



Berkala NeuroSains

Diterbitkan oleh PERDOSSI Cabang Yogyakarta bekerjasama dengan
Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM

DAFTAR ISI

✓ <i>Cost effectiveness</i> karbamazepin sebagai obat anti-epilepsi lini pertama Muhammad Isman Jusuf, Harsono, Ahmad Asmedi	1 - 10
Peran hiperleptinemia yang terdapat pada individu obesitas dengan kejadian stroke Nur Takdir Kurnia Setiawan, Ismail Setyopranoto, Imam Rusdi	11 - 16
Vitamin E sebagai profilaksis neuropati perifer akibat kemoterapi Dumaria Ruth Damayanti, Pernodjo Dahlan, Ahmad Asmedi	17 - 24
Angka CD4 rendah sebagai faktor risiko neuropati sensorik HIV Chairil Adam Rosyadi, Imam Rusdi, Sekar Satiti	25 - 32
Insomnia sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada pasien lanjut usia di RS Ludira Husada Tama Yogyakarta Djoko Kraksono, Samekto Wibowo, Abdul Gofir	33 - 40
Peranan hiperfibrinogenemia sebagai faktor prognosis perburukan pada stroke iskemik akut Intan Yuliasari, Samekto Wibowo, Ismail Setyopranoto	41 - 48

Cost effectiveness karbamazepin sebagai obat anti-epilepsi lini pertama

Cost effectiveness of carbamazepine as a first line anti epileptic drug

Muhammad Isman Jusuf*, Harsono**, Ahmad Asmedi**

* RSUD Gorontalo

**Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM Yogyakarta

ABSTRACT

The cost-effectiveness carbamazepine compared with other anti-epileptic drugs and also between generic and branded preparation is still as a matter of controversy. A lot more data about cost effectiveness comparison between carbamazepine and other antiepileptic drugs and between generic and branded products are required. The purpose of this review is to trace in the literature about cost-effectiveness of carbamazepine compared with other anti-epileptic drugs and between generic and branded carbamazepine in patients with epilepsy, to analyze and compare the study reports from the literature. In the health economy evaluation, the measurement methods can be done with different ways according to the subjects we observe. Compared from the price of antiepileptic drugs, carbamazepine was placed in second position after phenytoin, according to Cost Minimization Analysis. The cost effectiveness of carbamazepine was \$1100-3000/DALY compared with other antiepileptic drugs, according to Cost Effectiveness Analysis. The treatment strategy with lowest cost is CBZ-VPA with annual cost per patients of €975 with the probability for complete success of 68.4%. There was no difference between generic and branded form of carbamazepine in bioavailability and clinical efficacy. Although carbamazepine more costly, but the cost effectiveness is higher than other antiepileptic drugs. The treatment strategy of carbamazepine followed with valproate treatment is an effective treatment strategy with a lower cost compared with other strategies. There is no difference between generic and branded form of carbamazepine in bioavailability and clinical efficacy.

Keywords: cost effectiveness, carbamazepine, first line anti-epileptic drugs.

Correspondence: Ahmad Asmedi, email: aasmedi@yahoo.com

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan gangguan neurologik kronik, yang menimbulkan masalah ekonomi dan sosial. Hal ini terkait dengan penggunaan sumber pembiayaan kesehatan dan hilangnya produktivitas.^{1,2,3} Biaya langsung yang dikeluarkan pasien epilepsi pertahun di Inggris US\$ 917, di Prancis US\$ 2.432 dan di Amerika Serikat US\$ 3.157¹ dan di India US\$ 93,² sedangkan di Indonesia diperkirakan sebesar Rp. 4.878.720 pertahun.⁴ Total biaya yang dikeluarkan pasien epilepsi meningkat secara signifikan, yaitu kurang dari £500 per 3 bulan pada kelompok yang bebas bangkitan sampai lebih dari £1,300 pada kelompok yang mengalami lebih dari 1 bangkitan per hari.⁵

Biaya langsung penanganan epilepsi misalnya adalah biaya obat anti-epilepsi, kunjungan rawat jalan, rawat inap, pemeriksaan diagnostik, monitoring konsentrasi obat, dan biaya transportasi. Biaya tidak

langsung seperti hilangnya pendapatan atau pekerjaan, biaya pendidikan khusus, biaya karena timbulnya efek samping obat dan mortalitas. Sebagian besar penelitian farmakoekonomi hanya mempertimbangkan biaya langsung dan biaya tidak langsung sulit diperkirakan.⁶

Sebagian besar pasien epilepsi dapat mencapai bebas bangkitan dengan pengobatan.^{7,8} Lebih dari 50% pasien baru yang terdiagnosis epilepsi mencapai bebas bangkitan dengan obat anti-epilepsi lini pertama,⁹ dan sekarang ini terdapat kurang lebih 15 macam obat anti-epilepsi.^{10,11} Pengendalian epilepsi dibutuhkan obat dengan harga murah, misalnya adalah fenobarbital, fenitoin, karbamazepin dan asam valproat.^{12,13} Karbamazepin merupakan senyawa trisiklik,¹⁴ dan keuntungan penggunaannya adalah profil efek sampingnya yang baik, jarang menimbulkan efek kosmetis yang jelek seperti hipertrofi ginggiva, tidal mengganggu fungsi kognitif, atensi atau perilaku secara

bermakna, dan jarang terkait dengan kejadian yang membahayakan jiwa. Sebagian besar efek sampingnya ringan dan tergantung dosis, walaupun dapat juga terjadi reaksi idiosinkrasi yang berat.¹⁵

Gunawan & Dikot¹⁶ melaporkan bahwa di Indonesia harga tablet fenobarbital 100 mg adalah US\$ 0.01, harga karbamazepin 200 mg, 5 sampai 10 kali lebih mahal dari fenobarbital dan harga valproat 250 mg adalah US\$ 0.5. Shorvon¹⁷ melaporkan harga karbamazepin dosis rendah (600 mg/hari) adalah US\$ 85, dan dosis tinggi (1800 mg/hari) adalah US\$ 255. Harga fenitoin dosis rendah (200 mg/hari) adalah US\$ 30 dan dosis tinggi (400 mg/hari) adalah US\$ 61. Harga valproat dosis rendah (600 mg/hari) adalah US\$ 105 dan dosis tinggi (2000 mg/hari) adalah US\$ 486. Di Indonesia tersedia karbamazepin dalam kemasan blister, tablet 200 mg, juga tersedia tablet *controlled-release*.¹⁴

Sebagian besar evaluasi obat anti-epilepsi lebih difokuskan pada efikasi dan tolerabilitas obat dalam mengurangi bangkitan. Informasi tentang biaya dan dampak epilepsi terhadap kualitas hidup, kurang mendapat perhatian. Saat ini keefektifan biaya terapi dalam penatalaksanaan epilepsi harus dipertimbangkan.¹⁸ Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk melakukan pelacakan kepustakaan tentang *cost effectiveness* karbamazepin dengan obat anti-epilepsi yang lain dan antara sediaan karbamazepin generik dan paten pada pasien epilepsi, melakukan analisis terhadap kepustakaan tersebut dan melakukan komparasi hasil penelitian dari kepustakaan tersebut.

METODE

Pelacakan jurnal melalui *medline* mulai tahun 1988 sampai 2008, dengan kata kunci *cost effectiveness, first line anti epileptic drug, comparison*. Pelacakan makalah diperoleh dari sarana internet. Kriteria terpakai pada penulisan ini adalah; (1) semua jurnal tentang *cost effectiveness* karbamazepin sebagai obat anti-epilepsi lini pertama, (2) tahun publikasi 1988 sampai 2008, (3) naskah asli berbahasa Inggris. Berdasarkan hasil penelusuran kepustakaan awal, didapatkan 15 artikel dengan metode *cost-of illness* (COI), 6 artikel dengan *Cost Minimization Analysis* (CMA), 2 artikel menggunakan *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), dan 1 artikel melakukan *Cost Utility Analysis*, dan dari 6 artikel CMA, terdapat 3 penelitian yang membandingkan *cost effectiveness* karbamazepin dengan obat anti-epilepsi lainnya, yang dianalisis.¹⁹

HASIL DAN DISKUSI

Pada jurnal pertama dilakukan pengukuran *cost effectiveness* menggunakan *Cost Minimization Analysis* (CMA) yang memerlukan suatu studi epidemiologis sebelumnya bahwa dua atau lebih intervensi terhadap suatu kegiatan, menghasilkan *output* yang sama. Teknik ini akan menentukan intervensi yang lebih murah biayanya.²² Penggunaan CMA mempunyai dua sumber bias yaitu rancangan penelitian dan pengukuran *outcome*.¹⁹ Terdapat 2 rancangan penelitian yang mengatur perbandingan terapi yaitu "Intention-to-treat" (ITT) dan pergantian antar obat. Menurut pendekatan ITT, semua pasien yang termasuk dalam percobaan klinis harus dipertimbangkan mengenai biaya dan penilaian *outcome*, dari randomisasi hingga akhir *follow-up*, bahkan pasien yang berhenti dari obat inisial. Pada analisis terapi *maintenance*, hanya pasien yang dipertahankan pada obat lini pertama yang dimasukkan dalam estimasi biaya. Tidak jelas apakah ITT harus dipilih daripada terapi *maintenance*, karena kenyataannya sebagian besar reaksi efek samping terjadi sewaktu dimulainya terapi obat anti-epilepsi.¹⁹

Terdapat pendapat yang menyatakan bahwa untuk kondisi kronis seperti epilepsi, evaluasi farmakoekonomi obat anti-epilepsi hanya mempertimbangkan pasien yang dapat memperoleh manfaat terapi, dengan demikian terbatas pada pasien yang dipertahankan dalam terapi inisial. Pada penelitian Heaney, yang membandingkan karbamazepin, valproat, fenitoin, dan lamotrigin, rancangan ITT dapat mengurangi perbedaan biaya antar obat. Namun ketika dikombinasikan dengan rancangan pergantian antar obat, ITT menghasilkan bias. Sebagaimana penelitian Shakespeare, dimana 15% dari pasien yang mendapat lamotrigin lini pertama diganti dengan karbamazepin, sedangkan 27% yang mendapat karbamazepin diganti dengan valproat. Penggunaan gabungan ITT dan pergantian antar obat adalah prinsip yang salah, dan CMA tidak dapat menghasilkan hasil yang bermanfaat untuk memilih pilihan terapi yang terbaik dalam keadaan tersebut.¹⁹

Pada CMA diasumsikan bahwa keefektifan dari terapi yang dibandingkan adalah serupa. Hipotesis ekuivalen ini dalam farmakoekonomi obat anti-epilepsi didasarkan pada percobaan klinis yang memfokuskan pada efikasi pengendalian kejang secara klinis, misalnya proporsi pasien yang mencapai reduksi 50% dari kejangnya. Pengukuran *outcome* seperti ini tidak

akan mendapatkan hasil yang konklusif, karena kenyataannya setiap obat anti-epilepsi dapat bervariasi menurut efikasi klinisnya masing-masing. Pada CMA hanya efek biaya yang dievaluasi, sedangkan efek terhadap kualitas kehidupan pasien diabaikan. Hal ini dikarenakan penggunaan indikator yang didasarkan pada efikasi klinis dan bukannya keefektifan.¹⁹

Jurnal kedua dan keempat menggunakan *Cost Effectiveness Analysis* (CEA). CEA membandingkan seberapa efisien sumber daya (dokter, obat, peralatan) untuk memperbaiki kesehatan sebuah populasi yang spesifik. Keefektifan pada pasien epilepsi diukur dengan efek kesehatan berupa tingkat bebas kejang, tingkat mortalitas, kemampuan toleransi terhadap obat anti-epilepsi, perubahan kualitas hidup.²³ Perspektif CEA perlu dinyatakan secara eksplisit, karena perspektif tersebut menunjukkan biaya-biaya yang seharusnya tercakup dalam analisis dan hasil-hasil ekonomi yang diperhitungkan sebagai manfaat. Biaya dapat dilihat dari perspektif yang berbeda oleh mereka yang berkepentingan, yaitu dari perspektif perusahaan asuransi, rumah sakit, orang yang dirawat dan masyarakat.^{8,24}

Berdasarkan perspektif perusahaan asuransi, biaya perawatan rumah sakit adalah jumlah uang yang dibayarkan oleh perusahaan kepada rumah sakit untuk penyakit yang termasuk dalam rencana tanggungan bagi seseorang yang menjalani perawatan di rumah sakit. Berdasarkan perspektif rumah sakit, biaya adalah biaya sesungguhnya untuk penyediaan pelayanan, yang meliputi biaya tenaga kerja, bangunan dimana pelayanan disediakan, dan biaya tambahan lainnya. Berdasarkan perspektif orang yang dirawat, biaya adalah jumlah uang dikeluarkan dari kantongnya, yang seringkali jumlah tersebut tidak ditanggung oleh asuransi, dan dari perspektif masyarakat, biaya meliputi biaya total masyarakat untuk menyediakan pelayanan dan hilangnya produktifitas karena sakit.^{8,24} Perspektif yang umum dalam CEA adalah perspektif masyarakat dan perspektif program.¹⁸

Terdapat 4 kemungkinan hasil CEA yaitu; (1) terapi lebih efektif dan lebih mahal, (2) terapi lebih efektif dan kurang mahal, (3) terapi kurang efektif dan kurang mahal, dan (4) terapi kurang efektif dan lebih mahal.²⁴

Jurnal ketiga hanya meneliti keefektifan obat sedangkan penilaian harga obat menggunakan hasil penelitian yang sudah ada. Pada evaluasi ekonomi kesehatan dapat dilakukan dengan cara yang berbeda menurut masalah yang dipandang. Metode lain untuk evaluasi ekonomi adalah *Cost of Illness* (COI), *Cost*

Benefit Analysis (CBA) dan *Cost Utility Analysis* (CUA).²² COI untuk menilai beban atau komponen biaya yang berhubungan dengan penyakit tertentu. Bentuk evaluasi yang lebih memfokuskan pada terapi spesifik suatu penyakit dengan mempertimbangkan biaya atau efek yang diukur dalam moneter digunakan CBA. Untuk menilai berbagai *outcome* menurut preferensi pasien dengan indikator yang mencerminkan kualitas hidup yang dihasilkan oleh sebuah terapi menggunakan CUA.²⁵

CUA dan CBA menggunakan pengukuran *outcome* yang lebih luas dibandingkan CMA dan CEA. Pengukuran *outcome* yang sering digunakan pada CUA adalah *Quality-adjusted life Years* (QALY) dan *Healthy Year Equivalent* (HYE). Keuntungan CUA adalah dapat menggabungkan aspek harapan hidup dan kualitas kehidupan dari terapi yang berbeda. Kelemahan CUA adalah pada reliabilitas ketika mengukur utilitas terkait kesehatan, pengukuran *outcome* pada CBA dalam bentuk nilai moneter.²⁶

Setelah dilakukan penilaian didapatkan 4 jurnal tentang *cost effectiveness* karbamazepin sebagai obat anti-epilepsi, dalam kurun waktu 1988-2008, yaitu;

1. *Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: A methodological review*, oleh Levy, P., dipublikasikan di *Epilepsia* (2002), No.43(5): 550-558. Jurnal ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan membahas berbagai perbedaan konsep dan metode yang digunakan dalam evaluasi ekonomi epilepsi dan terapi farmakologis epilepsi.
2. *Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatment in developing world: A population-level analysis*, oleh Dan Chisholm, dipublikasikan di *Epilepsia* (2005), No.46(5): 751-759. Pada jurnal ini, WHO melalui proyek WHO-CHOICE melakukan analisis ekonomi dengan memperhitungkan biaya dan *cost effectiveness* obat anti-epilepsi yang tersedia luas dengan biaya rendah sebagai strategi intervensi lini pertama yaitu karbamazepin, fenitoin, fenobarbital dan valproat, pada 14 subregio dunia. Keefektifan terapi diukur dalam hal perbaikan disabilitas dan penyembuhan. Analisis biaya epilepsi dilakukan pada tingkat kesehatan primer, meskipun biaya yang ditimbulkan pada tingkat pelayanan yang lebih tinggi juga diperhitungkan. Unit biaya diambil dari analisis ekonometri terhadap sebuah rangkaian data biaya rumah sakit, menggunakan pendapatan per kapita nasional kasar untuk membuat prediksi mengenai unit biaya di subregio WHO berbeda.

3. *Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues*, oleh Crawford *et al.*, dipublikasikan di *Seizure* (2006), No.15: 165-176. Jurnal ini bertujuan untuk membandingkan obat anti-epilepsi sediaan generik dan paten. Sangat sedikit artikel yang membahas *randomised controlled trial* yang membandingkan produk generik dan bermerek. Mayoritas artikel terdiri dari laporan kasus atau opini. Terdapat 13 jurnal yang meneliti farmakokinetik Tegretol dan karbamazepin generik dan 6 jurnal yang membahas laporan kasus terkait pergantian Tegretol dengan karbamazepin generik.²⁰

4. *A cost-effectiveness decision model for antiepileptic drug treatment in newly diagnosed epilepsy patients*, oleh Knoester *et al.*, dipublikasikan di *value in health* (2007), No.3(10): 173-182.

Enam strategi terapi dibandingkan dalam penelitian ini, yaitu karbamazepin sebagai monoterapi lini pertama diikuti dengan valproat (CBZ-VPA), atau Lamotrigin (CBZ-LTG) jika karbamazepin gagal karena kurangnya pengendalian kejang atau efek samping yang ditimbulkan, Valproat sebagai lini pertama diikuti karbamazepin (VPA-CBZ), atau Lamotrigin (VPA-LTG) jika valproat gagal, dan Lamotrigin sebagai monoterapi lini pertama diikuti dengan karbamazepin (LTG-CBZ) atau Valproat (LTG-VPA) jika lamotrigin gagal. Keefektifan diukur dalam tiga klasifikasi frekuensi kejang yaitu berhasil penuh, parsial, atau gagal. Penentuan unit biaya untuk berbagai elemen penanganan epilepsi berdasar pada dokumen instruksi

untuk evaluasi ekonomi pelayanan kesehatan. Dokumen ini menyediakan harga panduan yang relevan untuk berbagai item, seperti kunjungan klinik rawat jalan dan rawat inap.²¹

Jurnal pertama dengan metode CMA mendapatkan rerata biaya karbamazepin per pasien dibandingkan dengan obat anti-epilepsi lainnya. Penelitian Heaney, didapatkan rerata biaya karbamazepin per pasien adalah US\$ 1,307-1,363, fenitoin US\$ 1,210-1,263, valproat US\$ 1,427-1,453 dan Lamotrigin US\$ 2,507-3,413. Penelitian Shakespeare, didapatkan US\$ 305 untuk karbamazepin dan US\$ 887 untuk lamotrigin. Penelitian Navarro, didapatkan rerata biaya karbamazepin per pasien adalah US\$ 1,736-2,007; fenitoin US\$ 1,596 dan valproat US\$ 4,178-5,731.¹⁹

Penelitian CMA di Spanyol yang membandingkan karbamazepin, lamotrigin, fenitoin dan valproat didapatkan bahwa terapi dengan lamotrigin dua sampai tiga kali lebih mahal dibandingkan yang lain.²⁷ Penelitian farmakoekonomi di India didapatkan bahwa seorang pasien yang menggunakan terapi fenobarbital akan menghabiskan 4.4% dari pendapatannya untuk obat anti-epilepsi. Sedangkan mereka yang mendapat terapi dengan fenitoin, karbamazepin, dan valproat akan menghabiskan masing-masing 7.1%, 16.8%, dan 29.5% dari pendapatannya.¹¹

Pada CMA diasumsikan bahwa keefektifan dari terapi yang dibandingkan adalah serupa. Hal ini sesuai dengan sejumlah penelitian klinik yang mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara karbamazepin dengan fenitoin, fenobarbital, maupun valproat dalam mengontrol bangkitan kejang.²⁸

Tabel 1. Biaya dan Cost Effectiveness obat anti-epilepsi lini pertama pada sarana perawatan dasar

First-line AEDs (50% treatment coverage)	Mean Quantity	Africa		The Americas		Eastern Mediterranean		South East Asia		Western Pacific
		AfrD	AfrE	AmrB	AmrD	EmrB	EmrD	SearB	SearD	WprB
Non-drug costs										
Primary care visits	4.0	10.9	11.3	13.4	11.0	13.4	9.7	11.1	11.0	11.3
Outpatient care visits	2.0	8.9	10.0	41.9	22.1	24.3	14.5	22.5	9.3	23.9
Inpatient care (days)	0.25	4.7	5.2	17.6	10.2	10.2	7.1	10.4	4.9	10.9
EEG	1.0	17.7	17.6	17.7	17.3	18.6	17.7	17.5	17.1	18.0
CT scan	0.20	23.5	23.4	23.6	23.0	24.8	23.6	23.3	22.8	24.0
Total non-drug cost		65.7	67.5	114.2	83.6	91.3	72.7	84.9	65.0	88.2
Patient cost per year (I\$)										
	Noted									
	1	71	72	119	89	96	78	90	70	93
Phenobarbitone		74	76	123	92	100	81	94	74	97
Phenytoin		105	107	153	123	130	112	124	104	127
Carbamazepine		159	161	207	177	184	166	178	158	181
Valproic acid										
Cost per capita (I\$)										
	2	0.46	0.55	0.82	0.52	0.31	0.18	0.28	0.23	0.29
Phenobarbitone		0.48	0.57	0.84	0.54	0.32	0.19	0.29	0.24	0.30
Phenytoin		0.64	0.76	1.02	0.68	0.37	0.25	0.36	0.32	0.37
Carbamazepine		0.91	1.02	1.33	0.94	0.47	0.34	0.49	0.47	0.50
Valproic acid										
Cost per DAILY averted (I\$)										
	3	812	844	1,705	1,207	2,063	1,212	1,321	972	1,534
Phenobarbitone		845	880	1,750	1,248	2,107	1,256	1,364	1,013	1,581
Phenytoin		1,117	1,173	2,118	1,581	2,471	1,617	1,720	1,347	1,971
Carbamazepine		1,598	1,694	2,772	2,172	3,118	2,257	2,351	1,941	2,662
Valproic acid										
Incremental CER (to 80% coverage)										
	4	747	660	890	993	2,822	2,779	2,017	1,761	2,233
Phenobarbitone		782	690	931	1,040	2,953	2,908	2,111	1,843	2,336
Phenytoin		1,065	940	1,267	1,416	4,022	3,960	2,874	2,509	3,181
Carbamazepine		1,567	1,383	1,865	2,083	5,918	5,828	4,229	3,693	4,682
Valproic acid										

Notes:

1. Total patient-level costs per treated case per year (drugs, lab tests and primary/secondary health care).
2. Total patient-level costs per treated case per year (drugs, lab tests and primary/secondary health care).
3. Total costs divided by total health gain (average cost-effectiveness ratio, compared to the situation of no treatment).
4. Incremental cost of moving from 50% to 80% coverage, divided by incremental health gain (see Table 3).

(Dikutip dari Chisholm)¹⁶

Pada jurnal kedua yang menggunakan CEA, selain mendapatkan rerata biaya karbamazepin per pasien, juga dilakukan pengukuran *outcome* berupa *Disability-Adjusted Life Years (DALY)*. DALY adalah sebuah perkiraan total tahun kehidupan sehat yang dialami oleh populasi selama periode hidup. Satu DALY dapat dianggap sebagai satu tahun kehidupan sehat yang hilang (tabel 1).

Rerata biaya yang berhubungan dengan suplai obat, uji laboratorium, dan pelayanan kesehatan berkisar dari paling sedikit US\$ 70 per tahun untuk fenobarbital dan fenitoin di subregio dengan *income* sangat rendah hingga US\$ 160-210 per tahun untuk

valproat. Di semua subregio, kecuali Amerika, total biaya per kapita per tahun untuk fenobarbital dan fenitoin berkisar antara US\$ 0.20-0.50 (setara dengan investasi US\$ 200,000-500,000 per 1 juta populasi). Strategi yang paling efisien untuk mengurangi beban epilepsi di negara berkembang adalah menggunakan fenobarbital atau fenitoin (US\$ 800-2,000 per DALY). Karbamazepin dan valproat menghasilkan rasio *cost effectiveness* rata-rata dalam kisaran US\$ 1,100-3,000.¹² Pada jurnal keempat, *cost effectiveness* karbamazepin dibandingkan dengan valproat dan lamotrigin melalui pendekatan analisis keputusan. Ada 6 strategi yang dibandingkan (tabel 2).

Tabel 2. Analisis *cost effectiveness* enam strategi pengobatan

Strategi	Perkiraan biaya 1 tahun/pasien(€)	Perkiraan keberhasilan	ICER
CBZ-VPA	975	0.684	Reference
VPA-CBZ	1,111	0.635	(Dominated)
CBZ-LTG	1,230	0.726	6,079
VPA-LTG	1,255	0.722	Dominated
LTG-VPA	1,861	0.742	40,422
LTG-CBZ	2,036	0.706	Dominated

Analisis terhadap 6 strategi pengobatan akan menghasilkan probabilitas jalur seorang pasien hingga berakhir pada salah satu dari 3 kelompok *outcome* yaitu keberhasilan penuh, parsial, dan kegagalan. Keberhasilan penuh menunjukkan bahwa pasien bebas kejang. Keberhasilan parsial didefinisikan sebagai reduksi dalam frekuensi kejang lebih dari 50%. Kegagalan didefinisikan sebagai reduksi kejang kurang dari 50% atau terjadinya efek samping yang tidak dapat diterima.

Berdasarkan probabilitas jalur ini, biaya yang diharapkan dari setiap strategi ditentukan. Prinsip umum CEA digunakan dalam penelitian ini yaitu ditentukan apakah strategi tertentu didominasi oleh strategi yang lain. Sebuah strategi yang didominasi, memiliki biaya lebih besar tetapi kurang efektif dibandingkan dengan strategi lain. Probabilitas memperoleh keberhasilan penuh bervariasi dari 64% (strategi VPA-CBZ) hingga

74% (strategi LTG-VPA). Strategi terapi dengan biaya terendah adalah CBZ-VPA dengan biaya tahunan per pasien sebesar € 975 dengan probabilitas berhasil penuh adalah 68,4%. Strategi terapi LTG-CBZ menempati biaya tertinggi yaitu 2.036 per tahun. Strategi LTG-CBZ dan juga strategi VPA-LTG dan VPA-CBZ merupakan strategi yang terdominasi yaitu lebih mahal dan kurang efektif.²¹

Perbandingan sediaan generik dan paten

Jurnal pertama, kedua dan keempat tidak menjelaskan jenis sediaan karbamazepin yang digunakan apakah paten atau generik, sehingga tidak bisa membandingkan keefektifan antara keduanya. Jurnal ketiga membandingkan keefektifan karbamazepin paten (Tegretol®) dengan karbamazepin (tabel 3).

Tabel 3. Penelitian farmakokinetik tegretol dan karbamazepin generik

Peneliti	Tipe penelitian	Hasil penelitian
Glende <i>et al.</i> , 1983	Dosis tunggal (8 sukarelawan)/dosis multipel (5 pasien)	Peningkatan kecepatan absorpsi produk generik meski tingkat absorpsi secara keseluruhan sama
Neuvonen, 1985	Penelitian <i>cross over</i> pada sukarelawan sehat	Peningkatan 7 kali lipat di dalam bioavailabilitas total. Efek samping sentral (<i>dizziness</i> & <i>ataksia</i>) secara signifikan lebih sering dengan produksi yang menunjukkan absorpsi yang cepas
Jumoas <i>et al.</i> , 1989	Penelitian pada 10 pasien dengan epilepsi parsial	Tidak ada perbedaan di dalam kadar plasma steady state, frekuensi bangkitan atau tanda toksisitas
Hartley <i>et al.</i> , 1990	Penelitian <i>cross over double blind</i> pada 23 anak	Data dianalisis dari 19 anak yang mendapat tegretol dan karbamazepin selama 6 minggu. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam pengendalian kejang.
Reunanen <i>et al.</i> , 1992	Penelitian <i>crossover</i> pada 21 pasien	Membandingkan bioavailabilitas dosis multipel dari produk lepas lambat. Perbedaan yang signifikan di dalam bioavailabilitas (generik 11% lebih tinggi daripada tegretol. Lebih banyak bangkitan dengan bermerek, meski perbedaan tidak signifikan.
Oles <i>et al.</i> , 1992	Penelitian <i>crossover double blind</i> pada 40 pasien.	Tidak ada perbedaan yang ditemukan dalam parameter farmakokinetik atau efikasi klinis.
Wolf <i>et al.</i> , 1992	Penelitian <i>crossover</i> pada 10 pasien	3 formulasi dibandingkan pada pasien yang telah mendapat monoterapi karbamazepin. Sedikit perbedaan dalam rerata nilai parameter farmakokinetik, namun karena perbedaan antar individu. Dengan satu preparat, seorang pasien menunjukkan reduksi frekuensi bangkitan, tetapi dengan peningkatan toksisitas.
Meyer <i>et al.</i> , 1992	Penelitian <i>crossover</i> pada 24 sukarelawan sehat.	Rentang bioavailabilitas yang lebar ditemukan dalam 3 formulasi generik. Dibandingkan tegretol, rerata Cmax 61-74% dalam dua generik dan 142% dalam satu generik. Rerata AUC bervariasi 60-113% untuk tegretol
Silpakit <i>et al.</i> , 1997	Penelitian <i>crossover</i> pada 18 pasien	Parameter farmakokinetik untuk 3 formulasi generik dibandingkan dengan tegretol. Satu generik tidak bioekuivalen (90% CI untuk AUC tidak dalam 80-120% tegretol)

Bialer <i>et al.</i> , 1998	Penelitian pada sukarelawan sehat	Menyelidiki kriteria penilaian bioekuivalensi karbamazepin lepas terkendali. Ditemukan bahwa kecepatan absorpsi penting untuk dinilai
Meyer <i>et al.</i> , 1998	Penelitian <i>crossover</i> pada 18 sukarelawan sehat	3 formulasi generik dibandingkan dengan tegretol. 90% CI untuk Cmax generik bervariasi dari 111-126% dan untuk AUC bervariasi dari 97-108% tegretol. Produk generik memiliki absorpsi yang lebih cepat daripada tegretol.
Wangemann <i>et al.</i> , 1998	Penelitian <i>crossover</i> pada 21 sukarelawan	Tidak ada perbedaan di dalam tingkat atau kecepatan absorpsi dari 2 formulasi karbamazepin <i>sustained release</i> .
Olling <i>et al.</i> , 1999	Penelitian pada 18 sukarelawan sehat	Memeriksa karakteristik farmakokinetik in vitro dari 3 generik dan tegretol dan dibandingkan dengan profil efek samping. Efek samping utama (<i>dizziness</i>) berhubungan dengan variasi kecepatan absorpsi.

Berdasarkan sejumlah tersebut, didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara bioviabilitas dan efikasi klinis antara tegretol dan karbamazepin generik. Disamping itu, karena generik memiliki bentuk kimia yang sama dengan produk bermerek, pembayar pelayanan kesehatan dan para dokter diharapkan dapat menggunakan bergantian satu sama lain dengan produk yang asli. Peresepan obat generik sangat didukung sebagai langkah pembatasan pengeluaran biaya.²⁰ Struktur pelayanan kesehatan di negara tertentu memiliki pengaruh kuat terhadap praktek peresepan dokter. Hal ini tergantung pada pihak yang bertanggungjawab atas biaya pengobatan. Di Inggris biaya seringkali dilihat dari perspektif masyarakat sedangkan di Amerika Serikat biaya sering dievaluasi dari perspektif biaya akuisisi oleh pembayar ketiga.

Biaya akuisisi menjadi semakin relevan, jika pasien menjadi penanggungjawab utama untuk pembiayaan suatu obat anti-epilepsi.⁶ Biaya akuisisi dari pengobatan bervariasi antar negara, untuk karbamazepin generik di Amerika Serikat biaya akuisisi per bulan adalah US\$ 28-56, di Inggris US\$ 11-21 dan di Portugal US\$ 18-36. Sedangkan untuk sediaan bermerek (Tegretol®), biaya akuisisi per bulan di Amerika Serikat US\$ 68-136, di Inggris US\$ 11-21 dan di Kanada US\$ 53-106.⁶

Dikarenakan biaya akuisisi lebih murah dan secara efikasi tidak ada perbedaan bermakna antara kedua sediaan, maka pergantian produk bermerek ke sediaan generik banyak dilakukan oleh para dokter. Namun beberapa laporan kasus menunjukkan adanya peningkatan bangkitan apabila tegretol diganti dengan karbamazepin generik (tabel 4).

Tabel 4. Laporan kasus setelah penggantian produk tegretol dengan karbamazepin generik

Peneliti	Tipe penelitian	Temuan
Pedersen & Dam, 1985	Laporan kasus dari seorang anak berusia 16 tahun	Anak laki-laki dengan epilepsi parsial yang disebabkan karena hemiatrofia serebral stabil dengan tegretol mengalami konvulsi ketika berganti ke generik.
Sachdeo & Belendiuk, 1987	Laporan kasus dari 3 pasien	Hilangnya pengendalian bangkitan setelah substitusi generik. Pengembalian bangkitan ketika tegretol diberikan lagi.
Koch & Allen, 1988	Laporan kasus seorang wanita	Aktivitas bangkitan meningkat setelah substitusi generik, dengan penurunan dalam kadar karbamazepin serum. Pengendalian didapatkan kembali setelah tegretol diberikan kembali
Hartley <i>et al.</i> , 1991	Laporan kasus dari dua pasien.	Bangkitan <i>breakthrough</i> terjadi dalam 3-7 hari substitusi generik.
Welty <i>et al.</i> , 1992	Laporan kasus dari dua pasien	Bangkitan <i>breakthrough</i> berhubungan dengan penurunan di dalam kadar karbamazepin setelah mengganti tegretol ke generik
Gilman <i>et al.</i> , 1993	Laporan kasus dari 2 anak berusia 6 tahun	Peningkatan di dalam Cmax karbamazepin sebesar 22% dan 41% setelah substitusi generik. Toksisitas menurun setelah tegretol diberikan kembali.

Substitusi ke generik menghasilkan sedikit penghematan biaya. Pada kasus seorang anak yang dirawat inap karena toksisitas yang muncul akibat substitusi ke generik, harus mengeluarkan biaya \$8,000 menandingi penghematan yang diperkirakan sebesar US\$3.25 setiap minggunya.²⁰ Penelitian farmakoekonomi di Spanyol menunjukkan jika 9% pasien dengan epilepsi yang menggunakan karbamazepin bermerek, diganti dengan generik, hal ini akan menjadi tidak *cost-effective*. Bahkan biaya pasien per tahun meningkat hingga €38 dibandingkan dengan terapi karbamazepin bermerek. Pengeluaran pelayanan kesehatan negara akan meningkat hingga €2,748,000 terutama karena peningkatan biaya untuk konsultasi dan rawat inap karena hilangnya pengendalian bangkitan.²⁹

Survey yang dilakukan terhadap 301 dokter spesialis saraf di Amerika Serikat didapatkan bahwa 81,4% mengamati adanya peningkatan frekuensi bangkitan (67,8%) dan kejadian efek samping (56%) pada pasiennya yang berganti dari obat bermerek ke generik.³⁰ Suatu audit terhadap substitusi generik didapatkan dari 1.036.000 peresepan tegretol, 68% diantaranya diganti dengan produk generik oleh farmasis.³¹ Obat anti-epilepsi generik adalah sama dengan obat bermerek, yaitu harus berisi bahan aktif yang sama dengan obat bermerek dan tersedia dalam dosis dan jalur pemberian yang sama.³² Karakteristik farmakokinetik obat anti-epilepsi yang dapat menimbulkan masalah selama pergantian ke obat generik adalah tidak larut dalam air, memiliki rentang terapetik yang sempit, dan farmakokinetika non linier. Karbamazepin memiliki 2 karakteristik yaitu tidak larut dalam air dan memiliki rentang terapi yang sempit.^{6,20}

Kelompok kerja produk generik *Italian League Against Epilepsy* (ILAE) mengeluarkan beberapa rekomendasi tentang produk generik obat anti-epilepsi diantaranya, adalah; (1) pada waktu dimulainya terapi, diharapkan menginformasikan kepada pasien tentang ketersediaan produk generik yang menawarkan keuntungan dalam hal biaya, (2) pada pasien yang telah mendapatkan produk bermerek yang memiliki pengendalian bangkitan inkomplet, setelah diskusi dengan pasien, bisa mengganti ke generik dengan monitoring kadar plasma, dan (3) pada pasien yang mencapai remisi bangkitan komplet, tidak direkomendasikan mengganti produk farmasi.³³

SIMPULAN

Pada evaluasi ekonomi kesehatan, metode pengukuran dapat dilakukan dengan cara yang berbeda menurut masalah yang dipandang. Biaya karbamazepin menempati urutan kedua setelah fenitoin, berdasarkan *Cost Minimization Analysis*. Karbamazepin lebih mahal namun lebih efektif untuk perbaikan *outcome* pasien epilepsi dibandingkan obat anti epilepsi lainnya, berdasarkan *Cost Effectiveness Analysis*. Strategi terapi Karbamazepin diikuti terapi Valproat merupakan strategi terapi yang efektif dengan biaya yang rendah dibandingkan strategi terapi yang lain. Karbamazepin generik dan sediaan paten tidak mempunyai perbedaan dalam bioavailabilitas dan efikasi klinis. Namun, beberapa laporan kasus menunjukkan adanya peningkatan bangkitan apabila tegretol diganti dengan karbamazepin generik.

Pada penatalaksanaan pasien epilepsi, faktor harga perlu dipertimbangkan oleh para dokter dalam merencanakan terapi, karena harga dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan minum obat. Pada pemilihan terapi, para dokter diharapkan memilih terapi dengan harga yang murah dan memiliki keefektifan yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kotsopoulos IAW, Evers SM, Ament AJ, Krom MC. Estimating the cost of epilepsy: An international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia*.2001;42(5):634-640.
2. Thomas SV, Sarma PS, Alexander M, Pandit L, Shekhar L, Trivedi C, et al. Economic burden of epilepsy in India. *Epilepsia*.2001;42(8):1052-60.
3. Frost FJ, Hurley JS, Peterson HV, Gunter MJ, Gause D. A comparison of two methods for estimating the health care costs of epilepsy. *Epilepsia*.2000;41(8):1020-26.
4. Wardi A. Sosio-ekonomi dan medikolegal penyandang epilepsi. Makalah Pertemuan Nasional II Epilepsi. Denpasar;2006
5. Baker GA, Hashef L, van Hout BA. Current issues in the management of epilepsy: The impact of frequent seizure on cost of illness, quality of life and mortality. *Epilepsia*.1997; 38(Suppl.1):S1-S8.
6. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: Should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs*. 2004;18(10):617-628.
7. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, et ai. The cost of epilepsy in United States: An Estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*.2000;41(3):342-351.

8. Heaney D. The pharmacoeconomic of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia*.1999;40(Suppl.8):25-31.
9. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*.2001;42(10):1255-1260.
10. Heaney DC, Begley CE. Economic evaluation of epilepsy treatment: A review of the literature. *Epilepsia*.2002; 43(Suppl.4):10-17.
11. Radhakrishnan K, Nayak SD, Kumar SP, Sarma S. Profile of antiepileptic pharmacotherapy in a tertiary referral center in south India: A Pharmaco-epidemiologic and pharmacoeconomic study. *Epilepsia*.1999;40(2):179-185.
12. Chisholm D. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: A population-level analysis. *Epilepsia*.2005;46(5):751-759.
13. Jallon P. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia*.1997; 38(10):1143-1151.
14. Harsono. Epilepsi. Edisi pertama. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press;2001.
15. Wibowo S, Gofir A. Obat antiepilepsi, Cetakan I. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press;2006.
16. Gunawan D, Dikot Y. Epilepsy in Indonesia. Bandung : In: Teaching Course on epilepsy;2001.
17. Shorvon SD. Handbook of epilepsy treatment. Blackwell Science,2000.
18. Van Hout B, Gagnon D, Soueire E, Ried S, Remy C, Baker G, et al. Relationship between seizure frequency and cost and quality of life of outpatients with partial in France, Germany, and the United Kingdom. *Epilepsia*.1997;38(11): 1221-1226.
19. Levy P. Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: A methodological review. *Epilepsia*.2002;43(5):550-558.
20. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problem with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*.2006;15:165-176.
21. Knoester PD, Deckers CL, Termeer EH, Boendermaker AJ, Kotsopoulos IA, de Krom MC, et al. A Cost-effectiveness decision model for antiepileptic drug treatment in newly diagnosed epilepsy patients. *Value in Health*.2007;10(3): 173-182.
22. Milles A, Gilsor L. Ekonomi kesehatan untuk Negara-negara sedang berkembang. Jakarta: PT. Dian Rakyat;1990.
23. Langfitt J, Wiebe S. Cost-Effectiveness of epilepsy therapy: How Should treatment effects be measured? *Epilepsia*.2002; 43(4):17-24.
24. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics, Churchill Livingstone. Edinburg;2004.
25. Tjiptoherijanto P, Soesetyo B. Ekonomi kesehatan. Cetakan pertama. Jakarta: Penerbit Rineka Cipta;1994.
26. Carriere KC, Huang R. Traditional paradigms in pharmacoeconomics: Consideration for cost-effective designs, In: Vogenberg, F.R (Ed), Introduction to applied pharmacoeconomics. McGraw-Hill, New York;2001.
27. Arroyo S, Fossas P, Nieto-Barrera M, Salas-puig S, Sanchez-Alvarez JC, Serratosa JM, et al. Analysis of cost minimation of monotherapy antiepileptic treatment in patients with recent diagnosed epilepsy: the situation in Spain. *Rev. Neurol*.2000;31(9):828-832.
28. Loiseau P, Duche B. Carbamazepin clinical use, In: Levy, R.H., Mattson, R.H., & Meldrum, B.S (Ed), Antiepileptic drugs. Fourth edition. Raven Press;1995.
29. Argumosa, A. and Herranz, J.L. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. *Rev. Neurol* 2005;41(1):45-49
30. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & behavior*.2004;5: 995-998.
31. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy & behavior*.2002;3:522-525.
32. Kramer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy & behavior*.2007;11:46-52.
33. Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BL, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy Working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*.2006;47(Suppl.5):16-20.