

Analisis Biaya dan Luaran Klinik Terapi Remdesivir dibandingkan Favipiravir pada COVID-19 Derajat Sedang: Perspektif Provider

Cost Analysis and Clinical Outcome of Remdesivir versus Favipiravir Therapy in Moderate COVID-19: Provider Perspective

Laduna Aniq¹, Tri Murti Andayani^{2*}, Dwi Endarti³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 22-07-2023

Revised: 25-09-2023

Accepted: 13-11-2023

Corresponding : Tri Murti Andayani ; Email : trimurtia@yahoo.com

ABSTRAK

Kasus pandemi COVID-19 berdampak pada aspek kesehatan, ekonomi dan menjadi beban besar masyarakat global. Terapi antiviral yang efektif dan spesifik untuk COVID-19 masih kontroversi dan belum ditemukan. Penggunaan antiviral merupakan strategi mitigasi utama yang cenderung lebih *cost-effective*, tetapi dapat bervariasi dalam efektivitas dan biaya tergantung berbagai faktor. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan efektivitas, keamanan dan biaya terapi antiviral pada pasien COVID-19 derajat sedang. Penelitian observasional-analitik ini menggunakan rancangan kohort retrospektif. Subjek penelitian merupakan pasien COVID-19 rawat inap dengan derajat keparahan sedang yang menerima terapi antiviral pada bulan Juli–Oktober 2021 dan Januari–Maret 2022. Efektivitas terapi diukur dari penurunan NLR (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) mencapai nilai normal dan *Length of Stay* (LOS), keamanan berupa *adverse drug events*, serta biaya terapi dihitung berdasarkan perspektif rumah sakit (*provider*) menggunakan biaya medik langsung. Sebanyak 170 pasien terbagi menjadi dua kelompok, 94 pasien remdesivir dan 76 pasien favipiravir. Pada efektivitas diperoleh 45 pasien dengan penurunan NLR (21 pasien mencapai target dan 24 pasien tidak mencapai). Efektivitas favipiravir lebih tinggi dibandingkan remdesivir (70,6% vs 32,1%). Remdesivir dapat menurunkan nilai NLR sebesar (2,92) dibanding favipiravir (1,55). Favipiravir memiliki LOS lebih pendek dibandingkan remdesivir (8 vs 9 hari). Keamanan yang diamati berupa *adverse drug events* pada remdesivir yaitu mual (47,9%) dan nyeri perut (22,3%), sedangkan pada favipiravir mual (53,9%) dan muntah (22,4%). Rata-rata total biaya perawatan pasien yang menerima remdesivir lebih besar dibandingkan favipiravir (Rp 19.772.985 vs Rp 13.819.727). Nilai efektivitas favipiravir lebih tinggi dan LOS lebih pendek dengan rata-rata total biaya perawatan lebih rendah dibandingkan remdesivir.

Kata kunci: antiviral; biaya; COVID-19; efektivitas; farmakoekonomi

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic cases affect health and the economy and have become a burden for the global community. Effective and specific antiviral for COVID-19 is still controversial and has yet to be found. Antiviral use is the main mitigation strategy that tends to be more cost-effective but varies in effectiveness and cost depending on various factors. This study aims to evaluate the effectiveness, safety, and cost of antiviral therapy in moderate COVID-19. This observational-analytic study used a retrospective cohort design. Subjects were hospitalized patients with moderate COVID-19 who received antivirals in July–October 2021 and January–March 2022. Therapy effectiveness was measured by lowered NLR (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) to a normal level and length of stay (LOS). Drug safety includes adverse drug events. The cost of therapy was calculated based on the hospital's perspective (*provider*), using direct medical costs. A total of 170 patients were divided into two groups (94 patients remdesivir and 76 patients favipiravir). In this arm, there were 45 patients with lowered NLR (21 patients reached the target and 24 patients did not). The effectiveness of favipiravir and remdesivir was 70.6% and 32.1%. Remdesivir may lower NLR (2.92) versus favipiravir (1.55). Favipiravir had a shorter LOS than remdesivir (8 vs 9 days). Adverse drug events observed in remdesivir were nausea (47.9%) and abdominal pain (22.3%), while in favipiravir nausea (53.9%) and vomiting (22.4%). The average total cost of remdesivir is higher than

favipiravir (IDR 19,772,985 vs IDR 13,819,727). Favipiravir has higher efficacy and a shorter LOS with a lower average total cost than remdesivir.

Key words: antiviral; cost; COVID-19; effectiveness; pharmacoconomics

PENDAHULUAN

Pada tahun 2020, Indonesia mengalami dampak pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Kasus pandemi adalah krisis yang berdampak pada kesehatan, ekonomi, serta peningkatan mortalitas dan morbiditas yang kemudian menjadi beban besar bagi masyarakat global. Kasus ini semakin meningkat drastis selama dua tahun dengan tingkat penularan dan penyebaran yang tinggi hingga beberapa varian baru virus *corona* bermunculan¹⁻³, menimbulkan dampak buruk yang serius, sehingga sangat membutuhkan *marker* pengganti untuk mendiagnosis COVID-19. Standar emas saat ini adalah pemeriksaan RT-PCR, tetapi terdapat beberapa kekurangan menyebabkan keterlambatan diagnosis dan penanganan. Pada penelitian terbaru, NLR adalah salah satu parameter hematologi sederhana, *cost-effective*, cepat, mudah diterapkan dan diakses, dapat mempengaruhi perkembangan pneumonia serta mencerminkan inflamasi sistemik dan respon imun pada pasien COVID-19⁴⁻⁶. NLR secara signifikan dapat membedakan infeksi virus influenza dan infeksi bakteri⁷, berperan sebagai *early warning system* COVID-19⁸, lebih unggul dan berkorelasi positif dengan CRP. Keduanya akurat dalam memprediksi dan menentukan tingkat keparahan COVID-19^{4,9,10}.

Terapi antiviral yang efektif untuk COVID-19 masih kontroversi dan belum ditemukan, penggunaannya merupakan salah satu strategi mitigasi utama yang cenderung lebih *cost-effective* tetapi dapat bervariasi dalam efektivitas dan biaya tergantung pada berbagai faktor^{11,12}. Obat antiviral direkomendasikan WHO sebagai salah satu terapi COVID-19. Jumlah permintaan penggunaan obat-obatan yang tinggi dan dipasarkannya antiviral baru dengan harga cukup mahal menjadi salah satu faktor yang berkontribusi terhadap meningkatnya pengeluaran kesehatan. Semua pengeluaran biaya pengobatan COVID-19 dijamin oleh

Kementerian Kesehatan. Negara berusaha mengurangi pengeluaran yang mengganggu stabilitas ekonomi dan sosial, sehingga penting untuk mengidentifikasi terapi yang *cost-effective* dan mengevaluasi efektivitas biaya khususnya dalam penggunaan terapi antiviral untuk COVID-19 sebagai salah satu strategi mengelola kerugian akibat pandemi². Analisis efektivitas biaya merupakan salah satu metode sederhana dan mudah diukur yang digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan dengan meneliti perbandingan perbedaan efektivitas dan biaya terapi^{13,14}.

Pada penelitian pasien COVID-19 rawat inap menunjukkan remdesivir lebih *cost-effective* dibandingkan dengan standar terapi di Amerika, Cina, Turki, Afrika Selatan¹⁵⁻¹⁷, Inggris dan Wales¹⁸. Hasil penelitian cenderung digeneralisasikan ke negara yang berpenghasilan tinggi, efektivitas biaya remdesivir di negara-negara berpenghasilan rendah masih belum diketahui, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai efektivitas biaya remdesivir¹⁵. Penelitian Kelton dkk. menunjukkan terapi kombinasi remdesivir-baricitinib lebih *cost-effective* dibandingkan remdesivir tunggal, hasil *base case* lebih sensitif terhadap rata-rata biaya medik tahunan untuk pemulihan pasien¹⁹. Penelitian di Indonesia melaporkan penggunaan kombinasi antibiotik seftriakson dengan antiviral oseltamivir paling *cost-effective* pada pasien rawat inap kategori suspek non-komorbid²⁰, sedangkan pada pasien rawat inap dengan derajat sedang penggunaan oseltamivir lebih *cost-effective* dibanding favipiravir²¹, dan pasien yang menggunakan terapi oksigen diperoleh kelompok non-remdesivir menunjukkan lebih *cost-effective* dibanding yang menerima remdesivir²².

Remdesivir adalah antiviral yang disetujui untuk COVID-19 derajat ringan hingga sedang, hal ini menyebabkan penerapannya meluas meskipun bukti yang

ada masih tidak konsisten. Pada pasien rawat inap derajat sedang mungkin hanya memberikan sedikit atau tidak ada perbedaan terhadap kematian (RR= 0,93; 95% CI= 0,81-1,06) dan sedikit meningkatkan perbaikan klinis (RR= 1,11; 95% CI= 1,06-1,17) hingga hari ke-28. Hal ini mungkin menurunkan risiko perburukan dalam 28 hari (HR= 0,67; 95% CI= 0,54- 0,82)²³. Remdesivir memberikan LOS lebih pendek serta kebutuhan intubasi yang rendah pada pasien ICU¹⁶. Favipiravir sebagai antiviral dilaporkan sangat berguna dan potensial untuk pengobatan COVID-19 ringan hingga sedang dengan profil keamanan dan khasiatnya²⁴, karena dapat meningkatkan waktu penyembuhan secara signifikan, juga dilaporkan efektif untuk pasien derajat berat/kritis dan *adverse effects* yang dapat dikendalikan dan tidak serius²⁵.

Pada penelitian ini periode pengambilan data diambil pada periode puncak-puncak tertinggi pandemi, luaran klinik yang digunakan adalah NLR (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) karena lebih unggul, akurat dan *cost-effective* dalam memprediksi dan menentukan tingkat keparahan COVID-19. Selain itu, penelitian ini dilakukan di Indonesia yang termasuk dalam negara berpenghasilan menengah atas (*upper-middle income country*), berdasarkan pencarian literatur hanya diperoleh tiga artikel yang membahas mengenai analisis efektivitas biaya terapi antiviral untuk COVID-19 di Indonesia, dimana penelitian masih sedikit dan jarang dilakukan. Meski saat ini status pandemi COVID-19 sudah berubah menjadi endemi tidak berarti COVID-19 telah hilang melainkan terkendali, untuk menindaklanjuti perubahan status tersebut diperlukan upaya penanggulangan menyeluruh dan berkesinambungan guna pencegahan dan pengendalian dalam meminimalisir penularan serta menurunkan morbiditas dan morbiditas COVID-19^{26,27}. Kedepannya, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan dan bahan pertimbangan sebagai data pendukung dalam membuat dan menentukan kebijakan, memilih antiviral yang *cost-effective*, serta sebagai referensi untuk penelitian

selanjutnya. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan efektivitas, keamanan dan biaya terapi remdesivir dan favipiravir pada infeksi COVID-19 derajat sedang berdasarkan penurunan nilai NLR dan LOS.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara observasional-analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Analisis efektivitas dan biaya dilakukan berdasarkan perspektif rumah sakit (*provider*) dengan menghitung biaya medik langsung (meliputi biaya obat, alat kesehatan, jasa profesional, kamar, pemeriksaan laboratorium dan diagnosis, dan lain-lain) dan pendekatan *real world data*. Parameter efektivitas diukur dari jumlah pasien yang membaik dilihat dari adanya penurunan NLR dari pemeriksaan awal (*pre*) dan hari kelima (*post*) yang mencapai target nilai normal (< 3,13) serta *length of stay*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada (RSA UGM), Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia. Data diambil dari sistem informasi dan manajemen rumah sakit menggunakan rekam medik elektronik dengan teknik *consecutive sampling*. Penelitian ini telah memiliki kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan dan Medis FK-KMK Universitas Gadjah Mada – RSUP Dr. Sardjito dengan nomor KE/FK/1239/EC/2022.

Subjek penelitian merupakan semua pasien COVID-19 rawat inap dengan derajat keparahan sedang yang di rawat pada bulan Juli – Oktober 2021 dan Januari – Maret 2022 yang memenuhi kriteria. Kriteria inklusi yaitu pasien COVID-19 dewasa usia 18-59 tahun dan lanjut usia ≥ 60 tahun dengan infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi oleh hasil laboratorium, terdiagnosis COVID-19 dengan derajat keparahan sedang yang ditegakkan oleh dokter dan tercatat dalam rekam medik, mendapatkan terapi antiviral, memiliki data nilai NLR pada pemeriksaan awal dan akhir selama perawatan. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang sedang hamil dan menyusui,

memiliki riwayat hemodialisis, penyakit hati kronis, meninggal dunia < 48 jam sejak di rawat di rumah sakit, serta data rekam medik dan pemeriksaan yang tidak lengkap.

Besaran sampel dihitung menggunakan rumus Lemeshow²⁸ untuk studi kohort dengan uji hipotesis (Rumus 1). Besaran angka tingkat signifikansi, kekuatan, dan proporsi merujuk pada hasil penelitian Cai dkk., 2020²⁹ yaitu dengan taraf signifikansi (α) 5%; kekuatan (β) 80%; proporsi pasien COVID-19 yang membaik dengan terapi favipiravir (P_1) 0,56; dan proporsi pasien yang membaik dengan terapi non-favipiravir (P_2) 0,35. Dari hasil perhitungan diperoleh hasil estimasi sampel minimum yang diperlukan adalah 88 sampel tiap kelompok. Jumlah sampel ditambah 10% untuk menghindari *drop out*. Rumus Perhitungan estimasi besaran sampel untuk studi kohort dengan uji hipotesis

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1-P_2)^2}$$

Keterangan: n: jumlah sampel, $Z_{1-\alpha/2}$: tingkat signifikansi, $Z_{1-\beta}$: *power* (kekuatan), P_1 : proporsi efek kelompok faktor risiko, P_2 : proporsi efek kelompok tanpa faktor risiko.

Analisis data karakteristik pasien tiap kelompok menggunakan uji *Chi-square* atau Fisher's *Exact* untuk data yang bersifat kategorik, ditampilkan dalam bentuk proporsi (%). Data yang bersifat numerik ditampilkan dalam bentuk rata-rata (*mean*±SD) jika data terdistribusi normal dan *median* (minimum-maksimum) jika data tidak terdistribusi normal. Uji normalitas data menggunakan uji Kolmogorov-Smirnof. Analisis perbedaan rata-rata nilai NLR menggunakan *paired sample t test* jika data terdistribusi normal dan uji Wilcoxon jika tidak terdistribusi normal. Data dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$. Hasil analisis bivariat yang memiliki nilai $p < 0,25$ dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan multivariat regresi logistik untuk mengetahui pengaruh variabel perancu terhadap efektivitas sehingga dapat dikendalikan^{30,31}. Analisis perbedaan rata-rata biaya medik langsung menggunakan

independent sample t test untuk data terdistribusi normal dan uji Mann-Whitney jika data tidak terdistribusi normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien

Sebanyak 170 pasien COVID-19 rawat inap dengan derajat keparahan sedang yang memenuhi kriteria terbagi menjadi dua kelompok, yaitu terapi antiviral remdesivir 94 pasien dan favipiravir 76 pasien. Data karakteristik subjek penelitian disajikan pada Tabel I. Sebagian besar pasien COVID-19 rawat inap di RSA UGM berusia dewasa (18-59 tahun), laki-laki dan memiliki IMT normal. Studi epidemiologi di Wuhan, individu terinfeksi COVID-19 rata-rata berusia 59 tahun dan 56% laki-laki³². Berdasarkan data dari peta sebaran COVID-19 yang dilaporkan secara *realtime* di Indonesia, individu paling banyak terinfeksi pada usia 25-34 tahun serta berjenis kelamin laki-laki (47,6%) dan perempuan (50,4%). Hal ini menunjukkan kesesuaian rentang usia pasien COVID-19 rawat inap di RSA UGM adalah pasien usia dewasa. Perbedaan jenis kelamin dapat dipengaruhi karena adanya perbedaan aktivitas, mobilitas fisik, fisiologis dan hormon yang dikaitkan dengan risiko tinggi tertular dan sistem imun^{2,33}. Berdasarkan indeks massa tubuh, pasien dengan obesitas ditemukan lebih banyak pada kelompok remdesivir, dari 37 individu terdapat 8 pasien yang diberikan remdesivir selama lebih dari 5 hari sehingga menimbulkan adanya konsekuensi penambahan penggunaan obat. Obesitas berkaitan dengan risiko infeksi dan perburukan kondisi² yang dapat berdampak pada meningkatnya biaya obat dan perawatan.

Pada karakteristik komorbid pasien COVID-19 yang diamati, jumlah terbanyak adalah pasien dengan satu komorbid dan skor CCI ≤ 3 , sedangkan jenis komorbid terbanyak adalah *diabetes mellitus* dan hipertensi (Tabel II). Pada penelitian Damayanti, dkk. dan Zaki, dkk. juga menunjukkan komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 derajat berat yaitu *diabetes mellitus* dan hipertensi. Berdasarkan penelitian diperoleh hasil yang berbeda

Tabel I. Karakteristik subjek pasien COVID-19 rawat inap derajat sedang di RSA UGM periode Juli-Oktober 2021 dan Januari-Maret 2022

Karakteristik subjek	Kategori	Terapi Antiviral			Nilai p
		Remdesivir (n= 94)	Favipiravir (n= 76)	Total (n= 170)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Usia	18-59 tahun	57 (60,6)	49 (64,5)	106 (62,4)	0,608 ^a
	≥ 60 tahun	37 (39,4)	27 (35,5)	64 (37,6)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	57 (60,6)	34 (44,7)	91 (53,5)	0,039 ^{a*}
	Perempuan	37 (39,4)	42 (55,3)	79 (46,5)	
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Obesitas	37 (39,4)	19 (25)	56 (32,9)	0,048 ^{a*}
Komorbid	Non-obesitas	57 (60,6)	57 (75)	114 (67,1)	0,113 ^a
	Tidak ada	21 (22,3)	23 (30,3)	44 (25,9)	
Lama pemberian antiviral	Satu	40 (42,6)	28 (36,8)	68 (40)	0,491 ^a
	Lebih dari satu	33 (35,1)	25 (32,9)	58 (34,1)	0,070 ^a
	Skor CCI ≤ 3	64 (68,1)	60 (78,9)	124 (72,9)	
	Skor CCI > 3	30 (31,9)	16 (21,1)	46 (27,1)	
	Median (min.-maks.)	5 hari (3-11 hari)	6 hari (4-9 hari)		
Terapi obat lainnya	≤ 5 hari	14 (14,9)	19 (25)	33 (19,4)	0,905 ^a
	5 hari	57 (60,6)	33 (43,4)	90 (52,9)	
	≥ 5 hari	23 (24,5)	24 (31,6)	47 (27,6)	
	Antibiotik	66 (70,2)	54 (71,1)	120 (70,6)	
	Antikoagulan	77 (81,9)	57 (75)	134 (78,8)	
Plasma konvalesen	Kortikosteroid	89 (94,7)	63 (82,9)	152 (89,4)	0,013 ^{a*}
	Antisitokin	4 (4,3)	0 (0)	4 (2,4)	0,129 ^b
		14 (14,9)	4 (5,3)	18 (10,6)	0,042 ^{a*}

Keterangan: ^aChi-square test; ^bFisher's Exact Test. CCI: Charlson Comorbidity Index.

Tabel II. Karakteristik komorbid pasien COVID-19 rawat inap derajat sedang di RSA UGM periode Juli-Oktober 2021 dan Januari-Maret 2022

Karakteristik Komorbid	Terapi Antiviral			Nilai p
	Remdesivir (n= 94)	Favipiravir (n= 76)	Total (n= 170)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Diabetes mellitus	41 (43,6)	21 (27,6)	62 (36,5)	0,031 ^{a*}
Kardiovaskuler	18 (19,1)	18 (23,7)	36 (21,2)	0,472 ^a
Hipertensi	34 (36,2)	28 (36,8)	62 (36,5)	0,928 ^a
Ginjal	5 (5,3)	1 (1,3)	6 (3,5)	0,226 ^b
Saluran pernapasan	7 (7,4)	2 (2,6)	9 (5,3)	0,190 ^b
Autoimun	1 (1,1)	1 (1,3)	2 (1,2)	1,000 ^b

Keterangan: ^aChi-square test; ^bFisher's Exact Test. Kardiovaskuler (jantung koroner dan gagal jantung); Ginjal (gagal ginjal akut dan kronis); Saluran pernapasan (asma, penyakit paru obstruksi kronis, tuberculosis).

bermakna pada komorbid *diabetes mellitus* antara kedua kelompok, dimana jumlah pasien yang mendapatkan remdesivir dua kali lebih banyak memiliki *diabetes mellitus* dibandingkan kelompok favipiravir ($p=0,031$). Namun, ketika dilakukan analisis lebih lanjut antara komorbid *diabetes mellitus* terhadap luaran klinik (penurunan NLR hingga mencapai target) tidak menunjukkan adanya hubungan ($p=0,565$) (Tabel VI), sedangkan pada penelitian lain menyatakan bahwa terdapat hubungan NLR yang tinggi terhadap peningkatan HbA1c pada DM tipe 2. Nilai NLR yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk dan menunjukkan adanya beban inflamasi³⁴. Diabetes merupakan salah satu komorbid paling serius terkait dengan derajat keparahan dan memiliki peningkatan risiko komplikasi berat. Pada *diabetes mellitus*, kontrol glukosa darah dan hiperglikemia pun dapat menyebabkan aktivasi sel T dan sel NK lambat dalam merespon infeksi virus, meningkatkan sitokin pro-inflamasi (interleukin 6) dan risiko infeksi COVID-19 seperti disregulasi imunologi, meningkatnya kerentanan hiperinflamasi, dan sindrom badai sitokin, sehingga pasien *diabetes mellitus* lebih rentan terhadap infeksi COVID-19².

Hipertensi berkaitan dengan *Angiotensin-Converting-Enzyme-2* (ACE2), dimana reseptornya dijadikan tempat berikatan virus SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam sel inang sehingga berpotensi memperberat gejala dan disfungsi multi organ^{2,32,35-38}. Semakin banyak komorbid yang dimiliki pasien, maka risiko terpapar dan mempercepat progresivitas COVID-19 lebih tinggi. Proses penyembuhan menjadi lebih lama dan menambah jumlah biaya terapi^{1,21,37}.

Rata-rata lama pemberian terapi antiviral yang diberikan adalah 5 hari dan remdesivir paling banyak digunakan dalam mengobati pasien COVID-19 derajat sedang di RSA UGM. Pemberian terapi sudah sesuai dengan pedoman tatalaksana, tetapi rekomendasi terbaru saat ini dari WHO penggunaan remdesivir diperuntukkan pada derajat berat/kritis dan pasien berisiko tinggi.

Beberapa terapi selain antiviral digunakan sebagai terapi tambahan dikarenakan belum ditemukannya terapi yang terbukti dan efektif untuk infeksi COVID-19. Terapi tambahan ini memerlukan perhatian khusus karena berkaitan dengan efektivitas obat dalam membantu perbaikan klinis seperti pembersihan virus, mengurangi respon inflamasi dan komplikasi³⁹.

Pemberian terapi obat selain antiviral, pasien paling banyak mendapat terapi tambahan kortikosteroid. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan pemberian kortikosteroid pada kedua kelompok antiviral ($p < 0,05$), dimana kelompok remdesivir lebih banyak menerima terapi tambahan kortikosteroid karena tingkat keparahan COVID-19 pasien cenderung ke arah memberat, terlihat juga pada nilai NLR saat admisi lebih tinggi mencerminkan adanya inflamasi yang tinggi. Rekomendasi penggunaan kortikosteroid menurut WHO dapat memberikan penurunan relatif dalam kematian sebesar 21% untuk pasien berat dan kritis, tetapi pada kasus pasien tidak berat (tidak ada kriteria infeksi berat/kritis) disarankan untuk tidak digunakan (kondisional)⁴⁰. Penggunaan deksametason tunggal pada pasien dengan atau tanpa ventilator menghabiskan biaya USD 69.346 (USD 41.327-USD 99.623) dan *incremental cost* diperoleh penghematan sebesar USD -14.591 (USD -59.027-USD 29.878), sedangkan kombinasi deksametason dan remdesivir pada percobaan klinis membuktikan dapat mengurangi waktu pemulihan dan risiko kematian (RR= 0,80; 95%CI= 0,70-0,92)¹⁷. Penelitian di Amerika yang membandingkan keefektifan biaya terapi COVID-19 seperti remdesivir, casirivimab, imdevimab, deksametason, baricitinib, dan tocilizumab lebih *cost-effective* dibandingkan dengan perawatan biasa¹⁵. Penelitian di Inggris menunjukkan penggunaan deksametason hingga 10 hari pada pasien rawat inap COVID-19 menghasilkan angka kematian 28 hari yang lebih rendah daripada perawatan biasa pada pasien yang menerima ventilasi mekanis invasif atau oksigen saja secara acak,

tetapi tidak pada pasien yang menerima bantuan pernapasan⁴¹.

Efektivitas dan Keamanan Terapi Antiviral Remdesivir versus Favipiravir

Menurut pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 4 tahun 2022 dan ketersediaan di Indonesia terapi antiviral COVID-19 yang digunakan adalah remdesivir, favipiravir, dan molnupiravir¹. Pada penelitian ini molnupiravir tidak diikutsertakan karena jumlah sampel yang sangat sedikit. Berdasarkan status *discharge* pasien, tidak ada perbedaan bermakna secara statistik ($p=0,066$) antara kedua kelompok antiviral dalam memberikan perbaikan klinis. Sebanyak 97,1% dari keseluruhan pasien COVID-19 derajat sedang membaik dan 2,9% meninggal setelah diberikan terapi antiviral. Jumlah pasien kelompok remdesivir yang membaik diperoleh 89 pasien (94,7%) dan favipiravir 76 pasien (100%), sedangkan pasien yang meninggal hanya ditemukan pada kelompok remdesivir 5 pasien (5,3%). Hal ini menunjukkan hasil serupa dengan penelitian di India, favipiravir memiliki tingkat kesembuhan klinis > 90% pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang dengan efek samping minimal⁴² dan di Nepal, pasien COVID-19 derajat sedang yang diberikan favipiravir dan remdesivir menunjukkan perbaikan klinis (81% vs 88,9%), tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=1$)⁴³. Berbeda dengan penelitian Krongsut dkk. favipiravir menunjukkan efek yang lebih kecil terhadap perbaikan klinis dan kematian dibandingkan remdesivir⁴⁴. Remdesivir kemungkinan hanya memiliki sedikit atau bahkan tidak berdampak sama sekali terhadap semua penyebab kematian atau kematian di rumah sakit pada pasien COVID-19 sedang hingga berat, tetapi dapat mengurangi tingkat rawat inap pada pasien dengan derajat ringan hingga sedang, serta sedikit meningkatkan peluang pasien rawat inap untuk sembuh dan diperbolehkan pulang. Hal ini juga dapat menurunkan risiko memburuk²³.

Pasien terindikasi membaik setelah menerima terapi yaitu menurunnya WBC, neutrofil, NLR dan CRP, serta meningkatnya limfosit⁴⁵. Batas $\leq 3,3$ menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan gejala tidak berat akan mengalami perbaikan dan menjalani rawat jalan dalam waktu 13,5 hari⁴⁶. Nilai *cut-off* NLR yang digunakan oleh kedokteran patologi klinik di Indonesia yaitu $< 3,13$ ⁴⁵. Pemeriksaan NLR di RSA UGM dilakukan kurang lebih setiap dua hari sekali, tetapi waktu pemeriksaan setiap pasien bervariasi, diperoleh 105 pasien yang diukur pada hari kelima. Sebanyak 45 pasien mengalami penurunan NLR dan 60 pasien tidak menurun. Pasien dengan NLR menurun hingga mencapai nilai target hanya 21 pasien (9 pasien kelompok remdesivir dan 12 pasien kelompok favipiravir). Pada penelitian ini nilai NLR saat admisi cenderung tinggi, sehingga membutuhkan terapi segera untuk memperbaiki kondisi klinis karena NLR berkorelasi positif dengan risiko COVID-19⁴⁷.

Rata-rata nilai NLR yang menurun pada kedua kelompok antiviral menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$), data disajikan pada Tabel III. Remdesivir dapat menurunkan NLR sebesar 2,92 tetapi pasien yang mencapai nilai target hanya 32,1%. Hal ini serupa pada pemberian remdesivir setelah satu minggu dapat menurunkan NLR secara bermakna ($p < 0,001$) sebanyak 5,92 pada pasien COVID-19 dengan peningkatan transaminase terutama pasien hidup (65,38%). Pasien meninggal (34,61%) mengalami peningkatan NLR (Δ NLR = 10,15; $p = 0,002$)⁴⁸. Favipiravir menurunkan nilai NLR dengan rata-rata penurunan nilai NLR sebesar 1,55 dengan pasien yang mencapai target 70,6%. Pada penelitian Rahmandani dkk. pasien yang membaik setelah pemberian favipiravir dapat menurunkan CRP sebesar 19,36 mg/L tetapi tidak bermakna ($p = 0,155$)²¹. NLR berkorelasi positif dengan CRP ($R = 0,23$) dan memiliki akurasi sangat baik dalam memprediksi dan mengevaluasi keparahan gejala klinis pasien COVID-19¹⁰. Pasien kelompok favipiravir

Tabel III. Rata-rata penurunan nilai NLR pasien COVID-19 rawat inap derajat sedang di RSA UGM periode Juli-Oktober 2021 dan Januari-Maret 2022

Kategori		Mean ± SD	Nilai p
NLR pre dan post			
Remdesivir (n= 28)	NLR Awal (<i>pre</i>)	7,92 ± 5,64	0,000 ^{a*}
	NLR Akhir (<i>post</i>)	4,99 ± 3,48	
Favipiravir (n= 17)	NLR Awal (<i>pre</i>)	4,37 ± 1,64	0,000 ^{a*}
	NLR Akhir (<i>post</i>)	2,82 ± 1,56	
Selisih nilai NLR (Δ NLR)			
Δ NLR (n= 45)	Remdesivir	2,92 ± 3,36	0,308 ^b
	Favipiravir	1,55 ± 0,90	

Keterangan: ^aUji Wilcoxon; ^bUji Mann-Whitney.

Tabel IV. Analisis efektivitas remdesivir vs favipiravir pada pasien COVID-19 rawat inap derajat sedang di RSA UGM periode Juli-Oktober 2021 dan Januari-Maret 2022

Variabel	Kategori	Terapi Antiviral			Nilai p
		Remdesivir (n= 28)	Favipiravir (n= 17)	Total (n= 45)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
NLR	Mencapai target	9 (32,1)	12 (70,6)	21 (46,7)	0,012 [*]
	Tidak mencapai target	19 (67,9)	5 (29,4)	24 (53,3)	

yang dirawat di unit perawatan intensif menunjukkan NLR selama periode tindak lanjut dan NLR akhir ditemukan lebih rendah dari nilai awal²⁴.

Dalam menurunkan nilai NLR hingga mencapai target normal pada uji *chi-square* diperoleh terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada kedua antiviral yang disajikan pada Tabel IV. Hasil analisis multivariat yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa favipiravir memiliki kemungkinan dapat meningkatkan ketercapaian target lebih besar dalam menurunkan NLR hingga mencapai nilai normal dibandingkan dengan remdesivir ($p = 0,015$; OR= 5,067; 95% CI= 1,366-18,787).

Data rata-rata LOS pasien COVID-19 rawat inap derajat sedang yang mendapat terapi remdesivir lebih lama dibandingkan favipiravir ($9,38 \pm 4,23$ hari vs $8,37 \pm 4,32$ hari). Hasil menunjukkan terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p = 0,029$). Hal ini berbeda dengan penelitian Rahmandani dkk. yang mendapatkan rerata LOS favipiravir 9,21

hari²¹. Favipiravir dapat mempersingkat waktu menuju perbaikan klinis sampai hari ke-10 pada pasien COVID-19 ringan hingga sedang⁴⁹.

Hasil penelitian keamanan terapi dilihat dari *adverse drug events*, kelompok remdesivir menunjukkan angka kejadian lebih banyak dibanding favipiravir (58% vs 42%). Hal ini berbeda dengan penelitian lain yang menunjukkan remdesivir memberikan sedikit atau tidak ada perbedaan terhadap tingkat efek samping pada semua derajat keparahan COVID-19 (RR= 1,04; 95% CI= 0,92-1,18) atau efek samping serius (RR= 0,84; 95% CI= 0,65-1,07)²³. Pada penelitian yang dilakukan, pengamatan angka *adverse drug events* hanya berdasarkan data sekunder karena keterbatasan data. Kejadian yang paling banyak ditemukan pada kelompok remdesivir adalah mual dan nyeri perut, sedangkan kelompok favipiravir ditemukan mual dan muntah. Proporsi angka kejadian disajikan pada Tabel V. Menurut Lexicomp, salah satu efek samping penggunaan remdesivir adalah

Tabel V. Proporsi angka adverse drug events pada pemberian terapi remdesivir vs favipiravir

Adverse drug events	Terapi Antiviral			Nilai p
	Remdesivir (n= 94)	Favipiravir (n= 76)	Total (n= 170)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Mual	45 (47,9)	41 (53,9)	86 (50,6)	0,431 ^a
Muntah	12 (12,8)	17 (22,4)	29 (17,1)	0,098 ^a
Nyeri perut	21 (22,3)	8 (10,5)	29 (17,1)	0,042 ^{a*}
Diare	10 (10,6)	3 (3,9)	13 (7,6)	0,103 ^a
Konstipasi	17 (18,1)	8 (10,5)	25 (14,7)	0,166 ^a
Reaksi hipersensitivitas	0 (0)	0 (0)	0 (170)	-
Peningkatan enzim transaminase	1 (1,1)	1 (1,3)	2 (1,2)	1,000 ^b

Keterangan: ^aChi-square test; ^bFisher's Exact Test.

mual (3-7%), dan pada favipiravir yaitu mual dan muntah (frekuensi tidak ditentukan). Pada penelitian Damayanti, dkk. *adverse drug events* pemberian favipiravir paling banyak teramati adalah gangguan saluran cerna (12,5%) yang meliputi kejadian mual dan muntah (2,08%) dengan skor Naranjo 4 (*possible*)².

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi efektivitas pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, komorbid, serta penggunaan terapi selain antiviral seperti antibiotik, antikoagulan, kortikosteroid, antitoksin, dan plasma konvalesen. Variabel dengan nilai $p < 0,25$ yang diperoleh dari hasil analisis bivariat, yaitu usia, komorbid kardiovaskuler, dan penggunaan kortikosteroid yang dapat dilihat pada Tabel VI. Analisis dilanjutkan menggunakan multivariat regresi logistik.

Usia memiliki keterkaitan dengan risiko tertular dan memburuknya kondisi akibat COVID-19. Kelompok usia lansia sangat rentan terkena infeksi COVID-19 karena memiliki kondisi *immunosenescence* (penurunan imunitas pada usia lanjut)^{1,2}. Pada usia ≥ 50 tahun dengan nilai NLR diatas normal pasien berisiko tinggi memberat dan dirawat di ICU⁵⁰. Usia dan jenis kelamin memiliki hubungan terhadap NLR ($p= 0,019$; OR= 2,886; 95% CI= 2.064-4.860)⁴⁷.

Komorbid berhubungan dengan progresivitas dan risiko paparan COVID-19, progresivitas dapat dipercepat dan diperburuk dengan adanya kondisi komorbid yang diderita pasien^{1,21}. Penggunaan terapi tambahan seperti kortikosteroid, berkaitan dengan *outcome* efektivitas obat karena efeknya dapat membantu perbaikan klinis dengan mengurangi respon inflamasi di paru-paru³⁹.

Hasil multivariat *binary logistic* penelitian ini menunjukkan adanya hubungan bermakna pada faktor usia dalam menurunkan nilai NLR ($p= 0,034$). Peningkatan NLR dan usia berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan penyakit, hasil analisis *binary logistic* mengidentifikasi peningkatan NLR (*hazard risk* [HR] 2,46; 95% CI= 1,98-4,57) dan usia (HR 2,52; 95% CI= 1,65-4,83) sebagai faktor independen terhadap hasil klinis COVID-19 yang buruk⁴⁷.

Perbandingan Biaya Terapi Antiviral Remdesivir versus Favipiravir

Data biaya yang digunakan dalam penelitian adalah biaya medik langsung yang meliputi biaya obat, alat kesehatan/alkes dan bahan medis habis pakai/BMHP, kamar/akomodasi, konsultasi (jasa dokter), laboratorium, radiologi, pemeriksaan

Tabel VI. Hubungan karakteristik subjek terhadap penurunan nilai NLR mencapai target

Karakteristik subjek	Kategori	Hasil pemeriksaan NLR			Nilai p		
		Mencapai target	Tidak mencapai target	Total			
		(n= 21) n (%)	(n= 24) n (%)	(n= 45) n (%)			
Usia	18-59 tahun	17 (53,1)	15 (46,9)	32 (71,1)	0,173 ^a		
	≥ 60 tahun	4 (30,8)	9 (69,2)	13 (28,9)			
Jenis Kelamin	Laki-laki	8 (40)	12 (60)	20 (44,4)	0,423 ^a		
	Perempuan	13 (52)	12 (48)	25 (55,6)			
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Obesitas	7 (50)	7 (50)	14 (31,1)	0,763 ^a		
Komorbid	Non-obesitas	14 (45,2)	17 (54,8)	31 (68,9)	0,565 ^a 0,138 ^a 0,771 ^a 0,491 ^b 1,000 ^b -		
	<i>Diabetes mellitus</i>	7 (41,2)	10 (58,8)	17 (37,8)			
	Kardiovaskuler	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (24,4)			
	Hipertensi	7 (43,8)	9 (56,3)	16 (35,6)			
	Ginjal	0 (0)	2 (100)	2 (44,4)			
	Saluran pernapasan	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (6,7)			
	Autoimun	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	Terapi obat lainnya	Antibiotik	10 (40)	15 (60)		25 (55,6)	0,316 ^a
		Antikoagulan	16 (43,2)	21 (56,8)		37 (82,2)	0,443 ^b
Kortikosteroid		14 (37,8)	23 (62,2)	37 (82,2)	0,017 ^{b*}		
Antisitokin		0 (0)	1 (100)	1 (2,2)	1,000 ^b		
Plasma Konvalesen		0 (0)	2 (100)	2 (4,4)	0,491 ^b		

Keterangan: ^aChi-square test; ^bFisher's Exact Test.

Tabel VII. Hubungan karakteristik pasien yang mempengaruhi efektivitas dalam menurunkan NLR

Variabel perancu	Nilai p	OR (95% CI)
Usia	0,034 [*]	6,277 (1,147-34,359)
Kortikosteroid	0,055	0,140 (0,019-1,044)

Keterangan: OR= Odds Ratio; CI= Confidence Interval.

penunjang medis lainnya (rehabilitasi, penggunaan alat *portable*, sewa alat), tindakan (bedah dan non bedah, tenaga ahli, serta keperawatan), biaya rawat intensif, serta total biaya perawatan. Data biaya diambil dari rekap keuangan semua pasien COVID-19 derajat sedang selama menjalani perawatan di RSA UGM yang disajikan pada Tabel VIII. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) pada biaya rawat intensif, radiologi dan pemeriksaan penunjang lainnya.

Biaya konsultasi (jasa dokter) pada kelompok remdesivir lebih besar (Rp 1.151.569) dibanding kelompok favipiravir (Rp 882.730). Hal ini dapat disebabkan oleh kondisi pasien yang memiliki komorbid dan/atau memberat saat perawatan sehingga dibutuhkan lebih dari satu dokter untuk di rawat bersama. Biaya kamar atau akomodasi pada kelompok remdesivir pun lebih besar (Rp 1.751.595) dibanding kelompok favipiravir (Rp 1.551.973), karena lama waktu rawat inap yang lebih lama. Pada penelitian

Tabel VIII. Analisis rerata biaya medik langsung terapi antiviral remdesivir vs favipiravir

Variabel	Antiviral		Nilai p
	Remdesivir (n= 94) Mean ± SD (Rp)	Favipiravir (n= 76) Mean ± SD (Rp)	
Biaya Konsultasi (jasa dokter)	1.151.569 ± 858.261	882.730 ± 857.613	0,001*
Biaya Kamar	1.751.595 ± 809.302	1.551.973 ± 826.617	0,030*
Biaya Rawat Insentif	68.882 ± 374.734	46.052 ± 401.477	0,270
Biaya Obat	6.871.240 ± 4.205.498	3.825.241 ± 3.390.614	0,000*
Biaya Alkes dan BMHP	1.683.614 ± 3.173.927	657.387 ± 1.419.463	0,000*
Biaya Tindakan	1.309.380 ± 1.484.767	1.064.532 ± 1.522.526	0,030*
Biaya Laboratorium	5.585.327 ± 2.410.534	4.534.401 ± 2.012.002	0,000*
Biaya Radiologi	1.247.982 ± 470.747	1.171.822 ± 546.794	0,802
Biaya Penunjang Lainnya	103.391 ± 184.915	85.584 ± 201.533	0,138
Total Biaya Perawatan	19.772.985 ± 11.333.555	13.819.727 ± 9.518.135	0,000*

Yusransyah dkk. biaya konsultasi dan kunjungan kelompok remdesivir (Rp 3.165.000) dan biaya sewa kamar (Rp 3.072.647)²² lebih tinggi dibandingkan di RSA UGM.

Dilihat dari segi harga obat antiviral terdapat selisih perbedaan yang besar antara remdesivir (Rp 319.000-Rp 797.500/vial) dan favipiravir (Rp 16.500-Rp 27.225/tablet). Biaya penggunaan obat antiviral semua pasien COVID-19 derajat sedang di RSA menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik ($p= 0,000$). Rata-rata kisaran harga minimum-maksimum pada kelompok remdesivir (Rp 1.988.659-Rp 4.971.648) dan kelompok favipiravir (Rp 659.348-Rp 1.087.925). Hasil penelitian Rahmandani dkk. memperoleh rata-rata biaya antiviral favipiravir (Rp 1.291.741 ± Rp 4.741) sedangkan di RSA UGM cenderung lebih rendah.

Biaya obat pada kelompok remdesivir (Rp 6.871.240) lebih besar dibanding kelompok favipiravir (Rp 3.825.241). Perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan harga obat dan jumlah penggunaannya serta banyaknya macam obat yang digunakan selama perawatan seperti adanya penggunaan antisitokin dan terapi plasma konvalesen, terapi komorbid, albumin, dan terapi untuk mengurangi *adverse drug events*. Sebanyak

74,11% pasien memiliki komorbid dimana derajat keparahan COVID-19 pasien cenderung ke arah memberat. Yusransyah dkk. juga memperoleh biaya obat pada kelompok remdesivir (Rp 7.532.382).

Biaya alat kesehatan dan BMHP pada kelompok remdesivir (Rp 1.683.614) lebih besar dibandingkan kelompok favipiravir (Rp 657.387). Perbedaan ini disebabkan oleh adanya tambahan kebutuhan alat kesehatan untuk pemberian obat remdesivir seperti infuset, *intravena catheter*, *intravena dressing*, *alcohol swab*, dan *handschoon*. Selain itu, diperlukan beberapa pemeriksaan laboratorium dan juga tindakan membutuhkan tambahan alat kesehatan dan BMHP sehingga penggunaannya menjadi meningkat, sedangkan pada pemberian favipiravir tidak membutuhkan tambahan alat kesehatan karena berbentuk sediaan oral sehingga penggunaannya dapat langsung ditelan secara oral oleh pasien. Penelitian Yusransyah dkk. memperoleh biaya BMHP pada kelompok remdesivir lebih besar (Rp 9.390.234) dibanding non-remdesivir²².

Biaya tindakan meliputi biaya prosedur bedah dan non bedah, tenaga ahli, serta keperawatan. Kelompok remdesivir (Rp 1.309.380) lebih besar dibanding favipiravir (Rp 1.064.532), perbedaan ini terjadi karena terdapat beberapa penyulit atau

kondisi khusus pada pasien rawat inap yaitu ulkus *diabetes mellitus*, *gangrene*, dekubitus, selulitis, efusi pleura, fraktur, dan anoreksia, dimana kondisi tersebut membutuhkan tindakan perawatan dan intervensi kesehatan tambahan oleh tenaga ahli lainnya, seperti perawatan luka secara berkala oleh tenaga perawat, konsultasi gizi oleh ahli gizi, dan lain-lain. Penelitian Yusransyah dkk. mendapatkan biaya tindakan dan terapi pada kelompok remdesivir lebih besar (Rp 3.336.161) dibandingkan non-remdesivir.

Biaya pemeriksaan laboratorium pasien yang menerima terapi remdesivir (Rp 5.585.327) lebih banyak dibanding favipiravir (Rp 4.534.401). Pemberian injeksi remdesivir juga memerlukan pemantauan fungsi hati (SGOT, SGPT, dan Albumin) sehingga untuk pemeriksaannya diperlukan pengambilan sampel darah secara periodik selama penggunaan antiviral. Penelitian Yusransyah dkk. memperoleh biaya laboratorium pada kelompok remdesivir yang lebih sedikit (Rp 3.249.322) dibanding non-remdesivir.

Rata-rata biaya total rawat inap COVID-19 derajat sedang di RSA UGM pada kelompok remdesivir (Rp 19.772.985) dan favipiravir (Rp 13.819.727). Perbedaan biaya antara kedua kelompok remdesivir dan favipiravir disebabkan oleh rata-rata lama hari rawat inap, karena kondisi klinis, adanya komorbid pasien yang mempersulit proses penyembuhan, serta *adverse drug events* dari penggunaan antiviral yang akan mempengaruhi komponen-komponen biaya lainnya. Hasil penelitian Rahmandani dkk. memperoleh rerata biaya total perawatan menggunakan favipiravir (Rp 42.504.281) dan Yusransyah dkk. menggunakan remdesivir (Rp 688.490)^{21,22}.

KESIMPULAN

Jumlah pasien membaik yang menerima favipiravir lebih banyak (100%) daripada remdesivir (94,7%), sedangkan pasien yang meninggal ditemukan pada kelompok remdesivir saja (5,3%). Favipiravir memiliki LOS 8 hari dan efektivitas 70,6%,

sedangkan LOS remdesivir 9 hari dengan efektivitas 32,1% dalam menurunkan NLR mencapai nilai normal. Rata-rata penurunan nilai NLR remdesivir dibandingkan favipiravir yaitu 2,92 vs 1,55. Keamanan berupa *adverse drug events* pada pemberian kedua antiviral paling banyak terjadi adalah mual. Pada remdesivir diamati mual (47,9%) dan nyeri perut (22,3%), sedangkan pada favipiravir mual (53,9%) dan muntah (22,4%). Rata-rata total biaya perawatan penggunaan remdesivir lebih besar (Rp 19.772.985) dibandingkan favipiravir (Rp 13.819.727). Penggunaan favipiravir memiliki efektivitas lebih tinggi dan lama rawat lebih singkat dengan rata-rata total biaya perawatan yang lebih rendah dibandingkan remdesivir.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada yang telah berkontribusi memberikan dana penelitian serta RS Akademik UGM atas izin dan bantuannya selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4, Jakarta. Published online 2022:176.
2. Damayanti H, Sajinadiyasa IGK, Risni HW, Sauriasari R. The Effectiveness and Safety of Favipiravir in COVID-19 Hospitalized Patients at Tertiary Referral Hospital, Bali, Indonesia. *Kesmas: National Public Health Journal*. 2021;16(4).
3. Sheinson D, Dang J, Shah A, Meng Y, Elsea D, Kowal S. A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States. *Adv Ther*. 2021;38(4):1811-1831.
4. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021;21(5):505-514.

5. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indonesian J Clin Pathol Med Lab.* 2021;27(2):184-189.
6. firat asuman akkaya. Biochemical Markers and NLR Levels in Covid-19 Infection: In Cases With Severe Pulmonary Involvement According to CT Score. *Int J Med Biochem.* Published online 2022.
7. Han Q, Wen X, Wang L, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5).
8. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. Published online March 8, 2020:2020.03.05.20031906.
9. Kerboua KE. NLR: A Cost-effective Nomogram to Guide Therapeutic Interventions in COVID-19. *Immunological Investigations.* 2021;50(1):92-100.
10. Mousavi-Nasab SD, Mardani R, Azadani HN, Sabeti S, Darazam IA, Ahmadi N. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic markers in mild versus severe COVID-19 patients. :6.
11. Dawoud DM, Soliman KY. Cost-Effectiveness of Antiviral Treatments for Pandemics and Outbreaks of Respiratory Illnesses, Including COVID-19: A Systematic Review of Published Economic Evaluations. *Value in Health.* 2020;23(11):1409-1422.
12. Yavuz SŞ, ÇeliKyurt İK. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.*:19.
13. Arnold RJG, ed. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice.* Second edition. CRC Press; 2020.
14. Andayani TM. *Farmakoekonomi Prinsip Dan Metodologi.* Bursa Ilmu; 2013.
15. Rezapour A, Behroozi Z, Nasirzadeh M, et al. Cost-effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a systematic review. *Infect Dis Poverty.* 2023;12(1):39.
16. Oksuz E, Malhan S, Gonen MS, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Low-Flow Oxygen Therapy: Payer Perspective in Turkey. *Adv Ther.* 2021;38(9):4935-4948.
17. Jo Y, Jamieson L, Edoka I, et al. Cost-effectiveness of Remdesivir and Dexamethasone for COVID-19 Treatment in South Africa. *Open Forum Infectious Diseases.* 2021;8(3):ofab040.
18. Rafia R, Martyn-St James M, Harnan S, Metry A, Hamilton J, Wailoo A. A Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19 in England and Wales. *Value in Health.* 2022;25(5):761-769.
19. Kelton K, Klein T, Murphy D, et al. Cost-Effectiveness of Combination of Baricitinib and Remdesivir in Hospitalized Patients with COVID-19 in the United States: A Modelling Study. *Adv Ther.* 2022;39(1):562-582.
20. Fathurrahman MH, Simanjutak N, Sopiah NS. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Pada Pasien Rawat Inap Penyakit COVID-19 Kategori Suspek Non-Comorbid Dengan Terapi Obat Kombinasi Antivirus dan Antibiotik di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung Periode Juli – Desember 2021. *Pharma Xplore Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi.* 2023;Vol. 8 Nomor 1.
21. Rahmandani A, Sarnianto P, Anggriani Y, Dermawan Purba F. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Antivirus Oseltamivir dan Favipiravir pada Pasien Covid-19 Derajat Sedang di Rumah Sakit Sentra Medika Cisolak Depok. *Maj Farmasetika.* 2021;6:133.
22. Yusransyah Y, Udin B, Mursyid A, Mardiyanto Y, Uli ES, Suryana N. Analisis Efektivitas Biaya pada Pasien

- Covid-19 yang Menggunakan Terapi Oksigen dengan dan Tanpa Diberikan Remdesivir di RSUD Kabupaten Tangerang. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2022;Vol.14 Nomor 1.
23. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Haematology Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2023(1).
 24. Aung KZL, Yılmaz R, Güngördü E, Aşar S, Tekdos Şeker Y. Does Favipiravir Reduce Mortality in Patients with COVID-19 ARDS and Severe Pneumonia? *tybd*. 2021;19(1):102-109.
 25. Munir MA, Kuganda H, Basry A. The Efficacy and Safety of Antivirus Drugs for COVID-19: A Systematic Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(7):5.
 26. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*; 2020.
 27. Menteri Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2023 Tentang Pedoman Penanggulangan Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Published online 2023.
 28. Lemeshow S, World Health Organization, eds. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. Published on behalf of the World Health Organization by Wiley ; Distributed in the U.S.A., Canada, and Japan by Liss; 1990.
 29. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-1198.
 30. Dahlan MS. *Analisis Multivariat Regresi Logistik*. 2nd ed. PT Epidemiologi Indonesia; 2019.
 31. Sastroasmoro S, Sofyan I. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 5th ed. Sagung Seto; 2014.
 32. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, et al. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *IJERPH*. 2020;17(21):8155.
 33. Ariza D, Kesrianti AM, Ruslan TA. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) in COVID-19 Patients Receiving Convalescent Plasma Therapy. *IJMLST*. 2022;4(2):139-147.
 34. Adane T, Melku M, Worku YB, et al. The Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2023;2023:3117396.
 35. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know?, *J Med Virol*. 2020;92:719-725.
 36. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020;53:66-70.
 37. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133-1142.
 38. Zhang J, Wu J, Sun X, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e106.
 39. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. Published online April 13, 2020.
 40. WHO. *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline*. World Health Organization; 2022. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.2

41. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
42. Joshi S, Vora A, Venugopal K, et al. Real-World Experience with Favipiravir for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in India. *POR.* 2022;Volume 13:33-41.
43. Adhikari P, Koirala J, Shrestha A, et al. Efficacy of Favipiravir in treatment of mild & moderate COVID-19 infection in Nepal: a multi-center, randomized, open-labelled, phase III clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases.* 2022;116:S45-S46.
44. Krongsut S, Naraphong W, Thongsuk P, Tantirat P. Comparison of The Effectiveness of Remdesivir Versus Favipiravir on Clinical Improvement And Mortality Among Patients with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Single-Center Study. *Journal of Southeast Asian Medical Research.* 2023;7:e0151-e0151.
45. Aryati. Aspek Laboratorium COVID-19: pemeriksaan serologi dan PCR. Presented at: Sysmex Webinar Series COVID-19; May 21, 2020.
46. Syahrini H, Fadjar TH, Dalimoenthe NZ. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte-Monocyte Ratio (LMR) as Covid-19 Screening Parameters. *IJMLST.* 2022;4(1):10-23.
47. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology.* 2020;84:106504.
48. Rotty LWA, Andrea D, Fujiyanto F, et al. Hubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, dan Ferritin dengan Pemberian Remdesivir pada Pasien Covid-19 dengan Peningkatan Transaminase. *e-CliniC.* 2023;11(3):322-329.
49. Qadir HK, Jaff HN, Saber HK. Efficacy of Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19 Patients in Erbil: A Controlled Clinical Trial. 2022;(1).
50. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1):206.