

Review: Cost-Effectiveness Analysis Metformin dan Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Dibandingkan dengan Metformin dan Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Cost Effectiveness Analysis of Metformin dan Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Compared to Metformin dan Sulfonylurea in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Nuring Novita Kusumawati* dan Tri Murti Andayani

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponding author: nuringnovita@gmail.com

Diterima: 6 September 2024; **Disetujui:** 26 November 2024; **Dipublikasi:** 9 Desember 2024

Abstrak

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) meningkat, sehingga manajemen terapi yang efektif dan cost-effective sangat penting. Kombinasi metformin dengan dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor) dan metformin dengan sulfonilurea (SU) merupakan terapi lini kedua pada pasien DMT2, masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan terkait biaya dan efektivitas. Review ini bertujuan untuk membandingkan hasil penelitian cost-effectiveness dari kedua kombinasi tersebut guna membantu praktisi kesehatan dalam membuat keputusan pemilihan terapi dalam pengelolaan DMT2. Review ini menganalisis temuan dari berbagai jurnal yang dipublikasikan secara online, menggunakan database SCOPUS dan PubMed serta mengikuti skema PRISMA dan PICO. Penelitian yang memenuhi kriteria pencarian adalah 75 studi, 35 di antaranya berasal dari Scopus dan 40 PubMed. Terdapat beberapa artikel dikecualikan dan didapatkan 5 studi yang memenuhi kriteria akhir kemudian dilakukan penilaian kualitas berdasarkan standar CHEERS 2022. Analisis menunjukkan bahwa kombinasi DPP-4 inhibitor dan metformin lebih efektif dibandingkan kombinasi sulfonilurea dan metformin dalam mengelola diabetes melitus tipe 2, temuan ini didukung oleh penelitian dari berbagai negara, menunjukkan pengurangan risiko hipoglikemia dan peningkatan kualitas hidup pasien. Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa kombinasi DPP-4 inhibitor dengan metformin adalah terapi lini kedua yang *cost effective* dibandingkan dengan kombinasi sulfonilurea dan metformin untuk penderita diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: *Cost-effectiveness analysis*; Diabetes melitus; DPP-4 inhibitor; Farmakoekonomi; Metformin; Sulfonilurea

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasing, so effective and cost-effective therapeutic management is crucial. The combination of metformin with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor) and metformin with a sulfonylurea (SU) is a second-line therapy for T2DM patients, each of which has advantages and disadvantages related to cost and effectiveness. This review aims to compare the results of cost-effectiveness studies of the two combinations to assist health practitioners in deciding therapy selection in managing T2DM. This review analyzes findings from various online journals, using the Scopus and PubMed databases and following the PRISMA and PICO schemes. Research that met the search criteria

was 75 studies, 35 of which came from Scopus and 40 from PubMed. Several articles were excluded, and 5 studies were found that met the final criteria; then, a quality assessment was carried out based on CHEERS 2022 standards. The analysis showed that combining DPP-4 inhibitors and metformin was more effective than combining sulfonylurea and metformin in managing type 2 diabetes mellitus. This finding is supported by research from various countries, demonstrating a reduced risk of hypoglycemia and improved patient quality of life. This systematic review shows that combining DPP-4 inhibitors with metformin is a cost-effective second-line therapy compared with the combination of sulfonylurea and metformin for people with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Cost-effectiveness analysis; Diabetes mellitus; DPP-4 inhibitors; Metformin; Pharmacoeconomics; Sulfonylureas

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit kronis yang prevalensinya semakin meningkat secara global. Di Indonesia, prevalensi DMT2 pada tahun 2013 dilaporkan sebesar 6.9% berdasarkan pengujian glukosa darah, sementara prevalensi berdasarkan diagnosis diabetes yang dilaporkan sendiri hanya sebesar 2.1% (PERKENI, 2021). Prevalensi DMT2 nasional (populasi usia 15 tahun ke atas) meningkat, dan sebagian besar kasus terjadi pada kelompok usia di atas 45 tahun (PERKENI, 2021). Pada tahun 2021, prevalensi DMT2 di Indonesia diperkirakan mencapai 10.6% dari populasi usia 20-79 tahun, dengan jumlah orang dengan diabetes yang tidak terdiagnosis mencapai 73.7% (PERKENI, 2021). Manajemen DMT2 seringkali melibatkan kombinasi dari berbagai obat antidiabetes untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal. Dua kelas obat yang umum digunakan adalah dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor) dan sulfonilurea (SU), yang seringkali dikombinasikan dengan metformin sebagai terapi pilihan untuk pasien DMT2.

Meskipun kedua kombinasi obat ini telah terbukti efektif dalam mengendalikan kadar gula darah pada pasien dengan DMT2, namun pertimbangan biaya juga merupakan hal yang penting dalam pengambilan keputusan terapi (Mursalin & Soewondo, 2017). Dengan biaya perawatan kesehatan yang terus meningkat, evaluasi ekonomi menjadi aspek yang semakin relevan dalam pengelolaan DMT2.

Sejumlah penelitian sebelumnya telah mencoba untuk mengevaluasi *cost-effectiveness* dari penggunaan kombinasi metformin dengan DPP-4 inhibitor dibandingkan dengan kombinasi metformin dengan SU (Chien *et al.*, 2020; Gu *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2020). Namun, hasil-hasil dari penelitian ini masih bervariasi dan belum ada kesepakatan yang jelas mengenai Terapi DMT2 dari kedua kombinasi yang lebih *cost-effective*.

Terapi menggunakan DPP-4 inhibitor memiliki kelebihan dalam meningkatkan kontrol gula darah lebih baik daripada SU (Shaikh *et al.*, 2021). Selain itu, DPP-4 inhibitor juga dikaitkan dalam menurunkan berat badan dan memiliki risiko hipoglikemia yang rendah, sedangkan SU meningkatkan risiko hipoglikemia dan berat badan. Selain itu, DPP-4 inhibitor telah terbukti secara klinis lebih aman secara kardiovaskular dibandingkan SU. Biaya DPP-4 inhibitor lebih mahal dibandingkan dengan kombinasi SU (Fadini *et al.*, 2018). Sehingga,

metformin dan SU seringkali menjadi pilihan yang lebih ekonomis dalam memilih terapi untuk pasien T2D dibandingkan dengan DPP-4 inhibitor.

Oleh karena itu, tujuan penelitian ini untuk melakukan *systematic review* terhadap literatur yang ada, dengan fokus pada analisis *cost-effectiveness* kombinasi metformin dengan DPP-4 inhibitor dibandingkan kombinasi metformin dengan sulfonilurea (SU) dalam pengelolaan DMT2. Penelitian ini untuk menyajikan ulang dan menganalisis data secara komprehensif guna memberikan wawasan yang lebih mendalam terkait aspek ekonomi dari kedua strategi pengobatan. Hasilnya diharapkan dapat membantu praktisi kesehatan dan pengambil kebijakan dalam membuat keputusan yang lebih informatif dan terarah dalam manajemen DMT2. Meskipun kedua kombinasi obat ini telah terbukti efektif dalam mengendalikan kadar gula darah pada pasien DMT2, aspek biaya tetap menjadi pertimbangan penting dalam menentukan pilihan terapi. Mengingat peningkatan biaya perawatan kesehatan, evaluasi ekonomi menjadi aspek yang semakin relevan dalam pengelolaan DMT2.

2. METODE

Untuk melakukan tinjauan pustaka ini, metodologi tinjauan naratif digunakan, meliputi analisis temuan yang dilaporkan di beberapa jurnal oleh peneliti sebelumnya. Data bersumber dari berbagai artikel yang dipublikasikan secara online. Pencarian literatur dilakukan menggunakan *database* Scopus dan Pubmed dengan menggunakan beberapa kata kunci yaitu “*Cost-effectiveness*”, “*Pharmacoeconomics*”, “Diabetes melitus”, “Metformin”, “Sulfonilurea”, “Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor” yang diterapkan ke *database*. Studi literatur ini pencarian material dilakukan dengan menggabungkan Istilah pencarian Boolean ("DAN", "ATAU"). Pencarian database terbaru dilakukan pada 01 Mei 2024.

Alur pencarian jurnal dibatasi pada publikasi dalam rentang tahun 2009-2024. Skema pencarian telah disesuaikan dengan metode *Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-analyses* (PRISMA) dan *Population, Intervention, Comparator, Outcome* (PICO) (Gambar 1).

P : Pasien diabetes melitus tipe 2

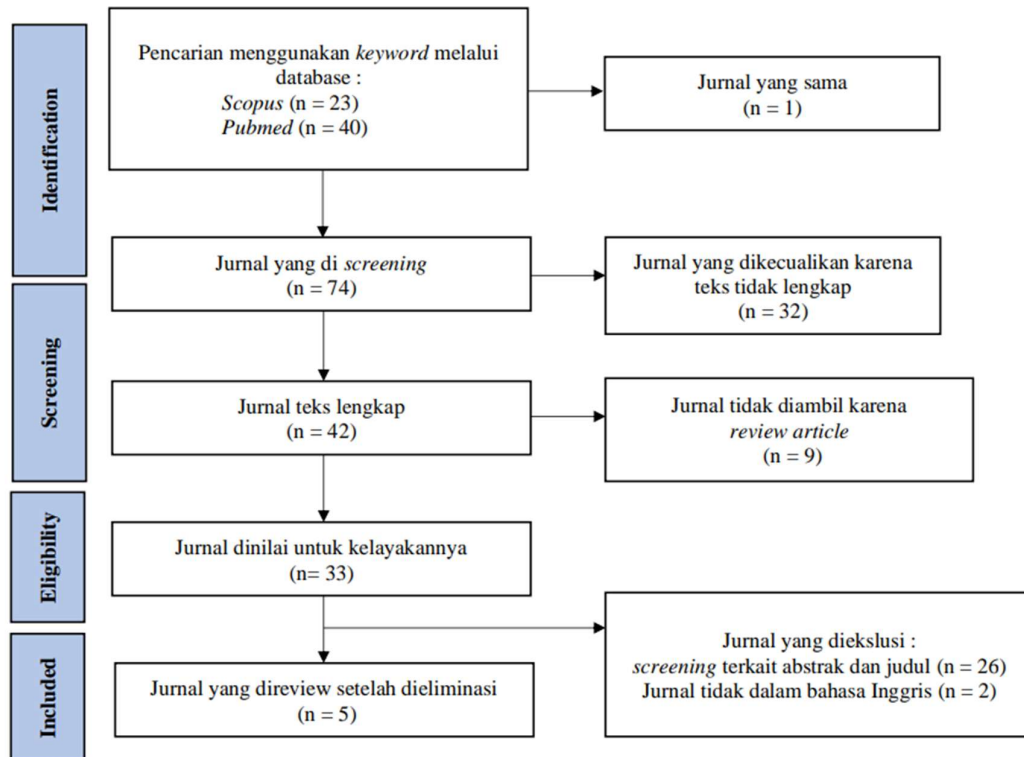
I : Terapi Metformin dan DPP-4 Inhibitor

C : Terapi Metformin dan Sulfonilurea

O : Penentuan *Cost-effectiveness*

Artikel yang dikecualikan adalah jurnal tidak dapat diakses lengkap dan ditulis dalam bahasa selain bahasa Inggris. Review jurnal ini bertujuan untuk memperluas pengetahuan tentang *cost-effectiveness* terapi Metformin dan DPP-4 inhibitor dibandingkan dengan Metformin dan SU dengan menggabungkan dan mengevaluasi fakta-fakta yang valid dan akurat dari sumber ilmiah untuk memperoleh informasi baru. Mendeley digunakan untuk membuat kutipan dan bibliografi. Setelah ditelaah, diperoleh informasi dari penelitian tersebut di dalam bentuk tabel: (1) daftar pustaka meliputi tahun penerbitan, tahun penulis nama dan lokasi penelitian, (2) desain penelitian meliputi intervensi, perspektif, biaya, *time horizon*, dan tingkat diskonto dan (3) temuan studi. *Quality assessment* yang termasuk dalam *review* dilakukan berdasarkan *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) 2022

yang terdiri dari 28 item. Setiap bagian diberi satu poin, jika tidak terpenuhi persyaratan diberikan 0 poin. Klasifikasi skor CHEERS meliputi, sangat baik (>80), baik (70-80%), cukup (55-69) dan kurang (<55).



Gambar 1. Alur pencarian sumber dengan metode *Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-analyses* (PRISMA) efektivitas biaya Metformin dan DPP-4 Inhibitor dibandingkan Metformin-Sulfonilurea.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 75 studi dari penelitian sebelumnya memenuhi kriteria, terdiri dari 35 artikel berasal dari Scopus dan 40 artikel dari PubMed. Setelah mengeliminasi 2 artikel duplikat, tersisa tersisa 74 artikel. Dari jumlah tersebut, 42 artikel yang memenuhi kriteria disaring lebih lanjut dengan hanya mempertahankan artikel yang tersedia dalam format *full text*. Sebanyak 9 artikel dihapus karena merupakan ulasan (*review*), 26 artikel tidak menilai efektivitas biaya kombinasi metformin dan DPP-4 inhibitor dibandingkan dengan metformin-sulfonilurea, dan 2 artikel tidak menggunakan bahasa inggris. Akhirnya, 5 artikel yang memenuhi kriteria dipilih untuk ditinjau dan dinilai secara menyeluruh. Proses seleksi artikel menggunakan Diagram PRISMA (Gambar 1). Standar PRISMA meliputi identifikasi, penyaringan, kelayakan, dan perolehan jurnal yang akan direview (Haddaway *et al.*, 2022).

Menurut *World Health Organization*, Diabetes adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (atau gula darah). Prevalensi DMT2 meningkat dua kali lipat di seluruh dunia selama 40 tahun terakhir. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan prevalensi obesitas yang mengkhawatirkan karena berkurangnya aktivitas fisik dan peningkatan konsumsi kalori (Schwinghammer *et al.*, 2023). Menurut WHO, BMI dalam

klasifikasi ideal dalam rentang 18.5–24.9. Pada Penelitian yang dilakukan oleh (Viriato *et al.*, 2014) di Portugis rata-rata BMI sebesar 31.39 kg/m² termasuk dalam kategori Obesitas kelas I. Obesitas bila dikaitkan dengan peningkatan distribusi lemak perut dan intra-abdomen serta peningkatan kandungan trigliserida intrahepatik dan intramuskular menjadi faktor risiko utama pradiabetes dan DMT2 karena menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel β . Oleh karena itu, peningkatan prevalensi obesitas di seluruh dunia telah menyebabkan peningkatan prevalensi DMT2 secara bersamaan (Gong *et al.*, 2012).

Menurut Isnaini and Ratnasari, (2018), Faktor usia mempengaruhi penurunan pada semua sistem tubuh, tidak terkecuali sistem endokrin. Menurut IDF (2021), diperkirakan ada 485 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun dengan diabetes pada tahun 2021. Sejalan dengan penelitian dari Gu *et al.*, (2015) di China rata-rata usia pasien dengan diabetes melitus adalah 48.51 tahun dan penelitian yang dilakukan di Jerman dan Swedia usia rata-rata sekitar 57,55 tahun (Granström *et al.*, 2012 ; Erhardt *et al.*, (2012)). Sedangkan penelitian yang dilakukan Viriato *et al.*, (2014) usia rata-rata pasien dengan diabetes di Portugis adalah 63 tahun, sesuai dengan penelitian yang dilakukan Gardete-Correia *et al.*, (2010), prevalensi tertinggi pasien diabetes melitus di Portugis yaitu pada usia 60-79 tahun (26.3%). Menurut IDF (2021) prevalensi diabetes pada wanita berusia 20-79 tahun sedikit lebih rendah dibandingkan pada pria (10,2% vs 10,8%). Pada tahun 2021, terdapat 17,7 juta lebih banyak pria dibandingkan wanita yang menderita diabetes. Sejalan dengan ketiga penelitian yang dilakukan di Portugis, Swedia dan Jerman didapatkan kejadian diabetes pada laki-laki (52%) lebih tinggi daripada wanita (48%) (Viriato *et al.*, 2014 ; Granström *et al.*, 2012 ; Erhardt *et al.*, 2012).

Tujuan terapi pada diabetes adalah untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal (berdasarkan usia, kondisi komorbiditas, dan preferensi pasien), mengurangi timbulnya dan perkembangan komplikasi terkait diabetes, mengatasi faktor risiko kardiovaskular secara agresif, dan meningkatkan kualitas hidup. Kontrol glikemik yang intensif mencegah timbulnya dan memperlambat perkembangan komplikasi mikrovaskuler (misalnya neuropati, retinopati, dan nefropati) (Schwinghammer *et al.*, 2023). Kontrol glikemik yang intensif mencegah timbulnya dan memperlambat perkembangan komplikasi mikrovaskuler (misalnya neuropati, retinopati, dan nefropati) (Schwinghammer *et al.*, 2023). Salah satu langkah awal dalam penanganan pasien DMT2 adalah dengan terapi pemberian obat tunggal. Apabila obat yang diberikan tidak dapat memenuhi target atau tidak dapat membantu mengontrol kadar gula darah dalam waktu tiga bulan, maka terapi ditingkatkan menjadi kombinasi 2 jenis obat. Bila masih belum mencapai kendali ditingkatkan menjadi kombinasi 3 jenis obat (PERKENI, 2021).

Pemantauan hasil pengobatan DMT2 dilakukan dengan pemeriksaan GDS, GDP, dan HbA1c. Metformin adalah biguanide yang digunakan sebagai pengobatan lini pertama DMT2 dan efektif sebagai monoterapi (Baker *et al.*, 2020). Metformin umumnya memiliki efek menguntungkan dalam meningkatkan kontrol glikemik, memiliki tolerabilitas yang baik, efek samping minimal, dan harga terjangkau. Namun, penggunaan metformin sebagai monoterapi sering kali tidak cukup untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal. Selain itu, pada beberapa pasien, efektivitas kontrol glikemik menurun meskipun menggunakan metformin.

Tabel 1. Karakteristik studi literatur efektivitas biaya Metformin dan DPP-4 Inhibitor dibandingkan Metformin-Sulfonilurea.

Negara, Penulis, Tahun	Populasi	Tahun Penelitian	Intervensi & Pembanding	Perspektif	Time Horizon	Discount Rate (%)
Swedia, Granström <i>et al.</i> , 2012	58 tahun	2008	Metformin dan Sulfonilurea, Metformin dan Saxagliptin	Masyarakat	Lifetime	3%
Germany, Erhardt <i>et al.</i> , 2012	58 tahun	2009	Metformin dan Sulfonilurea, Metformin dan Saxagliptin	Pembayar	40 tahun	3%
Portugis, Viriato <i>et al.</i> , 2014	63 tahun	2013	Metformin dan Sulfonilurea, Metformin dan Vildagliptin	Portugis Healthcare	Lifetime	5%
China, Gu <i>et al.</i> , 2015	49 tahun	2014	Metformin dan Saxagliptin, Metformin dan Glimepirid	Pembayar	Lifetime	5%
US, Kwon <i>et al.</i> , 2018	>60 tahun	2015	Metformin dan Sulfonilurea, Metformin dan DPP-4 inhibitor	US Healthcare	25 tahun	3%

Tabel 2. Penilaian CHEERS efektivitas biaya Metformin dan DPP-4 Inhibitor dibandingkan Metformin-Sulfonilurea.

Negara, Penulis, Tahun	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	%
Swedia, Granström <i>et al.</i> , 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	82	
Germany, Erhardt <i>et al.</i> , 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	85	
Portugis, Viriato <i>et al.</i> , 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	85	
China, Gu <i>et al.</i> , 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	89	
US, Kwon <i>et al.</i> , 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	85	

Tabel 3. Analisis studi literatur efektivitas biaya Metformin dan DPP-4 Inhibitor dibandingkan Metformin-Sulfonilurea. Keterangan: Yuan Tiongkok (¥), US Dollar (\$); Euro (€); Swedish Kron (SEK).

Negara, Penulis, Tahun	Sensitivitas Analisis	Luaran Klinis / QALY	Biaya	ICER	Cost Effective
Swedia, Granström <i>et al.</i> , 2012	One way, PSA	QALYs Metformin dan Sulfonilurea: 12.46 tahun Metformin dan Saxagliptin: 12.56 tahun	Metformin dan Saxagliptin: SEK 116,211 Metformin dan Sulfonilurea: SEK 106,727	Metformin dan Saxagliptin vs Metformin dan Sulfonilurea: SEK 91260/QALY	Metformin dan Saxagliptin
Germany, Erhardt <i>et al.</i> , 2012	One way, PSA	QALYs Metformin dan Sulfonilurea: 13.31 tahun Metformin dan Saxagliptin: 13.42 tahun	Metformin dan Saxagliptin: € 38.163 Metformin dan Sulfonilurea: € 36.550	Metformin dan Saxagliptin vs Metformin dan Sulfonilurea: €241.896/ life year dan € 13,931/QALY	Metformin dan Saxagliptin
Portugis, Viriato <i>et al.</i> , 2014	One way, PSA	QALYs Metformin dan Sulfonilurea: 5.6401 tahun Metformin dan Vildagliptin: 5.7681 tahun	Metformin dan Sulfonilurea: € 76.70 Metformin dan Vildagliptin: € 662.74	Metformin dan Vildagliptin vs Metformin dan Sulfonilurea: € 9072 per QALY	Metformin dan Vildagliptin
China, Gu <i>et al.</i> , 2015	One way, PSA	QALYs Metformin dan Glimepirid: 13 tahun Metformin dan Saxagliptin: 14.01 tahun	Metformin dan Glimepirid: ¥ 4231.07 Metformin dan Saxagliptin: ¥ 5209.03	Metformin dan Saxagliptin vs Metformin dan Glimepirid: ¥43,883/QALY dan ¥1,710,926/life year	Metformin dan Saxagliptin
Amerika Serikat, Kwon <i>et al.</i> , 2018	One way, PSA	Life years gained Metformin dan DPP-4 Inhibitor: 12.42 tahun Metformin dan Sulfonilurea: 11.81 tahun	Metformin dan DPP-4 Inhibitor: \$18.853 Metformin dan Sulfonilurea: \$7.004	Metformin dan DPP-4 Inhibitor vs Metformin dan Sulfonilurea: \$19,420/life year	Metformin dan DPP-4 Inhibitor

Kondisi tersebut mendorong perlunya terapi kombinasi dengan menambahkan senyawa sekunder ke dalam regimen pengobatan metformin, sulfonilurea (SU) menjadi salah satu pilihan tambahan yang paling sering digunakan. Obat golongan Sulfonilurea (SU) seperti glimepiride, glipizide, glibenclamide, dan gliquidone berperan meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta. Alasan kombinasi terapi ini adalah SU menstimulasi sekresi insulin, yang merupakan mekanisme pelengkap untuk peningkatan sensitivitas insulin oleh metformin. Namun, kombinasi dengan SU dapat meningkatkan risiko hipoglikemia. DPP-4 inhibitor sebagai terapi baru untuk DM2 didasarkan pada pencegahan proses inaktivasi peptida bioaktif dan terbukti meningkatkan kontrol glikemik secara efisien bila ditambahkan ke terapi metformin pada pasien dengan kontrol glikemik yang tidak memadai. Obat ini menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,65%-1,1% dengan durasi hingga 52 minggu dalam kombinasi versus terapi berkelanjutan dengan metformin saja. Kombinasi penghambatan DPP-4 dan metformin telah terbukti sangat dapat ditoleransi dengan risiko hipoglikemia yang sangat rendah. Oleh karena itu, penghambatan DPP-4 yang dikombinasikan dengan metformin merupakan terapi kombinasi yang efisien, aman dan dapat ditoleransi sebagai pilihan terapi lini kedua untuk DM2. Penghambat DPP-4 yang mendapat persetujuan FDA yaitu, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin (Ahrén, 2008).

Cost effectiveness analysis (CEA) digunakan ketika dua atau lebih pendekatan terapeutik memiliki efektivitas yang berbeda. Biaya diukur dalam bentuk uang dan efektivitas diukur secara independen dan dapat diukur dalam bentuk hasil klinis, misalnya, GDS, GDP, GD2PP, HbA1c, dan QALY. Biaya obat-obatan merupakan hal yang penting karena merupakan bagian penting dari total biaya layanan kesehatan biasanya 10%-15% di negara maju dan hingga 35%-65% di beberapa negara berkembang (Satibi, 2014). Oleh karena itu, perlu menilai biaya sebenarnya dari penggunaan obat tertentu terhadap manfaat kesehatan atau luaran klinis yang dihasilkan. Menilai manfaat kesehatan yang diperoleh dari suatu obat memerlukan perbandingan antara efektivitas dengan biaya. Perbandingan biasanya dinyatakan sebagai rasio efektivitas biaya tambahan (ICER), yang merupakan biaya untuk memperoleh luaran klinis yang dibandingkan dengan terapi lain. Hal tersebut dapat bermanfaat mengurangi biaya pengobatan secara keseluruhan dengan memanfaatkan pemilihan terapi yang lebih efisien (Rai & Goyal, 2017). Hasil dari penilaian *Quality assessment* dengan berdasarkan *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) 2022 (Tabel 2) menunjukkan hasil kelima jurnal mendapatkan nilai lebih dari 80% yang menunjukkan sangat baik.

Salah satu faktor pertimbangan penting dalam farmakoekonomi adalah perspektif farmakoekonomi. Perspektif farmakoekonomi mempertimbangkan siapa yang membayar biayanya dan siapa yang menerima manfaatnya. Perspektif terdiri dari : pembayar pihak ketiga swasta, administrator, penyedia layanan kesehatan, lembaga pemerintah, atau bahkan pasien secara individu (Rai & Goyal, 2017). Karakteristik studi literatur efektivitas biaya Metformin dan DPP-4 Inhibitor dibandingkan Metformin-Sulfonilurea (Tabel 1) menunjukkan bahwa analisis yang dilakukan oleh Kim *et al.*, (2020) menyatakan perspektif yang digunakan dalam studi *cost-effectiveness analysis* CEA tidak dapat ditentukan sebesar 7%, sementara perspektif

yang paling sering digunakan adalah perspektif *healthcare*. Sebagian besar pemerintah (67%) merekomendasikan penggunaan perspektif sektor *healthcare* atau perspektif pembayar. Pada penelitian Viriato *et al.*, (2014) dan Kwon *et al.*, (2018) menggunakan perspektif *Healthcare* sesuai negara penelitian. Penelitian yang dilakukan di China menggunakan perspektif pembayar atau dalam hal ini asuransi kesehatan (Gu *et al.*, 2015). Pada penelitian yang dilakukan di Jerman juga menggunakan perspektif pembayar data yang diambil dari dana sakit nasional dan mempertimbangkan rekomendasi dari *Institut for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) Erhardt *et al.*, (2012). Sedangkan penelitian yang dilakukan Kwon *et al.*, (2018) menggunakan perspektif US *Healthcare*. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan di Swedia menggunakan perspektif Masyarakat (Granström *et al.*, 2012).

Discount rate (Tabel 1) yang digunakan penelitian Viriato *et al.*, (2014) dan Gu *et al.*, (2015) sebesar 5%, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Kwon *et al.*, (2018), Granström *et al.*, (2012), dan Erhardt *et al.*, (2012) ditetapkan *discount rate* sebesar 3%. Pemilihan *discount rate* biasanya disesuaikan dengan ketentuan dari negara peneliti Viriato *et al.*, (2014), atau dapat didasarkan pada rekomendasi dari lembaga kesehatan yang umum digunakan dalam analisis ekonomi kesehatan, seperti *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) di Inggris (Granström *et al.*, 2012).

Ketiga penelitian menetapkan *time horizon* (Tabel 1) yang digunakan yaitu *lifetime horizon* karena memungkinkan untuk memperhitungkan semua biaya dan manfaat yang terkait dengan kedua intervensi yang dibandingkan selama periode waktu yang panjang, sehingga memberikan gambaran yang komprehensif mengenai efektivitas biaya dari masing-masing intervensi Viriato *et al.*, (2014). Menurut Gu *et al.*, (2015), *lifetime horizon* dipilih untuk memperhitungkan dampak jangka panjang dari kedua terapi tambahan pada pasien DMT2 di China. Penggunaan *lifetime horizon* dalam penelitian ini dapat memberikan gambaran yang komprehensif terkait *cost-effectiveness* saxagliptin dan glimepiride dalam pengelolaan DMT2, serta memperhitungkan efek jangka panjang terhadap biaya dan efektivitas pengobatan. Kelompok simulasi terdiri dari 1000 pasien selama jangka waktu 40 tahun atau *lifetime horizon* karena *baseline* usia pada penelitian adalah 48.51 tahun. Pemilihan *time horizon* seumur hidup dalam penelitian juga memungkinkan untuk mengevaluasi dampak jangka panjang dari penggunaan saxagliptin dan metformin pada pasien DMT2, termasuk estimasi biaya dan *Quality-Adjusted Life Years* (QALYs) selama periode waktu yang panjang. Pemilihan ini memberikan gambaran yang komprehensif tentang efektivitas dan efisiensi dari strategi pengobatan yang dipilih dalam jangka panjang (Granström *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Kwon *et al.*, (2018) dan Erhardt *et al.*, (2012) menetapkan *time horizon* yang digunakan adalah 25 tahun dan 40 tahun. Menurut Kwon *et al.*, (2018) penetapan *time horizon* penelitian pada 25 tahun karena data kelangsungan hidup pasien hanya tersedia sampai mencapai usia 85 tahun. Rasio bahaya kematian diperkirakan berdasarkan data yang diambil dari hasil percobaan dua tahun.

Hasil analisis studi literatur efektivitas biaya Metformin dan DPP-4 Inhibitor dibandingkan Metformin-Sulfonilurea (Tabel 3) menunjukkan penelitian yang dilakukan oleh

Granström *et al.*, (2012) di Swedia bertujuan untuk melihat efektivitas biaya saxagliptin (Onglyza®), penghambat DPP-4, ditambah metformin dibandingkan dengan SU (Glipizide) dan metformin pada pasien Swedia yang tidak terkontrol dengan baik dengan metformin saja. Data klinis dan biaya dikumpulkan dari penelitian sebelumnya dan sumber data sekunder lain yang tersedia. Biaya langsung ini diperoleh dari data biaya yang tersedia untuk Swedia dan dihitung dalam mata uang SEK (Swedish Krona). Biaya yang dinilai meliputi, biaya obat dan biaya yang digunakan untuk pengobatan terkait komplikasi penyakit pada pasien. Analisis sensitivitas menggunakan analisis probabilistik dan *one-way* dengan hasil sensitivitas kuat. Hasil penelitian yang dilihat dari perspektif masyarakat, saxagliptin plus metformin lebih baik daripada metformin dan SU pada pasien dengan kontrol glikemik yang tidak memadai dengan metformin saja, terutama pada pasien yang kelebihan berat badan atau berisiko tinggi mengalami hipoglikemia. Hasil penelitian didapatkan biaya per QALY yang diperoleh dengan saxagliptin dan metformin adalah sekitar SEK 91,000. Pasien yang menggunakan saxagliptin dan metformin mendapatkan rata-rata 0,10 QALYs, dengan biaya tambahan sekitar SEK 9500.

Penelitian Erhardt *et al.*, (2012) yang dilakukan di Jerman (Tabel 3) bertujuan untuk mengevaluasi dampak ekonomi jangka panjang dari saxagliptin vs SU sebagai terapi lini kedua bila digunakan dalam kombinasi dengan metformin setelah kegagalan pengobatan monoterapi dengan metformin pada pasien DMT2 di Jerman. Data klinis dan biaya dikumpulkan dari penelitian sebelumnya dan sumber data sekunder lain yang tersedia. Biaya dinilai berdasarkan harga obat yang tersedia sesuai dengan daftar harga obat resmi terbaru, dengan biaya perawatan harian yang ditimbang berdasarkan dosis harian yang digunakan. Biaya kejadian fatal didasarkan pada biaya rumah sakit dan perawatan darurat, sedangkan untuk kejadian nonfatal diperoleh dari literatur yang telah diterbitkan. Analisis sensitivitas menggunakan analisis probabilistik dan *one-way* dengan hasil sensitivitas kuat. Hasil pengobatan metformin dan saxagliptin dinilai lebih baik dibandingkan dengan metformin dan SU sebagai terapi lini kedua jangka panjang dalam pengobatan DMT2 di Jerman. Didapatkan pengobatan dengan saxagliptin dan metformin dikaitkan dengan insiden kejadian hipoglikemik simptomatik dan berat yang lebih rendah, menghasilkan manfaat tambahan sebesar 0,12 QALYs dan rasio efektivitas biaya tambahan (ICER) sebesar €13.931 per QALY yang diperoleh dibandingkan dengan SU dan metformin (tahun penetapan biaya 2009). Pengurangan semua komplikasi makro dan mikrovaskuler pada pasien yang menerima saxagliptin dan metformin dibandingkan dengan SU dan metformin.

Penelitian Viriato *et al.*, (2014) yang dilakukan di Portugis (Tabel 3) bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya vildagliptin dan metformin vs SU generik dan metformin pada pasien DMT2, yang tidak dikontrol dengan metformin, dari perspektif sistem layanan kesehatan Portugis dengan kohort studi. Biaya yang dinilai meliputi, biaya obat, biaya yang digunakan untuk pengobatan terkait penyakit penyerta, biaya efek samping, dan biaya pemantauan terapi pada pasien. Penelitian ini memperkirakan komplikasi dan kematian mikrovaskuler dan makrovaskuler dalam siklus tahunan. Perkiraan biaya hanya didasarkan pada biaya medis langsung dan menggunakan analisis sensitivitas satu arah serta analisis

sensitivitas probabilistik. Penambahan terapi vildagliptin dibandingkan SU mengakibatkan peningkatan biaya obat namun dapat mengurangi biaya efek samping, penanganan morbiditas, dan pemantauan pasien. Pengobatan dengan metformin dan vildagliptin menghasilkan peningkatan rata-rata per pasien sebesar 0,1279 tahun hidup yang disesuaikan dengan kualitas (QALYs) dan peningkatan rata-rata biaya total per pasien sebesar €1161, memberikan rasio efektivitas biaya tambahan (ICER) sebesar €9072 per QALY. Angka kejadian kematian pada periode 5 tahun pertama dihasilkan lebih rendah untuk pasien dengan terapi metformin dan vildagliptin (2089 vs 2149), angka harapan hidup pada pasien dengan terapi metformin dan vildagliptin lebih besar daripada metformin dan SU (7.75 vs 7.66 tahun), dan insidensi efek samping lebih rendah terkait hipoglikemia dan penambahan berat badan, sehingga metformin dan vildagliptin menjadi pilihan pengobatan yang hemat biaya.

Penelitian Gu *et al.*, (2015) yang dilakukan di China (Tabel 3) bertujuan untuk memperkirakan efektivitas biaya jangka panjang dari saxagliptin dan metformin dibandingkan glimepiride dan metformin pada pasien dengan DMT2 yang tidak terkontrol dengan metformin. Biaya yang dinilai meliputi, biaya obat dan biaya yang digunakan untuk pengobatan terkait komplikasi penyakit pada pasien. Peneliti menggunakan model Cardiff untuk mensimulasikan perkembangan penyakit dan memperkirakan efek jangka panjang pengobatan pada pasien. Penelitian ini menggunakan analisis sensitivitas satu arah dan probabilistik yang didapatkan hasilnya kuat. Kombinasi saxagliptin dan metformin memiliki prediksi insiden kardiovaskular dan kejadian hipoglikemia yang lebih rendah, peningkatan jumlah tahun hidup, serta penurunan total biaya dibandingkan dengan glimepiride dan metformin. Saxagliptin dan metformin memiliki prediksi insiden kardiovaskular yang lebih rendah dan kejadian hipoglikemia serta penurunan total biaya dibandingkan dengan glimepiride dan metformin (¥241,072,807 vs ¥285,455,177). Ada peningkatan jumlah tahun hidup yang disesuaikan dengan kualitas (QALYs; 1,01/pasien) dan tahun hidup (LYs; 0,03/pasien) yang diperoleh dengan saxagliptin dan metformin dibandingkan dengan glimepiride dan metformin, dan peningkatan biaya saxagliptin dan metformin dibandingkan glimepiride dan metformin (- ¥44,382) menghasilkan - ¥43,883/QALY dan ¥1,710,926/LY diperoleh dengan saxagliptin dan metformin. Sehingga saxagliptin dan metformin lebih hemat biaya dan dapat ditoleransi dengan baik dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan glimepiride dan metformin.

Penelitian Kwon *et al.*, (2018) yang dilakukan di *United States* (US) (Tabel 3) bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya jangka panjang dari DPP-4 inhibitor dibandingkan dengan SU sebagai terapi lini kedua yang dikombinasikan dengan metformin pada pasien DMT2. Penelitian ini menggunakan Model Markov. Data klinis dan biaya dikumpulkan dari penelitian sebelumnya dan sumber data sekunder lain yang tersedia. Biaya yang dinilai meliputi, biaya obat, biaya medis terkait kejadian hipoglikemia, biaya medis terkait penambahan berat badan, dan biaya medis terkait kejadian kardiovaskular. Analisis sensitivitas menggunakan analisis probabilistik dan *one-way* dilakukan untuk mengevaluasi dampak ketidakpastian pada hasil dan menunjukkan bahwa temuan penelitian tidak sensitif terhadap perubahan parameter yang digunakan dalam model sehingga diperlukan lebih banyak penelitian

yang menilai efektivitas biaya dari semua jalur pengobatan T2D alternatif jangka panjang yang dipasarkan di Amerika Serikat. Hasil pengobatan metformin dan DPP-4 inhibitor dinilai lebih hemat biaya dibandingkan dengan metformin dan SU sebagai terapi lini kedua jangka panjang dalam pengobatan DMT2 dari perspektif US *Healthcare*. Didapatkan potongan biaya tambahan metformin dan DPP-4 inhibitor dibandingkan dengan metformin dan SU adalah \$11,849 dan tambahan tahun hidup yang diperoleh adalah 0,61, sehingga menghasilkan ICER sebesar \$19,420 per tahun hidup yang diperoleh untuk pasien yang menjalani pengobatan metformin dan DPP-4 inhibitor. Estimasi ICER dalam analisis sensitivitas probabilitas adalah \$19,980 per tahun kehidupan yang diperoleh. Temuan penelitian memiliki potensi untuk memberikan bukti berharga kepada dokter dan pembayar pihak ketiga terkait persepsian dan pemanfaatan terapi lini kedua yang hemat biaya setelah kegagalan monoterapi metformin dalam pengobatan DMT2.

4. KESIMPULAN

Hasil penelitian dari negara China, Portugis, Swedia, Sweden, dan US didapatkan bahwa metformin dan DPP4-inhibitor lebih *cost effective* sebagai terapi lini kedua yang dinilai lebih hemat biaya dibandingkan dengan meformin dan SU. Analisis efektivitas biaya menunjukkan bahwa DPP-4 inhibitor merupakan strategi yang dominan dibandingkan dengan SU sebagai pengobatan tambahan untuk metformin. Oleh karena itu, DPP-4 inhibitor yang dikombinasikan dengan metformin merupakan terapi kombinasi yang efisien, aman dan dapat ditoleransi sebagai pilihan terapi lini kedua untuk DMT2.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada atas dukungannya.

DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahrén, B. (2008). Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 383–394.
- Baker, C., Retzik-Stahr, C., Singh, V., Plomondon, R., Anderson, V., & Rasouli, N. (2020). Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.1177/20420188>
- Chien, C. L., Chen, Y. C., Malone, D. C., Peng, Y. L., & Ko, Y. (2020). Cost-utility analysis of second-line anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Current Medical Research and Opinion*, 36(10), 1619–1626. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1815686>
- Erhardt, W., Bergenheim, K., Duprat-Lomon, I., & McEwan, P. (2012). Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: A cardiff diabetes model analysis. *Clinical Drug Investigation*, 32(3), 189–202. <https://doi.org/10.2165/11597060-000000000-00000>
- Fadini, G. P., Bottigliengo, D., D'Angelo, F., Cavalot, F., Bossi, A. C., Zatti, G., Baldi, I.,

- Avogaro, A., Consoli, A., Formoso, G., Grossi, G., Pucci, A., Sesti, G., Andreozzi, F., Capobianco, G., Gatti, A., Bonadonna, R., Zavaroni, I., Cas, A. D., ... Vinci, C. (2018). Comparative Effectiveness of DPP-4 Inhibitors Versus Sulfonylurea for the Treatment of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice: A Retrospective Multicenter Real-World Study. *Diabetes Therapy*, 9(4), 1477–1490. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0452-y>
- Gardete-Correia, L., Boavida, J. M., Raposo, J. F., Mesquita, A. C., Fona, C., Carvalho, R., & Massano-Cardoso, S. (2010). First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine*, 27(8), 879–881. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03017.x>
- Gong, L., Goswami, S., Giacomini, K. M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Metformin pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*, 22(11), 820–827. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283559b22>
- Granström, O., Bergenheim, K., McEwan, P., Sennfält, K., & Henriksson, M. (2012). Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Primary Care Diabetes*, 6(2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2011.09.003>
- Gu, S., Deng, J., Shi, L., Mu, Y., & Dong, H. (2015). Cost-effectiveness of saxagliptin vs glimepiride as a second-line therapy added to metformin in Type 2 diabetes in China. *Journal of Medical Economics*, 18(10), 808–820. <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1049542>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2), e1230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- IDF. (2021). Five questions on the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(2), 1–141. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Isnaini, N., & Ratnasari, R. (2018). Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan Aisyiyah*, 14(1), 59–68. <https://doi.org/10.31101/jkk.550>
- Kim, D. D., Silver, M. C., Kunst, N., Cohen, J. T., Ollendorf, D. A., & Neumann, P. J. (2020). Perspective and Costing in Cost-Effectiveness Analysis, 1974–2018. *PharmacoEconomics*, 38(10), 1135–1145. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00942-2>
- Kwon, C. S., Seoane-Vazquez, E., & Rodriguez-Monguio, R. (2018). Cost-effectiveness analysis of metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to metformin+sulfonylureas for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Services Research*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2860-0>
- Mursalin, & Soewondo, P. (2017). Analisis Estimasi Biaya Langsung Medis Penderita Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Dr. Abdul Aziz Singkawang Tahun 2013. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, 1(2), 5–15. <https://doi.org/10.7454/eki.v1i2.1770>
- PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. In *Perkeni* (2021st ed.). PB PERKENI. www.ginasthma.org.
- Rai, M., & Goyal, R. (2017). Pharmacoeconomics in Healthcare. In *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00034-1>
- Satibi. (2014). Manajemen Obat di Rumah Sakit. *Manajemen Adminstrasi Rumah Sakit*, 8(5), h: 6-7, 9-10.
- Schwinghammer, T. L., DiPiro, J. T., Ellingrod, V., & DiPiro, C. V. (2023). *DiPiro's Pharmacotherapy Handbook, 12th Edition* (12th ed.). McGraw-Hill Education. <https://books.google.co.id/books?id=yTttzwEACAAJ>
- Shaikh, S., Lee, E. J., Ahmad, K., Ahmad, S. S., Lim, J. H., & Choi, I. (2021). A comprehensive review and perspective on natural sources as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for

management of diabetes. *Pharmaceuticals*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/ph14060591>
Viriato, D., Calado, F., Gruenberger, J. B., Ong, S. H., Carvalho, D., Silva-Nunes, J., Johal, S., & Viana, R. (2014). Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A Portuguese healthcare system perspective. *Journal of Medical Economics*, 17(7), 499–507. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.912986>