

**SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN  
FOLFOX-6 DAN FOLFOX-6 KOMBINASI BEVACIZUMAB<sup>®</sup> PADA PASIEN  
KANKER KOLOREKTAL METASTASE (mCRC)  
DARI BERBAGAI NEGARA**

**TESIS**



**Oleh:**

**Khalimatus Sa'diyah  
SBF181740381**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2020**

**SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN  
FOLFOX-6 DAN FOLFOX-6 KOMBINASI BEVACIZUMAB® PADA PASIEN  
KANKER KOLOREKTAL METASTASE (mCRC)  
DARI BERBAGAI NEGARA**

**TESIS**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Strata-2  
Program Studi S2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi  
Minat Manajemen Farmasi

**Oleh:**

**Khalimatus Sa'diyah  
SBF181740381**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2020**

**PENGESAHAN TESIS**

Dengan judul:

**SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN  
BEVACIZUMAB<sup>®</sup> DAN FOLFOX-6 PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL  
METASTASE (mCRC) DARI BERBAGAI NEGARA**

Oleh:

**Khalimatus Sa'diyah  
SBF181740381**

Dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Tesis  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal: 06 Januari 2020



Dekan,

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi

**Prof. Dr. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc., Apt.**

Pembimbing Utama

**Prof. Dr. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc., Apt.**

Pembimbing Pendamping

**Didik Setiawan., PhD., Apt.**

Dewan Penguji

1. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt.

2. Dr. Tri Wijayanti; MPH., Apt.

3. Didik Setiawan., PhD., Apt.

4. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

## **PERSEMBAHAN**

Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih, Maha Penyayang

Segala puji bagi Allah, Tuhan seluruh alam

Yang Maha Pengasih, Maha Penyayang

Pemilih hari pembalasan

Hanya kepada Engkaulah kami menyembah dan hanya kepada Engkaulah kami mohon  
pertolongan

Tunjukilah kami jalan yang lurus

(yaitu) jalan orang-orang yang telah Engkau beri nikmat kepadanya. Bukan (jalan)  
mereka yang dimurkai, dan bukan (pula jalan) mereka yang sesat

(Qs, AL-FATIHAH 1-7)

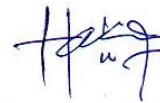
Kupersembahkan karya kecil ini, untuk cahaya hidup, yang senantiasa ada saat  
suka maupun duka, selalu setia mendampingi saat kulemah tak berdaya (Ayah,  
Ibu dan Kakak tercinta) yang selalu memanjatkan doa kepada putri Mu tercinta  
dalam setiap sujudnya, Terima kasih untuk semuanya.

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum

Surakarta, Januari 2020



Khalimatus Sa'diyah

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhana Wataalah karena atas Rahman dan Karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai gelar Magister Farmasi (M.Farm) dalam ilmu farmasi dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Tesis ini berjudul **SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN FOLFOX-6 DAN FOLFOX-6 KOMBINASI BEVACIZUMAB<sup>®</sup> PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL METASTASE (mCRC) DARI BERBAGAI NEGARA** dengan harapan dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu farmasi terutama informasi mengenai gambaran biaya pengobatan pada pasien kanker kolorektal sehingga pengalokasian dana tepat bagi pasien pengguna BPJS.

Tesis ini dalam penyusunannya tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dukungan banyak pihak, maka dapat kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. Djoni Taringan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, S.U., MM., M.Sc., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, S.U., MM., M.Sc., Apt selaku pembimbing utama atas kesempatan, bimbingan, nasehat serta dalam penyusunan tesis ini
4. Didik Setiawan., Ph.D., Apt selaku pembimbing pendamping atas kesempatan, bimbingan, nasehat serta saran dalam penyusunan tesis ini.
5. Dr. Jason Merari P M.Si., Apt Selaku Kaprodi S2 Fakultas Farmasi Univeritas Setia Budi
6. Dr. Jason Merari P M.Si., Apt Selaku pembimbing akademik atas kesempatan, bimbingan dan nasehat yang diberikan

7. Orang tua saya tercinta Bapak Husaini dan Ibu Arpiah serta kakak, adek dan seluruh keluarga besar yang selalu memberikan kekuatan, cinta, doa, dukungan, semangat, dan motivasi
8. Tim review Bapak Malim Muhammad., M.Sc dan Mas Aditya Pratama yang sangat membantu kelancaran proses penelitian ini.
9. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran masukan dan kritik yang membangun dari semua pihak. Akhir kata penulis sangat memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila terdapat kekeliruan dalam penulisan tesis ini. Besar harapan semoga tesis ini bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya serta untuk mengembangkan ilmu farmasi dan pengambil keputusan. Aamiin Ya Rabb....

Surakarta, Januari 2020

penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN TESIS .....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
INTISARI.....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tinjauan Pustaka .....	5
1. <i>Systematic Review</i> .....	5
2. Tujuan <i>systematic review</i> .....	5
3. Adapun tahapan <i>systematic review</i> .....	5
4. Definisi Kanker Kolorektal.....	7
5. Epidemiologi Kanker Kolorektal .....	8
6. Faktor Risiko.....	9
7. Patofisiologi .....	11
8. Klasifikasi Stadium Kanker Kolorektal.....	12
9. Gejala.....	13
10. Terapi.....	13
11. Farmakoekonomi.....	17
B. Landasan Teori.....	22
C. Kerangka Konsep.....	24
BAB III METODE PENELITIAN .....	25



A.	Rancangan Penelitian .....	25
1.	Kriteria Inklusi .....	25
2.	Kriteria Eksklusi .....	25
B.	Metode Pencarian Data .....	25
C.	Metode Pengumpulan Data .....	28
D.	Penilaian Risiko Bias .....	28
E.	Penilaian Bukti Ilmiah.....	28
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	30
A.	Hasil Penelitian .....	30
B.	Pembahasan .....	41
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	44
A.	Kesimpulan .....	44
B.	Saran.....	44
BAB VI	RINGKASAN.....	46
DAFTAR PUSTAKA	.....	54

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Letak kanker kolorektal .....	8
Gambar 2. Stadium pada karsinoma kolorektal .....	12
Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian .....	24
Gambar 4. Diagram Alir Pencarian Literatur .....	30

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Stadium kanker kolorektal menurut <i>American joint Committee on Cancer (AJCC) sixth edition</i> .....	12
Tabel 2. Regimen kemoterapi yang direkomendasikan oleh panduan penatalaksanaan kanker kolorektal IKABDI 2014, untuk terapi adjuvan: .....	16
Tabel 3. Bukti Ilmiah.....	29
Tabel 4. Karakteristik studi yang termasuk dalam sintesis kualitatif .....	31

## INTISARI

**SA'DIYAH, K., 2020, SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN FOLFOX-6 DAN FOLFOX-6 KOMBINASI BEVACIZUMAB<sup>®</sup> PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL METASTASE (mCRC) DARI BERBAGAI NEGARA, TESIS, FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

*Systematic review* adalah metode *literature review* yang mengidentifikasi, menilai, menginterpretasi seluruh temuan suatu topik penelitian, untuk menjawab pertanyaan penelitian (*research question*) yang telah ditetapkan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tujuan klinis terapi dan analisis efektivitas biaya terapi kanker kolorektal metastase (mCRC) menggunakan FOLFOX-6 maupun FOLFOX-6 dikombinasikan dengan Bevacizumab diberbagai Negara.

Penelitian ini menggunakan pendekatan *Systematic review*, yaitu metode penelitian yang mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan mengenai suatu topik penelitian untuk menjawab permasalahan dalam penelitian yang telah ditetapkan sebelumnya. *Systematic review* dalam penelitian ini dilakukan terhadap literatur yang berhubungan dengan analisis terapi dan efektivitas biaya pengobatan mCRC menggunakan FOLFOX-6 maupun FOLFOX-6 dikombinasikan Bevacizumab<sup>®</sup> diberbagai Negara. Pencarian dilakukan secara elektronik menggunakan *database* PubMed dan Embase.

Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan terapi mCRC menggunakan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab<sup>®</sup> lebih baik dibandingkan dengan pemberian FOLFOX-6 tunggal yaitu dapat meningkatkan kualitas hidup pasien secara *systematic review* dengan kurun waktu 5-20 Tahun. Hasil ICER pada kedua obat FOLFOX-6 dan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab<sup>®</sup> pada terapi mCRC diberbagai negara menyatakan penambahan Bevacizumab<sup>®</sup> pada FOLFOX-6 meningkatkan tambahan biaya menjadi lebih mahal akan tetapi penggunaannya lebih efektif dalam penyembuhan dan peningkatan kualitas hidup pasien

**Kata Kunci:** *Systematic review*, kanker kolorektal metastase, Bevacizumab<sup>®</sup>, FOLFOX-6, analisis biaya efektifitas.

## ABSTRACT

**SA'DIYAH, K., 2020, SYSTEMATIC REVIEW: ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF FOLFOX-6 AND COMBINATION OF FOLFOX-6 WITH BEVACIZUMAB® IN PATIENTS OF COLORECTAL CANCER METASTASIS (mCRC) FROM VARIOUS COUNTRIES. THESIS. PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.**

Systematic review is a literature review method that identifies, assesses, interprets all findings of a research topic, to answer the research questions (research question) that have been determined previously. This study aimed to determine the clinical goals of therapy and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer metastasis (mCRC) therapy used FOLFOX-6 and FOLFOX-6 combined with Bevacizumab® in various countries.

This study used a Systematic review approach, which is a research method that identified, assessed and integrated all found regarding a research topic to address problems in a previously determined study. Systematic review in this study was carried out on the literature related to therapeutic analysis and the cost-effectiveness of mCRC treatment using FOLFOX-6 or FOLFOX-6 combined with Bevacizumab® in various countries. The search was carried out electronically using the PubMed and Embase databases.

The results of this study indicate that mCRC therapy using FOLFOX-6 with the addition combination of bevacizumab® is better than FOLFOX-6 alone in improving the quality of life of patients in a 5-20 years systematic review. ICER results on both FOLFOX-6 and FOLFOX-6 drugs with combination addition of Bevacizumab® to mCRC therapy in various countries showed that the addition of Bevacizumab® to FOLFOX-6 increased the cost to be more expensive but their use was more effective in healing and improving the quality of life of patients.

**Keyword:** Systematic review, colorectal metastatic cancer, Bevacizumab®, FOLFOX, cost effectiveness analysis.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Salah satu permasalahan dalam penelitian kesehatan adalah terkait dengan kurangnya pemanfaatan hasil penelitian oleh pengguna (*the utilization of reasearch results*). Agar dapat memberikan fakta bagi pengguna (penentu kebijakan dan pelaksana pelayanan kesehatan), Peneliti di samping harus mampu memberikan fakta yang valid dan komprehensif, juga harus mampu mengemas fakta tersebut dalam format yang mudah dipahami oleh penentu kebijakan. *World Health Organization* (2004) menganjurkan beberapa hirarki metode penyajian fakta kepada pengguna, salah satunya adalah dengan sintesis hasil penelitian (*systematic review*).

*Systematic review* adalah metode *literature review* yang mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian, untuk menjawab pertanyaan penelitian (*reasearch question*) yang telah ditetapkan sebelumnya (Kitchenham dan Charters, 2007). Tampaknya selama ini berbagai lembaga penelitian di Indonesia termasuk Badan Penelitian Kesehatan, belum mengembangkan dan membudayakan metodologi sintesis hasil penelitian sebagai metode kajian (metode penelitian) dalam menyajikan fakta kepada pengguna hasil penelitian (penentu kebijakan), khususnya berkaitan dengan efektivitas pengobatan kanker kolorektal metastase (mCRC). Oleh karenanya, tulisan ini bermaksud menyampaikan *systematic review* tentang efektivitas biaya penggunaan bevacizumab<sup>®</sup> dan folfox pada pasien kanker kolorektal metastase (mCRC) dari berbagai negara.

Kanker usus besar atau yang lebih dikenal dengan kanker kolorektal (CRC) merupakan keganasan yang berasal dari jaringan usus besar (kolon dan atau rektum). Berdasarkan survei GLOBOCAN 2012, insidensi CRC di seluruh dunia menempati urutan ke tiga (1.360 dari 100.000 penduduk) atau sekitar 9,7% dan merupakan penyebab kematian tertinggi ke empat (694 dari 100.000 penduduk) atau sekitar 8,5% (Ferlay *et al.*, 2013). Data *World Health*

*Organization* (WHO) menyebutkan bahwa diperkirakan 700.000 orang meninggal karena CRC setiap tahun (Syamsuhidayat, 2006). Di Indonesia CRC merupakan jenis kanker ke tiga terbanyak dengan angka insidensi 17,2 per 100.000 penduduk dengan tingkat mortalitas mencapai 9,5% dari keseluruhan kasus kanker. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat dari tahun ke tahun (Kimman *et al.*, 2012).

Terapi lini pertama yang diberikan pada pasien metastasis adalah kemoterapi. Menurut Goldberg *et al.*, (2004), fluorouracil (FU) yang dikombinasikan dengan oxaliplatin (FOLFOX-6) adalah rejimen yang paling umum digunakan dalam terapi lini pertama untuk CRC metastatik (mCRC). Saat ini rejimen standar kemoterapi baik ajuvan maupun paliatif yang dianjurkan oleh Komite Penanggulangan Kanker Nasional adalah FOLFOX-6 atau modifikasinya (mFOLFOX6). Siregar (2007) menyatakan bahwa penambahan Bevacizumab® ke dalam rejimen dasar dapat memperbaiki *disease free* (DS) dan *overall survival* (OS) pasien CRC. Menurut Asseburg *et al.* (2011), bevacizumab merupakan rekombinan antibodi monoklonal manusia dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai target, dan telah diindikasikan untuk pengobatan pasien mCRC dalam kombinasi dengan kemoterapi.

Hasil kajian sistematis oleh Bortel *et al.* (2016) memperlihatkan bahwa pasien dengan terapi kombinasi (kemoterapi + Bevacizumab®) memiliki *response rate* yang lebih tinggi. Terapi kombinasi juga memberikan manfaat dalam *progression-free survival* dan *overall survival rate* yang lebih baik. Kajian meta-analisis oleh Llic *et al.* (2016) menunjukkan hasil serupa. Pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi kemoterapi dan Bevacizumab® menunjukkan adanya perbaikan *overall survival* dan *progression-free survival* dibanding kelompok dengan kemoterapi saja.

Inovasi teknologi medis dalam pengobatan mCRC tidak hanya dikaitkan dengan peningkatan harapan hidup, tetapi juga dengan tingginya biaya terapi. Bevacizumab® indikasi mCRC dengan hasil pemeriksaan KRAS *wild type* positif (normal) dan termasuk dalam daftar obat dengan *high cost*. Harga Bevacizumab® sangat mahal, yaitu sekitar 4,8-5,2 juta/vial dengan kandungan 100 mg dalam 4

mL. Dosis pemberiannya adalah 5 mg/kg per siklus dengan siklus sebanyak 4-6 siklus (Anonim, 2014).

Hal ini menimbulkan banyak pertanyaan kompleks terkait pilihan untuk menggunakan opsi pengobatan baru tersebut atau tidak. Tingkat efektivitas terapi menggunakan metode terapi kombinasi perlu dikaji secara lebih mendalam untuk dapat membandingkan manfaat (*outcome*) terapi yang diperoleh penderita dibandingkan dengan biaya yang dikeluarkannya. Oleh karena itu, diperlukan analisis efektivitas biaya atau *cost effectiveness analysis* (CEA) terhadap obat-obatan yang digunakan. Menurut Andayani (2013), CEA merupakan salah satu metode farmakoekonomi dengan mendefinisikan, menilai dan membandingkan sumber daya yang digunakan (input) dengan konsekuensi dari pelayanan (output) antara dua atau lebih alternatif.

Beberapa penelitian untuk mengkaji *outcome* dari kemoterapi maupun terapi dengan kombinasi terapi target telah dilakukan. Namun, pengkajian terhadap efektivitas keduanya dikaitkan dengan biaya yang dibutuhkan nampaknya belum dikaji secara mendalam. Hal tersebut mendorong peneliti untuk melakukan *systematic review* mengenai analisis efektivitas biaya penggunaan FOLFOX-6 dan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab® pada pasien mCRC dari berbagai Negara.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis terapi mCRC menggunakan FOLFOX-6 dan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab® di berbagai Negara?
2. Bagaimana *Incremental cost effectiveness ratio* (ICER) pada terapi mCRC menggunakan FOLFOX-6 dan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab® di berbagai Negara?



### **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui analisis terapi mCRC menggunakan FOLFOX-6 dan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab® di berbagai Negara.
2. Untuk mengetahui *Incremental cost effectiveness ratio* (ICER) pada terapi mCRC menggunakan FOLFOX-6 dan FOLFOX-6 kombinasi Bevacizumab® di berbagai Negara.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat bagi pemerintah  
Memberikan informasi mengenai gambaran biaya pengobatan pada pasien kanker kolorektal sehingga pengalokasian dana tepat bagi pasien pengguna BPJS.
2. Manfaat bagi Rumah Sakit  
Membantu memberikan masukan dalam penentuan pemilihan obat yang efektif dari segi ekonomi maupun *outcome* yang dihasilkan untuk pengambilan keputusan dalam rangka peningkatan efisiensi Rumah Sakit.
3. Manfaat bagi pasien  
Mengetahui komponen dan besarnya biaya yang harus dikeluarkan untuk pengobatan mCRC, sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pengambilan langkah untuk terapi mCRC.
4. Manfaat bagi Program Studi  
Dapat menambah referensi mengenai farmakoekonomi obat-obatan yang digunakan dalam terapi kanker, khususnya FOLFOX-6 dan Bevacizumab®.