



Evaluasi Ekonomi dalam Program Vaksinasi HPV di *Low-Middle Income Countries* : Kajian Sistematis

Hana Apriyanti^{1✉}, Amal Chalik Sjaaf¹, Dhini Sari Sembiluh¹

¹ Pasca Sarjana Kajian Administrasi Rumah Sakit, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Indonesia

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima 22 Agustus
2021
Disetujui Desember 2021
Dipublikasikan Oktober
2021

Keywords:

HPV Vaccination Program,
Low-Middle Income
Countries, Economic
Evaluation

DOI:

<https://doi.org/10.15294/higeia.v5i4.49321>

Abstrak

Salah satu beban penyakit terbesar bagi sistem kesehatan negara-negara di dunia adalah kanker serviks. Penting untuk melakukan evaluasi ekonomi dari program vaksinasi dikarenakan terbatasnya sumber daya. Banyak faktor tantangan di *Low-Middle Income Countries* (LMIC) yang mempengaruhi kinerja dan interpretasi evaluasi ekonomi Program Vaksinasi HPV. Studi ini bertujuan untuk menggambarkan metode dan hasil dari studi Evaluasi Ekonomi Program Vaksinasi HPV yang diterbitkan serta mengidentifikasi tantangan dan hambatan untuk menerapkannya di LMICs. Kajian sistematis dari studi yang diterbitkan dari 2010-2020 dalam 9 database online mengenai Evaluasi Ekonomi Program Vaksinasi HPV di LMIC. Sembilan penelitian tersebut menunjukkan *Cost-Effectiveness Analysis* vaksin HPV adalah yang paling umum digunakan, dengan merekomendasikan penggunaan rasio ICER per DALY dibandingkan dengan Produk Domestik Bruto (PDB), vaksin HPV bivalen, dengan target populasi anak berusia 9-13 tahun, dengan harga GAVI sekitar US\$ 4,50. Penting untuk memahami bahwa efektivitas biaya berkaitan erat dengan anggaran yang tersedia untuk memastikan keberlanjutan program pencegahan kanker serviks. Program Vaksinasi HPV di LMIC hemat biaya; asalkan menggunakan penganggaran yang realistis dan parameter cakupan program yang layak digunakan.

Abstract

There are still many challenging factors in Low Middle Income Countries (LMIC) that influence the performance and interpretation of model-based economic appraisals of vaccines, especially HPV Vaccine. This study was to summarize the methods and results from publishes Economic Evaluation of HPV Vaccination Programs studies and identify their robustness and limitations for implementation in LMICs. Systematic review from studies published 2010-2020 in 9 online databases discussing the Economic Evaluation of HPV Vaccination in LMICs were searched. From nine studies in LMICs, assessment of the cost-effectiveness of HPV vaccines was the most common, recommended the use of ICER per DALY compared with the country's Gross Domestic Product (GDP), bivalent HPV vaccine, 9 to 13-year-olds, at a GAVI negotiated price of US\$4.50. The outcome is important for policy makers to understand the cost effectiveness should have some relation to the budget available for allocation to ensure sustainability of cervical cancer preventing program. The HPV Vaccination Program in LMICs is cost-effective; provided realistic budgeting is employed and feasible program coverage parameters are used.

© 2021 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:
Gedung F Lantai 1 Fakultas Kesehatan Masyarakat,
Universitas Indonesia, Depok, 16424
E-mail: hana.apriyanti@ui.ac.id

PENDAHULUAN

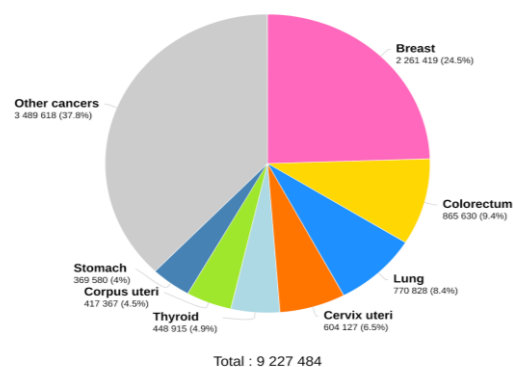
Penyakit tidak menular merupakan penyebab kematian nomor 1 di dunia dan kanker merupakan penyebab kematian yang terutama serta merupakan faktor penting yang mempengaruhi angka harapan hidup suatu negara. Kanker serviks menempati peringkat keempat kanker pada wanita. Pada tahun 2018, diperkirakan 570.000 wanita didiagnosa kanker serviks dan sekitar 311.000 wanita meninggal (World Health Organization, 2020b).

Bank Dunia mengelompokan negara-negara berdasarkan Pendapatan Nasional Bruto menjadi 6 kelompok, yaitu : *Low Income Countries, Lower Middle Income Countries, Middle Income Countries, Upper Middle Income Countries, Low-Middle Income Countries* dan *High Income Countries*. PDB *Low Middle Income Countries (LMICs)* yang digunakan adalah \$1,036-4,045 per 1 Juli 2020 (*Low & middle income | Data*, no date). Berdasarkan PDB per 1 Juli 2020 tersebut maka berikut ini adalah kelompok negara yang termasuk ke dalam *LMICs* yaitu Afghanistan, Albania, Algeria, American Samoa, Angola, Argentina, Armenia, Azerbaijan, Bangladesh, Belarus, Belize, Benin, Bhutan, Bolivia, Bosnia and Herzegovina, Botswana, Brazil, Bulgaria, Burkina Faso, Burundi, Cabo Verde, Cambodia, Cameroon, Central African Republic, Chad, China, Colombia, Comoros, Congo, Dem. Rep., Congo, Rep., Costa Rica, Cote D'ivoire, Cuba, Djibouti, Dominica, Dominican

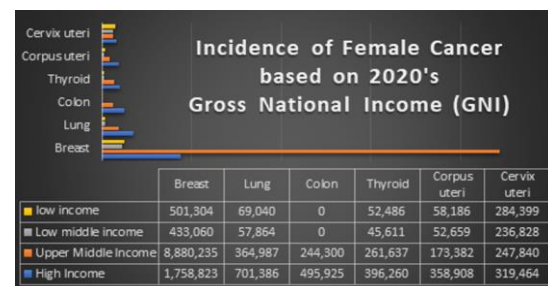
Republic, Ecuador, Egypt, Arab Rep., El Salvador, Equatorial Guinea, Eritrea, Eswatini, Ethiopia, Fiji, Gabon, Gambia, The, Georgia, Ghana, Grenada, Guatemala, Guinea, Guinea-Bissau, Guyana, Haiti, Honduras, India, Indonesia, Iran, Islamic Rep., Iraq, Jamaica, Jordan, Kazakhstan, Kenya, Kiribati, Korea, Dem. People's Rep., Kosovo, Kyrgyz Republic, Lao Pdr, Lebanon, Lesotho, Liberia, Libya, Madagascar, Malawi, Malaysia, Maldives, Mali, Marshall Islands, Mauritania, Mauritius, Mexico, Micronesia, Fed. Sts., Moldova, Mongolia, Montenegro, Morocco, Mozambique, Myanmar, Namibia, Nepal, Nicaragua, Niger, Nigeria, North Macedonia, Pakistan, Papua New Guinea, Paraguay, Peru, Philippines, Romania, Russian Federation, Rwanda, Samoa, Sao Tome And Principe, Senegal, Serbia, Sierra Leone, Solomon Islands, Somalia, South Africa, South Sudan, Sri Lanka, St. Lucia, St. Vincent And The Grenadines, Sudan, Suriname, Syrian Arab Republic, Tajikistan, Tanzania, Thailand, Timor-Leste, Togo, Tonga, Tunisia, Turkey, Turkmenistan, Tuvalu, Uganda, Ukraine, Uzbekistan, Vanuatu, Venezuela, Rb, Vietnam, West Bank And Gaza, Yemen, Rep., Zambia, Zimbabwe.

Terlihat dalam Gambar 2. Kanker Serviks merupakan penyakit kanker kedua terbanyak pada wanita, dengan insidensi yang tinggi pada *Low-Middle Income Countries* (World Health Organization, 2020a). Hal ini tentunya akan membawa dampak secara langsung pada belanja negara di bidang kesehatan dikarenakan sebagian besar kasus kanker serviks ditemukan dalam stadium lanjut (56%) sehingga kualitas

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages



Gambar 1. Insidensi Kanker pada Wanita di Dunia(World Health Organization, 2021)



Gambar 2. Perbandingan Insidensi Kanker pada Wanita berdasarkan Pendapatan Nasional Bruto(World Health Organization, 2020a)

hidupnya menurun dan membutuhkan biaya pengobatan yang tidak sedikit dengan *five years survival rate* untuk stadium lanjut sekitar 17% (American Society of Clinical Oncology, 2021). Kejadian ini dapat dicegah dengan tindakan preventif yaitu skrining dan vaksinasi. Vaksinasi *Human Papilloma Virus* (HPV) akan membantu untuk mengurangi insidensi kanker serviks (Ladner, 2014). Penelitian di India menunjukkan bahwa pemberian vaksin HPV dua dosis dengan interval 6 bulan pada remaja perempuan usia 10-13 tahun, menghasilkan antibodi yang tidak lebih rendah dibandingkan tiga dosis (Sankaranarayanan, 2016). Di Indonesia, setelah memvaksinasi hampir 2,3 juta anak perempuan berusia 10 tahun dapat mencegah kanker serviks sebanyak 34.723 dengan Quadrivalent; 43.414 dengan Bivalent; dan 51.522 dengan Nonavalent (Setiawan, 2020).

World Health Organization (WHO) merekomendasikan pengenalan vaksin baru dengan mempertimbangkan faktor efektivitas biaya (*cost-effectiveness/CE*) sebelum mengimplementasikan program vaksinasi baru tersebut. Namun, di kalangan negara yang termasuk *LMICs*, sering kali merupakan tantangan untuk menunjukkan dan menginterpretasikan hasil dari model penilaian vaksin berbasis ekonomi yang mendapatkan keuntungan dari data revelan secara lokal. Hasilnya, WHO memulai serangkaian konsultasi untuk menilai alat analisis ekonomi untuk mendukung keputusan pengenalan vaksin pneumokokus, rotavirus dan HPV (Hutubessy, 2011). Negara-negara yang termasuk *LMICs*

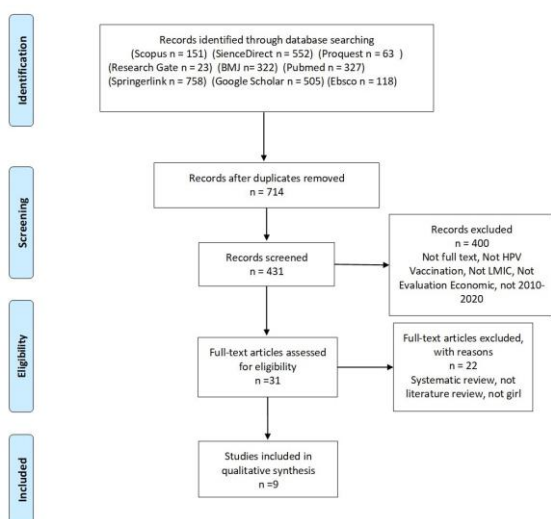
perlu mempertimbangkan masalah ekonomi seperti efektivitas biaya, keterjangkauan dan keberlanjutan sebelum memperkenalkan program vaksinasi HPV yang sudah direkomendasikan oleh WHO untuk anak perempuan mulai dari usia 9 tahun (Ekwunife, 2017). Vaksin HPV termasuk salah satu vaksin yang mahal namun sangat efektif dalam mengurangi insidensi kanker serviks maka diperlukan analisis evaluasi ekonomi. Studi ini bertujuan untuk menggambarkan metode dan hasil dari studi Evaluasi Ekonomi Program Vaksinasi HPV yang diterbitkan serta menggambarkan tantangan dan hambatan untuk menerapkannya di *LMICs*.

METODE

Kajian sistematis ini mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Pencarian studi dilakukan di bulan Maret 2021 terhadap studi Bahasa Inggris yang diterbitkan sejak tahun 2010 sampai 2020 melalui database online (Pubmed, EBSCO, ScienceDirect, Proquest, SpringerLink, Scopus, Research Gate, BMJ, Google Scholar), studi yang memenuhi syarat adalah tinjauan pustaka, evaluasi ekonomi baik dengan menggunakan model Markov maupun model lainnya. Strategi pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci : *Economic Evaluation, HPV Vaccination Program, Low Middle Income Countries, type of Economic Evaluation, Cost-effectiveness, Cost-utility, Cost-benefit, Cost-savings, Cost-analysis, Cervical cancer preventive program,*

Tabel 1. Metode PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*)

No	PICO	Keterangan
1	Population	Anak perempuan di <i>Low Middle Income Countries</i> yang berusia 9-13 tahun
2	Intervention	Evaluasi Ekonomi pada Program Vaksinasi HPV Bivalent, Quadrivalent, 9-Valent
3	Comparison	Tidak divaksin HPV
4	Outcome	Tipe evaluasi ekonomi dalam menilai Program Vaksinasi HPV di <i>Low Middle Income Countries</i> , termasuk <i>outcome</i> yang digunakan (ICER, ACER) Tantangan dan hambatan pengimplementasian evaluasi ekonomi sebelum menjalankan Program Vaksinasi HPV di <i>LMICs</i> .



Gambar 3. Bagan Alur Seleksi Studi Menurut Pedoman PRISMA (PRISMA, no date)

cervical cancer, HPV Vaccine dengan menggunakan *Boolean OR* dan *AND*. Dari pencarian tersebut didapatkan 2.819 studi yang sesuai.

Setelah studi duplikasi dihapus, studi yang berpotensi akan di *screening* melalui judul dan abstrak untuk mencari sumber yang relevan. Studi yang sesuai kemudian diulas dan dinilai teks lengkapnya berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Studi yang memenuhi kriteria inklusi akan dinilai untuk menentukan adanya resiko bias. Studi-studi Evaluasi Ekonomi tersebut akan dinilai menggunakan *CASP Checklist* yang terdiri dari 12 pertanyaan (*CASP CHECKLISTS - CASP - Critical Appraisal Skills Programme*, no date).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pencarian awal ditemukan total 2.819 studi. Setelah mengeksklusi studi yang sama dari 9 *database online*, penilaian melalui abstrak, dilanjutkan dengan penilaian isi secara keseluruhan studi, terdapat 9 studi yang dapat diinklusi ke dalam kajian sistematik ini. Semua studi merupakan jenis studi evaluasi ekonomi yang menilai Program Vaksinasi HPV di *Low Middle Income Countries*, baik yang menggunakan *Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics (PRIME)* seperti studi

yang dilakukan oleh Mahumud, Rashidul Alam et al (2020) di Bangladesh, Van Minh, Hoang et al (2017) di Vietnam, Abbas et al (2020) di beberapa negara seperti Jamaica, Bolivia, Papua New Guinea, studi Markov Model yang dilakukan di Malaysia oleh Aljunid et al (2016) dan Indonesia oleh Setiawan et al (2020), kerangka mikrosimulasi yang dilakukan oleh Ekwunife, Obinna I. et al (2017) di Nigeria, kombinasi *decision tree* dan model Markov pada studi yang dilakukan oleh Prinja et al (2017) di Punjab.

Vaksin HPV dapat mencegah kasus baru, kematian akibat kanker serviks, dan penurunan DALYs. Seperti studi oleh Anwari et al (2020) yang menyatakan dengan memvaksinasi satu kohort anak perempuan di Afghanistan dapat mencegah 1.718 kasus kanker serviks, 125 rawat inap, dan 1.612 kematian selama masa kohort. Di Indonesia, setelah memvaksinasi hampir 2,3 juta anak perempuan berusia 10 tahun dapat mencegah kanker serviks sebanyak 34.723 dengan quadrivalen; 43.414 dengan bivalen; dan 51.522 dengan nonavalen (Setiawan, 2020). Dalam memperkirakan dampak kesehatan dari vaksinasi HPV pada anak perempuan berusia 9 tahun, kombinasi terbaru demografi, bobot kecacatan, perkiraan beban kanker serviks dapat menghasilkan peningkatan 26% jumlah kasus yang dicegah, peningkatan 51% dalam kematian yang dapat dihindari, dan penurunan 72% DALY per 1000 anak perempuan yang divaksinasi dengan vaksin bivalen atau quadrivalen dan nonavalen, dibandingkan dengan sebelumnya. Dengan menggunakan model PRIME terbaru, Vaksin HPV Bivalen dan Quadrivalen diperkirakan mencegah 15 kasus, 12 kematian, dan 243 DALYs per 1000 anak perempuan yang divaksinasi, dan vaksin HPV nonavalen diperkirakan dapat mencegah 19 kasus, 14 kematian, dan 306 DALYs per 1000 anak perempuan yang divaksinasi (Abbas, 2020).

Studi oleh Mahumud, Rashidul et al (2020) menunjukkan bahwa pengenalan Vaksinasi HPV Bivalen di Bangladesh sangat hemat biaya (ICER = US\$488/DALY) dengan harga GAVI (Mahumud, 2020), sama halnya

seperti studi oleh Anwari et al (2020) yang menyatakan ICER sebesar US\$426 per DALY yang dihindari dari perspektif pemerintah Afghanistan dan US\$400 per DALY yang dihindari dari perspektif masyarakat (Anwari, 2020). Sedangkan menurut studi yang dilakukan di Indonesia oleh Setiawan et al (2020) menggambarkan sebagian besar vaksin cukup hemat biaya dan hanya vaksin Bivalen dengan harga GAVI/UNICEF yang akan dianggap sebagai strategi penghematan biaya (Setiawan, 2020). Hal ini didukung pula dengan studi Van Minh et al (2017) di Vietnam yang menyatakan dengan GAVI sebesar US\$4,55, vaksinasi HPV kemungkinan akan sangat hemat biaya dengan ICER per DALY dalam kisaran US\$780 – 1120 (Van Minh, 2017).

Studi yang dilakukan Ngabo Fidele, et al (2015) di Rwanda membandingkan biaya pengenalan dan pelaksanaan Vaksin HPV dengan Vaksin Pneumococcal dan Rotavirus yang menunjukkan biaya unit per anak yang diimunisasi lengkap dengan 3 dosis vaksin adalah \$0,37 untuk vaksin rotavirus (RotaTeq®), \$0,54 untuk vaksin pneumokokus (Prevnar®) di pre-filled syringes, dan \$10,23 untuk vaksin HPV (Gardasil®), tanpa memperhitungkan biaya yang terkait dengan pengadaan vaksin. Biaya pemberian Prevnar® dan RotaTeq® sama karena keduanya didistribusikan menggunakan infrastruktur sistem kesehatan yang sudah ada sedangkan total biaya keuangan pemberian Gardasil® lebih tinggi karena membutuhkan kebutuhan sumber daya yang lebih besar terkait pembuatan sistem baru untuk populasi target anak perempuan berusia 12 tahun yang belum pernah diimunisasi rutin sebelumnya (Ngabo, 2015).

Aljunid et al (2016) dalam studinya membandingkan efektivitas pemberian Vaksin HPV 2 dan 3 dosis, hasilnya menunjukkan 361 kasus kanker serviks dapat dicegah dengan QALY 7.732.266. Namun manfaat perlindungan seumur hidup pemberian 2 dosis Vaksin HPV menunjukkan penghematan biaya yang signifikan sebesar RM 36,722,700 dibandingkan dengan pemberian 3 dosis Vaksin HPV. Dengan pemberian 2 dosis, Departemen

Kesehatan Malaysia dapat memvaksinasi 137.025 kali lebih banyak anak perempuan dibandingkan dengan 3 dosis Vaksin HPV (Aljunid, 2016). Efektivitas vaksinasi HPV dalam mencegah kasus kanker serviks dapat ditingkatkan dengan cara mengkombinasikan pemberian vaksinasi dengan tindakan skrining. Kombinasi skenario skrining oportunistik saat ini dan program vaksinasi HPV nasional merupakan satu-satunya pilihan kebijakan yang efektif dan kuat dari segi biaya bagi Pemerintah Nigeria. Namun, skenario skrining oportunistik saat ini dan program vaksinasi HPV nasional hanya akan hemat biaya apabila biaya unit vaksin HPV tidak melebihi \$5. Pemerintah Nigeria masih memerlukan Analisis *Expected Value of Perfect Information* sebagai tambahan informasi sebelum memutuskan untuk mengadopsi CS + NV (Ekwunife, 2017).

Evaluasi ekonomi atau sering dikenal dengan istilah evaluasi efisiensi ekonomi bertujuan untuk memberikan informasi penting bagi para pengambil keputusan yang ingin mengetahui apakah suatu prosedur, layanan, atau program memiliki nilai lebih apabila dibandingkan dengan alternatif pilihan lainnya dalam memanfaatkan sumber daya yang terbatas (Pusat Pembiayaan dan Jaminan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Cost Effectiveness Analysis (CEA) membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran luaran yang berbeda. Pada CEA biaya intervensi diukur dalam satuan unit moneter (rupiah) dan hasil intervensi diukur dalam unit yang sesuai dengan intervensi yang digunakan. Terdapat dua bentuk akhir dari CEA yaitu *Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER)* dan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)*. Jika membandingkan rasio biaya dan efektivitas antar prosedur intervensi secara langsung maka akan menghasilkan ACER. Sedangkan jika membandingkan selisih biaya dan selisih luaran (DALY dan QALY) kedua prosedur intervensi maka akan menghasilkan ICER. Kemudian ICER ini akan dibandingkan dengan *threshold* yang d i t e t a p k a n

Tabel 2. Karakteristik Studi

Judul	Penulis	Tujuan	Metode	Hasil
Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh	Mahumud, Rashidul Alam, et al 2020	Untuk menilai dampak kesehatan dan ekonomi penggunaan Vaksin HPV 2 dosis bivalent dan quadrivalent (Gardasil) di Bangladesh.	PRIME untuk menilai efektivitas biaya memperkenalkan vaksinasi HPV. Rasio ICERs diperkirakan berdasarkan DALYs yang dapat dihindari menggunakan CET. Analisis dilakukan dari perspektif sistem kesehatan dalam hal rute pemberian vaksin.	Pengenalan vaksinasi HPV bivalent ditemukan sangat hemat biaya (ICER = US\$488/DALY) dengan harga GAVI. Nilai ICER adalah US\$710, US\$356 dan US\$397 per DALY yang dapat dicegah untuk program berbasis sekolah, berbasis fasilitas kesehatan, dan program berbasis penjangkauan, yang konsisten dengan kisaran CET (US\$67 hingga US\$854). Namun, vaksin bivalent dan quadrivalent dengan harga yang tercantum tidak terbukti hemat biaya, dengan ICER masing-masing US\$1405 dan US\$3250 per DALY, yang melebihi nilai CET.
Cost-effectiveness of HPV vaccination regime: comparing twice versus thrice vaccinations dose regime among adolescent girls in Malaysia	Aijuni d, Syed, et al 2016	Untuk menentukan efektifitas biaya 2 dan 3 dosis Vaksin HPV pada anak perempuan di Malaysia.	Model kohort Markov pada anak perempuan berusia 13 tahun di Malaysia (n = 274.050). Probabilitas transisi, nilai utilitas, data epidemiologi dan biaya bersumber dari literatur yang diterbitkan dan data lokal. Efektivitas vaksin berdasarkan kemanjuran keseluruhan yang dilaporkan dari uji klinis 3 dosis. Analisis sensitivitas biaya vaksin, cakupan vaksin dan tingkat diskonto dengan protokol 2 dosis dilakukan.	Pemberian 3 dosis dan 2 dosis sama-sama menunjukkan 361 kasus Kanker Serviks yang dapat dihindari ; QALY 7.732.266. Namun, perlindungan seumur hidup di pemberian 2-dosis, menunjukkan penghematan biaya yang signifikan sebesar RM 36,722,700 dibandingkan dengan 3-dosis. Depkes Malaysia dapat memvaksinasi 137.025 lebih banyak anak perempuan di negara ini dengan menggunakan program vaksinasi 2 dosis. Model tersebut memperkirakan bahwa skema vaksinasi HPV 2 dosis dapat menghindari tambahan 180 Kanker Serviks dan 63 kematian dibandingkan dengan 3 dosis.
A cost comparison of introducing and delivering pneumococcal, rotavirus and human papillomavirus vaccines in Rwanda	Ngabo, Fidele, et al 2015	Untuk memahami biaya pengenalan dan pelaksanaan per dosis per anak dari Vaksin Pneumococcal, Rotavirus, dan HPV di Rwanda agar dapat menggunakan sumber daya keuangan daerah dan eksternal.	Biaya awal, berulang, dan modal dari perspektif pemerintah dikumpulkan pada tahun 2012. Karena Vaksin pneumokokus dan vaksin HPV telah diperkenalkan lebih dahulu, data biaya untuk vaksin tersebut dikumpulkan secara retrospektif sementara biaya prospektif (proyeksi) dilakukan untuk vaksin Rotavirus.	Biaya unit keuangan per anak yang diimunisasi lengkap (atau perempuan untuk vaksin HPV) dengan 3 dosis vaksin (tanpa biaya yang terkait dengan pengadaan vaksin) adalah \$0,37 untuk vaksin rotavirus (RotaTeq®), \$0,54 untuk vaksin pneumokokus (Pneumovax®) di <i>pre-filled syringes</i> , dan \$10,23 untuk vaksin HPV (Gardasil®). Biaya pemberian Pneumovax® dan RotaTeq® sama karena keduanya dikirim menggunakan infrastruktur sistem kesehatan pengiriman vaksin bayi di pusat kesehatan. Total biaya keuangan pemberian Gardasil® lebih tinggi daripada dua vaksin bayi karena kebutuhan sumber daya yang lebih besar terkait dengan pembuatan sistem baru untuk populasi target anak perempuan berusia 12 tahun yang belum pernah diimunisasi rutin.
Cost-effectiveness of Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in Nigeria: a decision analysis using pragmatic parameter estimates for cost and programme coverage	Ekwurife, Obinna I. et al 2017	Untuk menilai efektivitas biaya Vaksinasi HPV di Nigeria menggunakan parameter pragmatis untuk biaya dan cakupan program.	Kerangka mikrosimulasi digunakan. Perjalanan alamiah penyakit kanker serviks telah diubah dari studi berbasis model Nigeria sebelumnya. Penetapan biaya didasarkan pada perspektif penyedia layanan kesehatan. DALYs yang disebabkan kematian kanker serviks dapat digunakan untuk memperkirakan manfaat. Pilihan kebijakan yang sesuai diperoleh dengan menghitung ICER.	Kombinasi skenario skrining oportunistik saat ini dan program vaksinasi HPV nasional (CS + NV) adalah satu-satunya pilihan kebijakan yang efektif dan kuat dari segi biaya. Namun, skenario CS + NV hanya hemat biaya apabila biaya unit vaksin HPV tidak melebihi \$5. Analisis EVPI menunjukkan bahwa diperlukan penelitian tambahan untuk menginformasikan keputusan untuk mengadopsi CS + NV.
Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination for Adolescent Girls in Punjab State : Implications for India's Universal Immunization Program	Prinshankar et al 2017	Untuk menilai <i>Incremental cost per QALYs</i> dalam penggunaan Vaksin HPV dibandingkan tidak divaksin.	Model perkembangan statis, menggunakan kombinasi pohon keputusan dan model Markov, diisi menggunakan data epidemiologi, biaya, cakupan, dan efektivitas untuk menentukan efektivitas biaya vaksinasi HPV. Menggunakan perspektif masyarakat, biaya dan konsekuensi umur hidup (QALYs) di antara kohort gadis remaja 11 tahun di negara bagian Punjab dibagi dalam 2 skenario alternatif dengan dan tanpa vaksinasi. Semua biaya dan konsekuensi didiskontokan tarif 3%.	Meskipun imunisasi kohort 1 tahun anak perempuan berusia 11 tahun di Punjab menghabiskan biaya INR 135 juta, US\$ 2,08 juta dan Int\$ 6,25 juta secara absolut, biaya bersihnya setelah memperhitungkan penghematan pengobatan adalah INR 38 juta (US\$ 0,58 juta dan Int\$1,76 juta). Biaya tambahan per QALY untuk vaksinasi HPV sebesar INR 73 (US\$ 1,12 dan Int\$ 3,38). Mengingat semua ketidakpastian data, ada kemungkinan 90% untuk strategi vaksinasi menjadi hemat biaya di Punjab pada batas kemampuan membayar sebesar INR 10.000, yang kurang dari sepersepuluh PDB per kapita.
Potential health impact and cost-effectiveness of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Afghanistan	Anwar i, Palwas ha et al 2020	Untuk memperkirakan dampak kesehatan dan efektivitas biaya Vaksinasi HPV di Afghanistan sebagai bahan pertimbangan mengambil keputusan.	Model kohort statis berbasis Excel digunakan untuk memperkirakan <i>lifetime costs</i> dan dampak kesehatan dari memvaksinasi kohort tunggal anak perempuan berusia 9 tahun pada tahun 2018 dengan vaksin HPV bivalent, dibandingkan tanpa divaksinasi. Skenario lain dengan program mengejar ketinggalan untuk anak perempuan berusia 10-14 tahun.	Memvaksinasi HPV 1 kohort anak perempuan berusia 9 tahun di Afghanistan mencegah 1.718 kasus kanker serviks, 125 rawat inap, dan 1.612 kematian selama masa kohort. ICER US\$426 per DALY yang dihindari dari perspektif pemerintah dan US\$400 per DALY yang dihindari dari perspektif masyarakat. Perkiraan biaya tahunan program vaksinasi HPV (US\$3.343.311) mewakili sekitar 3,53% total anggaran imunisasi negara tahun 2018 atau 0,13% total belanja kesehatan.
Cervical Cancer Prevention in Indonesia : An Updated Clinical Impact, Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis	Setiawan, Didik et al 2020	Untuk menggambarkan secara komprehensif efektivitas biaya dan <i>budget-impact</i> kebijakan vaksinasi di Indonesia.	Model Markov kohort digunakan untuk mengevaluasi biaya dan dampak klinis vaksinasi HPV pada anak perempuan berusia 10 tahun di Indonesia. Para peneliti mempertimbangkan dua dosis dari ketiga vaksin HPV yang tersedia disesuaikan dengan profil infeksi HPV dengan usia cakupan vaksinasi 95% untuk memperkirakan insiden dan kematian kanker serviks nasional. Analisis <i>budget-impact</i> menggambarkan tiga skenario berbeda.	Setelah memvaksinasi penuh sekitar 2,3 juta anak perempuan berusia 10 tahun, 34.723; 43.414; dan 51.522 kasus kanker serviks dicegah dengan vaksin Quadrivalent, Bivalent, dan Nonavalent secara berurutan. Kematian tertinggi (591 kasus) dan terendah (399 kasus) dicegah dengan vaksin Nonavalent dan Quadrivalent. Sebagian besar vaksin cukup hemat biaya dan hanya vaksin Bivalent dengan harga GAVI/UNICEF yang akan dianggap sebagai strategi penghematan biaya. Pemerintah harus menyediakan anggaran tahunan sekitar US\$49 juta dan US\$22 juta masing-masing menggunakan harga kontrak pemerintah dan harga GAVI/UNICEF.
Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: a PRIME modeling study	Van Minh, Hoang et al 2017	Untuk mengetahui efektivitas biaya Vaksinasi HPV yang melibatkan analisis lokal dan para pemangku kebijakan.	Model PRIME digunakan untuk mengevaluasi efektivitas biaya pengenalan vaksin HPV. Sebuah studi biaya berdasarkan diskusi panel ahli, wawancara dan tinjauan catatan kasus rumah sakit dilakukan untuk mengeksplorasi biaya perawatan kanker serviks.	Biaya pengobatan kanker serviks berkisar antara US\$368 – 11400 tergantung pada jenis rumah sakit dan perawatan yang terlibat. Dengan GAVI sebesar US\$4,55, vaksinasi HPV kemungkinan akan sangat hemat biaya dengan biaya tambahan per DALY dapat dihindari dalam kisaran US\$780 - 1120. Dengan harga Cervarix dan Gardasil di Vietnam, biaya tambahan per DALY yang dapat dihindari untuk vaksinasi HPV dapat melebihi US\$8000.
Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study	Abbas, Kaja M et al 2020	Untuk memperbarui dampak kesehatan yang disebabkan oleh Vaksinasi HPV secara global, regional, dan level nasional di 177 negara.	PRIME diperbarui dengan demografi populasi dari <i>UNWPP</i> 2019 revisi bobot kecacatan dari studi <i>GBD</i> 2017, dan beban kanker serviks dari <i>GLOBOCAN database</i> 2018. Diperkirakan umur hidup manfaat untuk vaksinasi bivalent atau quadrivalent dan nonavalent pada anak perempuan berusia 9 tahun dan 12 tahun dengan cakupan 90% selama 2020-29 di 177 negara. Dampak kesehatan disajikan dalam jumlah kasus kanker serviks, kematian, atau DALYs yang dapat dihindari per 1000 anak perempuan yang divaksinasi dibandingkan dengan yang tidak divaksinasi, dan jumlah anak perempuan yang perlu divaksinasi untuk mencegah satu kasus, kematian, atau DALY.	Kombinasi terbaru demografi, bobot kecacatan, perkiraan beban kanker serviks menghasilkan peningkatan 26% jumlah kasus yang dicegah, peningkatan 51% dalam kematian yang dapat dihindari, dan peningkatan 72% dalam DALY yang dapat dihindari per 1000 anak perempuan yang divaksinasi dengan vaksin bivalent, quadrivalent, dan nonavalent, dibandingkan dengan sebelumnya. Dengan model terbaru, vaksin HPV bivalent atau quadrivalent diperkirakan mencegah 15 kasus, 12 kematian, dan 243 DALYs per 1000 anak perempuan yang divaksinasi, dan vaksin HPV nonavalent diperkirakan mencegah 19 kasus, 14 kematian, dan 306 DALYs per 1000 anak perempuan yang divaksinasi. Manfaat kesehatan dari memvaksinasi anak perempuan berusia 12 tahun diperkirakan hampir sama tetapi sedikit lebih rendah dibandingkan dengan 9 tahun.

Tabel 3. Jenis Evaluasi Ekonomi dalam Bidang Kesehatan

	Bila kajian hanya mengukur biaya atau konsekuensi/ <i>outcome</i> /luaran saja	Bila kajian mempertimbangkan baik biaya maupun konsekuensi/ <i>outcome</i> /luaran
Tak ada komparasi dengan alternatif lain	Evaluasi Ekonomi Parsial Hanya mencakup salah satu : Deskripsi luaran, atau Deskripsi biaya (<i>cost description</i>)	Evaluasi Ekonomi Parsial Berupa deskripsi biaya-luaran (<i>Cost-outcome description</i>)
Komparasi dari dua atau lebih alternatif	Evaluasi Ekonomi Parsial Hanya mencakup salah satu saja : Evaluasi terhadap efikasi atau efektivitas, atau Analisis biaya (<i>cost analysis</i>)	Evaluasi Ekonomi yang Utuh / Penuh (<i>Full Economic Evaluation</i>), dapat berupa: <i>Cost-minimization analysis</i> (CMA) <i>Cost-effectiveness analysis</i> (CEA) <i>Cost utility analysis</i> (CUA) <i>Cost benefit analysis</i> (CBA)

Sumber : *Drummond, Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 2015(Drummond, 2015)

(Pusat Pembiayaan dan Jaminan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Misalnya, *threshold* di Amerika Serikat US\$ 50.000-100.000 per QALY, Thailand 160.000 Thai Baht per QALY/DALY(Neumann, 2014; Teerawattananon, 2018).Indonesia belum memiliki *threshold*, sehingga dapat menggunakan kriteria GDP per kapita yang telah disesuaikan dengan *Purchasing Power Parity (PPP)*. Hal ini sejalan dengan saran WHO bagi negara berkembang yang tidak memiliki angka *threshold*, dengan ketentuan : “sangat *cost-effective*” jika 1xGDP per kapita dan “*cost-effective*” jika 3xGDP per kapita (World Health Organization, 2001). LMICs menggunakan kriteria 1-3x GDP. Namun perlu juga dicermati bahwa kriteria ini merupakan nilai aspirasi yang hanya mencerminkan sisi permintaan tanpa mempertimbangkan sisi penawaran.

Sembilan penelitian di LMICs, *Cost-Effectiveness Analysis* vaksin HPV adalah yang paling umum digunakan. Hal ini dikarenakan CEA membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran luaran yang berbeda, dalam hal ini antara yang divaksin HPV dengan yang tidak divaksin HPV dengan *outcome* jumlah kasus kanker serviks, kematian akibat kanker serviks. Studi-studi tersebut merekomendasikan penggunaan rasio efektivitas biaya tambahan/tahun hidup yang

disesuaikan dengan disabilitas (ICER/DALY) dibandingkan dengan Produk Domestik Bruto (PDB), vaksin HPV bivalen, dengan target populasi anak berusia 9-13 tahun, dengan harga GAVI sekitar US\$ 4,50.

Tantangan dan hambatan untuk menerapkan hasil evaluasi ekonomi Program Vaksinasi HPV di *Low Middle Income Countries* antara lain kecukupan anggaran yang dapat menjamin keberlangsungan Program Vaksinasi HPV (Ekwunife, 2017) seperti halnya di Nigeria, kontrak harga GAVI Vaksin HPV hanya berlangsung selama periode tertentu (Setiawan, 2020). Studi oleh Anwari et al (2020) menyatakan bahwa Afghanistan memerlukan tambahan biaya tahunan sebesar US\$400 per DALY di mana mewakili 3,53% dari total anggaran imunisasi negara untuk tahun 2018 atas 0,13% total belanja kesehatan (Anwari, 2020). Seperti halnya di Afghanistan, untuk menyediakan cakupan nasional vaksinasi HPV di Indonesia, Pemerintah harus menyediakan anggaran tahunan sekitar US\$49 juta dan US\$22 juta masing-masing menggunakan harga kontrak pemerintah dan harga GAVI/UNICEF (Setiawan, 2020).

Studi-studi yang kami telaah menggunakan berbagai macam teknik statistik dan simulasi permodelan untuk menghasilkan nilai akhir analisis berdasarkan tujuan penelitian dan kebijakan negara masing-masing. CEA

menilai *value for money* suatu intervensi kesehatan. Namun faktor keterjangkauan, ekuitas, etika dan faktor-faktor lain juga perlu dipertimbangkan dalam mengimplementasikan sebuah intervensi kesehatan di suatu negara.

PENUTUP

Evaluasi ekonomi merupakan suatu penilaian yang bertujuan untuk memberikan informasi penting bagi para pengambil keputusan yang ingin mengetahui apakah suatu prosedur, layanan, atau program memiliki nilai lebih apabila dibandingkan dengan alternatif pilihan lainnya dalam memanfaatkan sumber daya yang terbatas. Penilaian ini seringkali dilakukan para pengambil kebijakan sebelum menerapkan prosedur, layanan, atau program tersebut. Demikian pula dilakukan oleh para pemangku kebijakan LMICs sebelum mengimplementasikan Program Vaksinasi HPV, perlu dilakukan evaluasi ekonomi dalam hal ini *Cost Effectiveness Analysis*.

Program Vaksinasi HPV Bivalen di LMICs dengan target populasi pada anak perempuan berusia 9-13 tahun dengan harga GAVI sekitar US\$4,5 termasuk *cost effective* menurut *Cost Effectiveness Analysis* dengan merekomendasikan penggunaan ICER per DALY dibandingkan dengan penggunaan Produk Domestik Bruto (PDB). Tantangan dan hambatan untuk menerapkan hasil evaluasi ekonomi Program Vaksinasi HPV di *Low Middle Income Countries* antara lain kecukupan anggaran yang dapat menjamin keberlangsungan Program Vaksinasi HPV seperti halnya tergambar di Nigeria serta kontrak harga GAVI Vaksin HPV hanya berlangsung selama periode tertentu.

Kajian sistematis ini tidak terlepas dari kekurangan dikarenakan adanya keterbatasan dalam pencarian studi yang berhubungan. Resiko ini kami coba minimalisasi dengan mendefinisikan kriteria inklusi sebelumnya dan memperluas strategi pencarian. Kami berharap akan lebih banyak lagi studi mengenai evaluasi ekonomi yang menggunakan pembiayaan negara agar dapat memperkecil bias kepentingan dalam studi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, K. M., van Zandvoort, K., Brisson, M. and Jit, M. 2020. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd, 8(4), pp. e536–e544. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30022-X.
- Aljunid, S., Maimaiti, N., Nur, A. M., Noor, M. R. M. and Wan Puteh, S. E. 2016. Cost-effectiveness of HPV vaccination regime: Comparing twice versus thrice vaccinations dose regime among adolescent girls in Malaysia Health policies, systems and management in high-income countries, *BMC Public Health*. BioMed Central Ltd., 16(1), pp. 1–5. doi: 10.1186/s12889-016-2754-1.
- American Society of Clinical Oncology. 2021. *Cervical Cancer: Statistics | Cancer.Net, Cancer.net*.
- Anwari, P., Debellut, F., Vodicka, E., Clark, A., Farewar, F., Zhwak, Z. A., Nazary, D., Pecenka, C., Scott LaMontagne, D. and Safi, N. 2020. Potential health impact and cost-effectiveness of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Afghanistan, *Vaccine*. Elsevier Ltd, 38(6), pp. 1352–1362. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.013.
- CASP CHECKLISTS - CASP - Critical Appraisal Skills Programme. no date. Available at: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/> (Accessed: 26 June 2021).
- Drummond. 2015. *Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programmes*.
- Ekwunife, O. I. and Lhachimi, S. K. 2017. Cost-effectiveness of Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in Nigeria: a decision analysis using pragmatic parameter estimates for cost and programme coverage, *BMC Health Services Research*, 17(1), p. 815. doi: 10.1186/s12913-017-2758-2.
- Hutubessy, R., Henao, A. M., Namgyal, P., Moorthy, V. and Hombach, J. 2011. Results from evaluations of models and cost-effectiveness tools to support introduction decisions for new vaccines need critical appraisal, *BMC Medicine*, 9(1), p. 55. doi: 10.1186/1741-7015-9-55.
- Ladner, J., Besson, M.-H., Rodrigues, M., Audureau, E. and Saba, J. 2014. Performance of 21 HPV

- vaccination programs implemented in low and middle-income countries, 2009–2013, *BMC Public Health*, 14(1), p. 670. doi: 10.1186/1471-2458-14-670.
- Low & middle income | Data* (no date). Available at: <https://data.worldbank.org/income-level/low-and-middle-income?view=chart> (Accessed: 25 June 2021).
- Mahumud, R. A., Gow, J., Alam, K., Keramat, S. A., Hossain, M. G., Sultana, M., Sarker, A. R. and Islam, S. M. S. 2020. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh, *Vaccine*. Elsevier Ltd, 38(2), pp. 165–172. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.037.
- Van Minh, H., My, N. T. T. and Jit, M. 2017. Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: A PRIME modeling study, *BMC Health Services Research*. BioMed Central Ltd., 17(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12913-017-2297-x.
- Neumann, P., Cohen, J. and Weinstein, M. 2014. Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold, *N Engl J Med*, 371(9), pp. 796–797.
- Ngabo, F., Levin, A., Wang, S. A., Gatera, M., Rugambwa, C., Kayonga, C., Donnen, P., Lepage, P. and Hutubessy, R. 2015. A cost comparison of introducing and delivering pneumococcal, rotavirus and human papillomavirus vaccines in Rwanda, *Vaccine*. Elsevier Ltd, 33(51), pp. 7357–7363. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.022.
- PRISMA* (no date). Available at: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram> (Accessed: 28 June 2021).
- Pusat Pembiayaan dan Jaminan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Buku Penilaian Teknologi Kesehatan: Efektivitas Klinis dan Evaluasi Ekonomi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sankaranarayanan, R., Prabhu, P., Pawlita, M., Gheit, T., Bhatla, N. and Muwonge, R. 2016. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study, *Lancet Oncol*, 17(1), pp. 67–77.
- Setiawan, D., Andrijono, Hadinegoro, S. R., Meyta, H., Sitohang, R. V., Tandy, G., Perwitasari, D. A. and Postma, M. J. 2020. Cervical cancer prevention in Indonesia: An updated clinical impact, cost-effectiveness and budget impact analysis, *PLoS ONE*. Public Library of Science, 15(3), p. e0230359. doi: 10.1371/journal.pone.0230359.
- Teerawattananon, Y. 2018. ISPOR. Available at: https://www.ispor.org/docs/default-source/conference-ap-2018/teerawattananon-isporpanel-ce-threshold-v3.pdf?sfvrsn=e628b328_0
- World Health Organization. 2001. *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. Available at: <http://www.worldbank.org/publicsector/pe/PEAMMarch2005/CMHReport.pdf> (Accessed: 28 April 2021).
- World Health Organization. 2020a. *Cancer Today*. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed: 3 March 2021).
- World Health Organization. 2020b. *Cervical Cancer*. Available at: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1 (Accessed: 28 April 2021).
- World Health Organization. 2021. *Global Cancer Observatory*. Available at: <https://gco.iarc.fr/> (Accessed: 28 June 2021).