

**EFEKTIVITAS-BIAYA PENGGUNAAN BEVACIZUMAB DAN
RANIBIZUMAB SEBAGAI ANTI-*VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH*
FACTOR PADA PASIEN DENGAN GANGGUAN MATA:
TINJAUAN SISTEMATIS**

***COST-EFFECTIVENESS OF BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB AS ANTI-*VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* FOR PATIENTS WITH EYE
DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW***

Nur Sidik Cahyono¹, Elin Yulinah Sukandar²

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Indonesia

*Corresponding author email: cahyono.sidik@gmail.com

Abstrak

*Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injeksi intravitreal dapat digunakan untuk terapi pasien dengan gangguan mata. Obat anti-VEGF yang digunakan di antaranya bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, dan brolucizumab. Obat tersebut termasuk ke dalam obat dengan biaya tinggi sehingga harus dipertimbangkan efektivitas-biaya dari setiap obat agar dapat menghemat biaya pengobatan. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk memberikan gambaran secara komprehensif terkait efektivitas-biaya bevacizumab dan ranibizumab. Database yang digunakan adalah PubMed, Science Direct dan Google Scholar. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penelitian *randomized control trial (RCT)*, *clinical trial*, dan *research article*, penelitian yang menjelaskan efektivitas-biaya pemberian injeksi intravitreal bevacizumab dan ranibizumab dan obat lainnya sebagai anti-VEGF untuk pasien dengan gangguan mata. Penelusuran berbasis data elektronik menghasilkan 2414 artikel; 27 artikel dipilih yang dapat diakses *full text* dan membahas efektivitas-biaya ranibizumab atau bevacizumab, namun hanya 12 artikel yang sesuai dengan inklusi yang ingin ditinjau. Dalam semua penelitian yang ditinjau, pengukuran hasil terapi dinyatakan dengan menilai perbaikan ketajaman penglihatan dan *quality adjusted life years (QALY)*, serta efektivitas dinyatakan dengan nilai *incremental cost effectiveness ratio (ICER)*. Berdasarkan nilai ICER dapat dilihat terapi mana yang lebih efektif-biaya terhadap terapi yang lain. Bevacizumab lebih efektif-biaya dibandingkan dengan ranibizumab.*

Kata kunci: Anti-VEGF, bevacizumab, efektivitas-biaya, ranibizumab

Abstract

Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) given by intravitreal injection can be used to treat patients with eye disorders. The anti-VEGF drugs used include bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, and brolucizumab. These drugs are high-cost drugs, so the cost-effectiveness of each drug must be considered in order to save on treatment costs. This systematic review aims to provide a comprehensive picture of the cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab. The databases used to identify relevant studies are PubMed, Science Direct and Google Scholar. This research is limited to randomized control trials (RCT), clinical trials, and research articles, studies that

explain the cost- effectiveness of intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab and other drugs as anti-VEGF for patients with eye disorders, as well as articles in English. Electronic data-based searches resulted in 2414 articles; 27 articles were selected that had full text access and discussed the cost-effectiveness of ranibizumab or bevacizumab, but only 12 articles suitable for inclusion were considered. In all the studies reviewed, the measurement of therapy results was expressed by assessing improvements in visual acuity and quality adjusted life years (QALY), and effectiveness was expressed by the value of the incremental cost effectiveness ratio (ICER). Based on the ICER values, it can be seen which therapy is more cost-effective compared to other therapies. Bevacizumab is more cost-effective than ranibizumab.

Keywords: *Anti-VEGF, bevacizumab, cost-effectiveness, ranibizumab.*

PENDAHULUAN

Anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) secara luas diberikan melalui injeksi intravitreal untuk pengobatan patologi okular seperti degenerasi makula terkait usia (*age related macular degeneration/AMD*), edema makula diabetik (*diabetic macular edema/DME*), retinopati diabetik proliferasif (*proliferative diabetic retinopathy/PDR*) dan oklusi vena retina (*retinal vein occlusion/RVO*) (Porta et al. 2019).

Obat anti-VEGF yang telah dipelajari penggunaannya secara injeksi intravitreal di antaranya bevacizumab, ranibizumab, dan aflibercept. Ketiga obat ini sudah banyak dilakukan studi terkait perbandingan efektivitasnya, termasuk efektivitas biayanya mengingat obat-obat anti-VEGF termasuk obat-obatan dengan biaya tinggi.

Dalam beberapa tahun terakhir, agen anti-VEGF telah digunakan dalam pengobatan degenerasi makula terkait usia eksudatif dan mampu meningkatkan tajam penglihatan atau *visual acuity* (VA) (Nunes et al. 2019). Degenerasi makula terkait usia adalah gangguan degeneratif progresif makula yang umum dan kronis serta terjadi pada orang

yang lebih tua dan menyebabkan kehilangan penglihatan sentral karena perubahan pada fotoreseptor, epitel pigmen retina, membran *Bruch*, atau kompleks koroid, yang sering menyebabkan atrofi geografis dan/atau neovaskularisasi (Gheorghe et al. 2015).

Anti-VEGF juga telah diketahui bermanfaat dalam perbaikan ketajaman penglihatan pada pasien edema makula diabetik. Dalam salah satu studi disebutkan bahwa bevacizumab, ranibizumab dan aflibercept menunjukkan peningkatan ketajaman penglihatan selama dua tahun, dengan penurunan jumlah suntikan pada tahun kedua. Hasil ketajaman penglihatan sebanding di antara kelompok perlakuan untuk mata dengan nilai ketajaman penglihatan awal 20/32–20/40. Aflibercept, rata-rata, menunjukkan hasil ketajaman penglihatan yang lebih baik selama dua tahun dibandingkan dengan bevacizumab pada mata dengan ketajaman penglihatan awal yang lebih buruk, namun keunggulan aflibercept dibandingkan ranibizumab yang dilaporkan selama satu tahun tidak lagi teridentifikasi (Wells et al. 2016).

Oklusi vena retina juga diketahui sebagai salah satu penyebab penurunan

ketajaman penglihatan. Prevalensi penyakit ini menempati urutan kedua tertinggi dari semua gangguan pembuluh darah retina yang mempengaruhi sekitar 0,5% orang dewasa di atas usia 30 tahun. Lima belas persen kasus dapat diklasifikasikan sebagai oklusi vena retina sentral (*central retinal vein occlusion/CRVO*) yang merupakan kejadian akut dan menyebabkan kehilangan penglihatan terus-menerus melalui edema makula, kerusakan pada sel retina bagian dalam yang membawa informasi visual dari makula serta kerusakan pada fotoreseptor makula itu sendiri. Dari salah satu studi diketahui bahwa terjadi peningkatan ketajaman visual pada CRVO yang dipersulit oleh edema makula setelah pengobatan dengan anti-VEGF. Neovaskularisasi setelah CRVO juga dapat secara substansial ditunda oleh pengobatan anti-VEGF (Hogg et al. 2020).

Penggunaan anti-VEGF dalam mengobati gangguan mata terkait degenerasi dan edema makula dilakukan dalam beberapa siklus. Hal ini membuat pasien melakukan kunjungan beberapa kali ke fasilitas pelayanan kesehatan untuk dilakukan tindakan intravitreal. Biaya-biaya yang timbul dalam satu kali tindakan injeksi intravitreal dapat berupa biaya kunjungan ke rumah sakit, konsultasi dokter, obat anti-VEGF, bahan medis habis pakai, sarana dan prasarana, serta obat pascainjeksi. Total biaya tersebut dapat berkisar antara dua hingga tujuh juta rupiah dalam satu kali tindakan.

Mengingat harga obat anti-VEGF yang relatif tinggi dan juga biaya-biaya lain dalam setiap kunjungan pasien,

menjadikan terapi intravitreal anti-VEGF ini merupakan terapi dengan biaya tinggi. Untuk itu kajian efektivitas biaya diperlukan untuk mengetahui anti-VEGF yang paling hemat biaya sehingga dapat menghemat pengeluaran biaya Kesehatan, baik bagi pasien maupun bagi fasilitas pelayanan kesehatan.

METODE PENELITIAN

Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan literatur yang bersumber dari *PubMed*, *Science Direct* dan database *Google Scholar* untuk mengidentifikasi semua artikel yang berkaitan dengan efektivitas-biaya bevacizumab dan ranibizumab sebagai anti-VEGF untuk pasien dengan gangguan mata.

Tahapan Penelitian

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan istilah/kata kunci dan strategi sebagai berikut: “cost-effectiveness” AND “bevacizumab” AND “ranibizumab”. Pemilihan jangka waktu tahun terbit artikel dibatasi dari tahun 2013 sampai 2022. Pengambilan data dilakukan pada bulan Mei tahun 2023.

Kriteria inklusi pada tinjauan ini yaitu: (1) Penelitian *randomized control trial* (RCT), *clinical trial* dan *research article*; (2) Penelitian yang menjelaskan efektivitas-biaya pemberian injeksi intravitreal bevacizumab dan ranibizumab dan obat lainnya sebagai anti-VEGF untuk pasien dengan gangguan mata; (3) Artikel *full text* yang menggunakan bahasa Inggris, sedangkan kriteria eksklusi pada tinjauan ini yaitu: (1) Penelitian berjenis tinjauan

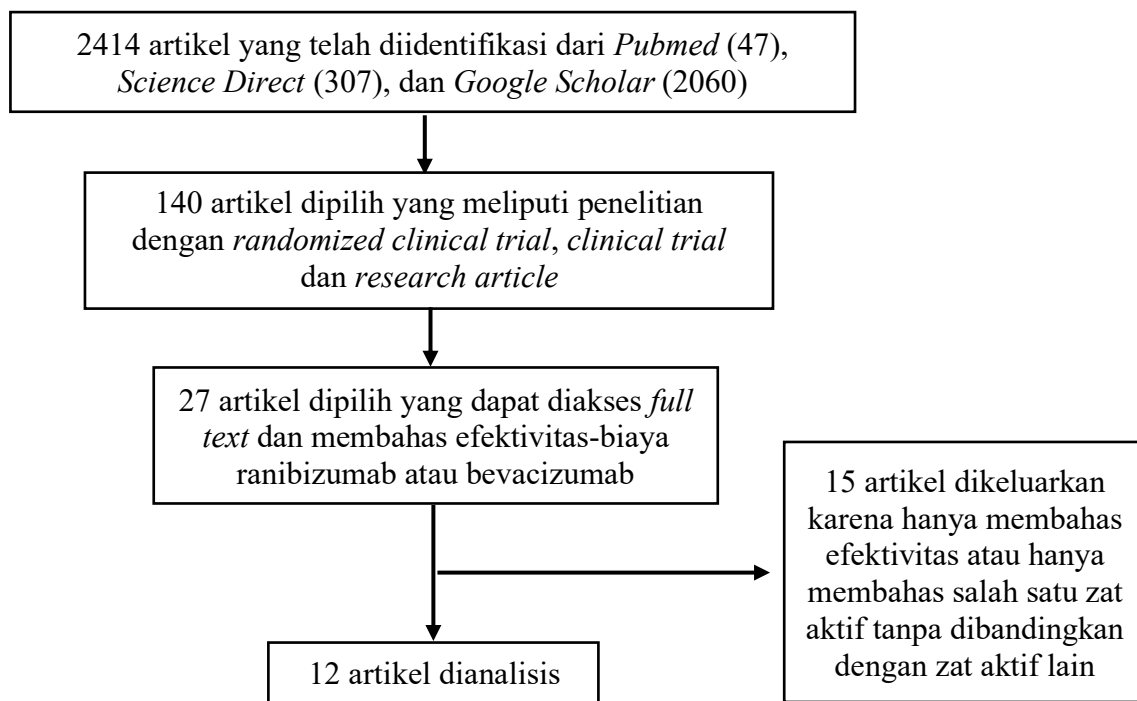
sistematis dan meta-analisis; (2) Penelitian yang tidak tersedia teks lengkapnya; dan (3) Penelitian yang menggunakan injeksi intravitreal bevacizumab, ranibizumab dan obat lain yang hanya membahas efektivitas atau hanya membahas salah satu zat aktif tanpa dibandingkan dengan zat aktif lain.

Data lalu diekstraksi meliputi penulis pertama, tahun publikasi, negara, jumlah pasien, pasien, diagnosis, intervensi, desain studi dan pengukuran hasil, hasil, serta kesimpulan efektivitas-biaya dari setiap artikel yang ditinjau. Proses penyaringan artikel yang ditinjau disajikan dalam diagram PRISMA (*preferred reporting items for systemic reviews and meta analysis*) pada Gambar 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pencarian Artikel

Langkah-langkah pencarian artikel untuk tinjauan ini disajikan dalam diagram PRISMA pada Gambar 1. Jumlah keseluruhan artikel yang telah teridentifikasi dari database yang digunakan yakni sebanyak 2414 artikel yang diperoleh dari *Pubmed* (47 artikel), *Science Direct* (307 artikel), dan *Google Scholar* (2060 artikel). Judul dan abstrak dari 2414 artikel telah diidentifikasi dan terdapat 27 artikel yang dapat diakses *full text*. Sebanyak 15 artikel dikeluarkan disebabkan sesuai dengan kriteria eksklusi. Sebanyak 12 artikel diperoleh untuk dilakukan peninjauan.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Karakteristik Penelitian

Karakteristik penelitian artikel yang dilakukan analisis dalam tinjauan

ini adalah penelitian yang telah dilakukan di beberapa negara, antara lain Inggris, Amerika Serikat, Finlandia, dan

Brazil. Penelitian yang dilakukan ada yang berupa *randomized control trial*, *clinical trial*, atau suatu pemodelan Markov dari data penelitian klinis. Semua penelitian yang dilakukan menggunakan parameter efektivitas pengobatan berdasarkan VA (*visual aquity*) atau perbaikan ketajaman penglihatan dan perolehan nilai QALY (*quality adjusted life years*). Cakrawala penelitian yang dilakukan berada dalam rentang 1 tahun sampai dengan seumur hidup. Dalam penelitian-penelitian tersebut mempertimbangkan diskon biaya tahunan yang besarnya antara 3%-5%. Hasil efektivitas biaya dilihat dari nilai ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) suatu pengobatan dibandingkan dengan pengobatan lain.

Bevacizumab dibandingkan dengan Ranibizumab

Terdapat empat penelitian terkait efektivitas biaya bevacizumab dan ranibizumab seperti terlihat pada Tabel 1. Pada penelitian Dakin et al. kepada pasien dengan degenerasi makula terkait usia, cakrawala waktu penelitian dilakukan selama 2 tahun dengan membandingkan pengobatan bevacizumab kontinu dan diskontinu, di mana didapatkan nilai ICER sebesar £30.220 (\$47.316)/QALY. Penelitian Stein et al. melakukan pembandingan pemberian bevacizumab bulanan dengan bevacizumab sesuai kebutuhan dalam cakrawala waktu 20 tahun di mana diperoleh nilai ICER \$242 357/QALY, selain itu juga membandingkan pemberian ranibizumab bulanan dengan bevacizumab bulanan di mana diperoleh nilai ICER lebih dari \$10 juta/QALY.

Penelitian lain dilakukan oleh Nunes et al. dalam cakrawala waktu 1 tahun yang memperoleh nilai ICER ranibizumab terhadap bevacizumab sebesar R\$ 2,093,350/QALY. Penelitian Chakravarthy et al. dalam cakrawala waktu 2 tahun, membandingkan pemberian ranibizumab kontinu terhadap bevacizumab kontinu di mana diperoleh nilai ICER £3.5 juta/QALY, juga membandingkan pemberian bevacizumab kontinu dibandingkan terhadap bevacizumab diskontinu di mana diperoleh nilai £30,220/QALY. Dari semua penelitian ini, diperoleh bahwa bevacizumab lebih efektif-biaya dibandingkan ranibizumab.

Bevacizumab dibandingkan dengan Ranibizumab dan Aflibercept

Terdapat tiga penelitian terkait efektivitas biaya bevacizumab dibandingkan dengan ranibizumab dan aflibercept seperti terlihat pada Tabel 1. Penelitian Ross et al. kepada pasien dengan edema makula diabetik dilakukan dalam cakrawala waktu 1 tahun dilanjutkan dengan pemodelan matematika untuk 10 tahun. Penelitian ini membandingkan pemberian aflibercept terhadap bevacizumab di mana diperoleh nilai ICER sebesar \$1,110,000/QALY (untuk 1 tahun) dan \$349,000/QALY (untuk 10 tahun), selain itu juga membandingkan pemberian ranibizumab terhadap bevacizumab di mana diperoleh nilai ICER sebesar \$1,730,000/QALY (untuk 1 tahun) dan \$603,000/QALY (untuk 10 tahun). Pemberian aflibercept juga dibandingkan dengan ranibizumab di mana diperoleh nilai ICER sebesar

\$648,000/QALY (untuk 1 tahun) dan \$203,000/QALY (untuk 10 tahun). Penelitian yang dilakukan oleh Vottonen et al. kepada pasien dengan degenerasi makula terkait usia basah menggunakan cakrawala waktu 8 tahun dan didapatkan nilai ICER aflibercept terhadap bevacizumab bulanan sebesar € 1.801.228/QALY dan nilai ICER aflibercept terhadap ranibizumab sesuai kebutuhan sebesar € 1.801.228/QALY. Penelitian berikutnya dilakukan oleh Pennington et al. kepada pasien dengan oklusi vena retina sentral dalam cakrawala waktu 100 minggu di mana diperoleh nilai ICER terhadap bevacizumab sebesar £30,000/QALY. Dari semua penelitian tersebut diperoleh bevacizumab paling efektif-biaya dibandingkan obat lain.

Ranibizumab dibandingkan dengan Aflibercept

Terdapat empat penelitian terkait efektivitas biaya bevacizumab dan ranibizumab seperti terlihat pada Tabel 1. Penelitian yang dilakukan Holecamp et al. pada pasien edema makula diabetik pada cakrawala waktu 2 tahun diperoleh ICER aflibercept terhadap ranibizumab pada kelompok kohort penuh sebesar \$986.159/QALY dan kelompok ketajaman penglihatan 20/50 atau lebih buruk sebesar \$523.377/QALY. Penelitian Hernandez et al. yang dilakukan pada pasien degenerasi makula terkait usia pada cakrawala.

Tabel 1. Ringkasan hasil tinjauan

| No. | Penulis dan Tahun | Negara | Pasien | Diagnosis | Intervensi | Desain Studi dan Pengukuran Hasil | Hasil | Kesimpulan Efektivitas-Biaya |
|-----|--------------------|-----------------|--------|--------------------------------|---|--|---|--|
| 1 | Dakin et al., 2014 | Inggris | 610 | Degenerasi Makula terkait Usia | Ranibizumab 0,5 mg Bevacizumab 1,25 mg Diberikan kontinu (bulanan) atau diskontinu (sesuai kebutuhan) | Randomized controlled trial Cakrawala waktu: 2 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan Quality-adjusted life-years (QALY) Nilai diskon biaya tahunan: 3,5% | Ranibizumab secara signifikan lebih mahal daripada bevacizumab untuk pengobatan kontinu dan diskontinu. Ranibizumab kontinu hanya akan hemat biaya dibandingkan dengan bevacizumab kontinu jika Pelayanan Kesehatan Nasional Inggris bersedia membayar £3,5 juta (\$5,5 juta) per tambahan QALY yang diperoleh. ICER bevacizumab kontinu dibandingkan bevacizumab diskontinu sebesar £30.220 (\$47.316) per QALY. Jika Pelayanan Kesehatan Nasional Inggris bersedia membayar £20.000/QALY, ada kemungkinan 37% bahwa bevacizumab kontinu lebih efektif-biaya dibandingkan bevacizumab diskontinu. | Ranibizumab tidak efektif-biaya dibandingkan dengan bevacizumab. |
| 2 | Ross et al., 2016 | Amerika Serikat | 660 | Edema Makula Diabetik | Aflibercept 2 mg Ranibizumab 0,3 mg Bevacizumab 1,25 mg | Analisis post-hoc dari randomized clinical trial Cakrawala waktu: 1 tahun Dilanjutkan dengan pemodelan matematika 10 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan Quality-adjusted life-years (QALY) Nilai diskon biaya tahunan: 3% | ICER aflibercept dan ranibizumab dibandingkan dengan bevacizumab: Selama 1 tahun Aflibercept: \$1,110,000/QALY Ranibizumab: \$1,730,000/QALY Proyeksi 10 tahun Aflibercept: \$349,000/QALY Ranibizumab: \$603,000/QALY ICER aflibercept dibandingkan dengan ranibizumab: Selama 1 tahun \$648,000/QALY Selama 10 tahun \$203,000/QALY | Aflibercept dan ranibizumab relatif tidak efektif-biaya terhadap bevacizumab |

| No. | Penulis dan Tahun | Negara | Pasien | Diagnosis | Intervensi | Desain Studi dan Pengukuran Hasil | Hasil | Kesimpulan Efektivitas-Biaya |
|-----|-----------------------|-----------------|--------|--|---|---|---|---|
| | | | | | | | Untuk grup dengan penglihatan dasar yang lebih buruk, ICER aflibercept dan ranibizumab dibandingkan dengan bevacizumab: Selama 10 tahun Aflibercept: \$287,000/QALY Ranibizumab: \$817,000/QALY | |
| 3 | Holekamp et al., 2019 | Amerika Serikat | 660 | Edema Makula Diabetik | Aflibercept 2 mg Ranibizumab 0.3 mg | Analisis 2 tahun data protocol T dari randomized clinical trial yang dilakukan oleh <i>Diabetik Retinopathy Clinical Research Network</i> Cakrawala waktu: 2 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan Quality-adjusted life-years (QALY) Nilai diskon biaya tahunan: 3% | Total biaya 2 tahun kelompok kohort penuh: Aflibercept: \$44.423; QALY: 1.476 Ranibizumab: \$34.529; QALY: 1.466 Total biaya 2 tahun kelompok ketajaman penglihatan 20/40 atau yang lebih baik: Aflibercept: \$40.854; QALY: 1.517 Ranibizumab: \$31.897; QALY: 1.519 Total biaya 2 tahun kelompok ketajaman penglihatan 20/50 atau lebih buruk Aflibercept: \$48.214; QALY: 1.433 Ranibizumab: \$37.246; QALY: 1.412 ICER aflibercept terhadap ranibizumab dalam dalam 2 tahun: kelompok kohort penuh: \$986.159/QALY kelompok ketajaman penglihatan 20/50 atau lebih buruk: \$523.377/QALY | Aflibercept tidak efektif-biaya dibandingkan ranibizumab |
| 4 | Stein et al., 2014 | Amerika Serikat | 1208 | Degenerasi Makula terkait Usia Neovaskular | Bevacizumab 1,25 mg Ranibizumab 0,5 mg | Analisis efektivitas-biaya menggunakan model matematika, data berasal dari uji perbandingan pengobatan AMD (Comparison of Age-related makular degeneration | ICER bevacizumab bulanan dibandingkan dengan bevacizumab sesuai kebutuhan: \$242 357/QALY | Bevacizumab memberikan nilai efektivitas yang jauh lebih besar daripada |

| No. | Penulis dan Tahun | Negara | Pasien | Diagnosis | Intervensi | Desain Studi dan Pengukuran Hasil | Hasil | Kesimpulan Efektivitas-Biaya |
|-----|------------------------|-----------------|--------|--------------------------------------|---|---|--|--|
| | | | | | Keduanya masing-masing diberikan pada kelompok pemberian bulanan dan sesuai kebutuhan | Treatment Trial/CATT), jadwal biaya medis dan literatur medis. CATT merupakan randomized clinical trial. Cakrawala waktu: 20 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3% | ICER ranibizumab bulanan dibandingkan dengan ICER bevacizumab bulanan: Lebih dari \$10 juta/ QALY | ranibizumab untuk pengobatan degenerasi makula terkait usia neovaskular. Penggunaan bevacizumab intravitreal sebagai terapi lini pertama untuk AMD neovaskular, karena dapat membatasi beberapa biaya yang meningkat pesat. |
| 5 | Vottonen et al., 2016 | Finlandia | 1000 | Degenerasi Makula terkait Usia Basah | Bevacizumab 1,25 mg Ranibizumab 0,5 mg Aflibercept 2 mg | Model Markov model dua mata Cakrawala waktu: 8 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3% | ICER aflibercept terhadap bevacizumab bulanan: € 1.801.228/QALY ICER aflibercept terhadap ranibizumab sesuai kebutuhan: € -3.716.943/QALY | Bevacizumab bulanan paling efektif-biaya dan ranibizumab bulanan paling tidak efektif. |
| 6 | Hernandez et al., 2018 | Amerika Serikat | 2419 | Degenerasi Makula terkait Usia | Aflibercept 2 mg setiap bulan (3 bulan), lalu setiap 8 minggu (2 bulan) | Model Markov cohort, data berasal dari penelitian aflibercept intravitreal untuk Degenerasi Makula terkait Usia (VIEW) | ICER aflibercept terhadap ranibizumab bulanan adalah \$2,583/QALY. | Pemberian Aflibercept 2 mg setiap 8 minggu dapat menghemat biaya dibandingkan |

| No. | Penulis dan Tahun | Negara | Pasien | Diagnosis | Intervensi | Desain Studi dan Pengukuran Hasil | Hasil | Kesimpulan Efektivitas-Biaya |
|-----|--------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|--|---|---|--|
| | | | | | Ranibizumab 0.5 mg bulanan dan PRN (<i>pro re nata</i>) | Cakrawala waktu: 2 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3% | | dengan Ranibizumab bulanan dan Ranibizumab PRN dalam pengobatan Degenerasi Makula terkait Usia. |
| 7 | Nunes et al., 2020 | Brazil | Tidak disebut kan | Degenerasi Makula terkait Usia | Bevacizumab 1,25 mg Ranibizumab 0,5 mg Kedua obat masing-masing diberikan bulanan | Cakrawala waktu: 1 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 5% | ICER ranibizumab terhadap bevacizumab: R\$ 2,093,350/QALY | Bevacizumab lebih efektif-biaya daripada ranibizumab dalam pengobatan AMD neovaskular. |
| 8 | Yu et al., 2021 | Amerika Serikat | Tidak disebut kan | Degenerasi Makula terkait Usia Basah | Brolucizumab: 3 mg setiap 8 minggu atau 12 minggu (q8w)/q12w Aflibercept: 2 mg setiap 8 minggu (q8w) Ranibizumab: 0,5 mg setiap 4 minggu (q4w) | Model Markov Cakrawala waktu: seumur hidup dan 5 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3% | <ul style="list-style-type: none"> Cakrawala waktu seumur hidup: Biaya total: Brolucizumab: \$ 63.614 Aflibercept: \$72.189 Ranibizumab: \$128.163 QALY: Brolucizumab: 4.580 Aflibercept: 4.572 Ranibizumab: 4.572 Cakrawala waktu 5 tahun: Brolucizumab: \$ 44.644 Aflibercept: \$50.772 Ranibizumab: \$89.665 | Brolucizumab lebih murah dan lebih hemat biaya daripada aflibercept dan ranibizumab dalam pengobatan AMD basah |

| No. | Penulis dan Tahun | Negara | Pasien | Diagnosis | Intervensi | Desain Studi dan Pengukuran Hasil | Hasil | Kesimpulan Efektivitas-Biaya |
|-----|-------------------------|---------|--------|----------------------------|--|---|--|--|
| 9 | Regnier et al., 2015 | Inggris | 345 | Edema Makula Diabetik | Ranibizumab 0,5 mg diberikan secara PRN, serta secara perawatan dan perpanjangan (treat and extend / T&E) Aflibercept 2 mg setiap 8 minggu, setelah 5 dosis inisial bulanan (2q8) | Model Markov dari randomized clinical trial studi RESTORE (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetik Makular Edema) Cakrawala waktu: seumur hidup dan 3 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3,5% | QALY: Brolucizumab: 2.953 Aflibercept: 2.948 Ranibizumab: 2.948 Biaya seumur hidup per pasien: Ranibizumab PRN: £20.019 Ranibizumab T&E: £22.930 Aflibercept 2q8: £25.859 Penghematan biaya ranibizumab dibandingkan dengan aflibercept: Ranibizumab PRN: £5.841 Ranibizumab T&E: £2.930 Peningkatan hidup ranibizumab dibandingkan aflibercept per tahun: 0,05 tahun hidup Hemat biaya relatif terhadap aflibercept (pada ambang kesediaan membayar sebesar £20.000/QALY): Ranibizumab PRN: 79% Ranibizumab T&E: 67% | Ranibizumab memberikan keuntungan kesehatan yang lebih besar dengan biaya keseluruhan yang lebih rendah daripada aflibercept |
| 10 | Pennington et al., 2021 | Inggris | 462 | Oklusi Vena Retina Sentral | Aflibercept 2 mg Ranibizumab 0.5 mg Bevacizumab 1.25 mg | Randomized clinical trial Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY | Biaya obat: Analisis percobaan: bevacizumab: £6292 ranibizumab: £13,014 | Bevacizumab paling efektif biaya |

| No. | Penulis dan Tahun | Negara | Pasien | Diagnosis | Intervensi | Desain Studi dan Pengukuran Hasil | Hasil | Kesimpulan Efektivitas-Biaya |
|-----|---------------------------|---------|--------|--|--|--|--|---|
| | | | | | Ketiga obat masing-masing diberikan pada minggu ke- 0, 4, 8 dan 12 diikuti kunjungan pada minggu ke-16 dan 20. | Cakrawala waktu: 100 minggu Nilai diskon biaya tahunan: 3,5% | afibercept: £14,328 Model jangka panjang: bevacizumab: £18,353 ranibizumab: £30,226 afibercept: £35,026 ICER bevacizumab: £30,000/QALY | |
| 11 | Chakravarthy et al., 2015 | Inggris | 610 | Degenerasi makula terkait usia neovaskular | Ranibizumab 0.5 mg Bevacizumab 1.25 mg Diberikan saat kunjungan 0, 1, 2, dan setelahnya bulanan | Randomised controlled trial Cakrawala waktu: 2 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3,5% | ICER ranibizumab kontinu dibandingkan terhadap bevacizumab kontinu: £3.5 juta per QALY ICER bevacizumab kontinu dibandingkan terhadap bevacizumab diskontinu: £30,220 per QALY | Ranibizumab tidak efektif biaya |
| 12 | Adedokun et al., 2016 | Inggris | 397 | Oklusi Vena Retina Cabang | Ranibizumab 0,5 mg, sekali sebulan Aflibercept 2 mg setiap 4 minggu | Model Markov, menggunakan data dari uji BRAVO Cakrawala waktu: seumur hidup dan 2 tahun Pengukuran hasil: perbaikan ketajaman penglihatan dan QALY Nilai diskon biaya tahunan: 3,5% | Biaya seumur hidup: Ranibizumab: £15,273 Aflibercept: £17,347 Efektivitas biaya ranibizumab dibandingkan aflibercept: Peningkatan kesehatan 0,012 QALY, dan penghematan biaya £2074 | Ranibizumab lebih efektif-biaya dibanding aflibercept |

Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Regnier et al. pada pasien edema makula diabetik pada cakrawala waktu 3 tahun dan seumur hidup diperoleh hasil penghematan biaya ranibizumab dibandingkan aflibercept yaitu untuk ranibizumab PRN (*pro re nata*) sebesar £5.841 dan ranibizumab T&E sebesar £2.930 dengan peningkatan hidup ranibizumab dibandingkan aflibercept per tahun sebesar 0,05 tahun hidup. Penelitian lainnya dilakukan Adedokun et al. pada pasien oklusi vena retina cabang dalam cakrawala waktu 2 tahun, di mana diperoleh hasil efektivitas biaya ranibizumab dibandingkan aflibercept terjadi peningkatan kesehatan 0,012 QALY, dan penghematan biaya £2074. Dari semua penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa ranibizumab efektif-biaya dibandingkan aflibercept.

Ranibizumab dibandingkan dengan Aflibercept dan Brolucizumab

Terdapat satu penelitian terkait efektivitas biaya ranibizumab dibandingkan dengan aflibercept dan brolucizumab yaitu yang dilakukan oleh Yu et al. kepada pasien degenerasi makula terkait usia basah dalam cakrawala waktu 5 tahun dan seumur hidup seperti terlihat pada Tabel 1. Dari penelitian untuk cakrawala waktu 5 tahun, diperoleh biaya total dari brolucizumab, aflibercept dan ranibizumab berturut-turut adalah \$44.644, \$50.772, dan \$89.665, sedangkan nilai QALY yang diperoleh berturut-turut adalah 2.953, 2.948, dan 2.948. Sedangkan, untuk cakrawala waktu seumur hidup, diperoleh biaya total dari brolucizumab, aflibercept dan

ranibizumab berturut-turut adalah \$63.614, \$72.189, dan \$128.163, sedangkan nilai QALY yang diperoleh berturut-turut adalah 4.580, 4.572, dan 4.572. Dari penelitian diketahui bahwa Brolucizumab lebih murah dan lebih hemat biaya daripada aflibercept dan ranibizumab.

Anti-VEGF yang digunakan dalam penelitian yang ditinjau ini terdiri dari bevacizumab, ranibizumab, aflibercept dan brolucizumab. Keempat anti-VEGF tersebut memang sudah dipakai dalam penelitian terhadap pasien dengan gangguan makula pada degenerasi makula terkait usia, edema makula diabetik, atau oklusi vena retina.

Cakrawala waktu yang dipilih dari setiap penelitian yang ditinjau berada dalam rentang 1 tahun sampai seumur hidup. Cakrawala waktu yang lebih lama dipilih untuk penelitian yang menggunakan pemodelan Markov. Hal ini untuk memperkirakan efektivitas-biaya dari obat yang diamati dalam jangka waktu yang lebih lama.

Penelitian yang ditinjau ada yang bersifat *randomized controlled trial* dan ada juga yang berupa analisis pemodelan Markov untuk melihat efek dalam cakrawala waktu yang lebih lama. Model Markov dapat digunakan untuk memperkirakan kejadian di masa depan berdasarkan data-data yang ada saat ini, sehingga pemodelan ini sangat berguna dalam analisis farmakoekonomi dalam menentukan keefektifan biaya dari suatu pengobatan. Model transisi Markov dapat digunakan untuk menganalisis keefektifan biaya penyakit kronis dengan kondisi kesehatan yang berbeda yang dikombinasikan dengan masing-

masing utilitas dan biaya perawatan kesehatan yang berbeda (Vottonen et al. 2016).

Penilaian hasil yang dipilih dari semua artikel menggunakan perbaikan ketajaman penglihatan untuk melihat sejauh mana efektivitas pengobatan yang diberikan. Ketajaman penglihatan sudah digunakan sebagai pemastian hasil perbaikan terapi berdasarkan penelitian CATT (*The CATT Research Group* 2011). Selain itu juga digunakan penghitungan QALY dari masing-masing obat yang diberikan. Dan selanjutnya ditentukan nilai ICER dari suatu obat dibandingkan dengan obat lainnya. Melalui perhitungan ICER, akan dapat dilihat rasio efektivitas biaya tambahan antara dua intervensi terhadap efek yang dihasilkan.

Dosis obat yang digunakan dalam penelitian-penelitian yang ditinjau yaitu bevacizumab 1,25 mg, ranibizumab 0,3 mg dan 0,5 mg, aflibercept 2 mg, dan brolucizumab 3 mg yang diberikan secara injeksi intravitreal. Pemberian bevacizumab 1,25 mg dan ranibizumab 0,5 mg memiliki hasil perbaikan ketajaman penglihatan yang setara pada pasien degenerasi makula terkait usia neovaskular berdasarkan penelitian CATT (*The CATT Research Group* 2011). Pemberian bevacizumab 1,25 mg, ranibizumab 0,3 mg dan aflibercept sebesar 2 mg diketahui memberikan hasil perbaikan ketajaman penglihatan serupa di antara kelompok perlakuan untuk mata dengan ketajaman penglihatan awal 20/32-20/40 (Wells et al. 2016). Brolucizumab 3 mg diketahui memberikan hasil perbaikan ketajaman

penglihatan yang tidak kalah dengan aflibercept (Dugel et al. 2019).

Dari setiap penelitian dalam Tabel 1, semuanya mempertimbangkan diskon biaya tahunan dalam menganalisis biaya. Diskon biaya tahunan berada dalam rentang 3-5% dan berbeda di setiap negara karena tergantung dari tingkat perubahan nilai mata uang pada negara tersebut. Perhitungan biaya dengan mempertimbangkan diskon biaya tahunan ini berguna dalam memberikan gambaran nilai saat ini.

Berdasarkan penelitian dari artikel yang ditinjau, terlihat bahwa ketika bevacizumab dibandingkan dengan ranibizumab, biaya pengobatan ranibizumab lebih tinggi dari bevacizumab sehingga menghasilkan nilai ICER. Hal ini menjadikan bevacizumab bersifat lebih efektif-biaya dibandingkan ranibizumab. Begitu pula ketika bevacizumab dibandingkan dengan ranibizumab dan aflibercept, biaya pengobatan ranibizumab dan aflibercept masih lebih tinggi daripada bevacizumab, sehingga diperoleh nilai ICER untuk masing-masing ranibizumab dan aflibercept terhadap bevacizumab. Hal ini menggambarkan bahwa bevacizumab masih lebih efektif-biaya bila dibandingkan dengan ranibizumab dan aflibercept. Ketika ranibizumab dibandingkan dengan aflibercept, biaya pengobatan aflibercept lebih tinggi daripada ranibizumab, sehingga menghasilkan nilai ICER aflibercept terhadap ranibizumab. Penggunaan ranibizumab juga diketahui memberikan penghematan biaya jika dibandingkan dengan aflibercept. Pada salah satu

penelitian yang ditinjau, terdapat penggunaan anti-VEGF brolocizumab yang dibandingkan dengan ranibizumab dan aflibercept yang ternyata biaya pengobatan dengan brolocizumab lebih rendah dari ranibizumab dan aflibercept. Berdasarkan panduan nasional pelayanan kedokteran degenerasi makula karena usia dan retinopati diabetika, obat anti-VEGF yang dapat digunakan dalam penatalaksanaan terapi adalah bevacizumab, ranibizumab dan aflibercept (Persatuan Dokter Spesialis Mata Indonesia, 2018).

KESIMPULAN

Bevacizumab lebih efektif-biaya dibandingkan dengan ranibizumab pada pengobatan degenerasi makula terkait usia neovaskular. Bevacizumab lebih efektif-biaya dibandingkan dengan ranibizumab dan aflibercept pada pengobatan edema makula diabetik, degenerasi makula terkait usia dan oklusi vena retina sentral. Ranibizumab lebih efektif-biaya dibandingkan dengan aflibercept pada pengobatan edema makula diabetik, degenerasi makula terkait usia basah dan oklusi vena retina cabang. Brolocizumab lebih efektif biaya daripada aflibercept dan ranibizumab pada pengobatan degenerasi makula terkait usia. Urutan obat dengan biaya relatif rendah sampai tinggi berturut-turut adalah bevacizumab, brolocizumab, aflibercept dan ranibizumab. Berdasarkan panduan nasional pelayanan kedokteran degenerasi makula karena usia dan retinopati diabetika, obat anti-VEGF yang dapat digunakan dalam penatalaksanaan terapi adalah

bevacizumab, ranibizumab dan aflibercept.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan dalam penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan/atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adedokun, L., & Burke, C., 2016. Cost-Effectiveness of Ranibizumab Versus Aflibercept for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: A UK Healthcare Perspective. *Advances in Therapy*, 33(1), 116–128.
- Chakravarthy, U., Harding, S. P., Rogers, C. A., Downes, S., Lotery, A. J., Dakin, H. A., Reeves, B. C., 2015. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technology Assessment*, 19(78), 1–298.
- Dakin, H. A., Wordsworth, S., Rogers, C. A., Abangma, G., Raftery, J., Harding S. P., Lotery, A. J., Downes, A. M., Chakravarthy, U., Reeves, B. C., 2014. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*;4:e005094.
- Dugel, P. U., Koh, A., Ogura, Y., Jaffe, G. J., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D. M., Holz, F. G., 2020. HAWK and HARRIER: Phase 3,

- Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. In *Ophthalmology* (Vol. 127, pp. 72–84). Elsevier Inc.
- Hernandez, L., Lanitis, T., Cele, C., Toro-Diaz, H., Gibson, A., & Kuznik, A., 2018. Intravitreal Aflibercept Versus Ranibizumab for Wet Age-Related Macular Degeneration: A Cost-effectiveness Analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 1–9.
- Hogg, H. D. J., Talks, S. J., Pearce, M., & Di Simplicio, S., 2020. Real-World Visual and Neovascularisation Outcomes from anti-VEGF in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Epidemiology*, 70–76.
- Holekamp, N., Duff, S. B., Rajput, Y., & Garmo, V., 2020. Cost-effectiveness of ranibizumab and aflibercept to treat diabetic macular edema from a US perspective: analysis of 2-year Protocol T data. *Journal of Medical Economics*, 23(3), 287–296.
- Nunes, R. P., Hirai, F. E., Rodrigues, E. B., & Farah, M. E., 2020. Cost-effectiveness of Anti-VEGF treatments for age-related macular degeneration: A Brazilian perspective. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 83(1), 48–54.
- Pennington, B., Alshreef, A., Flight, L., Metry, A., Poku, E., Hykin, P., Brazier, J., 2021. Cost Effectiveness of Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for the Treatment of Macular Oedema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The LEAVO Study. *PharmacoEconomics*, 39(8), 913–927.
- Persatuan Dokter Spesialis Mata Indonesia, 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Degenerasi Makula karena Usia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 22-27.
- Persatuan Dokter Spesialis Mata Indonesia, 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Retinopati Diabetika. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 18-23
- Porta, M., & Striglia, E., 2020. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Internal and Emergency Medicine*. Springer.
- Régnier, S. A., Malcolm, W., Haig, J., & Xue, W., 2015. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A UK healthcare perspective. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 7, 235–247.
- Ross, E. L., Hutton, D. W., Stein, J. D., Bressler, N. M., Jampol, L. M., & Glassman, A. R., 2016. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmology*, 134(8), 888–896.
- Stein, J. D., Newman-Casey, P. A., Mrinalini, T., Lee, P. P., Hutton, D. W., 2014. Cost-Effectiveness of Bevacizumab and Ranibizumab for Newly Diagnosed Neovascular

- Macular Degeneration. *Ophthalmology*; 121(4): 936–945.
- Vottonen, P., & Kankaanpää, E., 2016. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model. *Acta Ophthalmologica*, 94(7), 652–656.
- Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Brucker, A. J., Ferris, F. L., Hampton, G. R., Jhaveri, C., Melia, M., Beck, R. W., 2016. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*; 123(6): 1351–1359.
- Yu, J. S., Carlton, R., Agashivala, N., Hassan, T., & Wykoff, C. C., 2021. Brolocizumab vs aflibercept and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, 27(6), 743–752.