



## **(21096) FIXAPROST, THEA Pharma S.A.**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Januar 2021**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

FIXAPROST wurde von Swissmedic per 17.04.2020 mit folgender Indikation zugelassen:  
«Zur Senkung des Augeninnendruckes beim Weitwinkel-Glaukom und bei erhöhtem Augeninnendruck (okuläre Hypertension)».

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Zulassungsstudie**

In einer dreimonatigen, randomisierten, für den Prüfer verblindeten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von FIXAPROST mit der Wirksamkeit und Sicherheit des Referenzprodukts mit Konservierungsmittel (XALACOM oder Generika mit Latanoprost/ Timolol 50 mcg/5 mg pro ml) an 242 Patienten mit okulärer Hypertonie oder mit Offenwinkelglaukom verglichen.

**F. Aptel et al.:** Noninferiority of Preservative-free Versus BAK-preserved Latanoprost-Timolol Fixed Combination Eye Drops in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: J Glaucoma 2019; 28: 498–506.

Design: Noninferiority-Studie: Dreimonatige, randomisierte, für den Prüfarzt verblindete Phase 3-Studie mit Parallelgruppendesign mit 242 Patienten.

##### Intervention:

- FIXAPROST Monodosen ohne Konservierungsmittel (n=127) oder
- Referenzpräparate (XALACOM oder Generika mit Latanoprost/ Timolol, jede Marke war erlaubt) mit Konservierungsmittel in Fläschchen (n=115).

##### Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Weitwinkelglaukom oder okuläre Hypertension in beiden Augen
- Während  $\geq 2$  Monaten vorbehandelt und gut kontrolliert mit einer Latanoprost 0.005%/ Timolol 0.5% Fixkombination mit Konservierungsmittel (XALACOM oder Generika mit Latanoprost/ Timolol)
- Intraokulärer Druck (IOD)  $\leq 18$  mm Hg in beiden Augen
- Die Monotherapie mit einem einzelnen Wirkstoff erzielte keine ausreichende Krankheitskontrolle, worauf auf eine konservierte Fixkombination mit Latanoprost/Timolol umgestellt wurde.

#### Primärer Endpunkt:

- Nicht-Unterlegenheit von FIXAPROST im Vergleich zu konservierungsmittel-haltigen Latanoprost/Timolol- Präparaten wie XALACOM/ Generika mit Latanoprost/ Timolol: Gemessen wurde die durchschnittliche Änderung des Augeninnendrucks im schlechteren Auge um 9 Uhr morgens ( $\pm 1$  Std.) am Tag 84 im Vergleich zu Tag 0 (Behandlungsbeginn). Eine Nicht-Unterlegenheit wurde wie folgt definiert: Die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls der beiden Behandlungen durfte den Wert von 1.5 mmHg nicht überschreiten.

#### Resultate:

- Im primären Endpunkt zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit von FIXAPROST im Vergleich zum Referenzpräparat XALACOM: In beiden Gruppen zeigte sich eine vergleichbare mittlere Senkung des Augeninnendrucks von 0.49 mm Hg im schlechteren Auge (Vergleich von Tag 0 bis Tag 84). Die Ergebnisse für das bessere Auge waren mit denjenigen für das schlechtere Auge vergleichbar.

#### Sekundäre Endpunkte:

##### Wirksamkeit

- Veränderung des Augeninnendrucks im besseren Auge am Tag 84 im Vergleich zur Baseline (Tag 0)
- Veränderung des Augeninnendrucks in beiden Augen am Tag 42 im Vergleich zur Baseline
- Vom Prüfarzt beurteilte globale Wirksamkeit am Tag 42 und am Tag 84 (sehr zufriedenstellend, zufriedenstellend, nicht sehr zufriedenstellend oder nicht zufriedenstellend).

Sicherheit: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (AEs), okuläre und systemische, am Tag 42 und 84.

#### Resultate:

Wirksamkeit: FIXAPROST zeigte vergleichbare Resultate wie das Referenzpräparat XALACOM und dessen Generika.

Sicherheit: Bei FIXAPROST traten an Tag 84 im Vergleich zum Referenzprodukt sowohl weniger subjektive Beschwerden bei der Instillation auf – Irritation/ Brennen/ Stechen (20,5% bei FIXAPROST vs. 41,8% beim Referenzprodukt;  $p < 0,001$ ), Jucken (4,9% vs. 13,9%;  $p = 0,010$ ) – als auch weniger subjektive Beschwerden im Laufe des Tages, unabhängig von der Instillation (Irritation/ Brennen/ Stechen: 7,4% vs. 12,7%;  $p = 0,094$ ; Jucken: 1,6% vs. 13,6%;  $p < 0,001$ ).

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

#### Sicherheit

Der Schweizer Fachinformation ist zu entnehmen, dass Latanoprost häufig zu Augenirritationen (Brennen, Kratzen, Jucken, Stechen und Fremdkörpergefühl) führen kann. Auch Timolol kann zu Symptomen einer okularen Irritation (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Reissen, Rötung) führen.

Bekannt ist auch, dass FIXAPROST und XALATAN zu Veränderungen der Irispigmentierung führen können. FIXAPROST und XALATAN können nach und nach den braunen Pigmentanteil der Iris erhöhen.

#### Verträglichkeit

Das BAG entnimmt der Zulassungsstudie (F. Aptel et al.), dass die Verträglichkeit bei den drei Symptomen «Tränenfluss, Fremdkörpergefühl und Trockenheitsgefühl» bei FIXAPROST und den konservierten Latanoprost/Timolol-Referenzprodukten gleich gut war.

Bei den beiden Symptomen «Irritation/ Brennen/ Stechen und Jucken» war FIXAPROST hingegen besser verträglich als die konservierten Latanoprost/Timolol-Referenzprodukte.

### **Medizinische Leitlinien**

#### Europäische Glaukom Guidelines (EGS 2014)

EGS: European Glaucoma Society. Terminologie und Leitlinien für das Glaukom. 4. Auflage, 2014. [www.eugs.org](http://www.eugs.org). Die Europäischen Glaukom-Guidelines empfehlen für die Langzeitanwendung und bei Patienten, die konservierte Augentropfen schlecht vertragen, die Anwendung von konservierungsmittelfreien Tropfen.

Das BAG hat auch die Informationen von Uptodate berücksichtigt.

### **Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Dem BAG wurde nur eine Vergleichsstudie eingereicht, die Zulassungsstudie (FIXAPROST vs. XALACOM oder Generika). Dem BAG liegen keine Vergleichsstudien zu weiteren Präparaten vor.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

FIXAPROST ist XALACOM in Bezug auf die Wirksamkeit nicht unterlegen.

Bei FIXAPROST traten an Tag 84 im Vergleich zum Referenzprodukt (XALACOM) weniger subjektive Beschwerden bei der Instillation auf (Irritation/ Brennen/ Stechen oder Jucken) und auch weniger subjektive Beschwerden im Laufe des Tages.

Aus Sicht des BAG ist eine einfach verblindete Studie (nur für den Prüfer verblindet) nicht geeignet, um Unterschiede bei der Verträglichkeit (bei subjektiven Beschwerden) zu zeigen. Die Patienten waren nicht neutral, zumal sie wussten, ob sie Augentropfen mit oder ohne Konservierungsmittel erhielten.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosisstärken**

FIXAPROST enthält wie XALACOM die beiden Wirkstoffe Lantanoprost 50mcg/ml und Timolol 5mg/ml.

### **Packungsgrössen**

Aus Sicht des BAG sind die beiden Packungsgrössen mit 30 oder 90 Monodosen für 1 Monat resp. 3 Monate zweckmässig.

### **Zulassungsstatus ausländischer Zulassungsbehörden**

EMA: Zugelassen seit 2018: *Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.*

FDA. Nicht zugelassen.

### **Beurteilung ausländischer Institute**

Es liegen noch keine Beurteilungen durch ausländische Institute vor.

### **Medizinischer Bedarf**

FIXAPROST ist ein Latanoprost-Timolol Kombinationspräparat ohne Konservierungsmittel. XALACOM und die Latanoprost-Timolol-Generika enthalten Konservierungsmittel.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- Es gilt folgende Kombinationsregel für den therapeutischen Quervergleich (TQV), da die Wirkstoffe von FIXAPROST nicht mehr patentgeschützt sind: *Sind bei einem Kombinationspräparat alle Wirkstoffe nicht mehr patentgeschützt, so dürfen die Kosten für das Kombinationspräparat die Summe der durchschnittlichen Kosten der wirkstoffgleichen Monopräparate nicht übersteigen. Für die Berechnung der durchschnittlichen Kosten der wirkstoffgleichen Monopräparate werden sowohl die Originalpräparate resp. Referenzpräparate als auch die Generika resp. Biosimilars herangezogen. Der Vergleich von Kombinationspräparaten mit Monopräparaten erfolgt auf Basis der kleinsten Packung mit der tiefsten Dosisstärke, es sei denn die kleinste Packung mit tiefster Dosisstärke erlaubt keinen*

*adäquaten Vergleich, weil z.B. die tiefste Dosis von Kombinationspräparat und Monopräparat(en) nicht übereinstimmt.*

Die Summe aller Latanoprost-Monopräparate (XALATAN, LATANOPROST Pfizer, LATANOPROST Mepha, LATANOPROST Sandoz, LATANO-VISION MONOPROST, LATANOTIM-VISION) und aller Timolol-Monopräparate (TIMISOL SDU, TIMOPTIC) ergibt ein TQV-Niveau von Fr. 14.84.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 30.09.2020 (keine Änderung des APV per 11. November 2020) mit Preisen aus 6 Referenzländern DK, DL, NL, GB, FI und S: **Fr. 18.57**. Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.08/Euro; Fr. 1.23 /GBP; Fr. 0.1447 /DKK; Fr. 0.1014/SEK. Aus dem APV resultieren folgende Preise:

FIXAPROST	APV (FAP)
30 Monodosen à 0.2 ml	Fr. 18.57
90 Monodosen à 0.2 ml	Fr. 51.44

- APV (Fr. 18.57) und TQV (Fr. 14.84) werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

FIXAPROST	FAP	PP
30 Monodosen à 0.2 ml	Fr. 16.70	Fr. 35.55
90 Monodosen à 0.2 ml	Fr. 47.60	Fr. 71.05