

Penilaian Efektivitas Klinis dan Harga Analog Insulin dibandingkan dengan Human Insulin sebagai terapi diabetes melitus Tipe 2

Eva Herlinawaty, Mazda Novi Mukhlisa, Ida Susanti, Andi Leni Susyanti, Mukhlissul Faatih

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

***Co-investigator:* Juliet Eames, Waranya Rattanavipapong, Thunyarat Anothaisintawee,
Kittiphong Thiboonboon, Yot Teerawattananon**

Health Intervention and Technology Assessment Program, Ministry of Public Health, Thailand



**Komite Penilaian Teknologi Kesehatan Indonesia
Kementerian Kesehatan**

2017

Daftar Isi

PENDAHULUAN	4
Latar Belakang.....	4
Pertanyaan Kebijakan	6
Pertanyaan Penelitian.....	6
Tujuan	6
Metodologi.....	7
Strategi Pencarian Literatur	7
Pengumpulan Data dan Analisis	7
Seleksi Studi	7
Data Ekstraksi.....	7
Luaran Klinis yang diteliti	8
Penilaian Resiko Bias.....	8
Sintesis Data.....	8
Survei Harga	8
Analisis Potensi Penghematan Anggaran.....	9
HASIL	10
Hasil Pencarian Literatur.....	10
Karakteristik Studi	12
Penilaian Resiko Bias.....	12
Meta-analisis.....	14
Kontrol Glikemik.....	14
Hasil studi yang tidak disertakan dalam meta-analisis	26
Harga Insulin	27
Perkembangan Harga Insulin di Indonesia tahun 2014-2018.....	27
Perbandingan Harga dengan Thailand.....	29
Potensi Penghematan biaya	30
DISKUSI.....	32
KESIMPULAN	36
UCAPAN TERIMA KASIH	36
REFERENSI	37
APENDIKS	39
APENDIKS 1 :	39

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes merupakan salah satu masalah kegawatdaruratan kesehatan dunia terbesar di abad 21, hal ini dikarenakan jumlah penderita diabetes meningkat secara progresif dan menimbulkan beban ekonomi yang signifikan bagi pasien, keluarga, sistem kesehatan dan ekonomi nasional¹. WHO memperkirakan bahwa jumlah penderita diabetes dewasa telah meningkat secara progresif di seluruh dunia yaitu 108 juta jiwa pada tahun 1980 meningkat menjadi 422 juta jiwa pada tahun 2014, demikian pula halnya prevalens diabetes meningkat peningkatan dari 4,7% menjadi 8,5%². Berdasarkan riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalens diabetes di Indonesia adalah 6,9%³ dan WHO memperkirakan jumlah kasus diabetes di Indonesia meningkat dari 8,4 juta di tahun 2000 menjadi 21,3 juta di tahun 2030⁴. Ditambah lagi kematian akibat diabetes mencapai 10,7% dari seluruh kematian penduduk berusia 20-79 tahun⁵.

Diabetes terdiri dari empat (4) jenis yaitu tipe 1, tipe 2, diabetes tipe lain dan diabetes gestasional⁶. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel β sehingga mengakibatkan defisiensi insulin absolut, sementara diabetes tipe 2 disebabkan oleh kombinasi antara resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin oleh sel β . International Diabetes Foundation (IDF) melaporkan bahwa sekitar 85-91% penderita diabetes di negara berpendapatan tinggi merupakan penderita diabetes tipe 2 sedangkan sisanya adalah penderita diabetes tipe 1 (7-12%) dan diabetes tipe lainnya (1-3%)⁵.

Bila diabetes tidak ditangani dengan baik maka komplikasi akan berkembang dan mengancam kesehatan dan jiwa. Komplikasi yang mungkin terjadi meliputi serangan jantung, stroke, gagal ginjal, amputasi tungkai, kebutaan, dan kerusakan saraf². Tujuan terapi diabetes adalah meningkatkan kualitas hidup, mencegah atau mengurangi komplikasi akut serta mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi jangka panjang. Rencana tatalaksana harus mempertimbangkan usia pasien, kemampuan kognitif, jadwal sekolah/kerja, pola makan, aktivitas fisik, kondisi sosial, kondisi finansial, faktor budaya, kemampuan membaca dan berhitung, komplikasi diabetes, komorbiditas, kondisi medis lainnya, dan harapan hidup⁷.

Pada diabetes tipe 2, tatalaksana diawali dengan modifikasi pola hidup seperti diet dan aktivitas fisik tanpa atau kombinasi dengan anti hiperglikemia oral (OHO). Apabila gula darah belum terkontrol maka terapi insulin dapat diberikan⁸. Insulin terdiri dari dua jenis yaitu human insulin dan analog insulin. Human insulin merupakan insulin sintesis yang dikembangkan secara biosintesis dengan teknologi rekombinan DNA menggunakan bakteri atau ragi sehingga menyerupai insulin pada manusia, sementara analog insulin dikembangkan di laboratorium namun diubah secara genetik untuk memperoleh insulin dengan farmakokinetik yang lebih baik, sehingga dihasilkan efek farmakodinamik kerja cepat dan efek yang lebih stabil dan kerja panjang. Efek kerja insulin bervariasi tergantung cakupan kerja tiap-tiap jenis insulin (kerja cepat, kerja pendek, kerja panjang dan kerja campuran).

Telaah literatur sistematis yang dilakukan oleh Horvath, dkk menyimpulkan bahwa insulin glargine dan detemir (analog insulin) tidak superior dibandingkan insulin NPH (human insulin) dalam hal kontrol metabolik, digambarkan melalui nilai HbA1c. Disisi lain, analog insulin bermakna secara statistik dalam mengurangi kejadian hipoglikemia simtomatis (simtomatik), nokturnal dan keseluruhan, namun tidak dalam hal hipoglikemia berat. Studi ini tidak berhasil memperoleh bukti efek jangka panjang analog insulin seperti morbiditas dan mortalitas, sehingga disarankan untuk berhati-hati dalam menggunakan analog insulin⁹.

Telaah literatur sistematis terbaru yang tersedia dilakukan oleh Sabirin dan Rahim¹⁰ pada tahun 2012 menyimpulkan bahwa analog insulin dibanding dengan human insulin hanya memberikan manfaat yang kecil dalam mengontrol hiperglikemia, terlihat dari nilai HbA1c, nilai glukosa darah posprandial dan puasa, namun analog insulin memiliki manfaat dalam mengurangi kejadian hipoglikemia nokturnal maupun berat. Telaah ini merekomendasikan analog insulin digunakan untuk diabetes tipe 1 dan 2 yang mengalami hipoglikemia berulang dan tidak dipergunakan untuk diabetes gestasional. Telaah ini menyebutkan bahwa dibutuhkan RCT yang berkualitas untuk memberikan bukti yang cukup untuk keamanan dan efektivitas jangka panjang analog insulin.

Dalam hal ekonomi, diabetes memberikan dampak yang signifikan, baik bagi keluarga maupun nasional, melalui biaya medis langsung (*direct cost*) dan biaya tak langsung (*indirect cost*). Biaya medis langsung meliputi biaya yang dikeluarkan untuk mengobati diabetes dan komplikasinya. Sementara biaya tak langsung meliputi kerugian produktivitas yang disebabkan disabilitas dan kematian prematur. Kedua hal ini mengakibatkan hilangnya pendapatan bagi keluarga dan berdampak bagi ekonomi. Menurut Bloom, dkk (2011) pada Global Report on Diabetes, kerugian GDP (*GDP loss*) akibat diabetes sejak tahun 2011-2030 mencapai USD 1,7 triliun diseluruh dunia, USD 900 milyar bagi negara berpendapatan tinggi dan USD 800 milyar bagi negara-negara berpendapatan menengah ke bawah². Pengeluaran global pada diabetes (untuk mengobati diabetes dan mencegah komplikasi) diperkirakan berkisar Int \$ 795 milyar- 1,404 triliun di tahun 2015 dan Int \$ 997 -1,788 milyar di tahun 2040¹.

Di Indonesia, Human dan analog insulin masuk dalam Formularium Nasional dan dijamin dalam paket manfaat JKN. Akan tetapi, baik Formularium Nasional maupun panduan praktik klinis tidak menjelaskan secara rinci jenis insulin yang dapat digunakan untuk diabetes tipe 2⁸,¹¹ sehingga para klinisi dapat meresepkan keduanya secara bebas untuk semua kasus diabetes tipe 2.

Data BPJS Kesehatan tahun 2014-2016 menunjukkan bahwa di Indonesia analog insulin lebih banyak digunakan dibandingkan human insulin. Pada tahun 2014, analog Insulin digunakan pada 226.000 kasus diabetes, sementara human insulin hanya digunakan pada 1500 kasus. Pada tahun 2015 dan 2016, penggunaan analog insulin meningkat secara signifikan yaitu pada 805.000 kasus diabetes sedangkan human insulin hanya digunakan pada 4000 kasus. Berdasarkan nilai tersebut tampak bahwa analog insulin digunakan pada 99,5% kasus

dibetes di Indonesia¹².

Penelitian –penelitian di seluruh dunia menunjukkan bahwa kedua tipe insulin berbeda secara signifikan dari sisi harga, harga analog insulin 9 kali lebih mahal dibandingkan human insulin¹³. Saat ini, lebih dari separuh pasien diabetes dunia mengalami keterbatasan mengakses insulin. Mengingat bahwa pembiayaan pelayanan kesehatan selalu terbatas maka penyediaan terapi mahal bagi satu orang pasien akan mengakibatkan berkurangnya sumberdaya yang tersedia untuk terapi pasien lainnya, dan pemanfaatan analog insulin yang tinggi di Indonesia, merupakan hal penting dalam studi ini.

Proporsi penggunaan analog insulin yang tinggi di Indonesia berbeda dengan kebanyakan negara lain¹⁴, termasuk Thailand, di mana penggunaan human insulin merupakan pelayanan standar untuk pasien diabetes¹⁵. Human insulin tersedia di dalam e-Katalog baik dalam bentuk *prefilled-pen*, *cartridge* dan *vial* namun jumlah persediaannya jauh lebih sedikit dari jumlah persediaan analog insulin dan para klinisi menyatakan bahwa saat ini sangat sulit untuk memperoleh human insulin di pasaran.

Pertanyaan Kebijakan

Saat ini klinisi Indonesia menggunakan analog insulin dalam jumlah yang jauh lebih besar dibandingkan dengan human insulin dan menyerap dana JKN dalam jumlah yang cukup signifikan yaitu sekitar 190 milyar per tahun. Untuk itu perlu diketahui apakah analog insulin harus diberikan untuk semua pasien diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dengan OHO atau apakah perlu ada perubahan pola penggunaan insulin di Indonesia ?

Pertanyaan Penelitian

1. Apakah analog insulin memiliki efektivitas klinis yang lebih baik dibanding dengan human insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2?
2. Apa dampak finansial dari tingginya proporsi penggunaan analog insulin ?

Tujuan

Tujuan dari studi ini adalah :

1. Menilai efektivitas analog insulin dibanding dengan human insulin pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol dengan obat hiperglikemia oral (OHO)
2. Memberikan gambaran perkembangan harga insulin di Indonesia sejak implementasi JKN
3. Menganalisa harga pembelian analog insulin dan human insulin di Indonesia dan dibandingkan dengan harga pembelian insulin di Thailand
4. Menganalisa potensi penghematan anggaran yang timbul akibat peningkatan proporsi penggunaan human insulin dan atau menggunakan harga insulin yang sama seperti di Thailand.

Metodologi

Studi ini dilaksanakan dengan mengacu kepada telaah literatur sistematis yang telah dilakukan oleh Sabirin dan Rahim (2012) tentang efektivitas analog dan human insulin. Tim peneliti melakukan telaah terhadap telaah literatur tersebut dan menarik data dari *randomized clinical trial* (RCT) yang disertakan di dalam telaah literatur tersebut. Selanjutnya kami melakukan pembaruan data terhadap telaah literatur sistematis tersebut dengan melakukan pencarian studi terbaru yang terbit mulai tahun 2012-April 2017.

Strategi Pencarian Literatur

Kami melakukan pencarian literatur melalui MEDLINE, EMBASE dan Cochrane Database untuk mengidentifikasi studi yang relevan yang terbit pada tahun 2012-April 2017. Tim peneliti menyusun kata kunci pencarian berdasarkan kata kunci yang terdapat pada studi Sabirin dan Rahim¹⁰. Kata kunci dan strategi pencarian disajikan pada appendix 1.

Pengumpulan Data dan Analisis

Seleksi Studi

Dua orang *reviewer* melakukan seleksi terhadap studi berdasarkan judul dan abstrak. Jika keputusan tidak bisa dibuat berdasarkan judul atau abstrak maka *reviewer* harus membaca keseluruhan isi artikel. Kedua *reviewer* bekerja secara terpisah dan jika tidak tercapai kesepakatan diantara dua *reviewer*, maka kesepakatan dicapai melalui konsensus dengan pihak ketiga.

Kriteria Inklusi RCT meliputi :

- 1) peserta penelitian adalah pasien diabetes tipe 2 dewasa, insulin naïve, tidak terkontrol setelah terapi obat antihiperqlikemia oral,
- 2) intervensi merupakan analog insulin tipe apa saja dibandingkan dengan human insulin jenis apa saja,
- 3) luaran klinis berupa nilai hemoglobin A1c(HbA1c), kejadian hipoglikemia termasuk hipoglikemia simptomatik, berat dan nokturnal,
- 4) studi memiliki data yang cukup untuk dilakukan pooling (seperti jumlah, mean, standar deviasi HbA1c dan jumlah pasien yang mengalami ataupun tidak mengalami luaran klinis antara kelompok analog insulin dan human insulin).

Studi dieksklusi apabila merupakan penelitian cross-over atau bila membandingkan sesama analog insulin.

Data Ekstraksi

Data diekstraksi oleh lima orang *reviewer* dengan menggunakan formulir data yang telah disusun. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik studi (nama penulis, tahun publikasi, setting studi), tipe analog insulin dan human insulin, durasi terapi, karakteristik peserta penelitian (rerata umur, indeks massa tubuh, rerata durasi diabetes, rerata HbA1c awal), nilai HbA1c, rerata dan standar deviasi HbA1c serta jumlah pasien yang mengalami luaran klinis

maupun yang tidak.

Luaran Klinis yang diteliti

Luaran klinis yang diteliti meliputi *mean difference* HbA1c, probabilitas respons terhadap terapi, resiko terjadinya hipoglikemia antara kelompok analog dan human insulin. Respon terhadap terapi diartikan sebagai jumlah pasien yang mencapai target nilai HbA1c 7% atau 7,5%. Hipoglikemia diklasifikasikan sebagai hipoglikemia simptomatik, berat dan nokturnal.

Penilaian Resiko Bias

Kualitas metodologi studi yang diinklusi dinilai oleh dua orang *reviewer* secara independen. Penilaian resiko bias menggunakan kriteria penilaian resiko bias dari *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*¹⁶. Tujuh kriteria penilaian meliputi *random sequence generation, allocation concealment, blinding of participant and personnel, blinding of outcome assessor, incomplete outcome data, selective outcome reporting*, and bias lainnya. Kualitas masing-masing kriteria dibagi menjadi resiko bias rendah, tinggi dan tidak jelas.

Sintesis Data

Untuk data luaran klinis kontinu, nilai beda dua mean (*mean difference*) antara kelompok analog dan human insulin digabungkan menggunakan nilai *mean difference* tak terstandar (*unstandardized mean difference*). Heterogenitas antara studi dinilai menggunakan Q-test dan derajat heterogenitas (I^2 statistik). Studi dinilai memiliki heterogenitas tinggi apabila P-value dari Q-test $> 0,10$ atau $I^2 > 25\%$. *Model fixed-effect* digunakan apabila heterogenitas studi rendah atau tidak ada sedangkan apabila heterogenitas sedang dan tinggi maka akan menggunakan model *random-effect*.

Untuk data luaran klinis dikotomis, *risk ratio* (RR) respon terapi, hipoglikemia simptomatik, berat maupun nokturnal dan 95 % interval kepercayaan (IK) diestimasi dan digabungkan (*pooled*) dengan menggunakan metode varians terbalik (*inverse variance method*), sedangkan apabila terdapat heterogenitas maka model *random-effect* digunakan.

Sumber heterogenitas dieksplorasi dengan memasukkan satu per satu ko-variabel rata-rata umur, indeks massa tubuh (IMT), durasi menderita diabetes, nilai HbA1c dasar dan durasi pengobatan ke dalam model meta-regresi. Variabel dicurigai sebagai sumber heterogenitas bila variabel tersebut dapat menurunkan nilai I^2 atau τ^2 . Apabila terjadi heterogenitas, maka analisis subgroup dilakukan sesuai dengan variabel sumber heterogenitas. Bias publikasi dinilai dengan menggunakan tes Egger's dan *funnel plot*. Jika terjadi asimetri pada *funnel plot* maka dilakukan analisis *contour enhanced funnel plot* untuk menentukan apakah asimetri terjadi karena bias publikasi atau heterogenitas antar studi. Nilai $P < 0,05$ digunakan untuk menentukan tingkat signifikansi semua tes, kecuali tes Q yang menggunakan nilai $P < 0,01$.

Survei Harga

Data harga insulin Indonesia tahun 2014-2018 diperoleh dari Direktorat Sistem Pengembangan e-Katalog-LKPP dan dari website e-katalog. Data ini digunakan untuk menampilkan tren perubahan harga insulin di Indonesia sejak pelaksanaan JKN. Untuk

membandingkan harga insulin Indonesia dengan di Thailand, penulis melakukan pengumpulan data harga insulin tahun 2018 untuk rumah sakit umum di Thailand yang bersumber dari *National Health Security Office (NHSO)* Thailand. Harga insulin Indonesia maupun Thailand sudah termasuk pajak. Harga insulin hanya meliputi harga obat tanpa menyertakan biaya layanan farmasi. Harga dikonversi ke dalam Dollar Amerika (USD) dengan menggunakan nilai tukar dari *website xe currency* tanggal 20 Februari 2018. Perbandingan harga dilakukan secara langsung dengan menggunakan data dari e-Katalog 2018 dan harga insulin NHSO 2018.

Analisis Potensi Penghematan Anggaran

Kami melakukan analisis potensi penghematan anggaran di Indonesia melalui tiga skenario, yaitu :

- Menggunakan proporsi analog dan human insulin yang sama dengan di Thailand, tetapi dengan harga Indonesia,
- Menggunakan proporsi analog dan human insulin yang saat ini digunakan di Indonesia tapi dengan harga human insulin di Thailand,
- Menggunakan proporsi dan harga analog dan human insulin yang sama dengan di Thailand.

Analisis dilakukan dengan menggunakan data jumlah penggunaan insulin pada tahun 2016.

Data jumlah penggunaan human dan analog insulin di Indonesia berasal dari data BPJS Kesehatan tahun 2016 sementara data jumlah penggunaan human dan analog insulin di Thailand berasal dari data NHSO tahun 2017.

Data volume penggunaan insulin di Indonesia berdasarkan bentuk sediaan insulin (*vial*, *pen* dan *cartridge*) tidak tersedia maka diasumsikan bahwa penggunaan produk insulin di Indonesia tahun 2016 sesuai dengan proporsi produk insulin yang tersedia di e-katalog. Sebagai contoh, pada e-katalog terdapat 9 analog insulin jenis *pen* dan 1 analog insulin jenis *cartridge*, sehingga pada analisis diasumsikan bahwa 90% analog insulin diberikan dalam bentuk *prefilled-pen* dan 10 % diberikan dalam bentuk *cartridge*. Sementara untuk human insulin, pada e-katalog terdapat 3 produk sediaan *cartridge*, 4 produk sediaan *vial* dan 1 produk sediaan *prefilled-pen*. Bila berdasarkan proporsi ketersediaan produk human insulin pada e-katalog maka analisis digunakan asumsi bahwa pada saat ini 50% human insulin diresepkan dalam bentuk *vial*, 37,5% dalam bentuk *cartridge* dan 12,5% dalam bentuk *prefilled-pen*.

Untuk analisis perhitungan potensi penghematan anggaran maka digunakan asumsi bahwa penggunaan insulin bentuk *vial*, *pen* maupun *cartridge* bergantung pada karakteristik pasien seperti pasien rawat inap atau rawat jalan serta kebutuhan berdasarkan kemudahan pemberian obat. Untuk skenario penggunaan human insulin sebanyak 94%, analisis dilakukan dengan menggunakan asumsi bahwa jumlah total penggunaan insulin sama seperti yang digunakan saat ini serta menggunakan rasio penggunaan *pen* dengan *cartridge* yang sama

seperti dengan kondisi saat ini baik untuk human maupun analog insulin.

Untuk mengestimasi jumlah pembelanjaan anggaran saat ini dan analisis potensi penghematan anggaran, data harga yang digunakan untuk analisis adalah data harga tahun 2018, baik untuk data Indonesia maupun Thailand sedangkan data volume insulin yang digunakan adalah data tahun 2016 untuk Indonesia dan data tahun 2018 untuk Thailand

Di Thailand tidak tersedia human insulin jenis *prefilled pen*, namun pada pelaksanaannya perusahaan farmasi memberikan perlengkapan *pen* secara gratis bila pasien membeli human insulin sediaan *cartridge* dan bila pasien butuh mengganti peralatan *pen* nya. Berdasarkan hal ini harga human insulin *prefilled pen* di Thailand dianggap sama dengan harga human insulin *cartridge*.

HASIL

Hasil Pencarian Literatur

Tim peneliti berhasil mengidentifikasi sebanyak 105 RCT dari telaah sistematis *Sabirin dan Rahim* dan 1549 artikel berdasarkan pencarian melalui MEDLINE, EMBASE dan Cochrane database. Tim peneliti melakukan skrining terhadap duplikasi dan diperoleh 961 artikel tersisa untuk ditelaah berdasarkan judul dan abstrak. Berdasarkan proses seleksi judul dan abstrak 913 artikel diekskusi karena tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga terdapat 48 artikel yang harus dinilai eligibilitasnya. Dalam proses penilaian eligibilitas 34 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi sehingga hanya terdapat 14 artikel yang diikuti sertakan dalam review. Duabelas artikel membandingkan long-acting analog insulin + OHO dengan NPH + OHO, 1 artikel membandingkan rapid-acting analog insulin dengan short-acting human insulin dan 1 artikel membandingkan premixed analog insulin+ metformin dengan NPH + metformin.

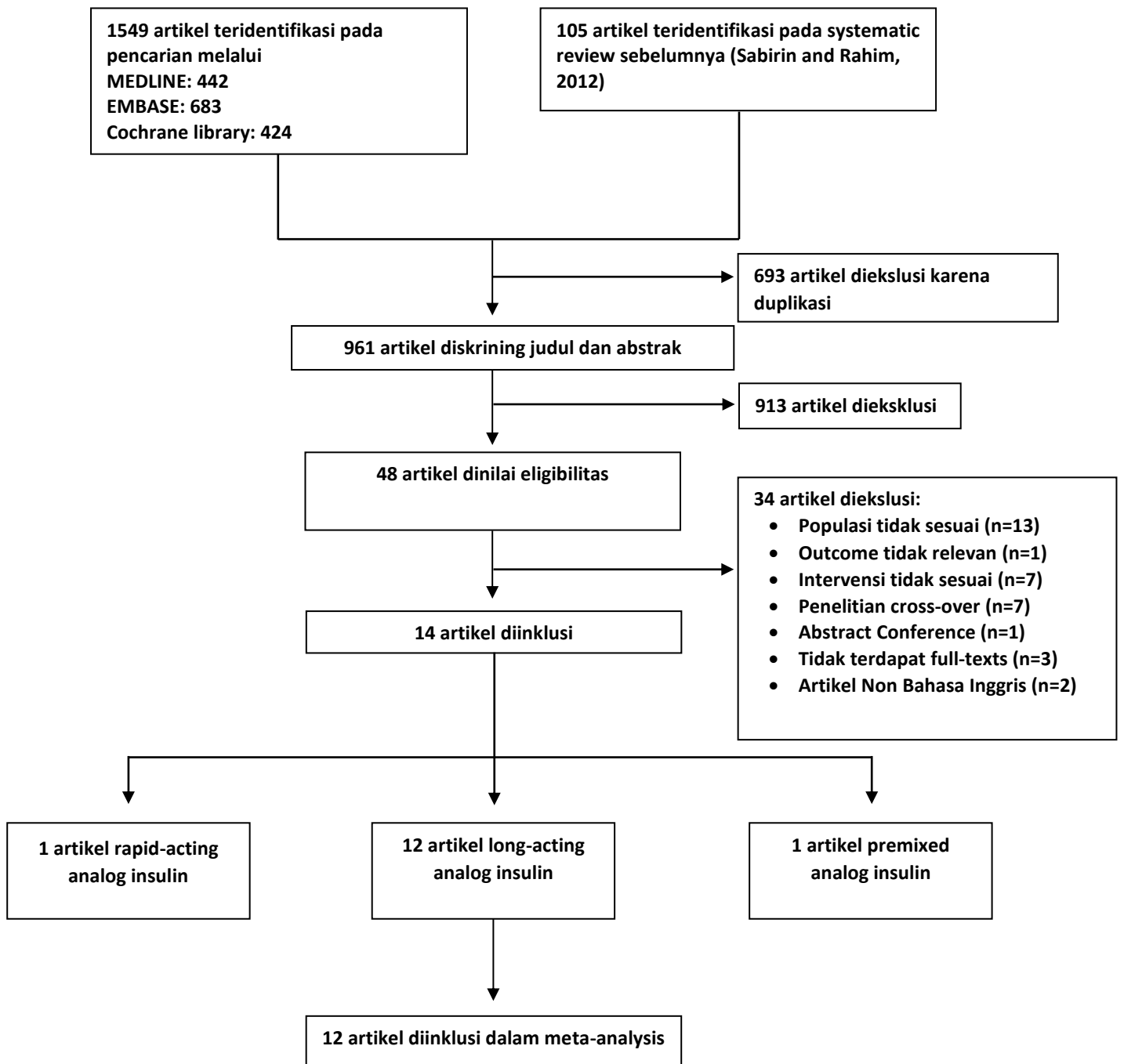


Figure 1. Flow chart of study selection

Karakteristik Studi

Karakteristik studi yang diinklusi dalam telaah disajikan pada tabel 1. Mayoritas studi yang diinklusi merupakan penelitian multi center, di mana 3 studi dilaksanakan di Eropa, 2 studi di Eropa dan Afrika Selatan, 1 studi di Eropa, Asia, timur tengah dan Amerika Selatan, 1 studi di Finlandia dan Inggris, 1 studi di Amerika Serikat dan Kanada, 1 studi di Amerika Latin, 1 studi di Asia, 1 studi di Amerika Serikat, 1 studi di Cina dan 1 studi di India. Karakteristik studi adalah sebagai berikut : usia rata-rata peserta studi adalah 40-61 tahun, index massa tubuh (IMT) 24-32kg/m², durasi diabetes 4-10 tahun, HbA1c dasar berkisar 8,0-9,7%. antara. Durasi *follow up* penelitian bervariasi antara 4-52 minggu.

Penilaian Resiko Bias

Penilaian resiko bias dari masing-masing studi ditampilkan pada tabel 2. Warna hijau, kuning dan merah menggambarkan resiko bias rendah, tak jelas dan tinggi. Untuk parameter *random sequence generation*, sembilan studi¹⁷⁻²⁵ memiliki resiko bias rendah, sementara lima studi²⁶⁻³⁰ memiliki resiko bias yang tidak jelas. Untuk alokasi *concealment*, tujuh studi memiliki resiko bias rendah karena menggunakan *center allocation* atau menggunakan telepon untuk menyamarkan randomisasi. Semua studi merupakan penelitian *open-label* dan memiliki resiko bias tinggi dalam hal *blinding* partisipan dan pemberi layanan kesehatan. Untuk *blinding outcome assessor*, delapan studi memiliki resiko bias rendah, lima studi memiliki resiko bias tinggi dan satu studi memiliki resiko bias tidak jelas. Seluruh studi memiliki resiko bias rendah untuk data *outcome* tidak lengkap dan pelaporan *outcome* selektif. Untuk sumber bias lainnya, 10 studi memiliki resiko bias yang tinggi karena 9 studi berpotensi memiliki konflik kepentingan dan 1 studi memiliki ketidak seimbangan karakteristik dasar antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis, Tahun	Lokasi	Usia Rata-rata (tahun)	Durasi DM rata-rata (tahun)	IMT rata-rata	HBA1C awal rata-rata(%)	Durasi follow up	Terapi	Komparator
Yki Jarvinen H., 2000	NR	59	10	28.90	9.0	52 minggu	glargine + OAD (sulfonylureas, sulfonylureas + acarbose, metformin)	NPH + OAD (sulfonylureas, sulfonylureas + acarbose, metformin)
Massi Benedetti M., 2003	Eropa dan Afrika Selatan	59.3	10.04	28.92	9	52 minggu	glargine	NPH
HOE 901/2004 Study, 2003	Eropa dan Afrika Selatan	59.39	9.51	27.4	9.7	4 minggu	glargine	NPH
Fritsche A., 2003	Eropa	61 ± 9	8.8	28.7 ± 4.1	9.1 ± 1.0	24 minggu	glargine + glimepiride	NPH + glimepiride
Kilo C., 2003	US	55.9 ± 11.9	9.8 ± 7.1	30.5 ± 4.2	9.4 ± 1.6	12 minggu	biphasic insulin aspart + metformin	NPH + metformin
								biphasic human insulin + metformin
Riddle MC., 2003	US and Kanada	55.5 ± 9.2	8.7 ± 5.6	32.3 ± 4.7	8.6 ± 0.9	24 minggu	glargine	NPH
Philis-Tsimikas A., 2006	Eropa	58.47	10.34	29.96	9.04	20 minggu	detemir	NPH
Eliaschewit FG., 2006	Negara-negara Amerika Latin	56.6 ± 9.7	10.5 ± 6.4	27.2 ± 3.8	9.1 ± 0.9	24 minggu	glargine + glimepiride	NPH + glimepiride
Yki-Jarvinen H., 2006	Finlandia and UK	56 ± 1	9 ± 1	31.6 ± 0.7	9.5 ± 0.1	36 minggu	glargine + metformin	NPH + metformin
Hermansen K., 2006	Eropa	60.8 ± 9.2	9.7 ± 6.4	28.9 ± 3.6	8.6 ± 0.77	24 minggu	detemir	NPH
Pan C., 2007	Asia	56.1	10.15	24.95	9.04	24 minggu	Glargine	NPH
Mu P., 2011	Cina	40.5 ± 8.4	4.8 ± 2.5	25.9 ± 4.8	9.75 ± 1.6	36 minggu	glargine	NPH
Maiti R., 2012	India	51.7 ± 8.4	4.97 ± 3.6	24.5 ± 4.8	8.2 ± 1.5	12 minggu	Aspart Insulin	RHI
Home PD., 2015	Eropa, Asia, Timur Tengah dan Amerika Selatan	57.2 ± 8.0	9.25 ± 5.0	29.9 ± 4.5	8.2 ± 0.8	36 minggu	Insulin glargine	NPH

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective reporting	Other Source of Bias
Fritsche, et al., 2003	+	+	-	-	+	+	-
Riddle, et al., 2003	+	+	-	+	+	+	-
Kilo, et al., 2003	?	?	-	+	+	+	-
Hermansen, et al., 2006	?	+	-	+	+	+	-
Eliaschewitz, et al., 2006	?	?	-	+	+	+	-
Yki-Jarvinen, et al., 2006	+	?	-	-	+	+	-
Mu, et al., 2011	?	?	-	?	+	+	+
Home et al., 2015	?	+	-	-	+	+	-
Maiti et al., 2012	+	?	-	-	+	+	+
Massi et al., 2003	+	+	-	+	+	+	+
HOE, 2003	+	+	-	+	+	+	-
Pan et al., 2007	+	?	-	-	+	+	-
Philis et al., 2006	+	+	-	+	+	+	+
Yki-Jarvinen, et al., 2000	+	?	-	+	+	+	-

Gambar 2. Resiko bias studi yang disertakan dalam telaah sistematis evaluasi efektivitas klinis analog insulin dibandingkan dengan human insulin.

Meta-analisis

Dua belas *randomized controlled trials* (RCT) yang menilai efikasi long-acting insulin analog versus NPH

Kontrol Glikemik

Beda Rerata *Hemoglobin A1c (HbA1c)*

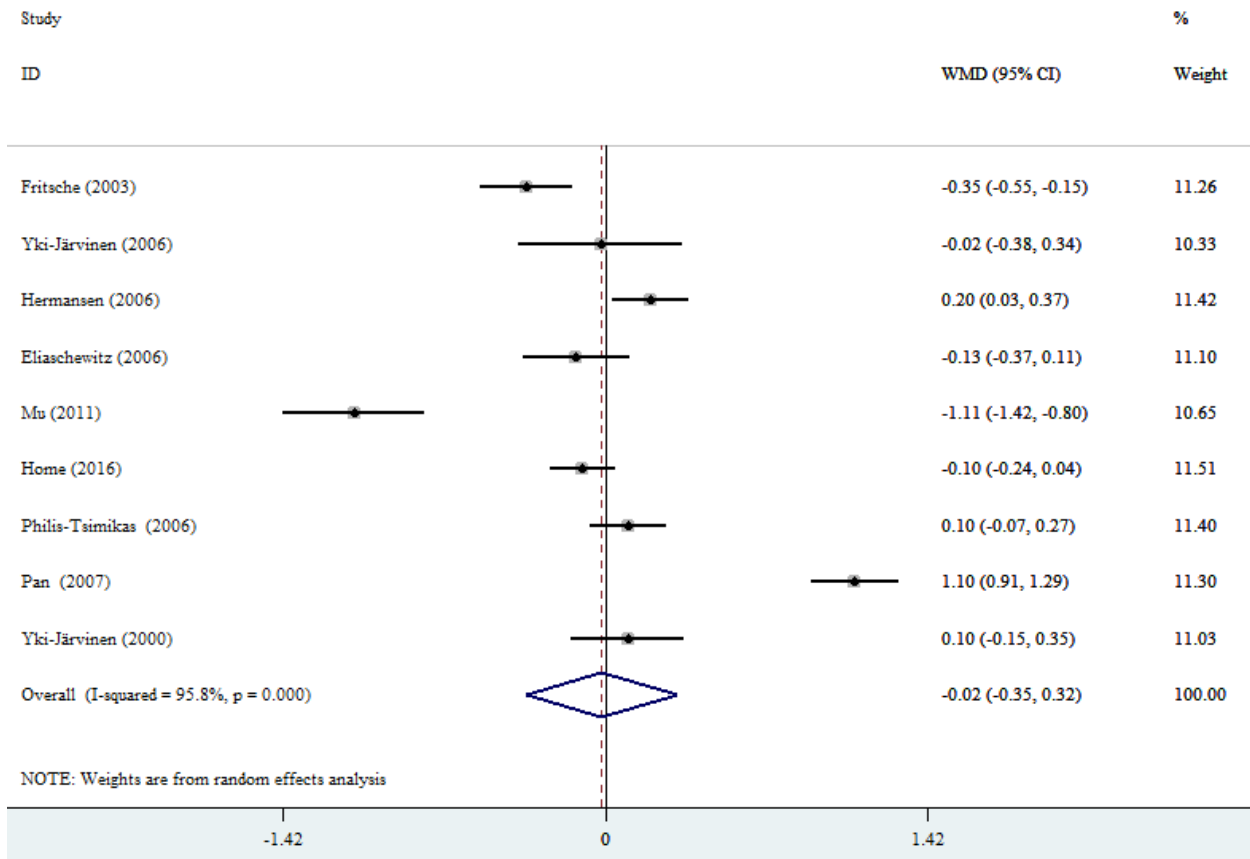
Sebanyak sembilan studi dengan peserta penelitian sejumlah 3965 pasien yang melaporkan bahwa rerata HbA1c pada akhir *follow up* dimasukkan dalam analisis. Jumlah peserta penelitian, rerata dan deviasi standar HbA1c antara kelompok analog insulin long-acting dan insulin NPH disajikan pada table 2.

Tabel 2. Nilai HbA1c analog insulin long-acting vs NPH

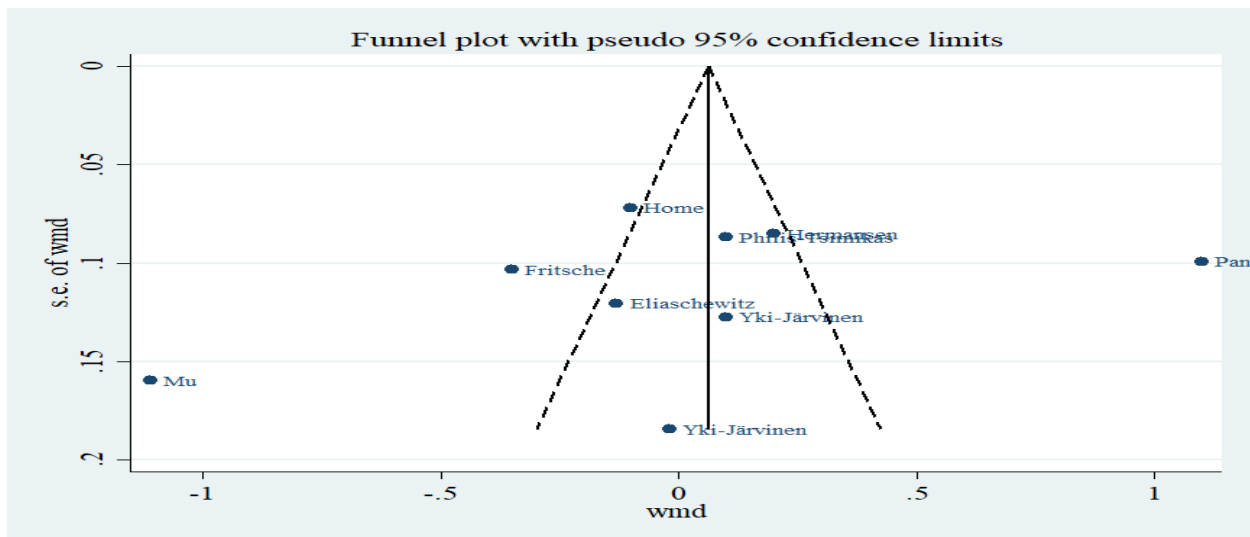
Studi	Tahun	Waktu Follow-up (minggu)	analog insulin long-acting			NPH		
			N pada akhir studi	Mean HbA1c	SD	N pada akhir studi	Mean HbA1c	SD
Yki-Järvinen H.	2000	52 minggu	191	8.34	1.24	173	8.24	1.18
Fritsche A.	2003	24 minggu	463	7.95	1.25	232	8.3	1.3
Eliaschewitz FG.	2006	24 minggu	218	7.65	1.3	246	7.78	1.29
Hermansen K.	2006	24 minggu	230	6.8	0.91	232	6.6	0.92
Philis-Tsimikas A.	2006	20 minggu	334	7.45	0.87	164	7.35	0.93
Yki-Järvinen H.	2006	36 minggu	60	7.14	0.93	48	7.16	0.97
Pan CY.	2007	24 minggu	209	9	0.86	214	7.9	1.16
Mu P.	2011	12 minggu	124	6.52	1.34	126	7.63	1.18
Home PD.	2015	36 minggu	352	7.1	0.9	349	7.2	1

Berdasarkan hasil meta analisis, nilai beda rerata tak terstandar (*unstandardized mean difference*) HbA1c adalah -0.02% (95% CI, -0.35% to 0.32%) (Lihat gambar 3). Hal ini berarti bahwa rerata HbA1c pada kelompok analog insulin *long-acting* $0,02\%$ lebih rendah dibandingkan kelompok insulin NPH. Akan tetapi nilai ini secara statistik tidak signifikan. Hasil tes Q menunjukkan bahwa terdapat heterogenitas pada studi (Heterogenitas chi-squared = 190.09, P-value < 0.001) dan nilai I^2 adalah 95.8%. Usia rata-rata, IMT, durasi diabetes, nilai HbA1c dasar, dan durasi follow up di masukkan ke dalam model meta-regresi namun tidak ada satupun yang dapat menurunkan nilai τ^2 ataupun I^2 .

Hasil tes Egger's (P-value = 0.46) maupun funnel plot menunjukkan tidak terdapat bias publikasi (P-value = 0.46) (lihat gambar 4).



Gambar 3. Nilai Unstandardized mean difference HbA1c antara analog insulin long-acting dan insulin NPH



Gambar 4. Funnel plot dari nilai USMD hemoglobin A1c

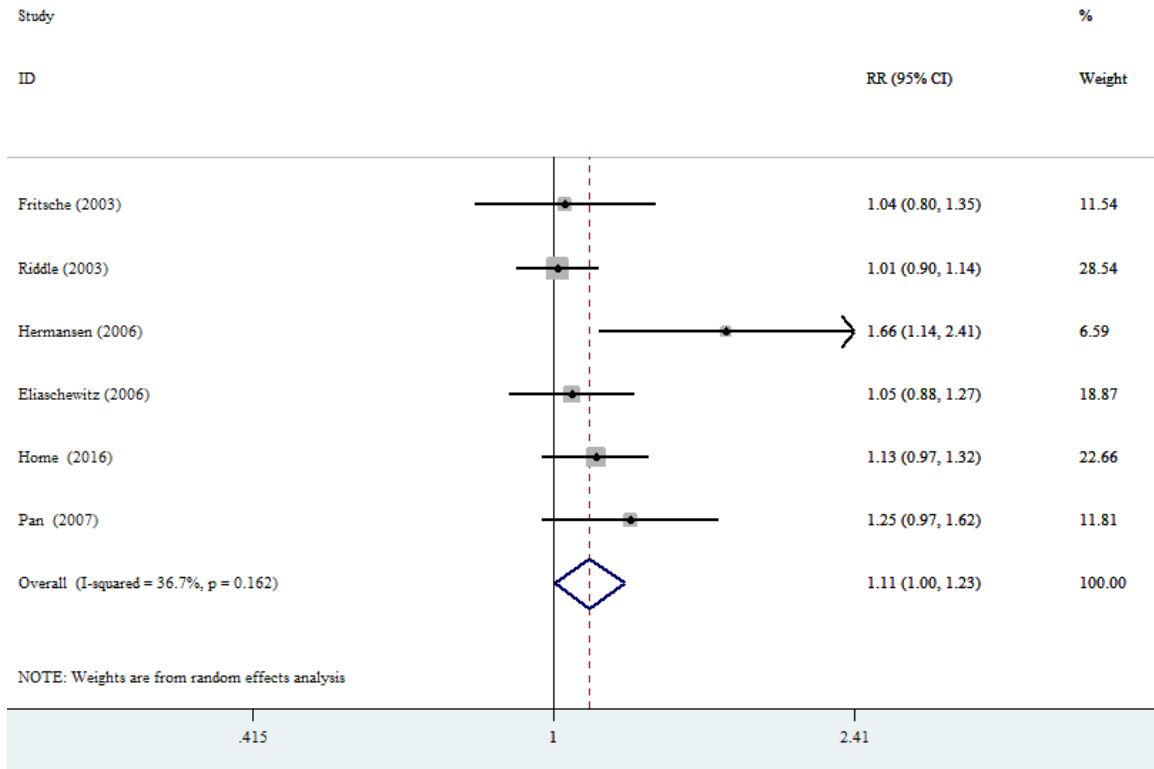
Pencapaian terhadap nilai HbA1c target

Terdapat enam studi yang melaporkan jumlah pasien yang mencapai HbA1c target. Nilai HbA1c 7% ditetapkan sebagai target terapi pada 3 studi dan 7,5% pada 3 studi lainnya. Jumlah pasien yang mencapai target maupun yang tidak antara kelompok analog insulin *long-acting* dan insulin NPH ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Proporsi pasien yang mencapai HbA1c target (7% atau 7,5%) pada kelompok analog insulin vs NPH

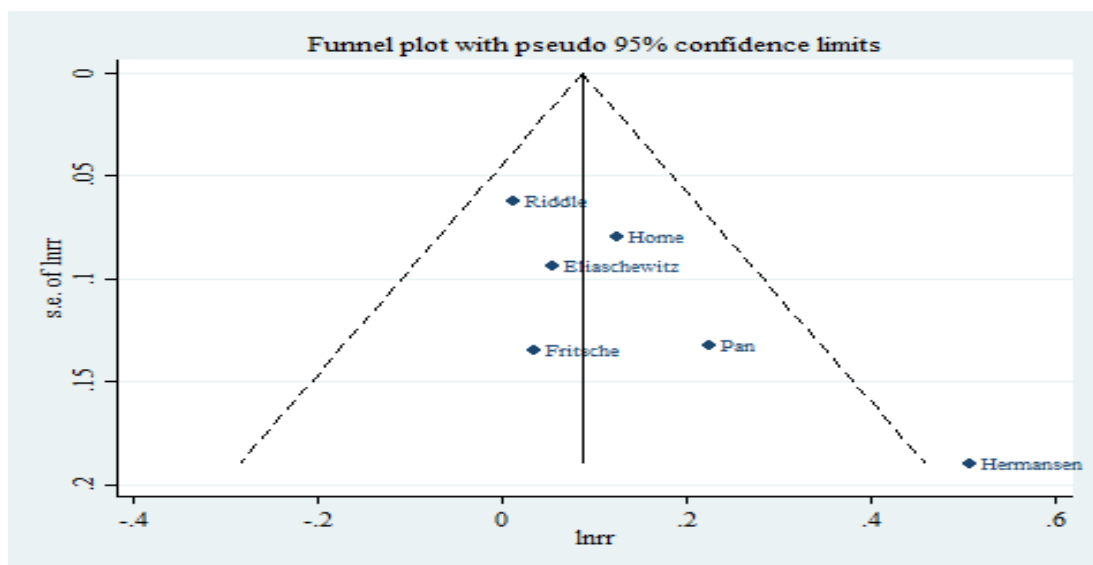
Studi	Tahun	Target	Analog Insulin		NPH	
			Pasien yang mencapai HbA1c target	Pasien yang tidak mencapai HbA1c target	Pasien yang mencapai HbA1c target	Patients not reaching HbA1c target
Fritsche A.	2003	7.5	75	152	74	158
Riddle MC.	2003	7	213	154	223	166
Hermansen K.	2006	7	59	171	36	197
Eliaschewitz FG.	2006	7.5	115	116	118	132
Pan CY	2007	7.5	84	136	68	155
Home PD.	2016	7	177	175	155	194

Nilai Risk Ratio (RR) gabungan (*pooled RR*) dari *outcome* pencapaian target terapi adalah 1,11 (95% CI: 1.003 to 1.23; $p=0.04$), lihat gambar 5. Hasil ini menunjukkan bahwa pasien yang menerima analog insulin *long-acting* memiliki kesempatan 11% lebih besar untuk mencapai HbA1c target dibandingkan pasien yang menerima terapi insulin NPH. Hasil perhitungan *Number needed to treat* (NNT) diperoleh hasil bahwa 20 pasien harus diterapi dengan analog insulin *long-acting* untuk memperoleh 1 pasien mencapai HbA1c target. Namun, perhitungan I^2 menunjukkan adanya heterogenitas derajat sedang. Sumber heterogenitas meliputi rerata umur, IMT, durasi menderita diabetes, nilai HbA1c dasar dan durasi *follow-up*, namun tidak ada satupun yang mempengaruhi nilai τ^2 ataupun I^2 .



Gambar 5. Pooled risk ratio terhadap pencapaian HbA1c target antara analog insulin long-acting dan NPH

Hasil Egger's tes (P -value = 0.07) dan bentuk *Funnel plot* yang asimetris menunjukkan adanya bias publikasi (Gambar 6). *Contour-enhanced Funnel plot* menunjukkan bahwa studi berada di area signifikan dan non signifikan, sehingga bentuk *Funnel plot* asimetris diasumsikan karena efek studi yang kecil (jumlah sampel yang kecil) dibandingkan karena heterogenitas studi.



Gambar 7. Hasil Egger's tes pada proporsi pasien yang mencapai HbA1c target < 7% atau 7,5%

Kejadian Episode Hipoglikemia

Sebanyak 11 studi melaporkan *outcome* hipoglikemia. Hipoglikemia diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu 1) simtomatik, 2) berat dan 3) nokturnal. Definisi masing-masing tipe hipoglikemia berbeda untuk masing-masing studi dan ditampilkan di tabel 4.

Tabel 4. Definisi kejadian hipoglikemia-Analog insulin long-acting vs NPH

Studi	Tahun	Definisi Hipoglikemia
Yki-Järvinen H.	2000	Hipoglikemia didefinisikan sebagai glukosa plasma < 2,8mmol/l (50 mg/dl) dengan atau tanpa gejala. Hipoglikemia berat didefinisikan sebagai glukosa plasma <2,8 mmol/l (50 mg/dL) dengan gejala dan membutuhkan bantuan orang lain. Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi saat sedang tidur antara waktu penyuntikan malam dan pagi hari.
Fritsche A.	2003	Hipoglikemia didefinisikan sebagai glukosa plasma < 4.2 mmol/L (75 mg/dL) dengan atau tanpa gejala. Hipoglikemia berat didefinisikan sebagai plasma glukosa 2.8 mmol/L (50 mg/dL) dengan gejala. Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi saat pasien tidur.
HOE 901/2004 Study	2003	Hipoglikemia didefinisikan sebagai glukosa plasma \leq 2.8 mmol/L (50 mg/dL) dengan gejala. Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi waktu tidur.
Massi Benedetti M.	2003	Hipoglikemia didefinisikan sebagai glukosa plasma \leq 2.8 mmol/L (50 mg/dL) dengan gejala. Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi ketika pasien tidur.
Riddle MC.	2003	Hipoglikemia berat didefinisikan sebagai glukosa plasma <3,1 mmol/L (56 mg/dL) dengan gejala.
Eliaschewitz FG.	2006	Hipoglikemia simtomatis didefinisikan sebagai glukosa plasma \leq 4.2 mmol/L (75 mg/dL) dengan gejala. Hipoglikemia berat didefinisikan sebagai glukosa plasma <2,8 mmol/L (50 mg/dL). Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi saat pasien tidur antara malam hari sampai dengan bangun di pagi hari.
Hermansen K.	2006	Hipoglikemia didefinisikan sebagai glukosa plasma < 3 mmol/L (54 mg/dL) dengan gejala. Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi pada pukul 23.00 – 06.00.
Philis-Tsimikas A.	2006	Hipoglikemia didefinisikan sebagai glukosa plasma \leq 3.1 mmol/L (56 mg/dL). Hipoglikemia nokturnal didefinisikan sebagai hipoglikemia yang terjadi pada pukul 11.00 pm– 06.00 am.
Yki-Järvinen H.	2006	Hipoglikemia berat didefinisikan sebagai glukosa plasma < 3.1 mmol/L (56 mg/dL) disertai dengan gejala.
Mu P.	2011	Tidak menyebutkan
Home PD.	2015	Hipoglikemia simtomatis didefinisikan sebagai glukosa plasma < 3.9 mmol/L (70 mg/dL).

Hipoglikemia simtomatis

Delapan studi (N=3,733) melaporkan kejadian hipoglikemia simtomatis. Jumlah pasien yang mengalami dan yang tidak mengalami hipoglikemia simtomatis ditunjukkan pada tabel 5.

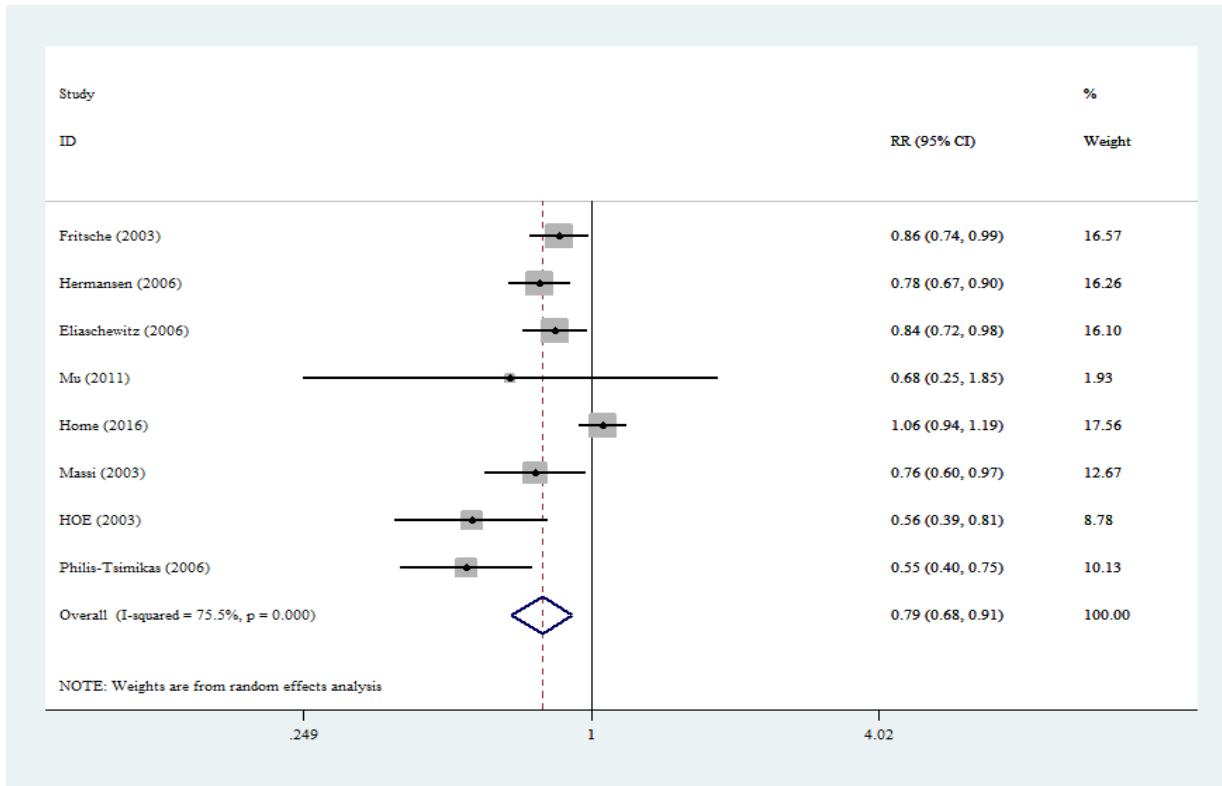
Tabel 5. Jumlah pasien yang mengalami hipoglikemia simtomatis, analog insulin long acting vs NPH

Studi	Tahun	analogue insulin		NPH	
		Pasien mengalami hipoglikemia simtomatis	Pasien tidak mengalami hipoglikemia simtomatis	Pasien mengalami hipoglikemia simtomatis	Pasien tidak mengalami hipoglikemia simtomatis
Fritsche A.	2003	231	232	135	97
HOE 901/2004 Study	2003	37	99	33	35
Massi Benedetti M.	2003	73	149	88	116
Eliaschewitz FG.	2006	122	109	157	93
Hermansen K.	2006	124	113	160	78
Philis-Tsimikas A.	2006	59	275	53	111
Mu P.	2011	6	118	9	117
Home PD.	2015	229	125	214	136

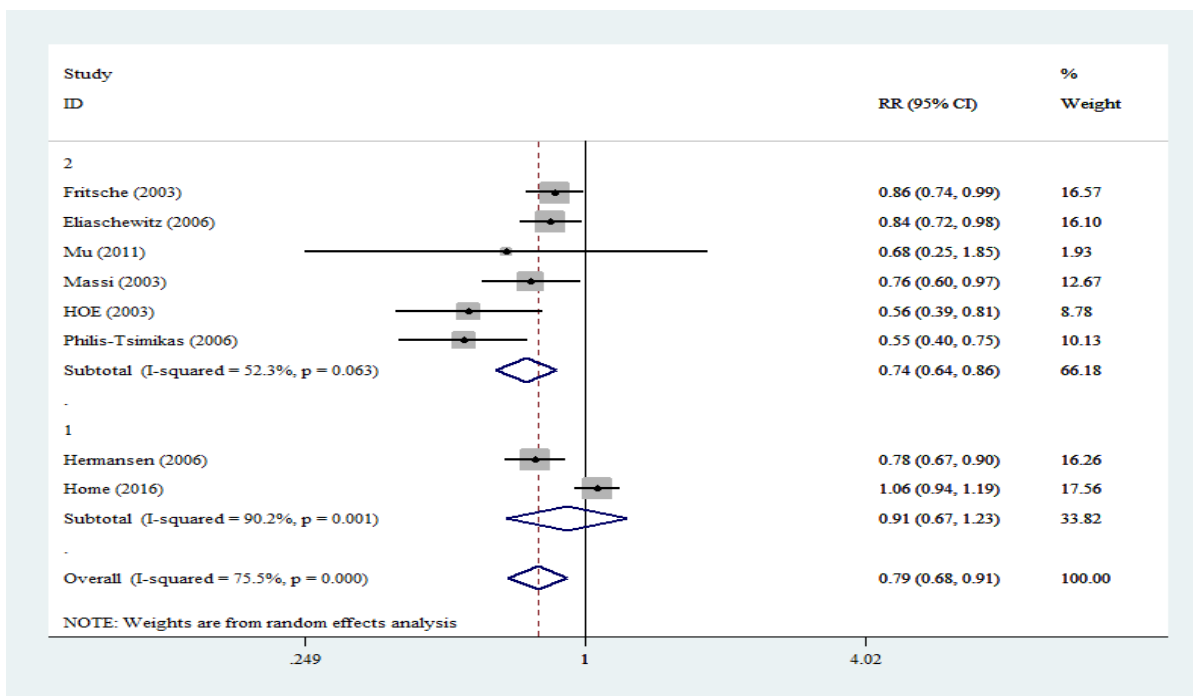
Resiko terjadinya hipoglikemia simtomatis secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang diterapi analog insulin *long-acting* dibandingkan kelompok NPH (pooled RR = 0.79; 95% CI, 0.68 to 0.91, P-value 0.001), lihat gambar 8. Pada perhitungan NNT diperoleh hasil bahwa 11 pasien harus diterapi dengan analog insulin untuk mencegah 1 pasien mengalami hipoglikemia simtomatis. Akan tetapi pada studi ini terdapat heterogenitas yang tinggi karena hasil I^2 adalah 75,5%. Sumber heterogenitas adalah HbA1c dasar dikarenakan dapat menurunkan nilai I^2 dari 75,5% menjadi 52,3%. Berdasarkan hal ini maka dilakukan analisis subsgroup berdasarkan nilai mean HbA1c dasar.

Hasil analisis subgroup menunjukkan bahwa nilai *pooled RR* dengan HbA1c dasar <9% adalah 0,91 (95% CI, 0.67 to 1.23, P-value of 0.54) (Gambar 9), hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diterapi dengan analog maupun human insulin. Sementara untuk kelompok studi dengan nilai HbA1c dasar $\geq 9\%$ menunjukkan bahwa hasilnya sesuai dengan kesimpulan keseluruhan bahwa analog insulin *long-acting* mempunyai dampak yang signifikan dalam menurunkan resiko terjadinya hipoglikemia simtomatis (pooled RR = 0.74;

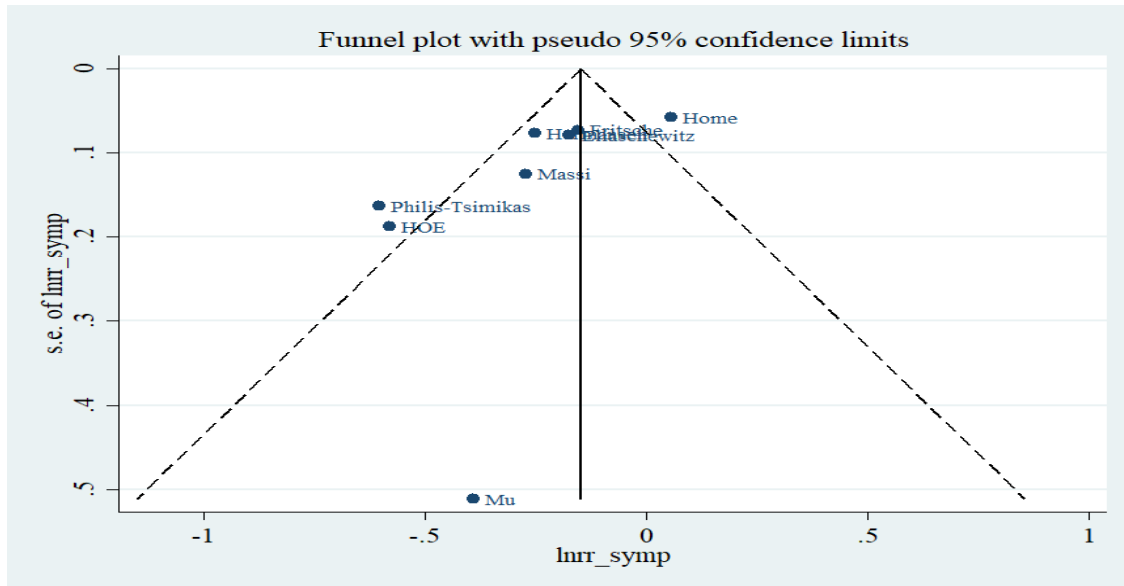
95% CI, 0.64 to 0.86, P-value<0.001). Akan tetapi hasil tes Egger's maupun *funnel plot* menunjukkan adanya bias publikasi (Gambar 10).



Gambar 8. Pooled risk ratio dari hipoglikemia simtomatis



Gambar 9. Pooled risk ratio dari hipoglikemia simtomatis, analisis subgrup berdasarkan nilai HbA1c dasar



Gambar 10. Funnel plot dari Hipoglikemia simtomatis

Hipoglikemia Berat

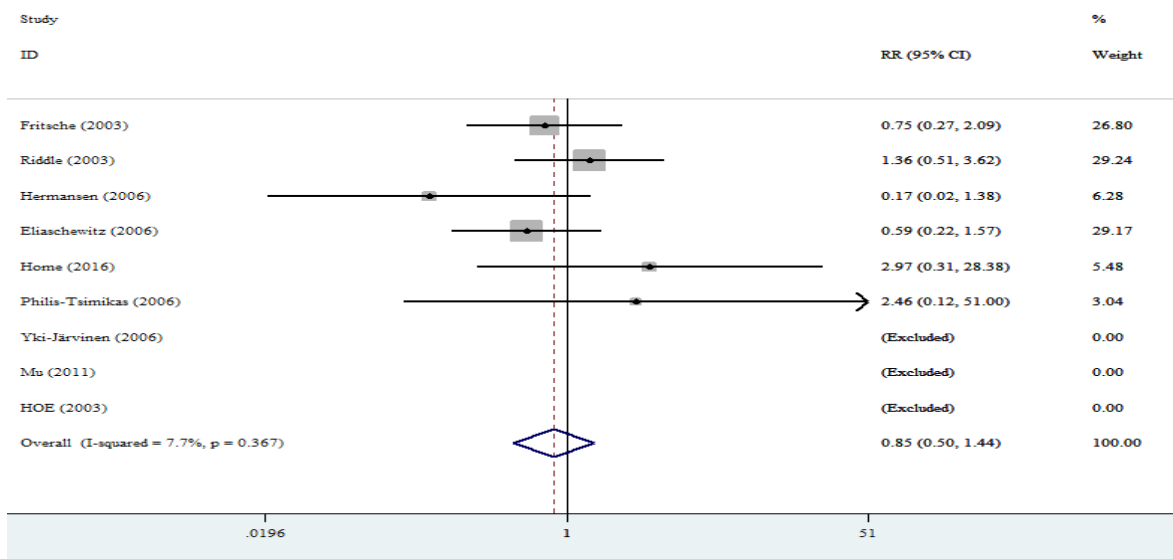
Jumlah pasien yang mengalami hipoglikemia berat dilaporkan oleh sembilan studi (N=4,173). Data ditunjukkan dalam tabel 6.

Tabel 6. Jumlah pasien yang mengalami hipoglikemia berat –analog insulin long-acting vs NPH

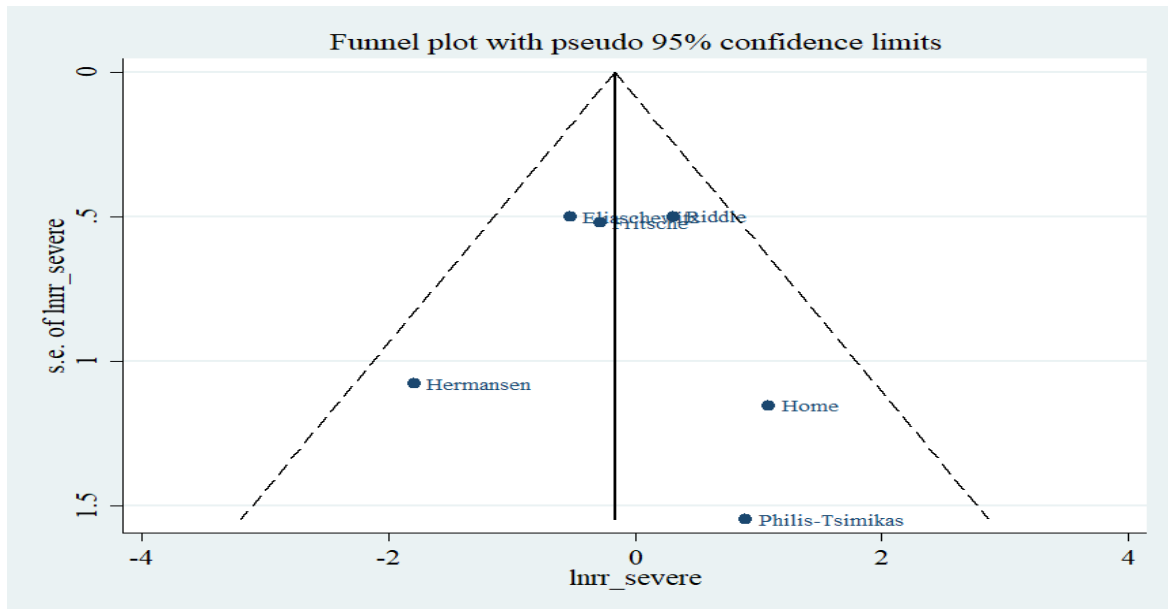
Studi	Tahun	analog Insulin		NPH	
		Pasien mengalami hipoglikemia berat	Pasien tidak mengalami hipoglikemia berat	Pasien mengalami hipoglikemia berat	Pasien tidak mengalami hipoglikemia berat
Fritsche A.	2003	9	454	6	226
HOE 901/2004 Study	2003	0	136	0	68
Riddle MC.	2003	9	358	7	382
Eliaschewitz FG.	2006	6	225	11	239
Hermansen K.	2006	1	236	6	232
Philis-Tsimikas A.	2006	2	332	0	164
Yki-Järvinen H.	2006	0	61	0	49
Mu P.	2011	0	124	0	126

Studi	Tahun	analog Insulin		NPH	
		Pasien mengalami hipoglikemia berat	Pasien tidak mengalami hipoglikemia berat	Pasien mengalami hipoglikemia berat	Pasien tidak mengalami hipoglikemia berat
Home PD.	2015	3	351	1	349

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan kejadian hipoglikemia berat antara kelompok analog insulin *long-acting* dan NPH (pooled RR = 0.85; 95% CI, 0.50 to 1.44, $p = 0.54$) seperti ditunjukkan dalam gambar 11 serta pada perhitungan I^2 dan tes Egger's tidak terdapat sumber heterogenitas dan bias publikasi (Gambar 12).



Gambar 11. Pooled risk ratio dari Hipoglikemia berat



Gambar 12. Funnel plot dari hipoglikemia berat

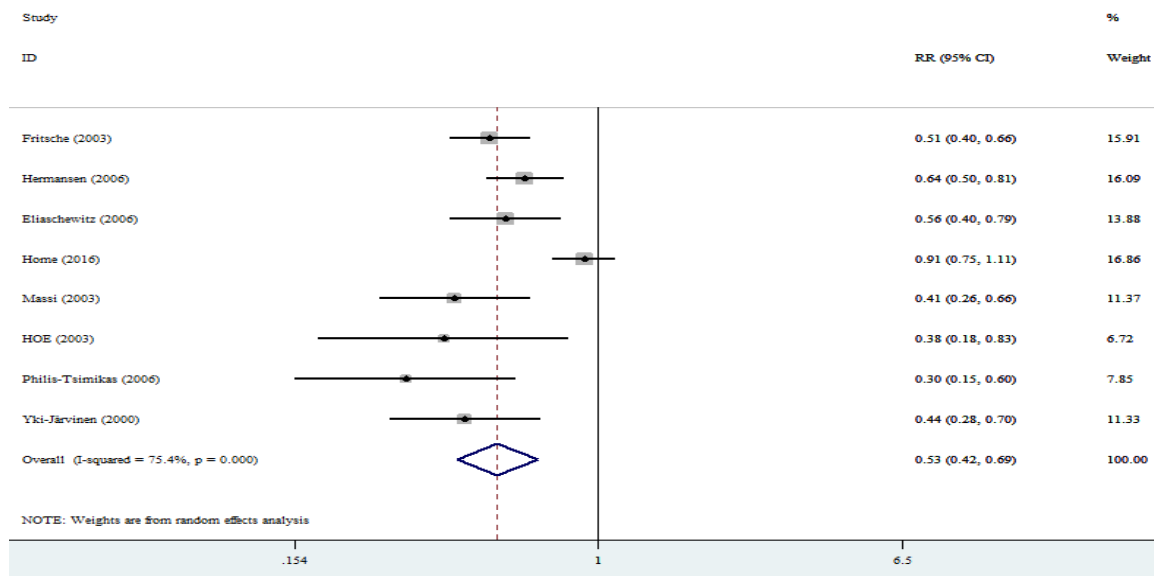
Hipoglikemia Nokturnal

Terdapat delapan studi yang melaporkan outcome hipoglikemia nokturnal (tabel 7). Metaanalisis dari kedelapan studi tersebut menunjukkan bahwa analog insulin *long-acting* memiliki probabilitas yang lebih tinggi dalam mengurangi kejadian hipoglikemia nokturnal sebesar 46% (RR 0.54; 95% CI, 0.42 to 0.69, P-value<0.001) dibandingkan human insulin. Perhitungan NNT menunjukkan bahwa 8 pasien harus diterapi dengan analog insulin untuk mencegah 1 pasien mengalami hipoglikemia nokturnal.

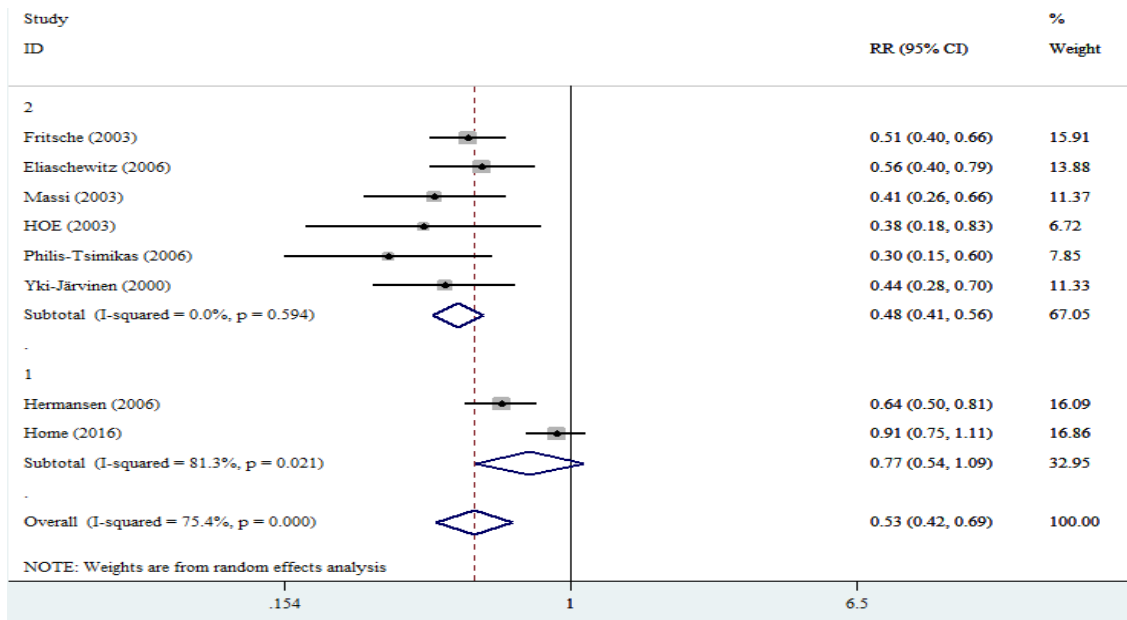
Hasil analisis menunjukkan adanya heterogenitas sedang ($I^2 = 28.5\%$). Hasil meta-regresi menunjukkan bahwa variabel rerata HbA1c diduga sebagai penyebab heterogenitas. Oleh karena itu dilakukan analisis subgrup berdasarkan nilai rerata HbA1c dasar. Serupa dengan hasil untuk hipoglikemia simtomatis, hasil pada studi dengan rerata HbA1c dasar $\geq 9\%$ tidak merubah kesimpulan secara keseluruhan bahwa analog insulin secara signifikan mengurangi resiko hipoglikemia nokturnal (RR 0.48; 95% CI, 0.41 to 0.56, $p = 0.000$). Sementara untuk kelompok studi dengan rerata HbA1c $< 9\%$, hasil meta-analisis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara kedua kelompok (RR 0.77; 95% CI, 0.54 to 1.09, $p = 0.14$). Hasil tes Egger's dan *funnel plot* mengindikasikan adanya bias publikasi (P-value = 0.021)(Gambar 15).

Tabel 7. Jumlah pasien yang mengalami hiperglikemia nokturnal- Analog insulin *Long-acting* vs NPH.

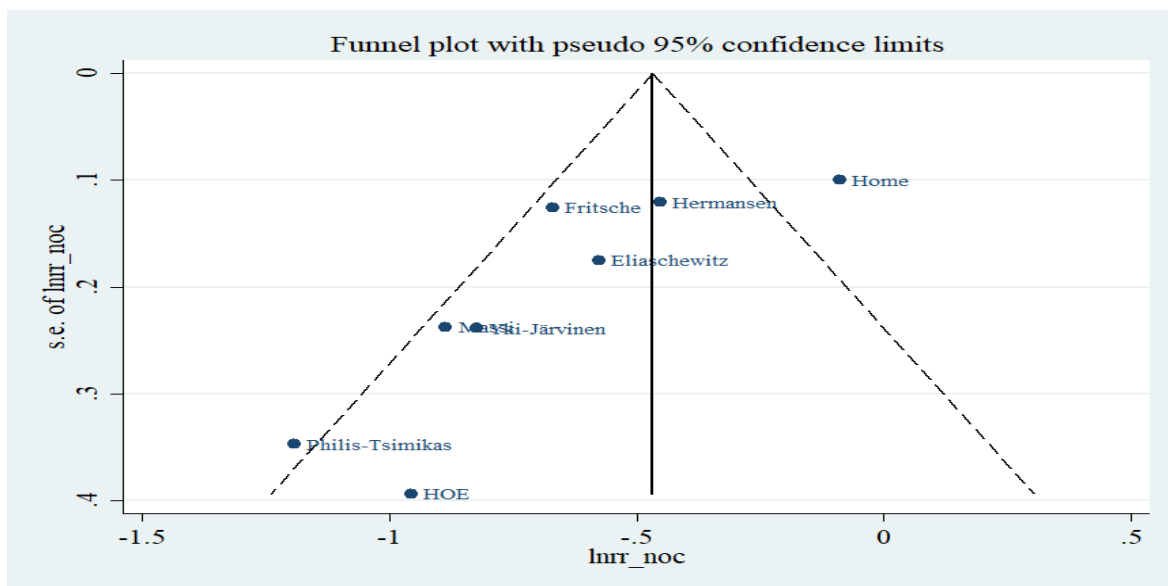
Studi	Tahun	Analog Insulin		NPH	
		Pasien mengalami hipoglikemia berat	Pasien tidak mengalami hipoglikemia	Pasien mengalami hipoglikemia berat	Pasien tidak mengalami hipoglikemia
Fritsche A.	2003	91	372	89	143
HOE 901/2004 Study	2003	10	126	13	55
Massi Benedetti M.	2003	22	200	49	155
Eliashewitz FG.	2006	39	192	75	175
Hermansen K.	2006	71	166	112	126
Phillis-Tsimikas A.	2006	12	322	22	164
Yki-Järvinen H.	2006	22	188	47	150
Home PD.	2015	123	231	133	217



Gambar 13. Pooled risk ratio dari hipoglikemia nokturnal



Gambar 14. Pooled risk ratio dari hipoglikemia nokturnal, analisis subgrup



Gambar 15. *Funnel plot* dari hipoglikemia nokturnal

Hasil studi yang tidak disertakan dalam meta-analisis

Glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c)

Dari 14 studi yang disertakan dalam telaah sistematis ini, hanya satu studi yang menilai tentang analog insulin *rapid-acting* dibandingkan dengan human insulin *short-acting*. Studi membandingkan insulin aspart dan lispro dengan regular human insulin (RHI). Hasil studi mendapati bahwa nilai HbA1c menurun secara signifikan pada ketiga kelompok insulin ($p < 0.001$).

Perbandingan antara *mean difference* menunjukkan bahwa persentase penurunan HbA1c lebih tinggi pada kelompok analog insulin, yaitu kelompok aspart lebih tinggi penurunannya dibandingkan kelompok lispro dan RHI.

Untuk jenis premixed insulin, penggunaan *biphasic* insulin aspart 70/30 (10 menit sebelum makan malam) kombinasi dengan metformin dibandingkan dengan *biphasic* human insulin 70/30 (30 menit sebelum makan malam) kombinasi dengan metformin, tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap penurunan HbA1c di antara kedua kelompok (1,3% vs 1,1%).

Kejadian hipoglikemia

Berdasarkan studi Maiti, et al., kejadian hipoglikemia simtomatis lebih sering terjadi pada kelompok analog insulin dibandingkan pada kelompok human insulin (28% vs 23%). Pada kedua kelompok tidak ada kejadian hipoglikemia berat, sedangkan kejadian hipoglikemia nokturnal (hipoglikemia yang terjadi antara waktu tengah malam dan 6 pagi) lebih banyak pada kelompok human insulin dibanding dengan kelompok analog insulin.

Harga Insulin

Perkembangan Harga Insulin di Indonesia tahun 2014-2018

Direktorat sistem Pengembangan e-katalog Lembaga Kebijakan Pengadaan Barang Jasa Pemerintah (LKPP) hanya menyediakan data harga insulin tahun 2016-2017. Berdasarkan data pada tabel 8, harga rata-rata human insulin per 3 ml lebih murah dibandingkan analog insulin per 3 ml. Namun harga rata-rata ini dinilai tidak dapat saling dibandingkan karena human insulin memiliki sediaan vial sedangkan analog insulin tidak. Harga human insulin per satu vial lebih mahal namun harga per mililiter lebih murah bila dibandingkan dengan harga human insulin *pen* maupun *cartridge*. Apabila hanya membandingkan sediaan *pen* dan *cartridge* maka human insulin lebih murah bila dibandingkan dengan analog insulin. Pada tahun 2018, harga rata-rata analog insulin adalah Rp. 92.970 sedangkan harga rata-rata human insulin adalah Rp.78.689.

Secara rata-rata, harga analog insulin yang tersedia pada dua periode waktu, 2016/2017 dan 2018, mengalami peningkatan namun peningkatannya sangat kecil bila dibandingkan laju inflasi. Secara keseluruhan, harga rata-rata analog insulin pada tahun 2018 mengalami penurunan karena pada 2018 e-katalog memiliki lebih banyak analog insulin yang lebih murah dibandingkan pada tahun 2016/2017.

Harga produk human insulin yang tersedia di dua periode waktu 2016/2-17 dan 2018 mengalami peningkatan namun peningkatannya sangat kecil bila dibandingkan laju inflasi. Harga rata-rata human insulin per 3ml tahun 2018 mengalami penurunan dibandingkan tahun 2016/2017, namun untuk harga rata-rata sediaanannya mengalami peningkatan. Hal ini dikarenakan pada e-katalog tahun 2018 terdapat lebih banyak sediaan human insulin vial 10ml dibandingkan pada tahun 2016/2017, dimana sediaan vial 10 ml harganya lebih mahal dibandingkan pen atau cartridge namun bila dihitung harga per 3 ml maka harganya terkesan lebih murah.

Tabel 8. Harga Insulin pada e-Katalog Tahun 2016-2018

Tipe Insulin	Harga	
	2016-2017	2018
Analog Insulin		
Rapid-acting		
Novorapid Flexpen 3ml	Rp87,000	Rp87,000
Humalog Kwikpen 3ml	Rp87,000	Rp87,000
Apidra Pen 3ml	Rp87,000	Rp87,000
Long-Acting		
Ezelin Pen 3ml	Rp85,000	-
Lantus Pen 3ml	Rp85,000	Rp83,950
Basaglar Kwikpen 3ml	-	Rp83,950
Sansulin Log-G Cartridge 3ml	-	Rp83,950
Levemir Flexpen 3ml	Rp85,000	Rp83,950
Premixed		
Novomix 30 Flexpen 3ml	Rp110,000	Rp110,968
Humalog Mix 25 Kwikpen 3ml	Rp110,000	Rp. 110.968
Humalog Mix 50 Kwikpen 3ml	Rp110,000	Rp.110.968
Harga Rata-rata per 3ml	Rp94,000	Rp92,970
Harga rata-rata insulin yang tersedia di periode 2016/2017 & 2018	Rp95,125	Rp95,225,5
Human Insulin		
Short Acting		
Humulin R Penfill 3ml	Rp79,800	-
Humulin R Kwikpen 3ml	-	Rp80,502
Sansulin R Penfill 3ml	Rp79,800	-
Actrapid HM Penfill 3ml	Rp76,000	Rp80,502
Humulin R Vial 10ml	Rp143,500	Rp144,763
Actrapid Vial 10 ml	Rp143,500	Rp144,763
Intermediate-Acting		
Insulatard HM Penfill 3ml	Rp75,000	Rp76,875
Premixed		
Mixtard 30 HM Penfill 3ml	Rp75,000	Rp76,875
Sansulin M30 Catridge 3ml	Rp75,000	-
Mixtard 30 HM Vial 10 ml	-	Rp147,090

Tipe Insulin	Harga	
	Insulatard HM Vial 10 ml	-
Harga Rata-rata per 3ml	Rp.68,337.5	Rp61,233.2
Harga Rata-rata sediaan pen dan cartridge	Rp. 76.767	Rp. 78.689
Harga rata-rata insulin yang tersedia di periode 2016/2017 & 2018	Rp62,420	Rp64,221.9

Catatan:

Semua analog insulin tersedia dalam bentuk pen 3ml

Mayoritas human insulin 3ml tersedia dalam bentuk penfill/cartridge, kecuali Humulin R kwikpen. Volume human insulin vial adalah 10 ml

Perbandingan Harga dengan Thailand

Tabel 9. Perbandingan Harga Insulin Indonesia dan Thailand

Harga dalam USD		Indonesia	Thailand
Human			
	Vial (10ml)	\$10.65	\$ 2.55
	Cartridges(3ml)	\$5.70	\$2.29
	Prefilled pen	\$5.88	\$2.29
Analogue	Cartridge (3ml)	\$6.13 *	\$6.72
	Prefilled Pen (3ml)	\$6.86	\$11.12

*Harga Sansulin Log-G *cartridge* (satu-satunya prefilled-pen human insulin di e-Katalog) .

Menggunakan nilai tukar: 1thb = 0.03178 USD, 1IDR = 0.000073 USD

Human insulin

Baik di Indonesia maupun di Thailand, human insulin tersedia dalam bentuk vial dan cartridge, sedangkan untuk bentuk kwikpen hanya tersedia di Indonesia. Sediaan human insulin pen tidak tersedia di Thailand namun harga human insulin pen dan cartridge dianggap sama karena perusahaan farmasi memberikan peralatan pen secara gratis saat pembelian pertama maupun saat peralatan pen butuh diganti.

Harga rata-rata human insulin untuk semua bentuk insulin di Indonesia lebih mahal dibandingkan dengan di Thailand. Berturut-turut harga rata-rata human insulin sediaan *vial*, *cartridge*, dan *prefilled-pen* di Indonesia dibandingkan dengan di Thailand adalah USD 10,65; USD 5,7; dan USD 5,88 berbading USD 2,55; USD 2,29; dan USD2,29. Harga human insulin *vial* dan *cartridge* di Thailand adalah sekitar seperempat (¼) dan setengah (½) harga human insulin di Indonesia. Pada

e-katalog Indonesia terdapat 9 produk human insulin, empat produk sediaan *vial*, tiga produk sediaan *cartridge* dan 1 produk sediaan *prefilled-pen*. Harga rata-rata human insulin tidak disajikan karena antara sediaan *vial* dan *cartridge/prefilled-pen* memiliki volume yang berbeda.

Analog Insulin

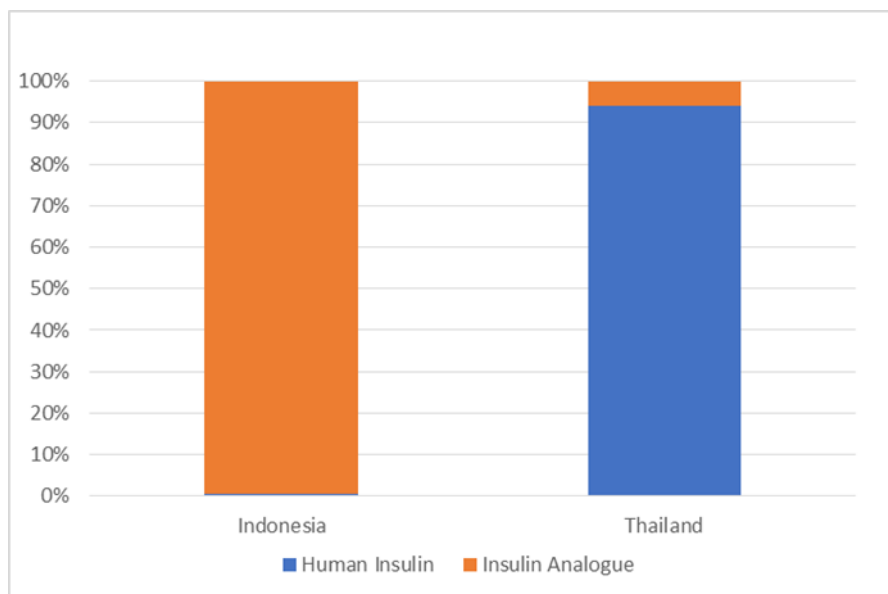
Harga rata-rata analog insulin cartridge di Indonesia lebih murah dengan di Thailand. Harga rata-rata sediaan cartridge di Indonesia adalah USD 6,13 dan di Thailand adalah USD 6,72, sedangkan untuk harga rata-rata analog insulin sediaan *prefilled-pen* di Indonesia adalah USD 6,86 dan di Thailand adalah USD 11,12.

Berdasarkan data impor Thailand, sebanyak 61,5% analog insulin dijual dalam bentuk cartridge di Thailand. Harga rata-rata analog insulin berdasarkan rasio penggunaan cartridge dengan pen adalah sebesar USD 8,414. Sebaliknya, data e-Katalog Indonesia menunjukkan bahwa sebesar 90% analog insulin tersedia dalam bentuk pen sehingga harga rata analog insulin berdasarkan rasio ketersediaannya adalah USD 6,79.

Potensi Penghematan biaya

Berdasarkan data volume insulin terbaru, Thailand menggunakan human insulin pada 97,4% kasus diabetes sedangkan Indonesia hanya 0,5% (gambar 15).

Jika Indonesia menggunakan human insulin untuk mengobati 97,4% pasien diabetes, seperti halnya Thailand, namun tetap menggunakan harga yang berlaku di Indonesia saat ini maka Indonesia akan menghemat anggaran sebesar 2,011,930 USD yaitu setara 27,5 milyar rupiah atau sekitar 14,4% anggaran insulin saat ini. Jika Indonesia tetap menggunakan human insulin untuk 0,5% pasien diabetes namun dengan harga yang sama dengan di Thailand maka Indonesia akan menghemat sebesar 64,828 USD yaitu setara dengan 888 juta rupiah atau sekitar 0,5% anggaran. Jika Indonesia menggunakan human insulin pada sekitar 97,4% kasus diabetes seperti halnya Thailand dan menegosiasikan harga human insulin menjadi lebih rendah seperti halnya dengan harga di Thailand maka Indonesia akan menghemat sekitar 9,074,885 USD yaitu setara dengan 124 milyar rupiah atau sekitar 65% anggaran.

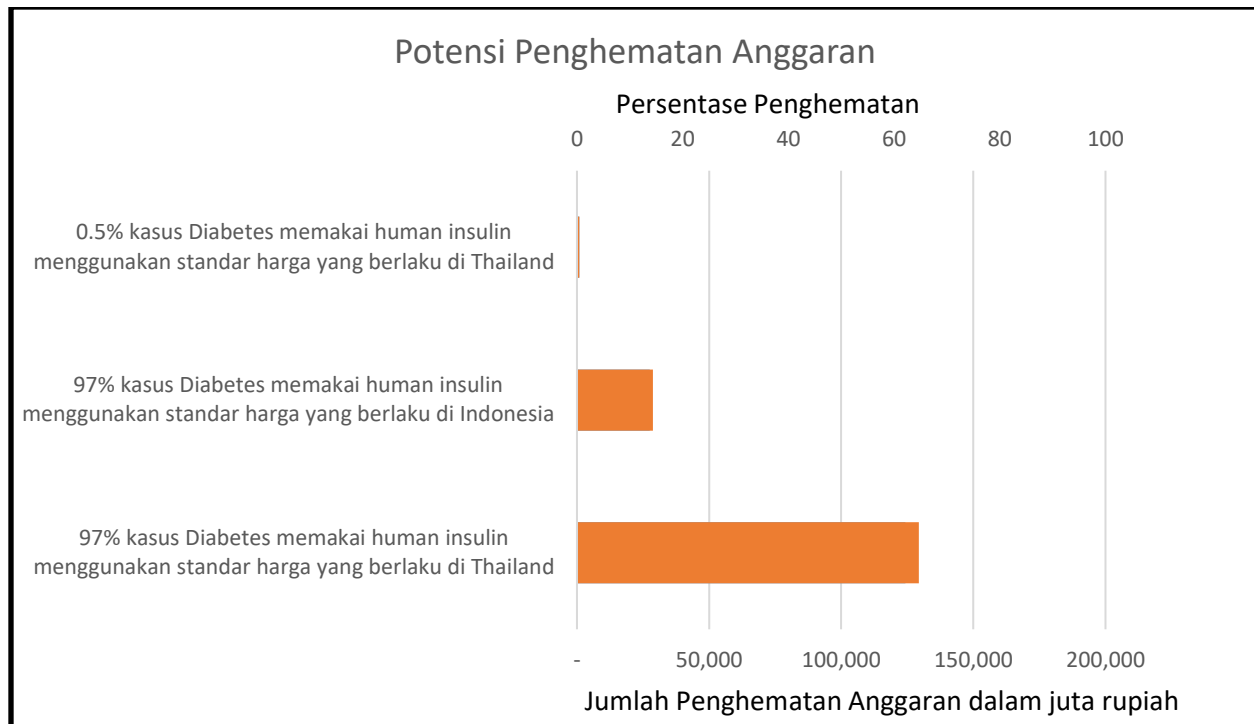


Gambar 15. Proporsi Penggunaan Analog dan Human Insulin di Indonesia dan di Thailand

Tabel 10 menggambar tiga skenario untuk penghematan biaya di Indonesia

Tabel 10. Skenario Potensi Penghematan biaya

Scenario untuk Indonesia	Penghematan Anggaran
Perkiraan penggunaan anggaran saat ini sekitar 192 miliar rupiah per tahun	
1) menggunakan human insulin pada 97% kasus diabetes dengan menggunakan harga yang berlaku di Indonesia saat ini	14%
2) Menggunakan human insulin pada 0,5% kasus diabetes dengan menggunakan harga insulin yang berlaku di Thailand	0,5%
3) Menggunakan human insulin pada 97% kasus diabetes dengan menggunakan harga insulin yang berlaku di Thailand	65%



DISKUSI

Penggunaan analog insulin untuk mengobati 99,5% pasien diabetes yang membutuhkan Insulin di Indonesia merupakan situasi yang bertentangan dengan kondisi di Thailand, dimana analog insulin hanya digunakan untuk mengobati 3 % pasien diabetes yang membutuhkan insulin. Penggunaan analog insulin yang tinggi juga bertentangan dengan panduan praktik klinis yang berlaku di banyak negara di mana human insulin digunakan sebagai lini pertama terapi insulin (*NICE guidelines and review*).

Hasil studi ini menunjukkan bahwa analog insulin secara signifikan memberikan manfaat klinis yang lebih baik sebesar 11% dibandingkan dengan human insulin dalam hal meningkatkan probabilitas mencapai HbA1c target. Namun, *mean difference* nilai HbA1c bagi kelompok yang mendapat analog insulin long-acting tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok yang mendapat human insulin. Perbedaan hasil antara dua luaran ini dapat disebabkan oleh bias publikasi, hal ini dapat mengakibatkan penilaian yang berlebihan terhadap manfaat analog insulin long-acting pada luaran ini. Selain itu, analog insulin secara signifikan mengurangi kemungkinan terjadinya hipoglikemia simtomatis dan nokturnal teruama pada kelompok pasien yang memiliki HbA1c dasar > 9%, sedangkan untuk kelompok pasien dengan HbA1c dasar < 9% tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok analog dengan NPH insulin. Bias publikasi juga ditemukan pada saat melakukan pooling risk ratio hipoglikemia simtomatis dan nokturnal yang dapat mengakibatkan penilaian hasil yang berlebihan terhadap manfaat analog insulin long-acting. Sementara untuk hipoglikemia berat, tidak ada perbedaan di antara kedua kelompok insulin.

Meskipun analog insulin menunjukkan beberapa manfaat klinis yang lebih baik dibandingkan human insulin, perlu adanya kehati-hatian dalam penggunaan analog insulin jangka panjang karena adanya indikasi peningkatan resiko kanker (WHO, 2011), namun bukti-bukti yang ada masih belum bisa disimpulkan karena adanya keterbatasan metodologi untuk tiap-tiap studi yang telah dilakukan. Hal ini disebutkan dalam laporan ACCISS yang terbitkan pada tahun 2016. Dalam laporannya ACCISS melakukan telaah terhadap dua telaah literatur sistematis dan metanalisis serta lima studi kohort. Berdasarkan hasil telaah sistematik dan metaanalisis tidak ditemukan adanya peningkatan resiko keganasan yang signifikan, tiga dari lima studi kohort tidak menemukan resiko yang signifikan terhadap kanker. Sementara satu studi menemukan adanya resiko kanker yang lebih besar pada pengguna glagine dibandingkan analog jenis lainnya maupun human insulin setelah penggunaan selama lima tahun, dan studi lainnya menyatakan bahwa kelompok pengguna glargine memiliki resiko keganasan umum (*general malignancy*) yang lebih rendah dibandingkan pengguna human insulin, namun memiliki resiko yang lebih tinggi terhadap kanker payudara. Berdasarkan hasil ini semua, ACCISS tidak dapat menyimpulkan hubungan antara analog insulin dengan resiko terjadinya kanker disebabkan oleh hasil yang bervariasi dan adanya faktor *confounding* yang disebabkan oleh komorbiditas diabetes sehingga masih dibutuhkan studi lanjutan

Studi observasional terkini (Wu, et. al., 2017) menemukan bahwa penggunaan jangka panjang insulin glargine berkaitan dengan peningkatan resiko kanker payudara pada wanita dengan diabetes tipe 2, namun studi ini juga masih memiliki beberapa keterbatasan. Studi ini menyarankan bahwa sebelum mengubah praktik klinis penggunaan insulin glargine maka harus mempertimbangkan masukan dari institusi yang berwenang dalam regulasi obat mengenai manfaat dan risiko insulin glargine.

Berdasarkan data e-katalog, selama tahun 2016-2018, terdapat sedikit perubahan harga human maupun analog insulin di Indonesia. Harga rata-rata untuk kedua jenis insulin mengalami penurunan yang disebabkan oleh perubahan ketersediaan produk yang terdapat dalam e-katalog.

Berdasarkan perbandingan harga insulin dengan Thailand, diketahui bahwa pada saat ini harga analog dan human insulin sediaan pen maupun cartridge di Indonesia tidak jauh berbeda yaitu kurang dari USD 1. Harga analog insulin di Indonesia lebih murah dibandingkan dengan harga di Thailand, yaitu USD 6,79 berbanding dengan USD 8,41. Dan untuk harga human insulin vial di Indonesia lebih mahal dibandingkan dengan di Thailand yaitu USD 10,65 berbanding USD 2,55 sementara untuk sediaan cartridge adalah USD 5,74 berbanding USD 2,29.

Tingginya harga human insulin di Indonesia serta tidak jauh berbedanya antara harga human dengan analog insulin sangatlah berbeda dengan kondisi di Thailand maupun secara global, dimana harga analog insulin dapat mencapai 9 kali lebih mahal dari human insulin¹³. Studi ini tidak menyebutkan faktor penentu harga insulin Indonesia, namun diduga penyebab tingginya

harga human insulin adalah kepentingan komersil yaitu untuk mempertahankan proporsi penggunaan analog insulin yang tinggi. Alasan Komersil ini pulalah yang diduga sebagai penyebab terbatasnya ketersediaan human insulin di pasar Indonesia dan alasan kenapa human insulin hanya tersedia dalam bentuk *cartridge* dan tidak menyediakan alat *pen*.

Studi ini mengidentifikasi dua skenario yang mengarah pada penghematan anggaran yang signifikan bagi Indonesia. Cara pertama adalah dengan menggunakan human insulin dengan proporsi yang sama seperti halnya Thailand. Cara ini menghasilkan penghematan bagi BPJS Kesehatan sebesar 14 %. Hal ini dapat didorong melalui penyusunan panduan praktis klinis yang secara spesifik mewajibkan penggunaan human insulin sebagai lini pertama terapi insulin dan menetapkan indikasi kasus diabetes yang layak mendapat analog insulin. Cara kedua adalah menegosiasikan harga human insulin di Indonesia menjadi lebih rendah. Jika Indonesia dapat menggunakan human insulin pada mayoritas kasus diabetes seperti halnya yang dilakukan oleh Thailand dan juga dapat membeli human insulin dengan harga yang sama seperti yang Thailand dapatkan maka BPJS Kesehatan dapat menghemat sekitar 65% anggaran pembelian insulin, sekitar 9,074,885 USD atau setara dengan 124 milyar rupiah per tahun. Kesempatan untuk menghemat anggaran sangatlah penting bagi Indonesia dalam mendukung pencapaian *Universal health coverage* (UHC) karena dapat mengalokasikan dana yang berhasil dihemat ini untuk program pelayanan kesehatan prioritas lainnya. Penghematan anggaran juga akan membantu kondisi finansial BPJS Kesehatan, sehingga diharapkan dapat mengurangi defisit anggaran yang dialami oleh BPJS Kesehatan.

Dalam melakukan analisis penghematan anggaran, kami menggunakan beberapa asumsi namun tidak akan mempengaruhi hasil secara signifikan. Proporsi penggunaan sediaan vial, *cartridge* maupun *pen* di Indonesia diperkirakan berdasarkan jumlah produk yang tersedia pada e-Katalog. Untuk asumsi harga digunakan asumsi bahwa harga rata-rata analog insulin adalah USD 6,86 dan harga rata-rata analog insulin *cartridge* adalah USD 6,13. Asumsi ini dinilai tidak akan mempengaruhi hasil analisis penghematan anggaran secara signifikan. Sedangkan untuk human insulin, dikarenakan harga antara sediaan vial dengan *cartridge* berbeda jauh namun karena proporsi penggunaannya di Indonesia hanya sekitar 0,5 % maka dinilai tidak akan mempengaruhi hasil analisis penghematan anggaran.

Analisis juga mengasumsikan bahwa perkiraan jumlah *vial* yang digunakan pada skenario penggunaan human insulin 97% akan tetap sama dengan kondisi saat ini. Asumsi lain adalah perubahan rasio *pen-cartridge* tidak akan mempengaruhi hasil karena harga human insulin yang hampir sama baik di Indonesia maupun di Thailand, begitu pula dengan analog insulin di Indonesia, sedangkan perubahan proporsi penggunaan insulin dalam bentuk *vial* dapat mengubah hasil. Seiring dengan peningkatan pemakaian *vial*, kondisi konstan dan total volume penggunaan insulin saat ini dan total jumlah unit insulin yang digunakan tidak mungkin digunakan dalam analisis. Jika total volume diasumsikan konstan, maka penghematan biaya yang besar

akan terjadi, dibandingkan dengan perhitungan yang dilakukan sebelumnya karena biaya human insulin bentuk *vial* lebih rendah daripada biaya rata-rata per ml di Indonesia dan Thailand. Jika total unit insulin diasumsikan konstan, maka perhitungan penghematan anggaran yang dilakukan menjadi overestimasi karena menggunakan harga Indonesia dimana human insulin bentuk *vial* lebih tinggi dibandingkan dengan harga unit rata-rata di Indonesia. Perhitungan akan memberikan dampak yang kecil ketika menggunakan harga Thailand sebagai unit cost human insulin dalam bentuk *vial* dan *cartridge*.

Asumsi-asumsi yang ada berdampak pada penghematan biaya sebesar 65% dari anggaran insulin yang ada saat ini, yaitu 9.1 juta USD atau sekitar 124 milyar rupiah dapat dihemat dengan penggunaan human insulin sebesar 97% pada harga Thailand.

Dapat dilihat bahwa manfaat analog insulin terutama dalam mengurangi resiko hipoglikemia simtomatis dan nokturnal namun saat ini BPJS menanggung biaya yang sangat besar akibat menggunakan analog insulin untuk hampir mayoritas kasus diabetes. Manfaat insulin akan terasa paling optimal bila analog insulin hanya digunakan bagi pasien yang sudah berusaha keras dalam mengontrol kadar glukosa darahnya maupun dalam mengatasi hipoglikemia saat menggunakan human insulin dan terapi lainnya.

Penggunaan human insulin untuk mayoritas kasus diabetes selaras dengan tren global dan panduan klinis yang berlaku di negara Thailand maupun Inggris yang menuliskan secara spesifik bahwa human insulin merupakan terapi insulin lini pertama. Selain itu, studi internasional menunjukkan bahwa negara-negara yang memasukkan analog insulin dalam daftar nasional obat esensial cenderung merupakan negara yang berpendapatan tinggi maupun menengah ke atas. Sedangkan hanya sedikit negara berpendapatan menengah ke bawah yang memasukkan analog insulin ke dalam Daftar Nasional Obat Esensial, dan hanya sedikit analog insulin yang teregistrasi maupun dijual di negara berpendapatan menengah ke bawah¹⁴.

Penggunaan human insulin untuk tatalaksana pasien diabetes yang membutuhkan insulin juga sejalan dengan keputusan WHO. WHO melakukan telaah terhadap proposal yang mengajukan analog insulin masuk ke dalam Daftar Obat Esensial Model WHO dan memutuskan untuk menolaknya. *Coalition for Affordable Insulin* memberikan pendapat bahwa memasukkan analog insulin ke dalam daftar obat esensial dapat menyebabkan terjadinya inekualitas antara pasien yang diterapi insulin dengan pasien yang tidak diterapi insulin, dikarenakan tingginya harga analog insulin dapat menyebabkan hanya sedikit pasien yang dapat diterapi dengan insulin. Penyediaan human insulin yang lebih murah akan memenuhi kebutuhan kesehatan Indonesia menjadi lebih baik lagi.

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan. Dalam proses pencarian literatur kami hanya menyertakan studi yang berbahasa Inggris dan Indonesia. Semua studi merupakan RCT namun separuhnya memiliki *random sequence generation* dan *allocation concealment* yang kurang jelas.

Selain itu seluruh studi tidak melakukan *blinding* terhadap pasien maupun personel pemeriksa dan kurang dalam *blinding* penilaian *outcome*. Hampir semua studi disponsori oleh perusahaan farmasi. Selain itu kami tidak meneliti efek jangka panjang yang mungkin terjadi. Hanya ada satu RCT yang meneliti tentang analog insulin *rapid-acting* dan *premixed* analog insulin yang disertakan ke dalam *review* studi ini.

KESIMPULAN

1. Hasil metaanalisis menunjukkan bahwa analog insulin memiliki sedikit kelebihan dibandingkan human insulin dalam mengurangi kejadian hipoglikemia simptomatik dan nokturnal dan jumlah pasien yang mencapai HbA1c target, namun tidak dalam hal menurunkan kadar HbA1c.
2. Harga analog insulin dan human insulin di Indonesia tidak jauh berbeda, hal ini berbeda dengan kondisi di Thailand dimana harga analog insulin jauh lebih mahal dari harga human insulin.
3. Harga human insulin di Indonesia jauh lebih mahal bila dibandingkan dengan harga di Thailand.
4. Indonesia dapat menghemat anggaran sebesar 124 milyar rupiah per tahun apabila menggunakan human insulin sebagai lini pertama dalam pengobatan diabetes yang gagal dengan OAD dan bila menegosiasikan harga human insulin menjadi lebih murah seperti yang berlaku di Thailand.

UCAPAN TERIMAKASIH

Studi ini memperoleh pembiayaan dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pelaksanaan studi memperoleh dukungan teknis dari staf *Health Intervention Technology Assessment Program* (HITAP). Dalam pelaksanaan aktivitasnya, HITAP memperoleh pembiayaan dari *Thailand Research Fund yang berada dibawah koordinasi senior research scholar on Health Technology Assessment (RTA5980011)* dan *the Bureau of Health Policy and Strategy* Kementerian Kesehatan Masyarakat Thailand. Dan dalam memberikan dukungan teknis pada pengembangan penilaian teknologi kesehatan di negara berpendapatan menengah ke bawah, HITAP International Unit memperoleh dukungan pembiayaan dari international Decision Support Initiative (didanai oleh *the Bill & Melinda Gates Foundation and the Department for International Development, UK*) dan the Rockefeller Foundation. Hasil temuan, interpretasi dan kesimpulan yang terdapat dalam studi ini bukan merupakan pendapat/pandangan agensi pemberi dana tersebut.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Prof. Dr. dr. Sarwono Waspadji, Sp.PD-KEMD, Dr. med. Benny Santosa, Sp.PD-KEMD, FINASIM, Prof. dr. Purwastyastuti, Sp.FK, Dr. Santoso Soeroso, Sp.A(K), MARS, Prof. Dr. Soedigdo Sastroasmoro, Sp.A(K), dan Manushi Sharma yang telah memberikan masukan pada studi ini.

REFERENSI

1. IDF. IDF Diabetes Atlas. 2015.
2. WHO. Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Balitbangkes. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
4. WHO. Country and Regional Data on Diabetes 2017 [Available from: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index5.html].
5. IDF. IDF Diabetes Atlas. 2017.
6. Bilous R, Donnelly R. Handbook of Diabetes. 4th ed: Wiley-Blackwell; 2010.
7. Cefalu WT. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care. 2017;40.
8. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus type 2 di indonesia 2015.
9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Library. 2007.
10. Sabirin J, Rahim A. Insulin Analogues. Malaysia: Ministry of Health Malaysia, Division MD; 2012.
11. Kemenkes. Formularium Nasional. In: kesehatan DJKdA, editor. Jakarta2017. p. 87-9.
12. Kesehatan K. Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor HK.02.02/MENKES/523/2015 tentang Formularium Nasional. Jakarta2015.
13. Ewen M, Joosse H-J, Ashigbie P, Beran D, Laing R. Insulin Prices Profile. Amsterdam: Health Action International; 2016.
14. Wirtz VJ. Insulin Market Profile. Internatinal HA; 2016 April.
15. Administration FaD. National List of Essential Medicine. Thailand: Ministry of Health Thailand; 2016.
16. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.
17. YKI-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less Nocturnal Hypoglycemia and Better Post-Dinner Glucose Control With Bedtime Insulin Glargine Compare With Bedtime Insulin During Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetes. Emerging Treatment and Technology. 2000;23(8):1130-6.
18. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring H-U, Group S. Glimperide Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine. 2003;138(2):952-9.
19. Benedetti MM, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A One-year, Randomised, Multicentre Trial Comparing Insulin Glargine with NPH Insulin in Combination with Oral Agents in Patients with Type 2 Diabetes. Hormone and Metabolic Research. 2003;35:189-96.
20. Group HSI. Safety and Efficacy of Insulin glargine(HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 2003;20:545-51.
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial Randomized Addition of Glargine or Human NPH to Oral Therapy of Type 2 Diabetic Patients. Diabetes care. 2003;26(11):3080-6.
22. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL. Comparison of Once Daily Insulin Detemir with NPH Insulin Added to a Regimen of Oral Antidiabetic Drugs in Poorly Controlled Type 2 Diabetes. Clinical therapeutics. 2006;28(10):1569-81.
23. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia. 2006;49:10.
24. Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, Kim K-W, Group LSI. Insulin Glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. Diabetes Research and Clinical Practice. 2007;76:111-8.
25. Maiti R, Jaida J, Leander PJI, Irfanuddin M, Ahmed I, Palani A. Cardioprotective role of insulin:

Advantage analogues. Journal of research in medical sciences [Internet]. 2012; 17(7):[642-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/191/CN-00902191/frame.html>.

26. Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P. Starting Patient with type 2 diabetes on Insulin Therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. Journal of diabetes and its complications. 2003;17:307-13.
27. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in Type 2 Diabetes : Insulin Glargine vs NPH Insulin Both in Combination with Glimpiride. Archive of Medical Research 2005;37:495-501.
28. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Ravn GM, Clauson P, Home P. A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes. Diabetes care. 2006;20(6):1269-74.
29. Mu P, Lu H, Zhang G, Chen Y, Fu J, Wang M, et al. Comparison of Fasting Capillary Glucose Variability between Insulin Glargine and NPH. Diabetes research and clinical practice. 2011;91:e4-e7.
30. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: Insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015;17(1):15-22.

APENDIKS

APENDIKS 1 :

Strategi Penelusuran Studi

Cochrane (19 Mei 2017)

- #1 Diabetes Mellitus, Type 2
- #2 niddm.tw.
- #3 type 2 or type ii or type II or non-insulin-dependent or non insulin dependent or adult-onset or adult onset or maturity- onset or maturity onset or slow- onset or slow onset or ketosis-resistant or ketosis resistant adj1 diabetes mellitus.tw.
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (insulin adj1 analog\$) .tw.
- #6 novo nordisk brand of insulin.tw.
- #7 aspart.tw.
- #8 novorapid.tw.
- #9 novolog.tw.
- #10 (insulin adj1 b28 asp) .tw.
- #11 b28-asp-insulin .tw.
- #12 (insulin adj1 aspart) .tw.
- #13 Insulin-aspart.tw.
- #14 (insulin adj (lispro or glulisine)) .tw.
- #15 lispro.tw.
- #16 humalog.tw.
- #17 glulisine.tw.
- #18 Apida.tw.
- #19 (insulin adj (determir or glargine)) .tw.
- #20 determir.tw.
- #21 levemir.tw.
- #22 glargine.tw.
- #23 Lantus.tw.

- #24 Insulin Aspart
- #25 (premixed adj (insulin analog\$ or analog\$ insulin)) .tw.
- #26 Insulin Lispro
- #27 Humalog mix 25.tw.
- #28 50% neutral protamine lispro, 50% lispro.tw.
- #29 75% neutral protamine lispro, 25% lispro.tw.
- #30 Humalog Mix 50.tw.
- #31 70% neutral protamine aspart, 30% aspart.tw.
- #32 NovoMix 30.tw.
- #33 ((rapid-acting or rapid acting or short-acting or short acting or long-acting or long acting or postprandial or basal) adj insulin analog\$) .tw.
- #34 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #33
- #35 insulin
- #36 (insulin adj1 (b chain or a chain or soluble or regular or sodium or semilente or long acting or long-acting or nph or isophane or protamine zinc or regular isophane or protamine hagedorn or neutral protamine hagedorn)) .tw.
- #37 lletin.tw.
- #38 Actrapid.tw.
- #39 zinc insulin protamine.tw.
- #40 hagedorn insulin protamine.tw.
- #41 Insulatard.tw.
- #42 ((regular or short-acting or short acting or synthetic or long- acting or long acting or lente or ultralente or intermediate-acting or intermediate acting or premixed) adj human insulin) .tw.
- #43 (humulin adj (S or R or N or I or L or M2 or M3 or M5)) .tw.
- #44 (Novolin adj (R or N or L)) .tw.
- #45 (Insuman adj (rapid or basal or Comb)) .tw.
- #46 Mixtard.tw.
- #47 #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46
- #48 #4 and #34 and # 47

Filter Trials

Filter 2012-2017

Medline (8 Agustus 2017)

1. exp Diabetes Mellitus/
2. diabet\$.ti,ab,ot.
3. mellitu\$.ti,ab,ot.
4. IDDM.ti,ab,ot.
5. MODY.ti,ab,ot.
6. NIDDM.ti,ab,ot.
7. (T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.
8. (insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.
9. ((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
10. (typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
11. exp Diabetes Insipidus/
12. insipid\$.ti,ab,ot.
13. 11 or 12
14. or/3-10
15. 1 or 14
16. 15 or (2 not (13 not 15))
17. exp long acting insulin/
18. ((long-acting or longacting) adj6 insulin*).tw,ot.
19. exp insulin detemir/
20. (detemir or levemir).tw,ot.
21. exp insulin glargine/
22. (glargin* or lantus).tw,ot.
23. insulin lispro/
24. insulin aspart/
25. insulin glulisine/

26. short acting insulin/
27. (glulisine or apidra).tw.
28. (humulin or novolin).tw.
29. (lispro or aspart).tw.
30. (novolog or novorapid).tw.
31. (insulin* adj3 analogue*).tw.
32. acting insulin*.tw.
33. Insulin analog*.tw.
34. Analog* insulin.tw.
35. Rapid acting insulin analog*.tw.
36. rapid-acting insulin analog*.tw.
37. exp insulin aspart/
38. Aspart, Insulin*.tw.
39. Insulin-Aspart*.tw.
40. exp insulin lispro/
41. (Insulin B28asp* or B28asp, Insulin*).tw.
42. B28-Asp-Insulin*.tw.
43. B28 Asp Insulin*.tw.
44. NovoLog*.tw.
45. Novo Nordisk Brand of Insulin Aspart*.tw.
46. short acting insulin analog*.tw.
47. short-acting insulin analog*.tw.
48. Lispro, Insulin*.tw.
49. LYSPRO*.tw.
50. Lispro*.tw.
51. Humalog*.tw.
52. Eli Lilly brand of Insulin Lispro*.tw.
53. Insulin Glulisine*.tw.
54. Apida*.tw.

55. Long acting insulin analog*.tw.
56. long-acting insulin analog*.tw.
57. Postprandial insulin analog*.tw.
58. Basal insulin analog*.tw.
59. Insulin detemir*.tw.
60. Levemir*.tw.
61. basal insulin detemir*.tw.
62. Lantus*.tw.
63. (Premixed insulin analog* or premixed analog* insulin* or premixed insulin*).tw.
64. 75% neutral protamine lispro, 25% lispro*.tw.
65. Humalog Mix 25*.tw.
66. Movolog*.tw.
67. NovoMix 30*.tw.
68. or/17-67
69. 16 and 68
70. limit 69 to english language
71. limit 70 to yr="2012 -Current"
72. limit 71 to human
73. limit 72 to randomized controlled trial
74. 73 not 4
75. 74 not 5
76. (T1DM or (T2 adj1 DM)).ti,ab,ot.
77. 75 not 76

Embase (8 Agustus 2017)

1. exp Diabetes Mellitus/
2. diabet\$.ti,ab,ot.
3. mellitu\$.ti,ab,ot.
4. IDDM.ti,ab,ot.

5. MODY.ti,ab,ot.
6. NIDDM.ti,ab,ot.
7. (T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.
8. (insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.
9. ((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
10. (typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
11. exp Diabetes Insipidus/
12. insipid\$.ti,ab,ot.
13. 11 or 12
14. or/3-10
15. 1 or 14
16. 15 or (2 not (13 not 15))
17. exp long acting insulin/
18. ((long-acting or longacting) adj6 insulin*).tw,ot.
19. exp insulin detemir/
20. (detemir or levemir).tw,ot.
21. exp insulin glargine/
22. (glargin* or lantus).tw,ot.
23. insulin lispro/
24. insulin aspart/
25. insulin glulisine/
26. short acting insulin/
27. (glulisine or apidra).tw.
28. (humulin or novolin).tw.
29. (lispro or aspart).tw.
30. (novolog or novorapid).tw.
31. (insulin* adj3 analogue*).tw.
32. acting insulin*.tw.
33. Insulin analog*.tw.

34. Analog* insulin.tw.
35. Rapid acting insulin analog*.tw.
36. rapid-acting insulin analog*.tw.
37. exp insulin aspart/
38. Aspart, Insulin*.tw.
39. Insulin-Aspart*.tw.
40. exp insulin lispro/
41. (Insulin B28asp* or B28asp, Insulin*).tw.
42. B28-Asp-Insulin*.tw.
43. B28 Asp Insulin*.tw.
44. NovoLog*.tw.
45. Novo Nordisk Brand of Insulin Aspart*.tw.
46. short acting insulin analog*.tw.
47. short-acting insulin analog*.tw.
48. Lispro, Insulin*.tw.
49. LYSPRO*.tw.
50. Lispro*.tw.
51. Humalog*.tw.
52. Eli Lilly brand of Insulin Lispro*.tw.
53. Insulin Glulisine*.tw.
54. Apida*.tw.
55. Long acting insulin analog*.tw.
56. long-acting insulin analog*.tw.
57. Postprandial insulin analog*.tw.
58. Basal insulin analog*.tw.
59. Insulin detemir*.tw.
60. Levemir*.tw.
61. basal insulin detemir*.tw.
62. Lantus*.tw.

63. (Premixed insulin analog* or premixed analog* insulin* or premixed insulin*).tw.

64. 75% neutral protamine lispro, 25% lispro*.tw.

65. Humalog Mix 25*.tw.

66. Movolog*.tw.

67. NovoMix 30*.tw.

68. or/17-67

69. 16 and 68

70. limit 69 to english language

71. limit 70 to yr="2012 -Current"

72. limit 71 to human

73. limit 72 to randomized controlled trial

74. 73 not 4

75. 74 not 5

76. (T1DM or (T2 adj1 DM)).ti,ab,ot.

77. 75 not 76

