

Analisis *Cost-Effectiveness* Kombinasi Glimepiride-Metformin Dengan Glimepiride-Pioglitazone pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan

Apridita Anggun Pambagyanik¹, Amelia Lorensia² dan Abdul Rahem³

¹ Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

² Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

³ Departemen Farmasi Komunitas, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, 60115, Indonesia

Korespondensi: Amelia Lorensia

Email: amelia.lorensia@staff.ubaya.ac.id

Submitted: 22-02-2023, Revised: 14-11-2023, Accepted: 07-12-2023

ABSTRAK: Kombinasi glimepiride-metformin merupakan lini pertama pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (DMT 2) dan kombinasi glimepiride-pioglitazon saat ini masuk dalam daftar pedoman pelayanan kefarmasian pada pasien diabetes mellitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi terapi manakah yang paling *cost-effective* antara kombinasi glimepiride-pioglitazon dibandingkan kombinasi glimepiride-metformin dalam menurunkan gula darah puasa dan HbA1c. Pada penelitian ini didapatkan 60 sampel pada kelompok kombinasi obat glimepiride-pioglitazon dan 40 sampel pada kelompok kombinasi glimepiride-metformin. Desain penelitian yang dilakukan dengan metode observasional dan alur pengumpulan data secara retrospektif. Analisa data menggunakan perhitungan ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) dan ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) dan uji *Mann Whitney*. Hasil analisis pada kombinasi glimepiride-pioglitazon, yang memenuhi target GDP (gula darah puasa) sebanyak 21,67%, GDA sebanyak 45,00% dan HbA1c sebanyak 36,67% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.184.810,00. Sedangkan pada kelompok kombinasi glimepiride-metformin, GDP yang tercapai 2,50%, GDA yang tercapai 20,00% dan HbA1c yang tercapai sebanyak 20,00% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.198.060,00. Hasil analisis efektifitas biaya dalam menurunkan kadar GDP, GDA dan HbA1c menunjukkan perbedaan efektifitas biaya untuk pengurangan per unit pada pencapaian glukosa darah dan HbA1c yang signifikan. Kombinasi glimepiride-pioglitazon merupakan terapi *cost-effective* yang signifikan sebagai terapi DMT2 dalam menurunkan GDP (ICER=Rp -387,767), GDA (ICER=Rp -935,074), dan HbA1c (ICER=Rp -794,841).

Kata kunci: *cost-effective*; GDA; GDP; HbA1c; OAD

ABSTRACT: The glimepiride-metformin combination is the first line of treatment for T2DM and the glimepiride-pioglitazone combination is currently included in the list of pharmaceutical service guidelines for diabetes mellitus patients. This study aims to find out which combination of therapy is the most cost-effective, the glimepiride-pioglitazone combination compared to the glimepiride-metformin combination in reducing fasting blood sugar and HbA1c. In this study, 60 samples were obtained in the glimepiride-pioglitazone drug combination group and 40 samples in the glimepiride-metformin combination group. The research design was carried out using an observational method and a retrospective data collection flow. Data analysis used ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) and ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) calculations and the *Mann Whitney* test. The results of the analysis on the glimepiride-pioglitazone combination, which met the GDP target (fasting blood sugar) of 21.67%, GDA of 45.00% and HbA1c of 36.67% with an average treatment cost of IDR 2,184,810.00. Meanwhile, in the glimepiride-metformin combination group, GDP was achieved at 2.50%, GDA was achieved at 20.00% and HbA1c was achieved at 20.00% with an average treatment cost of IDR 2,198,060.00. The results of the cost-effectiveness analysis in reducing GDP, GDA and HbA1c levels show that the difference in cost-effectiveness for the reduction per unit in achieving blood glucose and HbA1c is significant and the combination of glimepiride-pioglitazone is a significant cost-effective therapy as DMT2 therapy in reducing GDP (ICER=IDR -387,767), GDA (ICER=IDR -935,074), and HbA1c (ICER=IDR -794,841).

Keywords: *cost-effective*; GDA; GDP; HbA1c; OAD



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

1. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) menjadi salah satu penyebab kematian dini yang lebih tinggi di Asia Tenggara, setelah stroke dan penyakit jantung koroner. *International Diabetes Federation* memperkirakan bahwa diabetes menyumbang 6% dari semua penyebab kematian di segala usia di Indonesia pada tahun 2012. *Indonesian Basic Health Research* melaporkan pada tahun 2020 bahwa lebih dari 6% dari sekitar 172 juta orang dewasa di negara tersebut menderita diabetes [1]. Menurut Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013 dan 2018, prevalensi diabetes nasional terus meningkat, dan sebagian besar kasus terjadi pada kelompok usia di atas 45 tahun [1]. Indonesia termasuk dalam 10 besar negara dengan prevalensi Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) tertinggi sebesar 10,8% [2].

Pola pengobatan penyakit DM di Indonesia mengikuti pola pengobatan pada buku pedoman pelayanan kefarmasian pada DM yang diterbitkan kementerian kesehatan republik Indonesia tahun 2019. Salah satu kombinasi glimepiride dan pioglitazone masuk dalam daftar kombinasi obat DM yang disarankan. Penggunaan kombinasi obat ini banyak digunakan di beberapa pelayanan kesehatan pada pasien DM tipe 2. Penggunaan kombinasi glimepiride dan metformin merupakan lini pertama pengobatan DM tipe 2 dalam pedoman pelayanan kefarmasian pada DM. Efikasi kombinasi glimepiride dan metformin ini mampu mengontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 [3]. Seiring dengan adanya prevalensi yang terus meningkat, Kementerian Kesehatan Indonesia mengeluarkan buku panduan pedoman pelayanan kefarmasian pada penderita diabetes mellitus yang merekomendasikan penggunaan OAD (*oral anti diabetic*) tunggal maupun OAD kombinasi yang beragam. RSUD dr R Koesma menggunakan dua kombinasi obat yang ada dalam buku pedoman pelayanan, tetapi analisis *cost-effective* pada pengobatan pasien DM tipe 2 rawat jalan belum diketahui secara pasti.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan

penyakit kronis dengan biaya pengobatan yang tinggi. Sedangkan T2DM ditandai dengan beberapa kelainan, seperti gangguan sekresi insulin, resistensi insulin (misalnya pada otot, hati, dan adiposa), dan sekresi glucagon-like-peptide-1 yang berlebihan [4]. *Cost-effective* atau hemat biaya dalam farmakoekonomi merupakan suatu proses identifikasi, pengukuran, membandingkan biaya, resiko dan manfaat dari program pelayanan atau terapi. *Cost-effective* ini sebagai alat menentukan alternatif keluaran kesehatan yang terbaik dan memberikan keluaran biaya yang optimal dalam memilih terapi yang paling *cost-effective* dari beberapa alternatif pengobatan [5,6].

Layanan pencegahan dan pengobatan diabetes sulit menjangkau populasi berisiko tinggi. Evaluasi program dan kebijakan yang dirancang untuk mengurangi beban pada populasi berisiko tinggi kemudian dapat menggambarkan dengan lebih baik beban ekonomi diabetes dan pradiabetes serta biaya langsung, efektivitas, dan efektivitas biaya dari program dan kebijakan yang menargetkan populasi berisiko tinggi [7].

Studi analisis biaya pengobatan pasien DM rawat inap di RSUD kraton pekalongan yang dilakukan oleh Zedadra *et al* (2019), menunjukkan pola pengobatan yang paling *cost-effective* pada pasien DM tipe 2 yaitu pada penggunaan obat golongan sulfonilurea dan biguanid dengan total biaya rata-rata Rp 237.499,44. Nilai ACER (*Average Cost- Effectiveness Ratio*) yang diperoleh dilihat dari keefektifan berdasarkan target pencapaian kadar glukosa darah yaitu sebesar 55,56% atau lebih rendah jika dibandingkan dengan pola pengobatan lain yaitu Rp 427.499,00 [8]. Berdasarkan hasil penelitian ini, pengobatan dengan sulfonilurea dan biguanid menunjukkan paling *cost-effectiveness* pada pengobatan DM tipe 2 dan hasil pencapaian kadar glukosa darah menunjukkan hasil yang lebih tinggi.

Penggunaan sumber daya yang terbatas memerlukan pemahaman tentang keefektifan biaya intervensi-rasio perbedaan biaya terhadap perbedaan keefektifan antara intervensi dan perawatan biasa, atau rasio efektivitas biaya tamba-

han (ICER) [6,9,10]. Pada penelitian ini dipilih perspektif rumah sakit/sistem pelayanan kesehatan karena hanya mengevaluasi besarnya biaya pengobatan. Jadi biaya yang dihitung hanya biaya medis saja atau besarnya biaya yang dikeluarkan selama menjalani pengobatan dan *outcome* pencapaian kadar gula darah puasa dan HbA1c [11-15].

Penggunaan dua kombinasi obat glicemipiride-metformin dan glicemipiride-pioglitazon banyak ditemukan di RSUD dr R Koesma kabupaten Tuban. Terkait dengan farmakoekonomi dan CEA (*Cost-Effectiveness Analysis*), hasil CEA yang dinyatakan sebagai *ratio cost-effective*, harapannya mampu menunjukkan *outcome* pengobatan diabetes mellitus yang optimal diikuti dengan pengobatan yang *cost-effectiveness*. Berdasarkan pertimbangan tersebut, maka perlu dilakukan analisis *cost-effectiveness* pengobatan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat jalan khususnya di RSUD dr R Koesma Kabupaten Tuban. Penelitian ini berkontribusi dalam rekomendasi kombinasi terapi mana yang paling *cost-effective* antara kombinasi glicemipiride-metformin dibandingkan kombinasi glicemipiride-pioglitazone dalam dalam pencapaian efektifitas dan biaya.

2. Metode

Pengumpulan data dilakukan dengan metode observasional dan alur pengumpulan data secara retrospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien DMT2 yang berobat rawat jalan di RSUD dr R Koesma Kabupaten Tuban. Jumlah sampel yang digunakan adalah pasien DMT2 yang memenuhi kriteria penelitian, antara lain: usia ≥ 18 tahun, HbA1c > 7 , tidak memiliki penyakit penyerta lain, bukan merupakan pasien rujuk balik. Besar sampel penelitian ini menggunakan proporsi binomial (*binomial proportion*). Jadi pada penelitian ini jumlah populasi sebanyak 135 pasien, maka dibutuhkan 100 orang.

Analisa data penelitian ini dengan melihat penurunan GDP, GDA dan HbA1c pasien dari se-

belum menerima kombinasi obat dan setelah menerima kombinasi obat. Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji dengan IBM SPSS 26. Uji yang dilakukan terdiri dari uji hubungan, uji normalitas dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* bila data terdistribusi tidak normal.

Nilai *cost-effective* dihitung dengan membandingkan biaya langsung dengan efektifitas terapi yang tercapai pada masing-masing kelompok kombinasi obat. Perhitungan efektifitas biaya terapi dilihat dari nilai ACER (*average cost-effectiveness ratio*). Hasil perhitungan ACER dikatakan *cost-effectiveness* apabila besar biaya sama tetapi efektifitas lebih tinggi atau efektifitas setara tetapi biaya yang dikeluarkan lebih rendah.

$$ACER = \frac{Biaya}{Efektivitas}$$

Semakin rendah biaya dan semakin tinggi efektifitas maka semakin *cost-effective* terapi antibiotik tersebut, sehingga pilihan terapi tersebut merupakan pilihan yang terbaik. Hasil dari CEA dapat disimpulkan dengan ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*).

$$ICER = \frac{\Delta Biaya}{\Delta Efektifitas} = \frac{Biaya A - Biaya B}{Efektivitas A - Efektivitas B}$$

Jika perhitungan ICER menunjukkan hasil negative atau semakin kecil, maka suatu alternatif obat tersebut lebih efektif dan lebih murah, sehingga pilihan terapi tersebut merupakan pilihan yang terbaik.

Penelitian dilaksanakan setelah mendapat ijin *ethical exemption* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) no EA/1403/KEPK-Poltekkes_Sby/V/2023.

3. Hasil dan pembahasan

Karakteristik demografi sampel penelitian terlihat pada Tabel 1. Sampel didominasi oleh jenis kelamin perempuan yaitu 39 orang (65,00%)

Tabel 1. Profil demografi pasien DMT2

Demografi	Kelompok Glimepirid 2mg- Pioglitazon 15mg	Kelompok Glimepirid 2mg- Metformin 500mg
Jenis kelamin		
Perempuan	39 (65,00%)	23 (57,50%)
laki-laki	21 (35,00%)	17 (42,50%)
Usia (tahun)		
18-25	0(0,00%)	0(0,00%)
26-35	4 (6,66%)	2 (5,00%)
36-45	7 (11,67%)	8 (20,00%)
46-55	30 (50,00%)	14 (35,00%)
56-65	15 (25,00%)	13 (32,50%)
65 ke atas	4 (6,67%)	3 (7,50%)
Pendidikan terakhir		
SD	24 (40,00%)	9 (22,50%)
SMP	8 (13,33%)	4 (10,00%)
SMA	17 (28,34%)	14 (35,00%)
DIII	8 (13,33%)	12 (30,00%)
S1	3(5,00%)	1(2,5%)

Tabel 2. Data GDA, GDP dan HbA1c sebelum dan sesudah pemberian kombinasi obat

Parameter pemeriksaan laboratorium	Kelompok Glimepirid 2mg- Pioglitazon 15mg		Kelompok Glimepirid 2mg- Metformin 500mg	
	Pre (%)	Post (%)	Pre (%)	Post (%)
GDP				
80-130 mg/dL	2 (3,33%)	22 (36,67%)	0 (0,00%)	1 (2,50%)
>130 mg/dL	58 (96,67%)	38 (63,33%)	40 (100,00%)	39 (97,50%)
GDA				
≤180 mg/dL	4 (6,67%)	31 (51,67%)	7 (17,50%)	15 (37,50%)
>180 mg/dL	56 (93,33%)	29 (48,33%)	33 (82,50%)	25 (62,50%)
HbA1C				
<7,0	0 (0,00%)	22 (36,67%)	0 (0,00%)	8 (20,00%)
≥7,0	60 (100%)	38 (63,33%)	40 (100%)	32 (80,00%)

Keterangan:

Nilai Pre = nilai pengukuran GDP, GDA dan HbA1c sampel sebelum menerima terapi; kombinasi
 Nilai Post = nilai pengukuran GDP, GDA dan HbA1c sampel sebelum menerima terapi; kombinasi

pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg dan 23 orang (57,50%) dari total 100 orang. Berdasarkan kelompok usia sampel, terbanyak berada pada usia 46-55 tahun, yaitu sebanyak 30 orang (50,00%) pada kelompok

glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg dan 14 orang (35,00%) pada kelompok glimepiride 2mg-metformin. Data pendidikan terakhir terbanyak berpendidikan SD yaitu sebanyak 24 orang (40,00%) pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pio-

glitazon 15mg dan berpendidikan terakhir SMA sebanyak 14 orang (35,00%) pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg.

Data GDP yang diperoleh pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg dan pioglitazon 15mg, sampel dengan GDP_{pre} 80-130mg/dL sebanyak 2 sampel (3,33%), setelah menerima kombinasi terapi GDP_{post} >130 mg/dL turun menjadi 38 sampel (63,33%). Data kelompok kombinasi glimepiride 2mg dan metformin 500mg, GDP_{pre} 80-130 mg/dL sebanyak 0 pasien (0,00%) dan setelah menerima kombinasi terapi GDP_{post} >130 mg/dL turun menjadi 39 sampel (97,50%). Hasil uji normalitas Kolmogorov Smirnov kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg baik *p-value* GDP_{pre} 0,002<0,05 dan nilai *p-value* selisih GDP 0,001<0,05 yang menunjukkan sampel terdistribusi tidak normal (Tabel 2). Penelitian lain yang meneliti tentang efektivitas penggunaan oral antidiabetes kombinasi glimepiride dengan pioglitazone pada pasien diabetes mellitus tipe 2 diperoleh hasil penelitian bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai GDP_{pre} dan GDP_{post} serta GD2PP_{pre} dan GD2PP_{post} dari analisis statistik menggunakan uji t-test berpasangan, dengan nilai $\alpha = 0,00$ lebih kecil dari $\alpha = 0,05$ [16].

Data GDA yang diperoleh pada kelompok glimepiride 2mg dan pioglitazone 15mg GDA_{pre} >180mg/dL sebanyak 56 sampel (93,33%) dan setelah menerima kombinasi terapi GDA_{post} >180mg/dL menjadi 29 sampel (48,33%) yang berarti pasien dengan GDA >180 mg/dL mengalami penurunan sebanyak 27 sampel (45,00%). Hasil pemeriksaan pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg sampel dengan GDA_{pre} >180 mg/dL sebesar 33 sampel (82,50%) dan setelah diberikan kombinasi terapi GDA_{post} >180 mg/dL sebanyak 25 sampel (62,50%). Jadi, pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg dan metformin 500mg, pasien dengan GDA >180mg mengalami penurunan sebanyak 8 sampel (20,00%). Data uji normalitas, hasil perhitungan nilai probabilitas data yang terdistribusi tidak normal, selanjutnya dilakukan uji

Mann-Whitney. Hasil uji *Mann-Whitney* dari kedua kelompok kombinasi pengobatan, diperoleh nilai *p* GDA 0,001<0,05, berarti hipotesis diterima, maka pada kedua kelompok kombinasi obat yang digunakan terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan GDA.

Hasil penelitian nilai HbA1c pada kombinasi glimepiride 2mg dan pioglitazone 15mg, sampel dengan HbA1c_{pre} <7 sebanyak 0 sampel (0,00%) dan setelah pemberian terapi HbA1c_{post} bertambah menjadi 22 sampel (36,67%), artinya jumlah pasien yang memiliki nilai HbA1c $\geq 7,0$ mengalami penurunan sebanyak 22 sampel (36,67%). Dan pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg dan metformin 500mg pasien dengan HbA1c_{pre} <7 sebanyak 0 sampel (0%) dan setelah uji menjadi 8 sampel (20,00%), artinya jumlah pasien yang memiliki HbA1c<7 mengalami kenaikan sebanyak 8 sampel (20,00%). Hasil uji *Kolmogorov-Smirnov* pada kombinasi glimepiride 2mg dan metformin 500mg diperoleh *p-value* terdapat nilai $p > 0,05$ dan $p < 0,05$ maka data dianggap terdistribusi tidak normal dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil uji *Mann-Whitney* dari kedua kelompok kombinasi nilai HbA1c dengan *p-value* 0,005<0,05 yang berarti hipotesis diterima, maka pada kedua kelompok kombinasi obat yang digunakan terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan HbA1c.

Efektifitas terapi pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazin 15mg sampel yang nilai HbA1c <7 sebanyak 22 sampel (36,67%) dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.184.810,00. Sedangkan pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg sebanyak 8 sampel (20,00%) dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.198.060,00. Hasil penelitian serupa yang meneliti tentang perbandingan keamanan dan kemanjuran pengobatan glimepiride-metformin dan vildagliptin-metformin pada pasien diabetes tipe 2 yang baru terdiagnosis menunjukkan efektifitas yang sama dalam menurunkan kadar HbA1c dan parameter glukosa darah, namun menghasilkan profil efek samping yang lebih baik dengan risiko hipoglikemia yang lebih rendah [17].

3.1. Analisis efektifitas terhadap penurunan GDP

Hasil pengukuran efektifitas pengobatan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg diperoleh *p-value* GDP_pre 0,002<0,05 dan nilai *p-value* selisih GDP 0,001<0,05 yang menunjukkan sampel terdistribusi tidak normal. Hasil uji normalitas kelompok kombinasi glimepiride 2m-metformin 500mg diperoleh *p-value* GDA-post 0,200>0,05 serta nilai *p-value* HbA1c 0,010<0,05. Dari data uji normalitas ini, data terdistribusi tidak normal yang selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney* dan diperoleh *p-value* GDP 0,000<0,05 berarti hipotesis diterima, maka pada kedua kelompok kombinasi obat yang digunakan terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan GDP, sesuai pada Tabel 3.

Hasil penelitian pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg jumlah sampel yang nilai GDP nya masuk dalam nilai tar-

get sebanyak 13 sampel (21,67%) yang artinya efektifitas pengobatan terhadap penurunan GDP tercapai sebesar 21,67% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.184.810,00. Sedangkan pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg sebanyak 1 sampel (2,50%), artinya efektifitas pengobatan tercapai 2,50% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.198.060,00 (Tabel 4). Berdasarkan Tabel 5 diperoleh nilai ICER yaitu Rp -387,767.

Hasil penelitian yang sama juga ditunjukkan pada penelitian Ulfa N dan Arfiana N yang meneliti tentang efektivitas penggunaan oral antidiabetes kombinasi glimepiride dengan pioglitazone pada pasien diabetes mellitus tipe 2 diperoleh hasil penelitian bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai GDP-pre dan GDP-post serta GD2PP-pre dan GD2PP-post dari analisis statistik menggunakan uji t-test berpasangan, dengan nilai $\alpha = 0,00$ lebih kecil dari $\alpha = 0,05$ [16].

Tabel 3. Hasil uji normalitas data GDP, GDA dan HbA1c

Parameter	p-value	
	Kelompok Glimepirid 2mg-Pioglitazon 15mg (N=60)	Kelompok Glimepirid 2mg-Metformin 500mg (N=40)
GDP_pre	0.002	0.200*
GDP_post	0.021	0.200*
Selisih GDP	0.001	0.000
GDA_pre	0.001	0.200*
GDA_post	0.022	0.200*
Selisih GDA	0.000	0.000
HbA1c_pre	0.002	0.010
HbA1c_post	0.087*	0.200*
Selisish HbA1c	0.000	0.000

Keterangan:

* menunjukkan nilai P >0,05

GDP_pre = hasil pengukuran GDP sebelum sampel menerima terapi;

GDP_post= hasil pengukuran GDP setelah sampel menerima terapi,

selisih GDP = selisih hasil pengukuran GDP setelah terapi dikurangi sebelum terapi;

GDA_pre = hasil pengukuran GDA sebelum sampel menerima terapi;

GDA_post = hasil pengukuran GDA setelah sampel menerima terapi;

selisih GDA = selisih hasil pengukuran GDP setelah menerima terapi dikurangi sebelum terapi; HbA1c_pre = hasil pengukuran HbA1c sebelum sampel menerima terapi;

HbA1c_post= hasil pengukuran HbA1c setelah sampel menerima terapi;

selisih HbA1c = selisih hasil pengukuran HbA1c setelah terapi dikurangi sebelum terapi

Tabel 4. Perhitungan ACER antara total biaya dengan tercapainya HbA1c

Parameter	Kelompok kombinasi	
	Glimepiride 2mg- Pioglitazon 15mg	Glimepiride 2mg- Metformin 500mg
Total biaya, Rp (C)	2.184.810	2.198.060
GDP, % (E)	36,67	2,50
ACER _{GDP} , Rp/%(C/E)	59.580	879.224
GDA, % (E)	51,67	37,50
ACER _{GDA} , Rp/%(C/E)	42.284	58.615
HbA1c tercapai, % (E)	36,67	20,00
ACER _{HbA1c} , Rp/%(C/E)	59.580,31	109.903,00

Tabel 5. Perhitungan ICER antara total biaya dengan tercapainya HbA1c

Parameter	Kelompok kombinasi	
	Glimepiride 2mg- Pioglitazon 15mg	Glimepiride 2mg- Metformin 500mg
Total biaya, Rp (C)	2.184.810	2.198.060
ΔC , Rp		-13.250
GDP, % (ΔE)		-34
IACER _{GDP} , Rp/%($\Delta C/\Delta E$)		-387,767
GDA, % (ΔE)		-14
ICER _{GDA} , Rp/%($\Delta C/\Delta E$)		-935,074
HbA1c tercapai, % (ΔE)		17%
ICER _{HbA1c} , Rp/%($\Delta C/\Delta E$)		-794,841

3.2. Analisis efektifitas terhadap penurunan GDA

Pengukuran efektifitas pengobatan terhadap penurunan GDA dengan menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil uji normalitas pada Tabel 3 dari kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg, diperoleh *p-value* GDA_{pre} 0,001 dan nilai *p-value* selisih GDP 0,000 yang secara keseluruhan nilai $p < 0,05$ hal ini yang menunjukkan sampel terdistribusi tidak normal. Hasil uji normalitas pada kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg diperoleh *p-value* GDP_{pre} 0,200 dan nilai *p-value* HbA1c 0,010. Dari data uji normalitas ini, data terdistribusi tidak normal yang selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney*. Pada uji *Mann-Whitney* dari kedua kelompok kombinasi pengobatan, diperoleh nilai p GDA 0,001, berarti hipotesis diterima yang artinya pada kedua kombinasi obat yang digunakan terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan GDA.

Terkait dengan hasil efektifitas terapi, sampel yang memiliki nilai GDA masuk dalam nilai target sebanyak 27 sampel (45,00%) pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg, yang artinya efektifitas terapi tercapai 45,00% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.184.810,00. Sedangkan pada kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg sebanyak 8 sampel (20,00%), yang berarti efektifitas terapi tercapai 20,00% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.198.060,00 (Tabel 4). Berdasarkan Tabel 5 diperoleh nilai ICER yaitu Rp -935,074.

3.3. Analisis efektifitas terhadap penurunan HbA1c

Hasil pengukuran efektifitas pengobatan dalam menurunkan HbA1c dengan uji normalitas dari kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg diperoleh *p-value* HbA1c_{post} 0,087 serta *p-value* selisih HbA1c 0,000. Dari uji normalitas

ini, data terdistribusi tidak normal. Pada kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg diperoleh *p-value* HbA1c 0,000. Dari uji normalitas ini, data terdistribusi tidak normal yang selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney*. Pada uji *Mann-Whitney* dari kedua kombinasi pengobatan, diperoleh nilai *p* HbA1c $0,005 < 0,05$ yang berarti hipotesis diterima. Maka pada kedua kelompok kombinasi obat yang digunakan terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan HbA1c.

Efektifitas terapi pada penelitian ini, jumlah sampel yang nilai HbA1c masuk dalam nilai target sebanyak 22 sampel (36,67%) pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg artinya efektifitas pengobatan terhadap penurunan HbA1c tercapai 36,67% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.184.810,00. Sedangkan pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg sebanyak 8 sampel (20,00%), sehingga efektivitas pengobatan dalam menurunkan HbA1c tercapai 20,00% dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.198.060,00 (Tabel 4). Berdasarkan Tabel 5 diperoleh nilai ICER yaitu Rp -794,841.

Hasil penelitian serupa yang dilakukan oleh Kumar S (2021) yang meneliti tentang perbandingan keamanan dan kemanjuran pengobatan glimepiride-metformin dan vildagliptin-metformin pada pasien diabetes tipe 2 yang baru terdiagnosis hasil penelitian menunjukkan efektifitas yang sama dalam menurunkan kadar HbA1c dan parameter glukosa darah, namun menghasilkan profil efek samping yang lebih baik dengan risiko hipoglikemia yang lebih rendah [17].

3.4. Analisis efektifitas kombinasi Glimepiride 2mg-Pioglitazon 15mg dan kombinasi Glimepiride 2mg-Metformin 500mg

Hasil analisis efektifitas pada kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg, sampel yang memenuhi target nilai GDPnya memen sebanyak 13 sampel (21,67%), GDA masuk dalam nilai target sebanyak 27 sampel (45,00%) dan HbA1c yang tercapai sebanyak 22 sampel (36,67%) dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.184.810,00. Se-

dangkan pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazone 15mg jumlah sampel yang nilai GDPnya tercapai 1 sampel (2,50%), GDA yang tercapai 8 sampel (20,00%) dan HbA1c yang tercapai sebanyak 8 sampel (20,00%) dengan rata-rata biaya pengobatan Rp 2.198.060,00 (Tabel 4).

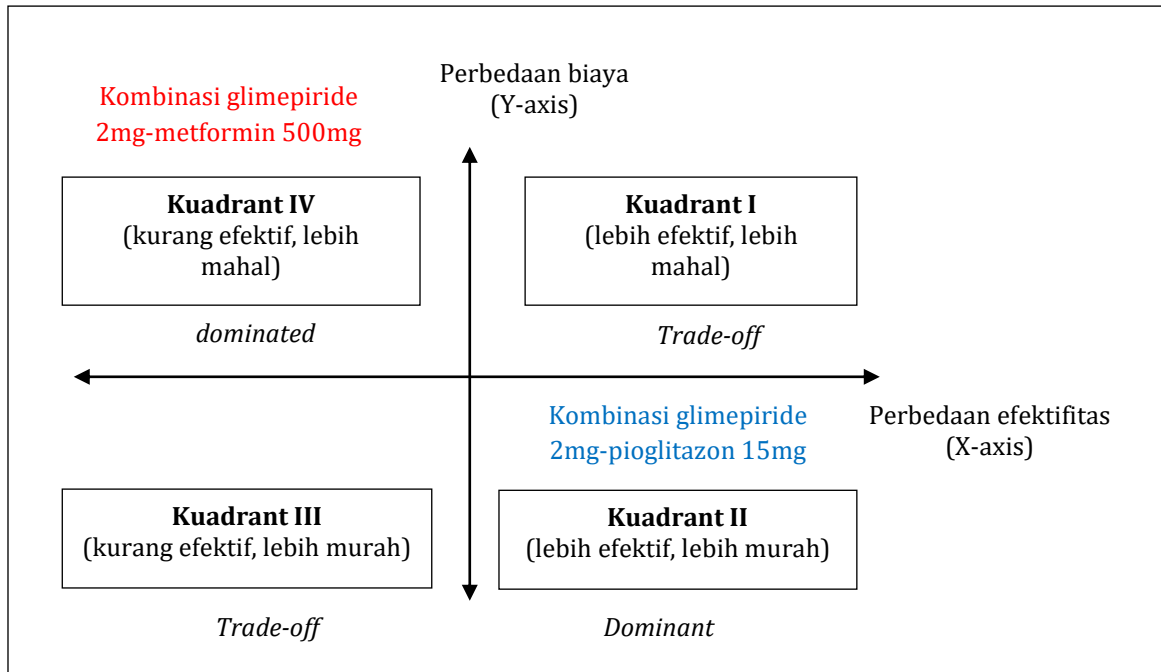
Hasil analisis efektifitas biaya pada kelompok kombinasi obat dalam menurunkan kadar GDP, GDA dan HbA1c kombinasi glimepiride 2mg dan pioglitazone 15mg mempunyai biaya lebih murah dengan efektifitas yang lebih tinggi, sehingga kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg termasuk lebih *cost-effective* dibandingkan kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg. Pada perhitungan *cost-effectiveness* grid posisi kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg pada posisi dominant dan jika diimplementasikan pada *Quadran Cost-Effectiveness* masuk dalam kuadran II (Gambar 1).

Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tandon T, et al (2019) menunjukkan perbedaan efektifitas biaya untuk pengurangan per unit pada pencapaian HbA1c dan GDP yang signifikan, dan metformin plus glimepiride merupakan terapi *cost-effective* yang signifikan bila digunakan sebagai terapi kombinasi awal pada pasien DMT2 dalam menurunkan HbA1c dan FPG [18].

3.5. Analisis sensitifitas

Hasil analisis sensitifitas menunjukkan nilai ACER dari kelompok kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg tanpa melibatkan biaya administrasi, dokter dan laboratorium sebesar Rp 32.157,81, sedangkan nilai ACER pada kelompok kombinasi glimepiride 2mg-metformin 500mg tanpa melibatkan biaya administrasi, dokter dan laboratorium sebesar Rp 59.478,00. Ada selisih biaya dari kedua kombinasi obat yang digunakan yaitu sebesar Rp 27.320,19.

Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Faza dan Maulina (2022) menunjukkan hasil terapi antidiabetik oral kombinasi yang paling *cost-effective* adalah kombinasi pioglitazone,



Gambar 1. Diagram efektifitas biaya kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg dan glimepiride 2mg-metformin 500mg

metformin dan glimepiride dengan nilai efektivitas 55,56%, nilai ACER sebesar Rp 3.266,34 dan nilai ICER Rp 1.491,54 dan Rp 1.654,43. Berdasarkan parameter ACER dan ICER, antidiabetik oral monoterapi yang paling *cost-effective* adalah golongan gliklazid. Sedangkan antidiabetik oral kombinasi yang paling *cost-effective* adalah kombinasi pioglitazone, metformin dan glimepiride [19].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisa yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan bahwa hasil analisis efektifitas biaya dalam menurunkan kadar GDP (ICER= Rp -387,767), GDA (ICER= Rp -935,074) dan HbA1c (ICER= Rp -794,841). menunjukkan perbedaan efektifitas biaya untuk pengurangan per unit pada pencapaian glukosa darah dan HbA1c yang signifikan dan kombinasi glimepiride 2mg-pioglitazon 15mg merupakan terapi *cost-effective* yang signifikan sebagai terapi DMT2 dalam menurunkan kadar glukosa darah dan HbA1c.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua staf instalasi dan rekam medis RSUD dr R Koesma Tuban.

Daftar pustaka

1. Tanoey J, Becher H. Diabetes prevalence and risk factors of early-onset adult diabetes: Results from the Indonesian family life survey. *Glob Health Action*. 2021;14(1):2001144.
2. Soeatmadji DW, Rosandi R, Saraswati MR, Sibarani RP, Tarigan WO. Clinicodemographic profile and outcomes of type 2 diabetes mellitus in the Indonesian cohort of DISCOVER: A 3-year prospective cohort study. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2023;38(1):68-74.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pelayanan kefarmasian pada diabetes melitus. Jakarta: Published online 2019:36-38.
4. Priyadi A, Permana H, Muhtadi A, Sumiwi SA, Sinuraya RK, Suwantika AA. Cost-effectiveness analysis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treat-

- ment in patients with complications of kidney and peripheral vascular diseases in Indonesia. *Health-care (Basel)*. 2021;9(2):211.
5. Tonin FS, Aznar-Lou I, Pontinha VM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(1):2302.
 6. Lorensia A. Prinsip dasar dan aplikasi dalam pelayanan kefarmasian: Buku ajar farmakoekonomi. Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah Universitas Surabaya; 2020.
 7. O'Connell JM, Manson SM. Understanding the economic costs of diabetes and prediabetes and what we may learn about reducing the health and economic burden of these conditions. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1609-11.
 8. Zedadra O, Guerrieri A, Jouandeau N, et al. 2019. Analisis biaya pengobatan pasien diabetes mellitus rawat jalan di RSUD kraton Pekalongan. *Pena Medika Jurnal Kesehatan*. 2019;11(1):1-14.
 9. Gillett M, Brennan A, Watson P, et al. 2015. The cost-effectiveness of testing strategies for type 2 diabetes: A modelling study. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(33):1-80.
 10. Bosetti R, Tabatabai L, Naufal G, Menser T, Kash B. Comprehensive cost-effectiveness of diabetes management for the underserved in the United States: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260139.
 11. Herman WH, Edelstein SL, Ratner RE, Montez MG, Ackermann RT, Orchard TJ, Foulkes MA, Zhang P, Saudek CD, Brown MB; Diabetes Prevention Program Research Group. Effectiveness and cost-effectiveness of diabetes prevention among adherent participants. *Am J Manag Care*. 2013;19(3):194-202.
 12. Huang ES, Zhang Q, Brown SE, Drum ML, Meltzer DO, Chin MH. The cost-effectiveness of improving diabetes care in U.S. federally qualified community health centers. *Health Serv Res*. 2007;42(6Pt1):2174-323.
 13. Chung S, Lee Y, Roh EY. HbA1c showed a positive association with carcinoembryonic antigen (CEA) level in only diabetes, not prediabetic or normal individuals. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6):e22900.
 14. Lu J, Wang H, Zhang X, Yu X. HbA1c is positively associated with serum carcinoembryonic antigen (cea) in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):209-17.
 15. Zhang D. Correlation between blood glucose control and levels of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:2489-95.
 16. Ulfa NM, & Arfiana N. Efektivitas penggunaan obat antidiabetes kombinasi glimepiride dengan pioglitazon pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Journal of Pharmacy and Science*. 2020;5(1):E-ISSN:2549-3558.
 17. Kumar S. Comparison of Safety and Efficacy of Glimpiride-Metformin and Vildagliptin-Metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(4):326-31.
 18. Tandon T, Dubey AK, Srivastava S, Manocha S, Arora E, Hasan N. A pharmacoeconomic analysis to compare cost-effectiveness of metformin plus teneligliptin with metformin plus glimepiride in patients of type-2 diabetes mellitus. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(3):955-959.
 19. Faza A, & Maulina N. Analisis efektifitas biaya penggunaan antidiabetik oral pada pasien diabetes mellitus rawat jalan di RSU Haji Surabaya. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*. 2022;8(1):49-58.