

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

**Vorgang: 2018-B-087 Glecaprevir/Pibrentasvir
(neues Anwendungsgebiet)**

Stand: Juni 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Glecaprevir/Pibrentasvir [Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Beschluss vom 15.02.2018: Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)• Beschluss vom 05.04.2018: Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/ Pibrentasvir J05AP57 Maviret®	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Maviret wird bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.</p>
Ribavirin J05AB04 Copegus®	<p>Copegus wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von chronischer Hepatitis C (CHC) angewendet. <i>Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:</i> Copegus wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C. Bei Kindern und Jugendlichen (6 – 18 Jahre) liegen nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in Kombination mit Peginterferon alfa-2a vor. Hinsichtlich der Anwendung von Copegus bei Kindern ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem Einzelfall erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Ribavirin J05AB04 Rebetol®	<p>Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompenstation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>Kinder und Jugendliche (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche):</i> Rebetol kann in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Sofosbuvir J05AX15 Sovaldi®</p>	<p>Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.</p> <p>Tabelle 3: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><thead><tr><th style="text-align: left; padding: 5px;">Patientengruppe*</th><th style="text-align: left; padding: 5px;">Behandlung und Dauer</th></tr></thead><tbody><tr><td style="padding: 5px;">Patienten mit CHC vom Genotyp 2</td><td style="padding: 5px;">Sovaldi + Ribavirin^a für 12 Wochen^b</td></tr><tr><td style="padding: 5px;">Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td><td style="padding: 5px;">Sovaldi + Ribavirin^a für 24 Wochen</td></tr></tbody></table> <p>* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).</p>	Patientengruppe*	Behandlung und Dauer	Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin ^a für 12 Wochen ^b	Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin ^a für 24 Wochen
Patientengruppe*	Behandlung und Dauer						
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin ^a für 12 Wochen ^b						
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin ^a für 24 Wochen						
<p>Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AX65 Harvoni®</p>	<p>Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.</p>						

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin ^A für 12 Wochen oder Harvoni (ohne Ribavirin) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin ^A für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekompenasierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + Ribavirin ^B für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin ^A für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

^A Erwachsene: Gewichtsabhängig Ribavirin (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. Jugendliche: Dosisempfehlungen zu Ribavirin siehe Tabelle 3 unten.

^B Dosisempfehlungen zu Ribavirin für Patienten mit dekompenasierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interferon alfa-2b L03AB05 Intron-A®	<p>Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompenstation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p> <p><i>Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log10 gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. • Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.
Peginterferon alfa-2b L03AB10 Peglntron®	<p>Kinder und Jugendliche (Duale Therapie): Peglntron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompenstation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p> <p>Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn Peglntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) – Dauer der Behandlung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log10 gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. • Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen. • Genotyp 4: In der klinischen Studie mit Peglntron/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die Peglntron/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log10 gegenüber dem

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCVRNA nachweisbar ist.
Peginterferon alfa-2a L03AB11 Pegasys®	<p>Pädiatrische Patienten ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert.</p> <p>Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Dauer der Behandlung</i></p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C ist die Dauer der Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin vom viralen Genotyp abhängig. Patienten, die mit den viralen Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, sollen eine Behandlung über 24 Wochen erhalten und Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert sind, sollen eine Behandlung über 48 Wochen erhalten.</p>

Quellen: Fachinformationen, Stand 05/2018

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2018-B-087 (Glecaprevir/Pibrentasvir)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 11. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	10
3.6 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	24
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	25
Referenzen	27

Abkürzungsverzeichnis

ALT	alanine aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	chronic hepatitis C
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCV	hepatitis C virus
HR	Hazard Ratio
IFN	interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
QoL	quality of life
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	sustained viral response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Chronische Hepatitis C* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.05.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 902 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) vom 15. Februar 2018

Siehe auch IQWiG, 2017 [7].

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juli 2017):

Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).¹

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 19. Juli 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienave Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

- Ribavirin plus Peginterferon alfa
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

b) Therapienave Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

- Ribavirin plus Peginterferon alfa
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Therapienave Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b) Therapienave Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) vom 5. April 2018

Siehe auch IQWiG, 2018 [8].

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. September 2017):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).¹

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 14. September 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Vergleichstherapie

a) Therapienaiive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3

- Ribavirin plus Peginterferon alfa
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Zur Fragestellungen konnten keine Cochran Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Hartwell D et al., 2014 [5].

The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in combination with RBV, within the licensed indications, for the treatment of chronic HCV in children and young people aged 3–17 years.

Methodik

Population:

- Children and young people aged 3–17 years with compensated chronic HCV of any severity, including those with HIV co-infection and those who were treatment naïve or had been previously treated

Intervention:

- peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in combination with RBV

Komparator:

- Best supportive care (e.g. symptomatic treatment, monitoring, treatment without any form of interferon therapy).
- The interventions compared with each other within their licensed indications, i.e. peginterferon alfa-2a and RBV versus peginterferon alfa-2b and RBV.

Endpunkt:

- Studies had to report SVR (defined as undetectable HCV RNA at least 6 months after treatment cessation).
- Studies could also include one or more of the following:
 - virological response to treatment (e.g. during treatment, end of treatment)
 - biochemical response (e.g. ALT)
 - liver inflammation and fibrosis
 - mortality
 - adverse effects of treatment, including effects on growth
 - HRQoL.

Recherche/Suchzeitraum:

- from database inception to November 2012

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to criteria based on those used by the CRD (Centre for Reviews and Dissemination - University of York)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 7 studies reported in 15 publications

- ¹⁾ Schwarz et al., 2011 Peginterferon alfa-2a
- ²⁾ Sokal et al., 2010 Peginterferon alfa-2a, treatment-naïve children and adolescents
- ³⁾ Al Ali et al., 2010 Peginterferon alfa-2b, treatment-naïve patients
- ⁴⁾ Pawlowska et al., 2010 Peginterferon alfa-2b
- ⁵⁾ Wirth et al., 2010 Peginterferon alfa-2b, previously untreated chronic HCV
- ⁶⁾ Ghaffar et al., 2009 Peginterferon alfa-2b
- ⁷⁾ Jara et al., 2008 Peginterferon alfa-2b

Charakteristika der Population:

- In three studies, children who were treatment naïve (see above).

Qualität der Studien:

- Six of the included studies were single-arm, uncontrolled cohort studies and one was a RCT for which only data for a single arm met the inclusion criteria.
- No studies were identified that compared peginterferon alfa and RBV with BSC, nor peginterferon alfa-2a with peginterferon alfa-2b.
- On the whole, the cohort studies were relatively small and of generally poor quality.

Studienergebnisse:

Sustained virological response rates

- ranged from 53% to 66% in children treated with peginterferon alfa-2a
- ranged from 29% to 75% in those treated with peginterferon alfa-2b
 - two peginterferon alfa-2b studies at the extremes of this range had very small participant numbers ($n = 7$, $n = 12$) which may raise a question over the reliability of the data
 - If these two studies are excluded, the SVR for peginterferon alfa-2b ranged from 49% to 65%.
- In five studies (two peginterferon alfa-2a and three peginterferon alfa-2b), children with genotype 2 or 3 appeared to have higher SVR rates than those with genotype 1, and three studies (two peginterferon alfa-2a and one peginterferon alfa-2b) found that children with low viral load at baseline achieved higher SVR rates than those with high viral load.
- In two peginterferon alfa-2b studies, children who were treatment naïve were more likely to achieve an SVR than those who had been previously treated.
- It should be noted that numbers of children in some of these subgroups were very small and none of the studies was statistically powered for subgroup analysis; therefore, results should be interpreted with caution.

Rates of non-response

- variable, ranging from 12% to 25% (two peginterferon alfa-2a studies) and 17% to 51% (three peginterferon alfa-2b studies)

relapse rate

- 17% reported by one peginterferon alfa-2a study and a range of 3–17% across four peginterferon alfa-2b studies

Adverse events

- not consistently reported across all the studies but generally appeared typical of those associated with peginterferon and RBV, and included flu-like symptoms, headache, gastrointestinal symptoms and anaemia
- incidence of dose discontinuation due to adverse events was relatively low and ranged from 3% to 7% (two peginterferon alfa-2a studies) and 1% to 10% (two peginterferon alfa-2b studies)
- rate of dose modifications was variable and inconsistently reported, usually anaemia and neutropenia

QoL and growth

- very limited data
 - In one peginterferon alfa-2a study, most children showed no clinical changes in any of the measures of QoL.
 - The impact on growth was often presented only in a brief narrative so no firm conclusions can be drawn.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment of children and young people with peginterferon (alfa-2a or -2b) and RBV may be an effective treatment. Results from the independent Markov model suggest that peginterferon (alfa-2a or -2b) in combination with RBV is more effective and has lower lifetime costs than BSC. However, the available evidence is of poor quality.

Kommentare zum Review: It was not considered appropriate to combine the studies in a meta-analysis primarily because of study design and poor study quality., aus öffentlichen Mitteln finanziert (NHS)

3.4 Leitlinien

Indolfi G et al., 2018 [6].

Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper

Leitlinienziel

This position paper was developed to assist pediatricians and patients in the clinical decision-making of treating children with chronic HCV infection. Furthermore, it could assist policy makers in optimizing the development of new drugs for HCV-infected children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastroenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar), Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar, Ergebnisse dargestellt, Formulierung der klinischen Fragestellungen unklar, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, formales Konsensusverfahren (NGP) angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- back to June 1, 2007 up to and through June 1, 2017

LoE

- High [A] Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
- Moderate [B] Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
- Low [C] Further research is extremely likely to effect confidence on the estimate of clinical effect

GoR

- Strong [1] Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
- Weak [2] Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost, or resource consumption

Sonstige methodische Hinweise

- Treffer ist als systematische Übersichtsarbeit deklariert, wegen seines Formates als Leitlinie extrahiert
- Verknüpfung zwischen Literatur und Empfehlung nur indirekt, GRADE-Tabellen liegen nicht vor.
- Indolfi G is investigator in a Gilead Sciences-sponsored clinical trial (ClinicalTrials.-gov identifier: NCT02175758). L.H. participated as subinvestigator in ABBVIE's sponsored

study on Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir (M14-748 EudraCT 2015-000111-41). The remaining authors report no conflicts of interest.

Patients Group 1: Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adolescents

Empfehlung 1 (C1)

IFN-free regimens are the best options in HCV-infected adolescents (>12 years of age, weight >35 kg) independently of the stage of liver disease and of comorbidities.

Empfehlung 2 (C1)

PEG IFN and ribavirin are presently no more recommended for treatment of HCV-infected adolescents since 2017.

Empfehlung 3 (C1)

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 1 or 4, are treated with the combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) with a single tablet administered once daily for 12 weeks.

Empfehlung 4 (C2)

The recommended duration of therapy for treatment-experienced children with HCV genotype 1 infection and with compensated cirrhosis is 24 weeks.

Empfehlung 5 (C1)

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 2 are treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg in 2 divided doses) for 12 weeks.

Empfehlung 6 (C1)

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 3 are treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg in 2 divided doses) for 24 weeks.

Patients Group 2: Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children Younger Than 12 Years

Empfehlung 1 (C1)

We no longer recommend PEG IFN and ribavirin as a general treatment for children younger than 12 years infected with HCV.

Empfehlung 2 (C1)

In children younger than 12 years the decision to initiate therapy should be individualized to isolated cases based on the HCV genotype, severity of liver disease (as assessed by liver biopsy), potential for side effects, likelihood of response and presence of comorbidities. These cases should be referred to a center with experience in the treatment of children with chronic HCV infection and the possible off-label use of DAAs could be considered.

Pegylated Interferon and Ribavirin

Eleven studies reporting on combined treatment with PEG IFN and ribavirin were included.

- ¹⁾ 35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.
- ²⁾ 36. Jara P, et al. Efficacy and safety of peginterferonalpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142–8.
- ³⁾ 37. Sokal EM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827–31.
- ⁴⁾ 38. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501–7.
- ⁵⁾ 44. Al Ali J, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. *Ann Hepatol* 2010;9:156–60.
- ⁶⁾ 45. El-Karaksy HM, et al. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms 1082 G/A and 592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol* 2016;77:1248–53.
- ⁷⁾ 46. Indolfi G, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1300–3.
- ⁸⁾ 47. Megahed A, et al. Pegylated interferon alpha/ ribavirin therapy enhances bone mineral density in children with chronic genotype 4 HCV infection. *World J Pediatr* 2017;13:346–52.
- ⁹⁾ 48. Pawlowska M, et al. Virologic response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in children. *Med Sci Monit* 2010;16:Cr616–21.
- ¹⁰⁾ 49. Schwarz KB, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450.e1–8.e1.
- ¹¹⁾ 50. Shaker OG, et al. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:155–60.

Overall, the efficacy of this combination therapy was higher for children infected by HCV genotypes 2 and 3 (90%) than for those infected by genotypes 1 and 4 (48%). Relapse rate, independent from genotype and treatment duration, was 6%. Treatment discontinuation was reported in 17% of the children treated. Discontinuation due to severe adverse events occurred in 2%.

TABLE 2. Drugs approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration for treatment of children with chronic hepatitis C virus infection (date: August 2017)

Drug	Age, yr	Genotype	Dosage	Route of administration
Interferon α-2b	3–18	1–6	6×10^6 IU/m ² 3 times a week	Subcutaneous
Pegylated interferon α-2a	5–18	1–6	100 µg/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α-2b	3–18	1–6	1.5 µg/kg per week	Subcutaneous
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg per day in 2 divided doses	Oral
Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/day	Oral
Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/day	Oral

Direct-acting Antiviral

Two trials published as full-length articles and 3 as abstracts were included.

- ¹²⁾ 51. Balistreri WF, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371–8.
- ¹³⁾ 52. Wirth S, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis c virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102–10.
- ¹⁴⁾ 53. Murray KF, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2017;66:S101.
- ¹⁵⁾ 54. Leung DH, et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dasabuvir ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2017;66:S300.
- ¹⁶⁾ 55. El-Sayed M, et al. A pilot study for safety and efficacy of 12 weeks sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin in Egyptian adolescents with chronic hepatitis C virus Infection. *J Hepatol* 2017;66:THU412.

The overall efficacy of the different DAAs combinations tested was high (98%). Relapse rate was low (0.7%) and no treatment discontinuation was reported.

TABLE 1. Direct-acting antivirals against hepatitis C virus approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration in adults (date: August 2017)

Drug name	Producing company
Daclatasvir	BMS
Elbasvir/grazoprevir	MSD
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbvie
Ledipasvir/sofosbuvir	Gilead
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Abbvie
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir	Abbvie
Simeprevir	Janssen
Sofosbuvir	Gilead
Sofosbuvir/velpatasvir	Gilead
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Gilead

TABLE 3. Ongoing studies with direct-acting antivirals in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection (last update September 2017)

Combined regimens	Genotype	Identifier	Expected completion
Glecaprevir/pibrentasvir	1–6	NCT 03067129	May 2022
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin	1, 4	NCT 02486406	Sept 2019
Sfosbuvir + daclatasvir	4	NCT 03080415	June 2018
Ledipasvir/sofosbuvir*	1, 4	NCT 02868242	April 2019
Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin	1, 4, 5, 6	NCT 02249182	July 2018
Sfosbuvir + ribavirin	2, 3	NCT 02175758	April 2018
Sfosbuvir/velpatasvir	1–6	NCT 03022981	Dec 2019
Gratisovir + ribavirin	1–6	NCT 02985281	June 2018

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2017 [1].

HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C

Leitlinienziel

The goal of the guidance is to provide up-to-date recommendations to healthcare practitioners on the optimal screening, management, and treatment for persons with HCV infection in the United States, considering the best available evidence. The guidance is updated regularly as new data, information, and tools and treatments become available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium (Patient*innenbeteiligung unklar), Interessen einheitlich abgefragt und dargestellt, Umgang mit Interessenkonflikten erklärt, klinische Fragestellungen unklar, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur wahrscheinlich, Ableitung der Empfehlungen ohne formalisiertes Verfahren, internes Fachgruppenreview, permanente Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- I Evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure, or treatment is beneficial, useful, and effective.
- II Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness and efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment.
- IIa Weight of evidence and/or opinion is in favour of usefulness and efficacy.
- IIb Usefulness and efficacy are less well established by evidence and/or opinion.
- III Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure, or treatment is not useful and effective or if it in some cases may be harmful.

GoR

- A Data derived from multiple randomized clinical trials, meta-analyses, or equivalent.
- B Data derived from a single randomized trial, nonrandomized studies, or equivalent.
- C Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

Sonstige methodische Hinweise

- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Recommendations for Monitoring and Medical Management of HCV-Infected Children

(wegen zugehöriger Fragestellungen hier keine Quellenangaben extrahiert)

Empfehlung 1 (I, C)

Routine liver biochemistries at initial diagnosis and at least annually thereafter are recommended to assess for disease progression.

Empfehlung 2 (I, C)

Appropriate vaccinations are recommended for HCV-infected children not immune to hepatitis B virus and/or hepatitis A virus to prevent these infections.

Empfehlung 3 (I, B)

Disease severity assessment via routine laboratory testing and physical examination, as well as use of evolving noninvasive modalities (ie, elastography, imaging, or serum fibrosis markers) is recommended for all children with chronic HCV.

Empfehlung 4 (I, B)

Children with cirrhosis should undergo hepatocellular carcinoma (HCC) surveillance and endoscopic surveillance for varices per standard recommendations.

Empfehlung 5 (II, C)

Hepatotoxic drugs should be used with caution in children with chronic HCV after assessment of potential risk versus benefit of treatment. Use of corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, or therapeutic doses of acetaminophen are not contraindicated in children with chronic HCV.

Empfehlung 6 (II, C)

Solid organ transplantation and bone marrow transplantation are not contraindicated in children with chronic HCV.

Empfehlung 7 (I, C)

Anticipatory guidance about the potential risks of ethanol for progression of liver disease is recommended for children with HCV and their families. Abstinence from alcohol and interventions to facilitate cessation of alcohol consumption, when appropriate, are advised for all persons with HCV infection.

Recommendations for Whom and When to Treat Among HCV-Infected Children

Empfehlung 1 (I, B)

If direct-acting antiviral (DAA) regimens are available for a child's age group, treatment is recommended for all HCV-infected children older than 3 years as they will benefit from antiviral therapy, independent of disease severity.

Empfehlung 2 (II, C)

Treatment of children aged 3 to 11 years with chronic hepatitis C should be deferred until interferon-free regimens are available.

Empfehlung 3 (I, C)

The presence of extrahepatic manifestations—such as cryoglobulinemia, rashes, and glomerulonephritis—as well as advanced fibrosis should lead to early antiviral therapy to minimize future morbidity and mortality.

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for: Adolescents ≥12 Years Old or Weighing ≥35 kg, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

Empfehlung 1 (I, B)

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients with genotype 1 who are treatment-naive without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a, or treatment-experienced^b without cirrhosis duration: 12 weeks

Empfehlung 2 (I, B)

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients with genotype 1 who are treatment-experienced^b with compensated cirrhosis^a duration: 24 weeks

Empfehlung 3 (I, B)

Daily sofosbuvir (400 mg) plus weight-based ribavirin^c for patients with genotype 2 who are treatment-naive or treatment-experienced^b without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a duration: 12 weeks

Empfehlung 4 (I, B)

Daily sofosbuvir (400 mg) plus weight-based ribavirin^c for patients with genotype 3 who are treatment-naive or treatment-experienced^b without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a duration: 24 weeks

Empfehlung 5 (I, B)

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients with genotype 4, 5, or 6 who are treatment-naive or treatment-experienced^b without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a duration: 12 weeks

^a Child-Pugh A

^b Patients who have failed an interferon-based regimen, with or without ribavirin

^c See ribavirin dosing table for recommended weight-based dosages.

¹⁷⁾ Balistreri WF, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology (Baltimore, Md.). 2017;66(2):371 - 378.

¹⁸⁾ Wirth S, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology (Baltimore, Md.). 2017;.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS), 2016 [2].

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis C im Kindesalter?

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Aktualisierung der Vorversion, repräsentatives Gremium (inklusive Patient*innen), Interessen einheitlich abgefragt und dargelegt, Umgang mit Interessenkonflikten erklärt, klinische Fragestellungen formuliert, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Ableitung der Empfehlungen mit formalisierten Verfahren, externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen

Recherche/Suchzeitraum:

- keine Aktualisierung

LoE

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

GoR

Formulierung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Empfehlungsstärke
soll	I	A	Starke Empfehlung
sollte	II	B	Empfehlung
kann	III und schlechter	0	Empfehlung offen

Tabelle 3: Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

Sonstige methodische Hinweise

- Nach einer orientierenden Literaturrecherche für die AG 7 „Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen“ konnte keine neue oder höhere Evidenz identifiziert werden. Die Empfehlungen der alten Leitlinie wurden unverändert aus der alten Leitlinie übernommen.
- Die Verwendung von Evidenz- und Empfehlungsgraden ist unklar. Dargestellt werden Evidenzgrade. Diese entsprechen nicht dem angegebenen Oxford-Schema (siehe LoE oben).
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

- Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

7.2 Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

Empfehlung 7.2.1 (Empfehlungsgrad I)

Die Therapie der Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter orientiert sich an den Empfehlungen im Erwachsenenalter.

Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung. (Konsensstärke: 96%, starker Konsens - Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.)

- ¹⁾ 701. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 33 1013-1018
- ²⁾ 702. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501-507
- ³⁾ 694. Bortolotti F, et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005; 37: 13 336-341
- ⁴⁾ 705. Kelly DA, et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with 45 interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263-270
- ⁵⁾ 706. Leung DH, et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S300-S301
- ⁶⁾ 707. Murray KF, et al. Ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6-11 years old with chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S57-S58

World Health Organization (WHO), 2016 [11].

Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. Is treatment better than no treatment?
2. Is pegylated interferon and ribavirin superior to standard interferon and ribavirin?
3. Are direct-acting antivirals efficacious?

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Aktualisierung der Version von 2014, internationales multidisziplinäres Gremium (Patient*innenbeteiligung unklar), Interessen einheitlich abgefragt und dargestellt, klinische Fragestellungen im PICO-Format formuliert, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung (GRADE) der Literatur, Ableitung der Empfehlungen mit standardisiertem GRADE-Verfahren, externes Begutachtung

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1994 to the present

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
- Moderate: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- Low: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.

GoR

- We recommend against the option
- We suggest considering the option
 - Only in the context of rigorous research
 - Only with targeted monitoring and evaluation
 - Only in specific contexts
- We recommend the option

Sonstige methodische Hinweise

- Für Kinder nur Empfehlungen im Hinergrundtext.

9.3.3 Treatment

None of the DAAs have been approved for use among children; thus, the only approved treatment for children remains pegylated interferon/ribavirin, which is recommended for children older than 2 years. Clinical trials are urgently needed to provide the necessary safety and efficacy data to allow regulatory approval of DAAs among children. The product literature for pegylated interferon reports that paediatric subjects treated with ribavirin combination

therapy had a delay in weight and height increases after 48 weeks of therapy compared with baseline. However, by the end of 2 years of follow up, most subjects had returned to baseline normative growth curve percentiles for weight and height (mean weight-for-age percentile was 64% at baseline and 60% at 2 years' post-treatment; mean height percentile was 54% at baseline and 56% at 2 years' post-treatment).

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [10].

Management of hepatitis C. A national clinical guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

2. What is the evidence for the benefit of antiviral therapy (pegylated interferon + ribavirin) in patients with chronic hepatitis C in terms of:

- viral genotype
- duration of therapy
- early viral response
- viral kinetics

Outcome: sustained viral response/symptoms/QOL/adverse effects

How effective is treatment in the following subgroups?

Consider:

- a) Age/age of acquisition
- b) ...

Methodik

Grundlage der Leitlinie: aktualisierte Originalversion, repräsentatives Gremium (inklusive Patient*innen), Interessen einheitlich abgefragt und dargestellt, klinische Fragestellungen formuliert, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Ableitung der Empfehlungen mit standardisiertem Verfahren, externe Begutachtung durch Fachleute, redaktionelle Begutachtung zur Qualitätssicherung

Recherche/Suchzeitraum:

- 2006-2012

LoE

- **1++** High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- **1+** Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- **1-** Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- **2++** High quality systematic reviews of case control or cohort studies, High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- **2+** Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- **2-** Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- **3** Non-analytic studies, eg case reports, case series
- **4** Expert opinion

GoR (Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.)

- **A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- **B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- **C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
- **D** Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

GOOD PRACTICE POINTS

- Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Sonstige methodische Hinweise

- Current 3-7 years: Some recommendations may be out of date, declaration of interests governance may not be in line with current policy.
- The guideline development group was not able to identify sufficient evidence to answer all of the key questions asked in this guideline. The following areas for further research have been identified: management of hepatitis C in children, ...

6.3 NATURAL HISTORY OF HCV INFECTION IN CHILDREN

Cross-sectional studies indicate that 20-40% of children who are HCV antibody positive after 18 months of age have undetectable HCV RNA, suggesting spontaneous clearance.^{57,58} In those with chronic infection who remain HCV RNA positive, subsequent spontaneous clearance is rare (3.5%).⁵⁹

LoE: 3

Levels of alanine aminotransferase (ALT) twice the upper limit of normal are found in 50% of infected children.⁵⁹

LoE: 3

Empfehlung 1 (D)

Children infected with HCV should be monitored to identify the minority who are at risk of progressive fibrosis during childhood, and who may be candidates for treatment.

GOOD PRACTICE POINT

Children infected with HCV should be assessed clinically every 6-12 months, and have blood taken for tests of liver function. Those with clinical or ultrasound abnormalities, or with serum ALT persistently twice the upper limit of normal should be considered for liver biopsy.

¹⁾ 57. Gibb DM, et al. Active surveillance of hepatitis C infection in the UK and Ireland. Arch Dis Child 2000;82(4):286-91.

²⁾ 58. Vogt M, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. N Engl J Med 1999;341(12):866-70.

³⁾ 59. Jara P, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. Clin Infect Dis 2003;36(3):275-80.

6.4 TREATMENT OF CHILDREN WITH HEPATITIS C

Response rates to treatment in children are of a similar magnitude to, and show the same influences of genotype, as adults (see section 10).⁶⁰ Combination treatment with interferon (IFN) and ribavirin gives an overall SVR of 50-60%.⁶⁰⁻⁶³ There is potential for effects on thyroid function and growth problems.^{62, 63}

LoE: 3

Combination therapy with pegylated IFN and ribavirin is superior to pegylated interferon alone, and results in outcomes similar to that in adult studies (see section 10).¹⁰

LoE: 1+

Combination treatment with interferon and ribavirin gives an SVR rate of 80-93% in children with genotype 3 infection, but only 47-59% in those with genotype 1 disease, which is similar to those in adult studies.^{10, 64, 65}

LoE: 2+

Empfehlung 1 (A)

Children infected with all genotypes of hepatitis C with evidence of moderate or severe liver disease should be considered for treatment with pegylated IFN and ribavirin.

Empfehlung 2 (B)

Children infected with HCV genotypes 2 and 3 should be considered for treatment with pegylated INF and ribavirin irrespective of disease stage.

Empfehlung 3 (C)

In children with mild disease and infection with other genotypes, benefits of treatment need to be balanced against risks of side effects.

GOOD PRACTICE POINT

Treatment of children with genotype 1 disease using protease inhibitors should only be considered as part of a clinical trial.

Children infected with HCV should be managed in consultation with a paediatric service with specialist expertise in hepatitis C.

⁴⁾ 10. Schwarz KB, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140(2):450-8.e1.

⁵⁾ 60. Wirth S, et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41(5):1013-8.

⁶⁾ 61. Süođlu DOD, et al. Does interferon and ribavirin combination treatment increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34(2):199-206.

⁷⁾ 62. Wirth S, et al. Recombinant alpha interferon plus ribavirin in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36(5):1280-4.

⁸⁾ 63. Christensson B, et al. Interferon alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. Clin Infect Dis 2000;30(3):585-6.

⁹⁾ 64. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Journal of Hepatology 2010;52(4):501-7.

¹⁰⁾ 65. Sokal EM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. Journal of Hepatology 2010;52(6):827-31.

3.6 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013 [9].

Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people (TA300)

1 Guidance

1.1 Peginterferon alfa in combination with ribavirin is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic hepatitis C in children and young people.

Availability, nature and quality of evidence:

The systematic reviews conducted by the manufacturers and the Assessment Group identified few relevant studies in children and young people and these studies were small and of generally poor quality.

Uncertainties generated by the evidence:

Because the evidence base largely comprised single-arm studies that did not have any control groups receiving no therapy, the Committee would have expected the manufacturers' and Assessment Group's submissions to have provided supporting data from adult trials to establish the efficacy of peginterferon alfa (2a and 2b) plus ribavirin.

Studies were presented to support the contention that children are 'cured' following peginterferon alfa plus ribavirin treatment. The studies that followed children with sustained virological responses 5 years on showed that the children remained healthy, but these studies were small and not necessarily representative of the UK population. The Committee would have expected data from trials in adults to be presented in order to augment the evidence of the likelihood of an enduring response from peginterferon alfa plus ribavirin in children.

Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?:

Experience suggests that early treatment with peginterferon alfa plus ribavirin is better than later treatment, but the decision about whether and when to treat should be made by parents or carers together with the child or young person's clinician.

Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence:

Peginterferon alfa (2a and 2b) plus ribavirin is an effective therapy in children and young people with chronic hepatitis C across all genotypes.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.05.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
#2	(chronic and hepatitis and c):ti,ab,kw or (hcv near/3 infection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	#3 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[MeSH Terms]
2	((chronic[Title/Abstract] AND hepatitis[Title/Abstract] AND c[Title/Abstract])) OR (hcv[Title] AND infection*[Title])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) AND (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
6	(#4 OR #5)
7	(#6) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[MeSH Major Topic]
2	("hepatitis c"[Title]) OR ((hcv[Title] AND infection*[Title]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]
---	--------------------------------------

Referenzen

1. **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA).** HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C [online]. Alexandria (USA): AASLD; 2017. [Zugriff: 07.05.2018]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_h.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion [online]. AWMF-Registernummer 021-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 04.05.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012I_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-02.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3224/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) vom 5. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3274/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_BAnz.pdf.
5. **Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, Baxter L, Loveman E.** The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014;18(65):i-xxii, 1-202.
6. **Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al.** Treatment of chronic hepatitis c virus Infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(3):505-515.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A17-41 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 03.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 563). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-41_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;

Dossierbewertung; Auftrag: A17-55 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 03.05.2018], (IQWiG-Berichte; Band 582). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-55_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 04.05.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 300). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-mild-chronic-hepatitis-c-pdf-82598015771845>.
10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of hepatitis c: a national clinical guideline. [online]. Edinburgh (GBR): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 07.2013. [Zugriff: 04.05.2018]. (SIGN publication; Band 133). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign133.pdf>.
11. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2016. [Zugriff: 04.05.2018]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1.