



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's GRAVENHAGE

2017019536

Datum 26 april 2017  
Betreft GVS beoordeling tenofovir alafenamide (Vemlidy®)

**Zorginstituut Nederland**

Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**

2017019536

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 april 2017 (CIBG-17-04265) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een marginale toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tenofovir alafenamide (Vemlidy®).

Vemlidy® is geregistreerd voor de behandeling van chronische hepatitis B virusinfectie bij volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder en met een lichaamsgewicht van minstens 35 kg). Elk (filmomhulde) tablet Vemlidy® bevat 25 mg tenofovir alafenamide (TAF). De aanbevolen dosering is 1 tablet eenmaal daags. De optimale behandelduur is niet bekend. Gewoonlijk is dit minstens 6 tot 12 maanden, maar het kan ook gedurende een groot aantal jaren zijn.

Tenofovir alafenamide behoort tot de farmacotherapeutische groep van antivirale middelen voor systemisch gebruik, en wel tot de groep van nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's). Tenofovir alafenamide is een prodrug. In het lichaam wordt TAF via meerdere stappen omgezet tot de farmacologisch actieve metaboliet tenofovir difosfaat. Een ander prodrug voor tenofovir difosfaat is tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Zowel TDF als TAF kunnen bij meerdere indicaties worden toegepast: behalve bij chronisch hepatitis B infectie kunnen TAF en TDF ook worden ingezet bij hiv-1 infectie.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid is TAF onderling vervangbaar met TDF, waarbij de toepassing bij hiv-1 infectie de hoofdindicatie vormt. Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) is opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

De hiv-remmende geneesmiddelen hebben sinds het jaar 2000 een bijzondere plaats in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen voor de behandeling van hiv infectie in principe in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Voor deze producten is geen farmaco-economische evaluatie vereist.

Onze conclusie van onderling vervangbaarheid tussen TAF en TDF is niet in lijn met het aparte vergoedingsbeleid van de hiv-remmende geneesmiddelen. Als dit beleid niet wordt gewijzigd dan komt Vemlidy® ook in aanmerking voor plaatsing op 1B.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
26 april 2017

**Onze referentie**  
2017019536

De registratiehouder van Vemlidy®, die tevens registratiehouder is van Viread® heeft aangegeven dat voor de prijs van Vemlidy® wordt aangesloten bij die van Viread®. De inkoopprijs van Vemlidy® is gesteld op €322,23 per 30 stuks (exclusief 6% BTW; dossier Gilead BV d.d. 13 maart 2017) en is daarmee gelijk aan die van Viread® 245 mg (taxe maart 2017; €322,22 per 30 stuks). Dit betekent dat eventuele opname van Vemlidy® op bijlage 1B geen meerkosten met zich zal meebrengen.

Op basis van het bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland om tenofovir alafenamide (Vemlidy®) te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

De nadere voorwaarden voor de antiretrovirale geneesmiddelen (onderdeel 8 van bijlage 2 van de Regeling) zijn ook van toepassing voor TAF.

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die voor behandeling met zo'n geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd, met dien verstande dat dit geneesmiddel niet tot de verzekerde prestaties behoort indien het wordt gebruikt als pre-expositie profylaxe ter vermindering van de kans op een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus.

Omdat de vergoedingsvoorwaarde de geregistreerde indicatie niet uitsluiten, zal de bijlage 2 voorwaarde niet leiden tot belemmering van de vergoeding van Vemlidy®.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

**GVS-rapport 17/03**  
**tenofovir alafenamide (Vemlidy®)**

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        26 april 2017  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016134513
Volgnummer	2017017435
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde





## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Tenofovir alafenamide (Vemlidy®) —5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—10

#### **3 Voorstel voor een FK-advies—11**

#### **4 Literatuur—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 10 april 2017 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tenofovir alafenamide (Vemlidy®).

### 1.1 Tenofovir alafenamide (Vemlidy®)<sup>1 2</sup>

#### *Samenstelling*

Ieder filmomhulde tablet Vemlidy® bevat 25 mg tenofovir alafenamide (TAF).

#### *Geregistreerde indicatie*

Vemlidy® is geregistreerd voor de behandeling van chronische hepatitis B virusinfectie (HBV) bij volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder en met een lichaamsgewicht van minstens 35 kg).

#### *Dosering*

De aanbevolen dosering is 1 tablet eenmaal daags. De optimale behandelduur is niet bekend. Gewoonlijk is dit minstens 6 tot 12 maanden, maar het kan ook gedurende een groot aantal jaren zijn.\*

#### *Bijzonderheid*

De EMA heeft recentelijk een advies uitgebracht om, voordat patiënten direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C krijgen voorgeschreven, te screenen op eventuele co-infectie met het hepatitis B virus. Deze maatregelen moeten reactivering van hepatitis B door direct werkende antivirale middelen tegengaan.<sup>3</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van Vemlidy® stelt dat tenofovir alafenamide, binnen de geregistreerde indicatie van hepatitis B virusinfectie (HBV), onderling vervangbaar is met tenofovir disoproxil fumarate en met entecavir. Vemlidy® kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OJ05AFA0 V waarin de HBV middelen (adefovir, entecavir en telbivudine) zijn opgenomen. Hoewel Vemlidy® niet geregistreerd zal worden voor de behandeling van hiv is het in combinatie met andere middelen wel toepasbaar in deze indicatie, welke op basis van eerdere beoordeling groter wordt verondersteld dan HBV. De toepasbaarheid van tenofovir alafenamide in combinatie met andere middelen voor de behandeling van hiv vormt hypothetisch de hoofdindicatie waardoor Vemlidy® volgens de GVS systematiek in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B van het GVS voor hiv behandeling.

---

\* De registratieautoriteit geeft het volgende mee als leidraad bij het stoppen van de behandeling:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling worden voortgezet tot minstens 6-12 maanden na de bevestiging van HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en verlies van HBV-DNA met vaststelling van anti-HBe) of totdat HBs-seroconversie is opgetreden of totdat verlies van werkzaamheid is opgetreden.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling minstens worden voortgezet totdat HBs-seroconversie is opgetreden of totdat er aanwijzingen zijn voor verlies van werkzaamheid. Het is aan te bevelen om bij een behandeling die langer dan 2 jaar duurt regelmatig vervolgccontroles te doen om te bevestigen dat voorzetting van de geselecteerde behandeling nog wenselijk is voor de patiënt.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van tenofovir alafenamide is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Tenofovir alafenamide heeft als ATC-code J05AF13 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van antivirale middelen voor systemisch gebruik, en wel tot de groep van nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's).

Tenofovir alafenamide is een prodrug. In het lichaam wordt TAF via meerdere stappen omgezet tot de farmacologisch actieve metaboliet tenofovir difosfaat. Een ander prodrug voor tenofovir difosfaat is tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Zowel TDF als TAF kunnen bij meerdere indicaties worden toegepast: behalve bij chronisch hepatitis B infectie kunnen TAF en TDF ook worden ingezet bij hiv-1 infectie.

### *Geneesmiddelen in het GVS*

Bij de behandeling van chronische hepatitis B virusinfectie kunnen zowel tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) worden ingezet alsook het nieuwe middel tenofovir alafenamide (Vemlidy®). Viread® is opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Rvz.

Bij een hiv infectie is de standaardbehandeling een combinatie met ten minste 2 actieve antiretrovirale middelen (cART).

- Bij gebruik van Viread® (een enkelvoudig preparaat dat uitsluitend TDF bevat) als behandeling bij hiv-infectie moet(en) een of meerdere antiretrovirale middelen erbij worden toegevoegd. Verder zijn er ook vaste combinatieproducten beschikbaar die TDF als onderdeel van de samenstelling bevat: Atripla®, Eviplera®, Stribild® en Truvada® zijn producten die geregistreerd zijn bij de behandeling van hiv-1 infectie.
- Bij gebruik van TAF als behandeling van hiv-1 infectie is een aantal vaste combinatieproducten beschikbaar. In 2016 heeft het Zorginstituut een aantal adviezen uitgebracht over hiv-bevattende hiv-remmende geneesmiddelen Genvoya®, Descovy® en Odefsey®.<sup>4 5 6</sup>

De hiv-remmende geneesmiddelen zijn geplaatst op bijlage 1B en bijlage 2 van de Rzv.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van tenofovir alafenamide komt tenofovir disoproxil fumarate in aanmerking: beide middelen bevatten dezelfde werkzame stof en zijn in principe bij dezelfde indicaties toepasbaar.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate zijn beide geïndiceerd voor de behandeling van hiv-1 infectie en voor de behandeling van chronisch hepatitis B infectie.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel tenofovir alafenamide als tenofovir disoproxil fumarate worden oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Tenofovir alafenamide (Vemlidy®) is geregistreerd voor volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder). Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) is geregistreerd voor volwassenen en voor kinderen en adolescenten (2-18 jaar bij hiv-1 infectie en 12-18 jaar bij hepatitis B infectie). Er is geen speciale kinderformulering voor beschikbaar.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van tenofovir alafenamide ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

##### *Gunstige effecten*

##### Chronische hepatitis B infectie

De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) heeft in 2008 de 'Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie' uitgebracht, die in 2012 is herzien.<sup>7</sup> In deze richtlijn is de volgende aanbeveling vermeld: 'Bij de initiële behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie gaat de voorkeur uit naar peginterferon, entecavir of tenofovir (disoproxil fumarate). Lamivudine, adefovir en telbivudine zijn niet langer middelen van eerste keus omdat het risico op antivirale resistentie hoog is in vergelijking met entecavir en tenofovir.'

Na de herziening van de richtlijn in 2012 zijn 2 systematische reviews gepubliceerd.<sup>8 9</sup> De conclusie van Ke et al. (2014) is dat TDF en entecavir vergelijkbaar zijn qua effectiviteit en veiligheid bij chronische HBV patiënten na 48 weken behandeling.<sup>8</sup> In de Bayesiaanse netwerkanalyse van Govan et al. (2015) is geconcludeerd dat tenofovir (*i.e.* TDF) het meest effectief is bij HBeAg-positieve patiënten. Bij HBeAg-negatieve patiënten kunnen tenofovir (TDF) en entecavir beide als meest effectief worden beschouwd.<sup>9</sup>

De klinische effectiviteit van tenofovir alafenamide bij volwassenen met hepatitis B infectie (zowel therapie-naïef als eerder behandeld) zijn onderzocht in twee dubbelblind, gerandomiseerde fase 3 studies met een non-inferioriteit opzet (marge: 10%). In beide studies is de orale behandeling met tenofovir alafenamide (TAF; 25 mg per dag) direct vergeleken met die van tenofovir disoproxil fumarate (TDF; 300 mg per dag).

In de studie van Buti et al. zijn patiënten met chronisch hepatitis B infectie (HBeAg-negatief) onderzocht.<sup>10</sup> In de studie van Chan et al. zijn HBeAg-positieve patiënten bestudeerd.<sup>11</sup> De primaire uitkomstmaat is het percentage patiënten met een plasma concentratie van minder dan 29 IU/ml aan DNA van het hepatitis B virus na een behandeling van 48 weken.

- In de studie van Buti et al. (studie 108) met HBeAg-negatieve patiënten bereikte 94% (268/285) van de met TAF behandelde patiënt de primaire uitkomstmaat. In vergelijking met de behandeling met TDF (respons bij 93%; 130/140 patiënten) is non-inferioriteit tussen beide onderzoeksarmen aangetoond.<sup>10</sup>
- In de studie van Chan et al. (studie 110) met HBeAg-positieve patiënten bereikte 64% (371/581) de primaire uitkomstmaat na een behandeling met TAF. Dit is non-inferieur aan de behandeling met TDF, in deze groep werd bij 67% (195/292) van de patiënten een HBV DNA <29 IU/ml gemeten na 48 weken.<sup>11</sup>

Op basis van deze 2 klinische studies kan geconcludeerd worden dat bij patiënten met chronisch hepatitis B infectie een behandeling van 48 weken met tenofovir alafenamide niet inferieur is aan de standaardbehandeling met tenofovir disoproxil fumarate.

### Hiv-1 infectie

De standaardbehandeling voor een volwassen therapie-naïeve patiënt met hiv-1 infectie is een combinatietherapie met antiretrovirale middelen (cART), bestaande uit twee nucleotide reverse transcriptase remmers (NRTI backbone) en een derde middel uit een andere klasse.<sup>12</sup>

In 2016 heeft het Zorginstituut meerdere hiv-remmende geneesmiddelen beoordeeld waarin TAF een onderdeel is van de vaste combinatie.<sup>4 5 6</sup> Hierbij is een TDF-bevattende combinatie vergeleken met de TAF-bevattende equivalent. Zo is in een direct vergelijkend studie met therapie-naïeve patiënten vanaf 18 jaar Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir alafenamide) niet inferieur gebleken aan Stribild® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir disoproxil fumarate). Ook bij Descovy® (emtricitabine en tenofovir alafenamide) en Odefsey® (rilpivirine, emtricitabine en tenofovir alafenamide) is non-inferioriteit aangetoond in vergelijking met hun TDF-bevattende equivalent. Hieruit is geconcludeerd dat bij de behandeling van hiv-1 infectie TAF niet inferieur is TDF.

### **Conclusie gunstige effecten**

Zowel bij de behandeling van chronische hepatitis B virusinfectie als bij hiv-1 infectie is tenofovir alafenamide niet inferieur aan tenofovir disoproxil fumarate. De gunstige effecten van tenofovir alafenamide komen overeen met die van tenofovir disoproxil fumarate.

### *Ongunstige effecten*

De beoordeling van de bijwerkingen van Vemlidy® door de registratieautoriteit is gebaseerd op veiligheidsgegevens van 2 fase 3 onderzoeken.<sup>1 2</sup> In totaal werden 866 patiënten met HBV betrokken met een mediane behandelduur van 88 weken. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld bij TAF waren hoofdpijn (11%), misselijkheid (6%) en vermoeidheid (6%).

TAF werd, net als TDF, goed verdragen. Het percentage en type bijwerkingen tussen de 2 behandelgroepen zijn vergelijkbaar. Er zijn aanwijzingen voor een kleinere afname van botmineraaldichtheid in de groep met TAF in vergelijking met TDF en er is geen proximale tubulopathie gemeld en een geringer effect van TAF op de nierfunctie. De registratieautoriteit is echter overall tot de conclusie gekomen dat het veiligheidsprofiel van TAF vergelijkbaar is met dat van TDF.

Ook bij de beoordeling van de hiv-remmende geneesmiddelen met TAF is geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel van TAF vergelijkbaar is met het TDF-bevattende equivalent.

### **Conclusie ongunstige effecten**

De ongunstige effecten van tenofovir alafenamide komen overeen met die van tenofovir disoproxil fumarate.

#### *Toepasbaarheid*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie tot een berekende creatinineklaring (CrCl) van  $\geq 15$  ml/min, of bij patiënten met een CrCl  $< 15$  ml/min die worden behandeld met hemodialyse, is er geen dosisaanpassing van tenofovir alafenamide nodig. Bij patiënten met een CrCl  $< 15$  ml/min die geen hemodialyse krijgen, wordt TAF niet aanbevolen.

Bij volwassen patiënten met een CrCl  $< 50$  ml/min wordt een aangepast doseringsinterval voor TDF aanbevolen. Het gebruik van TDF wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

De dosering van beide tenofovir-bevattende middelen hoeft niet te worden aangepast voor ouderen en patiënten met leverfunctiestoornis. Beide middelen kunnen worden overwogen bij zwangere vrouwen, bij lactatie dient het echter niet te worden gebruikt.

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil fumarate even breed toepasbaar zijn.

#### *Gebruiksgemak*

Zowel TAF als TDF worden 1 maal per dag oraal toegediend.

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil fumarate luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

#### *Ervaring*

TAF is voor het eerst beschikbaar gekomen als onderdeel van de hiv-remmer Genvoya®. Genvoya® heeft sinds november 2015 een handelsvergunning en vanaf april 2016 is dit middel opgenomen in het GVS. De ervaring met TAF is beperkt. Viread® (TDF) is geregistreerd sinds 2002, de ervaring met TDF is ruim.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil fumarate.

## **2.2**

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Tenofovir alafenamide is onderling vervangbaar met tenofovir disoproxil fumarate.

### 3 Voorstel voor een FK-advies

Het FK-advies voor TAF/Vemlidy® kan aansluiten bij het FK-advies voor TDF/Viread®.

#### *Huidige advies voor Viread®*

*HIV:* De keuze van verschillende preparaten is afhankelijk van diverse aspecten (zie [de richtlijn HIV](#)). Bij de behandeling van een HIV-infectie bij *therapie-naïeve* patiënten wordt de voorkeur gegeven aan een tripeltherapie bestaande uit twee nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI) en een derde middel uit één van de volgende groepen: een integraseremmer (INSTI), non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI) of een gebooste proteaseremmer.

Tenofovirdisoproxil dient te worden toegepast volgens de meest actuele richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren door met deze therapie vertrouwde artsen.

*Chronische hepatitis B:* Volgens de Richtlijn 2012 komen bij de initiële behandeling van chronische hepatitis B, (peg-)interferon  $\alpha$ , entecavir of tenofovir in aanmerking. Klik voor meer [informatie](#) (PDF).

Aan de vergoeding van tenofovirdisoproxil zijn voorwaarden verbonden, zie [Regeling zorgverzekering, bijlage 2](#).

#### *Voorstel FK-advies voor Vemlidy®*

*Chronische hepatitis B:* Volgens de Richtlijn 2012 komen bij de initiële behandeling van chronische hepatitis B, (peg-)interferon  $\alpha$ , entecavir of tenofovir in aanmerking. Tenofovir alafenamide is niet inferieur aan tenofovir disoproxil fumarate en vormt daarmee een alternatief hiervoor. Klik voor meer [informatie](#) (PDF).

Aan de vergoeding van tenofovir alafenamide zijn voorwaarden verbonden, zie [Regeling zorgverzekering, bijlage 2](#).





## 4 Literatuur

---

- <sup>1</sup> EMA, London. European Public Assessment Report (EPAR): tenofovir alafenamide (Vemlidy®). 10/11 2016. EMA/793580/2016. Geraadpleegd op 15 maart 2017 via: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004169/human\\_med\\_002061.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004169/human_med_002061.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- <sup>2</sup> EMA, London. Summary of Product Characteristics (SmPC) tenofovir alafenamide (Vemlidy®). 10/03/2017. Geraadpleegd op 15 maart 2017 via: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004169/human\\_med\\_002061.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004169/human_med_002061.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- <sup>3</sup> EMA, London. Persbericht d.d. 16/12/2016 geraadpleegd op 15 maart 2017 via: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/12/news\\_detail\\_002669.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002669.jsp&mid=)
- <sup>4</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordeling Genvoya®. Diemen, 2016. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/02/04/genvoya-bij-hiv-1-infectie>
- <sup>5</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordeling Descovy®. Diemen, 2016. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/08/04/beoordeling-descovy>
- <sup>6</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordeling Odefsey®. Diemen, 2016. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/08/22/rilpivirine-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-odefsey>
- <sup>7</sup> NVMDL richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie, nieuwe inzichten 2012. Geraadpleegd in maart 2017 via [https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richtlijnen/Richtlijn\\_HBV\\_nieuwe\\_inzichten\\_2012.pdf](https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richtlijnen/Richtlijn_HBV_nieuwe_inzichten_2012.pdf)
- <sup>8</sup> Ke, W, Liu L, Zhang C, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. PloS online, 2014
- <sup>9</sup> Govan L, Wu O, Xin Y, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015;27(8):882-94
- <sup>10</sup> Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016;1(3):196-206.
- <sup>11</sup> Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAG-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016;1(3):185-195.
- <sup>12</sup> NVHB. Richtlijn hiv. Geraadpleegd op 16 maart 2017 via [http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Richtlijn\\_HIV](http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Richtlijn_HIV)