

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan dengan insiden morbiditas dan mortalitas peringkat pertama pada seluruh kasus kanker pada wanita di dunia. Merujuk pada data *International Agency for Research on Cancer* dalam *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2020, jumlah insiden kanker payudara global mencapai 2.261.419 kasus dengan mortalitas sebesar 684.996 jiwa. Di kawasan Asia, insiden tercatat berkisar 1.026.171 kasus (mortalitas: 346.009), sedangkan di Indonesia angka kejadian menembus 65.858 kasus dengan tingkat kematian mencapai 22.430 jiwa (International Agency for Research on Cancer, 2020).

Kondisi epidemiologis kanker di Indonesia juga menunjukkan kecenderungan peningkatan yang signifikan. Laporan Riskesdas mencatat peningkatan prevalensi kanker secara umum dari 1,4% pada tahun 2013 menjadi 1,49% di tahun 2018 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI, 2018). Angka kejadian tertinggi pada wanita didominasi oleh kanker payudara dengan rasio 42,1 per 100.000 penduduk dan angka kematian rata-rata 17 per 100.000 penduduk (Kementerian Kesehatan RI., 2019). Permasalahan utama di negara berkembang adalah mayoritas diagnosis dan penatalaksanaan kanker baru dilakukan ketika penyakit telah memasuki stadium lanjut. *World Health Organization* (WHO) menegaskan bahwa diagnosis dan pengobatan yang terlambat (*delayed*) mengakibatkan 67% pasien kanker meninggal dunia sebelum mencapai usia 70 tahun (Kementerian Kesehatan RI., 2022a). Tingginya

mortalitas dan morbiditas kanker payudara memiliki korelasi dengan fenomena keterlambatan penatalaksanaan (*cancer delay*). Secara klinis, presentasi pasien pada stadium lanjut dipicu oleh tiga dimensi keterlambatan: keterlambatan dari sisi pasien (*patient delay*), keterlambatan sistem rujukan (*referral delay*), dan keterlambatan perolehan terapi terapeutik (*treatment delay*) (Djarmiko et al., 2013). Dalam praktiknya, manifestasi dari kegagalan deteksi dini dan rujukan ini terakumulasi menjadi satu variabel klinis makro yang dapat diobservasi pada saat pertama kali pasien berhadapan dengan fasilitas kesehatan tersier, yakni status keterlambatan diagnosis. Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS), insiden keterlambatan di Indonesia mencapai lebih dari 80%, dengan 60%-70% pasien baru datang ke rumah sakit ketika tumor telah bermanifestasi pada stadium lanjut III dan IV (Kementerian Kesehatan RI., 2016a).

Keterlambatan ini dipengaruhi secara kompleks oleh faktor sosiodemografi dan determinan sosial kesehatan. Penelitian sebelumnya mengonfirmasi korelasi kuat antara tingkat pendidikan, rasa takut, status sosial ekonomi rendah (47,52%), ketiadaan dukungan jaminan kesehatan (93,65%), hingga kendala aksesibilitas geografis dengan tingginya probabilitas pasien datang pada stadium lanjut (Nadira et al., 2023; Narulita, 2022). Studi Therescova et al. 2022 di Kota Padang melaporkan rentang waktu *diagnostic delay* mencapai 1 hingga 193 bulan, yang menyebabkan 61,4% pasien terdiagnosis pada stadium IIIB, 14,5% pada stadium IIIC, dan 13,3% pada stadium IV. Secara klinis, setiap penundaan intervensi medis melipatgandakan risiko progresivitas

penyakit; keterlambatan penatalaksanaan hingga 12 minggu dilaporkan mampu meningkatkan risiko mortalitas hingga 26% (Pratama et al., 2021).

Dari perspektif farmakoekonomi, pergeseran beban epidemiologi menuju penyakit tidak menular (PTM) seperti kanker telah memicu konsekuensi finansial yang masif. *World Economic Forum* memproyeksikan kerugian ekonomi akibat PTM di Indonesia pada periode 2012–2030 menembus US\$ 4,47 triliun, di mana kanker payudara berkontribusi secara spesifik terhadap beban ekonomi hingga US\$ 0,70 triliun akibat biaya perawatan langsung dan hilangnya kapasitas produktivitas (Bloom et al., 2015). Di tingkat nasional, pembiayaan klaim pengobatan kanker oleh BPJS Kesehatan pada periode 2019–2020 telah menyerap anggaran hingga Rp7,6 triliun (Kementerian Kesehatan RI., 2022b). Beban pembiayaan ini membengkak secara eksponensial apabila pasien ditangani pada fase stadium lanjut akibat tingginya kebutuhan sitostatika, rawat inap, manajemen toksisitas, dan asuhan paliatif.

Selain memicu disrupti ekonomi sistem kesehatan, tata laksana kanker payudara stadium lanjut memberikan tekanan humanistik yang parah. Efek samping kemoterapi berupa mual, kelelahan, dan alopesia secara nyata mereduksi kualitas hidup terkait kesehatan pasien (HRQoL), yang bermanifestasi pada keterbatasan mobilitas, disfungsi aktivitas harian, peningkatan intensitas nyeri, serta munculnya kecemasan dan depresi (Dipiro et al., 2020a).

Secara klinis, regimen kombinasi *Anthracycline*, *Cyclophosphamide*, dan *Taxane* (AC-T) merupakan salah satu pilar utama (standar emas) dalam protokol kemoterapi kanker payudara, baik sebagai terapi neoadjuvan maupun adjuvan. Golongan obat antrasiklin (*anthracycline*) bekerja melalui interkalasi DNA dan penghambatan

topoisomerase II; siklofosfamid (*Cyclophosphamide*) bertindak sebagai agen alkilator yang memutus rantai DNA; sedangkan taksan (*Taxane*) menghambat depolimerisasi mikrotubulus untuk mencegah pembelahan sel kanker (Dipiro et al., 2020a; Schwinghammer et al., 2021). Regimen AC-T telah terbukti secara global mampu meningkatkan probabilitas kelangsungan hidup bebas penyakit invasif pada kanker payudara dini berisiko tinggi (Mobus et al., 2021), serta memperlihatkan kemanjuran dalam mereduksi volume tumor secara optimal pada kasus *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) (Y. Liu et al., 2023a).

Kendati kemanjuran klinis regimen AC-T telah terbukti, evaluasi implementasinya di Indonesia memerlukan pendekatan ilmu ekonomi kesehatan (farmakoekonomi) guna memastikan keberlanjutan pembiayaan. Evaluasi ekonomi secara komprehensif (*full economic evaluation*) mutlak diperlukan untuk menjawab pertanyaan strategis apakah pemanfaatan sumber daya yang terbatas sepadan dengan luaran kesehatan yang dihasilkan (Kementerian Kesehatan RI., 2017a). Analisis Efektivitas Biaya (*Cost Effectiveness Analysis* / CEA) dan Analisis Utilitas Biaya (*Cost Utility Analysis* / CUA) merupakan dua instrumen evaluasi yang mampu memotret efisiensi alokasi biaya pengobatan dengan capaian indikator klinis maupun parameter kualitas hidup secara simultan (Kementerian Kesehatan RI., 2022c).

Provinsi Sumatera Barat merupakan wilayah dengan prevalensi kanker payudara tertinggi ketiga di Indonesia (0,9% atau 2.285 kasus) setelah D.I. Yogyakarta dan Kalimantan Timur (Ricvan et al., 2019). Rekapitulasi deteksi dini kanker payudara wanita berusia 30–50 tahun di Provinsi Sumatera Barat pada tahun 2018–2020 menunjukkan adanya temuan berupa benjolan sebanyak 554 orang dan dengan hasil

pemeriksaan dicurigai kanker payudara sebanyak 190 orang (Kementerian Kesehatan RI., 2021a). Lebih lanjut Sukma et al. 2022 dalam studinya tentang kasus kontrol terkait faktor risiko dan probabilitas kanker payudara pada 100 wanita didiagnosis kanker payudara dan 100 wanita tanpa kanker payudara di Sumatera Barat, melaporkan bahwa probabilitas wanita terkena kanker payudara sebesar 76,46% dengan 4 faktor risiko, yaitu usia > 50 tahun, riwayat keluarga terhadap kanker payudara, usia saat melahirkan anak pertama > 30 tahun dan tidak pernah menyusui/menyusui < 12 bulan.

Sebagai pusat rujukan di Sumatera Barat, RSUP Dr. M. Djamil Padang memiliki beban pelayanan onkologi yang massif (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2022). Laporan internal RSUP Dr. Djamil Padang, (2021) mencatat bahwa pada bulan Maret tahun 2021 kanker payudara menduduki peringkat 10 besar penyakit terbanyak, dengan temuan 118 pasien kasus baru dan 198 kasus lama. Beban ini terus terakumulasi, terbukti dari data Instalasi Rekam Medis tahun 2022 yang mencatat pengelolaan terhadap 665 pasien rawat jalan dan 122 pasien rawat inap, di mana mayoritas pasien tersebut menerima protokol kemoterapi berbasis AC-T. Realitas tingginya angka kunjungan yang didominasi oleh pasien dengan status keterlambatan diagnosis di fasilitas rujukan ini menghadirkan urgensi penelitian farmakoekonomi yang sangat nyata.

Telaah literatur menunjukkan adanya celah kekosongan penelitian (*research gap*) yang mendasar terkait integrasi parameter keterlambatan diagnosis ke dalam pemodelan ekonomi kesehatan secara utuh. Kunst et al. 2020 telah melakukan pemodelan efektivitas biaya dari berbagai strategi kemoterapi adjuvan dan neoadjuvan, namun tidak mempertimbangkan variasi beban stadium klinis awal pasien sebagai

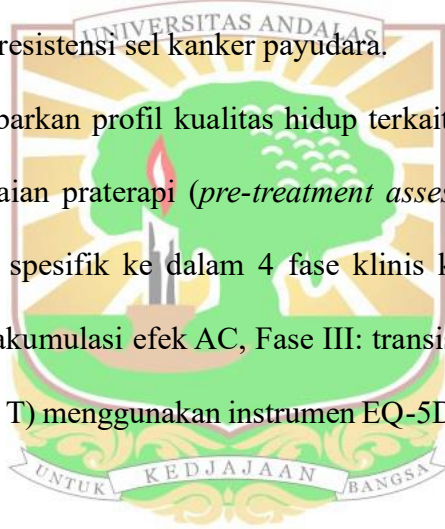
proksi keterlambatan diagnosis. Di level lokal, Yosmar et al. 2020 telah menganalisis nilai *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) pada regimen kemoterapi pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang, namun belum memasukkan regimen AC-T, belum menelaah dampak determinan dari fenomena keterlambatan diagnosis, serta belum membedah prediktor pendorong biaya (*cost-drivers*) operasional dari perspektif rumah sakit. Terkait evaluasi luaran humanistik, penelitian Angraini et al. 2018 dan Juwita et al. 2019 di Padang telah mengukur kualitas hidup menggunakan instrumen EORTC QLQ-C30, namun terpisah dari perhitungan unit moneter (*cost*) sehingga gagal menghasilkan nilai luaran *Quality-Adjusted Life Years* (QALY) komprehensif yang disyaratkan dalam konstruksi Analisis Utilitas Biaya (CUA). Oleh karena itu, penggunaan instrumen utilitas generik berbasis preferensi seperti EQ-5D-5L dinilai lebih mengakomodasi nilai kompromi kesehatan (*trade-off*) masyarakat Indonesia (Purba et al., 2017) sekaligus bertindak sebagai prasyarat mutlak pemodelan CUA (Alava et al., 2018).

Berdasarkan *research gap* di atas, penelitian ini diangkat dengan judul "Kajian Farmakoekonomi dan *Biochemical Progression-Free Survival* (bPFS) Penggunaan Regimen *Anthracycline, Cyclophosphamide-Taxane* (AC-T) Berdasarkan Status Keterlambatan Diagnosis Pasien Kanker Payudara". Adapun kebaruan (*novelty*) dan kontribusi ilmiah yang ditawarkan dalam disertasi ini meliputi:

- a. Penelitian ini secara inovatif mengintegrasikan parameter status keterlambatan diagnosis (dioperasionalkan melalui proksi stadium klinis awal saat diagnosis: *non-delay* vs *delay*) serta metrik keterlambatan kemoterapi (durasi total hari keterlambatan, frekuensi siklus keterlambatan, dan proporsi persentase

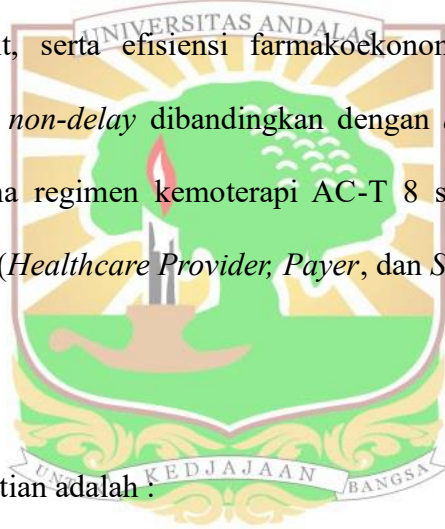
keterlambatan) sebagai determinan utama yang memengaruhi luaran klinis, humanistik, dan pembiayaan farmakoekonomi tata laksana pasien kanker payudara yang menerima regimen AC-T.

- b. Pemodelan ekonomi pada penelitian ini, diselaraskan secara komprehensif dengan pembuktian longitudinal berbasis parameter *Biochemical Progression-Free Survival* (bPFS) dan kinetika biomarker CA 15-3. Uji probabilitas kesintasan biologis ini memperkuat justifikasi bahwa keterlambatan diagnosis tidak sekedar memicu inefisiensi biaya, melainkan memiliki determinasi independen terhadap kelangsungan durasi resistensi sel kanker payudara.
- c. Kajian ini menggambarkan profil kualitas hidup terkait kesehatan dan perolehan QALY melalui penilaian praterapi (*pre-treatment assessment*) lintas siklus yang dikategorikan secara spesifik ke dalam 4 fase klinis kemoterapi AC-T (Fase I: inisiasi AC, Fase II: akumulasi efek AC, Fase III: transisi regimen T, dan Fase IV: terminasi pengobatan T) menggunakan instrumen EQ-5D-5L dan EQ-VAS berbasis *value set* Indonesia.
- d. Kajian ini membedah struktur biaya langsung medis berdasarkan tarif rumah sakit dan menerapkan regresi *Generalized Linier Model* (GLM) *Gamma log-link* untuk mengidentifikasi variabel prediktor pendorong biaya (*cost-drivers*) operasional rumah sakit akibat keterlambatan inisiasi pengobatan.
- e. Kajian ini membangun pemodelan Analisis Efektif Biaya (CEA) berbasis tarif INA-CBGs dari perspektif pembayar (BPJS Kesehatan), serta mengontruksi Analisis Utilitas Biaya (CUA) dari perspektif kemasyarakatan (*societal perspective*) melalui pemodelan Pohon Keputusan (*Decision Tree*). Integrasi ini



mengevaluasi total biaya (biaya langsung medis INA-CBGs, biaya langsung nonmedis *Out-of-Pocket*, dan biaya tidak langsung (kehilangan produktivitas) terhadap QALY guna menghasilkan keputusan Keuntungan Moneter Bersih (*Net Monetary Benefit*-NMB) dan ICUR yang merefleksikan keadilan alokasi sumber daya makroekonomi nasional.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sesuai dengan tujuan urgensinya, penelitian ini dirumuskan untuk mengevaluasi luaran klinis, luaran humanistik (kualitas hidup), struktur biaya operasional rumah sakit, serta efisiensi farmakoekonomi dari kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* dibandingkan dengan *delay* pada pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi AC-T 8 siklus melalui pendekatan integratif tiga perspektif (*Healthcare Provider, Payer, dan Societal Perspective*).



1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian adalah :

- Apakah terdapat hubungan antara karakteristik sosiodemografi dan klinikopatologi awal dengan kadar *baseline* penanda tumor CA 15-3 pada pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi AC-T?
- Bagaimana efektivitas klinis kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* dibandingkan dengan *delay* terhadap luaran penurunan kadar CA 15-3 dan probabilitas durasi kesintasan bebas progresivitas biokimia (*biochemical Progression-Free Survival/bPFS*)?

- c. Bagaimana perbandingan profil kualitas hidup pasien berdasarkan indeks utilitas EQ-5D-5L dan skor status kesehatan subjektif EQ-VAS melintasi 4 fase klinis kemoterapi AC-T secara praterapi (*pre-treatment assessment*) antara kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* dan *delay*?
- d. Bagaimana struktur distribusi komponen biaya langsung medis berbasis tarif tagihan rumah sakit dari perspektif penyedia layanan (*Healthcare Provider Perspective*) dan variabel prediktor apa saja yang menjadi pendorong utama biaya (*cost-drivers*) operasional rumah sakit berdasarkan pemodelan regresi *Generalized Linear Model (GLM) Gamma log-link*?
- e. Bagaimana kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* menghasilkan efisiensi nilai ekonomi yang superior (*strongly dominant*) berdasarkan Analisis Efektivitas Biaya (CEA) berperspektif pembayar (*Payer Perspective*) menggunakan tarif INA-CBGs?
- f. Apakah pemodelan pohon keputusan (*decision tree*) dalam Analisis Utilitas Biaya (CUA) berperspektif kemasyarakatan (*Societal Perspective*) membuktikan dominansi kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* terhadap capaian nilai Keuntungan Moneter Bersih (*Net Monetary Benefit/NMB*) dan *Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR)*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi luaran klinis, luaran humanistik (kualitas hidup), serta efisiensi farmakoeкономи dari status keterlambatan diagnosis *non-delay* dibandingkan dengan

delay pada pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi AC-T 8 siklus melalui pendekatan integratif analisis struktur biaya rumah sakit dan prediktor biaya (*Cost-Driver Analysis*), analisis efektivitas biaya (CEA) serta analisis utilitas biaya (CUA).

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

- a. Menganalisis signifikansi hubungan antara karakteristik sosiodemografi dan klinikopatologi awal dengan kadar *baseline* penanda tumor CA 15-3 pada pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi AC-T.
- b. Mengevaluasi efektivitas klinis kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* dibandingkan dengan *delay* terhadap parameter dinamika penurunan kadar CA 15-3 dan probabilitas durasi kesintasan bebas progresivitas (bPFS).
- c. Membandingkan profil kualitas hidup pasien menggunakan instrumen utilitas EQ-5D-5L dan EQ-VAS melintasi 4 fase klinis kemoterapi AC-T secara praterapi (*pre-treatment assessment*) antara kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* dan *delay*.
- d. Membedah distribusi komponen biaya langsung medis rumah sakit dari perspektif penyedia layanan (*Healthcare Provider Perspective*) dan mengidentifikasi variabel prediktor pendorong biaya (*cost-drivers*) menggunakan analisis regresi *Generalized Linear Model* (GLM) *Gamma Log-Link*.
- e. Membuktikan superioritas efisiensi ekonomi (*strongly dominant*) dari kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* melalui Analisis Efektivitas Biaya (CEA) berperspektif pembayar (*Payer Perspective*) dengan acuan tarif INA-CBGs.

- f. Memvalidasi keunggulan kelompok status keterlambatan diagnosis *non-delay* melalui pemodelan pohon keputusan (*decision tree*) dalam Analisis Utilitas Biaya (CUA) berperspektif kemasyarakatan (*Societal Perspective*), berdasarkan parameter capaian nilai *Net Monetary Benefit (NMB)* dan *Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR)*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini memberikan kontribusi teoretis dan metodologis baru dalam ranah farmasi klinik serta farmakoekonomi onkologi di Indonesia melalui pengkonstruksian kerangka evaluasi terintegrasi. Secara teoretis, penelitian ini memperkuat bukti ilmiah bahwa keterlambatan diagnosis dan pengobatan tidak sekadar memicu inefisiensi biaya, melainkan berorientasi langsung terhadap penurunan durasi kesintasan biologis (bPFS berbasis kinetika biomarker CA 15-3) dan fluktuasi kualitas hidup (EQ-5D-5L/QALY) pasien. Secara metodologis, pemodelan Pohon Keputusan (*Decision Tree*) dan regresi ekonometrika GLM *Gamma log-link* yang dikembangkan menyediakan kerangka pemodelan ekonomi tervalidasi yang dapat diadopsi untuk kajian farmakoekonomi selanjutnya di Indonesia.

1.4.2 Penyedia Layanan Kesehatan dan Pembuat Kebijakan

- a. Bagi penyedia layanan kesehatan

Hasil analisis ekonometrika pendorong biaya (*cost-drivers*) menyajikan peta pengeluaran biaya langsung medis bagi manajemen RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Informasi ini bermanfaat untuk mengoptimalkan efisiensi operasional rumah sakit, menata ulang alur pelayanan klinis (*clinical pathway*), serta menekan pemborosan sumber daya akibat pembengkakan biaya pembedahan atau tindakan berulang pada kasus-kasus pasien terlambat.

b. Bagi pembuat kebijakan

Penelitian ini menyediakan bukti makroekonomi berbasis bukti (*evidence-based*) melalui nilai *Net Monetary Benefit* (NMB) dan ICER yang membuktikan bahwa strategi penanganan tepat waktu (*non-delay*) bersifat dominan dan sangat hemat biaya (*highly cost-effective*). Temuan ini memberikan justifikasi kuat bagi penataan ulang sistem rujukan kanker berjenjang, penyederhanaan birokrasi klaim JKN, serta penguatan program deteksi dini (SADARI & SADARNIS) di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) guna menjaga keberlanjutan finansial dana JKN.

1.4.3 Masyarakat

Penelitian ini memberikan edukasi berbasis bukti mengenai krusialnya mengawali diagnosis dan pengobatan tanpa keterlambatan guna mempertahankan kapasitas fungsional harian dan kualitas hidup teroptimum melintasi setiap fase klinis kemoterapi. Secara ekonomi-sosial, penerapan strategi tepat waktu terbukti melindungi ketahanan finansial keluarga pasien dari risiko toksisitas finansial, melalui penekanan pengeluaran mandiri (*Out-of-Pocket*) untuk biaya logistik nonmedis serta minimasi kerugian akibat hilangnya hari kerja produktif pasien maupun pendamping (*caregiver*).