

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-070 Sofosbuvir/Velpatasvir

Stand: Juni 2020

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

Sofosbuvir/Velpatasvir

Chronische Hepatitis C bei Kindern [6 bis < 12 Jahren] und Jugendlichen [12 bis < 18 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
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	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C bei Patienten im Alter von 6 bis ≤ 11 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor. <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen im Alter von 12 bis ≤ 17 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Glecaprevir/Pibrentavir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 17.10.2019)• Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 15.02.2018)• Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 05.04.2018)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir J05AP55 Epclusa®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren“
zugelassen für Kindern und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren	
Ribavirin J05AB04 Rebetol® Lösung	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 Leberdekompensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI 02/2019]
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyierte Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). <i>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche:</i> 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 Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führt. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). [Stand FI 09/2018]
Peginterferon alfa-2b L03AB10 Pegltron® <i>(in Deutschland nicht im Vertrieb)</i>	Pegltron 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 Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. 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). Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn Pegltron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll. <i>Dauer der Behandlung:</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- *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 $< 2 \log_{10}$ 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 PegIntron/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 PegIntron/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. [Stand SmPC 12/2018]

Peginterferon
alfa-2a
L03AB11
Pegasys®

Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandeltem CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. 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). [Stand FI 03/2018]

zugelassen für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren

Glecaprevir/
Pibrentasvir
J05AP57
Maviret®

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).
Abschnitt 4.2: *Kinder und Jugendliche:* Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). [Stand FI 04/2019]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei therapienaiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen

Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 4–6	8 Wochen	12 Wochen
GT 3	16 Wochen	16 Wochen

Sofosbuvir
J05AX15
Sovaldi®

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). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. [Stand F1 11/2018]

Tabelle 3:
Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi

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

* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

Ledipasvir/
Sofosbuvir
J05AX65
Harvoni®

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). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. [Stand F1 02/2019]

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 dekompensierter 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 dekompensierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-070 (Sofosbuvir/Velpatasvir)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 4. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	16
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAA	Direct-Acting Antiviral (medicine)
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEG IFN	Pegylated Interferon
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	Sustained Viral Response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hepatitis C* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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 Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 20.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherchen ergaben insgesamt 957 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Sarrazin C et al., 2018 [3] und Zimmermann T et al., 2018 [5].

AWMF-Leitlinie; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Thema dieser Leitlinie sind die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C. Die Leitlinie fokussiert sich dabei auf die typischen Fragestellungen, wie sie in der Behandlung dieser Patienten auftreten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: 5 Jahre gültig.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine neue Recherche für den Abschnitt Kinder und Jugendliche. Der Recherchezeitraum wurde in der alten Leitlinie von 2010 nicht angegeben. Die Leitlinien-Erstellung der Leitlinie von 2010 wurde am 12.11.2007 begonnen und am 7.9.2009 formal abgeschlossen.

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

► Tab. 3 Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

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

► Tab. 4 Konsensstärken bei Abstimmung auf der Konsensuskonferenz oder in Delphi-Runden.

starker Konsens	≥ 95 % Zustimmung
Konsens	≥ 75 bis 95 % Zustimmung
mehrheitliche Zustimmung	50 bis 75 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► Tab. 3) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:

- einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
- dem Evidenzgrad,
- der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
- der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
- den Kosten.

Alle Empfehlungen mussten eine „soll“-, „sollte“- oder „kann“- Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, 0), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert. Der Evidenzgrad kann vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens (EK) klassifiziert.

Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben.

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.
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

EMPFEHLUNG 7.2.1

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 (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Hintergrundinformation:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen eine Behandlung darstellen [701, 702]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (lb) [694, 705].

[...] Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde in einer Phase-2-Studie die Gabe des Kombinationspräparats aus Ledipasvir 45mg und Sofosbuvir 200mg einmal täglich untersucht [707]. Hierbei zeigten sich SVR-Raten von 99 Prozent (n = 89/90). Genotyp-1- Patienten wurden über 12 Wochen therapiert (n = 85). Genotyp-3- Patienten (n = 2) erhielten Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 24 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Pyrexie, Husten und oropharyngeale Schmerzen. Bei keinem der Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Weitere Studien bei 3- bis 5-Jährigen laufen.

Referenzen:

- [694] Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G 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: 336–341
- [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
- [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
- [705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263–270
- [706] Leung DH, Yao B, Viani RM 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
- [707] Murray KF, Balistreri W, Bansal S 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

Indolfi G et al., 2018 [2].

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

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

Leitlinienziel

The objectives of this position paper are: to summarize the scientific evidence regarding treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in children performing a systematic review and meta-analysis on the topic; to provide an extensive description of the state of the art of direct-acting antivirals (DAAs) development in children; to assess the actual and future role of IFN-based treatments and of IFN-free DAAs combinations in the current and future dynamic clinical environment; to provide consensus and recommendations on treatment of chronic HCV infection in children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastroenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu: formales Konsensusverfahren angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from June 1, 2007 to June 1, 2017

LoE

- GRADE was used to classify LoE and GoR
- 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

- 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.

Current Treatment for Children

Table 2 shows the drugs currently approved by the EMA and the FDA for treatment of children with chronic HCV infection, including their indications, age-specific limitations, dosage, and routes of administration. Children younger than 12 years in the United States and Europe can be treated with the dual therapy of PEG IFN α -2a or -2b and ribavirin. Children with HCV genotypes 1 or 4 infection should be treated for 48 weeks, whereas the ones with genotypes 2 or 3 should be treated for 24 weeks (21,35–38).

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 μ g/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	3–18	1–6	1.5 μ g/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

21. Indolfi G, Guido M, Azzari C, et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225–35.
35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.
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.
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.
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.

Empfehlungen

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.

Hintergrundinformation:

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children Younger Than 12 Years

No IFN-free treatment option is yet available for children younger than 12 years infected with HCV. There is uncertainty about how to manage these children. In the past, most of the children who received the therapy were treated independently of the stage of HCV-related liver damage to cure the infection and prevent the unpredictable progression of the disease. On the contrary, the majority of the infected children did not receive treatment given the overall mild nature of HCV-related liver disease, the low efficacy of PEG IFN with ribavirin (especially for genotypes 1 and 4) and its burdensome safety profile. At present, the latter approach is even more justified, given the results of the DAAs combinations in older pediatric age cohorts and the preliminary results of the fixed-dose combination of ledipasvir/sofosbuvir in children aged 6 to 11 years (53). In this prospective, open-label, uncontrolled trial 90 patients had been enrolled and all were treated with ledipasvir (45 mg) and sofosbuvir 200mg once daily with a single tablet administered once daily for 12 weeks, except 1 genotype 1 treatment-experienced cirrhotic patient and 2 genotype 3 patients, who received 24 weeks of therapy. Eighty-six (96%) of the patients were infected by HCV genotype 1, and 2 each (2%) by HCV genotype 3 and 4. Eighteen (20%) were treatment-experienced and 2 had cirrhosis. Ninety-nine percent (89/90) of the children treated achieved SVR. One genotype 1a patient with cirrhosis relapsed at fourth follow-up visit. The most commonly reported adverse events were headache (19%), fever (17%), and abdominal pain (15%) (53).

In most cases treatment of children younger than 12 years could be postponed until the expected extension to the existing age indication for DAAs is granted. It is possible that the treatment could be warranted in isolated cases when there is a high clinical suspicion of advanced liver disease that is confirmed by a liver biopsy showing significant fibrosis (14,22,23,30). Such cases should be referred to a centre with experience in the treatment of children with chronic HCV infection and possible off-label use of DAAs should be considered.

Referenzen:

14. Bortolotti F, Verucchi G, Camma` C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900–7.
22. Goodman ZD, Makhoul HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology* 2008;47:836–43.
23. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660–3.
30. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580–6.
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.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2019 [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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: Last Updated: November 6, 2019

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- Recommendations are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a Roman numeral (I, II, or III) representing the level of the evidence that supports the recommendation and a letter (A, B, or C) representing the strength of the recommendation.
- 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.

Empfehlungen

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

Recommendations for Whom and When to Treat Among Children and Adolescents With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING ⓘ
Direct-acting antiviral (DAA) treatment with an approved regimen is recommended for all children and adolescents with HCV infection aged ≥ 3 years as they will benefit from antiviral therapy, regardless of disease severity.	I, B
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.	I, C

Hintergrundinformation:

The high success rates with DAA regimens in adults with chronic HCV infection are increasingly being replicated in the pediatric population. Interferon and ribavirin exert general and pediatric-specific toxicities (eg, temporary growth impairment) that do not occur with DAA regimens. Additionally, interferon-based regimens have limited success in children and adolescents with genotype 1 or 4. Promising early and emerging clinical trial data evaluating DAA regimens in children and adolescents usher in the opportunity to expand use of these safe, well-tolerated, efficacious HCV therapies in the

pediatric population. Treatment of children as young as 12 years is predicted to be very cost-effective with currently approved DAA regimens as well as those in clinical trials (Nguyen, 2019b). Another cost-utility analysis compared DAA treatment at age 6 vs delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was <\$12,000/QALY gained. They concluded that treatment during early childhood is costeffective and delaying therapy until early adulthood may result in increased lifetime risk of complications of late-stage liver disease (Greenway, 2019). Approval of additional DAA regimens for children aged 3 through 11 is anticipated in the near future.

Referenzen:

- Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr.* 2019; (207):90-96.
Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new directacting antivirals [abstract 1619]. The Liver Meeting 2019. Boston, Massachusetts; 2019.

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Leitlinienziel

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the care and treatment of persons with chronic hepatitis C virus (HCV) infection in terms of when to treat and what treatment to use in children, adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Aktualisierung der Version von 2016
- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from 1 June 2007 to 1 June 2017.

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Moderate: we are moderately confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Low: we have limited confidence in the estimate of the effect and that the true effect may be substantially different
- Very low: we have very little confidence in the estimate of the effect and that the true effect is likely to be substantially different

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

Empfehlungen

Treatment of children 0–12 years of age

In children aged less than 12 years with chronic hepatitis C,* WHO recommends:

- **deferring treatment until 12 years of age** (conditional recommendation, low quality of evidence)**
- **treatment with interferon-based regimens should no longer be used***
(strong recommendation, very low quality of evidence).

* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

**Prior to approval of DAAs for children aged <12 years of age, exceptional treatment with interferon + ribavirin may be considered for children with genotype 2 or 3 infection and severe liver disease. This may include children at higher risk of progressive disease, such as with HIV coinfection, thalassaemia major and survivors of childhood cancer.

Hintergrundinformation:

Prior to regulatory approval of DAA's for use in children, the standard of care of adolescents and children infected with HCV was dual therapy with pegylated-interferon and ribavirin for 24 weeks for genotypes 2 and 3, and 48 weeks for genotypes 1 and 4 (109–117). This combination resulted in an SVR rate of around 52% in children infected with HCV genotypes 1 and 4, and 89% in those infected with HCV genotypes 2 and 3 (109, 110, 112, 114), but was associated with significant side-effects.

Trials are ongoing to evaluate pangenotypic DAA regimens in both adolescents (≥ 12 years) and children (aged 6–11 years). As of June 2018, in those younger than 12 years, the only licensed treatment options remain interferon with ribavirin as DAAs are not yet approved for use in younger children, and the Guidelines Development Group therefore formulated separate recommendations for adolescents and children. None of the recommended pangenotypic DAAs in these current guidelines (sofosbuvir/daclatasvir or sofosbuvir/velpatasvir) are yet approved for use in either adolescents and children, but this is anticipated in 2019, which would represent a major opportunity to advance treatment access (120, 121).

Summary of the evidence

Children (6–12 years)

Currently, the only licensed, approved treatment option for children younger than 12 years is pegylated-interferon α-2a or -2b injections with twice-daily ribavirin tablets, for 24 to 48 weeks depending on the HCV genotype (109–117). In genotype 1, the SVR of pegylated-interferon/ribavirin is suboptimal compared to DAAs; and only 52% in those with HCV genotype 1 and 4, but 89% in genotypes 2 and 3 (109–111, 114). Pegylated-interferon and ribavirin are associated with significant side-effects, and potentially irreversible post-therapy side-effects, such as thyroid disease, type 1 diabetes, ophthalmological complications and growth impairment (112, 114, 123–127). None of the DAAs are approved yet for use in children aged less than 12 years. There are two ongoing studies of half-dose sofosbuvir/ledipasvir in 90 treatment-naïve or -experienced children aged 6 to 12 years infected with HCV genotypes 1, 3 and 4, and sofosbuvir plus ribavirin in children aged 6 to 12 years (120).

Rationale for the recommendations

Deferral of treatment in children until 12 years

In children less than 12 years, the Guidelines Development Group recommended that treatment be deferred until they either reach 12 years or until DAA regimens are approved for those less than 12 years. Interferon-based regimens should no longer be used for either adolescents or children (except in situations where there is no alternative). The Guidelines Development Group recognized that the benefits of deferral far outweigh the small risk of progression of liver fibrosis during childhood, and the unpredictable rapid development of advanced liver disease in a few children (83, 129).

The key reasons for the current conditional recommendation to defer HCV treatment in children aged less than 12 years were as follows:

1. The low frequency of HCV-related liver disease in childhood. Only a small number of children experience significant morbidity that would benefit from early treatment.
2. The only available and approved regimen for this age group is pegylated-interferon/ ribavirin. This regimen has an overall low efficacy, a prolonged treatment duration (6–12 months), an inconvenient administration route (via injection), significant side-effects and high costs.
3. New, highly effective short-course oral pangenotypic DAA regimens are likely to become available for children <12 years in 2019.

Treatment with interferon should not be used

The key reasons for the current strong recommendation that interferon should not be used in children aged less than 12 years despite the very low quality of evidence were as follows:

1. The issues with interferon-containing regimens and ribavirin in children. These include long duration of treatment, limited efficacy and burdensome side-effects, including high rates of flu-like symptoms and haematological complications (anaemia, leukopenia and neutropenia), and several potentially irreversible side-effects, such as thyroid disease, type 1 diabetes, ophthalmological complications and impaired growth (112, 114, 123–127).
2. The imminent arrival of alternative DAA options. Preliminary trial data show much higher efficacy and safety of DAAs in children less than 12 years compared to interferon, as observed for adults and adolescents.
3. The low availability of interferon. Interferon is increasingly less available, especially in LMICs. It requires a cold chain, which makes delivery to scale less feasible.

Referenzen:

109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55.
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.
115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, 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(12):1300–3.
118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, 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(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, 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(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez- Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol.* 2017;66(1):S714–S715.

123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):89–94.
124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304–10.
125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183–6.
126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419–20.
127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- α and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2:67–76.
128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnle 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):505–15.
129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1416–23.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
2	(chronic AND (hepatitis NEAR/3 c)):ti,ab,kw
3	(HCV):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[mh]
2	((chronic[tiab]) AND hepatitis[tiab]) AND c[tiab]) OR (hcv[ti])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta-synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw])) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((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]))))))
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
---	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[majr]
2	("hepatitis c"[ti] OR HCV[ti])
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 ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

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]. 06.11.2019. Alexandria (USA): AASLD; 2019. [Zugriff: 19.02.2020]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/200206_HCVGuidance_November_06_2019_a.pdf.
2. **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.
3. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al.** S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):756-838.
4. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2018. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.
5. **Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S.** Leitlinienreport: S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr. 021-012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):e53-e115.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-070 (Sofosbuvir/Velpatasvir)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 4. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direct-Acting Antiviral (medicine)
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEG IFN	Pegylated Interferon
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	Sustained Viral Response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hepatitis C* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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 Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 20.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherchen ergaben insgesamt 957 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Oktober 2019 - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre)

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2019):

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).¹

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 11. März 2019 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ledipasvir/Sofosbuvir.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Sofosbuvir plus Ribavirin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Ribavirin plus Peginterferon alfa

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

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [2].

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

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ribavirin plus Peginterferon alfa

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

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Sarrazin C et al., 2018 [6] und Zimmermann T et al., 2018 [8].

AWMF-Leitlinie; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Thema dieser Leitlinie sind die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C. Die Leitlinie fokussiert sich dabei auf die typischen Fragestellungen, wie sie in der Behandlung dieser Patienten auftreten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: 5 Jahre gültig.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine neue Recherche für den Abschnitt Kinder und Jugendliche. Der Recherchezeitraum wurde in der alten Leitlinie von 2010 nicht angegeben. Die Leitlinien-Erstellung der Leitlinie von 2010 wurde am 12.11.2007 begonnen und am 7.9.2009 formal abgeschlossen.

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

► Tab. 3 Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

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

► Tab. 4 Konsensstärken bei Abstimmung auf der Konsensuskonferenz oder in Delphi-Runden.

starker Konsens	≥ 95 % Zustimmung
Konsens	≥ 75 bis 95 % Zustimmung
mehrheitliche Zustimmung	50 bis 75 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► Tab. 3) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:

- einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
- dem Evidenzgrad,
- der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
- der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
- den Kosten.

Alle Empfehlungen mussten eine „soll“-, „sollte“- oder „kann“- Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, 0), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert. Der Evidenzgrad kann vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens (EK) klassifiziert.

Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben.

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.
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

EMPFEHLUNG 7.2.1

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 (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Hintergrundinformation:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen eine Behandlung darstellen [701, 702]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (lb) [694, 705].

Die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei 12- bis 17-jährigen Patienten untersucht [706]. Das Kombinationspräparat aus Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400mg ist für 12- bis 17-Jährige mit einem Körpergewicht von über 45 kg zugelassen. Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mit HCV-Genotyp 2 und 3 ist derzeit Sofosbuvir und Ribavirin zugelassen.

Referenzen:

- [694] Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G 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: 336–341
- [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
- [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
- [705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263–270
- [706] Leung DH, Yao B, Viani RM 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

Indolfi G et al., 2018 [5].

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

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

Leitlinienziel

The objectives of this position paper are: to summarize the scientific evidence regarding treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in children performing a systematic review and meta-analysis on the topic; to provide an extensive description of the state of the art of direct-acting antivirals (DAAs) development in children; to assess the actual and future role of IFN-based treatments and of IFN-free DAAs combinations in the current and future dynamic clinical environment; to provide consensus and recommendations on treatment of chronic HCV infection in children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastroenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu: formales Konsensusverfahren angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from June 1, 2007 to June 1, 2017

LoE

- GRADE was used to classify LoE and GoR
- 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

- 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.

Current Treatment for Children

Table 2 shows the drugs currently approved by the EMA and the FDA for treatment of children with chronic HCV infection, including their indications, age-specific limitations, dosage, and routes of administration. Children younger than 12 years in the United States and Europe can be treated with the dual therapy of PEG IFN α -2a or -2b and ribavirin. Children with HCV genotypes 1 or 4 infection should be treated for 48 weeks, whereas the ones with genotypes 2 or 3 should be treated for 24 weeks (21,35–38).

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 μ g/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	3–18	1–6	1.5 μ g/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

21. Indolfi G, Guido M, Azzari C, et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225–35.
35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.
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.
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.
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.

Empfehlungen

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) – Genotyp 1 oder 4

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) – Genotyp 1 oder 4

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

Empfehlung 5 (C1) – Genotyp 2 oder 3

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) – Genotyp 2 oder 3

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.

Hintergrundinformationen:

The availability of safe IFN-free regimens for adolescents older than 12 years or children weighing >35 kg, makes these the best options in treatment-naïve and experienced patients independent of the stage of liver disease and of the presence or absence of comorbidities. Consequently, the combination of PEG IFN and ribavirin is no more recommended. The cost of the new drugs and the differences in the health systems across Europe could be responsible for the nonhomogeneous use of DAAs in different countries and regions. It is hoped that the publication of the present up-to-date position paper will assist national and international regulatory agencies and industry in setting up specific reimbursement schedules and discounting drug costs for this specific target population.

Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection

Only the fixed dose combination of ledipasvir/sofosbuvir is available for adolescents with HCV genotype 1 or 4 in 2017. In the recently published registration trial, 100 patients have been enrolled and treated with the combination of ledipasvir (90mg) and sofosbuvir (400 mg) as a single tablet administered once daily for 12 weeks (51). This prospective, open-label, uncontrolled study included 80 treatment-naïve, 1 patient with and 42 without cirrhosis, respectively and 57 patients in whom the degree of fibrosis was unknown. SVR was achieved in 98% (98/100) of cases after 12 weeks of treatment. The 2 patients who did not achieve SVR12 were lost to follow-up, 1 at treatment week 4, the other after having achieved end of treatment virological response. The most commonly reported adverse events were headache (27%), diarrhea (14%), and fatigue (13%), all being reversible after the treatment completion (51). None had severe adverse events and significant abnormalities in laboratory results. No data are currently available on possible shortening of the treatment to eight weeks as suggested in adults if their baseline HCV RNA level is <6 million (6.8 Log) IU/mL (66). In this trial, children with HCV genotype 1 infection, who were treatment experienced with compensated cirrhosis were supposed to be treated for 24 weeks but no child with such characteristics was enrolled. The EMA- and FDA-approved duration of therapy with ledipasvir/sofosbuvir for treatment-experienced, cirrhotic children with HCV genotype 1 infection is 24 weeks.

Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection

Only one IFN-free treatment option, the association of sofosbuvir and ribavirin, is currently available for adolescents infected with HCV genotype 2 or 3. In the recently published prospective, open-label, uncontrolled registration trial, 52 patients have been enrolled and treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg) twice daily for 12 (genotype 2) or 24 (genotype 3) weeks (52). Forty-three (83%) of the patients were treatment-naïve and 21 patients underwent liver biopsy showing the absence of cirrhosis. SVR12 was achieved in 98% (51/52) of cases and was 100% (13/13) for patients with genotype 2 and 97% (38/39) for genotype 3. The remaining patient was lost to follow-up after achieving SVR 4 weeks after the end of treatment and thus did not achieve SVR12. The most commonly reported reversible adverse events were nausea (27%) and headache (23%) (52).

Despite the good efficacy rate of the combined therapy with PEG IFN and ribavirin in children with chronic HCV infection (SVR24 in 90% of the children treated for 24 weeks), given the higher efficacy rate and the better safety profile of sofosbuvir and ribavirin, PEG IFN and ribavirin are no more recommended. It should be noted that the association of sofosbuvir and ribavirin is no more considered as standard of care for treatment of adults with HCV genotype 2 or 3, because other combinations, avoiding ribavirin, are available (1–4). Hopefully, in the future until new ribavirin-free options will be available also for children substituting the association of sofosbuvir and ribavirin.

Referenzen:

51. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, 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.
52. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, 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.
66. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2019 [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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: Last Updated: November 6, 2019

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- Recommendations are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a Roman numeral (I, II, or III) representing the level of the evidence that supports the recommendation and a letter (A, B, or C) representing the strength of the recommendation.
- 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.

Empfehlungen

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

Recommendations for Whom and When to Treat Among Children and Adolescents With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING ⓘ
Direct-acting antiviral (DAA) treatment with an approved regimen is recommended for all children and adolescents with HCV infection aged ≥ 3 years as they will benefit from antiviral therapy, regardless of disease severity.	I, B
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.	I, C

Hintergrundinformation:

The high success rates with DAA regimens in adults with chronic HCV infection are increasingly being replicated in the pediatric population. Interferon and ribavirin exert general and pediatric-specific toxicities (eg, temporary growth impairment) that do not occur with DAA regimens. Additionally, interferon-based regimens have limited success in children and adolescents with genotype 1 or 4. Promising early and emerging clinical trial data evaluating DAA regimens in children and adolescents usher in the opportunity to expand use of these safe, well-tolerated, efficacious HCV therapies in the pediatric population. Treatment of children as young as 12 years is predicted to be very cost-effective with currently approved DAA regimens as well as those in clinical trials (Nguyen, 2019b). Another cost-utility analysis compared DAA treatment at age 6 vs delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was $<\$12,000/\text{QALY}$ gained. They concluded that treatment during early childhood is costeffective and delaying therapy until early adulthood may result in increased lifetime risk of complications of late-stage liver disease (Greenway, 2019). Approval of additional DAA regimens for children aged 3 through 11 is anticipated in the near future.

Referenzen:

- Nguyen J, Barratt AS, Jhaveri R. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr*. 2019;(207):90-96.
 Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new directacting antivirals [abstract 1619]. The Liver Meeting 2019. Boston, Massachusetts; 2019.

HCV Antiviral Therapy for Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:		
Treatment-Naive or Interferon-Experienced Children and Adolescents Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis ^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING ⓘ
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for treatment-naive adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with any genotype, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	8 weeks	I, B
Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for treatment-naive or interferon-experienced children aged ≥ 3 years with genotype 1, 4, 5, or 6, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	12 weeks	I, B

^a Child-Pugh A

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:

DAA-Experienced Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a

RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (\pm ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>without cirrhosis</u>	8 weeks	I, C
Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (\pm ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>with compensated cirrhosis^a</u>	12 weeks	I, C
Genotype 3: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (\pm ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a</u>	16 weeks	I, C
Genotype 1: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to NS3/4A protease inhibitors but <u>no NS5A inhibitor exposure</u> , <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a</u>	12 weeks	I, C
Genotype 1: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an NS5A inhibitor but <u>no NS3/4A protease inhibitor exposure</u> , <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a</u>	16 weeks	I, C
Genotype 1: Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for children and adolescents aged ≥ 3 years with prior exposure to an interferon (\pm ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis</u>	12 weeks	I, C
Genotype 1: Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for children and adolescents aged ≥ 3 years with prior exposure to an interferon (\pm ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>with compensated cirrhosis^a</u>	24 weeks	I, C
Genotype 4, 5, or 6: Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for children and adolescents aged ≥ 3 years with prior exposure to an interferon (\pm ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a</u>	12 weeks	I, C

^a Child-Pugh A

Hintergrundinformationen:
Glecaprevir/Pibrentasvir

The daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) was approved for adolescents aged 12 through 17 years in April 2019. In the registration trial, 47 adolescents were treated with the adult-approved coformulated preparation; the duration of treatment was based on viral genotype, prior treatment, and cirrhosis status (Jonas, 2019). Genotypes 1 through 4 were represented in the trial. Two participants were HIV coinfected, none had cirrhosis, and 11 had a prior treatment failure with peginterferon/ribavirin. SVR12 was 100%. The study drugs were well tolerated with no serious adverse events and no drug discontinuations.

Although there are no data from the adolescent population, EXPEDITION-8 evaluated 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir among 343 treatment-naïve adults with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and compensated cirrhosis. Overall SVR12 rates were

99.7% (334/335) in the per-protocol population and 97.7% (335/343) in the intention-to-treat population (Brown, 2019). Similarly, FDA approval and HCV guidance panel HCV treatment recommendations for DAA-experienced adolescents are based on clinical trial data from adults (Asselah, 2018b); (Puoti, 2018); (Wyles, 2018); (Zeuzem, 2018); (Forns, 2017).

Given its pangenotypic activity, safety, and efficacy record in adult patients, glecaprevir/pibrentasvir is recommended as the first choice for adolescent HCV treatment. As in adults, coadministration of carbamazepine, efavirenz-containing regimens, and St. John's wort is not recommended since these compounds may decrease concentrations of glecaprevir and pibrentasvir.

Ledipasvir/Sofosbuvir

The daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) is approved for use in children 12 to 17 years old. In a phase 2, multicenter, open-label study of 100 adolescents with genotype 1 treated for 12 weeks with the adult formulation of ledipasvir/sofosbuvir, SVR12 was documented in 98% of participants (Balistreri, 2017). The 2 patients who did not achieve SVR12 were lost to follow-up during or after treatment. Eighty percent of the patients were treatment naive. One patient had cirrhosis, 42 did not, and the cirrhosis status was unknown in the remaining 57. The regimen was safe and well tolerated in this population, and the adult dosage formulation resulted in pharmacokinetic characteristics similar to those observed in adults.

In August 2019, the FDA approved an expansion of pediatric indications for ledipasvir/sofosbuvir to include the 3- through 11-year-old age group for specific clinical scenarios. Dosing is weight based (see table 1). Twelve weeks of ledipasvir/sofosbuvir is recommended for treatment-naive children and adolescents aged ≥ 3 years with genotype 1, 4, 5, or 6, without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). This regimen is also recommended for interferon-experienced (\pm ribavirin, with or without an HCV protease inhibitor) children and adolescents aged ≥ 3 years with genotype 1 or 4. A 12-week course is recommended for patients without cirrhosis; 24 weeks is recommended for those with compensated cirrhosis. Two clinical trials supporting the approval of ledipasvir/sofosbuvir in the pediatric population aged 3 through 11 years demonstrated high SVR12 rates comparable to those seen in adults (Schwarz, 2019); (Murray, 2018).

Sofosbuvir Plus Ribavirin

In September 2019, the FDA newly approved weight-based sofosbuvir plus ribavirin (see tables 2 and 3) for treatment-naive or interferon-experienced (\pm ribavirin) children aged ≥ 3 years with genotype 2 or 3, without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). A 12-week course is recommended for patients with genotype 2; 24 weeks is recommended for those with genotype 3. The registration trial conducted in children aged 3 to < 11 years demonstrated an SVR12 of 98% (Rosenthal, 2019). The use of sofosbuvir plus ribavirin is further supported from clinical trials conducted among adolescents (Wirth, 2017) and adults with genotype 2 or 3 infection (Sulkowski, 2014); (Zeuzem, 2014a); (Jacobson, 2013); (Lawitz, 2013).

Currently, sofosbuvir plus ribavirin remains the only FDA-approved DAA for children 3 through 11 years with genotype 2 or 3 infection. However, recent clinical trials evaluating weight-based dosing of sofosbuvir/velpatasvir (Jonas, 2019a) and glecaprevir/pibrentasvir (Jonas, 2019b) are expected to lead to FDA approval for children aged 3 through 11 years. The HCV guidance panel recommends awaiting approval of a pangenotypic regimen unless there is a compelling need for immediate antiviral treatment of children aged 3 through 11 years with genotype 2 or 3 infection.

Referenzen:

- Jonas MM, Squires RH, Rhee S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology*. 2019;:[Epub ahead of print].
- Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naive patients with chronic hepatitis c virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis: EXPEDITION-8 complete results [abstract LP9]. Presented at Liver Meeting, 2019; November 8-12. Boston, Massachusetts; 2019.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417-426.
- Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):293-300.
- Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial: viral hepatitis. *Hepatology*. 2018;67(2):514-523.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-369.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-1068.
- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, Kersey K, 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(2):371-378.
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to < 6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2019;DOI 10.1002/hep.30830 [Epub ahead of print].
- Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology*. 2018;68:2158-2166.
- Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to < 12 years with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2019;doi: 10.1002/hep.30821. [Epub ahead of print].

- Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102-1110.
- Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, et al. JAMA*. 2014;312(4):353-361.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-1877.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.
- Jonas MM, Romero R, Sokal EM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [abstract 748]. *The Liver Meeting*. Boston, Massachusetts; 2019.
- Jonas MM, Lon HK, Rhee S, Gilmour SM, Gonzalez-Peralta RP, Leung D, et al. Pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the DORA study [abstract 1551]. *The Liver Meeting*. Boston. Boston, Massachusetts; 2019.

World Health Organization (WHO), 2018 [7].

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Leitlinienziel

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the care and treatment of persons with chronic hepatitis C virus (HCV) infection in terms of when to treat and what treatment to use in children, adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Aktualisierung der Version von 2016
- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from 1 June 2007 to 1 June 2017.

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Moderate: we are moderately confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Low: we have limited confidence in the estimate of the effect and that the true effect may be substantially different
- Very low: we have very little confidence in the estimate of the effect and that the true effect is likely to be substantially different

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

Empfehlungen

Treatment of adolescents (12–17 years)

In adolescents aged 12–17 years or weighing at least 35 kg with chronic HCV,* WHO recommends:

- **sofosbuvir/ledipasvir for 12 weeks** in genotypes 1, 4, 5 and 6**
(strong recommendation, very low quality of evidence)
- **sofosbuvir/ribavirin for 12 weeks in genotype 2** (*strong recommendation, very low quality of evidence*)
- **sofosbuvir/ribavirin for 24 weeks in genotype 3** (*strong recommendation, very low quality of evidence*).

* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

** Treatment for 24 weeks in those who are treatment experienced and with compensated cirrhosis

Hintergrundinformationen:

Prior to regulatory approval of DAA's for use in children, the standard of care of adolescents and children infected with HCV was dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for 24 weeks for genotypes 2 and 3, and 48 weeks for genotypes 1 and 4 (109–117). This combination resulted in an SVR rate of around 52% in children infected with HCV genotypes 1 and 4, and 89% in those infected with HCV genotypes 2 and 3 (109, 110, 112, 114), but was associated with significant side-effects.

In 2017, two DAA regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin) received regulatory approval from FDA and EMA for use in adolescents (≥ 12 years) (118, 119). Trials are ongoing to evaluate pangenotypic DAA regimens in both adolescents (≥ 12 years) and children (aged 6–11 years). As of June 2018, in those younger than 12 years, the only licensed treatment options remain interferon with ribavirin as DAAs are not yet approved for use in younger children, and the Guidelines Development Group therefore formulated separate recommendations for adolescents and children. None of the recommended pangenotypic DAAs in these current guidelines (sofosbuvir/daclatasvir or sofosbuvir/velpatasvir) are yet approved for use in either adolescents and children, but this is anticipated in 2019, which would represent a major opportunity to advance treatment access (120, 121).

Summary of the evidence

The main evidence base to support treatment recommendations in adolescents aged 12 or more years were the two studies used for regulatory approval of the regimens (118, 119), and the extensive evidence base from DAA trials in adults.

Adolescents (12–17 years)

The regulatory approval by the FDA and EMA in April and June 2017, respectively, of the use of a fixed-dose combination of sofosbuvir/ledipasvir for genotype 1-infected adolescents aged 12–17 years old or weighing ≥ 35 kg, and sofosbuvir/ribavirin for those infected with HCV genotype 2 or 3 was based on the extensive data in adults of high rates of cure and low rates of toxicity, and two studies of pharmacokinetics, efficacy and safety in adolescents (118, 119). In one study, 100 genotype 1 HCV-infected treatment-naïve and -experienced adolescents were treated with sofosbuvir/ledipasvir as a single tablet once daily for 12 weeks (118). The SVR was 98% with good tolerability. A second study evaluated the use of sofosbuvir and weight-based ribavirin for 12 weeks in 52 adolescents with genotype 2 or 3 infection (119). SVR rates were 100% (13/13) in genotype 2 and 97% (38/39) in persons with genotype 3. No serious adverse effects leading to treatment discontinuation or significant abnormalities in laboratory results were reported. This study also reported an improvement in health-related quality of life following SVR (122), particularly in social functioning and school performance domains.

Rationale for the recommendations

Treat adolescents ≥ 12 years or weighing at least 35 kg (without cirrhosis or with only compensated cirrhosis) with sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin.

The Guidelines Development Group recommended that all chronically HCV infected adolescents should be offered treatment with the current FDA- and EMA approved regimens of sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin. Data on DAA therapy in HCV-infected adolescents is limited. The recommendation was based on both indirect evidence from adult treatment studies and two published trials in adolescents (118, 119) of specific recommended regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin) used for regulatory approval by the EMA and FDA that showed high efficacy and safety rates and pharmacokinetic equivalence. A systematic review and metaanalysis comparing DAAs with pegylated-interferon in adolescents (128) also confirmed higher efficacy and tolerability of oral short-course DAA treatments when compared to interferon therapy in adolescents and children. This recommendation was therefore strong despite the low quality of evidence specific to adolescents.

The Guidelines Development Group recognized that the recommended regimens had limitations.

1. These regimens are not pangenotypic and therefore genotyping will still be required. Pangenotypic DAA regimens would be preferable in settings with a range of genotypes. DAAs under evaluation in adolescents include sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/daclatasvir and glecaprevir/pibrentasvir.
2. There remains limited data on treatment in those with cirrhosis, but recommendations include those with compensated cirrhosis. In those who are treatment experienced and with compensated cirrhosis, treatment for 24 weeks is recommended.
3. Use of a ribavirin-based regimen requires haematological monitoring. Ribavirin is also teratogenic and contraindicated in pregnancy. This is important as adolescents are more likely to have unplanned pregnancies. Extreme care must be taken to avoid pregnancy during therapy and for 6 months after completion of therapy, as well as in partners of HCV-infected men who are taking ribavirin therapy.
4. Sofosbuvir with ribavirin is a suboptimal regimen for persons with genotype 3 infection, especially if they have cirrhosis. The Guidelines Development Group noted that the EMA indicates that sofosbuvir/ledipasvir can be considered for use in some persons infected with genotype 3, and so a potential off-label use of sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirin is a possible option for adolescents with genotype 3 HCV infection.

Referenzen:

109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55.
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.
115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, 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(12):1300–3.

118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, 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(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, 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(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez- Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol*. 2017;66(1):S714–S715.
128. 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):505–15.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 19.02.2020

#	Suchoberfläche
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
2	(chronic AND (hepatitis NEAR/3 c)):ti,ab,kw
3	(HCV):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchoberfläche
1	"hepatitis c, chronic"[mh]
2	((chronic[tiab]) AND hepatitis[tiab]) AND c[tiab]) OR (hcv[ti])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta-synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw])) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((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]))))))
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
---	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[majr]
2	("hepatitis c"[ti] OR HCV[ti])
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 ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

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]. 06.11.2019. Alexandria (USA): AASLD; 2019. [Zugriff: 19.02.2020]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/200206_HCVGuidance_November_06_2019_a.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-322/2018-04-05_Geltende-Fassung_Sofosbuvir-nAWG_D-312.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15_Geltende-Fassung_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Oktober 2019 - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf.
5. **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.
6. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al.** S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):756-838.
7. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2018. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.
8. **Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S.** Leitlinienreport: S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr. 021-012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):e53-e115.

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-070 Sofosbuvir/Velpatasvir

Stand: Juni 2020

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-070

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 13.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren?

Zugelassen zur Behandlung der CHC bei Kindern von 6–12 Jahren ist pegyierte Interferon in Kombination mit Ribavirin. Ein systematischer Review mit Metaanalyse zeigt, dass die SVR-Raten Interferon-basierter Behandlungs-Regime bei Kindern relevant unter denen für direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) berichteten SVR-Raten bei Erwachsenen liegen (1). Zudem sind trotz anscheinend besserer Verträglichkeit Interferon-basierter Regime bei Kindern als bei Erwachsenen Wachstumsverzögerungen beobachtet worden (2;3). In Anbetracht des auch bei Kindern nur langsam progredienten Verlaufs der Erkrankung ist daher der Verzicht auf eine Interferon-basierte Therapie bis zur Verfügbarkeit der auch in diesem Lebensalter hoch wirksamen Interferon freien Therapie mit DAA das häufig favorisierte Konzept (4). Interferonbasierte Therapien werden für Kinder weder in der aktuellen S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ 2018 (AWMF-Register-Nr.: 021/012) (5), noch in dem aktuellen Stand der Konsultationsfassung des Addendum zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012 (6) empfohlen.

Die Behandlung mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen DAA +/- Ribavirin ist trotz bisher in Deutschland nicht erfolgter Zulassung als Standard der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 6-12 Jahren anzusehen. Niereninsuffizienz und Leberzirrhose sind zu berücksichtigen.

Die FDA hat am 19. März 2020 Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) für die Behandlung von Kindern mit CHC im Alter von mindestens 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 Kilogramm zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer offenen Phase-II-Studie (Study 1143), die bei Kindern im Alter von 6–12 Jahren eine SVR von 93 % (50/54) bei Infektion mit dem HCV-Genotyp 1 für die 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir berichtete. Die SVR-Raten betrugen 100 % bei Genotyp 2 (2/2), 91 % bei Genotyp 3 (10/11) und 100 % (4/4) bei Genotyp 4 Infektion. Die Verträglichkeit der Therapie entsprach der bei Erwachsenen (7). Die Indikationserweiterung für Epclusa® zur Behandlung von Kindern mit CHC ab 6 Jahren durch die EMA wird erwartet.

Auch für Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern von 3–11 Jahren mit CHC laufen Studien zu Verträglichkeit und antiviraler Effektivität, so dass eine Erweiterung der Zulassung zu erwarten ist.

2. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren?

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

Die Behandlung mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen DAA +/- Ribavirin ist als Standard der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12–18 Jahren anzusehen. HCV-Genotyp, Vorliegen oder Fehlen einer Niereninsuffizienz und/oder einer Leberzirrhose sind bei der Auswahl zu berücksichtigen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisher untersuchten DAA entspricht der bei Erwachsenen.

Seit 19.07.2017 ist die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 35 kg ab dem 12. Lebensjahr bei HCV-Infektion mit den Genotypen 1, 4, 5 und 6 zugelassen (8-10). Seit 14.09.2017 ist die Indikation für Sofosbuvir auf Kinder von 12–18 Jahren erweitert worden (11).

2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pan-genotypische Therapie für Jugendliche zugelassen. In der dieser Zulassung zugrunde liegenden offenen Phase-II/III-Studie erreichten alle 47 behandelten Patienten im Alter von 12–17 Jahren mit Infektion durch die HCV-Genotypen 1, 2, 3 oder 4 eine SVR (12). Effektivität, Dosierung und die Behandlungsdauer sind identisch mit der Behandlung bei Erwachsenen. Für Kinder ab dem 12. Lebensjahr steht damit für alle HCV-Genotypen eine hochwirksame antivirale Therapie zur Verfügung.

3. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Folgende Parameter sind bei der Therapie von Kindern mit CHC beider Altersgruppen regelhaft zu berücksichtigen:

1. Das Vorliegen einer relevanten Niereninsuffizienz:

Aussagekräftige Studiendaten bei Kindern liegen zu diesem Parameter noch nicht vor. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist daher nicht möglich. Dosisanpassungen für primär renal eliminierte Substanzen sind erforderlich.

2. Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose

Aussagekräftige Studiendaten bei Kindern liegen zu diesem Parameter noch nicht vor. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist daher nicht möglich.

3. Zustand nach erfolgloser DAA Therapie einer CHC

Aussagekräftige Studiendaten bei Kindern liegen zu diesem Parameter noch nicht vor. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist daher nicht möglich.

Literatur

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

1. El Sherbini A, Mostafa S, Ali E: Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 12-19.
2. Haber B, Alonso E, Pedreira A et al.: Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 89-94.
3. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP et al.: Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. Hepatology 2012; 56: 523-531.
4. Granot E, Sokal EM: Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. Isr Med Assoc J 2015; 17: 707-711.
5. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. Z Gastroenterol 2018; 56: 756-838.
6. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: Addendum S3-Leitlinie: „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“, AWMF-Register-Nr.: 021/012: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/05/S3-Leitlinie-Hepatitis-C_Addendum_Konsultationsfassung_30.04.20.pdf (letzter Zugriff: 13. Mai 2020). Addendum: 4. April 2019; Konsultationsfassung vom 30. April 2020.
7. Jonas MM, Romero R, Etienne MS et al.: [748] Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection. Hepatology 2019; 70 (Suppl. 1): 465A.
8. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P 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: 371-378.
9. El-Karaksy H, Mogahed EA, Abdullatif H et al.: Sustained Viral Response in Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus-infected Children and Adolescents Treated With Sofosbuvir/Ledipasvir. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67: 626-630.
10. Indolfi G, Serranti D, Resti M: Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2: 298-304.
11. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP et al.: Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2017; 66: 1102-1110.
12. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM et al.: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. Hepatology 2020; 71: 456-462.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-070

Kontaktdaten

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Kindern von 6 bis <12 Jahren?

Zugelassen ist die Therapie mit Peginterferon in Kombination mit Ribavirin. Die Therapie wird aber als obsolet betrachtet. Mit einer Empfehlung ist zu warten, bis die DAAs auch für die jüngeren Altersgruppen zugelassen werden. Die klinischen Studien zu den DAA-Therapien sind abgeschlossen.

Aktuelle veröffentlichte Datenlage:

Pangenotypische DAA-Therapie mit Glecaprevir / Pibrentasvir (Maviret®):

Für die Gabe von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern von 3-11 Jahren wurden erste Studienergebnisse zur Verträglichkeit und antiviralen Effektivität auf dem amerikanischen Leberkongress Ende 2019 vorgestellt [Jonas MM. AASLD. Hepatology (Suppl) 2019; 934A]. Hier ist eine Dosisanpassung der antiviralen Substanzen nach Alter bzw. Gewicht notwendig. Eine Erweiterung der Zulassung wird erwartet. Glecaprevir und Pibrentasvir werden wahrscheinlich Ende September 2020 zugelassen: Der Antrag wurde von der Firma im März 2020 bei der EMA eingereicht.

Pangenotypische DAA-Therapie mit Velpatasvir / Sofosbuvir (Epclusa®):

Für die pangentotypische Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde ebenfalls eine offene klinische Studie bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg durchgeführt. Bei insgesamt 175 eingeschlossenen Patienten wurden SVR Raten zwischen 91 und 100% für Infektionen im Wesentlichen mit den HCV Genotypen 1, aber auch 2, 3, 4 und 5 erreicht [Jonas MM, Romero R, Sokal EM et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients 6 to <18 Years Old with Chronic Hepatitis C Infection. Hepatology (Suppl) 2019; 748A]. Die Dosierung von Velpatasvir und Sofosbuvir richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Zulassung durch die EMA wird erwartet und ist durch die FDA in den USA bereits erfolgt.

Die Zulassung der nicht-pangenotypischen Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) von der EMA wird nach zuverlässiger Information Ende Juni 2020 erfolgen.

- Murray KF, Balistreri WF, Bansal S et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. Hepatology 2018; 68: 2158-2166
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 weeks is safe and effective in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2018; 68
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. Hepatology 2020; 71: 422-430

Kontaktdaten

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren?

Zugelassene DAA-Therapien sind Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret®, pangenotypisch), Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®, Genotypen 1 und 4) und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotypen 2 und 3). Aufgrund der Nebenwirkungen von Ribavirin wird eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt.

Die Zulassung für Velpatasvir und Sofosbuvir (Epclusa®, pangenotypisch) durch die EMA wird erwartet und ist durch die FDA in den USA bereits erfolgt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wenn die Zulassung der DAAs für das Alter ab 6 Jahre erfolgt ist, gibt es keine Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen. Solange dies nicht der Fall ist, würde man bei der Altersgruppe unter 12 Jahren abwarten. Eine interferonbasierte Therapie ist obsolet.