



## (20725) VOSEVI, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

VOSEVI wurde von Swissmedic per 8. Dezember 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„VOSEVI wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen angewendet, bei denen ein vorheriges Behandlungsregime mit direkt wirkendem Virostatikum (direct-acting antiviral, DAA) gegen HCV, das einen NS5A-Inhibitor enthielt, versagt hat (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»)“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

VOSEVI ist eine **pangenotypisch** (= bei allen Genotypen) wirksame Fixkombination aus SOF, VEL und VOX.

SOF, VEL und VOX gehören zu unterschiedlichen Substanzklassen und greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus (HCV) an:

- SOF ist ein **pangenotypischer** Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. SOF ist ein Nukleotid-Prodrug, das in HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt.
- VEL ist ein **pangenotypischer** HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein abzielt, das für die Virusreplikation erforderlich ist.
- VOX ist ein **pangenotypischer** Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease. VOX wirkt als ein nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der NS3/4A-Protease.

Die Kombination SOF/VOX ist bereits im Arzneimittel EPCLUSA enthalten.

##### Kontraindikationen gemäss Fachinformation Swissmedicinfo für VOSEVI

- Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B oder C)
- Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke Induktoren von P-Glykoprotein und/oder starke Induktoren von Cytochrom P450 sind.
- Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke OATP1B-Inhibitoren sind.
- Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin (ein Statin) oder Dabigatranetexilat (ein Antikoagulant).
- Gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Präparaten, wie kombinierte orale Verhütungsmittel oder vaginale Hormonringe

##### Standard of Care

Gemäss der Leitlinie der Schweizer Gesellschaft für Infektiologie stellt eine Kombination aus

(GLE/PIB) und SOF eine Alternative zu VOX/VEL/SOF (=VOSEVI) dar, wobei diese (GLE/PIB/SOF) Dreierkombination nicht zugelassen ist. GLE/PIB wäre in MAVIRET enthalten und in der Schweiz zugelassen und vergütet. SOF gibt es in der Schweiz nur in Kombination mit VEL (=EPCLUSA), nicht (mehr) als Monopräparat. Derzeit gibt es in der Schweiz keinen vergüteten Standard of Care bei Patienten, die kein SVR (sustained virologic response = anhaltendes Ansprechen auf die antivirale Therapie) nach einer DAA basierten Therapie erreicht haben. VOSEVI würde diese Lücke schliessen.

### Studienlage

Die Zulassungsinhaberin reichte 2 pivotale Studien ein:

-POLARIS-1

-POLARIS-4

**Studie 1 (POLARIS-1): Bourlière et al. "Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection." N. Engl. J. Med. 2017 June 1; 376:2134-46.**

### Design

POLARIS-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.

### Einschlusskriterien

- Männer
- nicht-schwangere/nicht-stillende Frauen
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- HCV RNA  $\geq 104$  IE/ml beim Screening
- Chronische HCV-Infektion ( $\geq 6$  Monate)
- Normales Elektrokardiogramm (EKG)
- Normale Laborwertparameter beim Screening
- Vorherige Behandlung mit einem DAA-Regime, welches einen NS5A-Inhibitor enthielt.

### Intervention

Eine 12-wöchige Behandlung mit VOSEVI im Vergleich zu einer 12-wöchigen Gabe von Placebo bei DAA-therapie-erfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp (GT) 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 **mit vorhergehendem Versagen eines NS5A-Inhibitorhaltigen Regimes wurden beurteilt.**

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 jeder Gruppe zugewiesen (n=150 VOSEVI, n=150 Placebo). Patienten mit Genotyp 2-6 (n=114) wurden ausschliesslich in die Gruppe mit VOSEVI aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zirrhose-Status.

Die demographischen Charakteristika und Merkmale zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ausgewogen.

Das mediane Alter der 414 behandelten Patienten betrug 59 Jahre (Bereich: 27 bis 84); 77% der Patienten waren männlich; 81% waren weiss, 14% waren schwarz; 6% waren hispanischer/lateinamerikanischer Herkunft; 33% wiesen zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup> auf; die meisten Patienten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 (72%) oder Genotyp 3 (19%); 82% wiesen einen Non-CC-IL28B-Genotyp (CT oder TT) auf; 74% hatten zu Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von mindestens 800'000 I.E./ml; und 41% hatten eine kompensierte Zirrhose. Bei den 263 Patienten, die in POLARIS-1 mit VOSEVI behandelt wurden, waren die häufigsten zuvor angewendeten NS5A-Inhibitoren Ledipasvir (51%), Daclatasvir (27%) und Ombitasvir (11%).

### Primärer Endpunkt

Der untersuchte primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR12 (sustained virologic response / anhaltendes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende. Dies entspricht der Hepatitis C-Virus-RNA-Konzentration unter der Nachweisgrenze (15 I.U./ml).

### Resultate

Die SVR12-Rate in der VOSEVI-Gruppe war 96% (95%KI:93-98%; 253/263) und damit signifikant überlegen im Vergleich zum vordefinierten Performance-Ziel von 85% (p<0.001). In der Placebo-Gruppe erreichte kein Patient SVR12.

Bei Patienten ohne Zirrhose betrug die SVR12-Rate 99% (95%KI: 95-100%) und bei Patienten mit Zirrhose 93% (95%KI: 87-97%). Von den Genotyp 3 Patienten mit Zirrhose erreichten 93% eine SVR12 (52/56). Die detaillierten Resultate sind in untenstehender Tabelle ersichtlich.

Insgesamt (Alle GT) n=263 <sup>a</sup>	VOSEVI (n=263), 12 Wochen							
	GT 1			GT-2 (n=5)	GT 3 (n=78)	GT 4 (n=22)	GT-5 (n=1)	GT-6 (n=6)
	GT-1a (n=101)	GT-1b (n=45)	Insgesamt (n=150) <sup>b</sup>					
<b>SVR12:</b>								
96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<b>Ergebnis für Patienten ohne SVR12:</b>								
Virologisches Versagen während der Behandlung								
<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Rezidiv <sup>c</sup>								
2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Sonstiges <sup>d</sup>								
1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = Genotyp

a. Ein Patient mit unbestimmtem Genotyp erreichte eine SVR12.

b. Vier Patienten hatten andere Subtypen des Genotyps 1 als Genotyp 1a oder Genotyp 1b. Alle 4 Patienten erreichten eine SVR12.

c. Der Nenner für die Berechnung der Rezidivrate ist die Anzahl Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten Beurteilung während der Behandlung.

d. „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten und solche, die die Behandlung vor der virologischen Suppression abbrachen.

Tabelle 1: SVR12 nach HCV-Genotyp in der Studie POLARIS-1

## Sekundäre Endpunkte

Der untersuchte sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war:

u.a der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen (definiert als ein bestätigter HCV-RNA-Spiegel von mindestens 15 IE pro Milliliter nach zwei aufeinanderfolgenden Messungen).

## Resultate

Von den 263 Patienten, die SOF-VEL-VOX erhielten, hatten 7 Patienten ein virologisches Versagen. Diese 7 Patienten eigneten sich für eine Resistenzanalyse; beim Patienten mit virologischem Durchbruch (Genotyp 1a) entwickelte sich ein Virus mit den neu aufgetretenen NS5A-RAVs L31M und Y93H. Bei einem Patienten mit Genotyp 4d und Rezidiv entwickelte sich ein Virus mit NS5A RAV Y93H. Bei den anderen 5 Patienten mit Rezidiv wurden keine NS3-, NS5A- oder NS5B-Nukleosidinhibitoren (NI)-RAVs beobachtet.

**Studie 2 (POLARIS-4): – Bourlière et al. “Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection.” N. Engl. J. Med. 2017 June 1; 376:2134-46.**

## Design

Globale, multizentrische, randomisierte, offene, Phase III Studie.

## Einschlusskriterien

- Männer und nicht-schwangere/nicht-stillende Frauen
- Alter ≥18 Jahre
- HCV RNA ≥ 104 IE/ml beim Screening
- Chronische HCV-Infektion (≥6 Monate)
- Normales Elektrokardiogramm (EKG)
- Normale Laborwertparameter beim Screening
- Vorherige Behandlung mit einem DAA-Regime, welches keinen NS5A-Inhibitor enthält.

## Intervention

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in fester Dosie-

ung über 12 Wochen und von Sofosbuvir/Velpatasvir über 12 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die eine DAA erhielten, **welche keine NS5A-Inhibitoren enthielten**. Patienten, die einen HCV-Genotyp 1, 2 oder 3 hatten und zuvor mit einem DAA-Regime behandelt wurden, welche kein NS5A-Inhibitor enthielt, wurden nach dem Zufallsprinzip 1:1 entweder SOF-VOX-VEL (163 Patienten) oder SOF-VEL (151 Patienten) zugeteilt. Weitere 19 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 wurden in die SOF-VOX-VEL-Gruppe aufgenommen (insgesamt 182). Stratifiziert wurde nach Genotyp und Zirrhose (präsent/nicht präsent). SOF/VEL/VOX Gruppe: Medianes Alter 57 Jahre, 79% Männer, 88% weiße, 43% Genotyp 1, 17% Genotyp 2, 30% Genotyp 3, 10% Genotyp 4, 0% Genotyp 5/6, 46% hatten eine Zirrhose. 85% der Patienten hatten SOF als Teil einer vorhergehenden, nicht-erfolgreichen Therapie, erhalten.

Superiority über Performance Ziel von 85%, Signifikanzlevel 0.025.

### **Primäre Endpunkte**

Der untersuchte primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR12 (sustained virologic response / anhaltendes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende. Dies entspricht der Hepatitis C-Virus-RNA-Konzentration unter der Nachweisgrenze (15 I.U./ml).

#### Resultate:

98% (178/182) in der SOF-VEL-VOX Gruppe erreichten eine SVR12 und waren somit signifikant überlegen im Vergleich zum Performance Ziel von 85% ( $p < 0.001$ ). Die SVR12 Rate in der SOF/VEL-Gruppe war 90% (136/151) und damit nicht signifikant superior zum Performance Ziel von 85% ( $p = 0.09$ ).

- Folgende SVR12-Raten wurden bei den verschiedenen Genotypen in der SOF/VEL/VOX Gruppe erreicht:
- GT1a: 98% (53/54) SVR12
- GT1b: 96% (23/24) SVR12
- GT2: 100% (31/31) SVR12
- GT3: 96% (52/54) SVR12
- GT4: 100% (19/19) SVR12

Bei Patienten ohne Zirrhose betrug die SVR12 98% in der SOF/VEL/VOX und 94% in der SOF/VEL Gruppe. Bei Patienten mit Zirrhose 98% resp. 86%.

Der untersuchte primäre Sicherheitsendpunkt war die Anzahl an Patienten, welche aufgehört hatten das Verum oder das Placebo einzunehmen aufgrund von Nebenwirkungen.

#### Resultate

In der SOF-VEL-VOX Gruppe unterbrach niemand die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. Bei der SOF-VEL-Gruppe war es 1 Patient.

### **Sekundäre Endpunkte**

Der untersuchte sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war unter anderem der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen (definiert als ein bestätigter HCV-RNA-Spiegel von mindestens 15 IE pro Milliliter nach zwei aufeinanderfolgenden Messungen).

#### Resultate

In der SOF-VEL-VOX Gruppe hatte ein Patient ein virologisches Versagen. In der SOF-VEL-Gruppe hatten 15 Patienten ein virologisches Versagen.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Die in der Studie 1 (POLARIS-1) beobachteten häufigsten Nebenwirkungen von VOSEVI waren Kopfschmerzen (25% der Patienten), Müdigkeit (21%), Durchfall (18%) und Übelkeit (14%). Ein Patient unter VOSEVI und drei Patienten unter Placebo brachen die Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung vor-

zeitig ab. 7 schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 5 Patienten (1.9%) unter VOSEVI auf. Im Vergleich dazu hatten unter Placebo 7 Patienten (4.6%) je 1 schwerwiegende Nebenwirkung. Wie bei anderen DAAs müssen mit VOSEVI zahlreiche Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

In der POLARIS-4-Studie war die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen in der 12-wöchigen SOF/VEL/VOX-Gruppe und in der 12-wöchigen SOF/VEL-Gruppe ähnlich (2,2 % bzw. 2,6 %). Bei einem Patienten in der SOF/VEL-Gruppe trat eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, die zum vorzeitigen Absetzen des Studienmedikaments führte, und ein Patient in der SOF/VEL/VOX 12-Wochen-Gruppe starb zwei Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments an einer Überdosis illegaler Drogen.<sup>1</sup>

### **Medizinische Leitlinien**

#### **Schweizer Leitlinie der Schweizer Gesellschaft für Infektiologie (SASL, SSG, SSI), Januar 2021<sup>2</sup>**

*«VOSEVI wurde speziell als pangenotypisches «Salvage-Regime» (= Rettungstherapie) für Patienten entwickelt, die auf eine vorherige Behandlung mit einem DAA-Erstlinienregime nicht angesprochen haben mit Ausnahme von SOF in Kombination mit PEG-IFN- $\alpha$  und Ribavirin (RBV) oder SOF in Kombination mit (RBV).*

*VOSEVI ist für die Notfallbehandlung empfohlen. Es ist nicht für therapienaive Patienten zugelassen. VOSEVI wird 12 Wochen lang ohne RBV bei Patienten mit Genotyp 1-6-Infektion ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose verabreicht. Die zusätzliche Gabe von Ribavirin kann bei sehr schwer zu heilenden Patienten in Betracht gezogen werden, zum Beispiel bei Patienten mit Zirrhose und Resistenz gegen zwei DAA-Klassen oder bei zirrhotischen Patienten mit Genotyp-3-Infektion und Resistenz gegen NS5A-Inhibitoren. Bei Patienten mit einem DAA-Versagen sollte der Rat von Experten eingeholt werden. Eine Resistenztestung wird bei Patienten empfohlen, die nach einem DAA-basierten Regime keine SVR erreichen.»*

#### **S3 Leitlinie «Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion», AWMF, Juli 2018<sup>3</sup>**

*«Kürzlich wurde mit der 3-fach-DAA-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen eine hocheffektive pangenotypische Therapieoption für Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-freie DAA-Therapie zugelassen. Die SVR-Raten lagen bei > 95 %, waren unabhängig von vorliegenden viralen Resistenzen und die Behandlung war bis auf leichte gastrointestinale Beschwerden sehr gut verträglich. Daher wird die Behandlung mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen zur Standardtherapie bei Patienten mit einem Versagen auf eine erste Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie.»*

<sup>1</sup> [Australian Public Assessment Report for Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir \(tga.gov.au\)](#)

<sup>2</sup> [SASL-SSG-SSI EOS HepC Jan2021 \(sqinf.ch\)](#)

<sup>3</sup> [untitled \(awmf.org\)](#)

## Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement, 2022<sup>4</sup>

Abbildung 1: empfohlene pangenotypische Behandlungsprotokolle für Menschen mit Hepatitis-C-Virus-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, einschließlich Menschen mit HCV-HIV-Koinfektion

Recommended pan-genotypic treatment protocols for people with hepatitis C virus (HCV) infection and compensated liver disease, including people with HCV-HIV coinfection				
Regimen	HCV genotype	Pill number	Treatment duration	
			No cirrhosis	Cirrhosis
<b>First-line regimens for people who are treatment-naive</b>				
Sofosbuvir 400 mg, orally, daily + Velpatasvir 100 mg, orally, daily	1-6	1 pill daily	12 weeks	12 weeks
Glecaprevir 300 mg, orally, daily + Pibrentasvir 120 mg, orally, daily	1-6	Once daily (3 pills)	8 weeks	8 weeks*
<b>Regimen for people who do not respond to first-line therapy due to virological failure</b>				
Sofosbuvir 400 mg, orally, daily + Velpatasvir 100 mg, orally, daily + Voxilaprevir 100 mg, orally, daily	1-6	1 pill daily	12 weeks	12 weeks
<small>HIV = human immunodeficiency virus. * A treatment duration of 12 weeks may be considered for patients with compensated cirrhosis, at the discretion of the prescriber.</small>				

“The regimen was specifically developed as a salvage regimen for people who did not respond to previous treatment with a first-line DAA regimen (Section 5.9.1.1). It is listed on the PBS for treating people who did not respond to treatment with a first-line DAA regimen that included an NS5A inhibitor. It is not approved for people who are treatment-naive. Details of the previous NS5A inhibitor-containing treatment regimen must be provided at the time of application to the PBS. In clinical trials, SVR rates >95% were observed. **SVR rates were high regardless of prior treatment experience** (prior NS5A inhibitor, prior regimen that did not involve an NS5A inhibitor), the presence of cirrhosis or HCV genotype. The recommended treatment duration is 12 weeks for all patients.”

### EASL Guideline “General principles of treatment of chronic hepatitis C in patients without cirrhosis and in patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, 2020”<sup>5</sup>

“Because of their virological efficacy, ease of use, safety and tolerability, interferon (IFN)-free, ribavirin-free, pangenotypic DAA-based regimens (including sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir or **sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**) are the recommended options in HCV-infected patients without cirrhosis and in those with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including “treatment-naïve” patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and “treatment-experienced” patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).”

### Vereinfachte, genotypisierungs-/subtypisierungsfreie Behandlung der chronischen Hepatitis C mit pangenotypischen Medikamentschemata bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter (Child-Pugh A) Zirrhose.

Die Verbesserung des Zugangs zur Anti-HCV-Therapie ist zu einer weltweiten Priorität geworden. Nach wie vor gibt es viele Hindernisse, die den globalen Nutzen der HCV-Behandlung schmälern. Dazu gehören die Zahl der Infizierten, die Kosten der diagnostischen Tests, die Menge an Informationen, die für Behandlungsentscheidungen benötigt werden, und die relative Komplexität der auf dem Genotyp basierenden Behandlungsstrategien. Daher sollte überall dort, wo die Bestimmung des Genotyps/Subtyps nicht verfügbar oder nicht erschwinglich ist und/oder den Zugang zur HCV-Behandlung einschränkt, eine vereinfachte Behandlung ohne Kenntnis des HCV-Genotyps und -Subtyps durchgeführt werden, um die Behandlungskaskade zu erleichtern. Bevölkerungsgruppen, die in der

<sup>4</sup> [Salvage therapy - HCV Guidelines \(hepcguidelines.org.au\)](https://www.hepcguidelines.org.au)

<sup>5</sup> [EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series&#x2606;](https://www.easl.org/publications/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-final-update-of-the-series&#x2606;)

Vergangenheit weniger an der Gesundheitsversorgung teilgenommen haben, wie z. B. Drogenabhängige, Gefangene, Obdachlose, Migranten, Menschen in ländlichen Gemeinden mit schlechtem Zugang zur Gesundheitsversorgung, Patienten mit psychischen Erkrankungen oder Substanzkonsumstörungen, Männer, die Sex mit Männern haben, Sexarbeiter oder indigene Bevölkerungsgruppen, sind diejenigen, die am meisten von einem vereinfachten Behandlungspfad profitieren werden. Die einzige Information, die für den Beginn einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter (Child-Pugh A) Zirrhose, einschließlich therapienaiver oder therapieerfahrener Patienten (wie oben definiert), erforderlich ist, ist das Vorhandensein einer HCV-Replikation (wie durch HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Tests, wie oben beschrieben, festgestellt) und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Fibrose (F3) oder Zirrhose (F4) muss vor der Therapie geprüft werden, da dies die Dauer der Behandlung (8 oder 12 Wochen) mit bestimmten HCV-Genotypen und -Schemata bestimmt und darüber entscheidet, ob der Patient nach der Behandlung auf HCC überwacht werden muss, sofern eine Behandlung für HCC verfügbar ist. Zu diesem Zweck kann ein einfacher nicht-invasiver Marker-Score, wie FIB-4 oder APRI, verwendet werden (siehe Tabelle 3). Sind diese Informationen nicht verfügbar, wird unabhängig vom verwendeten Behandlungsschema eine allgemeine Dauer von 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A) können niedrigere SVR12-Raten erzielt werden als bei anderen Patienten, aber es gibt wirksame Strategien zur Wiederholung der Behandlung bei Patienten mit virologischem Versagen. Die folgenden vereinfachten Behandlungsempfehlungen sind in **Tabelle 6A** zusammengefasst.

**Table 6A.** Recommendations for simplified, genotyping/subtyping-free treatment of HCV-monoinfected or HCV-HIV coinfecting adult (≥18 years) and adolescent (12–17 years) patients with chronic hepatitis C without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Simplified treatment, no genotype/subtype determination*	All genotypes	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve		12 weeks		
			Treatment-experienced				

IFN, interferon.

\*Whenever HCV genotype and subtype determination is not available, not affordable and/or limits access to care.



### Recommendations

- Simplified, genotyping/subtyping-free, pangenotypic anti-HCV treatment must be used to improve access to HCV treatment and increase the global infection cure rates in any setting where genotype and subtype determination is not available, not affordable and/or would limit access to therapy **(A1)**.
- Pre-treatment assessment can be limited to proof of HCV viraemia (presence of HCV RNA or HCV core antigen) and determination of the presence or absence of cirrhosis by a non-invasive method **(A1)**.
- Possible drug-drug interactions should be carefully checked and dose modifications implemented when necessary **(A1)**.
- Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis and treatment-experienced patients without cirrhosis should be treated without testing genotype/subtype with either: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 weeks **(B1)**.
- Treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis should be treated without testing genotype/subtype with either: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks **(B1)**.
- Given the high SVR12 rates expected with these regimens across all groups of patients if adherent, testing for SVR can be omitted (except in patients with high-risk behaviours and risk of reinfection who require SVR testing 12 weeks after the end of treatment and yearly thereafter whenever possible) **(B1)**.

### *Genotyp-/Subtyp-basierte Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter (Child-Pugh A) Zirrhose*

#### Recommendations

- In settings where HCV genotype and subtype determination are available and affordable and would not limit access to care, this information remains useful to optimise the virological results of HCV therapy **(A1)**.
- Treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with HCV genotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 or 6 without cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 weeks **(A1)**.
- Treatment-naïve patients infected with HCV genotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 or 6 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 weeks **(A1)**.



- Treatment-experienced patients infected with HCV genotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 or 6 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks **(A1)**.
- Treatment-naïve patients infected with genotype 3 without cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 weeks **(A1)**.
- Treatment-experienced patients infected with genotype 3 without cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks **(A1)**.
- Treatment-naïve patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir with weight-based ribavirin (1,000 or 1,200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of sofosbuvir, velpatasvir and **voxilaprevir** for 12 weeks, or (iii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks **(A1)**.
- In treatment-naïve patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, treatment with glecaprevir/pibrentasvir can be shortened to 8 weeks, but more data are needed to consolidate this recommendation **(B1)**.
- Treatment-experienced patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis should be treated with: (i) the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir with weight-based ribavirin (1,000 or 1,200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) for 12 weeks, or (ii) the fixed-dose combination of sofosbuvir, velpatasvir and **voxilaprevir** for 12 weeks, or (iii) the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 16 weeks **(A1)**.
- If resistance testing is performed at baseline in treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, only patients with the NS5A Y93H RAS at baseline should be treated with sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin or with sofosbuvir/velpatasvir/**voxilaprevir** for 12 weeks, whereas patients without the Y93H RAS should be treated with sofosbuvir/velpatasvir alone for 12 weeks **(B1)**.
- Treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with genotype 1b, without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, can be treated with the fixed-dose combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks **(A1)**.
- In settings where sequence analysis of the NS5A region by means of population or deep sequencing is available and affordable, patients infected with subtypes 1l, 4r, 3b, 3g, 6u and 6v and patients infected with other infrequent subtypes harbouring ≥1 RAS(s) known to confer resistance to NS5A inhibitors should be considered for

**Table 6B. Recommendations for genotype/subtype-based treatment of HCV-monoinfected or HCV-HIV coinfecting adult (≥18 years) and adolescent (12-17 years) patients with chronic hepatitis C without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN-α and ribavirin; pegylated IFN-α, ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).**

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir		
Genotype/subtype determination-based treatment	Genotype 1a, 1b, 2, 4, 5 and 6	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	12 weeks (genotype 1b only)		
			Treatment-experienced		12 weeks				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve		12 weeks				
			Treatment-experienced		12 weeks				
	Genotype 3	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No		
			Treatment-experienced		12 weeks		No		
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve		12 weeks with weight-based ribavirin <sup>c</sup>		8-12 weeks <sup>b</sup>	12 weeks <sup>a</sup>	No
			Treatment-experienced		16 weeks		16 weeks		No
	Subtype 1i, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v or any other subtype naturally harbouring one or several NS5A RAS <sup>c</sup>	No cirrhosis	Treatment-naïve	Unknown	Unknown	12 weeks	No		
			Treatment-experienced						
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve						
			Treatment-experienced						

IFN, interferon; RASs, resistance-associated substitutions.

<sup>a</sup>If resistance testing is performed, only patients with the NS5A Y93H RAS at baseline should be treated with sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin or with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, whereas patients without the Y93H RAS should be treated with sofosbuvir/velpatasvir alone.

<sup>b</sup>In treatment-naïve patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, treatment with glecaprevir/pibrentasvir can be shortened to 8 weeks, but more data are needed to consolidate this recommendation.

<sup>c</sup>As determined by sequence analysis of the NS5A region by means of population sequencing or deep sequencing (cutoff 15%).

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

VOSEVI ist als einziges Medikament in der Schweiz für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Therapie zugelassen, bei Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit einem NS5A-Inhibitor versagt haben. In der POLARIS-4 Studie wurde SOF-VEL-VOX gegen SOF-VEL verglichen. Eine Therapie mit SOF-VEL-VOX ergab höhere Raten (98%) der SVR12 als bei einer Therapie nur mit SOF-VEL (90%).

In der POLARIS-4 Studie wurden die Genotypen 1-4 eingeschlossen.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Verabreichung von SOF/VEL/VOX über 12 Wochen in den Studien POLARIS-1 und POLARIS-4 führte zu SVR12-Raten von 96,2 % bzw. 97,3 %.

Die 12-wöchige Behandlung mit SOF/VEL/VOX bei DAA-erfahrenen Probanden zeigte durchgängig hohe SVR12-Raten bei allen Genotypen, unabhängig vom Zirrhosestatus oder früheren Behandlungsschema (siehe untenstehende Tabelle). In beiden Studien erreichte die SOF/VEL/VOX-Gruppe nach 12 Wochen den primären Wirksamkeitsendpunkt. Der Zusatz von VOX zum Therapieschema wurde in der POLARIS-4-Studie nachgewiesen, in der SOF/VEL/VOX über 12 Wochen im Vergleich zu SOF/VEL über 12 Wochen insgesamt und in den Untergruppen zu höheren SVR12-Raten führte.

Abbildung 2: Zusammenfassung Wirksamkeitsdaten POLARIS-1 und POLARIS-4<sup>6</sup>

	POLARIS-1	POLARIS-4	
	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 263)	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 182)	SOF/VEL 12 Weeks (N = 151)
Overall	253/263 (96.2%)	177/182 (97.3%)	136/151 (90.1%)
95% CI	93.1% to 98.2%	93.7% to 99.1%	84.1% to 94.3%
HCV Genotype/Subtype by Sequencing, n (%)			
Genotype 1	146/150 (97.3%)	76/78 (97.4%)	60/66 (90.9%)
1a	97/101 (96.0%)	53/54 (98.1%)	39/44 (88.6%)
1b	45/45 (100.0%)	23/24 (95.8%)	21/22 (95.5%)
1 Other	4/4 (100.0%)	–	–
Genotype 2	5/5 (100.0%)	31/31 (100.0%)	32/33 (97.0%)
Genotype 3	74/78 (94.9%)	51/54 (94.4%)	44/52 (84.6%)
Genotype 4	20/22 (90.9%)	19/19 (100.0%)	–
Genotype 5	1/1 (100.0%)	–	–
Genotype 6	6/6 (100.0%)	–	–
Unknown	1/1 (100.0%)	–	–
Cirrhosis, n (%)			
Yes	113/121 (93.4%)	81/84 (96.4%)	59/69 (85.5%)
No	140/142 (98.6%)	96/98 (98.0%)	77/82 (93.9%)

HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.

A missing SVR12 value was imputed as a success if it was bracketed by values that are termed successes (ie, '< LLOQ TND' or '< LLOQ detected'), otherwise, the missing SVR12 value was imputed as a failure. TND = target not detected.

The exact 95% CI for the proportion within treatment group and subgroup is based on the Clopper-Pearson method.

Subjects with 'Not Disclosed' race are excluded.

POLARIS-1: GS-US-367-1171; POLARIS-4: GS-US-367-1174

### Schwäche der zwei Studien

Die Kombination aus SOF/VEL/VOX wurde nicht bei HCV-Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion oder bei Patienten mit Lebertransplantation untersucht. Patienten mit einer HBV-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung nach DAA-Behandlung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.

Die Übertragbarkeit der Resultate auf alle Genotypen (GT) ist ebenfalls limitiert durch die geringe Anzahl an Patienten in gewissen Genotyp-Subgruppen (schlechte Abdeckung Genotyp 5 und 6).

Die Zulassungsinhaberin wird gebeten Stellung zu nehmen, was die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten für Genotypen 1-4 auf die Genotypen 5 und 6 angeht.

Insgesamt weist VOSEVI ein vergleichbar hohes Interaktionspotenzial wie andere DAA auf. Das Sicherheitsprofil scheint aufgrund der vorliegenden Daten annehmbar.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

VOSEVI ist in Tablettenform erhältlich. Jede Tablette enthält 400mg Sofosbuvir, 100mg Velpatasvir, 100mg Voxilaprevir. Eine Packung VOSEVI enthält 28 Tabletten und reicht somit für 4 Wochen.

VOSEVI sollte während 12 Wochen bei Patienten aller HCV-Genotypen ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose angewendet werden. Für eine abgeschlossene 12-Wochen Therapie sind somit 3 Packungen VOSEVI nötig. VOSEVI wird bei Erwachsenen angewendet.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### Swissmedic, Fachinformation Swissmedicinfo

«Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen angewendet, bei denen ein vorheriges Behandlungsregime mit direkt wirkendem Virostatikum (direct-acting antiviral, DAA) gegen HCV, das einen NS5A Inhibitor enthielt, versagt hat (siehe „Dosierung/Anwendung“ und „Eigenschaften/ Wirkungen“).»

#### EMA, CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation, 2021

<sup>6</sup> AusPAR VOSEVI - Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir - Gilead Sciences Pty Ltd - PM-2016-04442-1-2 FINAL - 4 March 2019

“Based on the CHMP review of data on quality and safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Vosevi 200/50/50 mg film-coated tablets is favourable in the following indication: Vosevi is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients aged 12 years and older and weighing at least 30 kg.”

#### FDA, Risk assessment and risk mitigation, 2017

“Based on the available data, DAVP and DRISK have determined that a REMS is not necessary to ensure the benefits of Vosevi outweigh its risks. The safety concerns associated with Vosevi will be communicated via labeling and, in general, healthcare providers who treat chronic hepatitis C should be familiar with the risks of HBV reactivation in patients co-infected with HBV and HCV, as well as the risk of symptomatic bradycardia with co-administration of amiodarone and sofosbuvir taken in combination with another DAA.”

#### Beurteilung durch ausländische Institute

##### IQWiG, 13.11.2017<sup>7</sup>

«Für DAA-erfahrene Erwachsene, die mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt waren (im Weiteren als NS5A-erfahrene Erwachsene bezeichnet), legt der pU Daten ausschließlich für SOF/VEL/VOX (also nicht für die zweckmäßige Vergleichstherapie) vor. Obwohl er keine Vergleichsdaten vorlegt, beansprucht der pU für NS5A-erfahrene Erwachsene einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der pU legt somit für NS5A-erfahrene Erwachsene keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. **Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.**»

##### NICE, 21.02.2018<sup>8</sup>

“Sofosbuvir–Velpatasvir–Voxilaprevir is recommended as an option for treating chronic hepatitis C in adults, only if it is used as specified in table 1 and the company provides the drug at the same price or lower than that agreed with the Commercial Medicines Unit.”

Table 1 Sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for treating chronic hepatitis C

Treatment history	Hepatitis C virus genotype	Liver disease stage	Recommendation
Previous direct-acting antivirals	1–6	With or without compensated cirrhosis	Recommended for 12 weeks
No direct-acting antivirals	3	With or without compensated cirrhosis	Recommended for 8 weeks

Tabelle 2: SOF-VEL-VOX für die Behandlung der chronischen Hepatitis C

[...] “The company’s economic evidence is limited to people who have had DAA (genotypes 1–6) and people with genotype 3 hepatitis C who have not had DAA before. This reflects the groups with the highest unmet clinical need. Cost-effectiveness estimates for sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir are within what NICE usually considers acceptable. Therefore sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir can be recommended for these groups for treating chronic hepatitis C, as specified in table 1.”

#### SMC<sup>9</sup>

“SMC restriction: for patients who:

- (1) Have failed to achieve a sustained virologic response (SVR) with a direct-acting anti-viral (DAA)
- or

<sup>7</sup> A17-35 - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)

<sup>8</sup> 1 Recommendations | Sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for treating chronic hepatitis C | Guidance | NICE

<sup>9</sup> sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi) (scottishmedicines.org.uk)



(2) are DAA-naïve, have genotype 3 (GT3) HCV infection, with or without cirrhosis, and are suitable for treatment with an eight-week course.

Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir was associated with high rates of SVR in adults with chronic HCV who had failed to achieve a response with DAA medicines and in those who were naïve to these medicines.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.”

#### **TGA, AusPAR, March 2019<sup>10</sup>**

“The Vosevi RMP (risk management plan) is acceptable [...]. The data from the POLARIS program demonstrate that all patients with DAA experience, with or without compensated cirrhosis and regardless of HCV genotype, would derive clinical benefit from treatment with SOF/VEL/VOX for 12 weeks. The proposed Australian PI for Vosevi addresses the substantial unmet medical need for this patient population without other treatment options and is supported by the safety and efficacy data from the registrational Phase III studies. The simplicity of the label appropriately provides the opportunity for all patients to be cured of HCV in Australia consistent with the national commitment to elimination.”

#### **HAS, 20. Oktober 2021<sup>11</sup>**

«VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg [...]. Les résultats finaux confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.»

#### **CADTH, Januar 2018<sup>12</sup>**

“The manufacturer reported that SOF/VEL/VOX is a cost-effective treatment option in HCV patients with genotypes 1 to 6 who are NS5A experienced as well as in genotype 1 to 4 patients who are SOF experienced but NS5A naïve, with SOF/VEL/VOX dominating SOF/VEL (i.e., SOF/VEL/VOX was associated with higher quality-adjusted life-year [QALY] gains and lower overall costs). SOF/VEL/VOX was associated with an incremental cost-utility ratio (ICUR) of \$12,000 per QALY compared with no treatment. Results were similar between the genotype 3 and non-genotype 3 populations.”

#### **Zorginstituut Nederland, 16. Januar 2018<sup>13</sup>**

«Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir hat bei einer kleinen Gruppe von Patienten, bei denen eine NS5a- und/oder NS3-haltige DAAs versagt haben, einen Vorteil gegenüber gegenüber den anderen DAA-Kombinationen, da kein Ribavirin hinzugefügt werden muss.»

#### **Expertengutachten**

Es liegt kein Expertengutachten vor.

#### **Medizinischer Bedarf**

Das primäre Therapieziel bei chronisch mit dem Hepatitis C Virus Infizierten besteht bestenfalls in einer Heilung oder andernfalls in der Prävention von schweren Krankheitsfolgen; d.h. einer Zirrhose und einer damit assoziierten Lebererkrankung und/oder Leberzellkarzinoms und. Zudem gilt es auch irreversible Leberschäden (ab Fibrosegrad F2) sowie irreversible Symptome ausserhalb der Leber zu verhindern. Inwiefern DAAs bezüglich dieser harten Endpunkte wirken, bleibt ungeklärt. Bezüglich der messbaren Wirksamkeit zeigen neuere DAA-Fixkombinationen SVR-Raten von > 90%.

Für Erwachsene mit chronischer Hepatitis C, bei denen mit einem DAA-Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthielt, kein SVR erreicht wurde, sind die Therapieoptionen beschränkt.

<sup>10</sup> [VOSEVI \(Gilead Sciences Pty Ltd\) | Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#)

<sup>11</sup> [1 \(has-sante.fr\)](#)

<sup>12</sup> [SR0529\\_Vosevi\\_complete\\_Jan-25-18.pdf \(cadth.ca\)](#)

<sup>13</sup> [GVS-advies+Vosevi+bij+chronische+infectie+met+het+hepatitis+C+virus.pdf](#)

Gemäss Onofrio et al.<sup>14</sup> Erreichen trotz der hocheffektiven DAA-Therapie 2%-5% (Mittelwert 3.5%) der Patienten keine SVR und benötigen eine weitere/andere Behandlung. Eine Behandlung mit VOSEVI könnte bei diesen 2%-5% der Patienten eine Heilung der chronischen Hepatitis C Infektion bedeuten.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV, da es keine Therapiealternative für VOSEVI gibt,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 01. Juli 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK, daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Filmtabl., 400 mg / 100 mg / 100 mg, 28 Stk.	Fr. 14'461.42

- mit einem wirtschaftlichen Preis entsprechend EPCLUSA (bereits auf der SL),
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl., 400 mg / 100 mg / 100 mg, 28 Stk.	Fr. 9'825.75	Fr. 10'389.00

- mit einer Limitierung:  
Befristete Limitierung bis 30. September 2026
- *„Zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose bei denen ein vorheriges Behandlungsregime mit direkt wirkendem Virostatikum (direct-acting antiviral, DAA) gegen HCV, das einen NS5A-Inhibitor enthielt, versagt hat.  
Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung ein HBV-Screening durchgeführt werden. Patienten mit einer positiven HBV-Serologie sollten nach den aktuellen Richtlinien zur klinischen Praxis überwacht und behandelt werden.  
Die maximale Vergütungsdauer pro Patient/in ist 12 Wochen (3 Packungen).  
Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Gastroenterologie mit Träger des Schwerpunktes Hepatologie oder durch Fachärzte für Infektiologie erfolgen.“*
- mit folgender Auflage:
  - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (zur Behandlung am 3. EAK- Termin 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von VOSEVI ab dem 01. Oktober 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.  
Mit dem Gesuch um Neuaufnahme nach Befristung wird Gilead gebeten dem BAG folgende Daten vorzulegen:
    - Anzahl Patienten, welche innerhalb des Zeitraumes der Befristung mit VOSEVI behandelt wurden (z.B. durch IQVIA Daten).
    - Aktualisierung der Wirksamkeitsdaten bezüglich der Co-Infektionen mit HIV und HBV.

#### 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2026.

<sup>14</sup> [Salvage Therapy with Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in DAA-experienced Patients: Results from a Prospective Canadian Registry - Pub-Med \(nih.gov\)](#)