

## Analisis Efektivitas Biaya Amitriptilin dan Gabapentin pada Pasien Stroke dengan Nyeri Neuropati di Instalasi Rawat Inap RSUD Provinsi NTB Tahun 2017

**Febhi Pratiwi, Candra Eka Puspitasari, GAP Sri Erwinayanti, Royani Widiyastuti\***

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

\*E-mail: [royaniwdy@gmail.com](mailto:royaniwdy@gmail.com)

### Abstract

Neuropathic pain which is suffered by stroke patients is a pain that occurred because of the damage of the somato sensory system. The first-line therapy of neuropathic pain can be done by using amitriptyline and gabapentin. Both amitriptyline and gabapentin have significant cost-effectiveness differences. This research aims to investigate the cost effectiveness of both amitriptyline and gabapentin through stroke patients who suffered neuropathic pain. The techniques of data collection applied to a total sampling which are 17 samples were collected. The data were retrospective by the year of 2017, meanwhile, the research was conducted from April to July 2019. Clinical evaluation of neuropathic pain is conducted by applying the Wong Baker Pain Rating Scale. Amitriptyline and gabapentin cost effectiveness analysis showed Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER) are IDR 45.443,08 and IDR 52.241,52 and Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) IDR 72.636,87. Based on the results, Incremental Net Benefit (INB) showed that gabapentin is the most cost-effective than amitriptyline with INB + 59.078,37 score.

**Keywords:** Stroke, neuropathic pain, amitriptyline, gabapentin, cost-effectiveness analysis

### Abstrak

Nyeri neuropati pasien stroke merupakan nyeri yang disebabkan oleh kerusakan sistem somatosensori. Terapi lini pertama nyeri neuropati dapat menggunakan amitriptilin maupun gabapentin, dimana keduanya memiliki perbedaan biaya yang signifikan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas biaya amitriptilin dan gabapentin pada pasien stroke dengan nyeri neuropati. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah total *sampling* dengan jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 17. Data yang digunakan bersifat retrospektif pada tahun 2017, sedang penelitian dilakukan pada bulan April hingga Juli 2019. Penilaian luaran klinis nyeri neuropati menggunakan *Wong Baker Pain Rating Scale*. Analisis efektivitas biaya amitriptilin dan gabapentin menggunakan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) diperoleh nilai Rp 45.443,08 dan Rp 52.241,52 serta *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) Rp 72.636,87. Hasil analisis *Incremental Net Benefit* (INB) menunjukkan terapi gabapentin lebih *cost-effective* dibandingkan amitriptilin dengan nilai INB + 59.078,37.

**Kata Kunci:** Stroke, nyeri neuropati, amitriptilin, gabapentin, analisis efektivitas biaya

## ■ Pendahuluan

Nyeri neuropati adalah nyeri yang disebabkan oleh lesi atau penyakit sistem saraf somatosensori [1] yang dialami 11-55% pasien stroke. Pada terapi nyeri neuropati, terdapat tiga kelas obat yang telah diajukan sebagai terapi lini pertama yaitu antidepresan trisiklik, terutama amitriptilin; serotonin norepinefrin reuptake inhibitor (SNRIs) seperti duloxetine; dan *calcium channel alpha-2-delta ligand* seperti gabapentin. Namun, golongan SNRIs telah ditetapkan sebagai terapi lini kedua karena efek samping yang ditimbulkan lebih besar dibandingkan golongan lainnya [2]

Terapi dengan amitriptilin sangat efektif meski pada dosis rendah, begitu pula terapi dengan gabapentin. Gabapentin terbukti tidak menyebabkan interaksi dengan obat-obatan dan umumnya ditoleransi dengan sangat baik [3]. Efektivitas terapi amitriptilin dan gabapentin terbukti memberikan respon yang baik dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pengeluaran biaya untuk terapi stroke terus meningkat dan mencapai Rp 1.274 miliar pada tahun 2014 hingga 2016 [4]. Terapi nyeri neuropati stroke dengan gabapentin dan amitriptilin memiliki perbedaan biaya yang signifikan berdasarkan Harga Eceran Tertinggi (HET) masing-masing obat yaitu Rp 77.000,00 dan Rp 16.500,00 [5]. Data ini menunjukkan bahwa perlu adanya pengendalian terkait biaya terapi. Pengendalian biaya terapi obat dapat dilakukan dengan analisis farmakoekonomi menggunakan metode analisis efektivitas biaya (AEB) yang membandingkan biaya serta luaran klinis [6].

Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat (RSUD Provinsi NTB) menjadi rumah sakit rujukan dan telah menerima ratusan pasien stroke tiap tahunnya. Sejak 2015 hingga 2017, angka kejadian stroke di RSUD Provinsi NTB mengalami peningkatan 42,89% sehingga menjadikan RSUD Provinsi NTB tepat dijadikan sebagai lokasi penelitian. Pada tahun 2017, telah dilakukan 12 penelitian terkait penyakit stroke, namun belum ditemukan penelitian mengenai analisis efektivitas biaya pada pasien stroke dengan

nyeri neuropati [7]. Oleh sebab itu, perlu dilakukan analisis efektivitas biaya (AEB) terhadap obat amitriptilin dan gabapentin pada pasien stroke dengan nyeri neuropati untuk membandingkan tingkat efektivitas biaya kedua obat sehingga akan didapatkan intervensi kesehatan yang paling efektif dan efisien.

## ■ Metode Penelitian

Pada penelitian ini digunakan metode *non-probability sampling* dengan teknik sampling jenuh. Data yang digunakan adalah data rekam medis dan biaya (biaya keperawatan, visitasi dokter, penunjang, ruang perawatan, dan biaya amitriptilin/ gabapentin) pada 17 sampel pasien rawat inap tahun 2017. Kriteria inklusi sampel antara lain usia di atas 15 tahun, pasien yang mengalami stroke dengan nyeri neuropati dan mendapatkan terapi amitriptilin atau gabapentin serta pasien dengan data rekam medik lengkap, sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat terbaca, pasien dengan penyakit penyerta kontraindikasi dari terapi amitriptilin dan gabapentin serta pasien yang menerima terapi namun tidak ada perubahan.

Analisis data menggunakan metode ACER dan ICER. ACER merupakan rata-rata dari biaya pengobatan langsung masing-masing terapi pengobatan dibagi dengan persen efektivitas terapi. Kemudian metode ICER digunakan untuk mengetahui kenaikan pembiayaan terapi dengan dilakukannya penambahan atau penggantian pengobatan yang mungkin akan menaikkan biaya terapi [6].

Dalam pengambilan keputusan, nilai ICER akan meragukan apabila hasil yang diperoleh berada pada kuadran I dan III sehingga perlu dilakukan analisis sensitivitas [9]. Analisis sensitivitas dapat dihitung dengan menghitung Incremental Net Benefit (INB) [8] seperti pada persamaan 1.

$$INB = (\lambda * \Delta \text{Efek}) - \Delta \text{Biaya} \quad (\text{persamaan 1})$$

Suatu terapi dianggap *cost-effective* apabila hasil yang diperoleh di atas nol atau positif dan tidak *cost-effective* apabila hasil yang diperoleh di bawah nol atau negatif [9].

## ■ Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, mayoritas pasien stroke dengan nyeri neuropati di instalasi rawat inap RSUD Provinsi NTB tahun 2017 adalah pasien laki-laki dengan kategori usia 45-64 tahun, dimana untuk lebih lengkapnya dapat diamati pada Tabel 1. Total rata-rata biaya medis yang dikeluarkan kelompok pasien gabapentin (Rp 5.224.152,39) lebih besar dibandingkan amitriptilin (Rp 3.408.230,75) yang diperlihatkan pada Tabel 2. Selanjutnya, total biaya yang diperoleh dianalisis dengan metode ACER dan ICER pada Tabel 3.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Stroke Nyeri Neuropati di Instalasi Rawat Inap RSUD Provinsi NTB Tahun 2017

Keterangan	Jumlah Pasien	Persentase (%) (N=17)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	11	64,71
Perempuan	6	35,29
Usia		
16 tahun	1	5,88
25-44 tahun	4	23,53
45-64 tahun	8	47,06
≥ 65 tahun	4	23,53
Derajat Nyeri Akhir		
0-1	11	64,71
2-3	6	35,29
Lama Rawat Inap		
1-10 hari	14	82,35
11-20 hari	3	17,65
Kelas Perawatan		
Super VIP	1	5,88
VIP A	1	5,88
Kelas I	7	41,18
Kelas II	1	5,88
Kelas III	6	35,30
Kelas III, Sendang Gile	1	5,88

Tabel 2. Rata-rata Total Biaya Medis Langsung Pasien Stroke Nyeri Neuropati di Instalasi Rawat Inap RSUD Provinsi NTB Tahun 2017

Komponen Biaya	Amitriptilin (N=4)	Gabapentin (N=13)
	Jumlah (Rupiah)	Jumlah (Rupiah)
Obat	972,00	47.520,00
Rawat Inap	1.287.500,00	534.230,77
Visite Dokter	862.500,00	277.692,31
Tindakan	247.233,75	2.207.970,85
Penunjang	1.010.025,00	2.156.738,46
Total	3.408.230,75	5.224.152,39

Tabel 3. Hasil Analisis ACER dan ICER Pasien Stroke Nyeri Neuropati di Instalasi Rawat Inap RSUD Provinsi NTB Tahun 2017

Obat	Total Biaya (Rupiah)	Efektivitas (%)	ACER (Rupiah)	ICER (Rupiah)
Amitriptilin	3.408.230,75	75	45.443,08	72.636,87
Gabapentin	5.224.152,38	100	52.241,52	

## Karakteristik Pasien

Sampel digolongkan menjadi beberapa kelompok berdasarkan karakteristik pasien yang ditunjukkan pada Tabel 1. Mayoritas pasien stroke nyeri neuropati adalah pasien berjenis kelamin laki-laki. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Pajri dkk. [10]. dan Hanum dkk. [11], bahwa laki-laki memiliki potensi terkena stroke lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti alkohol dan kebiasaan merokok yang ditemukan lebih dominan pada pria. Pada perempuan, hormon estrogen berperan dalam meningkatkan HDL yang berperan penting dalam pencegahan proses aterosklerosis sehingga perempuan memiliki potensi terkena stroke lebih rendah dibandingkan laki-laki [12].

Pasien kategori usia 45-64 tahun memiliki angka kejadian stroke yang lebih tinggi. Hal ini sejalan dengan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [7] bahwa peningkatan frekuensi stroke terjadi pada usia > 45 tahun [7]. Selanjutnya, setelah usia 55 tahun insiden stroke meningkat hingga dua kali lipat [13].

karena kelainan pembuluh darah bawaan sejak lahir atau trauma [14]. Peningkatan frekuensi stroke seiring bertambahnya usia berhubungan dengan proses penuaan. Penuaan menyebabkan kemunduran fungsi organ tubuh termasuk pembuluh darah otak. Pembuluh darah menjadi tidak elastis terutama bagian endotel akan mengalami penebalan pada bagian intima, sehingga lumen pembuluh darah semakin sempit dan berdampak pada penurunan aliran darah [10].

Terapi obat nyeri neuropati dapat menurunkan intensitas nyeri > 30% diikuti peningkatan kualitas hidup seperti tidur lebih baik serta kemampuan dan keseimbangan kerja [15]. Pada penelitian ini, derajat nyeri neuropati diukur menggunakan *Wong Baker Pain Rating Scale*. Hasil observasi menunjukkan derajat nyeri akhir tiap pasien adalah 0-1 dan 2-3. Nilai 0-1 menyatakan bahwa pasien sudah tidak merasakan

nyeri dan nilai 2-3 menyatakan bahwa pasien masih merasakan nyeri ringan [16].

Berdasarkan jenis fasilitas/ kelas perawatan, mayoritas pasien berasal dari ruang perawatan kelas I dengan lama rawat inap 1-10 hari. Pemilihan kelas perawatan dipengaruhi tingkat ekonomi masing-masing pasien sehingga mempengaruhi pelayanan non-medis [17]. Panjang waktu rawat disebabkan tingkat keparahan stroke, sehingga biaya medis yang dikeluarkan semakin meningkat seperti biaya obat dan non-obat [18]. Menurut Setyawan [19], lama rawat inap adalah indikator yang mewakili biaya perawatan dan prediktor total biaya medis pasien.

### Distribusi Penggunaan Amitriptilin dan Gabapentin

Persentase penggunaan gabapentin (76,47%) lebih besar dari amitriptilin (23,53%) ini disebabkan adanya penggantian obat pada beberapa pasien terapi amitriptilin. Penggantian obat dapat disebabkan karena obat tidak dapat ditoleransi atau tidak menimbulkan efek terapi [20], selain itu efek samping amitriptilin diketahui lebih besar dibandingkan gabapentin, antara lain *fatigue*, pusing, hipotensi, dan berat badan meningkat, sedangkan efek samping penggunaan gabapentin lebih ringan seperti pusing dan somnolen (kesadaran menurun) [15]. Selain itu, amitriptilin dapat menyebabkan aritmia dan retensi urin [21].

### Analisis Biaya Medis Langsung

Subyek penelitian dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok pasien terapi amitriptilin dengan total 4 pasien dan kelompok pasien terapi gabapentin dengan total 13 pasien. Berdasarkan total biaya medis yang dikeluarkan pasien, biaya rata-rata terapi gabapentin (Rp5.224.152,39) lebih besar dibandingkan amitriptilin (Rp 3.408.230,75). Hal ini dipengaruhi oleh total biaya tindakan dan penunjang karena terdapat pasien yang dirawat di instalasi bedah sentral serta pasien yang diberikan tindakan *Percutaneous Coronary Intervention (PCI)* sehingga menyebabkan lonjakan pada total biaya gabapentin. Total biaya medis dapat dipengaruhi berbagai faktor seperti biaya obat, biaya non obat serta jumlah penyakit lain [22].

### Persen Efektivitas Amitriptilin dan Gabapentin

Terapi nyeri neuropati dikatakan efektif apabila penurunan nyeri >30%[23]. Persentase efektivitas gabapentin (100%) lebih baik dibandingkan amitriptilin (75%). Gabapentin dapat menurunkan

intensitas nyeri >50% diikuti peningkatan kualitas hidup[24]. Penelitian lain menyebutkan bahwa baik gabapentin maupun amitriptilin dapat menurunkan intensitas nyeri, akan tetapi efek samping gabapentin lebih ringan dari amitriptilin sehingga lebih aman dan efektif dalam menurunkan nyeri [25]. Gabapentin juga memiliki tingkat tolerabilitas yang baik sehingga dianjurkan terapi nyeri neuropati difokuskan pada peresepan gabapentin [26].

### Analisis ACER dan ICER

Nilai ACER amitriptilin dan gabapentin secara berurutan adalah Rp 45.443,08 dan Rp 52.241,52. Semakin kecil nilai ACER maka obat tersebut semakin *cost-effective* [27]. Hasil tersebut menunjukkan bahwa nilai ACER amitriptilin lebih *cost-effective* atau memiliki biaya paling efektif dibandingkan gabapentin. Akan tetapi efektivitas amitriptilin tidak lebih baik dari gabapentin sehingga amitriptilin dapat dijadikan pilihan apabila sumber daya dan dana terbatas [6].

Berdasarkan diagram efektivitas biaya, gabapentin masuk dalam kuadran I, sedangkan amitriptilin masuk dalam kuadran III. Dari hasil tersebut perlu dilakukan analisis ICER untuk menentukan biaya tambahan pergantian obat amitriptilin ke gabapentin. Adapun hasil analisis ICER dapat dilihat pada Tabel 4.5 sebesar Rp 72.636,87. Berdasarkan nilai ICER yang diperoleh maka untuk mengganti obat amitriptilin ke gabapentin atau untuk mendapatkan peningkatan 1% efektivitas terapi obat gabapentin diperlukan penambahan biaya terapi sebesar ICER (Rp 72.636,87).

### Analisis Sensitivitas

Pengambilan keputusan pada penelitian ini dilakukan dengan melakukan perhitungan Incremental Net Benefit (INB) yang bertujuan untuk menunjukkan sensitivitas nilai ICER [28]. Hal ini disebabkan karena analisis ICER dianggap meragukan apabila terapi berada di kuadran I (gabapentin) dan III (amitriptilin) [29] (Pada penelitian ini INB bertujuan untuk menunjukkan bahwa gabapentin lebih *cost-costeffective* dibandingkan amitriptilin. Suatu terapi dikatakan *cost-effective* apabila nilai INB > 0 dan tidak *cost-effective* apabila < 0. Berdasarkan hasil perhitungan, diperoleh nilai INB > 0 (+ 59.078,37) sehingga dapat disimpulkan bahwa gabapentin memang lebih *cost-effective* dari amitriptilin.

## ■ Kesimpulan

Nilai ACER amitriptilin (Rp 45.443,08) lebih rendah dibandingkan gabapentin (Rp 52.241,52) dengan nilai ICER sebesar Rp 72.636,87. Hasil analisis Incremental Net Benefit (INB) menunjukkan terapi gabapentin lebih costeffective dibandingkan amitriptilin dengan nilai INB +59.078,37.

## ■ Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada RSUD Provinsi NTB yang telah membantu dan memudahkan dalam penelitian ini.

## ■ Daftar Pustaka

- [1] Murnion, B.P, 2018. Neuropathic Pain: Current Definition and Review of Drug Treatment. *Australian Prescriber*, **41** (3), 6063
- [2] Cruccu, G. dan Truini, A, 2017. A Review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain and Therapy*, **6**(1), 35-42
- [3] Utami, P., Ikawati, Z. dan Setyaningsih, 2013. Perbandingan Efek Terapi Gabapentin dan Amitriptilin pada Pasien Stroke dengan Nyeri Neuropati. *Mutiara Medika*, **13**( 2), 89-97
- [4] Kementerian Kesehatan RI. 2018. Kebijakan dan Strategi Pencegahan dan Pengendalian Stroke di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [5] Kementerian Kesehatan RI.2012. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 092/MENKES/SK/II/2012 tentang Harga Eceran Tertinggi Obat Generik Tahun 2012. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [6] Kementerian Kesehatan RI. 2013. Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [7] RSUD Provinsi NTB. 2018. Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB. Diakses dari <https://www.rsud.ntbprov.go.id>
- [8] Cazarim, M.D.S. dan Pereira, L.R.L, 2018. Cost-Effectiveness Analysis of Pharmaceutical Care of Hypertensive Patients from the Perspective of the Public Health System in Brazil. *Plos One*, **13**( 3), 1-16
- [9] Andayani, T.M. 2013. Farmakoekonomi Prinsip dan Metodologi. Yogyakarta: Bursa Ilmu
- [10] Pajri, R.N., Safri dan Dewi, Y.I. 2018. Gambaran Faktor-faktor Penyebab Terjadinya Stroke. *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Universitas Riau*, **5**, 436-444.
- [11] Hanum, P., Lubis, R. dan Rasmaliah. 2018. Hubungan Karakteristik dan Dukungan Keluarga Lansia dengan Kejadian Stroke pada Lansia Hipertensi di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. *Jumantik*, **3**(1), 72-88
- [12] Appelros, P., Stegmayr, B. dan Terent, A. 2009. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke*, **40**(4) , 1082-1090
- [13] Yueniwati, Y. 2015. Deteksi Dini Stroke Iskemia dengan Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular dan Variasi Genetika. Malang: Universitas Brawijaya Press
- [14] Sofwan, R. (2013). Stroke dan Rehabilitasi Pasca-Stroke. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer
- [15] Binder, A. dan Baron, R. 2016. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Deutsches Arzteblatt International*, **113**, 616-626
- [16] Garra, G., Singer, A.J., Taira, B.R., Chohan, J., Cardoz, H., Chisena, E. Dan Thode, H.C. 2009. Validation of the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department Patients. *Society for Academic Emergency Medicine*, **17**( 1), 50-54
- [17] Feladita, N., Satibi dan Marchaban. 2014. Analisis Biaya Terapi Stroke Hemoragi pada Pasien Rawat Inap. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, **4** (2) 69-76
- [18] Aulia, D., Ayu, S.F. dan Nefonafartilova. 2017. Analisis Perbandingan Biaya Langsung (Direct Cost) dan Biaya Tidak Langsung (Indirect Cost) pada Pasien Stroke di Rumah Sakit. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, **2** (2) , 82-88
- [19] Setyawan, I.A., Andayani, T.M. dan Pinzon, R.T. 2016. Analisis Biaya Penyakit Stroke Perdarahan di Rumah Sakit. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, **6**( 1), 41-46
- [20] Greater Manchester Medicines Management Group. 2014. *Neuropathic Pain Guideline*. Manchester: Greater Manchester Medicines Management Group
- [21] Cavalli, E., Mammana, S., Nicoletti, F., Bramanti, P. dan Mazzon, E.2019. The Neuropathic Pain: an Overview of the Current Treatment and Future Therapeutic Approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **33**, 1-10.
- [22] Baroroh, F. dan Fathonah, S.S. (2017). Biaya Medik Langsung Terapi Hipertensi Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit X Yogyakarta. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, **3**( 2), 6-13
- [23] Attal, N. dan Bouhassira, D. 2015. Pharmacotherapy Of Neuropathic Pain: Which Drugs, Which Treatment Algorithms?. *Pain*, **156**(4), 104-114
- [24] Wiffen, P.J., Derry, S., Bell, R.F., Rice, A.S.C., Tolle, T.R., Phillips, T. dan Moore, R.A. 2019. Gabapentin for Chronic Neuropathic Pain in Adults (Review). John Willey and Sons
- [25] Sekar, P., Punnagai, K. dan David, D.C. 2017. Comparative Study of Safety and Efficacy of Gabapentin Versus Amitriptyline in Patients with

- Painful Diabetic Peripheral Neuropathy, a Randomized Open Label Parallel Group Study. *Biomedical and Pharmacology Journal*, **10** (3), 1259-1265
- [26] Hesami, O., Gharagozli, K., Beladimoghadam, N., Assarzagdegan, F., Mansouri, B. dan Sistanizad, M. 2015. The Efficacy of Gabapentin in Patients with Central Post-Stroke Pain. *Journal of Pharmaceutical Research*, **14**, 95-101
- [27] Marhenta, Y.B., Siwi, M.A.A. dan Aprilianur, D. 2018. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Kombinasi Antihipertensi Pasien Hipertensi dengan Penyerta Diabetes Mellitus Tipe-2 di RSUD Aminah Blitar. *Jurnal Wiyata*, **5**(1), 44-51
- [28] Cazarim, M.D.S. dan Pereira, L.R.L. 2018. Cost-Effectiveness Analysis of Pharmaceutical Care of Hypertensive Patients from the Perspective of the Public Health System in Brazil. *Plos One*, **13**( 3), 1-16
- [29] Hartwell, D., Cooper, K., Frampton, G.K., Baxter, L. dan Loveman, E. 2014. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Peginterferon Alfa and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Young People: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technology Assessment*, **18**( 65), 201