

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Halaman pernyataan	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi.....	viii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Tabel....	xvii
Daftar Lampiran	xxi
Daftar Singkatan.....	xxiii
Intisari.....	xxvii
<i>Abstract</i>	xxviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Perumusan Masalah	10
C. Keaslian Penelitian	10
D. Keterbaruan Penelitian.....	12
E. Urgensi Penelitian	12
F. Tujuan Penelitian.....	13
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	14
A. Telaah Pustaka	14

1. Multiple mieloma	14
a. Patofisiologi.....	14
b. Prevalensi	15
c. Klasifikasi multiple mieloma	15
d. Stadium multiple mieloma	17
e. Diagnosa.....	18
f. Pengobatan dan perawatan.....	19
g. Kriteria respon terapi.....	20
2. Terapi bisfosfonat pada multiple mieloma.....	25
a. Asam zoledronat	31
b. Asam Ibandronat	33
3. Farmakoekonomi	35
a. Pengertian farmakoekonomi	35
b. Pendekatan studi farmakoekonomi.....	42
c. Perspektif dalam farmakoekonomi	47
d. Tahapan dalam CEA dan CUA	48
B. Landasan Teori.....	50
C. Kerangka Konseptual.....	54
D. Keterangan Empiris	54
E. Hipotesis	54
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	55
A. Rancangan Penelitian.....	55
B. <i>Cost of Illness</i>	57

1. Jenis dan rancangan penelitian.....	57
2. Waktu dan tempat penelitian	57
3. Subyek penelitian.....	57
4. Estimasi besar sampel	58
5. Bahan dan materi penelitian	60
6. Variabel penelitian	61
7. Definisi operasional	61
8. Jalannya penelitian	65
9. Analisa data	66
C. <i>Cost Effectiveness Analysis</i>	67
1. Jenis dan rancangan penelitian.....	67
2. Waktu dan tempat penelitian	68
3. Subyek penelitian	68
4. Estimasi besar sampel	69
5. Bahan dan materi penelitian	70
6. Variabel penelitian	70
7. Definisi operasional	71
8. Jalannya penelitian	72
9. Analisa data	74
D. <i>Cost Utility Analysis</i>	76
10. Jenis dan rancangan penelitian.....	76
11. Waktu dan tempat penelitian	78
12. Subyek penelitian.....	78

13. Estimasi besar sampel untuk penentuan <i>utility</i>	79
14. Bahan dan materi penelitian	80
15. Variabel penelitian	82
16. Definisi operasional	82
17. Jalannya penelitian	84
18. Analisa data	93
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	98
A. <i>Cost of illness</i> Terapi Metastase Tulang Pada Multiple Mieloma dengan Asam Zoledronat dan Asam Ibandronat	98
1. Biaya medis langsung.....	98
2. Biaya non medis langsung dan biaya tidak langsung.....	125
B. <i>Cost Effectiveness Analysis</i> Asam Zoledronat Dibanding Asam Ibandronat	133
1. Efektivitas dan keamanan	133
2. Analisa ICER per efektivitas pencegahan SRE asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat.....	142
C. <i>Cost Utility Analysis</i> Asam Zoledronat Dibanding Asam Ibandronat	144
1. Penetapan parameter input pada Markov model.....	145
2. Simulasi kohort dari Markov model.....	154
3. Sensitivitas satu arah.....	156
4. Hasil analisa sensitivitas probabilistik	169
5. Hasil <i>cost effectiveness acceptability curve</i> (CEAC).....	175

D. Keterbatasan Penelitian.....	183
BAB V PEMBAHASAN UMUM.....	185
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	202
A. Kesimpulan.....	202
B. Saran	202
DAFTAR PUSTAKA.....	204
Lampiran.....	211

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Markov Model untuk pencegahan SRE pada kanker payudara (Hillner dkk., 2000)	45
Gambar 2. Kerangka konsep penelitian.....	54
Gambar 3. Markov model untuk CUA asam zoledronat dibanding asam ibandronat pada multiple mieloma.....	76
Gambar 4. Estimasi <i>Kaplan Meier</i> pada <i>time to SRE</i> dari kelompok asam zoledronat <i>versus</i> asam ibandronat	137
Gambar 5. <i>Cost effectiveness plane</i> dari asam zoledronat terhadap asam ibandronat dalam menunda waktu kejadian SRE	143
Gambar 6. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi model tanpa kemoterapi berdasarkan perspektif <i>provider</i>	158
Gambar 7. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi model tanpa kemoterapi berdasarkan perspektif <i>societal</i>	159
Gambar 8. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi model kemoterapi M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	161
Gambar 9. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi model kemoterapi M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>societal</i>	162

Gambar 10. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi model kemoterapi VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	163
Gambar 11. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi model kemoterapi VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif perspektif <i>societal</i>	165
Gambar 12. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi 65% dari populasi menggunakan M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II serta 35% dari populasi menggunakan VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	166
Gambar 13. Analisa sensitivitas satu arah pada asumsi 65% dari populasi menggunakan M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II serta 35% dari populasi menggunakan VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>societal</i>	167
Gambar 14. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model tanpa kemoterapi berdasarkan perspektif <i>provider</i>	170
Gambar 15. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model tanpa kemoterapi berdasarkan perspektif <i>societal</i>	171
Gambar 16. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model kemoterapi M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	172

- Gambar 17. Analisa sensitivitas probabilitik pada asumsi model kemoterapi M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II berdasarkan perspektif *societal*172
- Gambar 18. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model kemoterapi VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif *provider*173
- Gambar 19. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model kemoterapi VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif *societal*.....173
- Gambar 20. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model kemoterapi 65% populasi menggunakan M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II serta 35% populasi menggunakan VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif *provider*173
- Gambar 21. Analisa sensitivitas probabilistik pada asumsi model kemoterapi 65% populasi menggunakan M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II serta 35% populasi menggunakan VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif *societal*175
- Gambar 22. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model tanpa kemoterapi berdasarkan perspektif *provider*176
- Gambar 23. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model tanpa kemoterapi berdasarkan perspektif *provider*177

Gambar 24. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model kemoterapi M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	178
Gambar 25. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model kemoterapi M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>societal</i>	179
Gambar 26. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model kemoterapi VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	179
Gambar 27. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model kemoterapi VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif berdasarkan perspektif <i>societal</i>	180
Gambar 28. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model kemoterapi 65% populasi menggunakan M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II serta 35 populasi menggunakan VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>provider</i>	181
Gambar 29. CEAC pemberian asam zoledronat dibandingkan asam ibandronat pada asumsi model kemoterapi 65% populasi menggunakan M/P sebagai lini I dan VAD sebagai lini II serta 35 populasi menggunakan VAD sebagai lini I dan M/P sebagai lini II berdasarkan perspektif <i>societal</i>	182

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penelitian terkait yang pernah dilakukan	11
Tabel 2. Penentuan stadium multiple mieloma menurut <i>Durie-Salmon staging system</i> (Multiple Mieloma Indonesia, 2016b)	17
Tabel 3. Penentuan stadium multiple mieloma berdasarkan <i>International Staging System</i> (ISS) (Suega dan Sjah, 2009)	18
Tabel 4. Penentuan stadium multiple mieloma berdasarkan <i>International Staging System</i> (ISS) terevisi tahun 2015 (Multiple Mieloma Indonesia, 2016b)	18
Tabel 5. Konstanta dan nilai <i>coefficient</i> yang digunakan untuk menghitung <i>value set</i> atau <i>coefficient</i> EQ-5D-5L (Purba dkk., 2017)	94
Tabel 6. Karakteristik pasien MM yang diberikan asam zoledronat dan asam ibandronat.....	99
Tabel 7. Unit biaya pemakaian asam zoledronat atau asam ibandronat per siklus	100
Tabel 8. Komponen biaya medis langsung diagnosa dan <i>initial therapy</i> pada kondisi <i>no SRE</i> per kasus	103
Tabel 9. Unit biaya medis langsung terapi rutin rawat jalan setiap kunjungan pada kondisi <i>no SRE</i>	105
Tabel 10. Unit biaya medis langsung terapi rutin rawat inap setiap periode rawat inap pada kondisi <i>no SRE</i>	105
Tabel 11. Unit biaya medis langsung kebutuhan kemoterapi pada kondisi	

<i>no SRE</i>	107
Tabel 12. Unit biaya medis langsung monitoring dan <i>follow up</i> pada kondisi	
<i>no SRE</i>	107
Tabel 13. Komponen biaya medis langsung diagnosa dan <i>initial therapy</i>	
pada kondisi <i>SRE</i> per kasus	109
Tabel 14. Unit biaya medis langsung terapi rutin di rawat jalan setiap	
kunjungan pada kondisi <i>SRE</i>	110
Tabel 15. Unit biaya medis langsung terapi rutin di rawat inap setiap	
periode pada kondisi <i>SRE</i>	111
Tabel 16. Unit biaya medis langsung kebutuhan kemoterapi pada	
kondisi <i>SRE</i>	112
Tabel 17. Unit biaya medis langsung monitoring dan <i>follow up</i> pada	
kondisi <i>SRE</i>	113
Tabel 18. Biaya medis langsung penanganan <i>bone</i> fraktur per kasus (n=27).....	
Tabel 19. Biaya medis langsung bedah tulang per kasus (n=13).....	
Tabel 20. Biaya medis langsung penanganan <i>spinal cord compression</i> per	
kasus (n=19)	119
Tabel 21. Biaya medis langsung radioterapi per kasus (n=8)	
Tabel 22. Biaya medis langsung penanganan <i>SRE</i> per kasus berdasarkan	
jenis <i>SRE</i>	121
Tabel 23. Biaya medis langsung penanganan ONJ per kasus	
Tabel 24. Biaya medis langsung penanganan <i>adverse event</i> terhadap renal per	
kasus	125

Tabel 25. Karakteristik pasien multiple mieloma dengan metastase tulang yang melakukan pemeriksaan di rumah sakit periode November 2018 – Mei 2019	127
Tabel 26. Biaya non medis langsung pasien multiple mieloma per periode rawat inap	129
Tabel 27. Biaya non medis langsung pasien multiple mieloma per kunjungan rawat jalan	130
Tabel 28. Biaya tidak langsung pasien multiple mieloma per periode rawat inap	131
Tabel 29. Biaya tidak langsung pasien multiple mieloma per kunjungan rawat jalan	132
Tabel 30. Karakteristik pasien pada kelompok asam zoledronat dan asam ibandronat.....	134
Tabel 31. Persentasi kejadian <i>SRE</i> pada pasien multiple mieloma dengan terapi asam zoledronat atau asam ibandronat	136
Tabel 32. <i>Adverse event</i> pada pasien kelompok asam zoledronat dan asam ibandronat.....	138
Tabel 33. Biaya setiap pasien selama 2 tahun pada kelompok asam zoledronat dan asam ibandronat dalam Rupiah.....	142
Tabel 34. Karakteristik pasien multiple mieloma dengan metastase tulang yang melakukan pemeriksaan periode November 2018 – Mei 2019.....	146
Tabel 35. Masalah yang dilaporkan responden dalam 5 dimensi pada EQ-5D-5L	146

Tabel 36. EQ-5D-5L *index score* dan EQ VAS berdasarkan kondisi skeletal

no SRE atau *SRE*.....147

Tabel 37. Probabilitas transisi untuk Markov model terapi metastase tulang

pada multiple mieloma149

Tabel 38. Parameter efektivitas dan keamanan asam zoledronat dan asam

ibandronat pada Markov model terapi metastase tulang pada

pasien multiple mieloma.....152

Tabel 39. Parameter biaya untuk Markov model terapi metastase tulang pada

pasien multiple mieloma.....153

Tabel 40. Nilai ICER pemberian asam zoledronat terhadap asam ibandronat pada

multiple mieloma dengan metastase tulang berdasarkan perspektif

provider.....155

Tabel 41. Nilai ICER pemberian asam zoledronat terhadap asam ibandronat pada

multiple mieloma dengan metastase tulang berdasarkan perspektif

societal.....155

Tabel 42. Hasil selisih nilai ICER/QALY pada setiap asumsi model kemoterapi

dengan nilai ICER/QALY asumsi model tanpa kemoterapi sebagai

basecase156

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Surat ijin penelitian RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta	211
Lampiran 2. Surat ijin penelitian dari RSUP Dr. Karyadi Semarang	212
Lampiran 3. <i>Ethical clearance</i> dari Komite Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan masyarakat dan Keperawatan UGM	213
Lampiran 4. <i>Ethical clearance continuing review</i> dari Komite Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan masyarakat dan Keperawatan UGM	214
Lampiran 5. <i>Ethical clearance</i> dari komite etik RSUP. Dr. Karyadi	215
Lampiran 6. Kuesioner biaya medis langsung dan biaya tidak langsung	216
Lampiran 7. Kuesioner EQ-5D-5L (versi Bahasa Indonesia)	222
Lampiran 8. Data karakteristik pasien untuk penelitian biaya medis langsung ..	225
Lampiran 9. Data karakteristik pasien observasi efektivitas dan keamanan	229
Lampiran 10. Data karakteristik responden wawancara dalam penelitian biaya non medis langsung, biaya tidak langsung, <i>utility</i>	232
Lampiran 11. Rekapitulasi hasil <i>utility</i> dan kualitas hidup	235
Lampiran 12. Analisa diskriptif untuk <i>matching</i> karakteristik pasien pada penelitian <i>outcome</i> klinik	238
Lampiran 13. Efektivitas dan keamanan asam zoledronat dan asam ibandronat	247
Lampiran 14. Rentang nilai imput parameter dan perubahan terhadap nilai ICER pada analisis sensitivitas satu arah	250
Lampiran 15. Ringkasan disertasi	262

Lampiran 16. <i>Dissertation Summary</i>	263
Lampiran 17. Naskah Publikasi I	264
Lampiran 18. Naskah Publikasi II	265
Lampiran 19. Naskah Publikasi III	266