

## **Cost Utility Analysis Vildagliptin dan Glimepiride dalam Mencegah Komplikasi Mikrovaskuler menggunakan Model Markov**

### ***Cost Utility Analysis of Vildagliptin and Glimepiride in Preventing Microvascular Complications Using Markov Model***

**Tri Julia Purnamasari<sup>1</sup>, Stella Ilone<sup>2</sup>, Didik Setiawan<sup>1,3\*</sup>**

<sup>1</sup> Departemen Farmasi Sosial dan Administratif, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

<sup>2</sup> Rumah Sakit Paru Sidawangi

<sup>3</sup> Pusat Studi Ekonomi Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Submitted: 01-09-2023

Revised: 25-11-2023

Accepted: 11-12-2023

Corresponding : Didik Setiawan ; Email : d.didiksetiawan@gmail.com

### **ABSTRAK**

Komplikasi mikrovaskuler dapat terjadi karena diabetes melitus (DM) tipe 2. Biaya terapi meningkat karena penggunaan berbagai obat antidiabetes dalam jangka waktu yang lama. Penelitian ini merupakan studi farmakoekonomi yang menggunakan Model Markov untuk membandingkan biaya (langsung medis dan non medis; tidak langsung) dan utilitas pada pasien DM tipe 2 yang menerima terapi metformin+glimepiride dan metformin+vildagliptin menurut *perspective societal*. Data primer dikumpulkan melalui kuisioner EQ5D di Rumah Sakit Pelabuhan Cirebon dan data sekunder (transisi probabilitas) dikumpulkan melalui studi literatur. Karakteristik pasien DM tipe 2 menunjukkan bahwa mayoritas orang yang menderita kondisi ini berusia antara 55 dan 59 tahun. Data primer dari rumah sakit menunjukkan biaya terapi untuk pasien DM tipe 2 yang terkontrol yang menerima kombinasi terapi metformin + glimepirid, metformin + vildagliptin masing-masing sebesar Rp. 1.699.400, Rp. 5.807.786, dan Rp. 10.100.426, masing-masing. Data sekunder dari artikel yang mengobati DM tipe 2 menunjukkan bahwa kelompok usia 55-59 tahun merupakan kelompok usia terbesar. Menghitung ICER dengan membandingkan selisih biaya dengan utilitas penggunaan metformin +vildagliptin dengan metformin+glimepiride didapatkan sebesar 61.493.943/QALYS, pencegahan mikrovaskuler pada pasien DMT2 yang menerima kombinasi metformin+vildagliptin di Indonesia dianggap efektif dan mampu mengurangi jumlah kasus mikrovaskuler. Ini didasarkan pada nilai ICER yang dibandingkan dengan PDB Pemerintah Indonesia yaitu Rp. 71.030.183,3. Penelitian ini menunjukkan bahwa penggantian glimepiride dengan vildagliptin untuk pencegahan komplikasi mikrovaskular dinilai *cost*, memiliki utilitas dan efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kejadian komplikasi mikrovaskular. Penggunaan vildagliptin dapat direkomendasikan untuk menurunkan biaya dan resiko komplikasi mikrovaskular.

**Kata Kunci:** Vildagliptin; ICER; Markov Model; Utilitas

### **ABSTRACT**

Microvascular complications can occur due to type 2 diabetes mellitus (DM). The cost of therapy increases due to the use of various antidiabetic drugs over a long period. This research is a pharmacoeconomic study that uses the Markov Model to compare costs and utilities in type 2 DM patients who receive metformin+glimepiride and metformin+vildagliptin therapy. Primary data was collected through the EQ5D questionnaire at Cirebon Harbor Hospital and secondary data (transition probability) was collected through a literature study. Characteristics of type 2 DM patients show that the majority of people suffering from this condition are aged between 55 and 59 years. Primary data from the hospital shows that the cost of therapy for controlled type 2 DM patients who receive combination therapy of metformin + glimepiride, and metformin + vildagliptin is Rp. 1,699,400, Rp. 5,807,786, and Rp. 10,100,426, respectively. Secondary data from articles treating type 2 DM shows that the 55-59 year age group is the largest. With an ICER of 61,493,943/QALYS, microvascular prevention in T2DM patients receiving the metformin+vildagliptin combination in Indonesia is considered effective and able to reduce the number of microvascular cases. This is based on the ICER value compared to the Indonesian Government's GDP, namely Rp. 71,030,183.3. This study shows that replacing glimepiride with vildagliptin for the prevention of microvascular complications is cost-effective and has better utility and effectiveness in reducing the

incidence of microvascular complications. The use of vildagliptin can be recommended to reduce costs and the risk of microvascular complications.

**Keywords:** Vildagliptin; ICER; Markov Model; Utility

## PENDAHULUAN

Salah satu penyakit metabolik yang paling umum di seluruh dunia adalah diabetes mellitus (DM) yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah. Di Indonesia, jumlah penderita DM tipe 2 mencapai 10,3 juta orang, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,7 juta orang pada tahun 2045<sup>2</sup>. Diabetes melitus bukan hanya penyebab utama komplikasi mikrovaskular, seperti kebutaan dan gagal ginjal, tetapi juga penyebab utama komplikasi makrovaskular, seperti penyakit jantung yang termasuk komplikasi makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular adalah komplikasi kronis yang paling umum pada pasien DM tipe 2. Ini termasuk neuropati diabetik (45,6%), nefropati diabetik (33,7%), dan retinopati diabetik<sup>3</sup>.

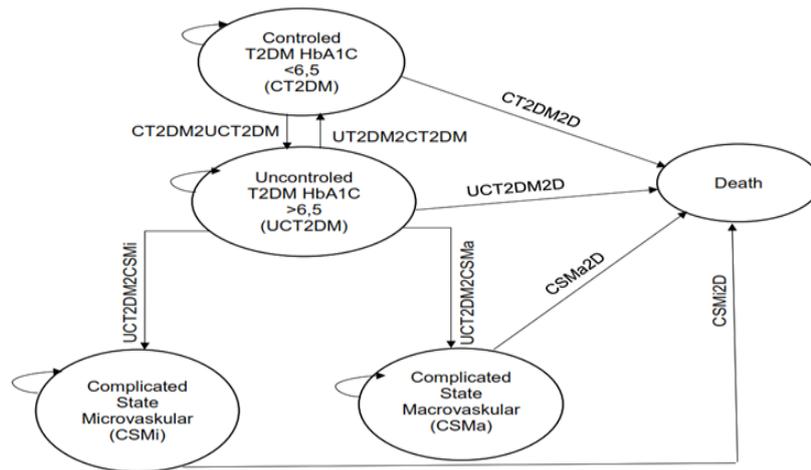
Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol menyebabkan masalah mikrovaskular dan makrovaskular. Kadar HbA1c di yang menunjukkan hiperglikemia selama tiga bulan sebelumnya dikaitkan dengan munculnya komplikasi ini. Untuk mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, Pedoman Internasional menyarankan terapi pada pasien DM tipe 2 untuk menargetkan nilai HbA1c tidak lebih dari 7%<sup>2</sup>. Penurunan kadar 1% HbA1c dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi mikrovaskular sebesar 37%<sup>4</sup>. Kejadian komplikasi ini mempengaruhi terapi yang diberikan. Penggunaan obat antidiabetes yang diberikan secara kombinasi dengan waktu yang lama mengakibatkan adanya penambahan biaya.

Total biaya diabetes di Indonesia pada tahun 2021 tercatat Rp. 4,9 juta per orang dalam satu tahun dan diperkirakan meningkat 14% menjadi Rp. 5,6 juta pada tahun 2030<sup>2</sup>. Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai biaya pada penderita DM tipe 2 di salah satu rumah sakit di Indonesia diketahui bahwa total rata-rata biaya untuk kasus DM tipe 2

tanpa komplikasi 8 juta/tahun, sedangkan biaya DM tipe 2 dengan komplikasi dapat mencapai 14 juta/tahun bergantung pada jenis obat yang digunakan<sup>5</sup>.

Pada tahun 2019, Formuarium Nasional menambahkan vildagliptin, sejenis obat antidiabetes oral yang dapat digunakan di Indonesia. Vildagliptin bekerja dengan menghambat kerja DPP-4 dan ditambahkan ke algoritma pengobatan DM tipe 2 untuk merawat pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol yang sedang menerima terapi metformin, tiazolinedion, atau sulfonilurea. Cara kerja vildagliptin adalah dengan menjaga konsentrasi GLP-1 tinggi<sup>6</sup>. Penggunaan vildagliptin 50 mg sekali sehari dengan modifikasi gaya hidup secara signifikan mengurangi HbA1c -0,3%, GD2PP -0,9% dan GDP -0,4% pada pasien DM tipe 2<sup>7</sup>. Pada penelitian yang membandingkan penggunaan vildagliptin dengan sulfonilurea terhadap kejadian komplikasi mikrovaskular didapatkan dari perhitungan angka kejadian responden yang mengalami komplikasi mikrovaskular dan tidak mengalami komplikasi mikrovaskular maka diperoleh nilai RR yaitu 0,751<sup>8</sup>.

Penelitian farmakoekonomi terkait dengan DM tipe 2 telah banyak dilakukan, namun penelitian yang secara spesifik membandingkan penggunaan metformin+vildagliptin dibandingkan dengan metformin+glimepiride masih terbatas. Penelitian farmakoekonomi tentang penggunaan metformin+vildagliptin pada penyakit DM tipe 2 terhadap komplikasi mikrovaskular dilakukan dibandingkan dengan metformin+glimepiride, seperti yang ditunjukkan di atas. Untuk menilai kualitas hidup yang dihasilkan oleh suatu intervensi kesehatan dengan membandingkannya dengan biaya yang dikeluarkan, cost utility analysis dapat dilakukan. Selanjutnya, penyakit diabetes, yang merupakan penyakit



Gambar 1. Markov Model DM2

degeneratif yang sering terjadi dalam jangka waktu yang lama, dapat digambarkan melalui model Markov.

**METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian farmakoekonomi berbasis model dengan menggunakan model Markov dan diwakili oleh simulasi kohort terhadap 1.000 pasien DM tipe 2. Model markov dibuat berdasarkan perjalanan penyakit DM tipe 2 yang menggambarkan perpindahan dari satu kondisi ke kondisi lainnya dan hubungan antara setiap kondisi (Gambar 1). Perhitungannya dilakukan dengan 40 tahun sebagai siklus satu tahun dimulai dari umur 30 tahun. Model ini digunakan untuk membandingkan perjalanan DM tipe 2 pada pasien yang memakai metformin glimepiride dan metformin vildagliptin dalam kelompok yang berbeda.

Model markov DM tipe 2 mengasumsikan keadaan diabetes terkontrol hingga tidak terkontrol. Pada diabetes yang tidak terkontrol, pasien dapat berkembang menjadi kondisi dengan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler, dan juga dapat kembali ke kondisi terkontrol. Panah lurus pada model menunjukkan transisi dari satu keadaan ke keadaan lain, sedangkan anak panah melingkar menunjukkan bahwa keadaan tersebut tetap pada keadaan awal.

Parameter yang digunakan dalam model meliputi probabilitas transisi, biaya pengobatan, rasio risiko (RR) untuk vildagliptin, dan tingkat diskonto. Data yang digunakan dalam model adalah data primer yang diperoleh dari pasien rawat jalan RS Pelabuhan Cirebon tahun 2022 dan data sekunder yang diperoleh dari penelusuran literatur di Pubmed dan Google Scholar. Data primer termasuk didalamnya berupa data karakteristik pasien, laboratorium, biaya dan utilitas sedangkan data sekunder berupa data transisi probabilitas yang didapatkan dari artikel. Populasi penelitian terdiri dari pasien yang terdiagnosis diabetes tipe 2 di RS Pelabuhan Cirebon pada tahun 2022. Sampel data primer penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 berusia 18 hingga 70 tahun dengan atau tanpa penyakit penyerta yang telah melakukan kunjungan minimal tiga kali antara bulan Januari hingga Desember 2022 dan sedang mengonsumsi obat metformin glimepiride dengan melakukan wawancara langsung.

Dalam suatu model, nilai probabilitas transisi dapat diperoleh dari literatur atau dihitung dari kejadian data primer dalam rentang waktu tertentu dengan menggunakan rumus berikut<sup>9</sup>:

$$r = - [\ln(1-p)]/t$$

Probabilitas transisi tahunan dihitung sebagai berikut:

$$p = 1 - \exp(-r \times t)$$

Keterangan: p=probabilitas; r= *instantaneous even rate*; t= waktu

Parameter biaya dihitung dari sudut pandang sosial dan terdiri dari biaya pengobatan langsung dan biaya tidak langsung. Biaya penatalaksanaan pasien DM tipe 2 dari perkiraan biaya fasilitas kesehatan tingkat 1 yang terdiri dari biaya dokter, pengobatan, dan kontrol glikemik. Bagi pasien DM yang tidak tertangani, biaya pengobatan dapat diambil langsung dari data rumah sakit yang terdiri dari biaya administrasi, pelayanan medis dan penunjang medis. Perhitungan biaya langsung non medis didasarkan pada hasil wawancara terhadap pasien atau keluarga pasien dengan menggunakan formulir pendataan. Biaya tidak langsung dihitung dengan menggunakan pendekatan human capital dengan cara mengalikan jumlah hari hilang akibat sakit dengan pendapatan harian dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Hilangnya produktivitas} = \text{jumlah hari tidak masuk kerja} \times \frac{\text{penghasilan per bulan}}{365}$$

Biaya DM tipe 2 tidak terkontrol dengan metformin vildagliptin ditentukan dari biaya vildagliptin ditambah biaya kelompok metformin-glimepiride dengan mengurangi biaya glimepiride. Sedangkan biaya DM tipe 2 dengan komplikasi mikrovaskular (neuropati, retinopati, nefropati) dan makrovaskular (jantung, hipertensi, dislipidemia) diselidiki menggunakan karakteristik pasien yang sama, ditentukan dari penelitian yang dilakukan oleh Kusuma pada tahun 2019. Populasi pasien DM tipe 2 yang telah berobat 3 bulan sebelum penelitian dan memiliki JKN. Biaya dihitung dari biaya langsung rumah sakit dan biaya non medis<sup>10</sup>.

Pengukuran manfaat atau kualitas hidup pasien pada kelompok metformin glimepiride dilakukan dengan mewawancarai kuesioner EQ-5D-5L versi bahasa Indonesia yang diterbitkan oleh EuroQol Group EQ-5D pada tahun 2020,10 dan nilai bahasa Indonesia dihitung menggunakan himpunan<sup>11</sup>.

Pencarian literatur data tidak tersedia dari data primer yaitu data manfaat pasien menggunakan metformin vildagliptin.

Nilai *Risk Ratio* (RR) sebuah penelitian yang membandingkan penggunaan vildagliptin dan sulfonilurea dalam hal kejadian komplikasi mikrovaskuler diperoleh yaitu 0,751<sup>7</sup> yang digunakan untuk menghitung angka kejadian komplikasi mikrovaskuler pada model.

Parameter tingkat diskonto adalah tingkat diskonto yang diperlukan untuk menghitung biaya (ekonomi) di masa depan dan hasil kualitas kesehatan<sup>9</sup>. Model Markov dapat memprediksi perjalanan penyakit dari waktu ke waktu dan memberikan diskon seiring menurunnya nilai biaya dan kualitas kesehatan dari tahun ke tahun. Nilai-nilai yang dicapai diharapkan sesuai dengan nilai-nilai masa depan<sup>12</sup>. Tingkat diskonto valuasi perekonomian Indonesia yang direkomendasikan Badan Pengkajian Teknologi Kesehatan (KPTK) dalam Pedoman Umum Peninjauan Teknologi Kesehatan tahun 2022 adalah sebesar 3% untuk biaya dan outcome<sup>12</sup>.

Sebuah studi farmakoekonomi dengan analisis biaya-manfaat menggabungkan hasil klinis dan biaya untuk kedua kelompok dengan menghitung nilai ICER. Selain itu, nilai ICER dibandingkan dengan WTP yaitu 1-3 kali PDB untuk menentukan efektivitas biaya. Menurut Badan Pusat Statistik, PDB Indonesia diperkirakan mencapai 71 juta pada tahun 2022. Kemudian dilakukan uji sensitivitas satu sisi, seperti yang ditunjukkan pada grafik tornado, dan dilakukan analisis terhadap faktor terbesar yang mempengaruhi nilai ICER.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Nilai parameter dalam model merupakan gabungan data primer dan sekunder. Data primer penelitian ini adalah pasien rawat jalan yang didiagnosis diabetes tipe 2 berusia 30 hingga 70 tahun yang mengonsumsi metformin glimepiride selama minimal 3 bulan. Data sampel yang diperoleh yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 39

Tabel I. Karakteristik Responden Metformin+Glimepiride

Karakteristik	Jumlah (N=39)	Persentasi (%)
Usia		
30-34	0	0
35-39	1	2,56
40-44	0	0
45-49	6	15,38
50-54	8	20,51
55-59	11	28,21
60-64	6	15,38
65-69	5	12,82
70	2	5,13
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14	35,90
Perempuan	25	64,10
Pendidikan		
Tidak sekolah	3	7,69
SD	5	12,82
SMP/Sederajat	4	10,26
SMA/Sederajat	24	61,54
D1-D3	0	0
S1-S3	3	7,69
Pekerjaan		
Buruh	5	12,82
Petani	0	0
Pedagang	4	10,26
Wiraswasta	5	12,82
ASN/TNI/POLRI	0	0
Pegawai swasta	1	2,56
Ibu Rumah tangga/Tidak Bekerja	22	56,41
Lainnya	2	5,13

Sumber : Data Primer 2022

orang dengan karakteristik responden tercantum pada Tabel I.

Pada tabel I memperlihatkan responden dominan berasal dari kelompok usia 55-59 tahun(28,21%). Dari 39 respondem sebanyak 25 orang (64,10%) berjenis kelamin perempuan dimana ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Marzuk<sup>11</sup> pasien DM tipe 2 mayoritas usia 56-65 tahun (35,38%), hal ini dapat terjadi karena pasien dengan usia lebih dari 50 tahun terjadi penurunan fungsi sel-sel termasuk sel yang memproduksi

insulin<sup>12</sup>. Dari 39 respondem sebanyak 25 orang (64,10%) berjenis kelamin perempuan sesuai dengan penelitian sebelumnya pasien DM tipe 2 di RSUD dr. Darsono Pacitan paling banyak dialami oleh perempuan dengan persentase total 60%<sup>11</sup>. Perempuan memiliki risiko besar terhadap penyakit diabetes, hal ini dikarenakan perempuan memiliki beberapa faktor risiko antara lain PCOS (*Polycystic Ovary Syndrome*), perubahan hormonal, menopause, obesitas dan distribusi lemak serta inaktivasi fisik yang dapat menyebabkan

**Tabel II. Jenis dan Hasil Pengukuran Parameter pasien DM**

<b>Pengukuran Parameter Pasien DM</b>	<b>Jumlah (N=39)</b>	<b>Persentase(%)</b>
<b>Pengukuran Gula Darah Sewaktu (GDS)</b>		
GDS < 140 mg/dL	3	7,69
GDS ≥ 140 mg/dL	17	43,58
Tidak ada pengukuran GDS	19	48,71
<b>Pengukuran Gula Darah Puasa (GDP)</b>		
GDP 80-130 mg/dL	3	7,69
GDP >130 mg/dL	32	82,05
Tidak ada pengukuran GDP	4	10,25
<b>Pengukuran Gula Darah 2 jam <i>Post Prandial</i></b>		
GD2PP <180 mg/dL	0	0
GD2PP > 180 mg/dL	9	23,07
Tidak ada pengukuran GD2PP	30	76,93
<b>Pengukuran HbA1c</b>		
HbA1c > 7%	1	2,56
Tidak ada pengukuran HbA1c	38	97,44

Sumber: data primer 2022

resistensi insulin<sup>11</sup>. Pada penelitian ini, tingkat pendidikan terbanyak adalah SMA (61,54%). Pendidikan SMA merupakan level pendidikan menengah berdasarkan PP Republik Indonesia No 17 Tahun 2010. Sementara itu penelitian lain menyatakan bahwa tingkat pendidikan terbanyak pada penderita DM tipe 2 adalah berpendidikan rendah<sup>13</sup>. Responden paling banyak memiliki pekerjaan sebagai sebagai ibu rumah tangga (56,41%). Aktivitas fisik yang dilakukan ibu rumah tangga yang kurang dibandingkan dengan orang yang beraktivitas di luar rumah menyebabkan asupan makanan tidak dapat diubah menjadi energi dan terjadi penimbunan karbohidrat yang berdampak pada obesitas sehingga memudahkan terjadinya diabetes<sup>14</sup>.

Nilai probabilitas transisi model diperoleh dari data primer rumah sakit dan data sekunder dari tinjauan literatur. Model berusia antara 30 dan 70 tahun. Pada Tabel II, probabilitas peralihan DM tipe 2 terkontrol ke DM tipe 2 tidak terkontrol tertinggi terjadi pada rentang usia 50-60 tahun atau sebesar 0,150. Pada usia ini, salah satu organ mengalami perubahan: sel beta pankreas. Salah satu peran dalam produksi insulin

terganggu, sehingga mengakibatkan produksi insulin. Insulin tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh akan metabolisme glukosa<sup>17</sup>.

Nilai probabilitas peralihan dari kondisi tidak terkontrol ke terkontrol ditentukan dari rata-rata kadar glukosa darah responden yang menggunakan glimepiride metformin. Terdapat 4 subjek dengan rata-rata kadar glukosa darah terkontrol (glukosa darah (GDS) <140 mg/dL, atau glukosa darah puasa (GDP) 80-130 mg/dL) (Tabel II). Tabel III menunjukkan nilai probabilitas transisi model DM tipe 2.

Berdasarkan data penelitian ini, tes HbA1c jarang dilakukan. Hal ini terkait dengan pedoman yang ditetapkan dalam peraturan JKN untuk melakukan pemeriksaan HbA1c bagi pasien DM tipe 2 yang memakai atau sudah memakai insulin. Dalam penelitian ini, pasien menjalani terapi antidiabetik oral, sehingga tes yang dilakukan terutama tes GDP, GDS, dan GD2PP. Berdasarkan pengukuran GDS, PDB, dan GD2PP rata-rata 3 bulan<sup>18</sup>. Jika tes HbA1c tidak tersedia, konversi dapat dilakukan dengan menggunakan pengukuran GDS rata-rata 3 bulan, PDB, dan GD2PP<sup>18</sup>.

Tabel III. Probabilitas transisi model Markov pasien DM

Probabilitas transisi [referensi]	Usia (Tahun)									
	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60	61- 64	65-69	70
<b>Dari DM2 terkontrol ke</b>										
Terkontrol	0,981	0,980	0,979	0,977	0,836	0,832	0,824	0,894	0,874	0,859
Tidak terkontrol	0,014 <sup>[6]</sup>	0,014 <sup>[6]</sup>	0,014 <sup>[6]</sup>	0,014 <sup>[6]</sup>	0,150 <sup>[7]</sup>	0,150 <sup>[7]</sup>	0,150 <sup>[7]</sup>	0,080 <sup>[7]</sup>	0,080 <sup>[7]</sup>	0,080 <sup>[7]</sup>
Meninggal <sup>[18]</sup>	0,005	0,006	0,007	0,009	0,014	0,018	0,026	0,026	0,046	0,061
Meninggal bukan DM <sup>[18]</sup>	0,001	0,006	0,006	0,008	0,012	0,017	0,023	0,023	0,043	0,058
<b>Dari DM2 terkontrol ke</b>										
Tidak terkontrol	0,73863	0,74063	0,75163	0,74763	0,74363	0,74163	0,69263	0,69263	0,69363	0,69863
Terkontrol <sup>[d]</sup>	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237	0,10237
Mikrovaskular <sup>[19]</sup>	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100	0,05100
Makrovaskular <sup>[18]</sup>	0,10600	0,10500	0,09300	0,09800	0,10200	0,10300	0,15200	0,15200	0,15000	0,13900
Meninggal <sup>[18]</sup>	0,00200	0,00100	0,00200	0,00100	0,00100	0,00200	0,00200	0,00200	0,00300	0,00900
<b>Dari Mikrovaskular ke</b>										
Mikrovaskular					0,97800					
Meninggal <sup>[19]</sup>					0,02200					
<b>Dari Makrovaskular to</b>										
Makrovaskular	0,99000	0,99800	0,99900	0,99800	0,99700	0,99600	0,99600	0,99600	0,99300	0,98800
Meninggal <sup>[18]</sup>	0,01000	0,00200	0,00100	0,00200	0,00300	0,00400	0,00400	0,00400	0,00700	0,01200

d= Data Primer

Tabel IV. Biaya dan utilitas

Parameter	Nilai	Referensi
Biaya Pengobatan		
Biaya diabetes terkontrol	1.699.400	Data primer
Biaya uncontrol diabetes dengan metformin+vildagliptin	10.100.426	Data primer
Biaya uncontrol diabetes dengan metformin+glimepiride	5.807.786	Data primer
Biaya dengan komplikasi makrovaskular	119.814.792	(Putri EK, Darmawan E, Perwitasari DA, 2019) <sup>10</sup>
Biaya dengan komplikasi mikrovaskular	37.976.784	(Putri EK, Darmawan E, Perwitasari DA, 2019) <sup>10</sup>
Utilitas		
DM2 terkontrol	0,880	(Janssen MF <i>et al</i> , 2011) <sup>20</sup>
DM2 metformin+Vildagliptin	0,846	(Lin WQ, 2021) <sup>21</sup>
DM2 metformin+glimepiride	0,800	Data primer
Komplikasi mikrovaskular	0,760	(Andayani M, 2020) <sup>22</sup>
Komplikasi makrovaskular	0,710	(Andayani M, 2020) <sup>22</sup>
Meninggal	0,000	

Kadar glukosa darah ini merupakan salah satu parameter yang menunjukkan perubahan keadaan DM Tipe 2 tidak terkontrol menjadi terkontrol<sup>18</sup>. Hasil pengukuran glukosa darah tahun 2022 yang dilakukan selama minimal 3 bulan pada kelompok metformin plus glimepiride menunjukkan rata-rata GDSand <40 mg/dL dalam 1 (2 diukur <3 bulan), PDB kurang dari 40 mg/dL. Nilai 80-130 mg/dL setara dengan 3 orang. Pasien mempunyai peluang 0,102 (4/39) untuk mengontrol gula darahnya dalam waktu satu tahun. Rate ditentukan dengan rumus<sup>15</sup>:

$$r = - [\ln(1-p)]/t$$

$$r = - [\ln(1- 0,102)]$$

$$r = 0,108$$

Probabilitas transisi tahunan dihitung sebagai berikut:

$$p = 1 - \exp(-0,108 \times 1)$$

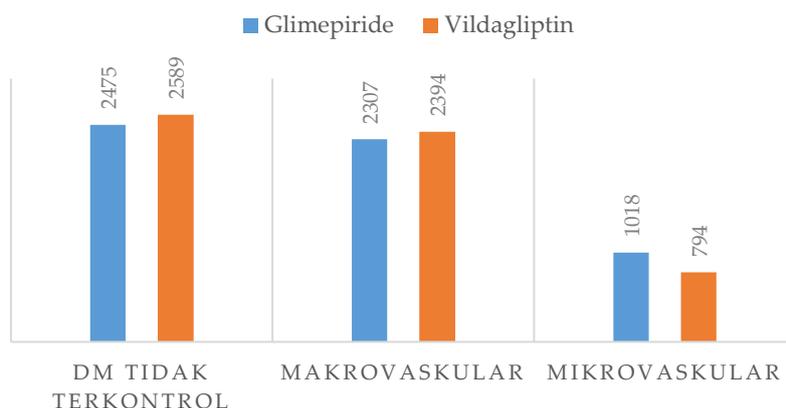
$$p = 0,10237$$

Tabel IV menunjukkan perkiraan biaya dan manfaat pada pasien DM tipe 2 yang menerima terapi metformin-vildagliptin dan metformin-glimepiride, dengan biaya yang lebih tinggi pada pasien yang menerima terapi metformin-vildagliptin, hal ini

berhubungan dengan semakin mahalnya vildagliptin berkaitan dengan harga obat. Data manfaat dari pasien yang menggunakan terapi metformin-glimepiride standar diperoleh dari data primer dari wawancara pasien menggunakan formulir EQ-5D-5L, dan pengukuran tingkat dimensi diikuti dengan studi farmakoekonomi standar, dikalikan dengan nilai set faktor Indonesia tertentu<sup>11</sup>. Data utilitas dari pasien yang menggunakan vildagliptin diambil dari literatur sekunder<sup>23</sup>.

Hasil simulasi kohort menunjukkan dampak model Markov ini terhadap pencegahan komplikasi mikrovaskuler menggunakan terapi vildagliptin. Simulasi kohort menunjukkan bahwa kejadian komplikasi mikrovaskuler adalah 4,96% dibandingkan dengan 6,36% dengan glimepiride. Oleh karena itu, penggunaan vildagliptin dapat mengurangi kejadian mikrovaskuler sebesar 1,4% selama 40 tahun. Vildagliptin sebagai tambahan metformin dalam pengobatan diabetes tipe 2 lebih dominan dibandingkan glimepiride dalam hal biaya per LY dan biaya per QALY yang diterima di Yunani<sup>26</sup>. Dalam studi farmakoekonomi di Jepang berdasarkan

PERBANDINGAN NILAI KOHORT



Gambar 2. Perbandingan Nilai Kohort Vildagliptin dengan Glimepiride

Tabel V. Perhitungan Incremental Cost Ratio (ICER)

Analisis	
Biaya Metformin +Glimepiride	65.040.366.722
Biaya Metformin +Vildagliptin	69.524.564.330
Selisih biaya	4.484.197.608
Utilitas metformin + Glimepiride	5.895
Utilitas metformin + Vildagliptin	5.968
Selisih utilitas	73
ICER (selisih biaya/selisih QALY's)	61.493.943

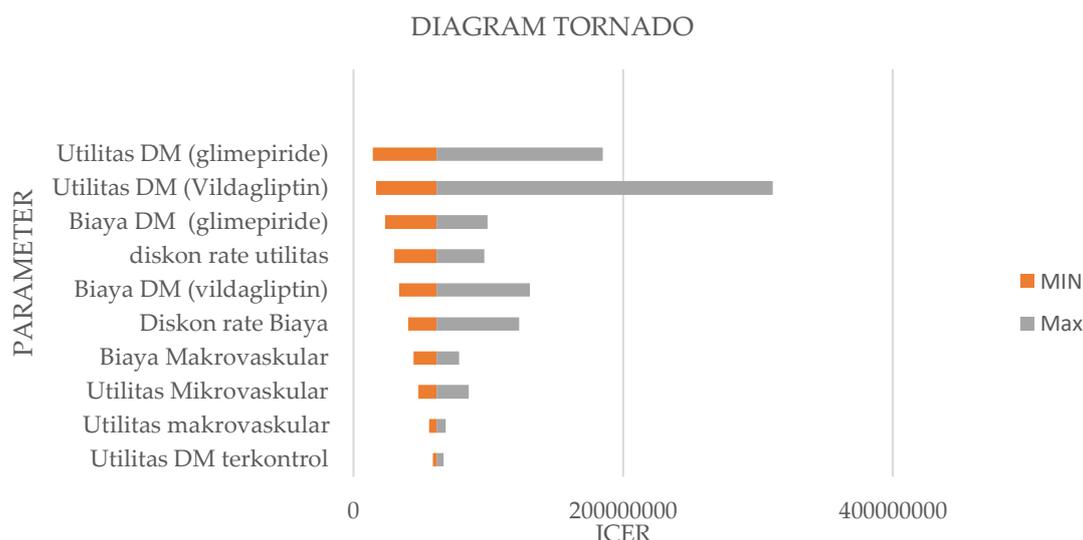
analisis efektivitas biaya, vildagliptin (¥2,478, pengurangan HbA1c: 0,75% ± 0,85%) memiliki biaya terendah dalam mengurangi HbA1c sebesar 0,1% selama 12 minggu<sup>27</sup>.

Nilai Incremental Cost Rasio (ICER) diperoleh dengan membagi selisih biaya penggunaan antara metformin vildagliptin dan metformin glimepiride dengan selisih manfaat yang dinyatakan dalam satuan QALY (*Quality Adjusted Life*). Hasil perhitungannya ditunjukkan pada Tabel V.

Berdasarkan data yang diperoleh pada parameter Model Markov didapatkan hasil pada simulasi kohort yaitu implikasi model Markov ini terhadap pencegahan komplikasi mikrovaskuler dengan Vildagliptin 4,96% dan menunjukkan penurunan kejadian komplikasi mikrovaskuler sebesar 1,4% dibandingkan dengan Metformin+glimepirid.

Selain itu dilakukan perhitungan nilai ICER. Nilai ICER mewakili jumlah biaya

penambahan yang diperlukan untuk mencapai perubahan efikasi sebesar satu unit pada pasien DM yang mengalami komplikasi mikrovaskuler dengan pemberian terapi metformin-vildagliptin. dibandingkan dengan metformin glimepiride. Diketahui bahwa nilai ICER adalah Rp.61.493.943/QALYS sehingga untuk mendapatkan 1 QALYS perlu penambahan biaya sebesar Rp 61.493.943. Penilaian efektivitas biaya penambahan vildagliptin pada terapi Metformin perlu dibandingkan dengan standar Perekonomian Indonesia tahun 2022 yang dihitung berdasarkan Produk Domestik Bruto (PDB) yang mencapai Rp. 71.030.183,3. perkapita dan berdasarkan perhitungan nilai ICER apabila dibandingkan dengan 1-3 kali PDB, maka pencegahan mikrovaskuler pada pasien DM tipe 2 dengan pemberian kombinasi metformin + vildagliptin di Indonesia dianggap *cost effective* dan juga dapat dilihat



Gambar 3. Diagram Tornado

adanya peningkatan kualitas hidup pada kelompok vildagliptin dengan selisih QALYs 73 dengan utilitas 0,846. Vildagliptin sebagai pengobatan tambahan untuk metformin dalam terapi Diabetes Melitus tipe 2 di Yunani lebih dominan dibandingkan glimepirid dalam hal biaya per LY (life Years) dan biaya per QALY yang diperoleh<sup>23</sup>. Pada penelitian farmakoekonomi di Jepang dalam analisis efektivitas biaya menunjukkan bahwa biaya yang diperlukan untuk penurunan 0,1% HbA1c selama 12 minggu adalah terendah dengan vildagliptin (2.478 yen; penurunan HbA1c: 0,75% ± 0,85%) dimana penurunan nilai HbA1C ini menunjukkan penurunan resiko komplikasi mikrovaskuler<sup>1</sup>. Setelah didapatkan nilai ICER, maka perlu dilakukan uji sensitivitas satu arah untuk mengetahui parameter mana yang memiliki peran paling dominan dalam menentukan nilai ICER pada Model Markov. Pada Gambar 3 dapat dilihat diagram Tornado.

Berdasarkan hasil analisis sensitivitas satu arah, didapatkan hasil komponen utilitas DM tidak terkontrol adalah faktor yang paling berpengaruh terhadap nilai ICER, diikuti oleh biaya DM tidak terkontrol menggunakan metformin+vildagliptin dan *discount rate* biaya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Thailand menyatakan bahwa

pada tes sensitivitas satu jalan faktor biaya, *discount rate* dan utilitas pada diabetes merupakan tiga faktor utama yang berpengaruh terhadap nilai ICER<sup>24</sup>.

Studi farmakoekonomi yang menggunakan model Markov memiliki keuntungan karena mampu menjelaskan proses yang tidak pasti dari waktu ke waktu. Model ini dapat menjelaskan timbulnya peristiwa yang berulang secara integratif dalam jangka waktu tertentu, akibat dari proses jangka panjang, dan dapat digunakan untuk perjalanan penyakit degeneratif. Mirip dengan model pada penelitian ini, model ini digunakan untuk penyakit DM tipe 2. Model ini dapat berubah dari terkontrol menjadi tidak terkontrol seiring berjalannya waktu atau dari tidak terkontrol menjadi tidak terkontrol seiring berkembangnya penyakit. Kondisi ini juga dapat diperburuk bila terjadi komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Dalam kedua kasus tersebut, kematian akibat DM atau penyebab lainnya mungkin terjadi.

Keterbatasan survei ini adalah keterbatasan data primer yang dikumpulkan selama periode survei, kemungkinan integrasi dengan data sekunder, dan kendala terkait karakteristik responden yang berbeda dengan yang ada di Indonesia. Generalisasi terjadi

ketika mengatur parameter yang digunakan dalam model. Keterbatasan ini dapat diatasi dengan mengumpulkan data primer berskala besar agar sesuai dengan karakteristik yang sesuai dengan Indonesia. Selain itu, tingkat biaya dan kualitas hidup dihitung menggunakan simulasi kohort, sehingga hasil yang diperoleh hanyalah perkiraan masa depan. Uji analisis sensitivitas probabilistik telah dilakukan dan ditunjukkan melalui diagram tornado dengan hasil bahwa utilitas vildagliptin memiliki pengaruh terbesar terhadap model Markov.

### KODE ETIK

Penelitian ini sudah melalui uji etik dan telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan Nomor Registrasi: KEPK/UMP/20/XII/2022.

### KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penggantian Glimepiride dengan Vildagliptin untuk pencegahan komplikasi mikrovaskular dinilai *cost*, memiliki utilitas dan efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kejadian komplikasi mikrovaskular.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Tsuchiya T, Teramachi H, Ohta H, *et al.* Pharmacoeconomic analysis of DPP-4 inhibitors. *Pharmazie*. 2013;(11):909-915.
2. IDF (*International Diabetes Federation*). Jumlah Penderita Diabetes Indonesia. Published online 2021.
3. Corina. Profil Komplikasi Kronis Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Di Poli Endokrin RSUD Dr. Soetomo Periode juli-september 2017. Published online 2018.
4. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
5. Baroroh, Baroroh F, Fauzi, Affianti L. Analisis Biaya Terapi Stroke pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta. *Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin*. Published online 2017.
6. Avogaro A, Fadini GP. The Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Microvascular Diabetes Complications. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2884-2894.
7. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, *et al.* Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia\*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(11):1114-1124.
8. Kolaczynski WM, Hankins M, Ong SH, Richter H, Clemens A, Toussi M. Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Vildagliptin vs. Sulfonylurea: A Retrospective Study Using German Electronic Medical Records. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):483-496.
9. Setiawan D, *et al.* *Farmakoekonomi Modeling*. UMP Press; 2017.
10. Putri RrEK, Darmawan E, Perwitasari DA. Cost of Illness Diabetes Melitus Tipe 2 dan Komplikasinya pada Peserta Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) di Rawat Jalan Rumah Sakit Condong Catur Yogyakarta. *Pharmacon*. 2019;16(2):89-101.
11. Marzuk RH, Oetari R, Hanifah IR. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Metformin dan Glimepiride pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD dr. Darsono Pacitan Tahun 2019. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*. 2023;Vol.20, No.1:Hal. 20-27.
12. Trisnawati S, Widarsa IKT, Suastika K. Faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 pasien rawat jalan di Puskesmas Wilayah Kecamatan Denpasar Selatan. *phpma*. 2013;1(1):69-73.
13. Ramadhan N, Marissa N. Karakteristik Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 berdasarkan Kadar HbA1C di Puskesmas Jayabaru Kota Banda Aceh. *sel*. 2015;2(2):49-56.
14. Saputra MD, Muflihatin SK. Hubungan Stres dengan Terkendalinya Kadar Gula

- Darah pada Pasien DM Tipe II di Irna RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Borneo Student Research*. 2020;Vol 1, No 3.
15. Setiawan D, et al. *Farmakoekonomi Modeling*. UMP Press; 2017.
  16. Toi PL, Wu O, Thavorncharoensap M, et al. Economic evaluation of population-based type 2 diabetes mellitus screening at different healthcare settings in Vietnam. *PLoS ONE*. 2021;16(12 December):1-18.
  17. Wang H, Wang M, Wang J, et al. Cost-effectiveness analysis of comprehensive intervention programs to control blood glucose in overweight and obese type 2 diabetes mellitus patients based on a real-world setting: Markov modeling. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(22):676-676.
  18. Kim J, Yoon SJ, Jo MW. Estimating the disease burden of Korean type 2 diabetes mellitus patients considering its complications. *PLoS ONE*. 2021;16(2 February):1-13.
  19. Aliyari R, Hajizadeh E, Aminorroaya A, Sharifi F, Kazemi I, Baghestani AR. Multistate models to predict development of late complications of type 2 diabetes in an open cohort study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2020;13:1863-1872.
  20. Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus: The use of EQ-5D in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2011;28(4):395-413.
  21. Lin WQ, Cai Z jie, Chen T, Liu MB, Li N, Zheng B. Cost-Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. *Front Endocrinol*. 2021;12:684960.
  22. Andayani TM, Kristina SA, Endarti D, Wahyuni ST, Rahmawati A. Health utility score in type 2 diabetes mellitus. *Pharm Sci Asia*. 2020;47(3):246-252.
  23. Kousoulakou H, Hatzikou M, Baroutsou V, Yfantopoulos J. Cost effectiveness of vildagliptin versus glimepiride as add-on treatment to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 patients in Greece. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15(1):19.
  24. Deerochanawong C, Vareesangthip K, Piyayotai D, Thongsuk D, Pojchaijongdee N, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-On to Standard Treatment for Patients with Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in Thailand. *Diabetes Therapy*. 2021;12(7):1947-1963.