

**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-338-z Elbasvir/Grazoprevir

Stand: Oktober 2021

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

Elbasvir/Grazoprevir

chronische Hepatitis C (CHC) bei 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	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 < 18 Jahren: • Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 01.04.2021) • Glecaprevir/Pibrentasvir (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:																				
Elbasvir/ Grazoprevir J05AP54 Zepatier®	Geplantes Anwendungsgebiet laut positive opinion vom 16.09.2021: Zepatier is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults and paediatric patients 12 years of age and older who weigh at least 30 kg.”																			
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). [Stand FI 09/2020]																			
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) [Stand FI 03/2021]																			
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 03/2021] Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei therapienaïven Patienten <table><tr><th rowspan="2">Genotyp</th><th colspan="2">Empfohlene Behandlungsdauer</th></tr><tr><th>Ohne Zirrhose</th><th>Zirrhose</th></tr><tr><td>Alle HCV-Genotypen</td><td>8 Wochen</td><td>12 Wochen</td></tr></table> Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat <table><tr><th rowspan="2">Genotyp</th><th colspan="2">Empfohlene Behandlungsdauer</th></tr><tr><th>Ohne Zirrhose</th><th>Zirrhose</th></tr><tr><td>GT 1, 2, 4–6</td><td>8 Wochen</td><td>12 Wochen</td></tr><tr><td>GT 3</td><td>16 Wochen</td><td>16 Wochen</td></tr></table>	Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen	Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	GT 1, 2, 4–6	8 Wochen	12 Wochen	GT 3	16 Wochen	16 Wochen
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer																			
	Ohne Zirrhose	Zirrhose																		
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen																		
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer																			
	Ohne Zirrhose	Zirrhose																		
GT 1, 2, 4–6	8 Wochen	12 Wochen																		
GT 3	16 Wochen	16 Wochen																		

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 FI 06/2020] Tabelle 3: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe*</th><th>Behandlung und Dauer</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit CHC vom Genotyp 2</td><td>Sovaldi + Ribavirin^a für 12 Wochen^b</td></tr> <tr> <td>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td><td>Sovaldi + Ribavirin^a für 24 Wochen</td></tr> </tbody> </table> * Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).	Patientengruppe*	Behandlung und Dauer	Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin ^a für 12 Wochen ^b	Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin ^a für 24 Wochen
Patientengruppe*	Behandlung und Dauer						
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin ^a für 12 Wochen ^b						
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin ^a für 24 Wochen						
Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AX65 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). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. [Stand FI 07/2020]						
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	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 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 führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). [Stand FI 09/2018]						
Peginterferon alfa-2b L03AB10	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 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						

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

PegIntron® (in Deutschland nicht im Vertrieb)	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. 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 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 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). [Stand FI 11/2020]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen (Stand: 05/2020)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-338-z (Elbasvir/Grazoprevir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen	28
Anhang	30

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
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 (CHC) bei jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 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 Folge Recherchen am 20.02.2020 und 04.02.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folge Recherchen 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 1105 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. Nachträglich wurde ein im April 2021 veröffentlichter Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert und aufgenommen, sodass insgesamt 10 Quellen eingeschlossen wurden. 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 Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre) vom 1. April 2021

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 25. August 2020):

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17kg angewendet (siehe Abschnitte. 4.2 4.4 und 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01. April 2021):

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17kg angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
 - Ledipasvir/Sofosbuvir
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):
 - Sofosbuvir plus Ribavirin
- c) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
 - Ledipasvir/Sofosbuvir
oder
 - Glecaprevir/Pibrentasvir
- d) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):
 - Sofosbuvir plus Ribavirin
oder
 - Glecaprevir/Pibrentasvir

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

- a) bis d): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis <18 Jahre) vom 17. Oktober 2019

Neues Anwendungsgebiet (lt. 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).

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

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

- a) und b): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [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, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) vom 05. April 2018

Neues Anwendungsgebiet (lt. 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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3:
 - Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der Vergleichstherapie sind zu beachten.

- 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“ im Verhältnis zur zweckmäßigen gültig bis: unbefristet zweckmäßigen (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

- a) und b) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [4].

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 bei Jugendlichen) vom 15. Februar 2018

Neues Anwendungsgebiet (lt. 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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im AWG identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten 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

Last update: August 27, 2020

- Repräsentatives Gremium: Beteiligung von Patientinnen und Patienten unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise 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:

- from 2010 to the present (last update: November 6, 2019)

LoE und GoR

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.

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.

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.

Empfehlungen

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

Hintergrundinformation:

[...] In children with advanced fibrosis from chronic HCV infection, medications that are known to accelerate hepatic fibrosis (eg, methotrexate) should be avoided, if possible. Similarly, abstinence from alcohol use is strongly advised to minimize disease progression. Although corticosteroids and other immunosuppressants may enhance HCV replication, they are not contraindicated in children with HCV infection and should be prescribed for appropriate indications based on overall risks versus benefits. Of note, icteric flares of HCV—as reported in children and adults with chronic HBV—have not been reported in children receiving an organ transplant or cytotoxic chemotherapy. Although underlying liver disease is a risk factor for development of sinusoidal obstruction syndrome following bone marrow transplantation, the presence of HCV infection should not delay this therapy.

To remain well, untreated children with chronic hepatitis C are encouraged to maintain a healthy body weight due to the known deleterious effects of insulin resistance on fibrosis progression with HCV infection (Kukla, 2015); (Petta, 2011); (Cua, 2008); (Moucari, 2008). Commonly used medications, such as antimicrobial agents, antiepileptics, and cardiovascular agents, should be dosed per standard recommendations. However, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin should be avoided, if possible, in children with cirrhosis and esophageal varices due to concerns of gastrointestinal bleeding and nephrotoxicity. Acetaminophen is a safe and effective analgesic for children with chronic HCV infection when dosed per package insert recommendations.

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 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

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		

Hintergrundinformation:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ledipasvir/sofosbuvir is approved for use in children aged 3 through 17 years with genotype 1, 4, 5, or 6 infection. 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.

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). Among children <12 years of age, dosing is weight based (see Table 1). Twelve weeks of ledipasvir/sofosbuvir is recommended for treatment-naïve children and adolescents aged ≥ 3 years 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.

The combination of ledipasvir/sofosbuvir is the only treatment option for children with genotype 1, 4, 5, or 6 infection who are 3 to <6 years of age. It is also a good option for older children and adolescents with these genotypes.

Sofosbuvir/Velpatasvir

The efficacy of sofosbuvir/velpatasvir once daily for 12 weeks was evaluated in an open-label trial among 173 pediatric participants aged ≥ 6 years with genotype 1, 2, 3, 4, or 6 infection, without cirrhosis or with compensated cirrhosis. Eighty-five percent of participants (147/173) were treatment naive and 15% (26/173) were treatment experienced. Overall SVR12 was $\geq 92\%$ across genotypes (Jonas, 2019a). **Among 102 adolescents aged 12 to <18 years**, 78% (n=80) were treatment naive and 22% (n=22) were treatment experienced. The median age was 15 years (range 12 to 17 years); 51% were female. The genotype distribution among the participants was 74% genotype 1, 6% genotype 2, 12% genotype 3, 2% genotype 4, and 6% genotype 6. No adolescents had known cirrhosis. The majority (89%; 91/102) had been infected through vertical transmission. SVR12 rates were 93% in adolescents with genotype 1, 91% in those with genotype 3, and 100% in participants with genotype 2, 4, or 6. One participant discontinued treatment at week 4 and subsequently relapsed. The other 4 participants who did not achieve SVR12 did not meet virologic failure criteria (lost to follow-up). **Among 71 children aged 6 to <12 years**, the genotype distribution was 76% genotype 1, 3% genotype 2, 15% genotype 3, and 6% genotype 4. None of the participants had known cirrhosis. Ninety-four percent (n=67) were treatment naive and 6% (n=4) were treatment experienced. The median age was 8 years (range 6 to 11 years); 54% were female. The majority of children (94%; 67/71) had been infected through vertical transmission. SVR12 rates were 93% (50/54) in children with genotype 1, 91% (10/11) in those with genotype 3, and 100% in participants with genotype 2 (2/2) or genotype 4 (4/4). One participant had on-treatment virologic failure; the other 4 participants who did not achieve SVR12 did not meet virologic failure criteria (lost to follow-up).

Sofosbuvir/velpatasvir was approved by the FDA for pediatric patients aged ≥ 6 years in March 2020. **Given its pangenotypic activity, safety, and efficacy, sofosbuvir/velpatasvir is recommended as a first choice**

for HCV treatment in children and adolescents at least 6 years of age. Due to reports from experience among adults, coadministration of sofosbuvir/velpatasvir with amiodarone is not recommended due to the risk for symptomatic bradycardia.

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 coinfecting, 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 a 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.

Sofosbuvir plus Ribavirin

In September 2019, the FDA approved weight-based sofosbuvir plus ribavirin (see Table 3) for treatment-naïve 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, 2020). 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 5 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 beginning at 3 years of age. **The HCV guidance panel recommends delaying treatment pending approval of a pangenotypic regimen unless there is a compelling need for immediate antiviral treatment of children aged 3 through 5 years with genotype 2 or 3 infection.**

Referenzen:

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.

Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvirsofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-378.

Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve 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.

Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008;48:723-731.

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.

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.

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.

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].

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.

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.

Kukla M, Piotrowski D, Waluga M, Hartleb M. Insulin resistance and its consequences in chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol*. 2015;1(1):17-29.

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.

Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416-423.

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.

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.

Petta S, Camma C, DiMarco V, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int*. 2011;31:507-515.

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.

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*. 2020;71(1):31-43.

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].

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.

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.

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, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.

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.

Sarrazin C et al., 2018 [8], Sarrazin C et al., 2020 [7] und Zimmermann et al. 2018 [10].

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

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 Konsensus-konferenz 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, O), 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*

→ Kommentar:

Übersicht der empfohlenen Therapieregimen bei Erwachsenen im Anhang

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].

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

[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 [6].

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.

MethodikGrundlage 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 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.

World Health Organization (WHO), 2018 [9].

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: Beteiligung von Patientinnen und Patienten 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 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

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.

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 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 Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre) vom 1. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4769/2021-04-01_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_nAWG_D-575_BAnz.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 5. April 2018 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-322/2018-04-05_Geltende-Fassung_Sofosbuvir-nAWG_D-312.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 15. Februar 2018 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15_Geltende-Fassung_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304.pdf.
5. **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: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf.
6. **Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al.** Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(3):505-515.
7. **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.
8. **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.
9. **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>.

10. **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.

Anhang

Abbildung 1: Therapie der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen (Extraktion aufgrund der Empfehlung 7.2.1 zur Behandlung bei Kindern, Sarrazin et al. 2018 [8])

► Tab. 4.2.1 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1 ¹							
Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴	TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴
LDV + SOF	8	x ⁵					
LDV + SOF	12	x	x	x	x ⁶	x ⁶	x ⁶
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x	x
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	x	x		x ⁷	x ⁷	
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x ⁸					
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	x	x		x	x	
GZR + EBR (1a)	12	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x ⁹	x	x	x ⁹
DCV + SOF ± RBV ¹⁰	12	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹
SMV + SOF ± RBV ¹⁰	12	(x) ¹¹	(x) ¹¹		(x) ¹¹	(x) ¹¹	

¹ HCV-Genotyp 1a (1a) oder 1b (1b). Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen.

² TN: therapie-naiv.

³ TE: therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

⁴ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin.

⁵ Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

⁶ Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen < 75 000/µl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden.

⁷ Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl, Albumin < 35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.

⁸ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen; siehe auch Erläuterungen.

⁹ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800 000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/ L28 T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

¹⁰ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase-3-Untersuchungen mit eingeschränkter Zulassung bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit dieser Therapieregime in der Schweiz und in Österreich.

¹¹ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie Zirrhose oder Versagen auf eine Vortherapie sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie ggf. auf 24 Wochen verlängert werden.

► Tab. 4.2.2 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 2.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x	x	x
SOF + RBV	12	x			

¹ TN, therapie-naiv

² TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

4.2.3 HCV-Genotyp 3

EMPFEHLUNG 4.2.3

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ▶ **Tab. 4.2.3** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Ib/A)

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens

▶ **Tab. 4.2.4** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 4.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	x	x	x	x
LDV + SOF	12	x	x	x ³	x ³
GZR + EBR	12	x ⁴	x ⁴	x ⁴	x ⁴
SMV + SOF ⁵	12	x	x	x	x
DCV + SOF ± RBV ⁵	12	x	x		

¹ TN, therapie-naiv

² TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

³ Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

⁴ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV-RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Erläuterungen).

⁵ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchung durchgeführt wurde (geringe Patientenzahlen bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin). Siehe auch Erläuterungen. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit von Simeprevir in Österreich.

▶ **Tab. 4.2.5** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 5 und 6.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
LDV + SOF	12	x	x	x	x
VEL + SOF	12	x	x	x	x

¹ TN: therapie-naiv.

² TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

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

Kontakt Daten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Das primäre Ziel der Therapie der Hepatitis-C-Infektion ist die Heilung der Erkrankung (Sustained Viral Response, SVR). Die dazu notwendigen Wirkstoffe (Direct Antiviral Agents, DAA) sind für Kinder und Jugendliche in Europa zugelassen. Bei Kindern und Jugendlichen bestand wegen mangelnder Studienlage und der verzögerten Zulassung von DAAs für Kinder lange das Therapieziel auch in einer Verhinderung der Progression der Krankheit bis hin zur Leberzirrhose und zum Leberversagen. Mit der Verfügbarkeit von DAAs für Kinder und Jugendliche gilt die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferon-haltigen Therapien als obsolet (1-3).

Folgende Wirkstoffe bzw. Kombination sind für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bis < 18 Jahre zugelassen (1):

Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4.

Sofosbuvir plus Ribavirin (Sovaldi®, Ribavirin®) für die Genotypen 2 und 3.

Sofosbuvir plus Velpatasvir (Epclusa®) für die Genotypen 1 bis 6.

Glecaprevir plus Pibrentasvir (Maviret®) für die Genotypen 1 bis 6.

Harvoni®: Die Kombination Ledipasvir und Sofosbuvir (**Harvoni® 45 mg/200 mg bzw. 90 mg/400 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) (4). Ab einem Körpergewicht von > 35 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir).

Sofosbuvir (Sovaldi® 200 mg und 400 mg Filmtabletten) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 Tablette pro Tag) (5). 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 (6). Für Kinder und Jugendliche ab drei Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind

orale Granulate von Sovaldi® erhältlich (**150 mg oder 200 mg Sovaldi® befilmtes Granulat im Beutel**).

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 (6). Ribavirin darf nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Ribavirin kann in Kombination mit Peginterferon alpha-2a und neuerdings mit Sofosbuvir eingesetzt werden.

Epclusa®: Die Kombination Sofosbuvir und Velpatasvir (**Epclusa® 200 mg/50 mg und 400 mg /100 mg Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (7). Ab einem Körpergewicht von > 30 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir).

Maviret®: Die Kombination 300 mg Glecaprevir und 120 mg Pibrentasvir (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag zur gleichen Zeit) (**Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten**) ist zugelassen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (8).

Die aktuelle S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ empfiehlt für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren wie für Erwachsene (2):

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden. 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:

- Die Therapie soll mit einem Interferon-freien Therapieregime durchgeführt werden (Ia/A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (IIa/B).

DAA-naive Patienten ohne dekompenzierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz sollen bei einem Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen wie folgt behandelt werden:

- Glecaprevir plus Pibrentasvir für 8, 12 oder 16 Wochen (Ib/A).
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A).

DAA-naive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 oder -4-Infektion ohne dekompenzierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und eventueller Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen bei einem Einsatz von genotypspezifischen Therapieoptionen wie folgt behandelt werden:

- Ledipasvir plus Sofosbuvir für 8 oder 12 Wochen (Ib/A).

Seit dem Jahr 2017 ist die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 35 kg ab dem 12. Lebensjahr bei einer Infektion mit den HCV Genotypen 1, 4, 5 und 6 zugelassen (9). Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pangenotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie

zugelassen (10). Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen, sodass nun für Kinder und Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren für alle HCV Genotypen hochwirksame antivirale Therapien zur Verfügung stehen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie stehen damit für Kinder und Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung (1):

Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4.

Sofosbuvir plus Ribavirin (Sovaldi®, Ribavirin®) für die Genotypen 2 und 3.

Sofosbuvir plus Velpatasvir (Epclusa®) für die Genotypen 1 bis 6.

Glecaprevir plus Pibrentasvir (Maviret®) für die Genotypen 1 bis 6.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen hat sich geändert und entspricht der von Erwachsenen mit dem Ziel einer frühen Eradikation des Virus. Für Kombinationen von Sofosbuvir plus Ledipasvir und für Sofosbuvir plus Ribavirin ist zu berücksichtigen, dass sich die Therapie nach dem Genotypus richtet. Die Kombinationen Sofosbuvir plus Velpatasvir sowie Glecaprevir plus Pibrentasvir sind für alle Genotypen (1 bis 6) zugelassen.

Literatur

1. Wirth S, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF: Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2021; Epub ahead of print: 5. Januar 2021.
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.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012addl_S3-Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_Addendum_2020-11.pdf (letzter Zugriff 3. Mai 2021). Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.
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. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Harvoni® Filmtabletten“. Stand: Juli 2020.
5. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Sovaldi® Filmtabletten“. Stand: Juni 2020.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Rebetol® 40 mg/ml, Lösung zum Einnehmen“. Stand: September 2020.
7. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Epclusa® Filmtabletten“. Stand: März 2021.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG : Fachinformation „Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten“, Stand: März 2021.
9. Jonas MM, Romero R, Sokal EM 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.
10. 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

Kontakt Daten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Für die Behandlung von jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30kg sind in Deutschland zugelassen:

Pangenotypische Regime:

- **Sofosbuvir und Velpatasvir (Epclusa®):**

Die empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren beträgt eine 400mg/100mg Tablette einmal täglich oder zwei 200mg/50mg Tabletten einmal täglich für 12 Wochen und unterscheidet sich damit nicht von der Dosis bei Erwachsenen.

In einer Studie mit 102 Patienten von 12 bis < 18 Jahren (80 therapienaiv und 22 vorbehandelt) mit einem medianen Alter von 15 Jahren lag die SVR-Rate bei 95% (97/102). Sokal EM, Schwarz KB, Rosenthal P, et al., Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection in children and adolescents aged 3 to 17 years old through 24 weeks posttreatment (Poster 931, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13-16 November 2020).

Eine weitere Studie wurde 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

In einem pädiatrischen Patienten-Register mit 441 Teilnehmern (3 – 17 Jahre; 192 Ledipasvir/Sofosbuvir; 156 Velpatasvir/Sofosbuvir und 93 Sofosbuvir/Ribavirin) zeigten sich keine Langzeitnebenwirkungen auf das Körperwachstum.

Wen J, Whitworth S, Leung DH, et al., Long-term follow-up of safety and efficacy of sofosbuvir-based HCV DAAs in pediatric patients (Poster 924, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13-16 November 2020

- **Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret®):**

Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pan-genotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie zugelassen. Bei 47 Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit den Genotypen 1 bis 4 wurde nach einer 12-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 100% erreicht. 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).

Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass die Art und Weise, wie das Arzneimittel absorbiert, modifiziert und aus dem Körper ausgeschieden wurde, mit der bei Erwachsenen vergleichbar war. Aufgrund der für Erwachsene verfügbaren Daten wird davon ausgegangen, dass Maviret® auch bei Kindern mit den Genotypen 5 und 6 wirksam ist. Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen.

Genotyp-spezifische Regime:

- **Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4:**

Die nicht-pangenotypische Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) ist für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen. Ab einem Körpergewicht von 35 kg entspricht die Dosierung der Erwachsenenendosis (eine Tablette mit 90mg/400mg einmal täglich). Bei einem Körpergewicht von 17kg bis < 35kg beträgt die Dosis eine Tablette mit 45mg/200mg einmal täglich. 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(2): 371-378. 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

- **Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin für die Genotypen 2 und 3:**

Aufgrund der Nebenwirkungen von Ribavirin und der schlechteren Wirksamkeit sollte diese Kombination nicht mehr eingesetzt werden.

NICHT zugelassen sind:

Pangenotypisch:

- *Voxilaprevir und Velpatasvir und Sofosbuvir (Vosevi®):*
Hierbei handelt es sich um ein Reserveregime zur Re-Therapie bei Therapieversagen. Bisher gibt es keine ausreichende veröffentlichte Datenlage zur Therapie im Alter < 18 Jahren (Quellen: Fachinformation, Pubmed- Recherche).

Genotyp-spezifisch:

- *Grazoprevir und Elbasvir (Zepatier®) für die Genotypen 1(b) und 4:*
Bisher gibt es keine ausreichende veröffentlichte Datenlage zur Therapie im Alter < 18 Jahren (Quellen: Fachinformation, Pubmed- Recherche).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Gemäß der S3-Leitlinie Hepatitis C werden regelhaft berücksichtigt:

- *DAA-Vorbehandlung (ja oder nein)*
- *Zirrhose (Rarität im Kindesalter und nicht durch die Hepatitis C alleine bedingt)*
- *Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min) und Dialysepflicht (Rarität im Kindesalter)*
- *Begleitmedikation (selten im Kindesalter)*
- *Ggf. Genotyp*

Die oben genannten zu berücksichtigenden Punkte und Konstellationen sind im Alter < 18 Jahren sehr selten. Für diese seltenen Konstellation, z.B. Hämodialyse oder (dekompensierte) Zirrhose, stehen zugelassene Therapieoptionen ab 12 Jahren in Analogie zur Situation bei Erwachsenen zur Verfügung, z.B. Maviret® für Hämodialysepatienten und Eplcusa® für Patienten mit dekompensierter Zirrhose.

Zusammenfassend unterscheidet sich die Therapie bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg nicht wesentlich von der Therapie bei Erwachsenen.

Literatur:

- *Sarrazin C, Zimmermann T et al. S3-Leitlinie Hepatitis C, Z Gastroenterol 2018; 56: 756 – 838.*
- *Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Sarrazin C, Zimmermann T, et al. Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.*