



## (21323) VIRUPOS, Ursapharm GmbH

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. April 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

VIRUPOS wurde von Swissmedic per 05. Februar 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„Durch das Herpes-simplex-Virus hervorgerufene Hornhautentzündung des Auges.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach Penetration in eine Zelle, die mit Herpes-simplex-Viren (HSV) oder Varicella-zoster-Viren (VZV) infiziert ist, zu einem Virostatikum wird. Diese Aktivierung des Aciclovirs wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, ein Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Vereinfacht kann man sagen, dass das Virus sein eigenes Virostatikum synthetisiert. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert vermehrt in Herpes-infizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virostatikum, das Aciclovir-Triphosphat
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10-30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNS-Polymerase als zur zellulären DNS-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.
5. Die Virus-DNS-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNS ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNS-Synthese erfolgt.

Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer sehr wirkungsvollen Reduktion der Virusproduktion. Die herpetische Keratitis ist eine rezidivierende Infektion, die überwiegend durch HSV-Typ 1 verursacht wird. Die beiden Hauptformen der herpetischen Keratitis-Läsionen sind:

- dendritische und geographische Ulzerationen, die oft als epitheliale herpetische Keratitis oder oberflächliche herpetische Keratitis bezeichnet werden, und
- stromale Keratitis (Balderson et al. 2015).

Eine zeitnahe Behandlung der herpetischen Keratitis-Ulzera ist unerlässlich, um die subepitheliale und stromale Vernarbung zu begrenzen und das Risiko eines Sehkraftverlusts aufgrund von Komplikationen wie Hornhautvernarbung, Uveitis, Sekundärglaukom, neurotrophe Keratopathie, nekrotisierende oder immunstromale Keratitis und Endothelitis zu verringern.

Da die meisten Fälle von epithelialer HSV-Keratitis innerhalb von 3 Wochen spontan abklingen, besteht das Ziel der Behandlung darin, Stromaschäden und Narbenbildung zu minimieren. Ein sanftes

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



epitheliales Debridement kann durchgeführt werden, um infektiöse Viren und virale Antigene zu entfernen, die eine stromale Keratitis auslösen können. Eine antivirale Therapie, topisch oder oral, ist eine wirksame Behandlung der epithelialen Herpesinfektion (Medscape, Wang 2019). 2019 wurde ZOVIRAX (Aciclovir) Augensalbe vom Markt genommen. Im Jahr 2020 wurde die XOROX Augensalbe zugelassen; diese ist jedoch noch nicht auf dem Schweizer Markt erhältlich. VIRGAN Augengel (Ganciclovir) ist seit dem 01. Dezember 2021 in die SL gelistet.

**Studie 1 - Laibson, P. R. (1982). Acyclovir and vidarabine for the treatment of herpes simplex keratitis. The American Journal of Medicine, 73.1, 281-285.**

Prospektive, randomisierte, doppel-blinde Studie, die die Effektivität und Sicherheit von 3% Aciclovir Augensalbe gegenüber 3% Vidarabin Augensalbe bei Patienten mit einer epithelialen herpetischen Keratitis verglich.

73 Patienten mit aktiver Herpes Simplex Keratitis wurden in die Studie eingeschlossen.

32 Patienten hatten eine Ersterkrankung und 41 hatten eine wiederkehrende herpetische Keratitis.

Studienarme:

- 35 Patienten erhielten 3% Aciclovir
- 38 Patienten erhielten 3% Vidarabin

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver Herpes-simplex-Keratitis und Symptomen seit 14 Tagen oder weniger.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Symptomen, die länger als 14 Tage bestanden
- Antivirale Therapie 1 Woche vor Studieneinschluss
- Nichtansprechen auf Vidarabin oder Hypersensitivität auf Vidarabin in der Vergangenheit
- Begleitende mikrobielle Keratitis, akutes Trauma oder Hornhauttransplantation im Auge mit aktiver Herpes-Keratitis
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Mechanische Wundausschneidung während der aktuellen Herpes-Keratitis-Episode
- Vorgängige Anwendung von Immunmodulatoren

Alle Patienten wurden an Tag 2, 4, 7, 10, 15 und 21 untersucht. Bei jeder Untersuchung wurde folgendes evaluiert:

- Bestkorrigierte Sehschärfe
- Anzahl an epithelialer Läsion durch Fluorescein Staining
- Totale Läsionsoberfläche gemessen durch die linear scale by Haag Streit 900 sit lamp

Primärer Endpunkt:

In der Gruppe der Patienten, die Aciclovir gegen dendritische Keratitis erhielten, wurden bei 31 von 32 Patienten gute Ergebnisse erzielt. Die Hornhäute reepithelisierten innerhalb von 14 Tagen und wiesen zu keinem Zeitpunkt eine vergrößerte Läsion auf, während sie sich bis zum 7. Die durchschnittliche Zeit bis zur Abheilung betrug 4,0 Tage.

Bei den Patienten, die Vidarabin gegen dendritische Keratitis erhielten, kam es bei 33 von 36 Patienten zu einer Reepithelialisierung. Dies geschah in durchschnittlich 4,9 Tagen.

Es gab keinen statistischen Unterschied in der Heilungszeit zwischen diesen beiden Gruppen von Patienten, die Aciclovir und Vidarabin für ihre dendritische Keratitis erhielten.

Sekundärer Endpunkt

Es gab keine Unterschiede bezüglich der Reepithelialisierung der Hornhaut bei Patienten mit Ersterkrankung oder wiederkehrender Erkrankung.

**Studie 2 - Høvdig, G. (1989). A comparison between acyclovir and trifluorothymidine ophthalmic ointment in the treatment of epithelial dendritic keratitis: a double blind, randomized parallel group trial. Acta ophthalmologica, 67.1, 51-54.**

Doppelblinde randomisierte Studie, die die die Effektivität und Sicherheit von 3% Aciclovir Augensalbe gegenüber 2% Trifluorothymidine Augensalbe bei Patienten mit einer epithelialen herpetischen Keratitis verglich.

50 Patienten mit epithelialer Herpes simplex Keratitis.

Studienarme:

- 25 Patienten erhielten 3% Aciclovir
- 25 Patienten erhielten 2% Trifluorothymidine

Dosierung:

5 Mal täglich wurde ein 1-Zoll-Band mit Salbe aufgetragen, bis das Hornhautgeschwür bzw. die Hornhautgeschwüre abgeheilt waren.

Einschlusskriterien:

- Klinische Diagnose einer dendritischen Keratitis typisch für eine Herpes-Simplex-Infektion

Ausschlusskriterien:

- Behandlung mit Hornhautepithelwundausschneidung
- Behandlung mit antiviralen Mitteln oder Steroiden in den 14 vorangegangenen Tagen
- Anzeichen einer bakteriellen Infektion der Hornhautulzera
- Signifikante stromale Erkrankung (eine leichte oder moderate Stromainfiltration in der Nähe des Ulkus war erlaubt)
- Andere gleichzeitig bestehende Hornhauterkrankungen

Alle Patienten wurden an Tag 1, 2, 3, 5 und 7 untersucht.

Heilung wurde definiert als das Auftreten von Epithelgeschwüren, die mit Fluorescein angefärbt wurden.

Primärer Endpunkt:

Die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zur Heilung war bei den Patienten, die mit Trifluorothymidine behandelt wurden, etwas kürzer (durchschnittlich 5,9 Tage, SE 0,65 Tage) als bei denen, die mit Aciclovir behandelt wurden (durchschnittlich 6,1 Tage, SE 0,81 Tage), aber dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant

Das ungefähre Konfidenzintervall für den mittleren Unterschied in der Heilungszeit in den beiden Gruppen betrug -1,4-+2,8 Tage.

Sekundärer Endpunkt

1 Patient in der Trifluorothymidin-Gruppe und 2 Patienten in der Aciclovir-Gruppe waren innerhalb von 14 Tagen nicht geheilt. Demzufolge wurden in dieser Behandlungszeit 96% der mit Trifluorothymidin und 92% der mit Aciclovir behandelten Patienten geheilt.

**Sicherheit / Verträglichkeit**

Fachinformation:

*Sehr selten: Akute Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich angioneurotischem Ödem und Urtikaria.*

*Sehr häufig: Oberflächliche Keratopathia punctata. (Diese erforderte in der Regel kein vorzeitiges Behandlungsende und heilte ohne sichtbare Folgen aus.)*

*Häufig: Vorübergehendes leichtes Stechen oder Brennen.*

*Selten: Blepharitis*

## **Medizinische Leitlinien**

Therapie Aktuell: Konjunktivitis – Ursachen und Behandlung, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 42, Heft 2, April 2015

*Bei oberflächlichen Entzündungen durch Herpesviren ist eine topische Therapie mit Augentropfen oder –salben angezeigt. Nur bei schweren Fällen oder wiederholten Rezidiven ist eine orale Gabe von Aciclovir zu erwägen.*

*Herpes simplex ist in 1–5 % Ursache einer akuten Konjunktivitis. Herpesviren gehören zu den behüllten Viren und sind durch übliche alkoholische Händedesinfektionsmittel inaktivierbar. Die Keratokonjunktivitis ist meist unilateral und mit seröser Sekretion assoziiert. Die Therapie hängt von dem Befall der kornealen Schicht ab.*

### Medscape (Wang) 2019

*Since most cases of herpes simplex virus (HSV) epithelial keratitis resolve spontaneously within 3 weeks, the rationale for treatment is to minimize stromal damage and scarring. Gentle epithelial debridement may be performed to remove infectious virus and viral antigens that may induce stromal keratitis. Antiviral therapy, topical or oral, is an effective treatment for epithelial herpes infection.*

*Treatment options for primary ocular herpes infection include the following:*

- *Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% - 5 times daily*
- *Trifluridine 1% drops - 9 times daily*
- *Vidarabine 3% ointment - 5 times daily*
- *Oral acyclovir 400 mg - 5 times daily for 10 days[20] ; oral acyclovir is the preferred treatment in patients unable to tolerate topical medications and with good renal function*

*A cycloplegic agent may be added to any of the above regimens for comfort from ciliary spasm.*

### American Academy of Ophthalmology (2014)

*Treatment Recommendations: HSV Epithelial Keratitis:*

*Antiviral agents alone are the treatment of choice for HSV epithelial keratitis. Topical corticosteroids should be avoided in the initial management of HSV epithelial keratitis. See Appendix VI for treatment options and dosing. (Strong Recommendation, Good Quality)*

*Antiviral agents are the preferred method of treatment for HSV epithelial keratitis. There are 11 antiviral agents with proven efficacy against HSV. Three are no longer manufactured (idoxuridine, vidarabine, and brivudine), and the use of three others (valganciclovir, foscarnet, and cidofovir) is limited by a poor safety profile. There are two topical (trifluridine and ganciclovir) and three systemic (acyclovir, famciclovir, and valacyclovir) antiviral agents available and actively used for the treatment of HSV epithelial keratitis in the United States. Trifluridine solution and topical ganciclovir gel are the only two antiviral agents approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of HSV. While oral antivirals are widely used in HSV keratitis, their use is considered off label. The following treatment recommendations address the antiviral agents available in the U.S., with the addition of topical acyclovir, which is not FDA approved as a topical ophthalmic agent, but is widely used outside the U.S. There are no studies comparing the two FDA-approved topical antiviral agents (ganciclovir and trifluridine) or between topical trifluridine or topical ganciclovir and systemic acyclovir, valacyclovir, or famciclovir. All published comparative efficacy trials to date involved topical acyclovir. Thus, topical acyclovir has been used as a proxy below for comparing various antiviral agents.*

### Uptodate (16. Dezember 2019)

*Medical treatment — The goals of treatment of HSV ocular disease are to shorten the disease course and to prevent recurrences that can lead to corneal scarring and visual impairment.*

*Epithelial keratitis — Topical antiviral therapy and oral antivirals are both effective for treatment of dendritic and geographic herpes simplex keratitis*

*Specific agents available for treatment include:*

- *Oral agents – Oral acyclovir (400 mg five times daily), or valacyclovir (500 mg three times daily) are both effective. Valacyclovir has the advantage of less frequent dosing but may be more expensive than acyclovir. Treatments can be stopped one week after healing of the lesions.*
- *Topical agents – Acyclovir 3% ophthalmic ointment is the preferred topical treatment. It is used five times daily and continued for three days after clearing of corneal lesions.*

*If acyclovir is not available, topical ganciclovir 0.15% gel is our preferred alternative topical agent. It is given as one application five times daily until epithelial healing occurs and then three times daily for*

one week. Ganciclovir gel appears to have less corneal toxicity than trifluridine and may be better tolerated for long-term use.

Trifluridine 1% is given as one drop every two hours (eight or nine doses daily). Full dosing for two weeks may be necessary to prevent early reactivation, but drops are often tapered after the first week if there is a rapid response. Treatment is limited by epithelial toxicity, especially when used for longer than three weeks.

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Die Guidelines empfehlen eine topische Behandlung bei HSV Keratitis, soweit der Schweregrad der Erkrankung dies zulässt, im Hinblick auf ein geringes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu einer oralen Therapie. Im Studienabschnitt wurden bereits Studien zusammengefasst, die die topische Anwendung von Aciclovir mit Vidarabin und Trifluorothymidin vergleicht. Gemäss einer weiteren eingereichten Metaanalyse (Wilhelmus et al.) ist Aciclovir bei epithelialer Keratitis wirksamer als Idoxuridin und Vidarabin.

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

Aciclovir ist ein bekannter Wirkstoff. In den eingereichten Studien konnte eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir zu Vidarabin und Trifluorothymidin gezeigt werden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als erfüllt.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

#### Fachinformation:

*Ein etwa 1 cm langer Salbenstrang wird 5-mal täglich alle 4 Stunden tagsüber in den Bindehautsack eingebracht. Durch Herunterziehen des unteren Lids wird der Bindehautsack frei, in den dann der Salbenstrang eingebracht wird.*

*Durch Schließen der Lider und Bewegen des Augapfels erfolgt eine Verteilung des Salbenstranges.*

#### Erhaltungstherapie

*Nach Abheilung der Hornhautentzündung soll die Behandlung mindestens noch 3 Tage lang weitergeführt werden.*

*Virupos ist nach Anbruch 4 Wochen verwendbar.*

### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

#### Swissmedic

Die Zulassung von VIRUPOS wird in der Anwendung von Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>bis</sup> HMG stützt sich auf die Zulassung von VIRUPOS in Deutschland. Die Wirksamkeit und Sicherheit von VIRUPOS Augensalbe wurde von Swissmedic demnach nur summarisch geprüft.

In den Aspekten Clinical Review wird erwähnt:

*„Die Fachinformation zu Zovirax Augensalbe enthält zusätzliche Warnhinweise (Inbetrachtziehen einer systemischen Behandlung bei immunsupprimierten Patienten, Infektiosität frischer Läsionen), welche aber nicht unmittelbar im Kontext der Anwendung des Arzneimittels stehen und deswegen in der Fachinformation von Virupos, Augensalbe verzichtbar sind.“*

#### EMA

Es liegen keine Beurteilungen vor.

#### FDA

Es liegen keine Beurteilungen vor.

### **Beurteilung ausländischer Institute**

Es liegen keine Beurteilungen vor.

### Medizinischer Bedarf

In den einzelnen Guidelines wird eine topische Therapie bei HSV Keratitis empfohlen je nach Schweregrad. Nur bei schweren Fällen oder wiederholten Rezidiven ist eine orale Gabe von Aciclovir zu erwägen. In der Schweiz ist im Moment keine topische Therapie für diese Erkrankung auf dem Markt erhältlich. Das geringere Nebenwirkungsprofil von topischen Virustatika gegenüber systemischen spricht für eine bevorzugte Anwendung in dieser Indikation.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zu anderen Virustatika Augensalbe konnte gezeigt werden. Die Packungsgrösse für eine Therapiedauer ist angemessen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung:
- mit folgenden Auflagen:  
(21323) VIRUPOS muss per 01. April 2022 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- aufgrund des folgenden TQV für VIRUPOS Augensalbe, 30mg/g, 4.5g:

Präparat	Form, Stärke, Packung	FAP <sup>1</sup> [Fr.]	Kurkosten [Fr.]
VIRGAN	Augengel, 1.5mg/g, Tb 5g	12.20	12.20
		TQV-Niveau [Fr.]	12.20
		TQV-Preis [Fr.]	<b>12.20</b>

<sup>1</sup> gelisteter FAP per 01. März 2022

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin bestätigten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 24. Februar 2022, Preisen aus 1 Referenzland (D) und einem Wechselkurs zu Fr. 1.08/Euro. Daraus resultiert folgender Preis für (21323) VIRUPOS:

	APV [Fr.]
Augensalbe, 30 mg/g, 4.5g	09.62

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Augensalbe, 30 mg/g, 4.5g	Fr. 10.91	Fr. 20.70