

ANALISIS *COST EFFECTIVENESS METHOTREXATE VS LEFLUNOMIDE* PADA TERAPI RHEUMATOID ARTHRITIS: *NARRATIVE REVIEW* DAN IMPLIKASI DI INDONESIA

Sita Rizky Mardia^{1*}, Marisca Evalina Gondokesumo^{2*}, Jainuri Erik Pratama³

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya

²Departemen Farmasi Komunitas dan Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya,
Surabaya

³Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang

*Email: marisca@staff.ubaya.ac.id

Artikel diterima: 2025-07-28; Disetujui: 2026-03-19

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.2658>

ABSTRAK

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit inflamasi kronis yang menimbulkan beban klinis dan ekonomi yang signifikan. Methotrexate (MTX) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama, sedangkan leflunomide (LEF) digunakan sebagai alternatif atau terapi tambahan pada kondisi tertentu. Kajian ini bertujuan menganalisis perbandingan LEF dan MTX dari perspektif efikasi klinis, asumsi ekonomi kesehatan, serta relevansinya dalam sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) Indonesia. Metode yang digunakan adalah tinjauan naratif terhadap berbagai studi klinis dan farmakoekonomi internasional maupun nasional periode 1999–2024. Hasil kajian menunjukkan bahwa efektivitas klinis LEF dan MTX relatif sebanding, namun sebagian besar model ekonomi luar negeri menggunakan asumsi biaya, utilitas, dan *willingness-to-pay* (WTP) negara berpendapatan tinggi sehingga transferabilitasnya ke Indonesia terbatas. Dalam konteks JKN yang berorientasi pada *cost containment* dan efisiensi anggaran, MTX tetap menjadi terapi paling *cost-effective* sebagai lini pertama karena harga generiknya rendah dan efektivitasnya memadai. LEF memiliki peran sebagai alternatif atau terapi sekuensial, serta dapat dipertimbangkan sebagai strategi *intermediate* sebelum penggunaan biologik yang jauh lebih mahal. Kesenjangan bukti lokal masih terdapat pada model ekonomi jangka panjang berbasis data nasional, analisis *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), serta evaluasi *budget impact* dalam sistem BPJS. Diperlukan pengembangan model farmakoekonomi berbasis perspektif *payer* nasional untuk mendukung pengambilan kebijakan yang lebih kontekstual dan berkelanjutan.

Kata kunci: Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Leflunomide, Cost-effectiveness, JKN, Farmakoekonomi

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease associated with substantial clinical and economic burden. Methotrexate (MTX) is recommended as first-line therapy, whereas leflunomide (LEF) is used as an alternative or adjunctive treatment in specific clinical circumstances. This review aims to analyze the

comparison between LEF and MTX from the perspectives of clinical efficacy, health economic assumptions, and their relevance within Indonesia's National Health Insurance system (Jaminan Kesehatan Nasional, JKN). A narrative review methodology was employed, synthesizing international and national clinical and pharmacoeconomic studies published between 1999 and 2024. The findings indicate that the clinical effectiveness of LEF and MTX is generally comparable; however, most economic models developed in high-income countries rely on cost structures, utility values, and willingness-to-pay (WTP) thresholds that limit their transferability to the Indonesian context. Within the JKN framework, which emphasizes cost containment and budget efficiency, MTX remains the most cost-effective first-line therapy due to its low generic price and adequate clinical effectiveness. LEF retains a role as an alternative or sequential therapy and may be considered an intermediate strategy prior to escalation to substantially more expensive biologic agents. Significant local evidence gaps persist, particularly regarding long-term economic models based on national data, incremental cost-effectiveness ratio (ICER) analyses, and budget impact evaluations within the BPJS system. The development of pharmacoeconomic models grounded in the national payer perspective is therefore essential to support more context-specific and sustainable policy decision-making.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Leflunomide, Cost-effectiveness, National Health Insurance (JKN), Pharmacoeconomics*

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang bersifat kronis dan inflamasi, yang ditandai dengan peradangan progresif pada sendi, mengakibatkan rasa sakit, disabilitas, dan penurunan kualitas hidup jika tidak ditangani dengan baik (Smolen, Aletaha dan McInnes, 2016). Selain dampak klinis yang ditimbulkan, RA juga menghadirkan beban ekonomi yang cukup besar akibat kebutuhan terapi jangka panjang, pemantauan yang terus-menerus, serta kemungkinan kehilangan produktivitas dari pasien (Sanders et al., 2016).

Di Indonesia, rheumatoid arthritis merupakan masalah kesehatan kronis yang

berdampak pada disabilitas fungsional dan penurunan produktivitas, serta memerlukan terapi jangka panjang dan pemantauan berkelanjutan, sehingga berpotensi meningkatkan beban biaya kesehatan baik bagi pasien maupun sistem Jaminan Kesehatan Nasional (Suryana *et al.*, 2024). Dalam tata laksana RA, *disease-modifying antirheumati drugs* (DMARD) konvensional, khususnya methotrexate dan leflunomide, memegang peran utama sebagai terapi lini pertama untuk mengendalikan aktivitas penyakit, mencegah progresivitas kerusakan sendi, dan mempertahankan fungsi gerak pasien (Smolen *et al.*, 2022).

Methotrexate (MTX) diposisikan

sebagai *anchor drug* dalam praktik klinik rheumatoid arthritis karena efektivitasnya yang konsisten, pengalaman penggunaan yang luas, serta profil biaya yang relatif rendah, sementara leflunomide (LEF) digunakan sebagai alternatif atau terapi tambahan pada pasien yang tidak toleran atau tidak responsif terhadap MTX (Smolen *et al.*, 2022). Dalam konteks sistem kesehatan Indonesia yang menerapkan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dengan keterbatasan anggaran, analisis *cost-effectiveness* menjadi penting untuk memastikan pemilihan terapi RA yang tidak hanya efektif secara klinis tetapi juga efisien secara ekonomi dan berkelanjutan bagi sistem pembiayaan Kesehatan (Sanders *et al.*, 2016; IPCC., 2022).

Meskipun berbagai studi internasional telah mengevaluasi *cost-effectiveness* MTX dan LEF pada terapi rheumatoid arthritis, bukti ilmiah yang secara khusus menganalisis dan mensintesis perbandingan *cost-effectiveness* kedua terapi tersebut dalam konteks Indonesia masih terbatas, sehingga belum memberikan dasar yang kuat bagi pengambilan keputusan klinis dan kebijakan pembiayaan kesehatan nasional. Oleh karena itu, dalam tinjauan ini menanalisa perbandingan *cost-effectiveness* terapi RA menggunakan MTX dan LEF berdasarkan bukti ilmiah yang tersedia, dan

mensintesis bukti efektivitas klinis dan biaya kedua terapi sebagai dasar pertimbangan dalam praktik klinis dan sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Sejauh ini, belum ada publikasi yang eksplisit melakukan *cost-effectiveness analysis* MTX vs LEF di Indonesia yang dipublikasikan. Dalam jurnal terindeks internasional studi ekonomi. (Maetzel *et al.*, 2002b, 2002a) melaporkan bahwa ketika termasuk biaya obat dan monitoring, biaya terapi LEF lebih tinggi dibandingkan MTX meskipun efektivitas klinis sebanding. Keterbatasan tersebut menunjukkan adanya kesenjangan informasi terkait bagaimana efektivitas dan biaya kedua terapi ini dibandingkan secara sistematis, khususnya dalam konteks praktik klinis dan sistem pembiayaan kesehatan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa *cost-effectiveness* terapi rheumatoid arthritis menggunakan MTX vs LEF dan menganalisa kesenjangan bukti untuk tercapainya *cost effective* pada terapi RA di Indonesia berdasarkan bukti ilmiah yang tersedia.

METODE TINJAUAN

Penelitian ini merupakan tinjauan naratif yang bertujuan untuk mengaitkan bukti ilmiah global dengan realitas system Kesehatan di Indonesia terkait *cost-effectiveness* terapi rheumatoid arthritis

menggunakan MTX vs LEF. Penelusuran literatur dilakukan pada beberapa basis data elektronik, meliputi PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect, menggunakan kata kunci “*rheumatoid arthritis*”, “*methotrexate*”, “*leflunomide*”, dan “*cost-effectiveness*” baik secara tunggal maupun kombinasi, dengan rentang tahun publikasi 2000–2025. Artikel yang diinklusi adalah penelitian yang membahas efektivitas klinis, biaya terapi, atau analisis *cost-effectiveness* MTX dan/atau LEF pada pasien RA, baik studi observasional, uji klinis, maupun tinjauan sistematis. Artikel yang tidak relevan dengan topik, tidak tersedia dalam teks lengkap, atau tidak melaporkan luaran klinis maupun ekonomi tidak dimasukkan sebagai data analisa. Proses seleksi literatur dilakukan melalui penelaahan judul dan abstrak, dilanjutkan dengan penilaian teks lengkap artikel terpilih. Hasil penelitian yang memenuhi kriteria kemudian disintesis secara naratif-analitis dengan membandingkan temuan antar studi serta menginterpretasikan implikasi klinis dan ekonomi dalam konteks sistem kesehatan Indonesia.

Gambaran Rheumatoid Arthritis dan Terapi DMARD di Indonesia

3.1 Rheumatoid Arthritis di Indonesia

Rheumatoid arthritis di Indonesia memiliki prevalensi sekitar 0,1 – 0,3 % pada populasi dewasa, yang jika dikonversi pada

estimasi jumlah penduduk dewasa Indonesia mencapai sekitar 21.900 – >1,3 juta kasus menurut data (KEMENTERIAN, 2018) dan proyeksi asosiasi reumatologi nasional, dengan distribusi yang lebih sering pada perempuan dan kelompok usia lanjut. Prevalensi ini menunjukkan beban klinis yang tidak ringan karena RA merupakan penyakit inflamasi kronis yang cenderung progresif, menyebabkan nyeri sendi, keterbatasan fungsi, dan disabilitas jangka panjang apabila tidak dikendalikan secara optimal (MIMS, 2025). Dampak klinis yang signifikan ini turut berkontribusi pada kebutuhan terapi jangka panjang dan beban biaya perawatan di sistem kesehatan, membuat perencanaan pelayanan dan evaluasi ekonomi menjadi aspek penting dalam pengelolaan RA di Indonesia.

3.2 Methotrexate dan Leflunomide

Methotrexate bekerja dengan menghambat metabolisme folat dan menekan proliferasi sel imun sehingga menurunkan aktivitas inflamasi, sedangkan LEF menghambat enzim dihidroorotat dehidrogenase yang berperan dalam sintesis pirimidin dan aktivasi limfosit T, sehingga keduanya efektif sebagai *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) pada rheumatoid arthritis (Smolen *et al.*, 2016). Dalam pedoman EULAR, MTX direkomendasikan sebagai *anchor drug* dan terapi lini pertama pada RA, sementara LEF

diposisikan sebagai alternatif atau terapi pengganti pada pasien yang tidak toleran atau tidak memberikan respons adekuat terhadap MTX (Smolen *et al.*, 2020). Di Indonesia, praktik klinik menunjukkan bahwa MTX merupakan DMARD konvensional yang paling banyak digunakan pada pasien RA, diikuti oleh LEF, sebagaimana dilaporkan dalam studi nasional *multicenter* yang mencerminkan pola terapi RA di fasilitas pelayanan kesehatan rujukan (Suryana *et al.*, 2024).

PEMBAHASAN

Studi oleh Smolen *et al.* (1999) membuktikan bahwa LEF efektif sebagai terapi RA aktif, namun tidak menunjukkan keunggulan klinis yang signifikan atas MTX sebagai lini pertama. Dalam konteks sistem JKN Indonesia yang menekankan efisiensi biaya, MTX tetap lebih *cost-effective*, namun LEF tetap memiliki peran penting sebagai terapi alternatif berbasis indikasi klinis yang jelas.

Studi oleh Maetzel A *et al.* (2002) menunjukkan bahwa penambahan LEF dalam strategi DMARD meningkatkan total biaya pengobatan rheumatoid arthritis (RA), tetapi memberikan manfaat klinis tambahan sehingga dapat dianggap memiliki *incremental cost* yang “wajar” dalam konteks tertentu. Analisis berikut menempatkan temuan dalam perspektif

farmakoekonomi dan kebijakan Indonesia. Ambang WTP negara maju tidak dapat langsung diterapkan di Indonesia. Jika *incremental cost* dianggap wajar di Kanada atau Eropa, belum tentu rasional dalam sistem pembayar tunggal dengan keterbatasan anggaran seperti JKN. Dalam populasi RA usia lanjut atau peserta JKN nonproduktif, komponen kehilangan produktivitas mungkin tidak dominan. Ini dapat menyebabkan estimasi manfaat ekonomi LEF menjadi terlalu tinggi. Biaya obat dan layanan kesehatan di Indonesia jauh lebih rendah, sehingga rasio *incremental cost-effectiveness* (ICER) dari studi tersebut tidak dapat langsung digeneralisasi.

Studi oleh Schädlich PK *et al.* (2005) memodelkan *cost-effectiveness* dan *cost-utility* terapi DMARD sekuensial RA, termasuk penggunaan LEF dalam urutan setelah MTX. Model sekuensial mengasumsikan probabilitas transisi antar status penyakit berdasarkan data uji klinis atau registri Eropa. Probabilitas tersebut mungkin tidak mencerminkan pola kepatuhan pasien Indonesia, Akses monitoring laboratorium, dan Variasi praktik klinis di fasilitas kesehatan. Tanpa data lokal, hasil ICER bisa bias. Nilai utilitas pasien RA di Eropa tidak otomatis berlaku untuk populasi Indonesia, yang memiliki perbedaan persepsi kualitas hidup

dan konteks sosial. Interpretasi “*cost-effective*” yang didasarkan pada ambang WTP negara maju tidak dapat langsung diterapkan pada sistem dengan keterbatasan anggaran publik seperti Indonesia.

Artikel oleh Osiri M dan Maetzel A dalam *Drugs* (2010) membahas beban ekonomi rheumatoid arthritis dan implikasi biaya terapi seperti MTX dan LEF. Pendekatan societal dapat melebihi estimasi keuntungan ekonomi LEF dibanding MTX jika biaya produktivitas bukan komponen utama, terutama pada pasien usia lanjut. Dari sisi struktur biaya, model biaya dalam artikel 2010 menggunakan struktur harga obat, monitoring, dan rawat inap di negara berpendapatan tinggi. Struktur biaya tersebut tidak langsung dapat digeneralisasi ke Indonesia, karena dipengaruhi oleh harga MTX generik sangat rendah, LEF lebih mahal relatif terhadap tarif INA-CBG, biaya monitoring laboratorium sering dibatasi paket klaim.

Studi Nisar *et al.* (2016) menunjukkan bahwa kombinasi MTX dan LEF dapat meningkatkan respons klinis dibanding monoterapi, tetapi peningkatan efektivitas harus ditimbang terhadap kenaikan biaya dan risiko efek samping. Dalam konteks JKN Indonesia, MTX tetap paling *cost-effective* sebagai terapi awal, LEF berperan sebagai alternatif atau add-on selektif, dan

kombinasi hanya rasional bila memberikan manfaat klinis substansial yang mencegah eskalasi ke terapi biologik yang jauh lebih mahal. RA bersifat kronis; model ekonomi harus mempertimbangkan Progresi disabilitas, Biaya rawat inap akibat flare, dan Switching ke biologic. Tanpa horizon jangka panjang, estimasi *cost-effectiveness* bisa bias.

Studi oleh Syngle A *et al.* (2017) melakukan analisis *cost-effectiveness* terhadap *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) pada rheumatoid arthritis (RA), termasuk perbandingan MTX dan LEF. Sebagian studi *cost-effectiveness* DMARD menggunakan perspektif pasien atau societal. Jika komponen biaya tidak langsung (kehilangan produktivitas) dimasukkan secara signifikan, hasil dapat lebih menguntungkan terapi yang memberikan respons klinis lebih cepat, meskipun biaya obat lebih tinggi. Dalam populasi usia lanjut, asumsi ini bisa menyebabkan estimasi manfaat ekonomi menjadi terlalu tinggi. RA adalah penyakit kronis progresif. Tanpa horizon jangka panjang (lifetime), manfaat pencegahan disabilitas dan kebutuhan biologik mungkin tidak sepenuhnya terukur. Hasil ICER sangat sensitif terhadap harga obat. Jika harga MTX sangat rendah (seperti di Indonesia), maka MTX hampir pasti dominan secara ekonomi.

Studi oleh Alfaro-Lara R *et al.* (2019) melakukan systematic review dan meta-analisis terhadap efikasi dan keamanan LEF dan MTX pada rheumatoid arthritis (RA). Secara umum, hasil menunjukkan bahwa efektivitas LEF dan MTX relatif sebanding dalam mencapai respons klinis, dengan perbedaan profil keamanan tertentu, khususnya terkait hepatotoksisitas dan penghentian terapi. Meta-analisis klinis tidak mempertimbangkan variasi harga obat dan sistem pembiayaan. Pengembangan Studi Farmakoekonomi agar lebih relevan untuk diimplementasikan di Indonesia dibutuhkan Model Markov berbasis perspektif BPJS, Harga e-katalog Indonesia, Analisis ICER dan budget impact, Data utilitas pasien RA Indonesia. Karena efektivitas klinis relatif sebanding dan harga MTX jauh lebih rendah, temuan meta-analisis ini memperkuat posisi MTX sebagai terapi paling rasional secara ekonomi dalam JKN.

Artikel oleh Hidayat R *et al.* (2021) membahas diagnosis dan pengelolaan arthritis reumatoid (RA) di Indonesia, termasuk rekomendasi penggunaan conventional synthetic DMARD (csDMARD) seperti MTX sebagai terapi lini pertama dan LEF sebagai alternatif pada kondisi tertentu. Meskipun bersifat klinis dan bukan studi ekonomi, panduan ini penting sebagai dasar analisis kebijakan

farmakoekonomi dalam konteks nasional.

Studi oleh Skarayadi O *et al.* (2023) menganalisis *cost-effectiveness* terapi rheumatoid arthritis (RA) pada pasien rawat jalan di salah satu rumah sakit di Bandung. Karena penelitian ini berbasis data Indonesia, temuan tersebut memiliki relevansi tinggi untuk membandingkan LEF dan MTX dalam konteks sistem JKN. Pendekatan ini belum tentu mencerminkan perspektif pembayar (*payer*) nasional seperti BPJS, karena tidak selalu memasukkan biaya klaim aktual INA-CBG dan tidak mempertimbangkan biaya tidak langsung (disabilitas dan produktivitas). Karena studi dilakukan di Indonesia, hasilnya lebih kontekstual dibanding studi luar negeri. Jika MTX menunjukkan rasio biaya efektivitas lebih baik dibanding LEF, maka hal ini konsisten dengan kebijakan JKN saat ini. Namun, tetap diperlukan penguatan bukti melalui analisis berbasis data nasional dan model ekonomi jangka panjang untuk mendukung kebijakan yang lebih komprehensif. Pada tabel 1 dapat dilihat keterbatasan hasil studi jika diimplementasikan langsung dalam sistem kesehatan Indonesia.

Studi Wibowo & Suryoadji (2024) memberikan bukti klinis lokal mengenai perbandingan efektivitas LEF dan MTX pada RA. Dalam konteks sistem JKN yang berorientasi pada efisiensi anggaran, MTX

tetap merupakan pilihan paling *cost-effective* sebagai terapi lini pertama apabila efektivitasnya sebanding dengan LEF. LEF memiliki peran penting sebagai alternatif atau lini berikutnya, namun optimalisasi kebijakan memerlukan integrasi evaluasi ekonomi berbasis data nasional. Bukti masih dominan pada aspek efektivitas klinis, belum pada evaluasi ekonomi sistemik.

Studi Zhu *et al.* (2024) menunjukkan bahwa kombinasi LEF + MTX berpotensi *cost-effective* dibanding strategi lain dalam pengelolaan RA. Namun asumsi ekonomi berbasis harga dan sistem pembiayaan luar negeri membatasi transferabilitas langsung ke sistem JKN Indonesia. Dalam konteks BPJS yang berorientasi pada efisiensi anggaran dan *cost containment*, MTX tetap terapi lini pertama paling rasional, sementara kombinasi LEF + MTX dapat dipertimbangkan sebagai strategi *intermediate* sebelum *biologic*.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, bukti klinis menunjukkan bahwa efektivitas leflunomide (LEF) dan methotrexate (MTX) relatif sebanding sebagai terapi rheumatoid arthritis (RA), dengan MTX tetap direkomendasikan sebagai lini pertama dan LEF berperan sebagai alternatif atau terapi tambahan pada kondisi tertentu. Namun, sebagian besar studi farmakoekonomi berasal dari negara berpendapatan tinggi dengan asumsi harga,

struktur biaya, nilai utilitas, dan ambang *willingness-to-pay* (WTP) yang tidak sepenuhnya sesuai dengan konteks Indonesia.

Dalam sistem JKN yang berorientasi pada efisiensi anggaran dan *cost containment*, MTX konsisten menjadi pilihan paling *cost-effective* karena harga generiknya sangat rendah dan efektivitasnya sebanding dengan LEF. LEF maupun kombinasi LEF+MTX dapat dipertimbangkan secara selektif terutama untuk non-responder MTX apabila memberikan manfaat klinis yang jelas dan mencegah eskalasi ke terapi *biologic* yang jauh lebih mahal.

Meskipun beberapa studi lokal mulai tersedia, masih terdapat gap bukti berupa kurangnya model ekonomi jangka panjang berbasis data nasional, analisis ICER dan *budget impact* dari perspektif BPJS, serta data utilitas pasien RA Indonesia. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan evaluasi farmakoekonomi kontekstual berbasis harga e-katalog, tarif INA-CBG, dan pola praktik klinis nasional untuk mendukung kebijakan pembiayaan RA yang lebih komprehensif dan berkelanjutan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Dalam penyusunan tinjauan naratif ini, penulis mendapatkan bantuan dari beberapa pihak, maka dari itu penulis mengucapkan terimakasih kepada Allah

Subhanahuwata'ala, kedua orang tua, pembimbing, dan Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfaro-Lara, R., Espinosa-Ortega, H.F. and Arce-Salinas, C.A. (2019) 'Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis', *Reumatologia Clinica*, 15(3), pp. 133–139. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>.
- Hidayat R *et al.* (2021) *Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid, Perhimpunan Reumatologi Indonesia*.
- IPCC. (2022) 'Cost-Effectiveness in Health and Medicine, 2nd Edition', *European University Institute*, (2), pp. 2–5. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=PT%0Ahttp://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52012PC0011:pt:NOT>.
- KEMENTERIAN (2018) 'Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf', *Lembaga Penerbit Balitbangkes*, p. hal 156. Available at: [https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf](https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan_Riskesdas_2018_Nasional.pdf).
- Maetzel, A. *et al.* (2002a) 'Cost effectiveness of adding leflunomide to a 5-year strategy of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis', *Arthritis Care and Research*, 47(6), pp. 655–661. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.10793>.
- Maetzel, A. *et al.* (2002b) 'Economic Comparison of Leflunomide and Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis', *Pharmacoeconomics*, 20(1), pp. 61–70. Available at: <https://doi.org/10.2165/00019053-00220010-00006>.
- MDI, D. and Pramesti Kusumadini Wibowo, K.A.S. (2024) 'Perbandingan Efektivitas Le unomide dengan Methotrexate untuk Terapi Arthritis Rematoid', *CD(2)*, pp. 477–483.
- MIMS (2025) *Rheumatoid Arthritis Disease Background*. Available at: <https://www.mims.com/indonesia/diseases/rheumatoid-arthritis/disease-background> (Accessed: 10 January 2026).
- Osiri, M. and Maetzel, A. (no date) '101 The Economic Burden of', *Drugs*, 2010.
- Sanders, G.D. *et al.* (2016) 'Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine', *JAMA - Journal of the*

- American Medical Association*, 316(10), pp. 1093–1103. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1219>
- 5.
- Schädlich, P.K. *et al.* (2005) ‘Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide in rheumatoid arthritis in Germany: I. Selected DMARDs and patient-related costs’, *PharmacoEconomics*, 23(4), pp. 377–393. Available at: <https://doi.org/10.2165/00019053-200523040-00007>.
- Skarayadi, O. *et al.* (2023) ‘Science Midwifery Cost effectiveness analysis of rheumatoid arthritis outpatient at a hospital in bandung’, *Science Midwifery*, 10(6), pp. 2721–9453. Available at: www.midwifery.iocspublisher.orgjournalhomepage:www.midwifery.iocspublisher.org
- Smolen, J.S. *et al.* (2022) ‘EULAR recommendations for the management of Rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), pp. 3–18. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
- Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) ‘Rheumatoid arthritis’, *The Lancet*, 388(10055), pp. 2023–2038. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- Strand, V. *et al.* (1999) ‘Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate’, *Archives of Internal Medicine*, 159(21), pp. 2542–2550. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.159.2.2542>.
- Suryana, B.P.P. *et al.* (2024) ‘Characteristics and prevalence of clinical remission of rheumatoid arthritis in a nationwide study from Indonesia’, *International Journal of Rheumatic Diseases*, 27(2), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15050>.
- Syngle, A. *et al.* (2017) ‘Cost-effective analysis of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis’, *Clinical Rheumatology*, 36(8), pp. 1715–1720. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3725-3>.
- Tirmizi, S.H. *et al.* (2021) ‘Efficacy of Methotrexate Versus Leflunomide Versus Combination of Both in Active Rheumatoid Arthritis’, *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 71(6), pp. 1916–1919. Available at: <https://doi.org/10.51253/PAFMJ.V6I6.4>

646.

Zhu, L.M. *et al.* (2025) 'The effectiveness and safety of leflunomide in the treatment of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis', *Rheumatology Advances in Practice*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/rap/rkaf128>.

Tabel 1. Keterbatasan Transferabilitas Hasil Studi Global di Indonesia

Penulis & Tahun	Judul Studi	Hasil Penelitian	Alasan
(Strand <i>et al.</i> , 1999)	<i>Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate</i>	Efektivitas LEF setara dengan MTX, namun LEF menunjukkan peningkatan enzim hati lebih sering dibanding MTX. LEF efektif setara MTX, dengan risiko hepatotoksitas yang lebih tinggi, perlu pemantauan fungsi hati.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada uji klinis <i>head-to-head</i> LEF vs MTX pada populasi Indonesia. • Tidak tersedia data real-world evidence berbasis klaim BPJS terkait switching MTX ke LEF. • Belum ada analisis <i>cost-utility</i> berbasis QALY dengan nilai utilitas pasien RA Indonesia. • Kurangnya data biaya komplikasi hepatotoksitas atau penghentian terapi dalam sistem nasional.
(Maetzel <i>et al.</i> , 2002a)	<i>Cost effectiveness of adding leflunomide to a 5-year strategy of conventional DMARDs</i>	Penambahan LEF meningkatkan biaya pengobatan, namun memberikan manfaat tambahan dalam pengendalian RA. Penambahan LEF dalam strategi DMARD bisa dipertimbangkan dengan biaya tambahan yang wajar	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada analisis ICER LEF vs MTX berbasis data Indonesia. • Belum tersedia data real-world penggunaan kombinasi DMARD dalam JKN. • Tidak ada estimasi QALY pasien RA Indonesia untuk analisis <i>cost-utility</i>. • Belum ada studi budget impact analysis (BIA) untuk penggunaan LEF skala nasional.
(Maetzel <i>et al.</i> , 2002b)	<i>Economic comparison of leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis</i>	Biaya pengobatan LEF lebih tinggi dibanding MTX, namun efektivitas dan kualitas hidup serupa. LEF lebih mahal namun efektif, pemilihan terapi harus mempertimbangkan aspek ekonomi dan klinis.	<ul style="list-style-type: none"> • Belum ada analisis <i>cost-effectiveness</i> LEF vs MTX berbasis harga e-katalog nasional. • Tidak tersedia data real-world outcome RA dari klaim BPJS. • Tidak ada estimasi utilitas (QALY) pasien RA Indonesia. • Belum ada analisis dampak anggaran (budget impact analysis) jika LEF digunakan lebih luas.

Penulis & Tahun	Judul Studi	Hasil Penelitian	Alasan
(Schädlich <i>et al.</i> , 2005)	<i>Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide</i>	Model terapi sekuensial dengan LEF menunjukkan biaya lebih tinggi dibanding MTX, tetapi manfaat jangka panjang tetap signifikan. Terapi dengan LEF cost-effective pada konteks jangka panjang dalam pengelolaan RA.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada model Markov RA berbasis data Indonesia. • Tidak tersedia nilai utilitas (EQ-5D) pasien RA Indonesia. • Tidak ada analisis cost-utility berbasis harga e-katalog nasional. • Belum ada studi budget impact penggunaan LEF dalam skema JKN. • Minim data real-world switching DMARD dari klaim BPJS.
(Osiri and Maetzel, 2010)	<i>The Economic Burden of Drugs</i>	LEF memiliki biaya pengobatan yang lebih tinggi dibanding MTX, tetapi memberikan manfaat klinis yang signifikan.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada meta-analisis berbasis populasi Indonesia • Respons terapi RA dapat dipengaruhi faktor genetik dan kepatuhan. • Tidak tersedia data real-world efektivitas LEF vs MTX dalam sistem JKN • Belum ada analisis klaim BPJS untuk RA. • Minim data biaya langsung medis berbasis tarif nasional • Tidak ada model ICER berbasis harga e-katalog Indonesia. • Belum tersedia nilai utilitas (QALY) pasien RA Indonesia • Hambatan utama untuk analisis cost-utility.
(Alfaro-Lara, Espinosa-Ortega and Arce-Salinas, 2019)	Efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in treating rheumatoid arthritis: a meta-analysis	Efikasi LEF dan MTX sebanding, LEF memiliki efek samping yang lebih rendah secara keseluruhan. LEF dapat menjadi alternatif efektif dan lebih aman dibanding MTX.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada uji klinis head-to-head LEF vs MTX pada populasi Indonesia. • Tidak tersedia data real-world evidence berbasis klaim BPJS terkait switching MTX ke LEF. • Belum ada analisis cost-utility berbasis QALY dengan nilai utilitas pasien RA Indonesia. • Kurangnya data biaya komplikasi hepatotoksisitas atau penghentian terapi dalam sistem nasional.

Penulis & Tahun	Judul Studi	Hasil Penelitian	Alasan
(Tirmizi <i>et al.</i> , 2021)	Efficacy of Methotrexate Versus Leflunomide Versus Combination of Both in Active Rheumatoid Arthritis	Kombinasi MTX + LEF lebih efektif dari MTX atau LEF monoterapi dalam menurunkan aktivitas RA.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada uji klinis head-to-head MTX vs LEF vs kombinasi pada populasi Indonesia. • Belum ada data real-world penggunaan kombinasi csDMARD dalam klaim BPJS. • Tidak tersedia analisis cost-utility berbasis QALY pasien RA Indonesia. • Belum ada analisis dampak anggaran jika kombinasi digunakan lebih luas.
(Syngle <i>et al.</i> , 2017)	Cost-effective analysis of disease-modifying anti- rheumatic drugs in rheumatoid arthritis	DMARD konvensional termasuk MTX dan LEF menunjukkan cost-effectiveness yang baik, dengan perbedaan biaya dan efektivitas yang minimal. MTX dan LEF adalah pilihan terapi yang ekonomis untuk RA, sesuai kondisi pasien.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak tersedia analisis cost-effectiveness MTX vs LEF berbasis harga e-katalog nasional. • Belum ada studi real-world berbasis klaim BPJS untuk RA. • Tidak tersedia nilai utilitas (QALY) pasien RA Indonesia. • Minim data terkait biaya komplikasi akibat kontrol penyakit yang tidak optimal.
Alfaro-Lara R <i>et al.</i> , 2019	Systematic review and meta- analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate	MTX sedikit lebih unggul dalam mengurangi pembengkakan sendi, LEF lebih sering menyebabkan peningkatan enzim hati, MTX lebih efek GI. MTX dan LEF sama efektif, profil efek samping berbeda sehingga pemilihan tergantung pada kondisi pasien.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada meta-analisis berbasis populasi Indonesia. • Belum tersedia data real-world efektivitas dan keamanan MTX vs LEF dalam sistem JKN. • Tidak tersedia nilai utilitas (EQ-5D/QALY) pasien RA Indonesia. • Belum ada analisis cost-utility berbasis harga e-katalog nasional. • Minim data budget impact penggunaan LEF skala nasional.
(Hidayat R <i>et al.</i> , 2021)	Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid	MTX sebagai lini pertama DMARD. LEF sebagai alternatif bila MTX tidak cocok atau tidak efektif.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada analisis cost-effectiveness MTX vs LEF berbasis data Indonesia dalam pedoman tersebut. • Belum tersedia data real-world berbasis klaim BPJS untuk outcome RA. • Tidak ada nilai utilitas (QALY) pasien RA Indonesia.

Penulis & Tahun	Judul Studi	Hasil Penelitian	Alasan
			<ul style="list-style-type: none"> • Belum ada analisis dampak anggaran penggunaan LEF secara nasional.
(Skarayadi et al., 2023)	Cost effectiveness analysis of rheumatoid arthritis outpatient at a hospital in Bandung	Biaya pengobatan dengan MTX lebih rendah dibanding LEF, tetapi keduanya memberikan hasil klinis yang mirip. MTX lebih cost-effective, tetapi LEF tetap menjadi pilihan dengan pertimbangan efek samping dan tolerabilita	<p>Meskipun sudah berbasis Indonesia, masih terdapat beberapa kesenjangan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studi terbatas pada satu rumah sakit (external validity rendah). 2. Tidak berbasis data klaim nasional BPJS. 3. Tidak menggunakan model jangka panjang (Markov/lifetime horizon). 4. Tidak ada analisis QALY atau cost-utility. 5. Belum ada budget impact analysis tingkat nasional.
(MDI) and Pramesti Kusumadini Wibowo, 2024)	Perbandingan Efektivitas Leflunomid dengan metotreksat untuk terapi artritis reumatoid	Kedua obat memiliki efektivitas yang sebanding dengan perbedaan kecil pada profil efek samping. LEF dan MTX sama efektif, pilihan terapi dapat disesuaikan dengan tolerabilitas pasien.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada analisis cost-effectiveness atau cost-utility. • Tidak berbasis data klaim BPJS nasional. • Tidak ada analisis dampak anggaran (budget impact analysis). • Tidak tersedia nilai utilitas pasien RA Indonesia untuk perhitungan QALY. • Belum ada model jangka panjang (Markov/lifetime horizon).
(Zhu et al., 2025)	Tinjauan sistematis dan analisis ekonomi obat untuk artritis reumatoid: Leflunomide dan Elamod dikombinasi dengan Metotrexat	Kombinasi LEF dan MTX lebih cost-effective dibandingkan terapi tunggal, hasilnya didapatkan manfaat klinis dan ekonomis lebih optimal.	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada model cost-utility berbasis data utilitas pasien RA Indonesia. • Tidak tersedia ICER berbasis harga e-katalog Indonesia. • Tidak ada budget impact analysis skala nasional untuk kombinasi LEF + MTX. • Data real-world BPJS tentang kegagalan MTX dan escalation therapy masih terbatas. • Variasi biaya antar kelas rumah sakit belum dianalisis.