where 31 patients were assigned in each drug combination. The drug efficiency was determined by using the SVR12 value while the direct treatment cost was evaluated by using the ACER value. The results showed that S-D has greater therapeutic effectiveness compared to S-S, where it values are 100% and 93.55% respectively. In addition, S-D was proven to be more economical where it costs Rp. 29,037,937/patient while S-S costs Rp. 40,686.453/patient. It can be concluded that S-D has higher effectiveness and lower cost than S-S, S-D can be used as a treatment option for genotype 1 HCV infection.*

**Keywords:** *Direct Acting Antivirus (DAA), Cost Effectiveness, Hepatitis C, Sofobusfir-Daclastavir, Sofobusvir-Simeprevir*

### **ABSTRAK**

Pengobatan Hepatitis C (HCV) dengan terapi anti virus DAA adalah pengobatan terbaru, namun biayanya sangat mahal, sehingga perlu ditentukan kombinasi yang paling tepat, efektif dan efisien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas terapi dan efisiensi biaya penggunaan obat HCV kombinasi *Sofosbuvir-Daclastavir* (S-D) dan *Sofobusvir-simeprevir* (S-S) pada genotipe1. Metode dalam penelitian ini adalah deskriptif analitik potong lintang dengan data retrospektif dari rekam medis pasien HCV dan rincian biaya pengobatan di Rumah Sakit Jakarta Selatan periode Januari 2017 – Oktober 2018. Jumlah sampel masing-masing 62 pasien kombinasi, ada 31 pasien. Nilai parameter SVR12 untuk menentukan efektivitas obat dan nilai ACER untuk biaya pengobatan langsung. Hasil penelitian menunjukkan efektivitas terapi terbesar adalah S-D 100%, sedangkan S-S hanya 93,55% dan biaya pengobatan di S-D lebih murah yaitu Rp. 29.037.937/pasien dibandingkan S-S Rp. 40.686.453/pasien. Dapat disimpulkan bahwa S-D memiliki efektivitas yang lebih tinggi dan biaya yang lebih rendah daripada S-S, sehingga S-D dapat digunakan sebagai pilihan pengobatan untuk infeksi HCV genotipe 1.

**Kata Kunci:** *Direct Acting Antivirals (DAA); Efektivitas Biaya; Hepatitis C; Sofobusvir – Daclastavir, Sofobusvir – Simeprevir.*

## PENDAHULUAN

Penyebab utama *karsinoma hepatoseluler* (HCC) dan merupakan indikasi paling umum untuk transplantasi hati adalah infeksi hepatitis C. Pada 2011, beban ekonomi tahunan yang terkait dengan infeksi hepatitis C kronis di AS adalah \$ 6,5 miliar (Chatwal et al., 2015).

Hepatitis C kronis merupakan penyakit progresif pada hati, mempengaruhi sekitar 214.000 orang di Inggris, sementara di Amerika Serikat (AS) lebih dari 3 juta orang terinfeksi secara kronis oleh virus hepatitis C (HCV), dan mayoritas dari mereka tidak terdiagnosis (McEwan et al., 2017). Hepatitis C dapat menyebabkan komplikasi serius, bahkan kematian. Hal ini disebabkan karena virus tidak dapat dieliminasi pada sebagian besar orang yang terinfeksi, dan secara konsekuen menyebabkan kerusakan yang terus berlanjut pada hati selama jangka waktu yang lama.

Berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2013 prevalensi hepatitis di Indonesia menunjukkan 3 juta orang menderita hepatitis C. Sekitar 50% dari pasien ini memiliki penyakit hati yang berpotensi kronis dan 10% berpotensi menuju *fibrosis* hati yang dapat menyebabkan kanker hati (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Hasil studi uji saring darah donor Palang Merah Indonesia (PMI) diperkirakan diantara 100 orang Indonesia, 10 orang diantaranya telah terinfeksi hepatitis B atau C. Angka-angka tersebut menunjukkan bahwa 1,4 juta pasien memiliki potensi untuk menjadi kronis. Surveilans hepatitis C telah dilakukan di kalangan penduduk berisiko tinggi (Green, 2016). Pengendalian penyakit hepatitis C masih merupakan strategi yang efektif serta mampu menurunkan angka kematian dan berdampak pada peningkatan kualitas hidup penderita hepatitis C serta efisiensi biaya pengobatan dan perawatan penderita di Indonesia maupun di dunia, terutama setelah beredarnya obat terbaru yaitu *direct acting antiretroviral* (DAA) (Green, 2016). DAA merupakan anti virus hepatitis C berbentuk

tablet yang sangat memudahkan pasien dengan durasi pengobatan yang lebih pendek serta efek samping yang relative lebih kecil dibandingkan standar perawatan hepatitis C versi lama (Falade-Nwulia et al., 2017).

Pada beberapa pedoman dalam pemberian terapi hepatitis C, diantaranya adalah Guideline WHO dan pedoman tatalaksana oleh Ikatan Dokter Indonesia (IDI) dan Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) yang mengadopsi pedoman dari *Europea Asosiatio Study Liver* (EASL) dimana terdapat perbedaan persepsi dalam penggunaan kombinasi S-S ± *Ribavirin*, yang menurut WHO efektifitas pasangan ini kurang optimal pada terapi genotipe 1, namun pada IDI dan PPHI kombinasi ini dianjurkan untuk HCV genotipe 1 dan 4 (*European Association for the Study of the Liver*, 2014). Terapi hepatitis C kombinasi S-S merupakan salah satu terapi yang paling banyak digunakan pada rumah sakit umum daerah (RSUD) Jakarta Selatan selain terapi S-D.

Pemberian terapi pengobatan DAA merupakan pengobatan HCV terbaru yang merupakan peralihan terapi lama yang menggunakan *PEG-Interferon*, DAA terbukti memiliki efektivitas terapi yang tinggi namun biaya pengobatan sangat mahal. Mengingat hal tersebut maka diperlukan penelitian tentang *cost effectiveness analysis* (CEA) untuk mengetahui efektivitas terapi tertinggi dan biaya yang dikeluarkan pasien. Dengan demikian pengobatan lebih efektif dan efisien untuk masing-masing genotipe. Dibutuhkan kajian farmako ekonomi yang mempertimbangkan menggantikan obat injeksi *pegylated interferon* (Peg-IFN) yang sudah beredar beberapa tahun sebelumnya sehingga rejimen terbaru untuk penatalaksanaan hepatitis C pada era DAA ini dikenal juga sebagai "*interferon free regimen*". (Schinaz et al., 2014) Dimulainya era baru untuk pengobatan hepatitis C ditandai dengan disetujuinya peredaran kombinasi oral pertama oleh *Food and Drug Administration* (FDA) tahun 2016, tiga obat baru kombinasi oral untuk pengobatan hepatitis C yaitu :

*Sofobusvir*, sebagai penghambat RNA polimerase HCV yang digunakan sekali sehari dan kombinasi simeprevir yang berfungsi sebagai protease inhibitor yang digunakan sekali sehari serta kombinasi *Sofobusvir- ledipasvir* (Chhatwal et al., 2015). Standar perawatan hepatitis C versi lama didasarkan pada *peg-interferon* dan *Ribavirin*.

Munculnya DAA sebagai terapi baru, pengobatan hepatitis C untuk pertama kalinya dapat diberikan tanpa terapi berbasis *interferon*, yang selalu dikaitkan dengan toksisitas yang cukup besar (Chhatwal et al., 2015). Akibatnya, banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi terapi sebelumnya. Agen ini lebih unggul, dengan pencapaian SVR di atas 95% di akhir pengobatan, dan faktor klinis (efektivitas) sekaligus faktor ekonomi (biaya) (Afdhal AF, 2011), oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini dengan tujuan untuk membandingkan *cost effective* dalam penggunaan obat hepatitis C kombinasi S-D dengan S-S, dengan kajian farmakoekonomi dapat membantu pemilihan obat yang rasional, yang memberikan tingkat kemanfaatan paling tinggi sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan pelayanan kesehatan dalam membuat rencana terapi yang lebih baik terkait dengan biaya dan efektivitas terapi untuk pasien (Kementrian Kesehatan RI, 2013). Jumlah kunjungan dari Januari 2017-Oktober 2018 tercatat ada 295 orang pengunjung yang didiagnosa hepatitis C pada RSUD di Jakarta Selatan ini.

## METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan metode farmako ekonomi (analisis efektifitas biaya) dengan rancangan penelitian potong lintang (*Cross Sectional*) dengan penelusuran data secara retrospektif. Hasil analisa ini disajikan secara deskripsi analitik.

Subjek penelitian ini adalah pasien hepatitis C rawat jalan yang menjalani pengobatan dengan menggunakan kombinasi obat S-D dan S-S pada RSUD di Jakarta

Selatan dengan periode pengobatan Januari 2017- Oktober 2018. Kriteria inklusi yaitu pasien rawat jalan umum yang telah di diagnosa oleh dokter terpapar HCV dan aktif melakukan pengobatan 3 kali (nonsirosis) dan 6 kali (sirosis) kunjungan berturut-turut dalam 3 dan 6 bulan pengobatan pada waktu kunjungan periode Januari 2017-Oktober 2018, pasien HCV yang mendapat pengobatan kombinasi obat DAA S-D dan S-S selama minimal 3 bulan/12 minggu, pasien tanpa infeksi tambahan (koinfeksi), pasien dengan Genotype 1 sesuai dengan hasil pemeriksaan laboratorium dan tercantum dalam rekam medik. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang sedang mengandung, pasien yang putus pengobatan, pasien yang meninggal dunia selama masa perawatan dan data status pasien yang tidak lengkap, hilang, tidak jelas tidak terbaca.

Dari jumlah populasi (296 orang) dilakukan perhitungan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh sample sebanyak 62 pasien, dengan perhitungan sebagai berikut : total pasien yang berobat sebesar 296 orang, pasien dengan koefeksi disertai penyakit penyerta lainnya sebanyak 142 orang, pasien yang mendapatkan terapi selain S-D dan S-S sebanyak 20 orang (terapi kombinasi *Sofobusvir-Ribavirin*), pasien yang menggunakan kombinasi S-S sebanyak 36 orang (pasien yang tereliminasi 5 orang dikarenakan medical record yang lengkap, sehingga diperoleh 31 orang, pasien yang menggunakan terapi S-D sebanyak 98 pasien (pasien tereliminasi mengikuti jumlah S-S yaitu 31 orang).

Dari penderita yang diberikan terapi dengan menggunakan kombinasi S-S (sebanyak 36 Orang) di dapat 5 orang yang memiliki rekam medis tidak memenuhi persyaratan sebagai sampel. Maka hanya 31 orang yang dapat digunakan sebagai sampel. Sedangkan untuk sampel terapi S-D mengikuti jumlah sampel S-S yang dipilih secara acak sebanyak 31 orang.

Data rekam medis yang diperoleh yaitu

informasi tentang karakteristik pasien yang meliputi: identitas pasien berupa demografi pasien (nama, alamat, jenis kelamin, umur, nomor register, pekerjaan), diagnosa, dan riwayat penyakit sebagai penentu faktor penularan, serta terapi DAA yang diberikan berupa kombinasi obat S-D atau S-S, hasil laboratorium (anti HCV, HCV RNA, HIV, HBS Ag, *viral load*, *genotype test*, SVR 12, SGPT dan SGOT), atau hasil pemeriksaan penunjang (*ultrasonografi/USG*). Data biaya medis langsung dicatat dari rincian biaya laboratorium, biaya obat non DAA berupa obat *hepatoprotektor*, biaya obat DAA kombinasi S-D atau S-S biaya pemeriksaan penunjang (USG), biaya konsultasi dokter dan biaya administrasi.

Data biaya langsung yang diperoleh dari bagian administrasi rumah sakit meliputi : biaya administrasi, biaya konsul setiap datang berobat, biaya laboratorium, biaya pemeriksaan penunjang, biaya obat DAA dan non DAA, menganalisis data efektivitas obat dengan melihat hasil laboratorium pencapaian nilai negatif pada parameter SVR12 yang menjadi tolak ukur keberhasilan terapi hepatitis C.

Setelah dilakukan tahapan pengumpulan data selanjutnya dilakukan tahapan pengolahan data sebagai berikut:

1. Analisa data secara statistik yaitu: Untuk melihat gambaran distribusi frekuensi, proporsi, nilai terbanyak, nilai mean dan nilai median masing-masing variable dilakukan analisis univariat dan hasil akan disajikan dalam bentuk tabel. Jika terdapat lebih dari dua variabel maka dilakukan analisa bivariat yang berfungsi untuk mengetahui hubungan antar variabel. Analisa bivariat yang akan dipergunakan untuk hasil penelitian adalah sebagai berikut :
  - a. Uji normalitas dan homogenitas. Uji ini digunakan untuk melihat sebaran data penelitian, uji ini menggunakan data nilai SGPT / SGOT. Dari hasil uji normalitas dan homogenitas didapatkan bahwa sebaran hasil

angka uji normalitas dan homogenitas dengan menggunakan nilai SGOT / SGOT adalah data tidak normal dan tidak homogen sehingga digunakan uji *man whitney*. data yang digunakan adalah angka rata-rata SGOT/SGPT yang digunakan untuk melihat pengaruh terapi obat kombinasi S-D dan kombinasi S-S ditambah obat *hepatoprotektor* terhadap penurunan nilai SGOT / SGPT pada pasien dengan hepatitis C.

- b. Pada data demografi pasien terhadap terapi yang diberikan, digunakan uji *chi square* dengan tujuan untuk melihat sebaran masing-masing variabel demografi pasien pada kelompok terapi.

## 2. Analisa Farmakoekonomi

*Avarage Cost Effectiveness Ratio* (ACER) yaitu biaya total dibagi dengan *output/efektifitas* pada masing-masing metode. ACER yang dihasilkan masing-masing metode kemudian dibandingkan, nilai yang lebih kecil menunjukkan metode yang lebih *cost effective* dibandingkan dengan metode lainnya.

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan Nomor: KET-106/UN2.F1/ETIK/PPM.002/2019 telah memberikan keterangan lolos kaji etik untuk penelitian ini.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Subyek Penelitian

Hasil penelitian yang dilakukan di poliklinik rawat jalan pada RSUD di Jakarta Selatan selama kurun waktu 4 bulan (September-Desember 2018) diperoleh jumlah pasien hepatitis C yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebanyak 62 orang (sampel penelitian) yang terdiri dari : 31 pasien menggunakan DAA kombinasi S-S dan 31 pasien menggunakan DAA kombinasi S-D

### Karakteristik pasien

Distribusi karakteristik pasien berdasarkan kategori jenis kelamin, usia dan faktor penularan, dapat dilihat pada tabel. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita hepatitis C dengan rentang usia 30 -  $\geq$  60 tahun (median 45 tahun), dan 48 (77,4%) diantaranya berjenis kelamin laki-laki, yang lebih dominan dari pada perempuan 14 (22,6%) orang. Dari tabel I ini juga terlihat 68% - 80% (Kemenkes RI, 2017).

salah satu faktor penularan hepatitis C tertinggi adalah pengguna narkoba suntik (50 %) dimana dalam beberapa penelitian hepatitis C, penasin juga menjadi angka faktor penularan tertinggi (Green, 2013). Hepatitis C paling mudah ditularkan melalui rute *parenteral* seperti penggunaan narkotika suntik dan transfusi darah, akan tetapi sulit ditularkan melalui rute seksual. (Kurniawati et al., 2015).

**Tabel 1 Data Karakteristik Pasien Hepatitis C**

NO	VARIABEL	TOTAL	%	TERAPI	
				S-D (N=31)	S-S (N=31)
1.	Jenis kelamin				
	- Laki-Laki	48	77,4	25	23
	- Perempuan	14	22,6	6	8
2.	Usia				
	- 30 - 39 Tahun	21	33,9	4	7
	- 40 - 49 Tahun	22	35,5	13	9
	- 50 - 59 Tahun	9	14,5	2	7
	- $\geq$ 60 Tahun	10	16,1	2	8
3.	Faktor penularan				
	- Operasi	1	1,6	1	0
	- Penasin	31	50,0	18	13
	- Transfusi	20	32,3	7	13
	- Lainnya	10	16,1	5	5

### Karakteristik Klinis

Distribusi karakteristik klinis berdasarkan hasil terapi dianalisis dari data klinis berupa nilai SVR dapat dilihat pada tabel II dan perubahan nilai SGPT dan nilai SGOT dapat dilihat pada tabel III. Pada tabel II terlihat bahwa efektifitas terapi hepatitis C ditetapkan berdasarkan nilai hasil akhir dari pemeriksaan *viral load* secara kualitatif (nilai *Sustained Virological Ratio*12 (SVR12), untuk hasil positif (+) menyatakan bahwa muatan virus HCV RNA masih terdeteksi 12 minggu setelah terapi DAA selesai dan untuk hasil negatif (-) menyatakan bahwa muatan virus HCV RNA tidak terdeteksi 12 minggu setelah terapi DAA selesai. (WHO, 2018)

Dari tabel II memberikan informasi, dari total 62 pasien, terdapat 31 orang dengan terapi S-D mencapai hasil akhir SVR 12 negatif atau dengan kata lain seluruh pasien berhasil dalam terapi, sedangkan pada terapi S-S terdapat 2 Orang tidak mencapai hasil akhir terapi dengan kata lain ada 2 pasien gagal dalam terapi. Dengan semikian efektifitas terapi S-D lebih tinggi dari pada kombinasi S-S. Berdasarkan hasil analisa data dengan menggunakan *Chi-square* ( $X^2$ ) dengan nilai probabilitas (P) = 0.151 > 0,05 untuk mengetahui hubungan antara hasil akhir dengan terapi yang digunakan,

menunjukkan tidak ada pengaruh/ hubungan antara masing- masing terapi

yang digunakan dengan hasil akhir.

**Tabel 2 Distribusi hasil akhir dengan kategori terapi**

	S-D		S-S		Total		X2	P-Value
Hasil akhir	N	%	N	%	N	%		
• NEGATIF	31	50	29	46,7	60	96,7	2,067	0,151
• POSITIF	0	0	2	3,23	2	3,23		
<b>Total</b>	31	50	31	50,0	62	100,0%		

Keterangan

- Positif : Terdeteksi keberadaan virus (SVR12 +)
- Negatif : Tidak terdeteksi keberadaan virus (SVR12 -)
- S-D : Sofosbusvir – Daclastavir
- S-S : Sofosbuvir – simeprevir

Pada tabel III terlihat bahwa pada kategori nilai awal dan akhir SGPT terlihat mean awal SGPT pasien terapi S-D adalah 74,32 u/L (mikro perliter) dimana nilai ini berada diatas nilai normal SGPT yaitu 3-35u/L, berarti terjadi peningkatan kadar SGPT pada tubuh pasien, begitu pula pada pasien terapi SGOT tidak jauh berbeda dengan nilai kadar awal 73,65u/L. Sedangkan pada nilai SGOT awal pasien terapi S-D sedikit lebih rendah dari SGPT awal yaitu 66,48u/L dan begitu juga dengan SGOT awal pada pasien terapi S-S adalah 52,83u/L. Pada tabel III memberikan informasi nilai awal dan akhir dari SGPT dan SGOT.

Untuk melihat perbedaan awal dan akhir maka dilakukan analisi data dengan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Hasil uji normalitas dan homogenitas didapatkan hasil sebaran yang tidak normal, sehingga menggunakan uji *Mann Whitney* untuk melihat perubahan rata-rata awal dan akhir. Dari pasien dengan terapi S-D nilai SGPT awal adalah 74.32 u/L, dengan penurunan rata-rata 42.32u/L dan standar deviasi sebesar 49.16u/L yang berarti bahwa rata-rata perubahan SGPT berada pada nilai paling tinggi di angka 49.16u/L dan paling rendah ada pada angka 42.32 u/L. Untuk terapi S-S nilai rata-rata SGPT adalah 27.77 u/L. Dengan standar deviasi sebesar, 48.48u/L

yang berarti bahwa rata-rata perubahan SGPT berada pada nilai paling tinggi di angka 48.48u/L dan paling rendah ada pada angka 27.77 u/L. Dari hasil uji *Mann Whitney* didapatkan (p) = 0,135 > 0.05) pada nilai perubahan rata-rata yang berarti bahwa tidak terdapat pengaruh / hubungan dari masing-masing terapi terhadap nilai SGPT.

Dari pasien dengan terapi S-D nilai SGOT awal adalah 66.48 u/L, dengan penurunan rata-rata 44.54u/L dan standar deviasi sebesar 38.68u/L yang berarti bahwa rata-rata perubahan SGOT berada pada nilai paling tinggi di angka 44.54u/L dan paling rendah ada pada angka 38.68u/L. Untuk terapi S-S nilai rata-rata perubahan SGPT adalah 71.87 u/L. Dengan standar deviasi sebesar, 51.91u/L yang berarti bahwa rata-rata perubahan SGPT berada pada nilai paling tinggi di angka 71.87 u/L dan paling rendah ada pada angka 51.91u/L.

Untuk melihat apakah ada pengaruh antara nilai SGOT dengan hasil akhir terapi dilakukan uji *mann whitney* didapatkan (p) = 0,105 > 0.05) pada nilai perubahan rata-rata yang berarti bahwa tidak terdapat pengaruh / hubungan dari masing-masing terapi terhadap nilai SGPT. Parameter untuk menentukan ada atau tidaknya kerusakan hati salah satunya dengan melihat kadar *alanin aminotransferase (ALT) / serum glutamic*

*pyruvic transaminase* (SGPT) dimana enzim ini khusus di produksi oleh hati, kerusakan ditandai dengan meningkatnya kadar enzim lebih dari tiga kali batas atas normal dan peningkatan bilirubin total lebih dari dua kali batas atas normal (Maria *et.al.*, 2016). Dimana peningkatan enzim hati *Aspartat aminotransferase* (AST) / *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) juga dianggap sebagai indikator kerusakan hati (Loho & Hasan, 2014).

Perubahan nilai akhir SGPT dan SGOT setelah terapi tidak hanya karena pengaruh dari terapi DAA saja, karena dalam masa terapi pasien juga menggunakan tambahan terapi lain berupa obat-obat *hepatoprotektor* yang di barengi dengan obat DAA kombinasi S-D maupun kombinasi S-S yang pada akhirnya dapat menurunkan nilai SGPT / SGOT pasien hepatitis C yang disertai dengan sirosis dan nonsirosis. Penurunan kadar SGPT yang signifikan karena terapi penunjang *hepatoprotektor* merupakan langkah intervensi dokter dalam membantu terapi penggunaan DAA agar mencapai SVR 12. Penggunaan *hepatoprotektor* membantu kerja DAA dengan detoksifikasi senyawa racun baik yang masuk dari luar maupun yang terbentuk didalam tubuh pada proses metabolisme, meningkatkan regenerasi sel hati yang rusak, dan sebagai imunostimulator meskipun hasil tidak signifikan (Bestari et al.,2011).

Meskipun telah diketahui bahwa peningkatan enzim hati merefleksikan aktifitas penyakit, namun dibutuhkan *anamnesa* dan pemeriksaan fisik yang teliti untuk menentukan penyakit hati, telah dibuktikan bahwa individual yang terinfeksi HCV RNA dapat berkembang jadi *fibrosis* dan juga sirosis tanpa peningkatan signifikan

enzim hati. Pada studi retrospektif pasien koinfeksi yang dilakukan biopsi hati, maka sekitar 25% individu dengan persisten nilai normal ALT, ditemukan paling tidak sudah dalam keadaan *fibrosis* F2. Oleh karenanya, menggunakan kriteria ALT saja tidak dapat digunakan untuk memulai terapi pada pasien infeksi hati (Restuti S, G, 2016).

#### **Hubungan data demografi pasien dengan hasil akhir terapi. (efektivitas Pengobatan)**

Tabel 4 menjabarkan apakah ada pengaruh antara demografi pasien dengan hasil akhir terapi, dengan menggunakan perhitungan statistik uji chi square. Pada tabel ini memberikan informasi, dari 62 penderita hepatitis C berjenis kelamin laki-laki berjumlah 48 orang, dimana 25 orang yang menggunakan terapi S-D seluruhnya mencapai hasil akhir negatif (SVR 12-). untuk pasien laki-laki yang menggunakan terapi S-S ada 23 orang, yang berhasil mencapai (SVR12 -) berjumlah 21 orang dan 2 orang lagi tidak berhasil mencapai (SVR12-) atau gagal dalam terapi. Sementara penderita perempuan sebanyak 14 orang, diantaranya 6 yang menggunakan terapi S-D dan 8 yang menggunakan S-S dan seluruhnya berhasil mencapai (SVR12-) untuk melihat hubungan jenis kelamin dengan hasil akhir (SVR12) dilakukan uji uji *chi-square* dan didapat hasil ( $p$ ) = 1.000 > 0.05), yang berarti bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan hasil akhir (SVR 12 -), pada variabel umur, pada tabel terlihat penderita infeksi hepatitis C tertinggi ada pada kisaran umur 40-49 tahun yang keseluruhan berjumlah 22 orang, terdiri dari 13 yang menggunakan terapi S-D dan 9 menggunakan terapi S-S yang keseluruhannya berhasil mencapai (SVR 12).

**Tabel 3 Pengaruh antara nilai SGOT/SGPT dengan terapi**

Terapi	S-S			S-D			P-Value	Normalitas	Uji
	N=31			N=31					
	Mean	Mean Rank	SD	Mean	Mean Rank	SD			
Nilai SGPT									
• awal	73,64	30,82	49,97	74,32	32,18	52,93			
• akhir	45,43	25,29	22,97	32,00	37,71	18,76			
• perubahan	27,77	34,58	48,48	42,32	28,42	49,16	0,135	Tidak Normal	Mann Whitney
Nilai SGOT									
• awal	52,83	29,44	41,15	66,48	33,56	59,30			
• akhir	36,98	34,92	30,68	31,58	28,08	27,72			
• perubahan	71,87	27,79	51,91	44,54	35,21	38,68	0,105	Tidak Normal	Mann Whitney

Kegagalan terapi didapat pada pasien pengguna S-S dengan kisaran umur 30-39 tahun sebanyak 1 orang dan kisaran umur 50-59 tahun juga 1 orang. Berdasarkan hasil analisa data dengan menggunakan *Chi-square* ( $X^2$ ) untuk melihat apakah ada pengaruh umur terhadap hasil akhir terapi (SVR12), menunjukkan tidak ada pengaruh umur pasien dengan efektivitas terapi, dengan nilai probabilitas ( $P$ )  $\geq 0,05$ . Sejauh ini belum ada penelitian yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara usia dan besarnya kejadian infeksi hepatitis C dan efektifitas obat, namun ada beberapa penelitian yang mengemukakan beberapa faktor penting yang berkaitan dengan gaya hidup yang menjadi berpengaruh terhadap efektifitas terapi. Variabel faktor penularan juga memperlihatkan bahwa faktor resiko tertinggi adalah penasan sebanyak 31 orang, dimana 18 orang diantaranya menggunakan terapi S-D yang keseluruhan mencapai (SVR 12-) atau berhasil, sisanya 13 orang menggunakan terapi S-S dan 1 diantaranya tidak mencapai (SVR 12 -) atau gagal dalam terapi. Terdapat pula 1 pasien gagal dalam terapi S-S yang tercatat pada faktor resiko lainnya (tindik).

Olah data analisis uji *chi-square* dengan nilai probabilitas ( $p$ )  $= 0.538 > 0.05$ ), menunjukkan bahwa tidak ada hubungan

antara faktor risiko dengan hasil akhir terapi. Namun data diatas menunjukkan bahwa transmisi virus hepatitis C di kalangan penasan mendominasi penularan, hal ini telah terjadi dalam kurun waktu 30 tahun terakhir yaitu sebesar 68% - 80%, hal ini tidak hanya terjadi di Indonesia namun di Amerika Serikat dan Australia dan negara-negara besar lainnya.(Kementerian Kesehatan RI, 2018) Pada variabel tingkat infeksi hati, terdapat pasien nonsirosis sebanyak 42 orang diantaranya 21 pasien yang menggunakan S-D dan tercatat seluruhnya mencapai (SVR 12-) atau berhasil dan 21 oarng nonsirosis yang menggunakan S-S, namun 2 diantaranya gagal mencapai (SVR12-) atau gagal dalam terapi.

Untuk melihat apakah ada pengaruh tingkat infeksi hati terhadap hasil akhir terapi dilakukan analisis uji *chi-square* dengan nilai probabilitas ( $p$ )  $= 1.000 > 0.05$ ), menunjukkan bahwa tidak ada hubungan tingkat infeksi dengan hasil akhir terapi. Kerusakan hati tingkat lanjut biasanya tidak sepenuhnya dapat dibalikkan (reversibel) bahkan setelah Hepatitis C disembuhkan, jadi orang yang sudah memiliki kerusakan fungsi hati saat menjalani perawatan tetap berisiko terkena sirosis dan kanker hati. Para peneliti mengidentifikasi 3.271 kasus kanker hati yang



didiagnosis setidaknya 180 hari setelah memulai terapi hepatitis C, menunjukkan bahwa mereka mengalami kemajuan namun

membutuhkan waktu pemulihan yang panjang (Highleyman L., 2018).

**Tabel 4. Hubungan antar demografi**

No	VARIABEL	S-D		S-S		TOTAL		P-Val	UJI						
		Negatif		Positif		Negatif				Positif					
		N	%	N	%	N	%			N	%				
Jenis Kelamin															
1	• Laki-Laki	25	40,3	0	0,0	21	33,9	2	3,2	46	74,2	2	4,2	1,00	chi square
	• Perempuan	6	9,7	0	0,0	8	12,9	0	0	14	22,6	0	0,0		
Kategori Usia															
2	• 30 – 39 Tahun	14	22,6	0	0,0	6	9,7	1	1,6	20	32,3	1	4,8	3,01	chi square
	• 40 – 49 Tahun	13	21,0	0	0,0	9	14,5	0	0	22	35,5	0	0,0		
	• 50 – 59 Tahun	2	3,2	0	0,0	6	9,7	1	1,6	8	12,9	1	11,1		
	• >= 60 Tahun	2	3,2	0	0,0	8	12,9	0	0	10	16,1	0	0,0		
Faktor penularan															
3	• Operasi	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0	1	1,6	0	0,0	2,17	chi square
	• Penasun	18	29,0	0	0,0	12	19,4	1	1,6	30	48,4	1	3,2		
	• Transfusi	7	11,3	0	0,0	13	21,0	0	0	20	32,3	0	0,0		
	• Lainnya	5	8,1	0	0,0	4	6,5	1	1,6	9	14,5	1	10,0		
Tingkat infeksi hati															
4	• Sirosis	10	16,1	0	0,0	10	16,1	0	0	20	32,3	0	0,0	1,00	chi square
	• Non Sirosis	21	33,9	0	0,0	19	30,6	2	3,2	40	64,5	2	4,8		

**Keterangan :**

Positif : Terdeteksi keberadaan virus (SVR12 +)  
 Negatif: Tidak terdeteksi keberadaan virus (SVR12 -)  
 S-D : Sofobusvir-Daclastavir  
 S-S : Sofobusvir-Simeprevir

**Analisa Biaya Pengobatan**

Analisa efektivitas biaya (*unit cost*) diperoleh dengan membandingkan *total cost* dengan efektivitas terapi yang didapat (*output*). *Total Cost* adalah pengabungan dari total biaya langsung dan biaya tidak langsung. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif, sehingga biaya tidak langsung tidak diperhitungkan untuk mencegah bias didalam penelitian.

**Biaya Langsung (Direct Cost)**

Komponen biaya langsung meliputi biaya obat hepatitis C, biaya obat non hepatitis C, biaya dokter serta biaya laboratorium. Biaya obat diperoleh dari hasil kali jumlah obat yang digunakan selama 3 bulan / 6 bulan terapi dengan harga obat yang berlaku pada saat penelitian. Untuk biaya laboratorium didapat dari hasil kali biaya masing- masing pemeriksaan laboratorium dengan berapa kali

masing-masing pemeriksaan laboratorium dengan berapa kali penderita melakukan pemeriksaan laboratorium tersebut, biaya konsultasi dokter dan biaya administrasi adalah hasil kali jumlah kunjungan penderita dengan biaya konsultasi yang berlaku pada saat penelitian. Dari hasil distribusi biaya langsung, total biaya langsung tertinggi pada penggunaan kombinasi S- S sebesar Rp 1.179.907.131., rincian perhitungan biaya langsung terlihat pada tabel V. Dari perhitungan terlihat biaya obat hepatitis C S-D lebih rendah Rp. 703.377.000,- dibandingkan biaya obat hepatitis C dari S-S Rp. 950.420.016, - hal ini terjadi karena harga perunit dari obat hepatitis C S-D lebih rendah dari S-S. Namun dalam jumlah item obat yang digunakan keduanya adalah sama. Begitu pula dengan biaya non DAA, pada kombinasi S-D penggunaan biaya obat non DAA jauh lebih

sedikit di bandingkan dengan kombinasi S-S. Namun pada biaya laboratorium dan biaya dokter hal ini terlihat sama karena kedua biaya ini tidak ada perbedaan dalam pelayanan dokter dan laboratorium. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Najafzadeh dkk, yang mengemukakan S-D lebih efisien diantara kombinasi lain. Penelitian tersebut membandingkan 3 regimen baru DAA untuk HCV genotype 1 kombinasi S-D, S-S, dan S-L (*sofosbuvir-ledipasvir*). Dimana perbandingan biaya terapi adalah, untuk terapi S-S \$ 171. 023, untuk terapi S-D \$ 169.747, dan S-L \$ 115.358, dan ketiganya dapat mencapai kualitas hidup yang lebih tinggi dibandingkan terapi lama yang berbasis interferon. Dan diantara ketiganya terlihat S-D membutuhkan biaya terapi lebih murah (Najafzadeh et al., 2015)

**Tabel 5. Distribusi Biaya Langsung**

<b>Komponen Biaya Langsung</b>	<b>Kombinasi S-D (Rp)</b>	<b>Kombinasi S-S (Rp)</b>
<b>Biaya Obat DAA</b>	703.377.000	950.420.016
<b>Biaya Oba non DAA</b>	67.244.040	99.923.115
<b>Biaya Dokter</b>	21.525.000	21.525.000
<b>BiayaLaboratorium</b>	108.030.000	108.030.000
<b>Total Biaya</b>	900.176.040	1.179.907.131

Keterangan:

- Kombinasi S-D : Sofosbusvir - *Daclastavir*
- Kombinasi S-S : Sofosbusvir - *Simeprevir*

### **Analisis Efektivitas Biaya**

Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan menggunakan rumus *Average CostEffectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). Hasil perhitungan secara ACER digunakan untuk memilih beberapa intervensi dalam pelayanan kesehatan masyarakat, untuk itu dilakukan perhitungan yang dapat digunakan untuk melihat biaya tambahan dan efektifitas beberapa terapi. Pada penelitian ini

berdasarkan nilai angka SVR 12 kombinasi S-D memiliki *Cost Effective Ratio* (CER) lebih rendah dari kombinasi S-S. Tabel 5 memberikan informasi bahwa terapi yang menggunakan DAA kombinasi S-D memiliki biaya terapi yang lebih murah dengan efektivitas lebih tinggi (dengan total cost Rp. 900.176.040 dengan jumlah penderita dengan SVR 12 (-) sebanyak 31 penderita sedangkan penggunaan kombinasi S-S sebesar Rp. 1.179.907.131 dengan jumlah penderita

dengan SVR 12 (-) sebanyak 29 penderita hepatitis C dengan menggunakan viral kombinasi S-D lebih *cost effective* dibandingkan penggunaan kombinasi S-S, sehingga dapat direkomendasi pilihan terapi untuk hepatitis C, hal ini sesuai dengan hasil penelitian H. Pott-Junior dkk, yang menyatakan bahwa kombinasi S-S memiliki tingkat tanggapan SVR 96,9% , lebih rendah dari tanggapan SVR pada penggunaan kombinasi S-D (100%) namun mereka tidak dapat menentukan perbedaan dalam efikasi secara klinis. (Falade-Nwulia et al., 2017)

Dengan kata lain kombinasi S-D memiliki biaya terapi yang lebih murah dibandingkan S-S. ACER menggambarkan total biaya dari suatu program atau alternatif dibagi dengan *outcome* klinis, dipresentasikan sebagai berapa rupiah per *outcome* klinis spesifik yang dihasilkan tidak tergantung dari pembandingnya. Dengan perbandingan ini, maka dapat dipilih alternatif dengan biaya lebih rendah untuk setiap *outcome* yang diperoleh. (Afdhal AF., 2011) Dengan kata lain ACER menunjukkan biaya rata - rata yang dibutuhkan untuk mendapatkan satu unit *outcome* klinis.

## SIMPULAN

Efektivitas terapi paling besar untuk mencapai nilai SVR 12 adalah kombinasi S-D dengan hasil terapi 100%, sedangkan kombinasi S-S hasil akhir terapi 93,55%. Biaya pengobatan yang paling efisien berdasarkan nilai ACER adalah kombinasi S-D Rp. 29.037.937., /pasien dibandingkan kombinasi S-S Rp. 40.686.453., /pasien, dapat disimpulkan bahwa kombinasi antiretroviral S-D memiliki terapi lebih unggul dan lebih *cost effective* untuk terapi hepatitis C dibandingkan penggunaan retroviral kombinasi S-S, sehingga S-D dapat menjadi pilihan utama sebagai terapi pengobatan untuk hepatitis C terutama Genotipe 1.

## DAFTAR PUSTAKA

Afdhal AF. (2011). *Farmakoekonomi, Pisau Analisa Terbaru Dunia Farmasi*.

- Bestari, M. B., Djumhana, A., Girawan, D., Abdurachman, S. A., & Saketi, J. R. (2011). *Comparison Between Single Schizandrae And Combination Schizandrae ( Curliv Plus ) In Chronic Hepatitis I*. 6–10.
- Chhatwal, J., Kanwal, F., & Roberts, M. S. (2015). *Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States Jagpreet*. 162(6), p 397-406. <https://doi.org/10.7326/M14-1336>. Cost-Effectiveness
- European Association for the Study of the Liver. (2014). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015: Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*, 30, p 1. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.001>
- Falade-Nwulia, O., Suarez-Cuervo, C., Nelson, D. R., Fried, M. W., Segal, J. B., & Sulkowski, M. S. (2017). Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 166(9), 637–648. <https://doi.org/10.7326/M16-2575>
- Green, C. W. (2016). Hepatitis dan Virus HIV. In *buku kecil HIV-aids* (pp. 26–29).
- Highleyman L. (2018). *Curing Hepatitis C DAA Reduction Liver Cancer*.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Laporan Rischesdas 2018. *Laporan Nasional RIschesdas 2018*, 53(9), 181–222. <http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM.pdf>
- Kemeterian Kesehatan RI. (2013). *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi* (Vol. 148).
- Kemeterian Kesehatan RI. (2013). Riset Kesehatan Dasar 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*, 71. <https://doi.org/10.7326/M13-2575> Desember 2013
- Kurniawati, S. A., Karjadi, T. H., & Gani, R. A. (2015). Faktor - Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hepatitis C pada Pasangan Seksual Pasien Koinfeksi Human Immunodeficiency Virus dan Virus Hepatitis C. *Jurnal Penyakit Dalam*

- Indonesia*, 2(3), 136–137.
- Loho, I. M., & Hasan, I. (2014). Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis. *Continuing Medical Education*, 41(3), 167–170.
- McEwan, P., Webster, S., Ward, T., Brenner, M., Kalsekar, A., & Yuan, Y. (2017). Estimating the cost-effectiveness of daclatasvir + sofosbuvir versus sofosbuvir + ribavirin. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 15(1), p 1. <https://doi.org/10.1186/s12962-017-0077-4>
- Najafzadeh, M., Andersson, K., Shrank, W. H., Krumme, A. A., Matlin, O. S., Brennan, T., Avorn, J., & Choudhry, N. K. (2015). Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine*, 162(6), p 407-419. <https://doi.org/10.7326/M14-1152>
- Schinaz, Halfon, P., Marcellin, P., & Asselah, T. (2014). HCV direct-acting antiviral agents: The best interferon-free combinations. *Liver International*, p 69. <https://doi.org/10.1111/liv.12423>
- Restuti S, Endang, Franciscus G, Tambar K, Armon R, Yosia G, R. W. D. (2016). *Tata Laksana Terkini Koinfeksi HIV dan Hepatitis C*. p 5.
- WHO. (2018). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In *Who* (Issue July).