

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: 27.09.2018

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 CHB	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Replikationszyklus des HBV	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 HBV-Polymerase/Reverse Transkriptase und häufige Mutationen	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
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
EASL	European Association for the Study of the Liver
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ETV	Entecavir
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBx mRNA	Hepatitis-B-Virus x messenger RNA (Hbx Protein)
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV(-1/-2)	Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1/2)
IFN	Interferon
I.E./IU	Internationale Einheit (International Unit)
LAM	Lamivudin (in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt)
LdT	Telbivudin
MRP	Multidrug Resistance Protein
NA	Nukleos(t)id-Analoga
NTCP	Natrium Taurocholat Cotransporting Polypeptide
OAT	Organischer Anionen-Transporter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PEG	Polyethylenglykol
pgRNA	Prägenomische RNA
Pol/RT	Polymerase/Reverse Transkriptase
preC mRNA	Pre core messenger RNA (Core Protein)
preS/S mRNA	Pre S/S messenger RNA (S Protein)
PZN	Pharmazentralnummer
(PF-)rcDNA	(Protein free) relaxed circular DNA
RNase H	Ribonuklease H
RT	Reverse Transkriptase
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TFV(-DP)	Tenofovir(-Diphosphat)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (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.

Der in Deutschland bereits zugelassene Wirkstoff Tenofoviralfenamid (TAF)¹ gehört zu der Klasse der Nukleos(t)id-Analoga (NA; diese werden in der Literatur häufig auch mit NUC bzw. NUK abgekürzt). TAF ist ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (TFV) [1] und wird als Fumarat verabreicht. TFV wirkt spezifisch gegen Hepatitis-B-Viren (HBV) 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].

HBV 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 HBV 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 RNA transkribiert, welche zum einen zur Translation der viralen Proteine dienen. Zum anderen wird eine dieser RNA, die prägenomische (pg) RNA, in neugebildete Kapside verpackt und dort durch die virale Polymerase wiederum in rcDNA revers transkribiert [3-6].

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, 6].

¹ Vemlidy ist seit dem 9. Januar 2017 in Deutschland zugelassen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bis zum 1. Oktober 2018 befristet.

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 (CHB) zugelassen [8, 9]. 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 [5], 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, 8-10].

Das systemisch verfügbare, freie TFV 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, 8, 9].

Diese durch die aktive Aufnahme bedingte Akkumulation von TFV 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) [8, 9]; 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 TFV 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 TFV 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 [13].

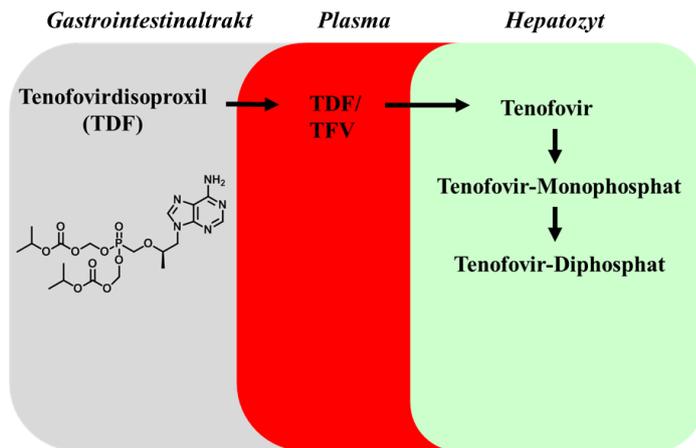


Abbildung 2: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF

TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir

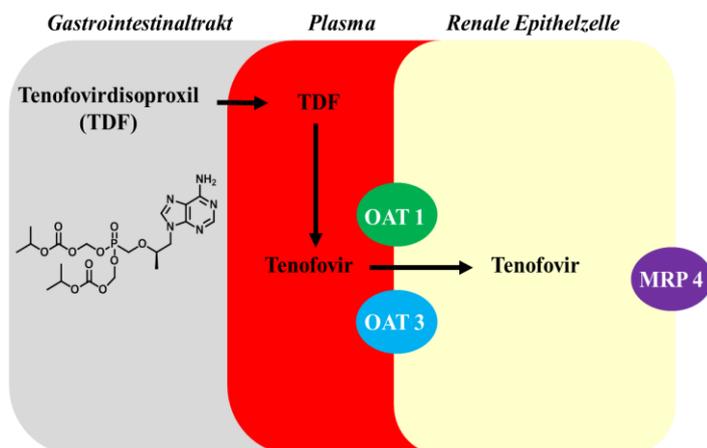


Abbildung 3: Renaler Metabolismus von TDF

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

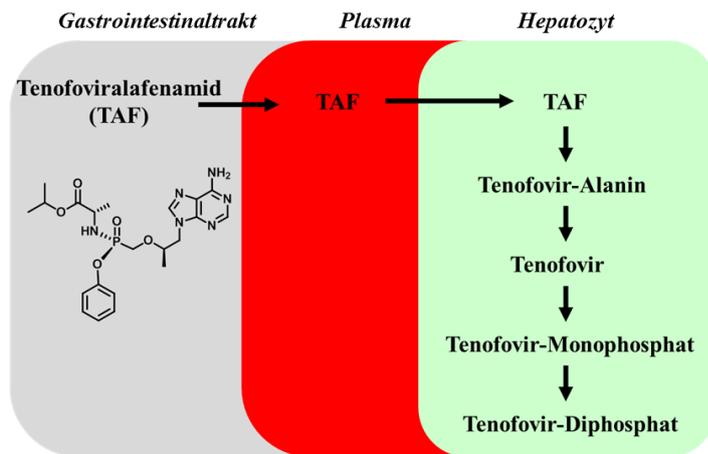


Abbildung 4: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF

TAF=Tenofoviralfenamid

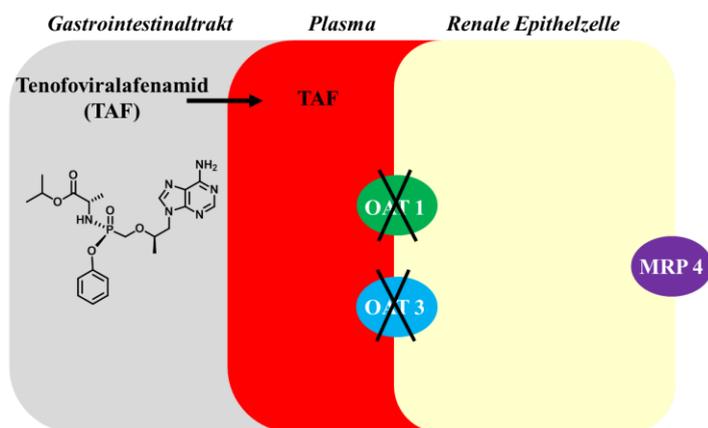


Abbildung 5: Renaler Metabolismus von TAF

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

Zusammengefasst gelangt TFV durch die spezifische, zielgerichtete Formulierung von TAF somit primär direkt in die eigentlichen Zielzellen, die Hepatozyten [5]. Durch die fehlende Hydrolyse im Plasma und vorwiegend intrazelluläre Verstoffwechslung von TAF kommt es im Vergleich zu TDF zu niedrigeren Spiegeln von TFV 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 CHB und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [CrCl] von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 mL/min) keine Dosisanpassung erforderlich [1]. Der entsprechend des Prodrug-Metabolismus optimierte Wirkstoff TAF erlaubt eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten [14] – dies ist, insbesondere bei einer jahre- oder lebenslangen Therapie wie bei der Behandlung der CHB, ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil. 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 CHB sind folgende Wirkstoffe zugelassen (siehe auch Tabelle 2-3): Interferone (IFN), pegylierte, d. h. an Polyethylenglykol (PEG) gekoppelte, IFN (PEG-IFN) sowie NA:

Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet CHB

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
Interferone/PEG-Interferon			
PEG-Interferon-alfa-2a	Pegasys®	L03AB11	<p><u>Erwachsene Patienten</u></p> <p>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 Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren</u></p> <p>Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven CHB bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren ohne Leberzirrhose mit Nachweis viraler Replikation und dauerhaft erhöhten ALT-Serumwerten. Bezüglich einer Therapieentscheidung für eine Behandlung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1. [15]</p>
Interferon-alfa-2a	Roferon® -A	L03AB04	<p>Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:</p> <p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
Interferon- 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 ^a	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). [19, 20]
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. [21]
Guanosin-Nukleosid-Analoga			
Entecavir ^a	Baraclude®	J05AF10	Baraclude ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV) (siehe Abschnitt 5.1) bei Erwachsenen mit: <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) Sowohl für die kompensierte als auch für die dekompensierte Lebererkrankung basiert diese Indikation

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
			<p>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 Lamivudin-refraktären Hepatitis B siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.</p> <p>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. [22, 23]</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-Barriere nicht verfügbar oder nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). • dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff ohne Kreuzresistenz gegenüber Hepsera. [24]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	ATC-Code	Anwendungsgebiet laut Fachinformation inklusive Verweise auf darin enthaltene Abschnitte
Tenofovir-disoproxil ^a	Viread [®]	J05AF07	<p>Viread 245 mg Filmtabletten bzw. 33 mg/g Granulat (wenn eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist) 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 bzw. 33 mg/g Granulat (wenn eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist) 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). [8, 9]
<p>a: Generika vorhanden.</p> <p>ALT=Alaninaminotransferase, ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, CHB=Chronische Hepatitis B, DNS/DNA=Desoxyribonukleinsäure, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, PEG=Polyethylenglykol</p>			

Die zuletzt 2011 aktualisierte und sich derzeit in Überarbeitung befindliche deutsche S3-Leitlinie empfiehlt den Einsatz von NA mit hoher Resistenzbarriere, Entecavir (ETV) und TDF, als Erstlinienbehandlung. Die aktuelle Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die 2017 aktualisierte Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) und das Update der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Leitlinie empfehlen neben dem Einsatz von ETV und TDV ebenfalls bereits die Behandlung mit TAF [14, 25-28]. In Deutschland wird, insbesondere bei Hepatitis-B-Patienten die hohe Transaminasen, nicht zu hohe Virämie (HBV-DNA 10^8 IU/mL) und einen bestimmten Sub-Genotyp des HBV (Sub-Genotyp A2) aufweisen bzw. koinfiziert (HBV/Hepatitis-D-Virus [HDV]) sind, die zeitlich begrenzte Anwendung von (PEG-)IFN-alfa empfohlen [25, 29]. Hingegen empfiehlt die aktuelle EASL-Leitlinie eine Priorisierung der Therapie mit PEG-IFN-alfa auf Basis der Baseline-Charakteristika eines CHB-Patienten derzeit in der klinischen Praxis nicht. Hintergrund ist hier, dass die anfänglichen vielversprechenden Ergebnisse in nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden konnten [26]. 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von Lamivudin (LAM; in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt), Adefovir (ADV) oder Telbivudin (LdT), es sei denn potentere Arzneimittel mit einer höheren Resistenzbarriere (d. h. TAF, TDF und ETV) sind nicht verfügbar oder nicht indiziert [14, 26].

(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 CHB deutlich verbessert. Neben der Zulassung von PEG-IFN (reduzierte Applikationsfrequenz gegenüber IFN) ist hier die Anwendung der NA von entscheidender Bedeutung. Im Gegensatz zu den subkutan zu applizierenden (PEG-)IFN besitzen NA eine größere antivirale Wirksamkeit und ein verbessertes Sicherheitsprofil. Dieses ist gerade bei der Langzeit- bzw. lebenslangen Therapie der CHB ein wichtiger patientenrelevanter Vorteil [30].

NA werden in drei chemische Klassen eingeteilt [3, 31]:

- **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 TFV

Der grundsätzliche Wirkmechanismus aller drei chemischen Klassen der NA ist die Verhinderung der Replikation des HBV, jedoch unterscheidet man zwischen der spezifischen Hemmung der Polymerase bzw. der RT [4, 14, 31]:

- **L-Nukleosid-Analoga (LAM, LdT):** Beide Substanzen werden zunächst zu Triphosphaten metabolisiert, welche als Substrat für die virale Polymerase des HBV wirken. Die Bildung weiterer viraler DNA wird durch den Einbau in die DNA-Kette durch die RT und den daraus folgenden vorzeitigen DNA-Kettenabbruch blockiert. Dadurch wird letztendlich die HBV-Replikation gehemmt [19-21].
- **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 [22, 23].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Nukleotid-Analoga (ADV, TFV): Beide Substanzen 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 [8, 9, 24].

Zudem unterscheiden sich die NA im Hinblick auf das assoziierte Resistenzprofil zum Teil erheblich (siehe Abbildung 6).

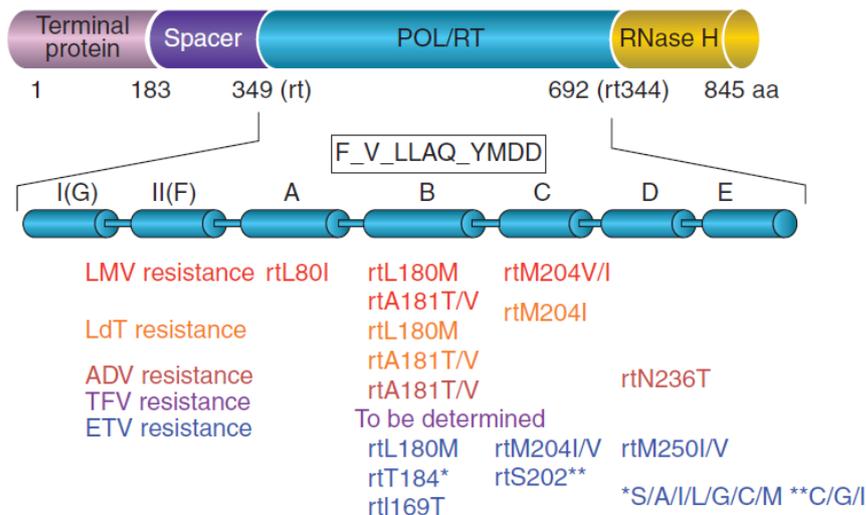


Abbildung 6: Aufbau der HBV-Polymerase/Reverse Transkriptase und häufige Mutationen

Quelle: Zoulim (2015) [3].

ADV=Adefovir, ETV=Entecavir, HBV=Hepatitis-B-Virus, 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-Nukleosid-Analogon LAM. Bereits eine der genannten Mutationen reicht aus, um eine Resistenz zu erzeugen, somit zählt LAM zu den NA mit einer niedrigen Resistenzbarriere. Dies trifft ebenso auf das L-Nukleosid-Analogon LdT sowie auf das Nukleotid-Analogon ADV zu. Im Gegensatz hierzu weisen ETV und TFV eine hohe Resistenzbarriere auf. Für TDF (bzw. TFV) sind bisher keine Resistenzen bekannt [3, 4, 26, 31, 32]. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil für TFV 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

können, stellt eine Vorbehandlung mit LAM einen Risikofaktor für eine nachfolgende ETV-Resistenz dar [31].

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 (CrCl von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 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, 9, 14, 26].

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].

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 ^b	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Nach Erstbewertung mit der Vorgangsnummer 2017-04-01-D-280 wurde die Geltungsdauer des Beschlusses durch den G-BA bis zum 1. Oktober 2018 befristet. Hiermit wird erneut ein Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht.</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- und 96-Wochen Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien – GS-US-320-0108 („Studie 108“) und GS-US-320-0110 („Studie 110“). Die Sicherheit von Vemlidy wird zusätzlich durch die gepoolten Daten von Patienten in den Studien 108 und 110 nachgewiesen, die von Woche 96 bis Woche 120 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, sowie zusätzlich von den Patienten aus der offenen Phase der Studien 108 und 110 von Woche 96 bis Woche 120 (N=361 erhielten weiterhin Vemlidy; N=180 stellten in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy um).</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In Studie 108 wurden HBeAg-negative therapie-naive 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 I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 94 U/l und 9% der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.

In Studie 110 wurden HBeAg-positive therapie-naive 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 I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 120 U/l und 7% der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt der Anteil Patienten mit Plasma-HBV-DNA-Werten unter 29 I.E./ml in Woche 48. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 I.E./ml war Vemlidy Tenofoviridisoproxilfumarat nicht unterlegen.

Die Behandlungsergebnisse von Studie 108 und Studie 110 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und 4 der Fachinformation aufgeführt.

Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus

Bis Woche 96 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat konstant (siehe Tabelle 5 der Fachinformation).

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In beiden Studien ging Tenofoviridisoproxilfumarat mit einem geringeren mittleren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofoviridisoproxilfumarat nach 96 Behandlungswochen einher.

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war die mittlere prozentuale Veränderung in der Knochendichte in jeder Gruppe in Woche 120 ähnlich wie in Woche 96. In der offenen Phase beider Studien betrug die mittlere prozentuale Veränderung in der Knochendichte von Woche 96 bis Woche 120 bei den Patienten, die weiterhin mit Vemlidy behandelt wurden, +0,6% an der Lendenwirbelsäule und 0% an der Hüfte (gesamt), im Vergleich zu +1,7% an der Lendenwirbelsäule und +0,6% an der Hüfte (gesamt) bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere mediane Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und geringere prozentuale mediane Zunahme des Retinol-bindenden Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin und des Urin-Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofoviridisoproxilfumarat nach 96 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus in den Studien 108 und 110 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war in jeder Gruppe die Änderung der renalen Laborparameter in Woche 120 ähnlich wie in Woche 96 im Vergleich zur Baseline. In der unverblindeten Phase der Studien 108 und 110 betrug die mittlere (\pm SD) Änderung im Serumkreatinin von Woche 96 bis Woche 120 $-0,002$ (0,10) mg/dl bei den Patienten, die weiterhin Vemlidy erhielten, gegenüber $-0,008$ (0,09) mg/dl bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten. In der unverblindeten Phase betrug die mediane Änderung der eGFR von Woche 96 bis Woche 120 $-0,6$ ml/min bei den Patienten, die weiterhin mit Vemlidy behandelt wurden, im Vergleich zu $+1,8$ ml/min bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten.

Kinder und Jugendliche

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 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

ALT=Alaninaminotransferase, CrCl=Kreatinin-Clearance, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, I.E.=Internationale Einheit, SD=Standardabweichung

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 Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem Code (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, der WHO und der AASLD 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: März 2018.
- [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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5909-16.
- [3] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(4).
- [4] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S4-S16.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1118-29.
- [6] Song IH. Emerging therapeutics and relevant targets for chronic Hepatitis B. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(3):210-5.
- [7] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. *Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000.* 2015.
- [8] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: April 2017.
- [9] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand: April 2017.
- [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. *Antimicrob Agents Chemother.* 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. *J Hepatol.* 2015;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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1898-906.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [13] Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther.* 2014;19(7):687-92. Epub 2014/04/05.
- [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: März 2018.
- [16] Roche Pharma AG. Fachinformation. Roferon[®]-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze. Stand: Juni 2018.
- [17] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation. IntronA[®] 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Stand: September 2017.
- [18] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation. IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Mehrfachdosierungs-Pen. Stand: September 2017.
- [19] Glaxo Group Ltd. Fachinformation. Zeffix[®] 5 mg/ml Lösung. Stand: Januar 2018.
- [20] Glaxo Group Ltd. Fachinformation. Zeffix[®] 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2018.
- [21] Novartis Europharm Limited. Fachinformation. Sebivo[®] 600 mg Filmtabletten. Stand: April 2018.
- [22] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude[®] 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [23] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude[®] 0,05 mg/ml Lösung. Stand: April 2016.
- [24] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Hepsera[®] 10 mg Tabletten. Stand: März 2014.
- [25] 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.
- [26] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;62(2):370-98.
- [27] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99.
- [28] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261-83.
- [29] Robert Koch-Institut. RKI Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D vom Mai 2016, aktualisiert Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html. [Zugriffsdatum: 05.07.2018].
- [30] 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(1):16-34.
- [31] Müller C. Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase. *J Gastroenterol Hepatol Erkr.* 2009;7(4):7-10.
- [32] Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:84-9.