

Hepatitis C Virus in età pediatrica: il quadro globale

Etienne Sokal; Pilar Nannini

Arch Dis. Child 2017;102(7):672-675.

Abstract

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è una delle principali cause della cirrosi, del carcinoma epatocellulare e della malattia epatica in fase finale. Da 130 a 150 milioni di persone hanno l'infezione cronica ed 11 milioni hanno meno di 15 anni di età. Questa rassegna riassume l'epidemiologia e le caratteristiche dell'infezione da HCV nei bambini e sottolinea il ruolo delle nuove terapie nelle complicanze epatiche correlate all'HCV.

Introduzione

L'infezione cronica da HCV è legata alla scarsa qualità della vita e al disagio psicosociale, tutti fattori che possono influenzare l'adesione al trattamento soprattutto nei bambini più piccoli [1,2]. In questa recensione si tratta l'epidemiologia, le caratteristiche cliniche dell'infezione da HCV nella popolazione pediatrica, con particolare riguardo alla sovrapposizione con malattie specifiche, i recenti progressi nella terapia e l'impatto economico.

Epidemiologia

HCV è un piccolo virus con envelope, costituito da un singolo filamento RNA positivo, della famiglia Flaviviridae, trasmesso per via parenterale. Anche se con la disponibilità di trattamenti dei primi anni '90 l'incidenza di infezione da HCV è diminuita, negli ultimi 20 anni, il numero di decessi/anno a causa della epatite C (cirrosi, HCC e insufficienza epatica) è in aumento costante (da 333000 nel 1990, 499000 nel 2010 a 704000 nel 2013) [3]. Globalmente, 130-150 milioni di persone hanno l'infezione cronica da HCV. È stato stimato che il 25% dei pazienti con infezione cronica di HCV ha la cirrosi e che tale percentuale è destinata ad aumentare fino al 45% entro il 2030, a meno che i nuovi trattamenti non siano presto disponibili a un prezzo accessibile [4].

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, 11 milioni di persone infettate hanno meno di 15 anni di età, di cui 5 milioni sono viremici. La prevalenza dell'infezione da HCV è maggiore (1,8% -5%) nei paesi a basso reddito e medio reddito, mentre la prevalenza più bassa (0,05% -0,36%) è nei paesi ad alto reddito [5].

Il genotipo 1 è il genotipo più diffuso in tutto il mondo (46,2%, 83,4 milioni) e rappresenta la maggior parte delle infezioni da HCV nei paesi sviluppati, di cui un terzo si trova in Asia. Il genotipo 3 è il genotipo più comune dopo l'1, responsabile del 30,1% delle infezioni da HCV, di cui tre quarti in Asia meridionale.

I genotipi 2 (9,1%, circa 16,5 milioni di persone) e 6 (5,4%, circa 9,8 milioni di persone) sono prevalenti in Asia orientale. Il genotipo 4 è prevalente in Nord Africa e Medio Oriente (15 milioni di persone, 8,3% delle infezioni da HCV). Il genotipo 5 rappresenta meno dell'1%, soprattutto nell'Africa sub-sahariana meridionale e orientale [6]. Ad oggi l'infezione del genotipo 7 è stata descritta solo in un paziente in Canada proveniente dall'Africa centrale. Dopo il potenziamento del controllo universale dei prodotti ematici, la principale fonte di infezione nell'infanzia è la trasmissione da madre a figlio (MTCT) nei paesi sviluppati e la trasmissione orizzontale nei paesi a basso e medio reddito [7].

Aspetti Clinici dell'infezione da HCV nei bambini

Il periodo di incubazione per l'infezione varia da due settimane fino a sei mesi. Più di tre quarti di bambini e adolescenti infetti da HCV sono asintomatici, con livelli normali o solo lievemente aumentati di alanina aminotransferasi (ALT). Possono manifestarsi segni e sintomi non specifici

(epatomegalia, iperpiressia, letargia, anoressia, nausea, vomito, colica addominale, urine e feci colorate, artralgia e subittero cutaneo e delle sclere) in circa il 15% dei bambini. L'infezione nei bambini mostra un rischio crescente di progressione verso la fase terminale della malattia epatica rispetto all'adulto. La progressione della fibrosi è significativa e la cirrosi può svilupparsi anche durante l'infanzia. Tra i 224 bambini bianchi sieropositivi per HCV RNA, seguiti per un follow-up medio di $6,2 \pm 4,7$ anni in sette centri europei, le biopsie epatiche hanno mostrato punteggi medi di fibrosi di $1,5 \pm 1,3$ in bambini < 15 anni e $2,3 \pm 1,2$ nei bambini ≥ 15 anni, indicando la continua progressione della malattia epatica associata ad HCV [8].

Inoltre, l'infezione da HCV può portare a deterioramento cognitivo precoce ed è anche associata ad un maggior impegno sanitario in caso di MTCT (trasmissione madre-figlio) [9]. Tra i bambini infettati verticalmente, l'infezione diventa cronica nell'80% dei casi. L'epatite da MTCT è riportata in una percentuale tra l'1% e il 6% dei bambini infettati verticalmente e la progressione verso la malattia epatica scompensata è stata riportata in 0,5% -1,8% in diversi studi europei ed è superiore nei paesi sviluppati.

Inoltre in caso di infezione da genotipo 1a sono più frequenti la steatosi alla biopsia epatica, la presenza di Ab antimicrosomi liver-kidney tipo 1, malattie ematologiche con sovraccarico di ferro, cancro e co-infezioni virali (Human Immunodeficiency Virus, HIV e virus dell'epatite B, HBV). [10]

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la seconda malattia epatica primaria più comune dell'infanzia (27%) e la più comune (48%) dopo l'epatoblastoma [11]. L'epatite virale e la cirrosi sono i principali fattori etiologici. Questi fattori sono anche soggetti a variazioni geografiche, con la più alta incidenza di HCC nell'Africa sub-sahariana e nell'Asia sudorientale (90-100 per 100000), a seguito di infezione da epatite virale. Ad oggi l'HCC ha un'incidenza di 0,3-0,45 casi per milione all'anno e rappresenta un'indicazione sempre più comune per il trapianto di fegato nei bambini. Di solito colpisce i bambini con un'età media di 10-14 anni ed è spesso metastatico o localmente avanzato alla diagnosi. La prognosi dei bambini con questo tumore è scarsa senza resezione chirurgica completa o sostituzione dell'intero fegato con il trapianto [12,13]

Co-infezione HIV

In tutto il mondo circa il 20%-30% dei 34 milioni di individui infetti da HIV hanno infezione cronica da HCV. L'HIV modifica la storia naturale dell'infezione da HCV, aumentando la probabilità di cronicità, il carico virale HCV e l'accelerata progressione della malattia epatica. Nei bambini infetti da HIV, l'infezione da HCV viene acquisita principalmente in verticale dalla madre o attraverso la trasmissione nosocomiale, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, dove la sicurezza dei presidi sanitari (comprese le emotrasfusioni) e di medicinali è inadeguata, mentre tra gli adolescenti e i giovani la trasmissione orizzontale è più comune [14].

In uno studio recente, l'epatomegalia era presente nel 42%, la splenomegalia isolata nel 19% e l'epatosplenomegalia nel 17%. I livelli di ALT e AST (aspartato aminotransferasi) sono stati riportati al di sopra del limite normale superiore rispettivamente nel 55% e nel 68%. La rigidità del fegato all'elastometria transitoria è correlata direttamente con la durata dell'infezione da HCV e al genotipo 1. Alla biopsia epatica, il 77% ha mostrato infiammazione moderata e 18% lieve. Il 41% dei casi ha mostrato un punteggio di fibrosi F3 e il 6% dei casi F2. L'attuale standard di cura per il trattamento dell'HCV pediatrico rimane l'interferone pegilato e la ribavirina (pegIFN / RBV) in quanto gli agenti antivirali diretti (DAA) non sono ancora stati autorizzati per l'uso pediatrico. Tuttavia, i test per gli adulti hanno dimostrato l'efficacia dei DAA nel conseguire una risposta virologica sostenuta (SVR) nei pazienti coinfezzati da HIV / HCV [15].

Trapianto epatico

Prima della disponibilità dello screening per anticorpi HCV di prodotti ematici e dei donatori, i bambini sottoposti a trapianto di fegato erano ad alto rischio per l'infezione da HCV con una prevalenza riportata fino al 10,2%. In una coorte di 249 bambini che hanno ricevuto il trapianto di fegato ortotopico (OLT, trapianto nella sede anatomica del fegato rimosso) tra il 1984 e il 1993, il

6,4% è risultato affetto da infezione cronica da HCV, indicando che l'HCV è una causa significativa della morbilità dopo l'OLT pediatrico [16].

Dopo l'introduzione di uno screening routinario efficace dei donatori di sangue nei primi anni '90, il numero di bambini che necessitano di trapianto di fegato per l'epatite C è notevolmente diminuito, ma il trapianto di fegato rimane l'opzione migliore per i bambini affetti da epatite C nello stadio avanzato. Complessivamente il migliore trattamento clinico pre e post-trapianto dei bambini e l'uso del pegIFN hanno probabilmente svolto un ruolo nell'aumento dei tassi di sopravvivenza pediatrica. I dati riportano tassi di sopravvivenza per i pazienti in toto e in particolare dopo trapianto allogenico del 71,6% e 55%, rispettivamente, a 5 anni.

Fino al 30% dei bambini possono avere bisogno di nuovo trapianto, soprattutto a causa delle recidive da HCV. Dopo il secondo trapianto, i tassi di sopravvivenza dei pazienti e di quelli con trapianto allogenico diminuiscono, rispettivamente, al 55% e al 34%.

Uno studio recente riporta due casi di infezione pediatrica da HCV, genotipo 1b, trattati con sofosbuvir / ledipasvir e RBV. Entrambi hanno ricevuto 12 settimane di sofosbuvir / ledipasvir e RBV. Il bambino con cirrosi scompensata, ha ricevuto 5 settimane di trattamento pre-trapianto (LT), poi continuato fino alla 12^a post-LT. Dopo 12 settimane di trattamento, in entrambi i bambini è stata osservata una risposta con HCV-RNA non rilevabile. Nessuno degli effetti collaterali comunemente riportati è stato osservato. Sebbene i tassi di sopravvivenza del trapianto non siano elevati come negli adulti, le nuove terapie antivirali per evitare le recidive HCV dovrebbero contribuire ad aumentare i tassi di sopravvivenza dell'innesto [17].

Prevenzione, Trattamento e rapporto costo-efficacia

Circa il 6% dei neonati di madri HCV positive si infettano. La trasmissione si verifica al momento della nascita e il rischio aumenta nel caso di alta viremia materna e co-infezione HIV-HCV. Poiché non è disponibile una profilassi per prevenire la MTCT, non è raccomandato il test anti-HCV routinario delle donne in gravidanza, ad eccezione della presenza di fattori di rischio [18]. Grandi studi osservazionali indicano che il tipo di parto (vaginale o cesareo di emergenza) non influenza la velocità di trasmissione verticale dell'HCV. Tuttavia, il cesareo elettivo in pazienti con elevato carico virale e / o co-infezione da HIV si dimostra associato ad una significativa riduzione della trasmissione dell'infezione [19].

La diagnosi precoce dell'infezione da epatite è fondamentale per un efficace trattamento e si stima che meno del 5% delle persone affette da epatite virale cronica siano consapevoli del loro stato. La strategia globale del settore sanitario dell'OMS sull'epatite virale richiede un aumento significativo della diagnosi di infezione virale cronica da HCV, raggiungendo il 30% di consapevolezza delle persone infette entro il 2020 e il 90% entro il 2030. La strategia dell'OMS ha l'obiettivo di ridurre l'incidenza e la morte annuale dell'infezione da epatite cronica entro il 2030, definendo una serie di azioni strategiche [20]. A differenza dell'epatite A e B, attualmente non esiste alcun vaccino per l'epatite C. Gli sforzi per sviluppare un vaccino sono iniziati più di 20 anni fa. Ad oggi, solo uno studio clinico sta valutando l'efficacia del vaccino profilattico dell'epatite C (AdCh3NSmut1 e vaccino modificato vaccinia Ankara-NSMut HCV) negli adulti e il suo completamento è previsto entro il 2018. Se la sua efficacia sarà dimostrata, bisognerà allestire un'ampia sperimentazione clinica per verificarne l'efficacia [21].

L'obiettivo della terapia è quello di curare l'infezione da HCV al fine di prevenire le complicanze (necrosi epatica, fibrosi, cirrosi, scompensazione, epatocarcinoma) e le manifestazioni extraepatiche.

Con il raggiungimento di una SVR (risposta virologica sostenuta), definita come la non rilevabilità di HCV RNA per 12 o 24 settimane a fine trattamento, il 99% dei pazienti hanno una buona probabilità di guarigione definitiva. È dimostrato che la fibrosi epatica può regredire e il rischio di complicanze è ridotto ed inoltre i recenti dati suggeriscono che nei pazienti con cirrosi che diventano HCV negativi il rischio di infezione cronica e mortalità è ridotto rispetto ai pazienti non trattati e i non-responders, anche se non completamente eliminati.

Inoltre, è stato dimostrato che la maggior parte delle manifestazioni extraepatiche associate all'HCV, come la crioglobulinemia, la porfiria cutanea tarda o la vasculite necrotica, possono essere curate mediante un'efficace soppressione virale [22,23]

Le raccomandazioni pediatriche vigenti raccomandano di iniziare a trattare i bambini con pegIFN / RBV se esistono elevati enzimi epatici e/o fibrosi epatica.

Tuttavia, siccome le linee guida per gli adulti non raccomandano più IFN, è necessario sperimentare le terapie innovative anche per i bambini. L'intervento iniziale con l'attuale terapia antivirale non è ancora stato definito, poiché i pazienti sono spesso persi in questa fase [24,25]. La combinazione di pegIFN / RBV comporta il conseguimento di una SVR in una buona percentuale di pazienti, dall'80 al 93% dopo 24 settimane di terapia in caso dei genotipi 2 e 3 [26]. Il tasso di SVR è più basso nel caso del genotipo 1 (SVR nel <50% dei bambini) e in caso di genotipo 4 (SVR nel 40% - 69% dei bambini) dopo 48 settimane di trattamento in entrambe i casi. Inoltre, questo regime è gravato da effetti collaterali consistenti: febbre, mal di testa, sintomi gastrointestinali, depressione, neutropenia, anemia emolitica e effetti deleteri sulla crescita. Inoltre, l'uso di IFN è tradizionalmente controindicato nella cirrosi scompensata, comportando un rischio maggiore di evoluzione verso un'insufficienza epatica mortale.

I DAA (antivirali diretti) moderni hanno rivoluzionato la terapia dell'infezione da HCV e sono ora preferiti per il trattamento negli adulti. Nel dicembre 2013 è stato approvato il dosaggio fisso di sofosbuvir e ledipasvir (90/400 mg) per il trattamento dei cronici con HCV genotipo 1 per i pazienti di età > 18 anni e comporta livelli di SVR > 95%, sia naive che con esperienza di trattamenti precedenti [27].

Ledipasvir (un inibitore della proteina NS5A) e sofosbuvir (un inibitore della RNA polimerasi RNA-dipendente NS5B) sono entrambi cruciali nella inibizione della replicazione virale. Attualmente sono in corso i trial di fase II e fase III della combinazione di DAA, compresa la combinazione di sofosbuvir e ledipasvir in dose fissa, per i bambini con HCV cronico di età compresa tra 3 e 17 anni [28]. Se questi regimi si dimostrano sicuri, i DAA sostituiranno probabilmente le terapie a base di IFN per il trattamento dell'HIV nella popolazione pediatrica.

Le spese mediche per l'infezione da HCV nei bambini sono state stimate a circa 199-336 milioni di dollari nel prossimo decennio solo negli Stati Uniti. Il costo totale del trattamento potenziale presenta dilemmi finanziari ed etici sia per i contribuenti che per i medici.

Nei paesi a basso e medio reddito, i prezzi sono scesi drasticamente, portando ad una diffusione del trattamento. Gilead ha concesso licenze per sofosbuvir e ledipasvir ai produttori di generici indiani e Bristol-Myers Squibb ha stipulato un contratto di licenza per daclatasvir con l'organizzazione ONU di controllo sui brevetti, Medicine Patent Pool, consentendo a 112 paesi di acquistare versioni generiche dei medicinali. Altri paesi, come l'Egitto e il Marocco, che ospitano i tassi di prevalenza dell'epatite C più elevati del mondo, sono stati abilitati ad acquistare o produrre localmente versioni generiche dei medicinali.

Ciò ha portato ad un calo del prezzo per una fornitura di 28 giorni di SOFOSBUVIR da US \$ 300 nel 2014 a US \$ 51 nel 2016 e ha permesso il trattamento di 170000 persone nel 2015, e più di 500000 nel 2016 rispetto al 2014. Anche per Daclatasvir il prezzo per una terapia di 28 giorni con una formulazione generica è sceso a 120 dollari in Marocco, 61 dollari in India e fino a 7 dollari in Egitto. Anche se il costo di produzione dei DAAs è bassa, i prezzi di distribuzione sul mercato di questi trattamenti sono estremamente elevati, e rimangono elevati soprattutto nei paesi ad alto e medio reddito. Il trattamento con sofosbuvir di dodici settimane richiede US \$ 84000 a persona.

In un recente studio è stato stimato che il costo totale del trattamento di tutti i pazienti varia dal 10,5% (Paesi Bassi) al 190,5% (Polonia) della spesa annuale totale per tutti i medicinali. In Europa, i primi due farmaci immessi sul mercato hanno visto diminuire i loro prezzi da 56.000 euro per Sovaldi (sofosbuvir) nel 2014 a 41 000 euro nel 2015. Nel mese di giugno del 2015, la terapia con il nuovo farmaco Harvoni (ledipasvir / sofosbuvir) costa 46000 euro. Nel 2015 il trattamento combinato con Viekirax associato a Exviera costa 42000 euro (per un trattamento di 12 settimane) e il nuovo trattamento Zepatier del laboratorio di Merck Sharp & Dohme Corp costerà 28.732 euro per una terapia di 12 settimane [29].

Anche in considerazione degli attuali sforzi per ridurre i costi del trattamento, rimane un ampio dibattito riguardo alla corretta tempistica per iniziare il trattamento antiHCV nei bambini: una terapia adeguata iniziata prima dell'insorgenza di complicanze epatiche (ad esempio, fibrosi epatica) potrebbe essere un costo giustificato ed efficace nel ridurre la mortalità e morbilità correlati all'HCV, anche nella popolazione pediatrica.

Conclusioni

L'infezione da HCV nei bambini è ancora un problema di salute globale. Sebbene l'infezione cronica da HCV progredisca lentamente in soggetti infetti all'inizio della vita, le complicazioni gravi possono accadere già durante l'infanzia. Esistono diversi ambiti di ricerca nella malattia pediatrica HCV correlata che dovrebbero essere affrontati nel prossimo futuro, tra cui lo studio di farmaci che possono curare efficacemente la maggioranza dei casi pediatrici e la necessità di includere i bambini nella farmacocinetica e negli studi di sicurezza in accordo con gli studi sull'adulto, consentendo così l'accesso precoce a terapie efficaci.

Inoltre, i costi effettivi dei DAAs mostrano un'ampia disparità tra i paesi a medio/alto reddito e quelli a basso reddito e sono ancora necessari ulteriori sforzi per renderli più uniformi e universalmente accessibili.

Articolo sottoposto a peer review

Arch Dis Child. 2017;102(7):672-675.©2017 BMJ Publishing Group
ADC is co-owned by the Royal College of Paediatrics and Child Health and BMJ.

Riferimenti

1. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:226–30.
2. Annunziato RA, Lee SG, Galici E, et al. Children with Hepatitis C: the impact of disease and treatment on patients, Caregivers and families. *J Pediatr Nurs* 2017;32:8–11.
3. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/>.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2015;385:117–71.
5. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013;19:7880–8.
6. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87.
7. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, et al. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol* 2015;21:10783–9.
8. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275–80.
9. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:341–7.
10. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827–31.
11. Huysentruyt K, Stéphenne X, Varma S, et al. Sofosbuvir/ledipasvir and Ribavirin pharmacokinetic and efficacy pre and post liver transplantation in 2 young infants. *Liver Transpl* 2017.
12. Kelly D, Sharif K, Brown RM, et al. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis* 2015;19:433–47.

13. Gupta AA, Gerstle JT, Ng V, et al. Critical review of controversial issues in the management of advanced pediatric liver tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1013–8.
14. England K, Thorne C, Castelli-Gattinara G, et al. HIV and HCV progression in parenterally coinfecting children. *Curr HIV Res* 2009;7:346–53.
15. Thorne C, Turkova A, Indolfi G, et al. Co-infection with HIV and HCV in 229 children and young adults living in Europe. *AIDS* 2016.
16. Pastore M, Willems M, Cornu C, et al. Role of hepatitis C virus in chronic liver disease occurring after orthotopic liver transplantation. *Arch Dis Child* 1995;72:403–7.
17. Khaderi S, Shepherd R, Goss JA, et al. Hepatitis C in the pediatric population: transmission, natural history, treatment and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20:11281–6.
18. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#g1>.
19. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C virus Network. *BJOG* 2001;108:371–7.
20. WHO, Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>.
21. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436357?term=HCV+vaccine&rank=4>.
22. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217–23.
23. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345–60.
24. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838–55.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–94.
26. Joint panel from the American Association of the study of liver diseases and the infectious diseases Society of America Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>.
27. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without Ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: analysis of phase III ION trials. *Hepatology* 2015;62:25–30.
28. Safety and efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children with chronic HCV-Infection.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02249182>.
29. WHO key facts on hepatitis C treatment. from global report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers.
http://www.who.int/medicines/areas/access/hepCtreat_key_facts/en/