



Tinjauan atas Ezelin® – Biosimilar Insulin Glargine Pertama di Indonesia

Martinova Sari Panggabean
Medical Department PT. Kalbe Farma, Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau keduanya. Salah satu terapi diabetes melitus adalah insulin. Tujuan terapi insulin adalah menirukan pola sekresi insulin endogen individu normal. Insulin glargine merupakan insulin basal kerja panjang yang memiliki masa kerja hingga 24 jam dalam mengendalikan glukosa darah puasa. Saat ini telah tersedia insulin basal biosimilar dari insulin glargine.

Kata kunci: insulin, insulin basal, insulin glargine, biosimilar, diabetes melitus

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. *Insulin treatment is a component of diabetes treatment.* The aim of insulin therapy is to mimic physiologic insulin profile through insulin replacement. Insuline glargine is a long-acting basal insulin *which* lasts up to 24 hours. Recently, biosimilar insulin glargine has been manufactured and distributed in Indonesia. **Martinova Sari Panggabean. Review on Ezelin® – The First Biosimilar Insulin Glargine in Indonesia**

Keywords: insulin, basal insulin, insulin glargine , biosimilar, diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau keduanya.¹ Kasus DM pertama kali dilaporkan dalam naskah Mesir sekitar 3000 tahun yang lalu. Pada tahun 1936, perbedaan antara diabetes melitus tipe 1 dan 2 baru jelas diketahui. DM tipe 2 pertama kali dijelaskan sebagai komponen sindrom metabolik pada tahun 1988.^{2,3}

Menurut data RISKESDAS tahun 2013 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa prevalensi DM tahun 2013 adalah 2,1 %, lebih tinggi dibanding tahun 2007 (1,1%). Proporsi penduduk ≥15 tahun dengan diabetes melitus (DM) pada tahun 2013 adalah 6,9 % meningkat dibanding tahun 2007 yaitu 5,7%.⁴ Menurut *International Diabetic Federation* (IDF) tahun 2015, tercatat sebanyak 415 juta pasien DM yang ada di seluruh dunia, dimana diperkirakan 1 dari 11 orang dewasa menderita DM. Jumlah ini pun diperkirakan

akan meningkat menjadi 642 juta pasien DM pada tahun 2040. Prevalensi Indonesia merupakan negara di urutan ke 7 dengan 10 juta penderita DM setelah China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, Mexico.⁵

KLASIFIKASI DM

Klasifikasi DM dapat dilihat pada **tabel 1**.^{1,6}

PATOGENESIS DM TIPE 2

Resistensi insulin pada otot dan hati serta

kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2.¹ Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (*ominous octet*).¹ DeFronzo (2009) menyampaikan bahwa tidak hanya otot, hati dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2; terdapat peran organ lain yang disebutnya sebagai *the ominous octet*. Selain otot, hati dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatnya

Tabel 1. Klasifikasi etiologi DM

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut Autoimun Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	Defek genetik fungsi sel beta Defek genetik kerja insulin Penyakit eksokrin pankreas Endokrinopati Karena obat atau zat kimia Infeksi Sebab imunologi yang jarang Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	

Alamat Korespondensi email: martinova.saripanggabean@kalbe.co.id



lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2.^{1,7}

DIAGNOSIS DM

Adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:^{1,6}

- Keluhan klasik DM: poliuria (sering kencing), polidipsia (haus atau sering minum), polifagia (banyak makan) dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena.^{1,8} Diagnosis tidak dapat ditegakkan hanya atas dasar adanya glukosuria.^{1,8}

TATALAKSANA DM

Tujuan penatalaksanaan DM secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes; meliputi tujuan jangka pendek yaitu menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut, dan tujuan jangka panjang yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.^{1,8} Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM.^{1,8} Untuk mencapai tujuan tersebut perlu pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.¹

Empat pilar pengelolaan DM yaitu edukasi, perencanaan makan, latihan jasmani, dan penggunaan obat atau insulin.⁸

1. Edukasi
DM tipe-2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang lengkap, pengembangan keterampilan, dan motivasi.
2. Perencanaan makan

Perencanaan makan harus disesuaikan menurut kebiasaan masing-masing individu. Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi: karbohidrat 45-65%, protein 15-20%, dan lemak 20-25%.

3. Latihan jasmani
Aktivitas jasmani yang dianjurkan adalah yang memenuhi prinsip **CRIFE**, yaitu: *continuous* (selalu, kontinu), *rhythmical* (ritmik, berirama), *interval* (selang-seling), *progressive* (bertahap), dan *endurance*

Tabel 1. Klasifikasi etiologi DM

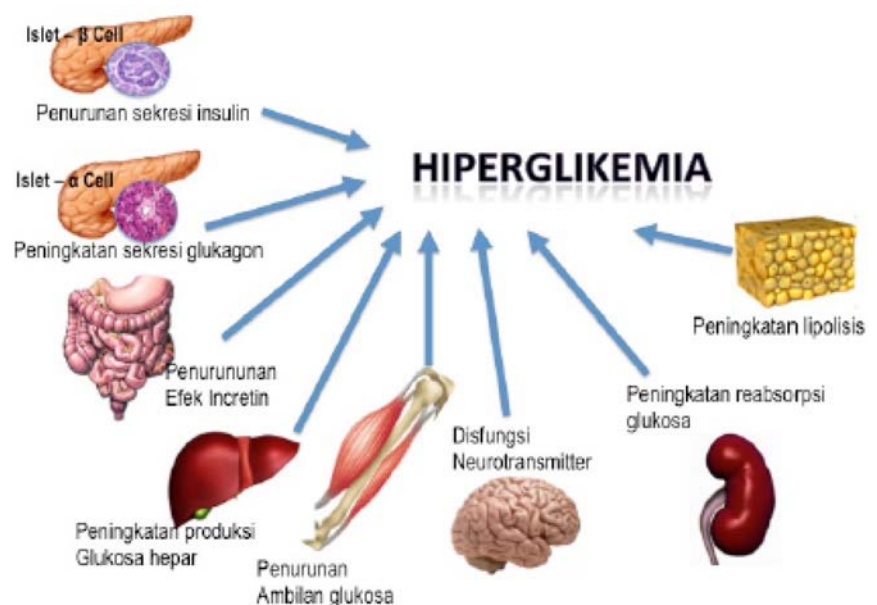
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut ■ Autoimun ■ Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	■ Defek genetik fungsi sel beta ■ Defek genetik kerja insulin ■ Penyakit eksokrin pankreas ■ Endokrinopati ■ Karena obat atau zat kimia ■ Infeksi ■ Sebab imunologi yang jarang ■ Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	

Tabel 2. Kriteria Diagnosis DM^{1,6}

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP).

Tabel 3. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes.¹

	HbA1C (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa darah 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$< 5,7$	< 100	< 140



Gambar 1. *The Ominous Octet*: delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe-2.^{1,7}



(daya tahan).

4. Terapi Farmakologis atau dengan obat
Terapi farmakologis berupa obat hipoglikemik oral (OHO), insulin, atau terapi kombinasi OHO-insulin. Bagan algoritma pengelolaan DM tipe-2 di Indonesia dapat dilihat pada skema berikut.¹

Berdasarkan panduan Konsensus PERKENI 2015 di atas, terapi DM tipe-2 dapat dimulai berdasarkan kadar HbA1c pasien saat terdiagnosis. Apabila kadar HbA1c < 7,5%, mulai dengan monoterapi lini utama yaitu metformin. Jika target HbA1c belum tercapai dalam 3 bulan atau saat pertama terdiagnosis kadar HbA1c > 7,5%, kombinasi *dual therapy* yaitu metformin ditambah salah satu obat hipoglikemik oral (sulfonil urea, tiazolidindion, DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor, GLP-1 RA, atau insulin basal). Jika target HbA1c belum tercapai dalam 3 bulan

dapat menggunakan kombinasi *triple therapy*. Jika target HbA1c masih belum tercapai dalam 3 bulan, digunakan kombinasi terapi injeksi (insulin dan/atau GLP-1 RA). Insulin dapat langsung menjadi pilihan terapi apabila saat terdiagnosis kadar HbA1c > 9%.¹

Dapat dilihat dalam Konsensus PERKENI 2015,¹ bahwa terapi DM dapat dimulai dengan monoterapi dan dikombinasi dengan insulin basal ataupun insulin basal sebagai inisiasi, sesuai kadar HbA1c pasien.

INSULIN BIOSIMILAR

Insulin biosimilar dibuat sangat mirip dengan produk insulin original/rujukan, dengan menggunakan teknik serupa tapi tidak identik dengan yang digunakan oleh pemegang paten original.⁹ Jadi meskipun memiliki asam amino sama namun karakteristik dan profil klinisnya sedikit berbeda dari originatornya. Imunogenisitas, pembuatan, regulasi, dan substitusi merupakan aspek-aspek yang

perlu dipertimbangkan dalam menggunakan insulin biosimilar.⁹

Produsen biosimilar tidak harus mengeluarkan biaya riset dan pengembangan maupun uji klinis skala penuh, sehingga harganya mungkin lebih terjangkau dari originatornya. Hal ini dapat mengurangi biaya pengobatan pasien diabetes secara kumulatif, memperluas kompetisi pasar, serta meningkatkan aksesibilitas dan menambah alternatif insulin bagi penyandang diabetes.⁹ Salah satu insulin biosimilar yang saat ini telah tersedia di Indonesia adalah Ezelin*.

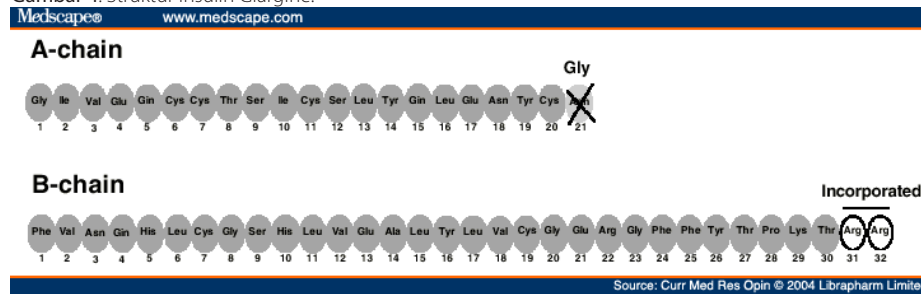
Ezelin* (Insulin Glargine)

Ezelin* merupakan insulin basal biosimilar dari *insulin glargine*, yang pertama di Indonesia. Produk ini mulai dipasarkan sejak trimester pertama tahun 2017. Adanya produk biosimilar dengan harga yang lebih terjangkau diharapkan dapat menurunkan biaya pengobatan diabetes, memperluas kompetisi pasar, serta meningkatkan akses dan menambah alternatif insulin bagi penyandang diabetes.

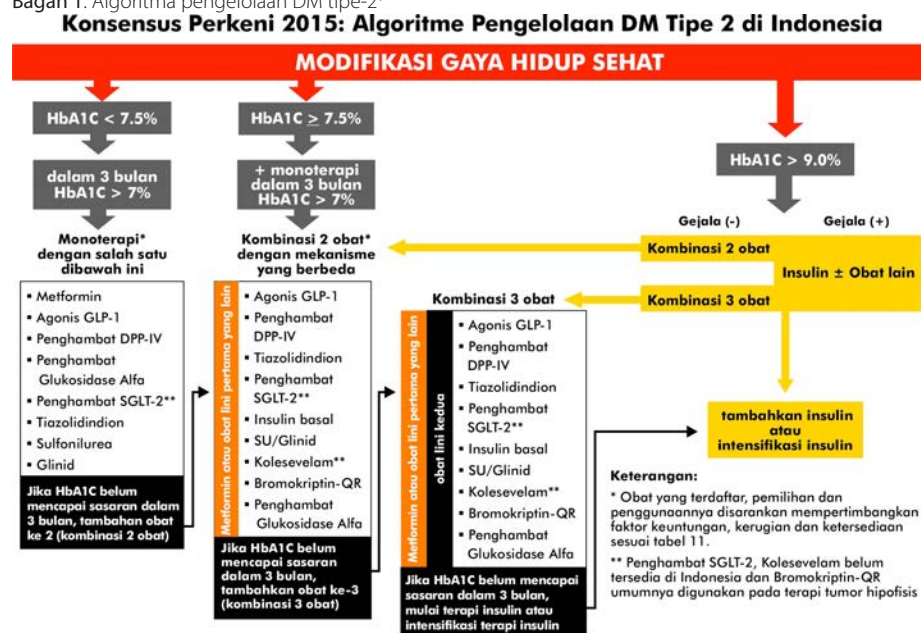
Setiap mL larutan injeksi Ezelin* mengandung 3,64 mg *insulin glargine* dan setiap *cartridge* mengandung 3 mL setara 300 unit *insulin glargine*. Ezelin* dengan zat aktif *insulin glargine* merupakan analog *human insulin* masa kerja panjang yang dihasilkan dengan teknologi rekombinan DNA menggunakan *E. coli* (K 12 strain). *Insulin glargine* berbeda dengan *human insulin* yaitu asam amino *asparagine* pada posisi A21 digantikan oleh *glycine* dan 2 *arginine* ditambahkan ke C-terminus dari rantai B. Nama kimia adalah *21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin*.^{3,10,11}

Insulin glargine tidak mempunyai puncak (*peakless*), sehingga memiliki konsentrasi plasma datar (*plateau*) yang luas. Insulin basal kerja panjang seperti insulin glargine memiliki risiko hipoglikemia nokturnal lebih rendah dibandingkan insulin kerja menengah seperti NPH.¹³ Masa kerja *insulin glargine* panjang yakni hingga 24 jam, sehingga pemberiannya cukup satu kali per hari. Hal tersebut yang membedakan dari kelompok insulin NPH yang banyak dipakai saat ini, yang masa kerjanya relatif lebih singkat dibandingkan *insulin glargine* sehingga perlu pemberian 2-3 kali per hari. Insulin glargine diberikan sekali sehari secara subkutan sebagai terapi pada anak dan

Gambar 4. Struktur Insulin Glargine.¹²



Bagan 1. Algoritma pengelolaan DM tipe-2¹





dewasa penderita diabetes tipe-1 atau 2 yang memerlukan insulin basal (kerja lama) sebagai kontrol hipoglikemia.^{10,12}

Farmakodinamik Insulin Glargine

Insulin glargine merupakan insulin analog manusia yang memiliki masa kerja panjang, pada pH netral memiliki daya larut rendah dan memiliki daya larut tinggi pada pH asam, pada pH 4. Dengan pemberian subkutan, kondisi asam berubah menjadi pH netral yang akan menyebabkan formasi insulin menjadi presipitasi mikro; presipitasi mikro *insulin glargine* akan dilepaskan secara berkelanjutan dan perlahan.¹⁰

Kerja utama *insulin glargine* adalah sebagai pengatur metabolisme glukosa, selain itu insulin memiliki efek anabolik dan anti-katabolik di beberapa jaringan tubuh. Di otot dan jaringan lain (kecuali otak), insulin menyebabkan terjadinya transfer glukosa dan asam amino intraseluler secara cepat, memacu anabolisme dan menghambat katabolisme protein. Di hati, insulin akan meningkatkan ambilan dan penyimpanan glukosa menjadi bentuk glikogen, menghambat glukoneogenesis dan menyebabkan konversi glukosa yang berlebih menjadi cadangan lemak.¹⁰

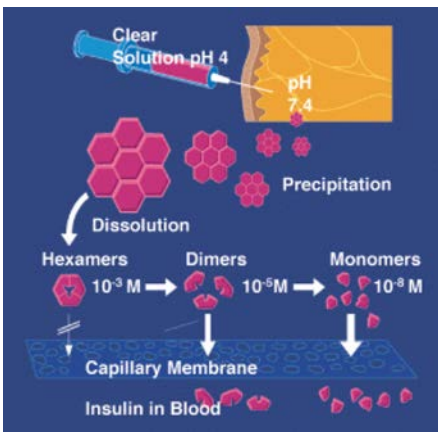


Figure 3. Mechanism of action of insulin glargine. Glargine, which has an acidic pH, is injected into subcutaneous space with normal pH, where it forms microprecipitates. Microprecipitates dissociate to hexamers, dimers, and finally, to monomers, which are absorbed across the capillaries.

Adapted from Kramer W. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Supp 12):P42.

Gambar 5. Mekanisme kerja insulin glargine. (Ref⁷)

Metode Pemberian

Ezelin[®] harus diberikan secara subkutan

sekali sehari pada waktu yang sama setiap hari. Selanjutnya Ezelin[®] juga dapat diberikan kapanpun dalam sehari pada pasien yang memerlukan penyesuaian. Tidak dianjurkan pemberian secara intravena, karena pemberian intravena dari dosis yang biasa digunakan secara subkutan dapat menghasilkan hipoglikemia berat.

Berdasarkan panduan *American Diabetes Association* 2018, dosis awal insulin basal cukup 10 U per hari atau 0,1 hingga 0,2 U/kgBB/hari.⁶ Dosis ini dapat berbeda bagi tiap pasien karena dapat dipengaruhi oleh pola makan, aktivitas fisik, kerja atau penyakit lain.⁶ Penyesuaian dosis dapat dilakukan sesuai tabel 5.

CARA PERAKITAN CARTRIDGE PEN EZELIN[®].

¹⁰

Persiapan

Cuci tangan dan siapkan hal-hal berikut ini sebelum memulai injeksi:

- Easy-Pen Ezelin[®]
- Insulin cartridge Ezelin[®] 3 mL
- Jarum baru
- Kapas alkohol



1. Buka tutup pen



2. Putar tempat penyimpanan cartridge ke arah dalam



Tabel 5. Penyesuaian dosis insulin basal.⁹

Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Dosis insulin basal
<90 atau terdapat gejala hipoglikemia	Turunkan dosis
90-130 atau sesuai dengan konsensus perkeni terbaru.	Pertahankan dosis
>130	Naikkan dosis 2-3 unit setiap 3-7 hari

Dorong batang berulir ke belakang.

Catatan: Batang berulir pada pen dapat tidak memanjang keluar. Batang berulir akan maju ke depan jika tombol injeksi ditekan saat cartridge sudah ada di dalam pen.



Ambil insulin cartridge 3 mL Gan & Lee, periksa apakah insulinnya jernih, dan sesuai dengan formulasi yang akan dipakai, tanggal kadaluarsa, jernih/tidaknya insulin, utuh/tidaknya cartridge. Periksa kode warna pada tutup dan karet pada cartridge karena akan memperlihatkan jenis insulin yang berbeda.



Masukkan ujung yang paling kecil dari cartridge ke dalam tempat penyimpanan cartridge di pen.



1. Satukan ujung bawah tempat penyimpanan cartridge yang telah berisi cartridge dengan bagian badan pen lalu putar ke arah luar untuk mengencangkan keduanya.
2. Gunakan kapas alkohol untuk membersihkan gasket karet setelah memasang cartridge pada tempat penyimpanannya.

Teknik Injeksi

Teknik injeksi insulin *glargine*:¹⁰

1. Pastikan pen dan cartridge Ezelin[®] telah dirakit, pasang jarum dengan pen dalam satu garis lurus.
2. Cocokkan dosis sesuai dengan kebutuhan

INFO PRODUK



dengan memutar tombol pengatur dosis. Dosis dapat diatur secara bertahap mulai dari 1 IU hingga 60 IU.

3. Pastikan pen Ezelin® diinjeksikan ke kulit yang bersih, jangan lakukan apusan dengan kapas alkohol. Injeksikan pen insulin pada lapisan lemak yang lembut, dan bukan ke otot. Untuk menghindari obat masuk ke otot, maka bagi orang yang langsing/kurus, bagian tubuhnya mungkin harus dicubit sebelum menyuntikkan insulin.
4. Masukkan jarum ke dalam kulit, suntikkan insulin dengan menekan tombol injeksi sepenuhnya hingga jumlah dosis yang tertera pada pen kembali ke angka nol. Injeksikan dengan sudut 90 derajat.
5. Jika setelah mencabut pen insulin lalu keluar darah, lakukan penekanan ringan pada daerah tersebut. Jangan digosok karena akan meningkatkan kecepatan penyerapan insulin.
6. Tutup kembali pen insulin lalu simpan di tempatnya sampai digunakan kembali.

Ezelin® sebaiknya tidak dilarutkan atau dicampur dengan insulin atau larutan lainnya. Jika dilarutkan atau dicampur larutan dapat menjadi keruh, dan profil farmakodinamik atau farmakokinetiknya dapat mengalami perubahan yang tidak dapat diprediksi.¹⁰

Bioavailabilitas insulin campuran juga sedikit menurun dibandingkan penyuntikan terpisah.¹⁰

Perhatian khusus pada penyimpanan

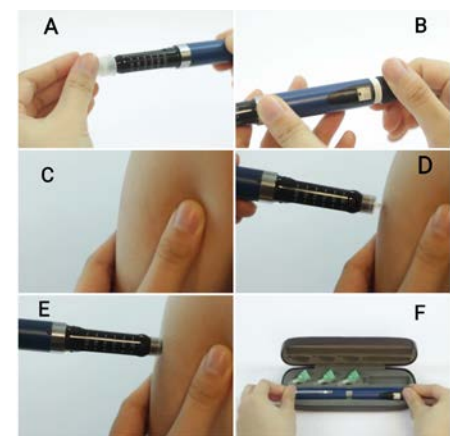
Cartridge Ezelin® yang belum dibuka harus disimpan di lemari es (2-8°C). Ezelin® jangan disimpan pada *freezer* dan tidak boleh menjadi beku. Buang *cartridge* jika insulin telah membeku. *Cartridge* yang telah dibuka, baik disimpan di lemari es ataupun tidak harus digunakan dalam 28 hari, lindungi dari panas dan cahaya, selama temperatur tidak lebih dari 25°C.¹⁰

SIMPULAN

Ezelin® merupakan biosimilar insulin *glargine* pertama di Indonesia yang dapat digunakan sebagai alternatif insulin basal bagi pasien diabetes melitus. Insulin *glargine* dihasilkan dengan teknologi rekombinan DNA *E coli*. Kelebihan insulin *glargine* adalah masa kerja yang panjang hingga 24 jam sehingga mengendalikan kadar glukosa darah basal (puasa) pasien DM; sehingga pemberiannya praktis dan dengan demikian meningkatkan kepatuhan pasien. Insulin *glargine* juga tidak memiliki puncak (*peakless*) sehingga risiko hipoglikemia pada malam hari menjadi lebih rendah.



Gambar 5. Teknik injeksi Ezelin®



Gambar 6. Lokasi Penyuntikan Ezelin®

REFERENSI

1. PERKENI. Konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe-2 di Indonesia; 2015.
2. Ahmed AM. History of diabetes mellitus; abstract. *Saudi Med J*. 2002 Apr;23(4):373-8. [cited August 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953758>.
3. Hingenfeld R et al. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. 2014. [cited August 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045187/>
4. Riskesdas. Riset kesehatan dasar. 2013. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
5. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 7th ed. 2015. [cited August 2018]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1).
7. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58: 773-795.
8. PERKENI. Konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe-2 di Indonesia; 2011
9. PERKENI. Petunjuk praktis penggunaan insulin; 2015
10. Product Knowledge Ezelin®. Jakarta, Indonesia: PT.Kalbe Farma Tbk 2017
11. Gerich JE. Insulin glargine: long-acting basal insulin analog for improved metabolic control. 2004. [cited August 2018]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/466194_4
12. Bahendeka S et al. EADSG guidelines: insulin therapy in diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:449-492. [cited August 2018]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-018-0384-6>.