

ARTIKEL TINJAUAN: PERBANDINGAN EFEKTIVITAS BIAYA VAKSIN *DENGUE* DARI BERBAGAI NEGARA

Almananda Dwi Putri, Mutakin

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
Email korespondensi: dwiputrialmananda@gmail.com

ABSTRAK

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia khususnya negara tropis. Angka kejadian DBD cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya. Hal tersebut dapat berakibat pada tingginya biaya sakit yang harus diterima oleh pasien DBD. Upaya pencegahan DBD sudah dilakukan dengan adanya program pemberantasan vektor nyamuk. Akan tetapi, dalam beberapa kasus, pemberantasan vektor nyamuk tidak lagi cukup untuk mengatasi masalah DBD. Oleh karena itu, diperlukan pencegahan dan pengendalian *dengue* tambahan, dan salah satu cara yang diduga *cost-effective* yaitu dengan vaksinasi. Artikel *review* ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai perbandingan efektivitas biaya penggunaan vaksin *dengue* dari berbagai negara. Metode yang digunakan adalah dengan mengumpulkan dan membandingkan studi literatur yang didapat berdasarkan kata kunci tertentu. Hasil dari artikel *review* ini dapat diketahui bahwa setiap penggunaan vaksin *dengue* menghasilkan efektivitas dan biaya yang berbeda di setiap negara, tergantung pada GDP per kapita, biaya sakit, dan DALY. Namun, secara umum vaksin *dengue* dapat dijadikan sebagai salah satu upaya pencegahan demam berdarah yang *cost-effective*.

Kata kunci: DBD, efektivitas biaya, vaksin *dengue*.

ABSTRACT

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is still one of the public health problems in the world especially tropical country. The incidence of DHF tends to increase every year. This can result in the high cost of illness that must be received by DHF patients. Dengue prevention efforts have been done with the eradication of mosquito vector program. However, in some cases, eradication of mosquito vectors is no longer sufficient to address dengue problems. Therefore, additional dengue prevention and control is required, and one of the most cost-effective ways of vaccination. This review article aims to provide information on the cost effectiveness of dengue vaccine use from various countries. The method used is to collect and compare literature studies obtained on the basis of certain keywords. The results of this review article can be seen that each dengue vaccine's usage results in different effectiveness and costs in each country, depending on per capita GDP, ill costs, and DALY. However, in general dengue vaccine can be used as one of dengue prevention efforts are cost-effective

Keywords: *DHF, cost-effectiveness, dengue vaccine.*

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

Pendahuluan

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* dan ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes*, terutama *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang ditemukan di daerah tropis dan sub-tropis di seluruh dunia. DBD merupakan penyakit endemik yang muncul sepanjang tahun

terutama pada musim penghujan dan paling cepat tersebar penularannya di dunia. Faktor-faktor seperti peningkatan kepadatan jumlah penduduk, perubahan iklim, dan urbanisasi dapat meningkatkan penyebaran virus *dengue*. Saat ini, DBD menjadi penyakit endemik pada lebih dari 100 negara di dunia, di antaranya di wilayah Afrika, Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat.^[1, 2]

Terdapat empat serotipe berbeda dari virus *dengue* yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 di mana virus tersebut termasuk ke dalam golongan *Arthropod-Borne Virus*, genus *Flavivirus*, dan famili *Flaviviridae*. Pada umumnya, apabila pasien telah terinfeksi oleh salah satu dari empat jenis virus *dengue*, tubuh akan memiliki kekebalan terhadap virus tersebut, tetapi tidak menjamin kekebalan terhadap tiga jenis virus lainnya.^[2]

Berdasarkan jumlah kasus DBD yang dilaporkan secara global kepada *World Health Organization* (WHO), diketahui terjadi peningkatan jumlah kasus DBD dari 2,2 juta kasus pada tahun 2010 menjadi 3,2 juta kasus pada tahun 2015, sekitar 40% dari populasi dunia.^[2, 12] Termasuk kasus yang tidak dilaporkan, WHO memperkirakan terdapat sekitar 50 juta – 100 juta kasus DBD yang terjadi setiap tahunnya, terutama di Asia, Amerika Latin, dan Afrika.^[5, 6, 12] Pada tahun 2016, dilaporkan lebih dari 2,38 juta kasus terjadi di wilayah Amerika, 375.000 kasus dugaan di wilayah Pasifik Barat, dan 1.061 kemungkinan kasus di wilayah Afrika, Burkina Faso.^[2] Sementara di Indonesia, hingga tahun 2016, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mencatat angka kasus DBD mencapai 204.171 kasus dengan angka kematian sebesar 1.598 orang. Angka tersebut meningkat dari tahun sebelumnya di mana pada tahun 2015 tercatat sebanyak 129.650 kasus DBD dengan angka kematian sebesar 1.071 orang.^[1]

Tingginya angka kejadian DBD mengakibatkan tingginya biaya sakit yang harus ditanggung oleh pasien DBD. Pada tahun 2016, tercatat kasus DBD yang terjadi di Indonesia menyebabkan kerugian ekonomi

masyarakat sekitar 986 Milyar. Kerugian tersebut meliputi biaya berobat, kerugian waktu produktif penderita dan keluarga.^[7] Sementara di Filipina dan Meksiko, kasus DBD menghabiskan biaya ekonomi keseluruhan sekitar 345 juta US\$ dan 170 juta US\$ per tahun meliputi biaya langsung dan tidak langsung.^[30, 32]

WHO telah menyarankan berbagai upaya pengendalian penyakit DBD melalui kegiatan pemberantasan vektor nyamuk, salah satunya dengan pengasapan insektisida untuk memberantas semua nyamuk dan jentik nyamuk, baik yang terinfeksi virus *dengue* ataupun tidak.^[2, 8] Namun, sampai saat ini pelaksanaan program tersebut masih belum optimal, hanya berhasil sebagian dalam mengurangi beban penyakit DBD.^[33] Oleh karena itu, untuk menurunkan angka kejadian serta beban ekonomi akibat infeksi *dengue* yang tinggi, diperlukan upaya pencegahan dan pengendalian *dengue* tambahan, salah satunya dengan vaksinasi.^[9]

Vaksinasi merupakan salah satu tindakan yang paling efektif pada suatu populasi dalam mencegah penyebaran suatu penyakit dan terbukti *cost-effective*.^[29] *The WHO's Commission on Macroeconomics and Health* menyatakan bahwa efektivitas biaya dari intervensi kesehatan dapat dinilai dengan membandingkan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) per *Disability-Adjusted Life Year* (DALY) terhadap *Gross Domestic Product* (GDP) per kapita dari negara atau wilayah tersebut,^[10] jika ICER berada di bawah satu kali GDP per kapita, maka intervensi sangat *cost-effective*, dan jika ICER berada sekitar satu sampai tiga kali GDP per

kapita, maka intervensi dikatakan *cost-effective*.^[11, 22]

Sekitar akhir tahun 2015 dan awal tahun 2016, vaksin *dengue* pertama, Dengvaxia® (CYD-TDV) oleh Sanofi Pasteur, terdaftar di beberapa negara untuk digunakan pada individu berusia 9 – 45 tahun yang tinggal di daerah endemik.^[2] Vaksin tersebut merupakan vaksin tetravalent hidup yang dilemahkan (rekombinan),^[16] yang terbukti memiliki tingkat keberhasilan yang berbeda terhadap empat serotype *dengue*, dengan efektivitas tertinggi terhadap serotipe 3 dan 4.^[17, 18]

CYD-TDV telah dievaluasi melalui dua uji klinis fase III secara acak, yang dikenal sebagai CYD14 dan CYD15. Uji klinis CYD14 dilakukan di lima negara di Asia, meliputi Indonesia, Filipina, Malaysia, Vietnam, dan Thailand dengan 10.275 partisipan berusia 2 – 14 tahun pada pemberian vaksin pertama.^[17] Sementara CYD15 dilakukan di lima negara di Amerika Latin, meliputi Brazil, Colombia, Puerto Rico (AS), Honduras, dan Meksiko dengan 20.879 partisipan berusia 9 – 16 tahun pada pemberian vaksin pertama.^[18] Efikasi vaksin Dengvaxia® (CYD14 dan CYD15) secara keseluruhan dalam 25 bulan setelah pemberian dosis pertama adalah 60,3% dengan interval kepercayaan 95% yaitu 55,7 - 64,5% untuk semua partisipan (usia 9 - 16 tahun),^[19] dan lebih tinggi pada subjek dengan seropositif (78,2%) dengan interval kepercayaan 95% sekitar 65,4 - 86,3%.^[18] Penggunaan Dengvaxia pada anak dengan kelompok usia 2 – 5 tahun (CYD14 saja) menunjukkan efikasi vaksin yang lebih rendah yaitu 33,7% jika dibandingkan dengan anak kelompok usia 12 – 16 tahun yaitu

74,4% untuk CYD14 dan 67,6% untuk CYD15.^[17, 18]

Salah satu faktor penting yang harus dipertimbangkan dalam pengendalian infeksi adalah harga vaksin. Demam berdarah umumnya bukan penyakit yang mengancam jiwa, dengan tingkat kematian sekitar 0,1%. Jika harganya terlalu tinggi, target vaksin mungkin tidak tercapai dan pengendalian penyakit mungkin tidak berhasil.^[24] Oleh karena itu, penilaian terkait efektifitas biaya dari vaksin *dengue* baik dilakukan untuk memperkirakan kemajuan kesehatan dan biaya paling efektif untuk pengobatan dan pencegahan DBD. Apabila dilihat dari sudut pandang masyarakat di Brazil, Filipina, dan Meksiko, vaksin *dengue* dikatakan *cost-effective* apabila biaya per dosis vaksin berada di bawah 77 US\$, 262 US\$, dan 214 US\$, secara berturut-turut.^[4, 15, 20, 23]

Kurangnya data tentang penilaian dari sisi ekonomis dan penerimaan masyarakat terhadap vaksin *dengue*, menyebabkan keraguan dan ketidakpastian untuk mengadopsi strategi penggunaan vaksin *dengue* di daerah tertentu terutama negara berkembang.^[21] Hingga Oktober 2017, terdapat 19 negara yang telah mendaftarkan vaksin Dengvaxia® di antaranya Argentina, Bolivia, Brazil, El Salvador, Kosta Rika, Guatemala, Honduras, Meksiko, Paraguay, Peru, Venezuela, Australia, Bangladesh, Kamboja, Indonesia, Malaysia, Filipina, Singapura, dan Thailand.^[3]

Penulisan artikel *review* ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai perbandingan efektivitas biaya penggunaan vaksin *dengue* dari berbagai negara di dunia sebagai salah satu upaya yang dilakukan oleh

pemerintah dalam menekan angka kejadian demam berdarah.

Hasil dan Pembahasan

Sumber acuan yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini meliputi artikel dan jurnal ilmiah yang didapatkan melalui situs PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), PLoS (*Public Library of Science*), Google Scholar, dan ScienceDirect dengan pencarian menggunakan kata kunci “*dengue*”, “*dengue vaccine*”, dan “*cost-effectiveness of dengue vaccination*”,

serta data-data yang didapatkan dari WHO (*World Health Organization*) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang berkaitan dengan penyakit demam berdarah dan vaksin *dengue*. Artikel dan jurnal ilmiah yang digunakan merupakan naskah publikasi lima tahun terakhir yaitu tahun 2013 – 2018 dan merupakan jurnal ilmiah dengan publikasi internasional yang memuat bahasan mengenai penyakit demam berdarah, vaksin *dengue*, dan analisis efektivitas biaya vaksin *dengue*.

Tabel 1. Ringkasan artikel dan jurnal acuan yang digunakan dalam penulisan artikel *review*

Penulis (Tahun)	Analisis Negara	Ringkasan
Wu Zeng, et al. (2018)[11]	Amerika Latin (Brazil, Meksiko, Honduras, Puerto Rico, Colombia) dan Asia (Indonesia, Thailand, Malaysia, Filipina, Vietnam)	Peneliti mengevaluasi efektivitas biaya vaksin dengue, dilihat dari sudut pandang pelayanan kesehatan dan masyarakat, dengan pemodelan matematika. Tingkat cakupan vaksin 80% dari populasi yang ditargetkan dan kekebalan mencapai 30 tahun. Pengujian menggunakan tiga strategi vaksinasi meliputi kelompok vaksinasi rutin (9 tahun); kelompok vaksinasi rutin dengan 4 kelompok catch-up (9 – 13 tahun); kelompok vaksinasi rutin dengan 8 kelompok catch-up (9 – 17 tahun); kemudian dibandingkan dengan kelompok tanpa vaksin. Berdasarkan hasil yang didapat, jika dilihat dari sudut pandang pelayanan kesehatan, vaksin terbukti highly cost-effective ($ICER \leq 1$ GDP per kapita) di Brazil, Meksiko, Puerto Rico, Colombia, Indonesia, Malaysia, dan Thailand, sementara tiga negara lainnya (Honduras, Filipina, dan Vietnam) vaksin terbukti cost-effective ($ICER 1 < x \leq 3$ GDP per kapita). Dari sudut pandang masyarakat, vaksin terbukti cost saving di Brazil, Malaysia, dan Puerto Rico; highly cost-effective di Colombia, Indonesia, Meksiko, Thailand; dan cost-effective di Honduras, Filipina, dan Vietnam (Tabel 2).
Eunha Shim (2016)[23]	Filipina	Analisis efektivitas biaya dilihat dari sudut pandang pelayanan kesehatan (hanya biaya langsung) dan sudut pandang masyarakat (biaya langsung dan tidak langsung). Peneliti membandingkan program vaksin rutin (9 tahun) dan vaksinasi rutin dengan kelompok catch-up (9 – 15 tahun). Berdasarkan hasil yang didapat, baik dari sudut pandang pelayanan kesehatan maupun sudut pandang masyarakat, vaksin dengue terbukti cost effective. Dari sudut pandang pelayanan kesehatan, vaksin akan menghemat biaya dari \$7,687,887 US dolar untuk pengobatan tanpa vaksin menjadi sekitar \$6,615,860 atau \$6,521,900 jika program vaksin diimplementasikan dalam populasi 100.000 penduduk. Sementara dari sudut pandang masyarakat, pemberian vaksin dapat mengurangi biaya dari \$8,494,586 menjadi sekitar \$7,229,170 - \$7,332,538 US dolar.

Penulis (Tahun)	Analisis Negara	Ringkasan
Lam, et al. (2016)[15]	Filipina	Analisis efektivitas biaya dilihat dari sudut pandang masyarakat. Hasil menunjukkan bahwa pemberian vaksin rutin pada anak usia 9 tahun dapat menurunkan kasus DBD dan DALY sebesar 24% dan 26% masing-masing jika dibandingkan dengan kelompok tanpa vaksin. Sementara itu, apabila cakupan vaksinasi lebih luas dengan menambahkan kelompok usia mendekati 9 tahun, seperti 10 – 13 tahun, dan/atau 10 – 17 tahun, akan lebih banyak DALY yang dicegah dan lebih mengurangi biaya penyakit akibat DBD. Vaksin cost-effective hingga 24 US dolar per dosis.
David P. Durham, et al (2013)[31]	Brazil	Peneliti membandingkan efikasi vaksin yang lebih optimal dengan efikasi yang lebih rendah dari hasil uji klinis pada individu seropositif dan seronegatif. Berdasarkan hasil yang didapatkan, terbukti vaksin cost-effective hingga 534 US\$ per individu dan cost-saving hingga 204 US\$ dengan efikasi 70%. Sementara untuk efikasi yang lebih rendah yaitu 30%, vaksin terbukti cost-effective hingga 237 US\$ per individu dan cost-saving hingga 93 US\$.
Eunha Shim (2017)[4]	Brazil	Analisis efektivitas biaya menggunakan pemodelan matematika berdasarkan data uji efikasi vaksin. Berdasarkan hasil yang didapat, vaksinasi rutin dengan anak usia 9 tahun akan cost-effective ketika biaya vaksin per individu kurang dari 262 US\$. Sementara vaksinasi rutin dengan kelompok catch-up akan cost-effective jika biaya vaksin kurang dari 255 US\$.
Eunha Shim (2017)[20]	Meksiko	Peneliti menguji efektivitas biaya vaksin dengue dengan pemodelan matematika dari penyebaran dinamis dan vaksinasi dengue. Tingkat cakupan vaksin 30% dari populasi yang ditargetkan (usia 9 – 45 tahun) dan kekebalan mencapai 20 tahun. Berdasarkan hasil yang didapat, pemberian vaksin dengue akan mencegah 90% kasus DBD dan kematian terkait demam berdarah setiap tahunnya. Vaksin dengue di Meksiko akan highly cost-effective selama biaya vaksinasi per individu kurang dari 140 US\$ jika dilihat dari sudut pandang pelayanan kesehatan dan di bawah 214 US\$ jika dilihat dari sudut pandang masyarakat (ICER atau biaya/QALY \leq 1 GDP per kapita 10,307\$). Sementara vaksin dengue masih dianggap cost-effective jika biaya vaksinasi per individu adalah < 245\$ dan < 315\$ dari sudut pandang pelayanan kesehatan dan masyarakat, masing-masing.

Tabel 2. GDP, DALY per 100.000 populasi, biaya tahunan, dan ICER berdasarkan strategi, negara, dan perspektif ^[11]

No	Negara	GDP per Capita, 2015 US\$	Strategy/ Group	DALY	Biaya sakit per capita	ICER	
						Perspektif Sistem Kesehatan	Perspektif Sosial
Amerika Latin							
1.	Brazil	8670 US\$	NV	84.99	7.57 US\$	<i>Highly cost-effective</i>	<i>Cost saving</i>
			R9	-22.87	-2.00 US\$	4840 US\$	-2811 US\$
			R9C4	-25.46	-2.27 US\$	4901 US\$	-2748 US\$
			R9C8	-27.55	- 2.49 US\$	5042 US\$	-2593 US\$
2.	Colombia	6084 US\$	NV	77.43	4.85 US\$	<i>Highly cost-effective</i>	<i>Highly cost-effective</i>
			R9	-19.60	-1.23 US\$	4906 US\$	518 US\$

No	Negara	GDP per Capita, 2015 US\$	Strategy/ Group	DALY	Biaya sakit per capita	ICER	
						Perspektif Sistem Kesehatan	Perspektif Sosial
3.	Honduras	2407 US\$	R9C4	-21.34	-1.37 US\$	5134 US\$	775 US\$
			R9C8	-22.49	-1.46 US\$	5499 US\$	1184 US\$
			NV	86.84	2.12 US\$	<i>Cost-effective</i>	<i>Cost-effective</i>
			R9	-21.05	-0.52 US\$	4801 US\$	3188 US\$
			R9C4	-23.56	-0.60 US\$	4999 US\$	3389 US\$
4.	Meksiko	9009 US\$	R9C8	-25.30	-0.65 US\$	5292 US\$	3692 US\$
			NV	60.32	6.47 US\$	<i>Highly cost-effective</i>	<i>Highly cost-effective</i>
			R9	-11.74	-1.22 US\$	5865 US\$	742 US\$
			R9C4	-13.72	-1.48 US\$	5563 US\$	337 US\$
			R9C8	-15.52	-1.71 US\$	5442 US\$	146 US\$
5.	Puerto Rico (AS)	29,360 US\$	NV	80.00	31.52 US\$	<i>Highly cost-effective</i>	<i>Cost saving</i>
			R9	-17.50	-6.73 US\$	666 US\$	-29.008 US\$
			R9C4	-19.55	-7.66 US\$	436 US\$	-29.346 US\$
			R9C8	-21.20	-8.42 US\$	429 US\$	-29.375 US\$
			Rata-Rata 5 negara di Amerika Latin			NV	77.92
			R9	-18.55	-2.34 US\$	4216 US\$	-5474 US\$
			R9C4	-20.73	-2.67 US\$	4207 US\$	-5519 US\$
			R9C8	-22.41	-2.95 US\$	4341 US\$	-5389 US\$
Asia							
6.	Indonesia	3362 US\$	NV	130.82	5.67 US\$	<i>Highly cost-effective</i>	<i>Highly cost-effective</i>
			R9	-28.15	-1.22 US\$	3007 US\$	427 US\$
			R9C4	-30.87	-1.36 US\$	3026 US\$	445 US\$
			R9C8	-32.90	-1.47 US\$	3135 US\$	562 US\$
			7.	Malaysia	9557 US\$	NV	102.87
R9	-25.03	-2.93 US\$				1935 US\$	-5849 US\$
R9C4	-27.80	-3.33 US\$				1882 US\$	-5919 US\$
R9C8	-30.05	-3.67 US\$				1927 US\$	-5874 US\$
8.	Vietnam	2088 US\$				NV	130.88
			R9	-31.16	-0.60 US\$	3987 US\$	2507 US\$
			R9C4	-34.00	-0.67 US\$	3968 US\$	2487 US\$
			R9C8	-36.20	-0.72 US\$	4039 US\$	2561 US\$
			9.	Thailand	5742 US\$	NV	72.07
R9	-17.74	-1.22 US\$				4725 US\$	1078 US\$
R9C4	-19.35	-1.36 US\$				4651 US\$	997 US\$
R9C8	-20.37	-1.44 US\$				4832 US\$	1200 US\$
10.	Filipina	2858 US\$				NV	92.76
			R9	-20.56	-0.74 US\$	5101 US\$	3063 US\$
			R9C4	-22.79	-0.83 US\$	5160 US\$	3122 US\$
			R9C8	-24.23	-0.90 US\$	5422 US\$	3397 US\$
			Rata-Rata 5 negara di Asia			NV	105.88
			R9	-24.53	-1.34 US\$	3751 US\$	245 US\$
			R9C4	-26.96	-1.51 US\$	3737 US\$	227 US\$
			R9C8	-28.75	-1.64 US\$	3871 US\$	369 US\$

Keterangan: NV menunjukkan tanpa vaksin; R9 vaksinasi rutin hanya pada usia 9 tahun; R9C4 vaksinasi rutin pada usia 9 ditambah 4 kelompok catch-up (usia 9-13 tahun); R9C8 vaksinasi rutin pada usia 9 ditambah 8 kelompok catch-up (usia 9-17 tahun).

Saat ini, tidak ada pengobatan langsung yang bekerja melawan virus *dengue*, sehingga salah satu cara yang dapat dilakukan dalam pengendalian demam berdarah adalah dengan vaksinasi dan berbagai bentuk pengendalian vektor. Penelitian-penelitian terhadap vaksin *dengue* dilakukan untuk membantu pencapaian WHO dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas *dengue* sebesar 50% dan 25%, masing-masing, pada tahun 2020 di negara endemik.

Artikel *review* ini membahas mengenai perbandingan efektivitas biaya vaksin *dengue* dari sudut pandang layanan kesehatan dan masyarakat di wilayah Amerika Latin (Brazil, Meksiko, Puerto Rico, Colombia, Honduras) dan di wilayah Asia (Indonesia, Malaysia, Filipina, Vietnam, Thailand), di mana negara-negara tersebut merupakan negara yang sudah dilakukan uji klinis vaksin *dengue* berlisensi, Dengvaxia®.^[17, 18]

Berdasarkan penelitian-penelitian yang dibahas dalam artikel *review* ini, analisis efektivitas biaya vaksinasi *dengue* secara garis besar dilakukan dengan menggunakan pemodelan matematika untuk penyebaran *dengue*, di mana vaksin akan diberikan pada populasi target tertentu dan jumlah infeksi serta kasus *dengue* diperhitungkan. Selanjutnya keefektivan biaya vaksin *dengue* diukur dengan menggunakan rumus ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) yang dinyatakan sebagai biaya sakit (US\$) per DALY (*Disability-Adjusted Life Year*) yang dicegah, kemudian dibandingkan dengan GDP (*Gross Domestic*

Product) per kapita. GDP merupakan total nilai produksi barang dan jasa di dalam suatu negara dalam jangka waktu satu tahun. DALY merupakan ukuran dampak atau beban penyakit pada suatu populasi yang dinyatakan dalam bentuk hilangnya tahun produktif akibat dampak dari kecacatan dan kematian dini (usia kematian di bawah angka harapan hidup) karena suatu penyakit tertentu.^[13] Sementara ICER merupakan rasio perbedaan dalam biaya dengan perbedaan dalam efek kesehatan.^[14]

Suatu vaksin dapat dikatakan *cost-effective* jika $1 < x \leq 3$ GDP per kapita, apabila $ICER > 3$ GDP per kapita maka dikatakan tidak *cost effective*, dan jika $ICER \leq 1$ GDP per kapita maka dikatakan *highly cost-effective*.^[11, 22] Sementara *cost saving* menunjukkan harga yang lebih baik di mana biaya vaksinasi akan diimbangi dengan penghematan biaya dalam perawatan dan kerugian produktivitas dari kasus demam berdarah yang lebih sedikit karena vaksinasi.

Dalam *review* ini terdapat tiga penelitian yang membahas terkait efektivitas biaya vaksin *dengue* di Brazil.^[4, 11, 31] Hasil dari ketiga penelitian tersebut konsisten menyatakan bahwa vaksin *dengue cost-effective* bahkan *cost-saving* jika diimplementasikan di negara Brazil. Kemudian terdapat juga dua penelitian yang membahas terkait efektivitas biaya vaksin *dengue* di Meksiko. Pada penelitian yang dilakukan Zeng, 2018 memperkirakan efektivitas vaksin *dengue* dengan cakupan vaksin 80% dari populasi target dan kekebalan mencapai 30 tahun, sementara Shim, 2017

memperkirakan efektivitas vaksin *dengue* dengan cakupan 30% dan kekebalan mencapai 20 tahun. Analisis efektivitas biaya dari kedua penelitian tersebut melihat dari sudut pandang pelayanan kesehatan dan masyarakat dan hasil yang didapatkan dari kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa vaksin *dengue cost-effective* hingga *highly cost-effective* apabila diimplementasikan di Meksiko.

Di lihat dari tabel 2 terkait analisis efektivitas biaya yang dilakukan oleh Zeng, et al. 2018 di 10 negara endemik, diketahui bahwa rata-rata total DALY dari lima negara di Amerika Latin mencapai 77,92 DALY per 100.000 penduduk, di mana angka tertinggi di Honduras mencapai 86,84 DALY dan terendah di Meksiko mencapai 60,32 DALY. Sementara dari lima negara di Asia, rata-rata total DALY mencapai 105,88 DALY, di mana angka tertinggi di Vietnam yaitu mencapai 130,88 DALY dan terendah di Thailand yaitu 72,07 DALY. Dengan adanya pemberian vaksin *dengue*, diketahui bahwa 18,55 DALY per 100.000 penduduk dapat dicegah setiap tahunnya di lima negara di wilayah Amerika Latin, di mana angka tertinggi di Brazil yaitu mencapai 22,87 DALY yang dapat dicegah, dan angka terendah di Meksiko yaitu 11,74 DALY yang dapat dicegah. Sementara itu, untuk lima negara di wilayah Asia, sekitar 24,53 DALY dapat dicegah setiap tahunnya, di mana angka tertinggi di Vietnam yaitu mencapai 31,16 DALY dan terendah di Thailand yaitu 17,74 DALY. Selanjutnya jika dilihat dari biaya sakit per kapita, diketahui bahwa pemberian vaksinasi rutin akan mengurangi biaya sakit langsung dan tidak langsung rata-rata sebesar 22% di lima negara di Amerika Latin yaitu dari 10,51 US\$ menjadi 8,17 US\$, sementara di lima

negara di Asia, pemberian vaksin dapat mengurangi biaya sakit rata-rata sebesar 23%, yaitu dari 5,78 US\$ menjadi 4,44 US\$. Berdasarkan pada perspektif sistem kesehatan, rata-rata ICER dari lima negara di wilayah Amerika Latin sebesar 4.216 US\$/DALY, sedangkan di wilayah Asia, ICER rata-rata sebesar 3,751 US\$/DALY.

Berdasarkan hasil dari artikel *review* ini diketahui bahwa pencegahan angka kejadian demam berdarah dengan penggunaan vaksin *dengue* dapat menurunkan biaya sakit akibat DBD secara efektif. Analisis ambang batas yang menunjukkan bahwa harga tertinggi per dosis vaksin, di mana vaksin masih dianggap *cost-effective* dari segi biaya apabila berkisar dari 122,52 - 162,42 US\$ di Brazil; 75,95 - 96,52 US\$ di Colombia; 32,96 - 41,40 US\$ di Honduras; 73,62 - 89,79 US\$ di Meksiko; 326,60 - 441,35 US\$ di Puerto Rico; 58,44 - 72,31 US\$ di Indonesia; 144,06 - 180,45 US\$ di Malaysia; 34,47 - 42,37 US\$ di Filipina, sementara pada penelitian (Shim, 2016) kurang dari 66 US\$; 62,79 - 75,43 US\$ di Thailand; dan 34,47 - 43,02 US\$ di Vietnam, jika dilihat dari gabungan perspektif sistem kesehatan dan perspektif masyarakat untuk cakupan vaksin 80% dengan kekebalan hingga 30 tahun.^[11]

Meskipun nilai keefektivan biaya vaksin *dengue* yang ditunjukkan tidak sama untuk setiap negara dan setiap penelitian yang dilakukan, namun dari keseluruhan hasil yang didapat, konsisten menyatakan bahwa vaksin *dengue* dapat dijadikan salah satu cara pencegahan untuk menekan kasus dan biaya sakit akibat demam berdarah. Beberapa negara menunjukkan bahwa vaksin *dengue cost-effective*, *highly cost effective*, hingga *cost-saving* apabila diimplementasikan. Banyak

faktor yang dapat mempengaruhi perbedaan tersebut seperti karena adanya perbedaan dalam segi skenario dan variabel penelitian yang digunakan serta faktor lainnya seperti nilai pertukaran mata uang dan inflasi yang berbeda, hal tersebut akan mempengaruhi perhitungan.

Terdapat tiga faktor yang dapat membuat vaksin *dengue* cenderung *highly cost-effective* di suatu negara, di antaranya tingginya insiden *dengue*, efek vaksinasi tinggi, dan biaya tinggi per kasus. Di daerah dengan insiden tinggi, tingkat seroprevalens cenderung tinggi. Efektivitas juga cenderung tinggi, karena vaksin lebih efektif pada individu seropositif dibanding individu seronegatif. Biaya tinggi per kasus demam berdarah umumnya dikaitkan dengan GDP per kapita yang tinggi, karena biaya perawatan medis dan hilangnya produktivitas akibat penyakit sebanding dengan GDP.^[28]

Simpulan

Berdasarkan penelitian-penelitian terkait efektivitas biaya vaksin *dengue*, diketahui bahwa tiap populasi masyarakat yang berbeda, memiliki efektivitas dan biaya vaksin yang berbeda pula. Namun, vaksin *dengue* yang ditargetkan dengan tepat, secara umum dapat dijadikan sebagai salah satu upaya pencegahan yang *cost-effective* untuk mengurangi beban penyakit akibat demam berdarah secara keseluruhan.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI, 2017a. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
2. WHO, 2018. Dengue and Severe Dengue. [Online] Available at:

<http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

[Accessed 29 Mei 2018].

3. Delrieu I. Update on vaccine licensing and public sector programs and introduction strategies in early adopting Asia and Latin America countries. In: 66th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine & Hygiene. Baltimore, MD, USA. Nov. 8, 2017.
4. Shim E., 2017. Cost-effectiveness of Dengue Vaccination Programs in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 96, p. 1227–1234.
5. Stanaway JD, et al, 2016. The Global Burden of Dengue: An Analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.*, 16(6), p. 712–723.
6. Bhatt S, et al, 2013. The Global Distribution and Burden of Dengue. *Nature*, 496(7446), p. 504–507.
7. Kementerian Kesehatan RI, 2017b. Kerugian Ekonomi Akibat Penyakit Tular Vektor Hampir Capai Rp. 2 Triliun. [Online]. Available at: <http://www.depkes.go.id/article/view/17082500003/kerugian-ekonomi-akibat-penyakit-tular-vektor-hampir-capai-rp-2-triliun.html> [Accessed 29 Mei 2018].
8. Kementerian Kesehatan RI, 2014. Pusat Data dan Informasi: Situasi Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
9. Kementerian Kesehatan RI, 2013. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 42 Tahun 2013 Tentang Penyelenggaraan Imunisasi. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.

10. World Health Organization, 2009. Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE): Cost-Effectiveness Thresholds.
11. Zeng, Wu, et al, 2018. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination In Ten Endemic Countries. *Vaccine* 36, p. 413–420.
12. CDC, 2016. Dengue Epidemiology. [Online] Available at <https://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html> [Accessed 29 Juni 2018]
13. WHO, 2013. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). [Online] Available at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [Accessed 30 June 2018]
14. WHO, 2015. Thresholds for the Cost-Effectiveness of Interventions: Alternative Approaches. [Online] Available at <http://www.who.int/bulletin/volumes/93/2/14-138206/en/> [Accessed 30 June 2018]
15. Lam H, Ku GM, Wu D, Cheng KJG, Rivera A, Tumanan-Mendoza B, et al. 2016. Costeffectiveness Analysis of Dengue Vaccination in the Philippines. *Int J Infect Dis*, 45, p. 421.
16. WHO, 2016. Weekly Epidemiological Record. [Online] Available at <http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1> [Accessed 29 Juni 2018]
17. Capeding MR, et al, 2014. Clinical Efficacy and Safety of A Novel Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children in Asia: A Phase 3, Randomised, Observer-Masked, Placebocontrolled Trial. *Lancet*, 384(9951), p. 1358–1365.
18. Villar L, et al, 2015. Efficacy of A Tetravalent Dengue Vaccine In Children In Latin America. *N Engl J Med*, 372(2), p. 113–123.
19. Hadinegoro SR, et al., 2015. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*, 373(13), p. 1195–1206.
20. Shim E., 2017. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination in Yucatan, Mexico Using A Dynamic Dengue Transmission Model. *PLoS One*, 12
21. Lee, J.-S., et al, 2015. Correction: A Multi-country Study of the Household Willingness-to-Pay for Dengue Vaccines: Household Surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0004070. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004070>.
22. Shafie AA, Yeo HY, Coudeville L, et al. 2017. The Potential Cost Effectiveness of Different Dengue Vaccination Programmes in Malaysia: A Value-Based Pricing Assessment Using Dynamic Transmission Mathematical Modelling. *Pharmacoeconomics*, 35(5), p. 575-89.
23. Shim E., 2016. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination In The Philippines. *Am J Trop Med Hyg*, 95, p. 1137–1147.
24. Polwiang S., 2016. Vaccine coverage and the cost effectiveness of dengue vaccine in South East Asia. *PeerJ PrePrints* 4:e1694v1 <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1694v1>
25. International Monetary Fund. 2016 World Economic Outlook Database. [Online] Available at <https://www.imf.org/external/pubs/ft/w>

- [eo/2016/01/weodata/index.aspx](http://www.gdb-pur.com/economy/statistical-appendix.html)
[Accessed 28 Juni 2018]
26. Commonwealth of Puerto Rico, 2015. Government Development Bank. Statistical Appendix. [Online] Available at <http://www.gdb-pur.com/economy/statistical-appendix.html> [Accessed 28 Jun 2018]
27. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. 2016. The Global Economic Burden of Dengue: A Systematic Analysis. *Lancet Infect Dis*, 16, p. 935–941.
28. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. Dengue Vaccine. WHO Position Paper. July 2016;91(30):349–64.
29. S. Ozawa, S. Clark, A. Portnoy, et al. Return on investment from childhood immunization in low- and middle-income countries, 2011–20 *Health Aff (Millwood)*, 35 (2016), pp. 199-207
30. Edillo FE, Halasa YA, Largo FM, Erasmo JN, Amino NB, Alera MT, Yoon IK, Alcantara AC, Shepard DS, 2015. Economic cost and burden of dengue in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 92: 360–366.
31. Durham, D.P., et al. 2013. Dengue dynamics and vaccine cost-effectiveness in Brazil, *Vaccine* 31, p. 3957– 3961
32. Undurraga EA, Betancourt-Cravioto M, Ramos-Castaneda J, Martinez-Vega R, Mendez-Galvan J, Gubler DJ, et al. Economic and disease burden of dengue in Mexico. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015; 9(3):e0003547. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003547> PMID: 25786225
33. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control. *Vaccine*. 2015; 33(29):3293–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.010> PMID: 25989449
34. Dengue vaccine: WHO position paper— July 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016; 91(30):349–64. PMID:27476189.