

Analisis Efektivitas Biaya Escitalopram dan Fluoksetin Dibandingkan dengan Sertralin untuk Gangguan Depresi Mayor di Salah Satu Klinik di Kota Bandung

Sani A. R. Lestari¹, Irma M. Puspitasari^{1,2}, Neily Zakiyah^{1,2}, Elvine Gunawan¹

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Pusat Unggulan Iptek Perguruan Tinggi Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Gangguan depresi mayor menjadi kontributor utama beban penyakit global yang memengaruhi jutaan masyarakat dari segala usia di seluruh dunia. Di berbagai negara, escitalopram dinilai lebih efektif secara biaya dibandingkan dengan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) lain yang menjadi terapi lini pertama. Di Indonesia, escitalopram tidak termasuk dalam Formularium Nasional (Fornas). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas biaya dari escitalopram dan fluoksetin dibandingkan dengan sertralin, SSRI yang masuk ke dalam Fornas, dalam pengobatan gangguan depresi mayor di salah satu klinik di Kota Bandung. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medis pasien di salah satu klinik di Kota Bandung pada periode 2020–2021. Total biaya meliputi komponen biaya langsung berdasarkan *healthcare perspective* (klinik) yakni biaya jasa dokter, biaya administrasi, dan biaya obat. Efektivitas dihitung berdasarkan per penurunan 1 skor *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Hasil menunjukkan nilai *Incremental Cost-effectiveness Ratio* (ICER) antara sertralin dengan escitalopram dan sertralin dengan fluoksetin berturut-turut Rp772.076,00 dan (Rp467.326,00) per penurunan 1 skor HDRS. Hasil uji sensitivitas pada nilai ICER antara sertralin dengan escitalopram menunjukkan penurunan skor HDRS dan biaya antidepresan memiliki rentang yang paling panjang. Penurunan skor HDRS dan biaya jasa dokter memiliki rentang terpanjang pada nilai ICER antara sertralin dengan fluoksetin. Escitalopram memiliki efektivitas dan biaya yang lebih tinggi daripada sertralin, sedangkan sertralin lebih *cost-saving* dibanding fluoksetin. Efektivitas terapi antidepresan merupakan faktor yang memengaruhi dan memiliki peran penting dalam penentuan nilai ICER.

Kata kunci: Antidepresan, *cost-effective analysis*, escitalopram, fluoksetin, gangguan depresi mayor, sertralin

Cost-effectiveness Analysis of Escitalopram and Fluoxetine Compared with Sertraline for Major Depressive Disorder in One of Clinics in Bandung

Abstract

Major depressive disorder is a substantial contributor to the global burden of disease affecting millions of people of all ages around the world. In many countries, escitalopram is more cost-effective than other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) as first-line therapy. Escitalopram has never listed in the National Formulary (Fornas). This study aims to analyze the cost-effectiveness of escitalopram and fluoxetine compared to sertraline, SSRI included in Fornas for treating major depressive disorder at a clinic in Bandung. Data collection was conducted retrospectively from patients' medical records from a clinic in Bandung City, Indonesia, in the 2020–2021 period. The total medical cost was reviewed from a healthcare perspective (doctor fees, administration fees, and drug costs), while its effectiveness was calculated based on decreased of Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). The value of the Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER) between sertraline and escitalopram and between sertraline and fluoxetine, respectively, Rp772,076.00 dan (Rp467,326.00) per 1 decrease in the HDRS score. The sensitivity analysis of the ICER value between sertraline and escitalopram showed a reduction in the HDRS score and the cost of antidepressants had the longest range. The decrease in HDRS scores and doctor's fees had the longest range in ICER scores between sertraline and fluoxetine. In summary, escitalopram has higher effectiveness and cost than sertraline, while sertraline is more cost-saving than fluoxetine. The effectiveness of antidepressant therapy was the most influential factor in determining the ICER value.

Keywords: Antidepressants, cost-effective analysis, escitalopram, fluoxetine, major depressive disorder, sertraline

Korespondensi: apt. Irma M. Puspitasari, M.T., Ph.D., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* irma.melyani@unpad.ac.id

Pendahuluan

Gangguan depresi mayor merupakan gangguan mental yang disebabkan oleh faktor biologis, sosial, psikologis, budaya, dan spiritual. Menurut *World Health Organization* (WHO), gangguan depresi menempati urutan keempat penyakit di dunia serta menjadi kontributor utama beban penyakit global.^{1,2} Prevalensi gangguan depresi mayor bahkan meningkat dikarenakan pandemi COVID-19 dan diestimasikan menambah sekitar 137,1 *Daily-adjusted Life Years* (DALYs) per 100.000 populasi global.¹ Berdasarkan data *Indonesia Family Life Survey 5* (IFLS5), prevalensi gejala depresi pada masyarakat Indonesia berusia 15 tahun ke atas mencapai 21,8%.³ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi depresi di Bandung mencapai 13,22%.⁴

Antidepresan generasi kedua, di antaranya *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), menjadi lini pertama terapi gangguan depresi mayor.⁵⁻⁸ Berdasarkan pola persebaran antidepresan di Asia, escitalopram, fluoksetin, dan sertraline menjadi tiga antidepresan golongan SSRI yang paling banyak diresepkan. Berbeda dengan negara Asia lainnya, amitriptilin yang merupakan antidepresan golongan trisiklik, masih menjadi antidepresan terbanyak setelah fluoksetin dan sertraline yang diresepkan di Indonesia.⁹ Pola persebaran tersebut dapat dipengaruhi oleh sedikitnya pilihan antidepresan golongan SSRI dalam Formularium Nasional (Fornas) yakni hanya mencakup fluoksetin dan sertraline. Sementara itu, analisis efektivitas biaya escitalopram dengan pendekatan model *decision tree*, escitalopram dapat dijadikan sebagai alternatif hemat biaya dibandingkan dengan golongan SSRI lain termasuk fluoksetin maupun sertraline.^{10,11} Penelitian meta analisis juga menyebutkan bahwa escitalopram paling *cost-effective* dibandingkan antidepresan golongan SSRI lain.^{12,13} Oleh sebab itu, analisis efektivitas

biaya escitalopram di Indonesia perlu dilakukan agar dapat mengevaluasi beberapa pilihan antidepresan golongan SSRI serta menjadi pertimbangan dalam penyusunan Fornas di waktu mendatang. Penelitian ini merupakan sebuah studi pendahuluan yang bertujuan untuk menganalisis efektivitas biaya dari escitalopram dan fluoksetin dibandingkan dengan sertraline dalam pengobatan gangguan depresi mayor di salah satu klinik di Kota Bandung.

Efektivitas dalam penelitian ini dinilai dari penurunan 1 skor *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) dalam satu perjalanan penyakit. Penilaian dengan HDRS termasuk ke dalam salah satu instrumen *clinician-rated* yang dapat digunakan dalam penelitian efektivitas antidepresan baru serta digunakan untuk menilai derajat keparahan depresi maupun mengevaluasi terapi antidepresan.^{5,8,14-16}

Metode

Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Padjadjaran Bandung dengan nomor 42/UN6. KEP/EC/2022 dan izin penelitian dari salah satu klinik di Kota Bandung yang ditunjukkan dengan penandatanganan *informed consent* oleh direktur utama klinik.

Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan studi observasional potong lintang dengan pengambilan data secara retrospektif berupa data rekam medik pasien pada periode 2020–2021 di salah satu klinik di Kota Bandung.

Teknik pengumpulan data dan sumber data
Teknik pengambilan sampel dilakukan berdasarkan *total sampling* dengan jumlah sampel sama dengan populasi terjangkau.¹⁷ Data yang diambil merupakan data dari rekam medis pasien meliputi karakteristik pasien (nomor rekam medis, inisial pasien, umur,

jenis kelamin), data klinis pasien (diagnosis, nilai pemeriksaan HDRS), data penggunaan obat (dosis, aturan pakai, durasi pemberian obat), data total biaya pengobatan berdasarkan *healthcare perspective* (klinik) yakni biaya administrasi, biaya jasa dokter, dan biaya obat. Nilai efektivitas terapi dinilai dari penurunan skor HDRS. Nilai pemeriksaan HDRS yang diambil adalah *baseline* skor HDRS dan skor HDRS pada akhir perawatan.

Data subjek penelitian

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh data pasien depresi di salah satu klinik di Kota Bandung pada periode 2020–2021. Kriteria inklusi dari penelitian ini yakni data pasien baru yang terdiagnosis depresi (kode F32 dan F33 dalam ICD10, HDRS ≥ 8) berusia ≥ 18 tahun yang mendapatkan terapi antidepresan escitalopram, fluoksetin, atau sertralin, dengan atau tanpa tambahan obat lain, dinyatakan membaik oleh dokter berdasarkan catatan rekam medis pasien berupa penurunan skor HDRS $\geq 50\%$ dan/atau HDRS ≤ 7 (remisi). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah data pasien depresi dengan *switching therapy* (penggantian terapi antidepresan), riwayat alergi obat antidepresan, pernah terdiagnosis gangguan mental emosional, memiliki gangguan kepribadian maupun keterbelakangan mental, riwayat penyalahgunaan zat, data pasien dengan penyakit kronis lainnya, serta data pasien yang tidak lengkap.

Analisis efektivitas biaya

Perhitungan efektivitas biaya berdasarkan pada *Incremental Cost-effectiveness Ratio* (ICER). Kelompok data subjek dibagi menjadi data pasien dengan terapi escitalopram (A), fluoksetin (B), dan sertralin (C). Dalam penelitian ini, data pasien dengan terapi sertralin menjadi pembanding. ICER dihitung menggunakan perangkat lunak *Microsoft Excel* dengan rumus sebagai berikut¹⁸:

Membandingkan kelompok C dengan A

$$ICER_{C-A} (healthcare) = \frac{\text{Biaya intervensi A} - \text{Biaya intervensi C}}{\text{penurunan skor HDRS kelompok A} - \text{kelompok C}}$$

Membandingkan kelompok C dengan B

$$ICER_{C-B} (healthcare) = \frac{\text{Biaya intervensi B} - \text{Biaya intervensi C}}{\text{penurunan skor HDRS kelompok B} - \text{kelompok C}}$$

Analisis sensitivitas

Analisis sensitivitas dilakukan untuk mengetahui faktor yang paling berpengaruh terhadap nilai ICER dengan penambahan serta pengurangan 25% dari tiap komponen biaya dan efektivitas terhadap nilai ICER.^{19,20} Hasil penambahan menjadi nilai *upper limit*, sedangkan pengurangan menjadi nilai *lower limit*.²¹ Hasil tersebut direpresentasikan dalam diagram tornado.

Analisis data

Data diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak IBM SPSS 25. Uji secara statistik dilakukan dengan kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Uji statistik yang digunakan yaitu *Spearman Correlation*, *Kruskal-Wallis*, *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA), dan *pos-hoc Bonferroni*. Uji ini digunakan untuk menguji signifikansi perbedaan karakteristik data subjek, biaya, dan efektivitas antara tiga jenis terapi. Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk*.

Hasil

Karakteristik data subjek penelitian

Total pasien yang didiagnosis gangguan depresi mayor dengan rentang usia ≥ 18 tahun di salah satu klinik di Kota Bandung pada periode 2020–2021 adalah 44 pasien. Empat pasien di antaranya tidak mengalami perbaikan yang ditandai dengan penurunan skor HDRS $\leq 50\%$ dari skor awal, maupun menunjukkan skor HDRS ≤ 7 (remisi). Empat puluh pasien di antaranya memenuhi kriteria inklusi dengan sembilan pasien menggunakan escitalopram, tiga pasien menggunakan fluoksetin, dan 28 pasien menggunakan sertralin. Pasien yang

Tabel 1 Karakteristik Data Subjek Penelitian

Karakteristik Data Subjek Penelitian	Kelompok A (n=9)		Kelompok B (n=3)		Kelompok C (n=28)		Total (n=40)		p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Usia									
18–25 tahun	5	55,560	2	66,670	4	14,300	11	27,500	*0,005 ^a
26–44 tahun	4	44,440	1	33,330	24	85,700	29	72,50	
Jenis Kelamin									
Perempuan	7	77,780	1	33,330	28	100,000	36	90,000	*0,004 ^a
Laki-laki	2	22,220	2	66,670	-	-	4	10,000	
	Rata-Rata	SD	Rata-Rata	SD	Rata-Rata	SD	Rata-Rata	SD	
Baseline HDRS	24,22	11,065	17,00	2,646	16,46	3,372	18,25	6,632	*0,021 ^b
Durasi Pengobatan (bulan)	4,78	2,489	5,00	4,683	2,61	0,956	3,28	2,013	0,072 ^b

Keterangan: p<0,05=perbedaan signifikan; Kelompok A=Escitalopram; Kelompok B=Fluoksetin; Kelompok C=Sertralin; a=Spearman Correlation; b=Kruskall-Wallis H; HDRS=Hamilton Depression Rating Scale

diresepkan sertralin dalam penelitian ini mencapai 70% dari total data subjek penelitian, diikuti dengan escitalopram dan fluoksetin berturut-turut 22,5% dan 7,5%. Karakteristik data subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Persentase umur terbanyak dalam penelitian ini terdiri dari pasien dewasa (26–44 tahun) yakni 72,5%, lebih banyak dari kategori usia dewasa muda, yakni 27,5%. Sebanyak 90% data subjek dalam penelitian ini adalah perempuan. Data subjek laki-laki terdapat di kelompok terapi escitalopram sebanyak 22,2% dan 66,6% di kelompok terapi fluoksetin. Data pasien yang diresepkan sertralin dan fluoksetin memiliki *baseline* HDRS rata-rata 17,00 dan 16,46 yang dikategorikan sebagai depresi sedang, sedangkan data pasien yang menerima escitalopram memiliki rata-rata *baseline* HDRS 24,22 atau menunjukkan depresi sangat berat. Durasi terapi escitalopram rata-rata 4,8 bulan, sedangkan fluoksetin dan sertralin berturut-turut 5 dan 2,6 bulan.

Nilai efektivitas biaya

Total biaya yang diperlukan pada kelompok terapi escitalopram adalah Rp3.858.333,00. diikuti dengan fluoksetin dan sertralin berturut-turut adalah Rp1.660.417,00, Rp742.455,00.

Kelompok terapi escitalopram rata-rata dapat menurunkan 17,00 skor HDRS, lebih tinggi jika dibandingkan kelompok fluoksetin yang dapat menurunkan skor HDRS senilai 11,00, dan sertralin 12,96. Detail parameter biaya dan efektivitas tersaji dalam Tabel 2. Nilai tersebut kemudian dibandingkan terhadap tiap kelompok dengan hasil yang tersaji pada Tabel 3 yang menunjukkan escitalopram memiliki skor penurunan HDRS lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lainnya, sedangkan fluoksetin dan sertralin memiliki skor penurunan HDRS yang cenderung sama. Nilai ICER dalam penelitian ini terdapat pada Tabel 4. Nilai ICER antara sertralin dengan escitalopram (ICER C-A) adalah Rp772.076,00 per penurunan 1 skor HDRS, sedangkan ICER antara sertralin dengan fluoksetin (ICER C-B) adalah Rp467.326,00 per penurunan 1 skor HDRS.

Analisis sensitivitas

Berdasarkan analisis sensitivitas dari nilai ICER antara sertralin dengan escitalopram, penurunan nilai HDRS dan biaya obat menempati urutan terpanjang berturut-turut dalam diagram tornado (Gambar 1). Pada nilai ICER antara sertralin dengan fluoksetin,

Tabel 2 Parameter Biaya dan Efektivitas

Parameter	Kelompok A		Kelompok B		Kelompok C		p-value
	Rata-Rata	SD	Rata-Rata	SD	Rata-Rata	SD	
Biaya							
Biaya Jasa Dokter	Rp666.667,00	Rp352.668,00	Rp800.000,00	Rp526.783,00	Rp273.214,00	Rp204.343,00	0,000 ^a
Biaya Administrasi	Rp133.333,00	Rp70.534,00	Rp160.000,00	Rp105.357,00	Rp54.643,00	Rp40.869,00	0,000 ^a
Biaya Antidepresi	Rp1.933.333,00	Rp1.574.008,00	Rp191.250,00	Rp225.842,00	Rp312.857,00	Rp114.725,00	0,000 ^a
Biaya Obat Lain	Rp1.125.000,00	Rp1.104.940,00	Rp509.167,00	Rp307.412,00	Rp101.741,00	Rp101.603,00	0,001 ^a
Total Biaya	Rp3.858.333,00	Rp2.795.021,00	Rp1.660.417,00	Rp1.054.596,00	Rp742.455,00	Rp388.274,00	0,000 ^a
Efektivitas							
Penurunan skor HDRS	17,00	4,69	11,00	4,359	12,96	2,975	0,008 ^b

Keterangan: p<0,05=perbedaan signifikan; Kelompok A=Escitalopram; Kelompok B=Fluoksetin; Kelompok C=Sertralina;
^a=Kruskall-Wallis H; ^b=ANOVA

penurunan HDRS dan biaya jasa dokter menempati urutan terpanjang berturut-turut dalam diagram tornado (Gambar 2).

Pembahasan

Menurut data IFLS5 tahun 2014, prevalensi gejala depresi mencapai 21,8% pada sampel

dewasa.³ Penelitian lain, menggunakan metode yang sama yang melibatkan mahasiswa di berbagai negara, menunjukkan bahwa persentase mahasiswa di Indonesia dengan gejala depresi mencapai 37,3%.²² Data terbaru pada tahun 2019, berdasarkan *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), depresi menempati peringkat ke-13 penyebab utama

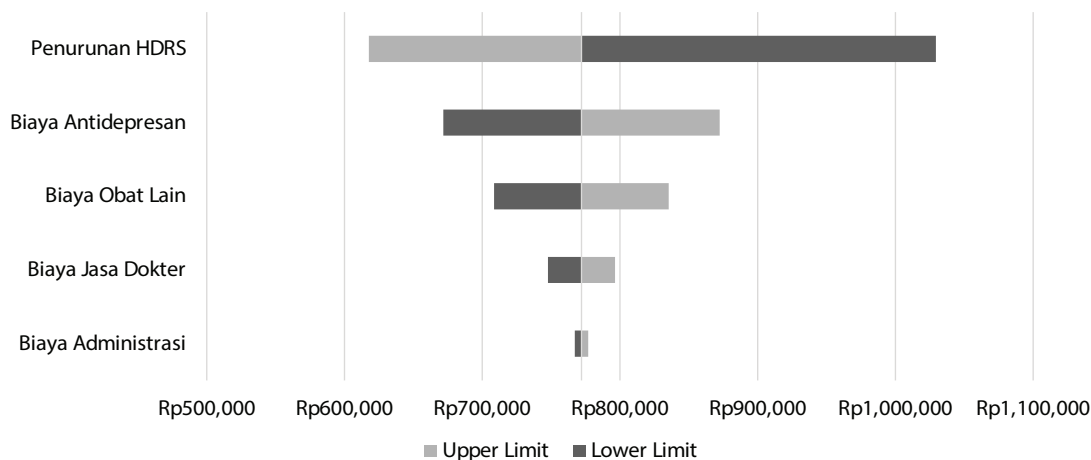
Tabel 3 Perbedaan Penurunan Skor HDRS dengan *Pos-hoc Bonferroni*

Perbandingan Kelompok Terapi	Perbedaan Rata-Rata	Interval Kepercayaan 95%		p-value
		Minimum	Maksimum	
A vs B	6,000	0,150	11,850	0,043*
A vs C	4,036	0,670	7,400	0,014*
B vs A	-6,000	-11,850	-0,150	0,043*
B vs C	-1,964	-7,290	3,370	1,000
C vs A	-4,036	-7,400	-0,670	0,014*
C vs B	1,964	-3,370	7,290	1,000

Keterangan: *=perbedaan signifikan (p<0,05); HDRS=Hamilton Depression Rating Scale; A=Escitalopram; B=Fluoksetin; C=Sertralina

Tabel 4 Nilai *Incremental Cost-effectiveness Ratio* (ICER)

Kelompok Terapi	Biaya (Rp)	Efektivitas	ICER C→A (Rp/penurunan HDRS)	ICER C→B (Rp/penurunan HDRS)
		(Penurunan HDRS)		
Escitalopram (A)	3.858.333	17,00	772.076	-
Fluoksetin (B)	1.660.417	11,00	-	-467.326
Sertralin (C)	742.455	12,96	-	-



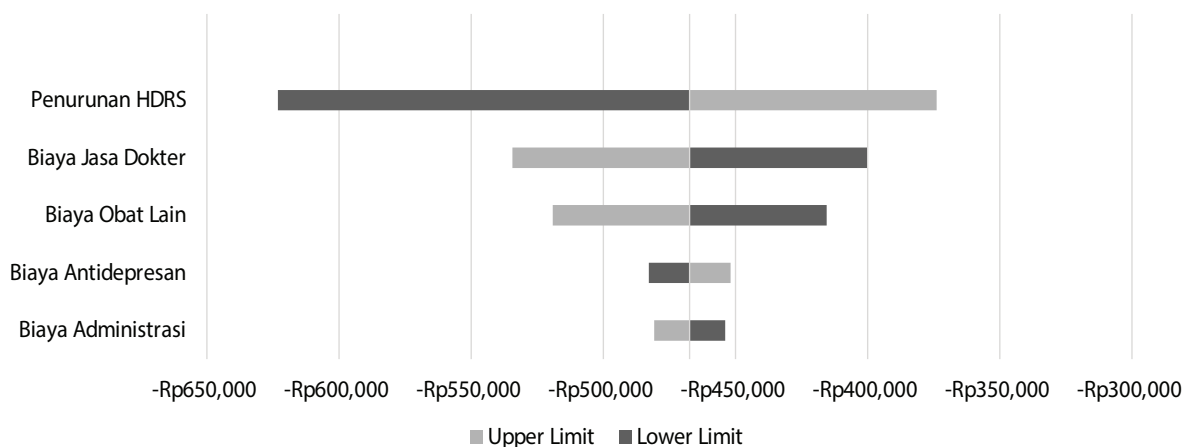
Gambar 1 Diagram Tornado ICER C→A

DALYs secara global.²³ Di Indonesia, depresi mencapai 368,59 DALYs per 100.000.²⁴ Nilai-nilai tersebut sejalan dengan data subjek dalam penelitian ini yang merupakan pasien usia dewasa. Dalam penelitian ini, kelompok usia tiap kelompok terapi berbeda secara signifikan ($p=0,005$).

Persentase pengguna sertraline lebih banyak dibandingkan dengan escitalopram maupun fluoksetin berdasarkan populasi klinik yang menjadi latar penelitian ini. Pada studi pola persebaran antidepresan di Asia pada tahun 2013, escitalopram (14%), fluoksetin (16%), dan sertraline (15%) menjadi obat yang banyak diresepkan dibandingkan antidepresan lain dan

SSRI tetap menjadi obat terbanyak diresepkan dalam 10 tahun terakhir. Dalam penelitian tersebut, fluoksetin dan sertraline menempati persebaran terbanyak di Indonesia.⁹

Durasi pengobatan antara ketiga kelompok terapi juga memiliki perbedaan signifikan. Tatalaksana terapi gangguan depresi mayor merekomendasikan durasi terapi antidepresan pada fase akut (2–6 minggu), kemudian dilanjutkan selama 6–9 bulan untuk terapi pemeliharaan.^{5–8} Meskipun mengacu pada durasi tersebut, pertimbangan kondisi pasien terkait ada tidaknya risiko *relaps* perlu menjadi dasar pemilihan keputusan.^{5,6} Dihentikannya konsumsi antidepresan segera setelah perbaikan



Gambar 2 Diagram Tornado ICER C→B

pada fase akut memiliki kemungkinan kambuh 11,4 kali lipat dibandingkan pasien dengan durasi terapi 4 sampai 6 bulan.²⁵ Sementara itu, persepsian antidepresan secara rutin tidak direkomendasikan untuk pasien dengan depresi sedang, kecuali dengan kondisi-kondisi tertentu seperti pasien dengan risiko mengalami depresi berat berdasarkan pada perjalanan penyakitnya, atau pasien yang tidak mengalami perbaikan meski telah diberikan terapi nonfarmakologi (seperti *cognitive behavior therapy*).²⁶

Penelitian ini membandingkan efektivitas biaya antara penggunaan escitalopram dan fluoksetin dengan sertraline sebagai pembanding. Dosis escitalopram rata-rata 10–20 mg, fluoksetin 20–60 mg, dan sertraline 50–200 mg per hari. Namun, dosis tersebut memerlukan pertimbangan maupun penyesuaian dengan kondisi pasien terkait tolerabilitas efek sampingnya serta kemampuan maupun kemauan pasien dalam membayar biaya pengobatan.^{5–8,27} Dalam penelitian ini, dosis escitalopram yang digunakan adalah 5–10 mg, fluoksetin 10–20 mg, dan sertraline 25 mg.

Berdasarkan perspektif klinik, terdapat perbedaan yang signifikan antara biaya jasa dokter, biaya administrasi maupun biaya obat (antidepresan dan obat lainnya) dari ketiga kelompok. Biaya total escitalopram lebih mahal dibandingkan dengan kelompok terapi lainnya, sedangkan sertraline menunjukkan harga terendah. Rata-rata biaya jasa dokter dan biaya pemeriksaan dari kelompok escitalopram lebih rendah dibandingkan fluoksetin, namun lebih tinggi dibandingkan sertraline. Biaya obat antidepresi dari escitalopram lebih tinggi dibandingkan dua kelompok lainnya. Biaya obat yang lebih tinggi pada kelompok terapi escitalopram dapat disebabkan oleh lebih tingginya harga escitalopram (10 mg, Rp20.000,00) 13 kali lipat dibandingkan fluoksetin (20 mg, Rp1.500,00) dan 2,5 kali lipat lebih mahal dibandingkan sertraline (25 mg, Rp4.000,00). Biaya obat tersebut

berdasarkan pada harga obat yang tersedia di klinik yang menjadi latar penelitian. Selain itu, biaya obat tambahan lain pada kelompok escitalopram lebih tinggi dibandingkan kelompok lain dan kelompok terapi sertraline memiliki biaya obat lain paling rendah. Hal tersebut dapat disebabkan oleh *baseline* skor HDRS dari kelompok escitalopram yang rata-rata menunjukkan derajat keparahan depresi yang lebih berat dari kelompok lain. Pemberian obat-obatan tambahan dibutuhkan dalam menunjang terapi sehingga derajat keparahan dapat segera teratasi serta menunjang perbaikan gejala seperti kecemasan, agitasi, maupun gangguan tidur.^{28–32} Meski rata-rata *baseline* skor HDRS pada kelompok escitalopram menunjukkan derajat depresi yang lebih parah dari kelompok lain, ketentuan pemilihan antidepresan golongan SSRI didasarkan pada tolerabilitas, keamanan, biaya pengobatan, serta preferensi pasien, karena pada umumnya efektivitas antidepresan SSRI sama jika dibandingkan dengan plasebo.^{5,6}

Berdasarkan penelitian meta analisis, escitalopram dan sertraline menunjukkan efikasi yang superior dibandingkan fluoksetin.⁷ Selain itu, escitalopram memiliki keamanan yang sama dengan fluoksetin.¹² Penelitian tersebut sejalan dengan hasil dalam penelitian ini yang menunjukkan penurunan skor HDRS kelompok escitalopram lebih tinggi, disusul dengan sertraline dan kemudian fluoksetin. Pengujian secara statistik dengan menggunakan ANOVA menunjukkan nilai $p=0,008$. Perbedaan skor HDRS antarkelompok kemudian diuji secara *pos-hoc Bonferroni* yang menunjukkan escitalopram memiliki efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sertraline maupun fluoksetin, sedangkan fluoksetin dan sertraline memiliki efektivitas yang cenderung sama berdasarkan pengukuran skor HDRS. Nilai interval kepercayaan 95% yang lebar dalam pengujian *pos-hoc Bonferroni* dapat disebabkan oleh salah satu limitasi dalam penelitian ini, yakni jumlah sampel yang sedikit.

Berdasarkan perhitungan rupiah per penurunan 1 skor HDRS, diperoleh escitalopram memiliki efektivitas dan biaya yang lebih tinggi dibandingkan sertralin berdasarkan perspektif klinik, dengan nilai ICER Rp772.076,00 per penurunan 1 skor HDRS. Di sisi lain, sertralin lebih *cost-saving* dibanding fluoksetin, dengan nilai ICER (Rp467.326,00) per penurunan 1 skor HDRS, karena memiliki efektivitas yang lebih tinggi dengan total biaya yang lebih murah.

Penelitian lain menyebutkan bahwa escitalopram lebih efektif dengan harga yang lebih mahal dibandingkan golongan SSRI lain termasuk fluoksetin maupun sertralin.^{10-12,33-35} *Guideline* pengobatan gangguan depresi mayor di Inggris menyebutkan bahwa perbedaan pembandingan sediaan generik juga memengaruhi dalam penilaian efektivitas biaya antidepresan. Escitalopram dan sertralin menjadi SSRI pilihan pertama yang lebih efektif, namun sertralin lebih dipilih karena escitalopram masih memegang paten sedangkan sertralin sudah tersedia sediaan generiknya. Padahal, escitalopram memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan SSRI lainnya.^{8,34} Penelitian prospektif di India juga menyebutkan bahwa escitalopram menjadi terapi dengan *drop-out rate* paling rendah (berhubungan dengan tolerabilitas pasien terhadap efek samping dan kepatuhan minum obat yang lebih tinggi), serta lebih efektif secara biaya dibandingkan sertralin dan fluoksetin.³⁶ Kelebihan lain dari escitalopram yakni memiliki *onset* kerja yang lebih cepat dalam terapi gangguan depresi mayor karena memiliki lokasi pengikatan alosterik pada transporter serotonin yang berbeda dibandingkan SSRI lain.³³

Analisis sensitivitas dilakukan untuk mengetahui komponen biaya yang paling memengaruhi nilai efektivitas biaya.³⁷ Dalam penelitian ini, rentang paling panjang hasil uji sensitivitas ICER antara sertralin dengan escitalopram adalah nilai penurunan

skor HDRS dan biaya antidepresan. Dalam diagram tornado, posisi *upper limit* dan *lower limit* penurunan skor HDRS berbanding terbalik dengan posisi *upper limit* dan *lower limit* dari biaya antidepresan, biaya obat lain, biaya jasa dokter, maupun biaya administrasi. Penurunan skor HDRS yang berbanding terbalik tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi penurunan skor HDRS, semakin rendah nilai ICER yang menandakan semakin *cost-effective* karena semakin kecil rupiah yang harus dikeluarkan per penurunan 1 skor HDRS. Di sisi lain, semakin tinggi komponen lainnya (biaya antidepresan, biaya obat lain, biaya jasa dokter, biaya administrasi), semakin tinggi nilai ICER yang menandakan semakin mahal rupiah yang perlu dikeluarkan per penurunan 1 skor HDRS. Rentang paling panjang dari hasil uji sensitivitas ICER antara sertralin dengan fluoksetin yakni penurunan skor HDRS dan biaya jasa dokter. Semakin tinggi penurunan skor HDRS, nilai ICER semakin positif yang menandakan nilai *cost-saving* untuk sertralin semakin kecil. Sebaliknya, semakin tinggi biaya jasa dokter, biaya obat lain, serta biaya administrasi, nilai ICER akan semakin negatif yang menandakan semakin *cost-saving* untuk sertralin lebih besar.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang sedikit, sehingga penelitian ini tidak dapat menggambarkan efektivitas biaya escitalopram, fluoksetin, maupun sertralin dalam pengobatan gangguan depresi mayor di Kota Bandung. Efektivitas dalam penelitian ini juga menggunakan satu *outcome* klinis yang bersifat *intermediate* yaitu perubahan skor HDRS. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan cakupan latar penelitian yang lebih luas, serta melibatkan data kualitas hidup pasien sehingga efektivitas obat dapat dinilai secara menyeluruh.

Simpulan

Escitalopram memiliki efektivitas dan biaya

yang lebih tinggi dibanding sertralin, dengan nilai ICER Rp772.076,00 per penurunan 1 skor HDRS. Sertralin lebih *cost-saving* dibanding fluoksetin, dengan nilai ICER (Rp467.326,00) per penurunan 1 skor HDRS.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah apapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan/atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398:1700–12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
2. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. Geneva; 2017 [Accessed on: 2022 June 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
3. Peltzer K, Pengpid S. High prevalence of depressive symptoms in a national sample of adults in Indonesia: Childhood adversity, sociodemographic factors and health risk behaviour. *Asian J Psychiatr*. 2018;33:52–9. doi: 10.1016/j.ajp.2018.03.017
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Provinsi Jawa Barat Riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
5. The American Psychiatric Association. The treatment of depression across three age cohorts. 2019 [Accessed on: 2022 March 31]. Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>
6. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):459–525. doi: 10.1177/0269881115581093
7. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–60. doi: 10.1177/0706743716659417
8. NICE. The Nice Guideline on the treatment and management of depression. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2018.
9. Chee KY, Tripathi A, Avasthi A, Chong MY, Sim K, Yang SY, et al. International study on antidepressant prescription pattern at 40 major psychiatric institutions and hospitals in Asia: A 10-year comparison study. *Asia-Pac Psychiatry*. 2015;7(4):366–74. doi: 10.1111/appy.12176
10. Annemans L, Brignone M, Druais S, De Pauw A, Gauthier A, Demyttenaere K. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical treatment options in the first-line management of major depressive disorder in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):479–93. doi: 10.1007/s40273-014-0138-x

11. Mencacci C, Di Sciascio G, Katz P, Ripellino C. Cost-effectiveness evaluation of escitalopram in major depressive disorder in Italy. *Clin Outcomes Res*. 2013;5(1):87–99. doi: 10.2147/CEOR.S39492
12. Gou MY. Efficacy and safety of escitalopram in the treatment of major depressive disorder in Chinese patients: A meta-analysis study. 2019 Asia-Pacific Conference on Clinical Medicine and Public Health; 2019 September 26–27; Seoul, South Korea. China: Shanghai University; 2019.
13. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: A multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One*. 2012;7(8):e42003. doi: 10.1371/journal.pone.0042003
14. Hengartner MP, Jakobsen JC, Sørensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229381. doi: 10.1371/journal.pone.0229381
15. DiPiro J, Albert R, GC Y. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 9th edition. New York: McGraw-Hill; 2014.
16. Simons CJP, Drukker M, Evers S, van Mastrigt GAPG, Höhn P, Kramer I, et al. Economic evaluation of an experience sampling method intervention in depression compared with treatment as usual using data from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1–14. doi: 10.1186/s12888-017-1577-7
17. Fetzer SJ. Considering research denominators. *J Perianesthesia Nurs*. 2020; 35(4):447. doi: 10.1016/j.jopan.2020.05.003
18. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman penerapan kajian farmakoekonomi*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
19. Karaeng ND, Makhmud AI, Liaury K. The use of risperidone-combination and haloperidol-combination in schizophrenia patients: A cost utility analysis in psychiatric hospital of Prof. V.L. Ratumbuang. *Med Clin Pract*. 2021;12(23):136–41. doi: 10.31782/IJCRR.2020.122317
20. Van Bellinghen LA, Dimitroff A, Haberl M, Li X, Manton A, Moeremans K, et al. Is adding maternal vaccination to prevent whooping cough cost-effective in Australia? *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(9):2263–73. doi: 10.1080/21645515.2018.1474315
21. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman teknis analisis farmakoekonomi di fasilitas kesehatan*. Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
22. Peltzer K, Pengpid S. Depressive symptoms and social demographic, stress and health risk behaviour among university students in 26 low-, middle- and high-income countries. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015;19(4):259–65. doi: 10.3109/13651501.2015.1082598
23. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
24. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global burden of disease study*

- 2019 (GBD 2019). Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2021 [Accessed on: 2022 May 30]. Available from: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>
25. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(1):75–6. doi: 10.1097/JCP.0000000000000263
26. Kendrick T. Strategies to reduce use of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(1):23–33. doi: 10.1111/bcp.14475
27. Viglione A, Chiarotti F, Poggini S, Giuliani A, Branchi I. Predicting antidepressant treatment outcome based on socioeconomic status and citalopram dose. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(6):538–46. doi: 10.1038/s41397-019-0080-6
28. Zhong XM, Wang F, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, et al. Concurrent benzodiazepine use in older adults treated with antidepressants in Asia. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(5):685–91. doi: 10.1017/S1041610217002563
29. McIntyre RS. Implementing treatment strategies for different types of depression. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):9–15. doi: 10.4088/JCP.14077su1c.02
30. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD001026. doi: 10.1002/14651858.CD001026.pub2.
31. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: A review. *Mens Sana Monogr*. 2013;11(1):82–99. doi: 10.4103/0973-1229.104497
32. Grover S, Avasth A, Kalita K, Dalal P, Rao G, Chadda R, et al. IPS multicentric study: Antidepressant prescription patterns. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(1):41–5. doi: 10.4103/0019-5545.105503
33. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(4):185–96. doi: 10.1097/YIC.0000000000000023
34. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
35. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: A quick guide for clinicians. *Drugs Context*. 2015;4:1–12. doi: 10.7573/dic.212290
36. Rao TSS, Manohar JS, Raman R, Darshan MS, Tandon A, Karthik KN, et al. The prospective, 24-week assessment of cost-efficacy of and compliance to antidepressant medications in a rural setting (PACECAR) study. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(2):157–63. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_202_17
37. Sugiura K, Seo Y, Takahashi T, Tokura H, Ito Y, Tanaka M, et al. Cost-effectiveness of TAS-102 plus bevacizumab versus TAS-102 monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):1–9. doi: 10.1186/s12876-021-01771-z