

**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: 2021-B-019 (Glecaprevir/Pibrentasvir)

Stand: März 2021

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

Glecaprevir/Pibrentasvir [Chronische Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis <12 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 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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Sofosbuvir (Beschluss vom 21.01.2021)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschluss vom 21.01.2021)

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:	
Glecaprevir/ Pibrentasvir J05AP57 Maviret	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Maviret wird bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.
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 Leberdekomensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Fachinformation Rebetol Lösung zum Einnehmen Stand 09/2020)
Sofosbuvir J05AP08 Sovaldi	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>Hinweis: Abschnitt 4.2: Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche bestehen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für die Infektion mit Genotyp 2 oder 3.</i> (Fachinformation Sovaldi Stand 07/2020)
Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AP51 Harvoni	Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>Hinweis: Abschnitt 4.2: Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche bestehen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für die Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6, sowie für die Infektion mit Genotyp 3 bei gleichzeitiger kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</i> (Fachinformation Harvoni Stand 06/2020)
Sofosbuvir/ Velpatasvir J05AP55 Epclusa	Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Fachinformation Epclusa Stand 08/2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interferon alfa-2b
L03AB05
IntronA

Chronische Hepatitis C: Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation 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 führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

(Fachinformation IntronA Stand 09/2018)

Peginterferon alfa-2b
L03AB10
PegIntron

*(nicht in
Deutschland im
Vertrieb)*

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)

PegIntron 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 Leberdekomensation 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 PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) – Dauer der Behandlung:

- *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 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(SmPC PegIntron zuletzt aktualisiert 12/2018)

Peginterferon alfa-
2a
L03AB11
Pegasys

Chronische Hepatitis C:

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 behandelter 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).

(Fachinformation Pegasys Stand 11/2020)

Quellen: Fachinformationen, SmPC

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-019 (Glecaprevir/Pibrentasvir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	23

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	Chronische Hepatitis C
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
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
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische 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, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherchen am 20.02.2020 und 03./04.02.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen 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 Recherche ergab 1104 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. 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

G-BA, 2021 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):

Harvoni wird bei Kindern ab einem Alter von 3 bis <12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern von 3 bis <12 Jahren angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im AWG identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine Systematischen Reviews im AWG identifiziert.

3.4 Leitlinien

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2021 [1].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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: August 27, 2020

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.

Empfehlungen

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children with HCV Infection

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING 
Routine liver biochemistries at initial diagnosis and at least annually thereafter are recommended to assess for disease progression.	I, C
Appropriate vaccinations are recommended for children with chronic HCV infection who are not immune to hepatitis B virus and/or hepatitis A virus to prevent these infections.	I, C
Disease severity assessment via routine laboratory testing and physical examination, as well as use of evolving noninvasive modalities (ie, elastography, imaging, or serum fibrosis markers) is recommended for all children with chronic HCV infection.	I, B
Children with cirrhosis should undergo hepatocellular carcinoma (HCC) surveillance and endoscopic surveillance for varices per standard recommendations.	I, B
Hepatotoxic drugs should be used with caution in children with chronic HCV infection after assessment of potential risks versus benefits of treatment. Use of corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, and/or therapeutic doses of acetaminophen are not contraindicated in children with chronic HCV infection.	II, C
Solid organ transplantation and bone marrow transplantation are not contraindicated in children with chronic HCV infection.	II, C
Anticipatory guidance about the potential risks of ethanol for progression of liver disease is recommended for adolescents with chronic HCV infection and their families. Abstinence from alcohol and interventions to facilitate cessation of alcohol consumption, when appropriate, are advised for all persons with chronic HCV infection.	I, C

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:


HCV-related, advanced liver disease is uncommon during childhood. However, liver disease progresses over time within increasing fibrosis severity (Indolfi, 2019); (Mizuochi, 2018); (Bortolotti, 2008); (EPHCVN, 2005); (Resti, 2003). Although uncommon, cirrhosis occurs occasionally in children and adolescents (aged <18 years) with HCV infection. Children have a long life expectancy during which HCV complications may develop. Children and adolescents with HCV infection may also transmit the virus to others.


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 versus delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was <\$12,000 per QALY gained. They concluded that treatment during early childhood is cost-effective and delaying therapy until early adulthood may result in increased lifetime risk of complications of late-stage liver disease (Greenway, 2019). FDA-approved DAA regimens are available for children aged 3 to <18 years with genotype 1, 4, 5 or 6 infection and for children aged 6 to <18 years with any HCV genotype

Referenzen:

- 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;134:1900-1907.
- European paediatric hepatitis C virus network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1872-1879.
- 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.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko GM, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:477-487.
- Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53:419-426.
- 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.
- Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2003;70:373-377.

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

Recommended regimens listed by age:		
Treatment-Naive or Interferon-Experienced Children and Adolescents Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children aged ≥ 3 years with genotype 1, 4, 5, or 6	12 weeks	I, B
Combination of sofosbuvir/velpatasvir (weight-based dosing; see Table 2) for children aged ≥ 6 years or weighing ≥ 17 kg with any genotype	12 weeks	I, B
Combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with any genotype	8 weeks	I, B
^a Child-Pugh A		

Recommended regimens listed by age:		
DAA-Experienced Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Genotype 1: Combination of 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 of 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 of 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
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> , without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	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> , without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	16 weeks	I, C
^a Child-Pugh A		

Sarrazin C et al., 2018 [6], Sarrazin C et al., 2020 [5] und Zimmermann 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"

Zielsetzung/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 (Ib) [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 [4].

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

Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper

Zielsetzung/Fragestellung

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 (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 peginterferonalph2b 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, Makhlof 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.

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Sonstige methodische Hinweise

- k.A.

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, 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.
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 02 of 12, February 2021) am 03.02.2021

#	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 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.02.2021

#	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

#	Suchfrage
	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 ("2016/02/01"[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 03.02.2021

#	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 ("2016/02/01"[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]. 21.01.2021. Alexandria (USA): AASLD; 2021. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_January_21_2021.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4662/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4664/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562.pdf.
4. **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.
5. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion *Z Gastroenterol* 2020;58(11):1110-1131.
6. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neuman UP, Schirmacher P, H. S, et al.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018;56:756-838.
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: 03.02.2021]. 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.** S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; Leitlinienreport; AWMF-Register-Nr. 021-012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):e53-e115.

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

2021-B-019

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 23.02.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei
“Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren und einem
Körpergewicht von 12 bis <45 kg.“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Derzeit ändert sich gerade durch die Zulassung von neuen direkt antiviral wirkenden Medikamenten (direct antiviral agents, DAAs) für Kinder ab drei Jahren der Behandlungsstandard der chronischen Hepatitis C und damit auch die Versorgungspraxis (1;2). Das primäre Ziel der Therapie der Hepatitis-C-Infektion ist die Heilung der Erkrankung (Sustained Viral Response, SVR). Bisher lag das Therapieziel wegen fehlender Zulassungen von DDAs bei Kindern in einer Verhinderung der Progression der Krankheit zur Leberzirrhose und zum Leberversagen. Dazu wurden früher pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin verwendet (2). Die Behandlung mit nicht-pegyliertem Interferon ist seit der Einführung von pegyliertem Interferon obsolet. Jetzt wird mit der Verfügbarkeit von DAAs für Kinder ab drei Jahren vermutlich auch die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferon-haltigen Therapien obsolet werden (1;2).

Da die Interferon-haltigen Therapien (Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin) mit relevanten Nebenwirkungen verbunden sind (Fieber, z. T. bleibende Wachstumsstörungen und psychische Störungen), entscheiden sich bei dem oft milden klinischen Verlauf der chronischen Hepatitis C bei Kindern der behandelnde Arzt und die Eltern mitunter gegen einen frühen Therapiebeginn. Die Interferon-haltige Standardtherapie im Kindesalter wurde bei geringer und nicht-progredienter Krankheitsaktivität also zurückgestellt. Dies ändert sich aber jetzt, da mit den DAAs wirksamere und gut verträgliche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die das Ziel haben, die Krankheit dauerhaft zu heilen. Es ist das erklärte Ziel der WHO, die Hepatitis C bis 2030 zu eliminieren (3).

Die chronische Hepatitis C wird bei Kindern in Industrieländern fast ausschließlich vertikal übertragen, d. h. von der Mutter auf das ungeborene bzw. neugeborene Kind. Die Krankheitsprogredienz ist gering und oft findet sich histologisch eine milde Leberentzündung. Die Rate an der Entwicklung einer Leberzirrhose liegt bis zum Erwachsenenalter unter 5 % (4;5). Zudem kommt es bei 10–25 % der infizierten Kinder zu einer spontanen Viruselimination, die bei Genotyp 3 höher ist als bei Genotyp 1 (6).

Da die Symptomatik und Krankheitsprogression gering ausgeprägt ist und es bei bis zu einem Viertel der betroffenen Kinder zu einer spontanen Viruselimination kommt, fiel die Entscheidung nicht leicht, die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin einzuleiten. Aber bei aktiver Krankheit und zur Verhütung der Progression war diese Therapie (Ribavirin plus pegyliertes Interferon) noch Standard, da keine zugelassene Therapie mit DAAs für Kinder unter 12 Jahre zu Verfügung stand (7). Für Kinder ab drei Jahren steht aktuell kein pegyliertes Interferon mehr zur Verfügung, für Kinder ab fünf Jahren ist Peginterferon alpha-2a noch verfügbar.

Aktuell zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren

Ribavirin (Rebetol® 40 mg/ml Lösung) ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen, die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekomensation zeigen (8). Ribavirin darf nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Ribavirin kann in Kombination mit Peginterferon alpha-2a und neuerdings mit Sofosbuvir eingesetzt werden.

Interferon alfa-2b (IntronA®) ist, in Kombination mit Ribavirin, zugelassen zur Behandlung von Kindern im Alter von drei Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind (9). 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 führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Mit der Einführung pegylierter Interferone wird dieser Wirkstoff als obsolet angesehen.

Peginterferon alfa 2a (Pegasys®) (10) ist ab fünf Jahren in Kombination mit Ribavirin (8) zur Behandlung der Hepatitis C bei Kindern zugelassen. Mit dieser Kombinationstherapie kann bei Kindern mit Genotyp 1 eine stabile Erfolgsrate (SVR) von etwa 50 % und bei Genotyp 2 und 3 von über 90 % der behandelten Patienten erreicht werden, bei Genotyp 4 lag die Erfolgsrate bei 60 % (11;12).

Direkte antivirale Wirkstoffe für Kinder

Harvoni®: Die Kombination 45 mg Ledipasvir und 200 mg Sofosbuvir (**45 mg/200 mg Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (13). Ab einem Körpergewicht von >35 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir).

Epclusa®: Die Kombination 200 mg Sofosbuvir und 50 mg Velpatasvir (**Epclusa® Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (14). Ab einem Körpergewicht von >30 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir).

Sofosbuvir (Sovaldi® Filmtabletten) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 Tablette pro Tag) (15). Die Dosis beträgt 200 mg Sofosbuvir, ab einem Körpergewicht von 35 kg werden 400 mg Sofosbuvir verabreicht. Sofosbuvir wird nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Ribavirin verabreicht (8;15). Für Kinder und Jugendlichen ab drei Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind orale Granulate von Sovaldi® erhältlich (150 mg oder 200 mg Granulat).

Die Kombination Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir wurde bei 3- bis 17-jährigen Patienten untersucht, wird aber wahrscheinlich nicht zur Zulassung eingereicht, da diese Kombination auch bei Erwachsenen nicht mehr eingesetzt wird (1;16).

Mit den aktuellen Zulassungen von DDAs bei kleinen Kindern sind heute DDAs bei Kindern wie bei Jugendlichen und Erwachsenen als Standardtherapie bzw. als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen (1;2).

Für Kinder ab drei Jahren sind die Kombinationstherapien Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin plus Sofosbuvir zugelassen und für Kinder ab sechs Jahren die Kombination Sofosbuvir plus Velpatasvir.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis <45 kg.“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C stehen jetzt auch für Kinder ab drei Jahren direkt wirkende antivirale Medikamente (DAAs) zur Verfügung. Sie machen die Interferon-basierten Therapien obsolet. Wie oben ausgeführt, wird die chronische Hepatitis C in den Industrieländern nahezu ausschließlich vertikal übertragen und ist selten. Da die zunächst wenig aktive und progrediente Erkrankung im Erwachsenenalter eine Leberzirrhose, ein Leberversagen oder ein hepatozelluläres Karzinom verursachen kann, ist eine frühe Eradikation anzustreben. Anders als bei der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin, die mit relevanten Nebenwirkungen verbunden ist (Fieber, z. T. bleibende Wachstumsstörungen und psychische Störungen), werden die DAAs oral appliziert und ausgesprochen gut toleriert. Drei Wirkstoffkombinationen stehen aktuell zur Verfügung und die Heilungschancen sind mit über 95 % sehr gut und anhaltend. Somit hat sich das Behandlungskonzept der chronischen Hepatitis C bei Kindern geändert und entspricht dem von Erwachsenen mit dem Ziel einer frühen Eradikation der Krankheit.

Literatur:

1. Wirth S, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF: Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2021; im Druck.
2. 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: 12. Februar 2021). Addendum: 4. April 2019; Konsultationsfassung vom 30. April 2020.
3. Kim NG, Kullar R, Khalil H, Saab S: Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: Review of treatment in paediatrics. J Viral Hepat 2020; 27: 762-769.
4. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L et al.: Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. Hepatology 2008; 47: 836-843.
5. 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: 660-663.
6. 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: 1900-1907.
7. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Angeles Calzado M 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.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Rebetol® 40 mg/ml, Lösung zum Einnehmen“. Stand: September 2020.
9. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, 25 Mio. I.E./2,5 ml, Injektions- oder Infusionslösung“. Stand: September 2018.
10. Roche Pharma AG: Fachinformation „Pegasys®“. Stand: November 2020.
11. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol. 2010; 52: 827-831.

12. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA 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.
13. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Harvoni® Filmtabletten“. Stand: Juli 2020.
14. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Epclusa® Filmtabletten“. Stand August 2020.
15. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Sovaldi® Filmtabletten“. Stand Juni 2020.
16. Rosenthal P, Narkewicz MR, Yao BB et al.: Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir mini-tabs plus ribavirin for children aged 3-11 years with hepatitis C genotype 1a. Adv Ther 2020; 37: 3299-3310.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo
5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-019**

Kontaktdaten

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “
Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren
und einem Körpergewicht von 12 bis <45 kg?**

Aktuell können Kinder ab dem vollendeten dritten Lebensjahr mit den zugelassenen Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1 und 4) über 12 Wochen oder mit Sofosbuvir/Ribavirin (Genotyp 2 und 3) über 12 Wochen (Genotyp 3) oder 24 Wochen (Genotyp 2) behandelt werden. Ab dem 6. Lebensjahr steht zusätzlich Sofosbuvir/Velpatasvir (Therapiedauer 12 Wochen) für alle Genotypen zur Verfügung.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

In spezialisierten Einrichtungen werden die Behandlungen indiziert. Ledipasvir/Sofosbuvir wird zwischen 17 und 35 kg mit 45/200 mg/Tag dosiert, über 35 kg wird die Erwachsenenendosis (90/400 mg) eingesetzt. Das gleiche gilt für Sofosbuvir in der Kombination mit Ribavirin (15 mg/kg x Tag). Sofosbuvir/Velpatasvir wird zwischen 17 und 30 kg mit 200/50 mg/Tag dosiert, darüber mit der Erwachsenenendosis (400/100 mg).

Laboruntersuchungen erfolgen unter der Therapie alle vier Wochen und 12 und 24 Wochen nach Therapieende.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von
„Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren
und einem Körpergewicht von 12 bis <45 kg.“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja,
welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Es gibt keine Unterschiede. Die Heilungschancen liegen bei guter Compliance bei über 98%. Bevorzugt eingesetzt werden Sofosbuvir/Ledipasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Für die Medikamente liegen für die Altersgruppe Zulassungsstudien vor: die Zulassungen durch die EMA sind erfolgt.

Literatur:

Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, Wen J, Massetto B, Kersey K, Shao J, Garrison KL, Parhy B, Brainard DM, Arnon R, Gillis LA, Jonas MM, Lin CH, Narkewicz MR, Schwarz K, Rosenthal P. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology*. 2018 Dec;68(6):2158-2166. doi: 10.1002/hep.30123. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30070726 Clinical Trial.

Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, Mittal N, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Narkewicz MR, Rao GS, Whitworth S, Bansal S, Balistreri WF. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):422-430. doi: 10.1002/hep.30830. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31220349

Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly DA, Nightingale S, Balistreri WF, Bansal S, Jonas MM, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Davison S, Feiterna-Sperling C, Gillis LA, Indolfi G, Sokal EM, Murray KF, Wirth S. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):31-43. doi: 10.1002/hep.30821. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31222783

Jonas MM RR, Sokal EM et al. (2019) The Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients Aged 6-<18 Years With Chronic Hepatitis C Virus Infection. In: AASLD: The Liver Meeting. 8. - 12. 11., Boston