

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
10 juni 2013

Uw kenmerk  
Farma-3164286

Datum  
25 juni 2013

Ons kenmerk  
ZA/2013072858

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
GVS beoordeling lixisenatide (Lyxumia®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 juni 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel lixisenatide (Lyxumia®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Lixisenatide is beschikbaar als oplossing voor injectie 10 microgram en 20 microgram. Het wordt toegediend als een eenmaal daagse subcutane injectie. Het is een glucagon-lijke peptide-1 (GLP-1) agonist. Het is geregistreerd voor diabetes mellitus type 2 in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of basale insuline wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle geven.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat lixisenatide onderling vervangbaar is met de overige GLP1-agonisten, die zijn geregistreerd voor diabetes mellitus type 2. Deze zijn opgenomen op bijlage 1A in het GVS in het cluster 0A10BXAP V.

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat lixisenatide kan worden opgenomen in het bovengenoemde cluster op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 20 microgram worden gehanteerd. Daarbij dienen voor lixisenatide op basis van deze marginale toetsing dezelfde bijlage 2 voorwaarden te gelden als voor de overige GLP1-analoga.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Rapport**

## **GVS-rapport Lixisenatide (Lyxumia®)**

Op 24 juni 2013 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

**Publicatienummer**

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

2013067497

***Afdeling***

Geneesmiddelen zorg

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

***Bestellingen***

GVS-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
1	2.a.1 Lixisenatide (Lyxumia®)
1	2.a.2 Voorstel fabrikant
1	2.a.3 Beoordeling opnamen in het GVS
1	2.a.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid
6	2.a.6 Standaarddosering
6	2.a.7 Conclusie plaats in het GVS
6	3. Conclusie
6	Literatuur

# Lixisenatide (Lyxumia®)

## 1. Inleiding

In de brief van 10 juni 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over lixisenatide (Lyxumia®)

## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

### 2.a.1. Lixisenatide (Lyxumia®)

#### **Samenstelling**

Lixisenatide oplossing voor injectie 10 microgram, 20 microgram.

#### **Geregistreerde indicatie**

Diabetes mellitus type 2 in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of basale insuline wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle geven.

### 2.a.2. Voorstel fabrikant

In Nederland zijn er twee glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonisten op de markt (exenatide en liraglutide). Deze middelen zijn opgenomen in cluster OA10BXAP V. Lixisenatide is een structuuranaloog van exenatide en liraglutide en is de derde GLP-1 agonist die geregistreerd is. Sanofi is van mening dat lixisenatide onderling vervangbaar is met exenatide en liraglutide en verzoekt de opname van lixisenatide in het bovengenoemde cluster.

### 2.a.3. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Lixisenatide is een GLP-1 agonist. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van lixisenatide komen de overige GLP-1 agonisten in aanmerking die zijn opgenomen in cluster OA10BXAP V (exenatide en liraglutide) op bijlage IA. Omdat lixisenatide een structuuranaloog is van exenatide en liraglutide kan worden volstaan met een marginale toetsing.

### 2.a.4. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

De GLP-1 agonisten in het GVS cluster OA10BXAP V zijn geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in tweevoudige of drievoudige combinatie met geregistreerde orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, zoals metformine, een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion bij volwassenen bij wie geen adequate glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen.

Lixisenatide en exenatide zijn eveneens geïndiceerd als aanvullende behandeling op basale insuline met of zonder

metformine bij volwassenen bij wie geen adequate glykemische controle is bereikt met deze middelen. Deze indicatie is momenteel uitgesloten van vergoeding.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

***Gelijke toedieningsweg***

De GLP-1 agonisten in het GVS cluster 0A10BXAP V worden toegediend door middel van injectie. Ook lixisenatide heeft deze toedieningsweg.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Lixisenatide is bestemd voor toepassing bij volwassenen. De GLP-1 agonisten in het GVS cluster 0A10BXAP V zijn eveneens bestemd voor toepassing bij volwassenen.

Conclusie:

De genoemde middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De EMA geeft aan dat glycohaemoglobine (HbA1c) de meest geaccepteerde maat is voor de overall lange termijn bloedglucose controle bij diabetes mellitus type 1 en 2. Chronische hyperglykemie is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Daarom wordt verandering van HbA1c ten opzichte van placebo of een vergelijkende behandeling geschikt geacht als primair eindpunt. Ook het proportie patiënten dat een absolute waarde van het HbA1c  $\leq$  7% (in mmol/L) bereikt en/of behoudt moet tussen de verschillende behandelgroepen bepaald worden. Tevens dient het lichaamsgewicht gedocumenteerd te worden ten aanzien van het korte- en langetermijn effect.

Verder geeft de EMA aan dat therapeutische confirmatory trials gericht moeten zijn op het aantonen van onder andere non-inferioriteit van het nieuwe middel ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling, waarvan de effectiviteit al onderzocht is in goed opgezette trials. De duur van zo'n studie moet minimaal zes maanden zijn.

De effectiviteit van lixisenatide is onderzocht in diverse fase III placebogecontroleerde studies. Daarnaast is er één direct vergelijkende studie gepubliceerd waarin lixisenatide wordt vergeleken met exenatide bij patiënten met diabetes mellitus type 2 ongecontroleerd met metformine. De opzet van deze direct vergelijkende studie is beschreven in tabel 1.

**Tabel 1. Direct vergelijkende studie lixisenatide versus exenatide als add-on aan metformine**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoepzet	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Rosenstock, 2013 GetGoal-X studie	Fase III Gerandomiseerde, parallel-groep open-label multicenter, multinational non-inferiority studie	693	Mannen en vrouwen tussen 21-84 jaar met diabetes mellitus type II, onvoldoende gecontroleerd met metformine en een HbA1c van 7-10% (tussen 53 en 86 mmol/mol).	Stapsgewijze dosistoename lixisenatide 10 µg 1 x/ dag ged. 1 week, 15 mg 1 x/dag ged. 1 week en daarna dagelijks 1x/dag 20 µg  exenatide 5 µg 2 x/dag ged. vier weken en daarna 10 µg 2 x/dag	24 weken	Primaire uitkomstmaat: Absolute verandering in HbA1c van baseline tot 24 weken na behandeling.  Secundaire uitkomstmaat: % ptn met HbA1c ≤ 7,0% of ≤ 6,5% bij week 24 en verandering in FPG en lichaamsgewicht van baseline tot 24 weken na behandeling.

HbA1c= hemoglobine van het type 1c; FPG = Fasting Plasma Glucose

### **Placebo-gecontroleerde studies**

#### *Gunstige effecten*

De primaire uitkomst in de placebogecontroleerde studies was de afname van HbA1c. Deze studies lieten allemaal een statische significante en klinisch relevante grotere afname van het HbA1c gehalte zien in de lixisenatide groep dan in de controlegroep.

De absolute reducties zijn -0,74 tot -0,92% bij toevoeging aan andere bloedglucoseverlagende behandelingen zoals metformine, sulphonylureumderivaat of insuline, of combinaties hiervan (EPAR lixisenatide).

De gecombineerde resultaten van placebogecontroleerde studies met exenatide lieten een absolute verlaging van het HbA1c met -0,89% zien bij toevoeging aan metformine en/of een sulphonylureumderivaat (CFH rapport exenatide (Byetta®) en valt binnen de range van die met toevoeging van lixisenatide wordt bereikt.

Liraglutide is met exenatide direct vergeleken in een open, gerandomiseerd onderzoek. Liraglutide en exenatide werden toegevoegd aan metformine en/of sulfonylureumderivaat. In de liraglutide groep daalde het HbA1c gehalte met 1,12% en in de exenatide groep met 0,79%. Hierbij kan worden opgemerkt dat de klinische relevantie van het gevonden verschil in HbA1c daling beperkt is. Redenen hiervoor zijn de hogere dan gebruikelijk dosering die is gebruikt voor liraglutide, alsmede het onbekend zijn van de doseringen van metformine en de sulfonylureumderivaten (CFH rapport liraglutide (Victoza®)).

### **Direct vergelijkende studie**

#### *Gunstige effecten*

*Opzet:* In een 24-weken durende, gerandomiseerde parallel-groep, open-label, multicenter, multinational, non-inferiority studie is de werkzaamheid en veiligheid van lixisenatide (1 maal daags 20 µg) versus exenatide (twee maal daags 10 µg) onderzocht (tabel 1). De non-inferiority grens was van te voren vastgesteld voor een verschil in HbA1c van ≤ 0,4%.

*Resultaten:* Na 24 weken behandelen was de gemiddelde afname in HbA1c groter voor exenatide (0,96%) dan voor lixisenatide (0,79%) ten opzichte van de uitgangswaarde (verschil vs. exenatide: 0.17% (95% BI [0.033-0.297])). Echter de daling die met lixisenatide werd bereikt, viel binnen de vastgestelde non-inferiority marge. Een gelijk proportie patiënten in elke groep bereikte HbA1c < 7,0% na 24 weken behandelen (lixisenatide 48,5% vs. exenatide 49,8%). Het percentage patiënten met een HbA1c < 6,5% was 28,5% in de lixisenatide groep en 35,4% in de exenatide groep. De gemiddelde afname in FGP voor lixisenatide was 1,22 mmol/L en voor exenatide 1,45 mmol/L. De gemiddelde gewichtsafname was groter in de exenatide groep (3,96 kg) dan in de lixisenatide groep (2,96 kg) (tabel 2).

**Tabel 2. Gunstige effecten van lixisenatide en vergelijkende behandeling (exenatide) na 24 weken behandeling, GetGoal studie**

	<i>Lixisenatide 20 µg 1dd</i> (n=318)	<i>Exenatide 10 µg 2 dd</i> (n = 316)	P
<b>Primaire uitkomstmaat</b>			
Afname in HbA1c tov baseline na 24 weken behandelen	0,79 (±0,05)	0,96 (±0,05)	Verschil vs. exenatide 0,17% 95%BI [0,033-0,297]
<b>Secundaire uitkomstmaten</b>			
Proportie ptn HbA1c ≤ 7%	48,5%	49,8%	Niet vermeld
Proportie ptn HbA1c ≤ 6,5%	28,5%	35,4%	Niet vermeld
Afname in FGP tov van baseline na 24 weken behandelen	1,22 mmol/L (±0,12)	1,45 mmol/L (±0,12)	Verschil vs. exenatide 0,23 mmol/L 95% BI [-0,052-0,522]
Gewichtsafname tov van baseline na 24 weken behandelen	2,96 kg (± 0,23)	3,98 kg (± 0,23)	Verschil vs. exenatide 1,02 kg 95% BI [0,456-1,581]

Concluderend kan worden gesteld dat de reductie van HbA1c lager is met lixisenatide dan met exenatide als add-on aan metformine in direct vergelijkend onderzoek, maar wel valt binnen de non-inferiority grens. Ook op basis van indirecte vergelijking is de verlaging van het HbA1c gehalte die kan worden bereikt door toevoeging van lixisenatide aan de bloedglucoseverlagende behandeling vergelijkbaar met de overige GLP1-analoga.

*Ongunstige effecten:*

De meest voorkomende bijwerkingen van GLP-1 analogen zijn aandoeningen van het gastro-intestinale systeem: misselijkheid, braken en diarree met name in het begin van de behandeling en licht van aard.

De direct vergelijkende studie toonde aan dat de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar was voor lixisenatide en exenatide. Het percentage patiënten dat de behandeling stopte vanwege ongunstige effecten kwam voor bij 10,4% in de lixisenatide groep en 13,0% in de exenatide groep. Rosenstock et al. rapporteren de redenen om te stoppen niet. In de lixisenatide groep ervoeren minder patiënten symptomatische hypoglycemie (2,5% vs. 7,9%, P < 0,05) en minder gastro-intestinale bijwerkingen (vooral misselijkheid; 24,5% vs. 35,1%; P < 0,05). De incidentie van ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar in beide behandelgroepen (lixisenatide vs

exenatide: 2,8 vs 2,2%). Er waren geen klinisch relevante veranderingen in hartfrequentie. Een toename van bloed calcitonine van > 20 ng/l waarvoor urgente behandeling nodig is kwam in beide behandelgroepen bij één patiënt (0,3%) voor. Concluderend kan worden gesteld dat de aard van de bijwerkingen van de GPL-1 analoga overeenkomen. Ten opzichte van exenatide ging gebruik in één studie gepaard met minder gastro-intestinale bijwerkingen en hypoglykemieën; het percentage ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar.

*Toepasbaarheid:*

Alle GLP-1 agonisten mogen niet toegepast worden bij diabetes mellitus type 1 en diabetische ketoacidose. Exenatide mag ook niet worden toegepast bij diabetes mellitus type 2 indien insulinetoepassing is aangewezen wegens disfunctie van bèta-cellen. De ervaring met GLP-1 agonisten bij pediatrische (< 18 jaar) en ouderen (> 75 jaar) is beperkt. Gebruik van GLP-1 agonisten wordt onder andere afgeraden bij ziekten van het maagdarmkanaal, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en een voorgeschiedenis of vermoeden van pancreatitis en voorzichtigheid is geboden bij hartfalen. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is met lixisenatide geen dosisaanpassing nodig; toepassing van liraglutide wordt afgeraden bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Het gebruik van GLP-1 agonisten wordt ontraden tijdens zwangerschap, bij vrouwen die de wens hebben zwanger te worden en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Door vertraging van de maaglediging door lixisenatide of de overige GLP-1 analoga kan de absorptiesnelheid van oraal toegediende middelen verminderen. Hierdoor is voorzichtigheid geboden bij patiënten die orale geneesmiddelen gebruiken die een snelle gastro-intestinale absorptie vereisen, die een nauwkeurige klinische controle vereisen of een nauwe therapeutische breedte hebben. Optreden van antistoffen is gemeld maar was echter geen voorspellende waarde voor instelling van HbA1c.

*Gebruiksgemak:*

Liraglutide wordt één maal per dag onafhankelijk van de maaltijden geïnjecteerd. Exenatide wordt twee maal per dag geïnjecteerd maximaal één uur voor het ochtend- en avond maaltijd. Daarnaast bestaat er ook een langwerkend exenatide preparaat (één keer per week). Lixisenatide wordt één maal per dag geïnjecteerd, binnen het uur voorafgaand aan het ontbijt of het avondeten.

Conclusie:

Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

*2.a.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Lixisenatide is onderling vervangbaar met de middelen in het



GVS cluster 0A10BXAP V.

#### *2.a.6. Standaarddosering*

Er is geen DDD vastgesteld voor lixisenatide. Voor lixisenatide luidt het doseringsadvies volgens de samenvatting van de productkenmerken als volgt: aanvangsdosis 10 microgram lixisenatide eenmaal per dag gedurende 14 dagen. Onderhoudsdosis: vanaf dag 15: 20 microgram eenmaal/dag. De standaarddosering kan op grond daarvan op 20 microgram per dag worden vastgesteld.

#### *2.a.7 Conclusie plaats in het GVS*

Lixisenatide kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A10BXAP V.

### **3. Conclusie**

Op grond van bovenstaande overwegingen kan lixisenatide als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige GLP-1 analoga in het cluster 0A10BXAP V. Lixisenatide kan daarom in dit cluster worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosering van 20 microgram.

Daarbij gelden voor lixisenatide dezelfde bijlage 2 voorwaarden als voor de overige GLP1-analoga, te weten:

Voorwaarde: uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, tenzij de verzekerde al op 1 mei 2011 met dit middel in combinatie met insuline wordt behandeld.

### **Literatuur**

1. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). London: European agency for the evaluation of medicinal products; 2010.
2. Rosenstock J, Raccach D, Kor A, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. A 24-Week, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013. DOI: 10.2337/dc12-2709.
3. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). Diabetes Care 2013. DOI: 10.2337/dc12-2006.
4. Farmacotherapeutisch rapport liraglutide (Victoza®) bij de indicatie diabetes mellitus type 2.
5. Farmacotherapeutisch rapport exenatide (Beyetta®) bij de indicatie diabetes mellitus type 2.

