



## **(21238) VIRGAN, Thea Pharma S.A.**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2021**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

VIRGAN wurde von Swissmedic per 7. Dezember 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Behandlung der akuten, oberflächlichen Herpes-simplex-Keratitis“*

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

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus.

VIRGAN® ist eine ophthalmische Gelformulierung von Ganciclovir 0,15% zur topischen Instillation. Ganciclovir ist ein synthetisches antivirales Guanin-Derivat, das in vitro und in vivo gegen Herpes-simplex-Viren (HSV), die Ursache der akuten herpetischen Keratitis, aktiv ist. Ganciclovir, 9-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]guanin oder DHPG ist ein Nukleosid, das in vitro die Replikation menschlicher Viren der Herpes-Gruppe (Herpes simplex Typ 1 und 2, Zytomegalievirus) und Adenovirus-Serotypen: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 19, 22, 28 hemmt. Ganciclovir wird in infizierten Zellen zu seiner aktiven Form Ganciclovirtriphosphat umgewandelt. Die Phosphorylierung findet vorzugsweise in den infizierten Zellen statt, wodurch die Konzentration von Ganciclovirtriphosphat in nicht-infizierten Zellen 10 Mal niedriger ist. Die antivirale Wirkung von Ganciclovirtriphosphat erfolgt durch die Hemmung der Virus-DNS-Synthese über zwei Mechanismen: kompetitive Hemmung viraler DNS-Polymerasen und direkter Einbau in die Virus-DNS, deren Verlängerung somit blockiert wird.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien.

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

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 und im Jahr 2021 wurde die Virupos®-Augensalbe (beide ebenfalls 30 mg/g) zugelassen, jedoch noch nicht auf dem Schweizer Markt erhältlich. Eine Aufnahme von Xorox Augensalbe in die SL wurde vom BAG aufgrund der Wirtschaftlichkeit abgelehnt. Im Moment ist kein topisches antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Herpes simplex Augeninfektionen auf dem Schweizer Markt erhältlich*

## **Studie 1**

**Hoh HB, Hurley C, Claoue C, et al. (1996). Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. British Journal of Ophthalmology, 80, 140-143.**

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von topischem Ganciclovir 0,15% Gel und Aciclovir 3% Salbe bei der Behandlung von dendritischer herpetischer Keratitis.

Es wurden 46 Patienten entweder auf Ganciclovir oder Aciclovir randomisiert und am 2., 7., 10. und 14. Tag nach der Erstkonsultation untersucht. Beurteilt wurden die Sehschärfe, Symptome und Krankheitszeichen einschliesslich der Grösse des Ulkus. Symptome wie Tränenflusses, Reibegefühl, Photophobie, verschwommenes Sehen, Schmerzen und Juckreiz wurden auf einer Skala von 1- 3 (leicht/mässig/schwer) bewertet.

Hinweise einer konjunktivalen (bulbären und palpebralen), hyperämischen, papillären oder folliculären Reaktion, Fluorescein-Konjunktivafärbung und das Vorhandensein einer Tyndall-Reaktion wurden auf ähnliche Weise bewertet. Die Grösse des Ulkus wurde als die maximale Länge in Millimetern bei Anfärbung mit Fluorescein gemessen. Die Heilung wurde als erreicht angesehen, wenn kein Fluorescein mehr aufgenommen wurde.

Anzeichen von Medikamententoxizität wurden bei jedem Besuch aufgezeichnet. Die Auswirkungen des Medikaments auf das Sehen und die Dauer dieser Störung wurden dokumentiert.

### Dosierung:

- Ganciclovir 0.15% und Aciclovir 3% – 5x täglich bis das Geschwür abgeheilt ist
- Danach 3x täglich für 3 Tage

### Einschlusskriterien:

- Patienten mit einer dendritischen Hornhautulzeration von weniger als 7 Tagen
- Patienten mindestens 18 Jahre alt

### Ausschlusskriterien:

- Patienten, die überempfindlich auf Ganciclovir oder Aciclovir reagierten
- Patienten, die in den vorangegangenen 14 Tagen eine immunsuppressive, antivirale oder steroidale Therapie erhalten hatten
- Patienten, die eine Stromabeteiligung oder Keratouveitis aufwiesen
- Frauen im gebärfähigem Alter

Als primärer Endpunkt wurde die Effektivität von Ganciclovir 0.15% und Aciclovir 3% in der Behandlung von Herpes Simplex Keratitis untersucht.

24 Patienten in der Ganciclovir-Gruppe (20 Männer/4 Frauen) und 22 Patienten in der Aciclovir-Gruppe (13 Männer/9 Frauen) wurden randomisiert.

Bei der Überprüfung über die nächsten 14 Tage zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung bei der Bewertung der Symptome und Krankheitszeichen. Die durchschnittliche Grösse der dendritischen Ulzera nahm stetig ab.

Am Tag 2 der Nachbeobachtung betrug die mittlere Ulkusgrösse in der Aciclovir-Behandlungsgruppe 1,34 (SD 1,58) mm, verglichen mit 1,39 (1,71) mm in der Ganciclovir-Gruppe, während am Tag 7 die Grössen 0,59 (1,1) mm und 0,1 (0,42) mm betragen.

Bis zum Tag 14 waren alle Patienten in der Ganciclovir-Gruppe abgeheilt, mit Ausnahme der beiden, die an den Tagen 10 und 14 ausschieden.

Zwei Patienten in der mit Aciclovir behandelten Gruppe waren nicht vollständig abgeheilt, und die mittlere Ulkusgrösse betrug an Tag 14 in der mit Aciclovir behandelten Gruppe 0,15 (SD 0,47) mm.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Heilungsrate zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Als sekundäre Endpunkte wurden die unerwünschten Nebenwirkungen dokumentiert.

- Leichte bis mässige Verschwommenheit der Sicht: 50% der Patienten mit Ganciclovir-Gel und 47,8% der Patienten mit Aciclovir-Augensalbe
- Mässig bis starke Unschärfe der Sicht: 29.1% in der Ganciclovir Gruppe und 30.4% in der Aciclovir Gruppe
- Starke Unschärfe der Sicht: 4.1% in der Ganciclovir Gruppe und 8.6% in der Aciclovir Gruppe
- Dauer der Sehstörung nach Anwendung: 22 Minuten in der Ganciclovir und 32.9 Minuten in der Aciclovir Gruppe

In beiden Gruppen wurden während des Behandlungszeitraums keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

## Studie 2

**Chou, TY, Hong BY (2014). Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. Therapeutics and Clinical Risk Management, 10, 665-668.**

Review Artikel – Zusammenfassung von 4 Schlüsselstudien, die die Therapie von Hepatitis Simplex Keratitis mit Ganciclovir im Vergleich zu Aciclovir untersucht.

- Multinationale, multicenter kontrollierte, randomisierte, einfach maskierte, open label Studien (3 Phase IIb und 1 Phase III Studie)
- Aciclovir wird dabei als Goldstandard in der Therapie angesehen

Die Studien waren ursprünglich nicht konzipiert worden, um die Nicht-Unterlegenheit von Ganciclovir 0,15% Gel gegenüber Aciclovir 3% Salbe festzustellen; die Nicht-Unterlegenheit und vergleichbare Wirksamkeit wurden durch spätere retrospektive Analysen bestätigt.

Die Phase II Studien untersuchten die optimale Konzentration und Dosisschemen für Patienten  $\geq 2$  Jahre mit einer aktiven epithelialen Herpes Keratitis, unter Berücksichtigung der Effektivität und Nebenwirkungsprofil.

Die Phase III Studie verglich die Behandlung von Herpes Simplex epitheliale Keratitis (dendritisch und geografisch) mit Ganciclovir 0.15% Gel und Aciclovir 3% Salbe.

### Dosierung:

- Ganciclovir 0.15% und Aciclovir 3% – 5x täglich bis das Geschwür abgeheilt ist
- Danach 3x täglich für 3 Tage
- Die Behandlung dauerte bei dendritischen Ulzera maximal 21 Tage und bei geografischen Ulzera 35 Tage.

Die primären Studienendpunkte waren die Zeit bis zur Abheilung sowie die Wirksamkeitsdaten für Tag 14 der Behandlung.

Folgende Tabelle fasst die Studienergebnisse zusammen aus den einzelnen Studien:

	Study one <sup>14</sup>				Study two <sup>14/2</sup>			Study three <sup>23</sup>				Study four <sup>45</sup>		
	GCV 0,15%	GCV 0,05%	ACV 3,00%	P-value	GCV 0,15%	ACV 3,00%	P-value	GCV 0,15%	GCV 0,05%	ACV 3,00%	P-value	GCV 0,15%	ACV 3,00%	P-value
N	23	22	22		18	17		36	35	38		84	80	
Recovery at day 14 (%)	19 (82,6)	17 (77,3)	16 (72,7)	ns	15 (83,3)	12 (70,6)	ns	31 (86,1)	28 (80)	27 (71,1)	ns	63 (88,7)	61 (91)	ns
Relapses by day 14 (%)	1 (4,3)	1 (1,45)	3 (13,6)	ns	0	1 (5,9)	ns	0	2 (5,7)	3 (7,9)	ns	–	–	–
Withdrawals (%)	3 (13)	6 (27,3)	7 (31,8)	ns	2 (11,1)	7 (41,2)	0,06	2 (5,6)	4 (11,4)	7 (21,1)	ns	9 (12,37)	7 (10,5)	ns
Blurred vision	13%	14%	14%	ns	39%	77%	–	–	–	–	–	28,1%–45,7%	50,9%–63,6%	<0,02 (except day 10, P=0,056)
Stinging/burning	17%	23%	45%	ns	16%	50%	0,045	–	–	–	–	9,3%–21,43%	14,3%–26,42%	Day 14, P=0,03
Toxic superficial punctate keratitis	13%	0%	1%	0,01	0%	0%	ns	–	–	–	–	3,7%–7,9%	6,1%–16,98%	Day 10, P=0,03
Time to healing in days (median)	7	7	8	ns	6	7	0,056	6	4	7	ns	7	7	ns

Abbreviations: ACV, acyclovir; GCV, ganciclovir; ns, not significant

Studien 1-3 entsprechen den Phase II Studien und Studie 4 entspricht der Phase III Studie.

### Zusammengefasst:

In einer retrospektiven gepoolten Analyse der drei klinischen Phase-IIb-Studien erwies sich Ganciclovir 0,15% Gel bei der Abheilung dendritischer HSV-Ulzera als nicht unterlegen gegenüber der 3%igen Aciclovir-Salbe. Klinische Auflösung wurde am 7. Tag von 72% (41/57) der Patienten in der Ganciclovir Gruppe und 69% in der Aciclovir Gruppe (34/49) erreicht. (Unterschied 2,5%; 95% Konfidenzintervall: 15,6%- 20,9% [Zahlen aus gepoolten Daten]). Die mediane Zeit bis zur Heilung betrug in den drei Phase-II-Studien (gepoolt) 6-7 Tage für Ganciclovir-Gel und 7-8 Tage für Aciclovir-Salbe.

In einer gepoolten Analyse der Intent-to-Treat-Studienteilnehmer der drei Phase-IIb-Studien wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim Anteil der zum Studienendpunkt aufgelösten Ulzera nach der Behandlung mit Ganciclovir-Gel (85%) im Vergleich zur Behandlung mit Aciclovir-Salbe (71%) (p=0,04) berechnet.

In der Phase III Studie wurde eine klinische Auflösung am 7. Tag von 77% (55/71) in der Ganciclovir Gruppe und 72% (48/67) in der Aciclovir Gruppe erreicht. (Unterschied 5,8%; 95% Konfidenzintervall: 9,6%-18,3%), nach 14 Tagen stiegen die Heilungsraten auf 86% bzw. 89%. Die Unterschiede in der Heilungszeit zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Gesamtheilungsrate über die ganze Dauer der Phase-III-Studie betrug 89% bei den mit Ganciclovir-Gel Behandelten und 91% bei denen, die Aciclovir-Salbe erhielten.

Die mediane Zeit bis zur Heilung von dendritischen Ulzera betrug 7 Tage sowohl für die Behandlungsgruppen mit Ganciclovir-Gel und Aciclovir-Salbe als auch für die mit Aciclovir behandelten geographischen Ulzera. Obwohl die mediane Heilungszeit für geographische Ulzera, die mit Ganciclovir-Gel behandelt wurden, 9 Tage betrug, gab es insgesamt zu wenige Patienten mit geographischen Ulzera, um eine aussagekräftige statistische Analyse abzuleiten.

Wenn die Daten aus allen vier Hauptstudien (einschliesslich der Phase-III-Studie) weiter gepoolt werden, erweist sich Ganciclovir 0,15% Gel weiterhin als mindestens so wirksam wie Aciclovir 3% Salbe bei der Behandlung von HSV-Keratitis.

### Anmerkung aus der Publikation:

Die Studien hatten zunächst die Zeit bis zur Heilung als primären Endpunkt definiert und berichteten über Wirksamkeitsdaten für Tag 14 der Behandlung. Die Behandlung wurde für einen maximalen Zeitraum von 21 Tagen für dendritische Ulzera und 35 Tagen für geographische Ulzera fortgeführt.

Für die FDA-Zulassung musste der primäre Endpunkt jedoch neu definiert werden als der Anteil der Patienten, die bis zum Tag 7 klinische Heilung aufzeigten.

Die häufigsten unerwünschten und toxischen Nebenwirkungen, die aus den gepoolten Daten aus allen vier Hauptstudien ermittelt wurden, waren

- verschwommene Sehschärfe (Ganciclovir 57,8%, Aciclovir 71,3%)
- Augenreizung (Ganciclovir 25,6%, Aciclovir 46,2%)
- punktförmige Keratitis (Ganciclovir 8,8 %, Aciclovir 16 %)
- konjunktivale Hyperämie (Ganciclovir 5,6 %, Aciclovir 5 %).

Ganciclovir 0,15% Gel wurde im Allgemeinen besser vertragen als Aciclovir 3%-Salbe, praktisch durchgängig, außer bei der konjunktivalen Hyperämie.

Es gab weniger Beschwerden über verschwommenes Sehen und Unwohlsein wie Brennen und Stechen in der Ganciclovir-Gruppe als in der Aciclovir-Gruppe.

## **Sicherheit / Verträglichkeit**

In der deutschen Fachinformation zu VIRGAN sind folgende Nebenwirkungen aufgeführt:

Häufigkeit, mittlere bis erhöhte ( $\geq 1/1\ 000$ ):

Ophthalmologie: Augenreizung (Sehr häufig), Keratitis punctata (Häufig), Konjunktivale Hyperämie (Häufig), Kribbeln im Auge (Sehr häufig), Verschwommensehen (Sehr häufig), Brennendes Gefühl (sehr häufig).

In der französischen Fachinformation zu VIRGAN sind folgende Nebenwirkungen aufgeführt:

*Affections oculaires*

*Très fréquents* : Sensations de brûlures, de picotements de durée brève, irritation oculaire, vision trouble.

*Fréquents* : Kératites ponctuées superficielles, hyperémie conjonctivale.

Zusammenfassend ist Ganciclovir gut verträglich und weist ein ähnliches Nebenwirkungsprofil zu Aciclovir Salbe auf. Es wurde gezeigt, dass es Ganciclovir im Allgemeinen besser vertragen wurde betreffend dem verschwommenen Sehen und dem Brennen und Stechen im Auge.

## **Medizinische Leitlinien**

### **Medix Guideline (Stand 01/2019)**

*Herpes simplex am Auge*

*Therapie: Notfallmässig zum Augenarzt, Outcome auch bei prompter und korrekter Behandlung oft frustrierend, bei HSV langwieriger Verlauf mit Rezidiven und progredientem Visusverlust möglich.*

*Eventuell topische und systemische Virostatika je nach Schweregrad.*

### **Therapie Aktuell: Konjunktivits – 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 Ganciclovir mit Aciclovir vergleicht. Es wurde eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Aciclovir gegeben.

In der Schweiz sind im Moment keine topischen Virustatika zur Behandlung von HSV Keratitis auf dem Markt.

In Amerika ist Trifluridine 1% Augentropfen zugelassen für die Behandlung von HSV Keratitis. Jedoch gibt es hier keine Studien, die Trifluridine mit Ganciclovir vergleichen.

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

Eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von VIRGAN zur Aciclovir Salbe bei HSV Keratitis konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden. Auch wurde eine bessere Verträglichkeit bei der Anwendung im Bezug vom verschwommenem Sehen und Unverträglichkeit im Auge dokumentiert.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

##### Dosierung:

5-mal täglich 1 Tropfen bis zur vollständigen Reepithelisierung der Cornea und anschliessend 3-mal täglich 1 Tropfen über 7 Tage.

#### Therapiedauer:

Die Behandlung dauert im Allgemeinen nicht länger als 21 Tage.

#### Dosisstärke:

1.5mg/g

Eine Tube VIRGAN enthält 140 Tropfen. Bei Behandlung eines infizierten Auges in der maximalen Dosis von 5 Tropfen täglich reicht eine Tube für exakt 28 Tage.

VIRGAN ist nach dem Öffnen 4 Wochen haltbar.

### **Beurteilung durch ausländische Zulassungsbehörden**

#### **FDA (15.09.2009)**

*This new drug application provides for the use of Zirgan (gancolcovir ophthalmic gel) 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis (dendritic ulcers).*

*We have completed our review of this application, as amended. It is approved, effective on the date of this letter, for the use as recommended in the enclosed agreed upon labeling text.*

### **Beurteilung ausländischer Institute**

#### **HAS (03.10.2018)**

*Service Médicale rendue:*

- *La kératite herpétique est une affection oculaire superficielle qui peut entraîner des complications.*
- *Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.*
- *Son rapport efficacité/effets indésirables est important.*
- *Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres antiviraux ophtalmiques.*
- *Cette spécialité est un traitement de première intention.*

*Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIRGAN reste important dans l'indication de l'AMM.*

*Recommandations de la Commission :*

*La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.*

### **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**

Fazit zur Zweckmässigkeit: Eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit konnte zu Aciclovir Augensalbe gezeigt werden. Die Packungsgrösse für eine Therapiedauer ist angemessen.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 4. Oktober 2021, Preisen aus 4 Referenzländern (B, D, F, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

	APV (FAP)
Augengel, 1,5 mg/g, 5g	Fr. 12.20

- aufgrund der Versorgungssituation verzichtet das BAG ausnahmsweise und unpräjudiziell auf einen therapeutischen Quervergleich (TQV) mit Zovirax Augensalbe zur Fr. 9.13, die nicht mehr in der SL aufgeführt ist,

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Augengel, 1,5 mg/g, 5g	Fr. 12.20	Fr. 26.30

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen,