

Analisis Farmakoekonomi (*Cost Effectiveness Analysis*) Penggunaan Terapi Infus *Imunoglobulin Intravena (IVIg)* Pada Kasus *Coronary Virus Disease (Covid-19)*

Pharmacoeconomic Analysis (Cost Effectiveness Analysis) Intravena Immunoglobulin Infusion (IVIg) Therapy in Covid-19's Patients

Issaura*, Novianti Fatli Azizah, Renny Nurul Faizah, Ika Putri Jami'atusholihah, Shafinaz Nabila Rahmania

Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo

Corresponding author: Issaura; Email: ichaissaura@gmail.com

Submitted: 29-11-2021

Revised: 10-01-2022

Accepted: 05-01-2022

ABSTRAK

Imunoglobulin Intravena (IV IG) merupakan produk derivatif plasma pendonor yang dapat memberikan proteksi imun secara pasif terhadap berbagai macam patogen. Pada infeksi Covid-19 yang berat, pemberian terapi infus IV IG dapat mengurangi respon inflamasi, antibodi autoreaktif yang mengikat *sitokine* dan domain variabel antibodi lain (antibodi anti-idiotipik). Selain itu, kehadiran dimer IgG pada IV IG dapat memblokir pengaktifan *FcγR* pada sel efektor imun. Tujuan untuk menganalisis *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Length of Stay* (LOS) penggunaan terapi IV IG sebagai penilaian terhadap urgensi pemberian terapi IV IG pada pasien COVID-19. Penelitian ditinjau dari perspektif rumah sakit sebagai penyedia layanan kesehatan, menggunakan *Total Medical Cost* dengan efektifitas LOS pasien. Disajikan dengan analisis deskriptif dan analisa farmakoekonomi efektifitas biaya yang dikerjakan secara retrospektif, pada periode waktu 3 bulan (Juni- Agustus 2020) di Instalasi Rawat Inap *Intensive Care Unit (ICU)* Isolasi Mawar Merah Putih RSUD Kabupaten Sidoarjo. Didapatkan jumlah sampel yang masuk kriteria inklusi 38 pasien. Kelompok pasien tanpa pemberian IV IG (25 pasien) lebih *cost effective* dibanding kelompok dengan pemberian IV IG, yaitu lebih menghemat Rp. 2.510.741 dengan LOS ICU 11 hari dibanding IV IG merk *Gamaras®* (4 pasien), dan lebih menghemat Rp 3.702.561 dengan LOS ICU 6 hari dibanding IV IG merk *Intratect®* (9 pasien). Dengan uji statistik tanpa pemberian IVIG dengan IVIG merk *Gamaras®* dan *Intratect®* menunjukkan LOS tidak bermakna ($\text{sig} > 0,05$) dan ACER yang berbeda bermakna ($\text{sig} < 0,05$), dengan peringkat efektifitas Tanpa pemberian IV IG, IV IG merk *Gamaras®* dan IV IG *Intratect®*

Kata kunci: Analisis Efektivitas Biaya; CEA; ACER; IVIG; Covid-19

ABSTRACT

Intravenous Immunoglobulin (IVIg) is a donor plasma derivative product that can provide passive immune protection against various pathogens. In severe Covid-19 infection, IVIG infusion therapy can reduce the inflammatory response, autoreactive antibodies that bind to cytokines and variable domains of other antibodies (anti-idiotypic antibodies). This study was to analyze the Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) and Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) of IVIG to Covid-19 patients. This research viewed from the perspective of the hospital as health service provider, using Total Medical Cost with the effectiveness of the patient's Length of Stay (LOS). This is descriptive analysis and carried out retrospectively for 3 months (June-August 2020) at the Intensive Care Unit (ICU) Isolation Sidoarjo Hospital. There were 38 patients who met the inclusion criteria. The group of patients without IVIG (25 patients) was more cost effective than the group with IVIG, which saved IDR 2.510.741 compared to *Gamaras®* (4 patients with average 11 days ICU LOS) and saved IDR 3.702.561 compared to *Intratect®* (9 patients with average 6 days ICU LOS). The smallest ICER value for giving *Gamaras®* is IDR-620,798,16. Through statistical tests, ACER's of the groups were significantly different ($\text{sig} < 0.05$) and patients without IVIG are less expensive and have a good ACER than *Gamaras®* and *Intratect®*.

Keywords: Cost Effectiveness Analysis; Pharmacoeconomics; Intravenous Immunoglobulin; Covid-19

PENDAHULUAN

Pada umumnya tubuh manusia memiliki suatu respon imun yang dapat mencegah tubuh terserang infeksi virus dan menghasilkan antibodi untuk memerangi virus asing yang masuk ke dalam tubuh (Blackford *et al.*, 2016). Respon imun bawaan akan menghambat proses replikasi virus, mendorong pembersihan virus, perbaikan jaringan dan memicu respon imun adaptif (Li *et al.*, 2020). Kemunculan virus baru, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), yang merupakan penyebab terjadinya pandemi *Novel Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) menjadi perhatian utama dunia dan menimbulkan tantangan dalam sistem pelayanan kesehatan karena tingginya *Rate of Infectivity* (Ro) dan mortalitas (Nguyen *et al.*, 2020).

Perkembangan kasus COVID-19 terus mengalami peningkatan yang signifikan. Menurut data terbaru Satuan Tugas Penanganan (SATGAS) COVID-19 terkait sebaran COVID-19 di Indonesia *update* tanggal 11 Agustus 2021 menunjukkan bahwa terdapat 3.774.155 kasus terkonfirmasi positif, dengan angka kematian 113.664 jiwa (3.0% dari kasus terkonfirmasi) dan angka kesembuhan 3.247.715 jiwa (86.1% dari kasus terkonfirmasi). Berdasarkan data Satgas COVID-19, peta sebaran kasus per Provinsi di Indonesia, provinsi Jawa Timur menduduki peringkat keempat teratas setelah Jawa Tengah dengan kasus terkonfirmasi 345.613 kasus (9.2%) yang didominasi oleh kelompok usia 46-59 tahun. Pusat Informasi dan Komunikasi COVID-19 Kabupaten Sidoarjo melaporkan angka kejadian COVID-19 di Sidoarjo yaitu kasus terkonfirmasi positif sejumlah 22.708 kasus dengan angka kematian 868 jiwa dan angka kesembuhan 20.147 jiwa per tanggal 12 Agustus 2021. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kabupaten Sidoarjo sebagai Rumah Sakit rujukan COVID-19 Nasional, sampai dengan tanggal 22 Agustus 2021 telah merawat sejumlah 7.026 pasien terkonfirmasi COVID-19.

Sehubungan dengan *Rate of Infectivity* (Ro) COVID-19 yang cepat dan terus meningkat maka pilihan terapi didasarkan pada terapi yang sudah ada sebelumnya dengan mempertimbangkan patogenesis COVID-19 (Cao *et al.*, 2020). *Imunoglobulin Intravena* (IVIG) merupakan terapi suportif yang perlu dipertimbangan untuk diberikan pada pasien COVID-19 kategori *severe* atau kritis sesuai

pedoman tatalaksana terapi COVID-19 di Indonesia (PDPI dkk., 2020). *Imunoglobulin Intravena* berasal dari plasma ribuan pendonor sehat yang mengandung *polyclonal immunoglobulin G* dan dilaporkan dapat digunakan sebagai profilaksis pada kasus infeksi berat (Cao *et al.*, 2020). Saat ini, penelitian terkait dengan penggunaan IVIG dalam pengobatan infeksi SARS-CoV-2 sangat terbatas. Alasan penggunaan IVIG pada infeksi SARS-CoV-2 adalah modulasi inflamasi. Beberapa mekanisme anti inflamasi pada IVIG akan mengurangi respons peradangan pada infeksi SARS-CoV-2 tingkat *severe*, termasuk adanya *autoreactive antibodies* yang mengikat sitokin atau mengikat antibodi lain (*anti-idiotypic antibodies*). Selain itu, adanya IgG dimers pada IVIG akan menghambat aktivasi FcγR pada sel efektor imun bawaan (Nguyen *et al.*, 2020).

Studi terkait efektivitas penggunaan terapi IVIG telah dibuktikan berhasil pada tiga pasien SARS-CoV-2 di Cina dengan tingkat keparahan *severe* dan memiliki limfositopenia (jumlah limfosit < $(1.1-3.2) \times 10^9$) dengan penanda inflamasi yang tinggi. Pasien menerima IVIG dengan dosis 0.3-0.5 g/kg/hari selama 5 hari pada tahap awal setelah dinyatakan kondisi *severe* COVID-19. Hasilnya ketiga pasien mengalami prognosis yang baik setelah 5 hari pengobatan dan tidak ada laporan efek buruk selama penggunaan IVIG. Namun, efektivitas ini masih perlu untuk dikaji ulang karena adanya faktor perancu yaitu penggunaan bersamaan dengan antivirus dan steroid (Cao *et al.*, 2020). Beberapa penelitian terkait penggunaan IVIG sebagai terapi suportif selain kortikosteroid dan ribavirin juga telah dilaporkan dalam pengobatan infeksi virus corona lainnya, termasuk SARS-CoV (Stockman *et al.*, 2006). Penelitian retrospektif di Singapura menemukan bahwa pasien SARS yang diterapi dengan metilprednisolon (400 mg) dan IVIG (0.4 mg/kg) per hari selama 3 hari berturut-turut memiliki *hazard ratio* 0.41 kategori mortalitas dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi IVIG. Namun penelitian ini juga tidak signifikan secara statistik (95% CI 0.14-1.23; P = 11) dan masih dipengaruhi adanya variabel komorbiditas, tingkat keparahan penyakit dan efek dari obat lainnya yang digunakan bersamaan (Nguyen *et al.*, 2020).

Penggunaan IVIG dalam rangkaian terapi COVID-19 mengalami peningkatan yang

signifikan. Hingga saat ini, efektivitas penggunaan IVIG pada kasus SARS-CoV-2 masih menjadi kontroversi. Hal ini akan memicu timbulnya pemberian terapi yang tidak rasional. Penggunaan IVIG lebih didasarkan pada keberhasilan pemberian IVIG pada kasus lainnya yang mungkin memiliki kemiripan dengan COVID-19. Ketersediaan IVIG yang terbatas dan beban biaya yang mahal menjadi alasan penting untuk mengevaluasi urgensi pemberian IVIG dan pembatasan penggunaan dengan indikasi yang jelas akan memberikan efikasi. Penggunaan IVIG yang tidak rasional akan meningkatkan pengeluaran biaya baik bagi pasien, rumah sakit dan pemerintah. Di RSUD Sidoarjo, penggunaan IVIG pada pasien terkonfirmasi COVID-19 masih belum memiliki panduan yang pasti. Analisis farmakoekonomi merupakan analisis pengambilan keputusan pemilihan terapi yang rasional serta evaluasi dampak ekonomi penggunaannya. Salah satu jenis analisis farmakoekonomi adalah *Cost Effective Analysis*. Pada analisis ini, total biaya akan dibandingkan dengan efek dari dua atau lebih pilihan pengobatan.

Berdasarkan keadaan yang telah dipaparkan bahwa masih adanya kerancuan dari keberhasilan penggunaan terapi IVIG pada pasien COVID-19 dan potensi risiko pemberian terapi IVIG yang tidak rasional, sehingga penelitian mengenai analisis farmakoekonomi penggunaan terapi IVIG pada kasus COVID-19 sangat perlu dilakukan. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mendapatkangambaran efektivitas terapi IVIG dan penilaian terhadap urgensi pemberian terapi IVIG pada pasien COVID-19. Studi yang diamati adalah analisis efektivitas biaya pasien COVID-19 kategori *severe* atau kritis yang mendapatkan terapi IVIG dan dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi IVIG sehingga hasil dari penelitian ini dapat diketahui ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) pada pasien COVID-19 kategorisevere.

METODE

Desain penelitian observasional dengan analisis deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif selama periode Juni-Agustus 2020, denganteknik pengambilan sampel total sampling. Penelitian farmakoekonomi yang digunakan yaitu *Cost Effective Analysis* (CEA), menggunakan perspektif rumah sakit sebagai penyedia pelayanan kesehatan. Metode CEA,

ditunjukkan dengan nilai *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). ACER membandingkan *total cost* dengan efektifitas. *Total cost* yang digunakan adalah *direct medical cost* yaitu seluruh biaya yang telah dikeluarkan pasien terkait dengan pelayanan jasa medis untuk terapi COVID-19 kategori *severe* atau kritis. Sedangkan ICER digunakan untuk mengetahui kenaikan biaya terapi dengan dilakukannya penambahan atau penggantian pengobatan yang mungkin akan terjadi kenaikan biaya, tetapi memberikan efek obat yang lebih baik. Data diambil dari SIM RS RSUD Sidoarjo. Biaya tersebut meliputi biaya pengobatan (termasuk biaya IVIG), biaya laboratorium, alat medis habis pakai dan biaya perawatan selama rawat inap. Sedangkan efektifitas yang digunakan adalah *Length Of Stay* (LOS) pasien selama MRS di ruang rawat inap ICU Isolasi Mawar Merah Putih RSUD Kabupaten Sidoarjo. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien dewasa COVID-19 kategori *severe* atau kritis, pasien dengan dan tanpa pemberian terapi IVIG dengan rekam medis lengkap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi 38 orang. Data karakteristik dan subjek penelitian dapat dilihat di tabel I.

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh distribusi jenis kelamin pasien laki-laki sebanyak 26 pasien (68.42%) dan pasien perempuan sebanyak 12 pasien (31.58%). Distribusi pasien laki-laki pada kasus COVID-19 ini memiliki jumlah yang lebih banyak dibanding pasien perempuan. Hal ini sesuai dengan data survei terbesar yang dilakukan di China pada 72.314 pasien terkonfirmasi dan *suspect* COVID-19, dimana dari data survei tersebut jumlah pasien laki-laki (63.8%) lebih banyak dibanding pasien perempuan (36.2 %) dengan risiko *case-fatality* laki-laki (2.8%) lebih tinggi dibanding perempuan (1.7%) (Liu et al, 2020). Dalam sisi *biological factors*, perempuan memiliki sistem kekebalan *innate* dan *adaptive* yang lebih kuat daripada pria. Hal ini dikarenakan perempuan memiliki gen kromosom XX yang mengandung *immune-related genes* yang tinggi dibandingkan laki-laki (XY). Selain itu laki-laki memiliki kadar ACE-2 lebih tinggi di paru-paru daripada perempuan sehingga peningkatan ekspresi reseptor ACE-2

Tabel I. Data Karakteristik dan Subjek Penelitian

| Karakteristik | Jumlah pasien | Persentase |
|--|---------------|------------|
| Jenis kelamin | | |
| Laki-laki | 26 | 68.42% |
| Perempuan | 12 | 31.58% |
| Usia | | |
| <i>Adolescent</i> (10-17 tahun) | 1 | 2.63% |
| <i>Young age</i> (18-44 tahun) | 10 | 26.32% |
| <i>Middle age</i> (45-59 tahun) | 12 | 31.58% |
| Lanjutusia/ <i>elderly</i> (60-74 tahun) | 12 | 31.58% |
| Tua / <i>old</i> (75-90 tahun) | 3 | 7.89% |
| <i>Very old</i> (>90 tahun) | 0 | 0% |
| Jumlah sampel | 38 | 100% |

ini akan mempermudah virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel. Sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi virus SARS-CoV-2 pada laki-laki menunjukkan respon sitokin yang rendah dibanding perempuan termasuk CCL2, CCL3, CCL4, dan CXCL16 (Griffith *et al.*, 2020; Naaraayan *et al.*, 2020). Selain itu, dalam sisi psikososial, risiko laki-laki lebih tinggi terinfeksi dikarenakan kebiasaan merokok dan alkohol yang memicu peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 di saluran napas bawah. Sebuah penelitian yang dilakukan di China, dimana prevalensi perokok pada laki-laki (57,6%) hampir 10 kali lebih tinggi dibanding perempuan (6,7%) (Nasiri *et al.*, 2020). Perbedaan kesadaran penerapan protokol kesehatan dengan mencuci tangan dan perawatan pencegahan pada laki-laki jauh lebih buruk dibanding perempuan (Griffith *et al.*, 2020; Naaraayan *et al.*, 2020).

Distribusi usia pasien COVID-19 kategori *severe* dibagi menjadi 6 kelompok usia berdasarkan *Age Classification* menurut WHO yaitu *adolescent* (10-17 tahun), *young age* (18-44 tahun), *middle age* (45-59 tahun), lanjut usia/*elderly* (60-74 tahun), tua/*old* (75-90 tahun) dan *very old* (>90 tahun). Berdasarkan data yang diperoleh, kejadian COVID-19 kategori *severe* didominasi oleh kelompok usia *middle age* dan kelompok lanjut usia/*elderly* dengan jumlah 12 pasien (31,58%) seperti yang telah ditampilkan pada tabel I. Usia merupakan faktor risiko signifikan dalam kematian COVID-19. Kelompok usia *middle age* dan *older adults* merupakan kelompok usia yang paling sering tertular COVID-19. Tingkat risiko keparahan COVID-19 meningkat seiring bertambahnya usia. Hal ini menunjukkan orang yang lebih tua

akan berisiko membutuhkan perawatan intensif lebih lama di Rumah Sakit, kebutuhan pemasangan ventilator untuk membantu pernapasan atau bahkan menambah tingkat mortalitas (CDC, 2020). Penelitian jenis *systematic review* yang dilakukan Neumann-Podczaska *et al.*, menunjukkan hasil sama yaitu dari total 4531 pasien usia *elderly* dalam 14 penelitian menunjukkan sekitar 50,5% pasien mendapatkan perawatan di rumah sakit dan 23,5% mendapat perawatan intensif di ICU. Tingkat mortalitas pasien usia ≥ 60 tahun menunjukkan 1 dari 5 pasien meninggal (20,0%). Faktor ketahanan tubuh yang melemah seiring bertambah usia dan adanya penyakit penyerta pada *elderly* menjadi pemicu pasien lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 dan meningkatkan risiko *Case Fatality Ratio* (CFR) (CDC, 2020).

Komorbid yang paling sering terjadi pada pasien dapat dilihat pada tabel II dimana komorbid yang paling sering yaitu diabetes mellitus (34%), kemudian emboli/ *thrombosis* dan emboli pulmonal (18%), serta *congestive heart disease* dan anemia (13%). Hal ini didasarkan pada patogenesis virus SARS-CoV-2 dimana virus akan berikatan dengan sel target melalui reseptor ACE-2. Ekspresi ACE-2 secara substansial meningkat pada pasien dengan DM tipe 1 dan 2 dan pasien kardiovaskular yang menggunakan terapi ACE inhibitor atau ARB. Dalam hal ini, pasien dengan DM dan penyakit kardiovaskular merupakan kelompok risiko tinggi terjadinya infeksi COVID-19 kategori *severe* (Fang *et al.*, 2020). Penelitian *systematic review* yang dilakukan Zhou *et al.*, menunjukkan hasil prevalensi komorbid peringkat ketiga tertinggi pada pasien COVID-19 kategori *severe*

Tabel II. Penyakit penyerta pada pasien COVID-19 kategori severe atau kritis

| Penyakit Penyerta | Jumlah pasien* | Persentase** |
|--|----------------|--------------|
| Diabetes Mellitus | 13 | 34% |
| Emboli dan Trombosis | 7 | 18% |
| Emboli Pulmonal | 7 | 18% |
| <i>Congestive Hearth Failure</i> | 5 | 13% |
| Anemia | 5 | 13% |
| Infark Miokard | 4 | 11% |
| Hipoosmolalitas dan Hiponatremia | 4 | 11% |
| Hiperkalemia | 4 | 11% |
| <i>Chronic Kidney Disease</i> | 4 | 11% |
| Gangguan Metabolisme Protein Plasma | 4 | 11% |
| <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> | 4 | 11% |

yaitu diabetes mellitus (17%) dan *Cardio-Vascular Disease* (CVD) (13%). Pasien diabetes mellitus yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 memiliki prognosis yang buruk dimana dosis insulin akan meningkat dan glukosa darah menjadi sulit dikendalikan (resistensi insulin). Selain itu pada pasien CVD, termasuk *Acute coronary syndrome*, gagal jantung, dan aritmia pada pasien COVID-19 menjadi tidak stabil dimana terjadi ketidakseimbangan antara *demand* dan suplai oksigen miokard bersamaan dengan respon inflamasi virus sehingga akan memicu kerusakan pada miokard (*infarct miocard*) (Zhou et al, 2020).

Inklusi 38 sampel dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok yang tidak mendapat infus IVIG sebanyak 25 pasien (73%) (lihat tabel III), kelompok yang mendapat infus IVIG dengan merek Gammaras Intratect® sebanyak 4 pasien (10,52%) (lihat tabel IV), dan kelompok yang mendapatkan infus IVIG dengan merek Intratect® sebanyak 9 pasien (23,68%) (lihat tabel V). Pada ketiga kelompok telah dilakukan analisis farmakoekonomi dengan pendekatan analisis *cost effectiveness*. Pengukuran *direct medical cost* meliputi biaya laboratorium, harga obat (IVIG dan lain-lain), alat medis habis pakai. Untuk kelompok tanpa pemberian IVIG didapatkan rerata *direct medical cost* yaitu Rp. 10.492.025, rerata LOS di ICU Isolasi Mawar Merah Putih 7 hari. Untuk kelompok pemberian IVIG merek Gammaras®, didapatkan *Direct Medial Cost* Rp. Rp. 45.877.520, rerata LOS 11 hari dengan rerata pemberian 2 vial/ hari dan kelompok pemberian IVIG merek Intratect®, didapatkan *direct medial cost* Rp. 26,745,399, rerata LOS 6 hari dengan rerata pemberian 3 vial/ hari.

Analisa farmakoekonomi selain *direct medical cost* per pasien adalah *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER), yang diperoleh dari rata-rata *direct medical cost* per pasien dibagi efek klinis yaitu LOS di ICU Isolasi Mawar Merah Putih. Dari hasil perhitungan *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER), kelompok pasien tanpa pemberian IVIG, kelompok pasien dengan pemberian IVIG merek Gammaras® dan kelompok pasien dengan pemberian IVIG merek Intratect® yaitu Rp. 1.616.109; Rp. 4.126.850; Rp 5.318.670 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa kelompok pasien tanpa pemberian IVIG lebih *cost effective* dibanding kelompok dengan pemberian IVIG merek Gammaras® dan IVIG merek Intratect®. Kelompok pasien tanpa pemberian IVIG (LOS ICU 7 hari) lebih menghemat Rp. 2.510.741 dibanding kelompok IVIG merek Gammaras® (LOS ICU 11 hari). Selain itu kelompok pasien tanpa pemberian IVIG juga lebih menghemat Rp3.702.561 dibandingkan dengan kelompok IVIG merek Intratect® (LOS ICU 6 hari).

ICER merupakan rasio perbedaan biaya antara 2 alternatif dengan perbedaan efektivitas antara alternatif untuk mengetahui besarnya biaya tambahan dari setiap perubahan satu unit efektivitas biaya dan untuk mempermudah pengambilan kesimpulan alternatif pengobatan mana yang lebih *cost effective*. Berdasarkan tabel VI diperoleh nilai ICER terkecil pada pemberian IVIG merek Gammaras® sebesar -Rp. 620.798,16

Untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna kelompok tanpa pemberian IVIG, pemberian IVIG merek Gammaras® dan pemberian IVIG merek Intratect® terhadap ACER, maka analisa dilanjutkan dengan

Tabel III. Perhitungan Efektifitas, ACER Tanpa Pemberian IVIG

| Sampel | LOS ICU* (a) | cost ICU** | ACER |
|------------------|--------------|---------------------|--------------------|
| | | (b) | (b/a) |
| n1 | 8 | Rp 14,014,338 | Rp 1,751,792 |
| n2 | 3 | Rp 5,540,908 | Rp 1,846,969 |
| n3 | 5 | Rp 10,115,720 | Rp 2,023,144 |
| n4 | 6 | Rp 9,235,148 | Rp 1,539,191 |
| n5 | 3 | Rp 4,523,409 | Rp 1,507,803 |
| n6 | 3 | Rp 4,196,602 | Rp 1,398,867 |
| n7 | 6 | Rp 9,454,833 | Rp 1,575,806 |
| n8 | 6 | Rp 8,124,638 | Rp 1,354,106 |
| n9 | 6 | Rp 22,547,462 | Rp 3,757,910 |
| n10 | 4 | Rp 6,585,125 | Rp 1,646,281 |
| n11 | 5 | Rp 8,163,234 | Rp 1,632,647 |
| n12 | 4 | Rp 5,026,531 | Rp 1,256,633 |
| n13 | 4 | Rp 5,853,634 | Rp 1,463,409 |
| n14 | 4 | Rp 5,835,269 | Rp 1,458,817 |
| n15 | 9 | Rp 15,637,567 | Rp 1,737,507 |
| n16 | 3 | Rp 3,339,343 | Rp 1,113,114 |
| n17 | 12 | Rp 19,002,972 | Rp 1,583,581 |
| n18 | 3 | Rp 3,054,620 | Rp 1,018,207 |
| n19 | 20 | Rp 23,186,740 | Rp 1,159,337 |
| n20 | 21 | Rp 32,317,682 | Rp 1,538,937 |
| n21 | 11 | Rp 16,110,386 | Rp 1,464,581 |
| n22 | 5 | Rp 8,909,435 | Rp 1,781,887 |
| n23 | 7 | Rp 9,685,321 | Rp 1,383,617 |
| n24 | 4 | Rp 6,455,815 | Rp 1,613,954 |
| n25 | 3 | Rp 5,383,889 | Rp1,794,630 |
| Rata-rata | 7 | Rp10.492.025 | Rp1.616.109 |

* LOS = *Length of Stay*/ jumlah hari dirawat di Ruang ICU; ** *direct medical cost* di Ruang ICU

Tabel IV. Perhitungan Efektifitas, ACER merek Gamaras®

| Sampel | LOS ICU* | cost ICU** | ACER | Jumlah vial | Rerata pemberian perhari (vial) |
|------------------|-----------|---------------------|--------------------|-------------|---------------------------------|
| | (a) | (b) | (b/a) | | |
| g1 | 13 | Rp56.176.087 | Rp4.321.237 | 6 | 3 |
| g2 | 7 | Rp32.148.674 | Rp4.592.668 | 4 | 2 |
| g3 | 15 | Rp57.751.059 | Rp3.850.071 | 1 | 1 |
| g4 | 10 | Rp37.434.259 | Rp3.743.426 | 4 | 2 |
| Rata-rata | 11 | Rp45.877.520 | Rp4.126.850 | | 2 |

* LOS = *Length of Stay*/ jumlah hari dirawat di Ruang ICU; ** *direct medical cost* di Ruang ICU

menggunakan Analisa Statistik dengan program SPSS 20.0. Didapatkan hasil adanya perbedaan bermakna pada ACER ketiga kelompok uji (tanpa IVIG vs Gamaras® vs Intratect®) ($\text{sig} < 0.05$) sehingga pengujian dilanjutkan menggunakan *Mann Whitney test* untuk mengetahui kelompok paling baik berdasarkan hasil *mean rank*. Kesimpulan yang didapat dari pengujian *Mann Whitney* menunjukkan secara statistik tanpa pemberian IVIG memiliki nilai

ACER yang baik dibanding pemberian IVIG merek Gamaras® dan Intratect®.

Beberapa bias atau *confounding factor* dalam penelitian ini yaitu pemberian terapi yang tidak seragam, misalnya dosis infus IVIG yang tidak adekuat. Rekomendasi dosis pemberian IVIG untuk pasien COVID-19 *severe* atau kritis yaitu 0.3 – 0.4 g/kg BB per hari untuk 5 hari dengan awal pemberian <7 hari (Lin, 2020). Misalnya diketahui $T_n \times BB = 50\text{kg}$,

Tabel V. Perhitungan Efektifitas, ACER merek Intratect®

| Sampel | LOS ICU* (a) | cost ICU** (b) | ACER (b/a) | Jumlah vial | Rerata pemberian Perhari (vial) |
|------------------|--------------|----------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|
| i1 | 7 | Rp 26,397,429 | Rp 3,771,061 | 10 | 2 |
| i2 | 9 | Rp 43,723,439 | Rp 4,858,160 | 22 | 4 |
| i3 | 5 | Rp 21,206,779 | Rp 4,241,356 | 4 | 2 |
| i4 | 6 | Rp 28,560,936 | Rp 4,760,156 | 13 | 3 |
| i5 | 2 | Rp 24,076,951 | Rp 12,038,476 | 8 | 4 |
| i6 | 13 | Rp 44,239,279 | Rp 3,403,021 | 4 | 2 |
| i7 | 3 | Rp 7,898,463 | Rp 2,632,821 | 1 | 1 |
| i8 | 4 | Rp 32,465,495 | Rp 8,116,374 | 3 | 1.5 |
| i9 | 3 | Rp 12,139,824 | Rp 4,046,608 | 6 | 3 |
| Rata-rata | 6 | Rp 26,745,399 | Rp 5,318,670 | | 3 |

* LOS = *Length of Stay*/ jumlah hari dirawat di Ruang ICU; ** *direct medical cost* di Ruang ICU

Tabel VI. Perhitungan ICER Tanpa Penggunaan IVIG, Penggunaan IVIG merek Gamaras® dan Intratect®

| | Total Biaya (C) | Efektivitas (E) | ΔC | ΔE | ICER ($\Delta C / \Delta E$) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------|--------------------------------|
| Tanpa IVIG | Rp10.492.025 | 100% | - | - | |
| IVIG merel Gamaras® | Rp45.877.520 | 157% | Rp. 35.385.495 | (57%) | (Rp. 620.798,16) |
| IVIG merk Intratect® | Rp 26,745,399 | 85,17% | Rp. 16.253.374 | 14,83% | Rp. 1.095.979,36 |

sediaan IVIG 5%, maka dibutuhkan $(50\text{kg} \times 0,3\text{kg}) / (5\% \times 50\text{ml}) = 6$ vial IVIG (minimal pemberian). Pasien yang mendapat IVIG Gamaras® dan Intratect® diberikan <7hari setelah MRS di ICU Isolasi Mawar Merah Putih sebanyak 12 pasien (92,31%) dan 1 pasien >7 hari (7,69%), dengan rerata pemberian perhari Gamaras® 2 ampul dan Intratect® yaitu 3 ampul (*underdose*). Penelitian *multicenter retrospective cohort study*, di Cina antara bulan Desember 2019- Maret 2020, dengan jumlah sampel 325 pasien dewasa dengan kategori pasien COVID-19 berat dan kritis. Analisis subkelompok (pasien kritis), mortalitas yang menurun pada 28 hari, menurunkan inflamasi, dan meningkatkan fungsi organ ($p < 0,05$) dan dengan pemberian IVIG (≤ 7 hari), dengan dosis tinggi ($>15\text{g/ hari}$) mortalitas menurun pada 60 hari (Shao, 2020).

Selain itu bias penelitian yang ditemukan yaitu jenis dan lama pemberian anti virus yang berbeda (karena ketersediaan antivirus), steroid dan tocilizumab. Didapatkan data di kelompok Intratect® yaitu pasien I3, I5, I8 mendapat terapi Tocilizumab. Pasien I3 memiliki LOS 5 hari, ACER Rp. 4.241.356 dan *Total Cost* Rp 21.206.779; Pasien I5 memiliki

LOS 2 hari, ACER Rp. 12.038.476 dan *Total Cost* Rp 24.076.951 dan Pasien I8 memiliki LOS 4 hari, ACER Rp. 8.116.374 dan *Total Cost* Rp. 32.465.495. Pasien I3, I5 dan I8 memiliki LOS dibawah rerata yaitu kurang 6 hari. Pasien I5 dan I8 memiliki ACER diatas rerata yaitu Rp. 5,318,670. Hal ini terjadi karena harga Tocilizumab yang mahal yaitu Rp. 8.526.090/ vial (data diambil dari SIM Farmasi RSUD Sidoarjo) dan efek farmakologi Tocilizumab yaitu menghambat IL-6 (mediator inflamasi kuat), sehingga dapat mempengaruhi dan memberikan efek bias nilai efektifitas, durasi lama rawat inap/ *Length of Stay* (LOS), ACER dan total cost (*direct medical cost*).

Selain itu dalam desain penelitian ini terdapat keterbatasan dan proporsional jumlah sampel. Secara khusus, pasien tidak diacak untuk menerima IVIG atau tanpa IVIG, dan pasien dalam kelompok usia dan penyakit penyerta IVIG dibandingkan dengan kelompok tanpa IVIG.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kelompok pasien tanpa

pemberian IVIG (25 pasien dengan rata-rata LOS ICU 7 hari) lebih menghemat Rp. 2.510.741 dibanding kelompok IVIG merek Gamaras® (4 pasien dengan rata-rata LOS ICU 11 hari). Selain itu kelompok pasien tanpa pemberian IVIG juga lebih menghemat Rp 3.702.561 dibanding kelompok IVIG merek Intratect® (9 pasien dengan rata-rata LOS ICU 6 hari). Kemudian diuji statistik, menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada ACER ketiga kelompok sampel uji (tanpa IVIG vs Gamaras® vs Intratect®) (sig<0.05). Nilai ICER terkecil pada pemberian Gamaras® yaitu - Rp. 620.798, 16

DAFTAR PUSTAKA

- Blackford, M.G., Glover, M.L., and Reed, M.D., 2016. Lower respiratory tract infection. *In: Dipro, J.T., Talbert R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M., (Eds.). Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, Ed. 7th, America: The Mc Graw-Hill, pp. 4733-88.
- Cao, W., Liu, X., Bai, T., Fan, H., Hong, K., Song, H., Han, Y., Lin, L., Ruan, L., and Li, T., 2020. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Disease*, pp.1-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19):*Older Adults*.Diakses dari <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>, pada tanggal 15 November 2020.
- Fang, L., Karakiulakis, G., and Roth, M., 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?.*The Lancet*, Vol. 18. p. 21.
- Griffith, D.M., Sharma, G., Holliday, C.S., Enyia, O.K., Valliere, M., Semlow, A.R., Stewart, E.C., and Blumenthal, R.S., 2020. Man and COVID-19: A Biopsychosocial Approach to Understanding Sex Differences in Mortality and Recommendations for Practice and Policy Interventions. *Prev Chronic Dis.*, Vol. 17, No. 63, pp. 1-9
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., and Wu, J., 2020. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J. Med Virol.*, pp. 1-9.
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., Li, T., 2020. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:727-32.
- Liu, Z., Bing, X., and Zhi, X.Z., 2020. The Epidemiological Characteristics of an Outbreaks of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in China. *J. Epidemiol Chin.*, Vol. 41 No. 2, pp. 145-51.
- Naaraayan, A., Nimkar, A., Hasan, A., Pant, S., Durdevic, M., Elenius, H., Suarez, C.N., and Jesmajian, S. 2020. Analysis of Male Sex as a Risk Factor in Older Adult with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study From the New York City Metropolitan Region. *Cureus.*, Vol. 12, No. 8, pp. 1-13.
- Nasiri, M.J., Haddadi, S., Tahvildari, A., Farsi, Y., Arbabi, M., Hasanzadeh, S., Jamshidi, P., Murthi, M., and Mirsaeidi, M., 2020. Covid-19 Clinical Characteristic, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systemic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.*, Vol. 7, No. 459, pp. 1-10.
- Nguyen, A.A., Habiballah, S.B., Platt, C.D., Geha, R.S., Chou, J.S., and McDonald, D.R., 2020. Immunoglobulins In The Treatment of COVID-19 Infection: Proceed With Caution. *Clin. Immunol.*, Vol. 216, pp. 1-4.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI., 2020. *Pedoman Tatalaksana Covid-19*, Edisi 2, ISBN: 978-623-92964-8-3, Jakarta.
- Shao, Z., Feng, Y., Zhong, L., 2020. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2>
- Stockman, L.J., Bellamy, R., and Gaul, P., 2006. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med.*, Vol. 3 No. 9, pp. 1525-31.
- Zhou, Y., Yang, Q., Chi, J., Dong, B., Wenshan., Shen, L., and Wang, Y. 2020. Comorbidities and The Risk of Severe or Fatal Outcomes Associated with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International J. of Infect Dis.* Vol. 99, pp. 47-56.