



(21558) ACIVISION, OmniVision AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Juni 2023

1 Zulassung Swissmedic

ACIVISION wurde von Swissmedic per 23. Januar 2023 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:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus.

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.

Standard of Care

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)

Studienlage

Es wurden 3 Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit eingereicht.

Studie 1 - Shiot, H. (1982). Clinical Evaluation of Acyclovir in the Treatment of Ulcerative Herpetic Keratitis. Volume 73, Issue 1, p307-310

In der Studie wurden 92 Patienten mit einer ulzerierenden herpetischen Keratitis eingeschlossen.

Diese Patienten wurden mit einer 3% Aciclovir Salbe behandelt, um die Effektivität und Sicherheit von Aciclovir zu evaluieren.

Die Salbe wurde 5x am Tag auf die Ulzera aufgetragen. Nach dem Abklingen der Ulzera wurde die Salbe 3x am Tag für eine Woche noch weiter aufgetragen.

Die Patienten wurden jeden Tag während der Behandlung mit einer Photo-Spaltlampe untersucht, nachdem die Cornea mit Fluorescein gefärbt wurde und ebenfalls am siebten Tag nach der Behandlung.

Einschlusskriterium: Alle Patienten mit einer ulzerierenden herpetischen Keratitis.

Ausschlusskriterium: Alle Patienten, die eine kombinierte Steroid-Therapie benötigten.

Der primäre Endpunkt wurde in folgende Kategorien eingeteilt:

- exzellenter Effekt (Ulzera verschwanden in 7 Tagen): in 63 von 92 Patienten (68.5%),
- guter Effekt (Ulzera verschwanden in 14 Tagen): in 26 von 92 Patienten (28.3%),
- angemessener Effekt (Ulzera hat sich um die Hälfte verkleinert nach 14 Tagen): in 0 von 92 Patienten (0%),
- geringer Effekt (Ulzera hat sich nicht um die Hälfte verkleinert nach 14 Tagen): in 2 von 92 Patienten (2.2%)
- schlechte Effekt (Ulzera wurde grösser): in 1 von 92 Patienten (1.1%).

Sekundärer Endpunkt:

Die durchschnittliche Heilungsrate bei 81 Augen war 5.8 ± 3.4 Tage, bei denen das Ulcera in 14 Tagen abgeheilt ist.

Studie 2 - Klauber, A. and Ottovay, E. (2009). Acyclovir and idoxuridine treatment of herpes simplex keratitis-a double blind clinical study. Acta Ophthalmol (Copenh). 1982 Oct;60(5):838-44

Die Studie ist eine doppelt-blinde, randomisierte Studie, die die Behandlung von 38 Herpeskeratitis Patienten mit 3% Aciclovir gegenüber 0.5% Idoxuridin verglich.

18 Patienten wurden mit einer 3% Aciclovirsalbe 5x täglich und 20 Patienten mit einer 0.5% Idoxuridinsalbe 5x täglich behandelt. Wurde eine signifikante Verbesserung der Ulcera wahrgenommen, wurde die Applikation der Salbe auf 3x täglich reduziert. Die Behandlung wurde gestoppt, sobald der Ulkus abgeheilt war. Die Behandlung der Patienten wurde 2-3 x pro Woche kontrolliert. Die letzte Kontrolle wurde eine Woche nach der Behandlung durchgeführt.

Einschlusskriterium: Patienten mit einer epithelialen und mit einer epithelialen und stromalen Keratitis.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einer Erkrankung am anderen Auge
- Patienten mit einer steroidal und/oder antiviralen Behandlung in den letzten 14 Tagen
- Patienten mit Diabetes
- Patienten mit einer dermatologischen Erkrankung oder Allergie
- Schwangere

Primärer Endpunkt

Die Keratitis wurde zu dem Zeitpunkt als geheilt angesehen, wenn es keine nachweisbaren Epitheldefekte durch Fluorescein und Rose-Bengal gab und die stromale Infektion verschwunden war. Die Heilungsrate betrug 94% in der mit Aciclovir behandelten Gruppe, da 1 Keratitis nicht abheilte. Die Heilungsrate in der mit Idoxuridin behandelten Gruppe betrug von 70 %, in der 6 Patienten nicht geheilt wurden. Alle diese 7 Patienten hatten eine Stroma-Affektion, und alle hatten wiederkehrende Herpes-Keratitis.

Sekundärer Endpunkt

50 % aller herpetischen Keratitiden wurden in der Aciclovir behandelten Gruppe innerhalb von 5 - 6 Tagen geheilt, bei Patienten, die mit Idoxuridin behandelt wurden, hatte es 10-12 Tagen gedauert. 50 % der epithelialen herpetischen Keratitis wurden in der Aciclovir behandelten Gruppe innerhalb von 3-4 Tagen geheilt. Bei Patienten, die mit Idoxuridin behandelt wurden, hatte es 7 Tagen gedauert.

Studie 3 - Hoh. H. B., et al. (1996) Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. British Journal of Ophthalmology 1996; 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 Tränenfluss, 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 follikulären 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 gebärfähigen 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.

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.

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation:

«Für die Einteilung der Nebenwirkungen in Häufigkeitskategorien wurden Daten aus klinischen Studien mit 3% Aciclovir Augensalbe herangezogen. Aufgrund der Art der beobachteten Nebenwirkungen ist es nicht möglich, eindeutig zu bestimmen, welche Ereignisse in Zusammenhang mit der Verabreichung des Medikamentes stehen und welche mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Für die nach der Zulassung beobachteten Nebenwirkungen wurden zur Errechnung der Häufigkeit Spontanberichte als Basis herangezogen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Akute Überempfindlichkeitsreaktion einschliesslich angioneurotischem Ödem und Urtikaria.
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Oberflächliche Keratopathia punctata*.
	Häufig	Vorübergehendes leichtes Stechen oder Brennen, Konjunktivitis.
	Selten	Blepharitis.

*Die oberflächliche Keratopathia punctata erforderte in der Regel kein vorzeitiges Behandlungsende und heilte ohne sichtbare Folgen aus. »

Medizinische Leitlinien

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 (Zugriff am 03.02.2023)

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. The choice between oral and topical treatment can be made based on patient preference. Oral treatments are often preferred because of their convenience and potential to avoid corneal epithelial toxicity. In either case, a usual course of treatment is two weeks. Glucocorticoids are not recommended in epithelial disease.

For some patients, a gentle "wiping" debridement of the corneal epithelium may be used as an adjunct to antivirals.

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. Famciclovir (250 to 500 mg three times daily) may be used for allergic patients or resistant disease. Valganciclovir, foscarnet, and cidofovir are very rarely used because of their toxicity. 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. Gemäss einer weiteren eingereichten Metaanalyse [Wilhelmus et al. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis, 2015] 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 Idoxuridin und Ganciclovir gezeigt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Fachinformation:

Ein etwa 1 cm langer Salbenstrang (entspricht ca. 31 mg Salbe) wird 5-mal täglich alle 4 Stunden in den unteren Bindehautsack eingebracht. Nach Abheilung der Hornhautentzündung soll die Behandlung mindestens noch 3 Tage lang weitergeführt werden.

Die Augensalbe darf nach dem ersten Öffnen der Tube nicht länger als 1 Monat verwendet werden.

Die Zulassungsinhaberin begründet die Packungsgrösse wie folgt:

Die Zulassungsinhaberin beantragt die Marktzulassung bzw. Neuaufnahme in die SL von einer Packungsgrösse mit einer Tube à 4.5 g Augensalbe mit 3 % Aciclovir. Augensalbe mit 3 % Aciclovir ist das Mittel der Wahl für die Behandlung von Herpes simplex Keratitis und die Packungsgrösse von 4.5 g entspricht der üblichen Dosierung und Dauer bis zum Abheilen der Entzündung inklusive der vorgesehen 3-tägigen Nachbehandlung. Bei einer Verwendung von 31 mg Augensalbe pro Behandlung und 5 Behandlungen pro Tag, reicht eine Packung für eine Behandlungsdauer von 29 Tagen. Dies ist in Übereinstimmung mit der beantragten Haltbarkeit von einem Monat nach dem ersten Öffnen und ausreichend für die erwartete durchschnittliche Heilungsdauer von ca. 7–14 Tagen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

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. Das geringere Nebenwirkungsprofil von topischen Virustatika gegenüber systemischen spricht für eine bevorzugte Anwendung in dieser Indikation.

VIRUPOS (Aciclovir) wurde am 01.04.2022 als Augensalbe mit gleichem Wirkstoff, gleicher Dosisstärke und gleicher Indikation in die SL aufgenommen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

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

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ACIVISION/4.5g/30 mg/g:

Präparat (Wirkstoff)	Packungs- grösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten pro Therapie [Fr.]
ACIVISION	30 mg/g	10.91	Ein etwa 1 cm langer Salbenstrang (entspricht ca. 31 mg Salbe) wird 5-mal täglich alle 4 Stunden in den unteren Bindehautsack eingebracht.	10.91
VIRGAN	1.5 mg/g	12.2	5x 1 Trp bis zur vollständigen Reepithelisierung der Cornea Dann 3x1 Trp über 7 Tage Max. 21 Tage -> 1 Therapiedauer entspricht einer Packung	12.20
VIRUPOS	30 mg/g	10.91	1 cm langer Salbenstrang wird 5-mal täglich alle 4 Stunden tagsüber in den Bindehautsack (1 Packung pro Therapie)	10.91
TQV-Niveau				11.56
TQV-Preis (FAP)				11.56

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 23. März 2023, Preisen aus 1 Referenzland (D) und Wechselkursen zu Fr. 1.05 Euro.
Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Augensalbe, 30 mg/g, 4.5 g	7.81

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
 - zu Preisen von:
- | | |
|----------------------------|----------|
| Augensalbe, 30 mg/g, 4.5 g | Fr. 9.69 |
|----------------------------|----------|
- ohne Limitierung,
 - ohne Auflagen.