

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Hepatitis B	13
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Replikationszyklus des Hepatitis-B-Virus	8
Abbildung 2: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF	10
Abbildung 3: Renaler Metabolismus von TDF	10
Abbildung 4: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF	11
Abbildung 5: Renaler Metabolismus von TAF	11
Abbildung 6: Aufbau der Hepatitis-B-Virus-Polymerase/Reverse Transkriptase und häufige Mutationen	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADV	Adefovir
ALT	Alaninaminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cccDNA	Covalently closed circular DNA
CHB	Chronische Hepatitis B
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CrCl	Kreatinin-Clearance
DNS (DNA)	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ETV	Entecavir
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBx mRNA	Hepatitis-B-Virus x messenger RNA (Hbx Protein)
HIV(-1/-2)	Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1/2)
IFN	Interferon
IU	Internationale Einheit (International Unit)
LAM	Lamivudin (in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt)
LdT	Telbivudin
MRP	Multidrug Resistance Protein
NTCP	Natrium Taurocholat Cotransporting Polypeptide
OAT	Organischer Anionen-Transporter
PEG	Polyethylenglykol
Pol/RT	Polymerase/Reverse Transkriptase
pgRNA	Prägenomische RNA
preC mRNA	Pre core messenger RNA
preS/S mRNA	Pre S/S messenger RNA
PZN	Pharmazentralnummer
(PF-)rcDNA	(Protein free) relaxed circular DNA

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RNase H	Ribonuklease H
RT	Reverse Transkriptase
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TFV(-DP)	Tenofovir(-Diphosphat)
WHO	World Health Organization

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Vemlidy®
ATC-Code:	J05AF13
ATC=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12596653	EU/1/16/1154/001	25 mg	30 Tabletten
12596682	EU/1/16/1154/002	25 mg	3 x 30 Tabletten
PZN=Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tenofoviralfenamid (TAF) ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der Nukleos(t)id-Analoga (diese werden in der Literatur häufig auch mit NA, NUC bzw. NUK abgekürzt). Es ist ein Phosphoramidat-Prodrug von Tenofovir [1] und wird als Fumarat verabreicht. Tenofovir wirkt spezifisch gegen Hepatitis-B-Viren und humane Immundefizienzviren Typ 1 und 2 (HIV-1 und HIV-2) [1], hat aber eine limitierte orale Bioverfügbarkeit und muss deshalb in Form von Prodrugs verabreicht werden [2].

Das Hepatitis-B-Virus gehört zur Familie der Hepadnaviren. Diese zeichnen sich durch ein Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Genom aus, das über eine Ribonukleinsäure (RNA)-Zwischenstufe repliziert wird. Nach Infektion der Zielzelle durch das Hepatitis-B-Virus wird das als teilweise doppelsträngige relaxed circular (rc) DNA vorliegende Virusgenom freigesetzt. Dieses wird in den Zellkern transportiert und dort zur doppelsträngigen sogenannten covalently closed circular (ccc) DNA vervollständigt. Letztere wird in mehrere unterschiedlich lange virale RNAs transkribiert, welche zum einen zur Translation der viralen Proteine dienen. Zum anderen wird eine dieser RNAs, die prägenomische (pg) RNA, in neugebildete Kapside verpackt und dort durch die virale Polymerase wiederum in rcDNA revers transkribiert [3, 4].

Nukleokapside mit rcDNA werden über den sekretorischen Pfad freigesetzt und können benachbarte Zielzellen infizieren, sie können aber auch noch innerhalb der Zelle die rcDNA freisetzen, so dass diese wieder in den Zellkern zurückkehrt. Es kommt zur erneuten Bildung von cccDNA und somit zur DNA-Amplifikation. Dies ist der Grund für die virale Persistenz in den infizierten Zielzellen des Wirts (siehe Abbildung 1) [4, 5].

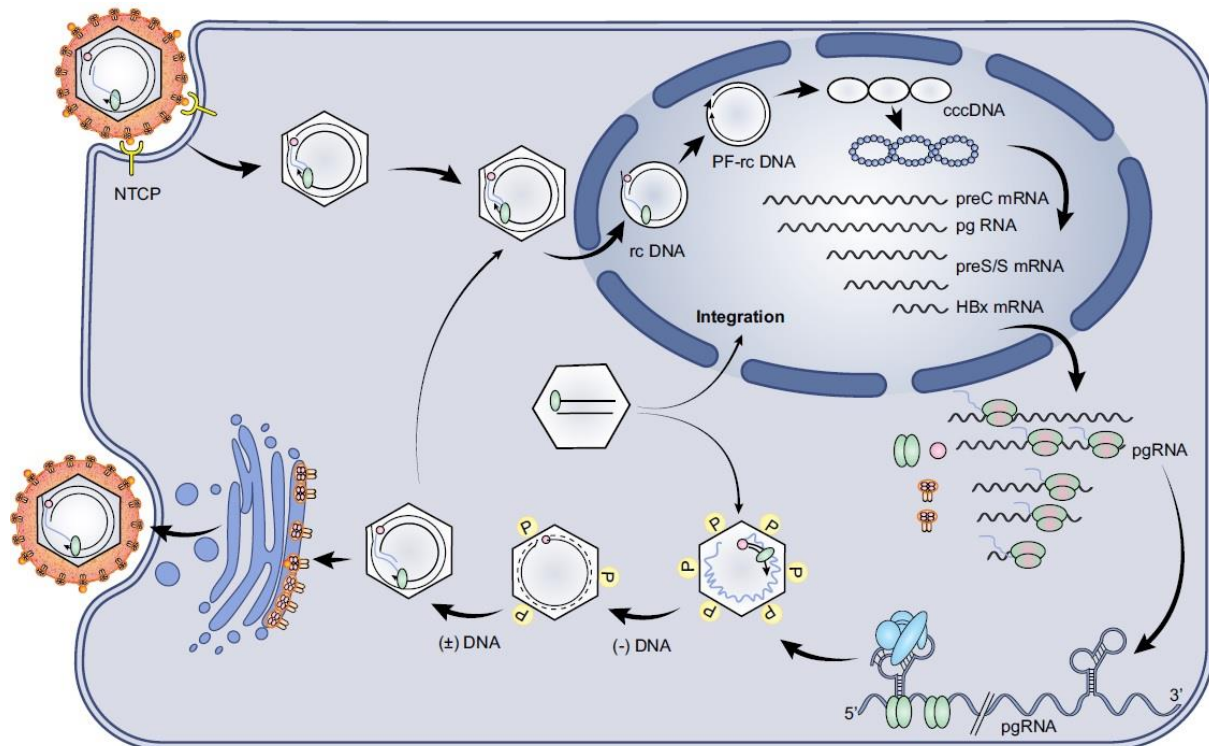


Abbildung 1: Replikationszyklus des Hepatitis-B-Virus

Quelle: Modifiziert nach Tong (2016) [4]. cccDNA=Covalently closed circular DNA, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBx mRNA=Hepatitis-B-Virus x messenger RNA (Hbx Protein), NTCP=Natrium Taurocholat Cotransporting Polypeptide, (PF)-rcDNA=(Protein free) Relaxed circular DNA, pgRNA=Prägenomische RNA, preC mRNA=pre core messenger RNA (Core Protein), preS/S mRNA=pre S/S messenger RNA (S Protein), RNA=Ribonukleinsäure

Ein kritischer Schritt im viralen Replikationszyklus ist die reverse Transkription der RNA in DNA mittels der Reversen Transkriptase (RT). Die RT ist neben einer Priming-Region, einer Spacer-Region und einer Domäne mit einer Ribonuklease H (RNase H)-Aktivität Teil der viralen Polymerase (siehe Abbildung 6). Nukleos(t)id-Analoga wie Tenofovir hemmen die virale Polymerase/Reverse Transkriptase (Pol/RT)-Funktion.

TAF ist wie Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF) ein Prodrug von Tenofovir, stellt jedoch eindeutig eine „new active substance“ im Sinne des Artikels 8(3) der Richtlinie 2001/83/EC dar, da die beiden Wirkstoffe deutliche Unterschiede sowohl im Hinblick auf ihre chemische Struktur als auch bezüglich ihres Metabolismus, des pharmakologischen und pharmakokinetischen Profils sowie konsequent ihrer klinischen Eigenschaften aufweisen. Entsprechend wurde TAF bereits im Zulassungsverfahren zu Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/TAF) in der Indikation HIV der new active substance-Status zuerkannt: „Based on the CHMP review of data on the non-clinical and clinical properties of the active substance, the CHMP considers that tenofovir alafenamide which is a derivative of tenofovir disoproxil (both prodrugs of tenofovir) is qualified as a new active substance as it differs significantly in properties with regard to safety and efficacy from the previously authorised substance.“ [6].

TDF wird seit 2002 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt und ist seit 2009 in der EU auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen [7]. Die orale Gabe von TDF resultiert in hohen Plasmakonzentrationen, wo die Substanz jedoch relativ schnell abgebaut und somit die Verfügbarkeit der eigentlich wirksamen Form für die Aufnahme in die Zielzellen reduziert wird. Die distinkten Unterschiede in den klinischen Eigenschaften ergeben sich aus den pharmakologischen und pharmakokinetischen Unterschieden zwischen den beiden Prodrug-Molekülen TDF und TAF: Nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird der größte Teil des im Plasma instabilen Esters TDF rasch hydrolysiert. In die primären Hepatozyten, die eigentlichen, vom Virus infizierten Zielzellen [8], wird primär nicht-hydrolysiertes TDF aufgenommen und durch zweifache Phosphorylierung in die aktive Form Tenofovir-Diphosphat (TFV-DP) umgewandelt (siehe Abbildung 2). TFV-DP blockiert schlussendlich die virale Polymerase, indem es anstelle des physiologischen Nucleosids in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut wird und als „falsches Substrat“ zum Strangabbruch führt [1, 9, 10].

Das systemisch verfügbare, freie Tenofovir wird aus dem Plasma über die basolateralen organischen Anionen-Transporter (OAT) OAT1 und OAT3 aktiv in die renalen Tubuluszellen aufgenommen. Die Sekretion in den Urin erfolgt über das Multidrug Resistance Protein 4 (MRP4), eine apikale Effluxpumpe (siehe Abbildung 3) [1, 9].

Diese durch die aktive Aufnahme bedingte Akkumulation von Tenofovir in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen möglichen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung – einer wesentlichen Nebenwirkung von TDF: Berichtet werden im Zusammenhang mit TDF Kreatinin-Erhöhungen, Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) [7]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten. Dabei ist die Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht [11].

Im Gegensatz zu TDF weist der neue Wirkstoff TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [11, 12] und wird nach unveränderter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erst in den Hepatozyten in Tenofovir und konsekutiv in TFV-DP umgewandelt (siehe Abbildung 4), die intrazellulären Konzentrationen des pharmakologisch aktiven phosphorylierten Metaboliten TFV-DP in Hepatozyten sind somit höher. Diese Reaktion wird in Hepatozyten fast ausschließlich von Carboxylesterase 1 katalysiert. Einen kleinen Anteil trägt auch die lysosomale Protease Cathepsin A bei [1, 10].

Anders als freies Tenofovir ist TAF kein Substrat für OAT1 und OAT3 und wird daher nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert (siehe Abbildung 5). Eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint daher – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung von TAF im Vergleich zu TDF – unwahrscheinlich.

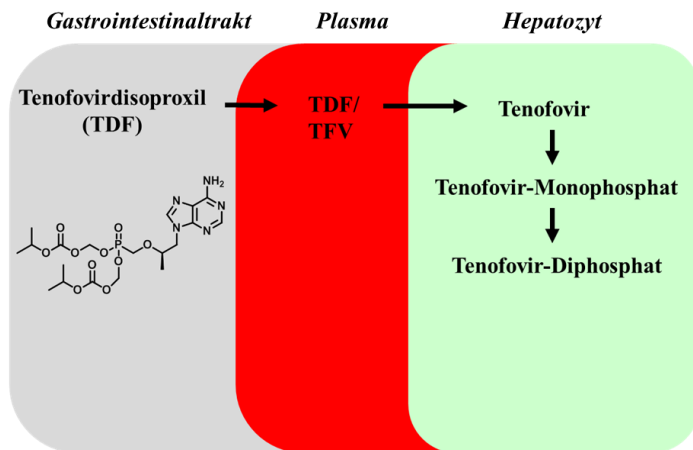


Abbildung 2: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF

TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir

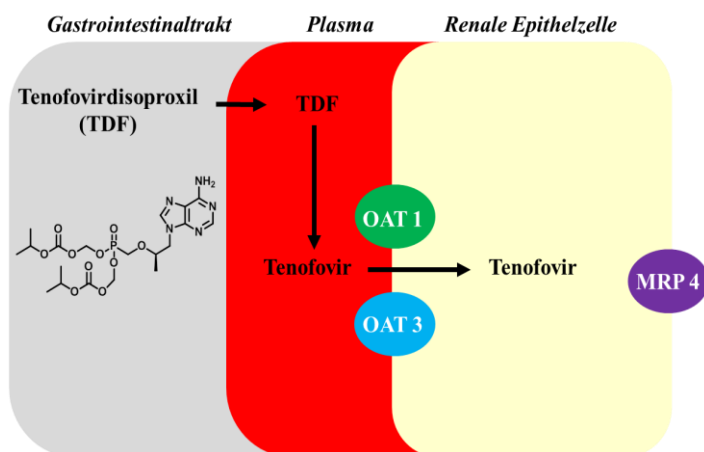


Abbildung 3: Renaler Metabolismus von TDF

MRP=Multidrug Resistance Protein, OAT=Organischer Anionen-Transporter, TDF=Tenofoviridisoproxil

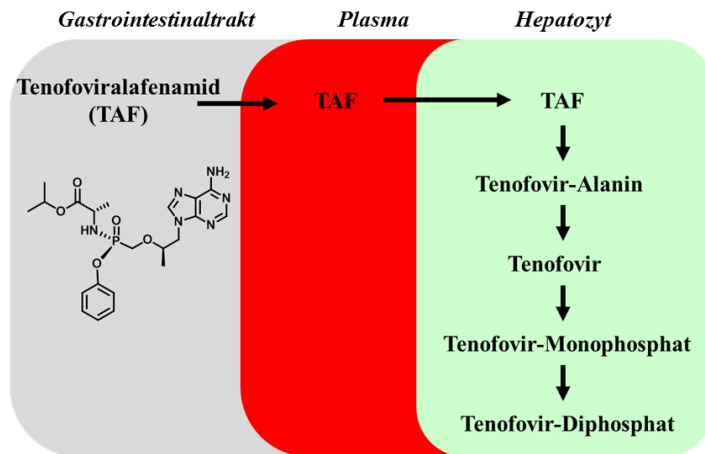


Abbildung 4: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF

TAF=Tenofoviralfenamid

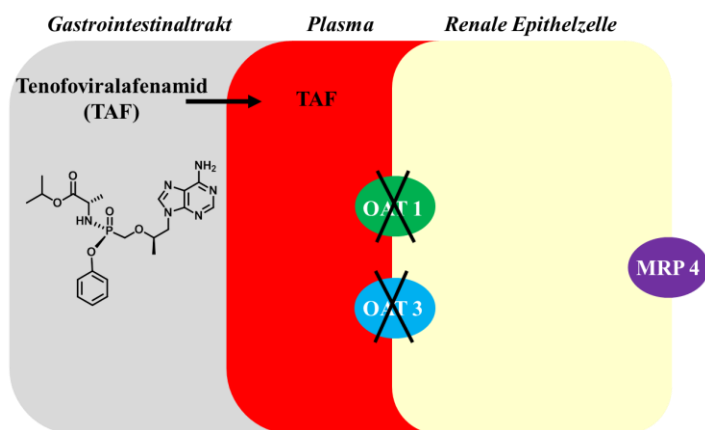


Abbildung 5: Renaler Metabolismus von TAF

MRP=Multidrug Resistance Protein, OAT=Organischer Anionen-Transporter, TAF=Tenofoviralfenamid

Zusammengefasst gelangt Tenofovir durch die spezifische, zielgerichtete Formulierung von TAF somit also primär direkt in die eigentlichen Zielzellen, nämlich die Hepatozyten [8]. Durch die fehlende Hydrolyse im Plasma und vorwiegend intrazelluläre Verstoffwechslung von TAF kommt es im Vergleich zu TDF zu niedrigeren Spiegeln von Tenofovir im Plasma [11], während die intrazellulären Spiegel des aktiven Metaboliten TFV-DP in den Hepatozyten nach Gabe von TAF um den Faktor 5 höher sind [10]. Das hat zur Folge, dass TAF aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften im Vergleich zu TDF – bei mindestens gleicher Wirksamkeit – ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf Niere und Knochen aufweist [1]. Anders als bei TDF ist bei TAF aufgrund des metabolischen Profils bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 mL/min) keine Dosisanpassung erforderlich [1, 13]. Der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

entsprechend des Prodrug-Metabolismus optimierte Wirkstoff TAF erlaubt eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten – dies ist, insbesondere bei einer jahre- oder lebenslangen Therapie wie bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B, ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil [14]. Während bei TDF eine Dosierung von 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat) eingesetzt wird, ist bei TAF eine Dosierung von 25 mg (entsprechend 28 mg TAF-Fumarat) ausreichend.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B sind folgende Wirkstoffe zugelassen (siehe auch Tabelle 2-3): Interferone (IFN), pegylierte, d. h. an Polyethylenglykol (PEG) gekoppelte, Interferone (PEG-IFN) sowie Nukleos(t)id-Analoga:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Hepatitis B

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
IFN/PEG-IFN			
PEG-IFN-alfa-2a	Pegasys®	L03AB11	Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [15].
IFN-alfa-2a	Roferon®	L03AB04	Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis B bei erwachsenen Patienten, bei denen Marker für die Virusreplikation, d. h. positive Nachweise von HBV-DNS oder HBe-Antigen, vorliegen [16].
IFN-alfa-2b	IntronA®	L03AB05	Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA [HBV-DNA] und Hepatitis-B-Antigen [HBeAg]), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT [GPT]-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen [17, 18].
L-Nukleosid-Analoga			
Lamivudin	Lamivudin Teva	J05AF05	Lamivudin Teva wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit: kompensierter Lebererkrankung mit Nachweis aktiver Virusreplikation, persistierender Erhöhung der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte und histologischem Nachweis aktiver Leberentzündung und/oder Fibrose. Eine Einleitung der Lamivudin-Behandlung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternatives antivirales Arzneimittel mit einer höheren genetischen Barriere gegenüber Resistenzen nicht verfügbar oder dessen Anwendung nicht angemessen ist (siehe Abschnitt 5.1) [19].
	Zeffix®	J05AF05	Zeffix ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • kompensierter Lebererkrankung mit Nachweis aktiver Virusreplikation, persistierender Erhöhung der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT [GPT])-Werte und histologischem Nachweis aktiver Leberentzündung und/oder Fibrose. Eine Einleitung der Lamivudin-Behandlung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternatives antivirales Arzneimittel mit einer höheren genetischen Barriere gegenüber Resistenzen nicht verfügbar oder dessen Anwendung nicht angemessen ist (siehe Abschnitt 5.1). • dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegenüber Lamivudin aufweist (siehe Abschnitt 4.2) [20, 21].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
Telbivudin	Sebivo®	J05AF11	Sebivo ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und Nachweis viraler Replikation, anhaltend erhöhten Alanin-Aminotransferase-(ALT-) Spiegeln und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose indiziert. Die Einleitung einer Therapie mit Sebivo sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternativer antiviraler Wirkstoff mit einer höheren genetischen Resistenz-barriere nicht verfügbar oder nicht geeignet ist. Zu Einzelheiten der Studie und zu den besonderen Patientenmerkmalen, auf denen diese Indikation basiert, siehe Abschnitt 5.1 [22].
Guanosin-Nukleosid-Analoga			
Entecavir	Baraclude®	J05AF10	<p>Baraclude ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV) (siehe Abschnitt 5.1) bei Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten Serumspiegeln der Alaninaminotransferase (ALT) sowie mit einem histologischen Befund einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose. • dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4) <p>Sowohl für die kompensierte als auch für die dekompenzierte Lebererkrankung basiert diese Indikation auf Daten aus klinischen Studien mit Nukleosid-naiven Patienten (d. h. solchen, die nicht mit Nukleosidanaloga vorbehandelt waren) mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer HBV-Infektion. Hinsichtlich Patienten mit einer Lamivudinrefraktären Hepatitis B siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1. Baraclude ist auch indiziert zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion bei Nukleosid-naiven Kindern und Jugendlichen von 2 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten ALT-Serumspiegeln oder mit einem histologischen Befund einer mäßigen bis schweren Entzündung und/oder Fibrose. Hinsichtlich der Entscheidung eine Behandlung bei Kindern und Jugendlichen zu initiieren siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 [23, 24].</p>
Nukleotid-Analoga			
Adefovir	Hepsera®	J05AF08	<p>Hepsera wird für die Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet bei Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver Virusreplikation, kontinuierlich erhöhten Serum-Alanin-Aminotransferase-(ALT)-Werten sowie histologischem Nachweis einer aktiven Leberentzündung und Fibrose. Die Einleitung einer Therapie mit Hepsera sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternativer antiviraler Wirkstoff mit einer höheren genetischen Resistenz-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
			<p>barriere nicht verfügbar oder nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff ohne Kreuzresistenz gegenüber Hepsera [25].
Tenofovir-disoproxil	Viread [®]	J05AF07	<p>Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Alaninaminotransferase-(ALT-)Werten im Serum und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose (siehe Abschnitt 5.1). nachgewiesenem Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). <p>Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d. h. aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1) [7, 13].
<p>ALT=Alaninaminotransferase, ATC= Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, CHB=Chronische Hepatitis B, DNS (DNA)=Desoxyribonukleinsäure, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HBeAg= Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IFN=Interferon, PEG=Polyethylenglykol</p>			

Zurzeit empfehlen sowohl die World Health Organization (WHO), die deutsche S3-Leitlinie, als auch die Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) [14, 26, 27] den Einsatz von Entecavir (ETV) und TDF als Erstlinienbehandlungen. Daneben wird in der deutschen S3-Leitlinie sowie der EASL die zeitlich begrenzte Anwendung von PEG-IFN(-alfa) empfohlen; dies insbesondere bei Hepatitis-B-Patienten die hohe Transaminasen, nicht zu hohe Virämie (HBV-DNA 10^8 IU/mL) und einen bestimmten Sub-Genotyp des Hepatitis-B-Virus (Sub-Genotyp A2) aufweisen bzw. ko-infiziert (HBV/HDV; HBV/HCV) sind [26-28]. Die WHO geht auf die (PEG-)IFN-Therapie unter anderem aufgrund der ungünstigen subkutanen Administrationsroute, des hohen Preises, der schlechten Toleranz und der damit zusammenhängenden Nebenwirkungen nicht ein [14]. Nicht empfohlen ist die Anwendung von Lamivudin (LAM; in der Literatur auch LMV, LVD oder 3TC abgekürzt), Adefovir (ADV) oder Telbivudin (LdT), es sei denn potentere Arzneimittel mit einer höheren Resistenzbarriere (d. h. TDF und ETV) sind nicht verfügbar oder nicht indiziert [14, 27].

(PEG-)IFN zählen zu den Immunmodulatoren, welche antiproliferativ und antiviral wirken. Sie entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Durch unspezifische Stimulation werden Abwehrzellen des

Immunsystems wie die natürlichen Killerzellen oder T-Lymphozyten differenziert und aktiviert. Gleichzeitig wird die virale Transkription und Replikation gehemmt, das virale Nukleokapsid angegriffen sowie die cccDNA degradiert. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von (PEG-)IFN beitragen [3]. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapie der chronischen Hepatitis B deutlich verbessert. Neben der Zulassung von PEG-IFN (reduzierte Applikationsfrequenz gegenüber IFN) ist hier die Anwendung der Nukleos(t)id-Analoga von entscheidender Bedeutung. Im Gegensatz zu den subkutan zu applizierenden (PEG-)IFN besitzen Nukleos(t)id-Analoga eine größere antivirale Wirksamkeit und ein verbessertes Sicherheitsprofil. Dieses ist gerade bei der Langzeit- bzw. lebenslangen Therapie der chronischen Hepatitis B ein wichtiger patientenrelevanter Vorteil [29].

Nukleos(t)id-Analoga werden in drei chemische Klassen eingeteilt [30]:

- **L-Nukleosid-Analoga:** LAM und LdT
- **Guanosin-Nukleosid-Analoga** (Nukleosid-Analoga mit Zyklopentan-Zuckerrest): ETV
- **Nukleotid-Analoga** (azyklische Phosphonate): ADV (Darreichung als Prodrug: Adefovirdipivoxil) und Tenofovir

Der grundsätzliche Wirkmechanismus der Nukleos(t)id-Analoga ist die Verhinderung der Replikation des Hepatitis-B-Virus und ist für die drei chemischen Klassen der Nukleos(t)id-Analoga gleich. Jedoch unterscheidet man zwischen der spezifischen Hemmung der Polymerase bzw. der RT [4, 14, 30]:

- L-Nukleosid-Analoga (LAM, LdT): Beide Substanzen werden zunächst zu Triphosphaten metabolisiert, welche als Substrat für die virale Polymerase des Hepatitis-B-Virus wirken. Die Bildung weiterer viraler DNA wird durch den Einbau in die DNA-Kette und den daraus folgenden vorzeitigen DNA-Kettenabbruch blockiert. Dadurch wird letztendlich die HBV-Replikation gehemmt [19-22].
- Guanosin-Nukleosid-Analoga (ETV): ETV wird zunächst zu ETV-Triphosphat metabolisiert. Dieses hemmt kompetitiv drei wichtige Funktionen der viralen Polymerase: die Primer-Bildung durch die HBV-Polymerase, die Reverse Transkription des negativen DNA-Strangs aus der pgRNA und die Synthese des positiven Strangs der HBV-DNA. Dadurch wird letztendlich die HBV-Replikation gehemmt [23, 24].
- Nukleotid-Analoga (ADV, Tenofovir): Beide werden zunächst zu Diphosphaten metabolisiert. Diese hemmen die virale Polymerase durch Einbau in die Virus-DNA und den daraus resultierenden vorzeitigen DNA-Kettenabbruch. Dadurch wird letztendlich die HBV-Replikation gehemmt [7, 13, 25].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zudem unterscheiden sich die Nucleos(t)id-Analoga im Hinblick auf das assoziierte Resistenzprofil zum Teil erheblich (siehe Abbildung 6).

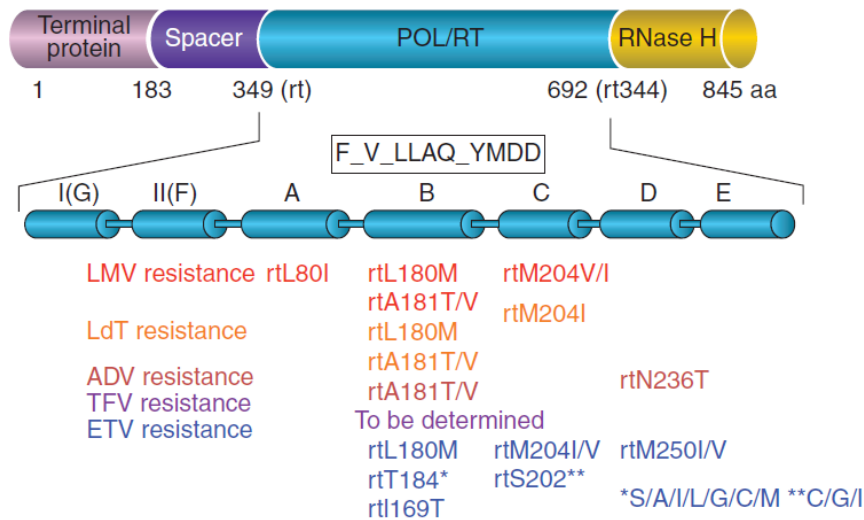


Abbildung 6: Aufbau der Hepatitis-B-Virus-Polymerase/Reverse Transkriptase und häufige Mutationen

Quelle: Zoulim (2015) [3]. ADV=Adefovir, ETV=Entecavir, LMV=Lamivudin (im vorliegenden Dossier mit LAM abgekürzt), LdT=Telbivudin, Pol/RT=Polymerase/Reverse Transkriptase, RNase H= Ribonuklease H, TFV=Tenofovir

Es existiert eine Reihe resistenzassoziierter Mutationen, beispielsweise die Mutation rtL180M am Codon 180. Die Kurzschreibweise bedeutet, dass in der Reversen Transkriptase die Aminosäure an Position 180, die beim Wildtyp Leucin ist, bei der Mutante durch Methionin ersetzt wurde. Weitere Mutationen wie rtL80I im Terminalen Protein sowie eine Mutation im Codon 204 (rtM204V/I, YMDD-Motiv) nahe am aktiven Zentrum der viralen Pol/RT führen zur Resistenzentwicklung gegen das L-Nucleosid-Analogon LAM. Bereits eine der genannten Mutationen reicht aus, um eine Resistenz zu erzeugen, somit zählt LAM zu den Nucleos(t)id-Analoga mit einer niedrigen Resistenzbarriere. Dies trifft ebenso auf das L-Nucleosid-Analogon LdT sowie auf das Nucleotid-Analogon ADV zu. Im Gegensatz hierzu weisen ETV und Tenofovir eine hohe Resistenzbarriere auf. Für TDF (bzw. Tenofovir) sind bisher keine Resistenzen bekannt [3, 4, 30]. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil für Tenofovir bei der Therapieauswahl dar. Für eine Resistenzentwicklung gegen ETV ist das spontane, gleichzeitige Auftreten von drei Mutationen notwendig (die mit LAM-Resistenz assoziierten Mutationen rtL180M und rtM204V plus eine weitere Mutation wie beispielsweise rtM250I/V). Da jedoch zwei dieser drei Mutationen unter LAM-Therapie auftreten und dementsprechend selektiert werden können, stellt eine Vorbehandlung mit LAM einen Risikofaktor für eine nachfolgende ETV-Resistenz dar [30].

Zusammenfassend weist der neue Wirkstoff TAF im Vergleich zu den zugelassenen und gegenwärtig empfohlenen Arzneimitteln maßgebliche Vorteile auf: Neben dem günstigen Resistenzprofil (bisher sind keine Resistenzen bekannt) ist hier die Dosisreduktion durch die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften sowie das daraus resultierende, verbesserte Nebenwirkungsprofil zu nennen. Für Hepatitis-B-Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

(Kreatinin-Clearance von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 mL/min) sind im Gegensatz zu TDF keine Dosisanpassungen nötig. Außerdem kann man davon ausgehen, dass die geringere Substanzexposition gerade bei langjähriger oder lebenslanger Therapie einen positiven Einfluss hat [1, 13, 14].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	nein	09. Januar 2017	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemlidy bei Patienten mit chronischer Hepatitis B basieren auf 48 Wochen Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien – GS-US-320-0108 („Studie 108“) und GS-US-320-0110 („Studie 110“).</p> <p>In Studie 108 wurden HBeAg-negative therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N = 285) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg, N = 140) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren, 61 % waren männlich, 72 % waren asiatischer Herkunft, 25 % waren Weiße und 2 % (8 Patienten) waren Farbige; 24 %, 38 % bzw. 31 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 21 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Entecavir (N = 41), Lamivudin (N = 42), Tenofoviridisoproxilfumarat (N = 21) oder Sonstige (N = 18)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 5,8 log₁₀ IU/ml, die mittlere Serum-ALT bei 94 U/l und 9 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.</p> <p>In Studie 110 wurden HBeAg-positive therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N = 581) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg, N = 292) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 38 Jahren, 64 % waren männlich, 82 % waren asiatischer Herkunft, 17 % waren Weiße und < 1 % (5 Patienten) waren Farbige. 17 %, 52 % bzw. 23 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 26 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Adefovir (N = 42), Entecavir (N = 117), Lamivudin (N = 84), Telbivudin (N = 25), Tenofoviridisoproxilfumarat (N = 70) oder Sonstige (N = 17)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 7,6 log₁₀ IU/ml, die mittlere Serum-ALT bei 120 U/l und 7 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.</p> <p>In beiden Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit der Anteil Patienten mit Plasma-HBV-DNA-Werten unter 29 IU/ml. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 IU/ml war Vemlidy Tenofoviridisoproxilfumarat nicht unterlegen.</p> <p>Die Behandlungsergebnisse von Studie 108 und Studie 110 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 8 aufgeführt. Weitere Ergebnisse bis Woche 72 sind in Tabelle 5 auf Seite 9 aufgeführt.</p> <p>Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus</p> <p>Bis Woche 72 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat konstant (siehe Tabelle 5 auf Seite 9). Serologische Daten wurden zum Zeitpunkt Woche 72 nicht untersucht.</p> <p>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung In beiden Studien ging Tenofoviridisoproxilfumarat mit einem geringeren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofoviridisoproxilfumarat nach 72 Behandlungswochen einher.</p> <p>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</p> <p>In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und kleinerer anteiliger Rückgang des Urin-Protein/ Kreatinin-Quotienten und des Urin-Albumin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofoviridisoproxilfumarat nach 72 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vemlidy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Behandlung der chronischen Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der aktuellen Fachinformation zu TAF entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von Vemlidy® und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie der in einer ergänzenden Handsuche identifizierten Originalartikel gemacht. Alle verwendeten Quellen sind zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

Zur Erstellung des vorliegenden Moduls wurde die in Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Deutschen Gesellschaft für

Pathologie, der Gesellschaft für Virologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung sowie des Kompetenznetzes Hepatitis erstellten S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Infektion herangezogen. Die Gültigkeit dieser Leitlinie ist abgelaufen und eine Überarbeitung zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments in Vorbereitung. Deshalb wurden die verwendeten Inhalte zusätzlich mit den Leitlinien der EASL und der WHO abgeglichen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- [2] Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to That of Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Oct;59(10):5909-16.
- [3] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015 Apr;5(4).
- [4] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of hepatology*. 2016 Apr;64(1 Suppl):S4-S16.
- [5] Song IH. Emerging therapeutics and relevant targets for chronic Hepatitis B. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2016 May;27(3):210-5.
- [6] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. 2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004042/WC500197863.pdf (aufgerufen am: 25.02.2016).
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: September 2016.
- [8] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *The New England journal of medicine*. 2004 Mar 11;350(11):1118-29.
- [9] Gilead Sciences Inc. Viread® - Highlights of prescribing information. Stand: Februar 2016.
- [10] Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3563-9.
- [11] Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for

- treatment of chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*. 2015 Mar;62(3):533-40.
- [12] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005 May;49(5):1898-906.
- [13] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Viread® 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: September 2016.
- [14] World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
- [15] Roche Registration Ltd. Fachinformation. Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm. Stand: Oktober 2016.
- [16] Roche Pharma AG. Fachinformation. Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze. Stand: Dezember 2016.
- [17] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation. IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Stand: Dezember 2015.
- [18] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation. IntronA® IntronA® 18/30/60 Millionen I.E Mehrfachdosierungs-Pen. Stand: Dezember 2015.
- [19] Teva B.V. Fachinformation. Lamivudin Teva 100 mg Filmtabletten. Stand: August 2016.
- [20] Glaxo Group Ltd. Fachinformation. Zeffix® 5 mg/ml Lösung. Stand: Juni 2016.
- [21] Glaxo Group Ltd. Fachinformation. Zeffix® 100 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2016.
- [22] Novartis Europharm Limited. Fachinformation. Sebivo® 600 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2016.
- [23] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [24] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,05 mg/ml Lösung. Stand: April 2016.
- [25] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Hepsera® 10 mg Tabletten. Stand: März 2014.
- [26] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. AWMF-Register-Nr.: 021/011. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection – The German Guideline. 2011.
- [27] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012 Jul;57(1):167-85.
- [28] Robert-Koch-Institut. RKI Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D. Stand 20.05.2016. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText12 (aufgerufen am: 19.07.2016).
- [29] Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016 Jul;44(1):16-34.
- [30] Müller C. Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*. 2009;7(4):7-10.