



(21085) VIFEROL D3 25'000, Vifor SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2020

4 Ampullen zu 1 ml, Lösung zum Einnehmen, 0.625 mg/ml

1 Zulassung Swissmedic

VIFEROL D3 25'000 wurde von Swissmedic per 18. März 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Therapie des Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
Prophylaxe eines Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen über 60 Jahren.
Prophylaxe eines Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen mit erkennbarem Risiko einer Vitamin D-Mangelkrankung bei Malabsorption.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

Schleck, Marie-Louise, et al. "A randomized, double-blind, parallel study to evaluate the dose-response of three different vitamin D treatment schemes on the 25-hydroxyvitamin D serum concentration in patients with vitamin D deficiency." *Nutrients* 7.7 (2015): 5413-5422.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von D-CURE (Ölige Lösung zum Einnehmen, 25'000 I.E. pro Ampulle, Laboratoires SMB, Belgien) wurden im Rahmen einer randomisierten, doppel-blinden Studie an 150 erwachsenen Patienten (Alter > 18 Jahre) mit nachgewiesenem Vitamin D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D-Spiegel zwischen 5 ng/ml und 20 ng/ml) untersucht.

Die Interventionsarme waren wie folgt:

- Gruppe 1 (n=50); Kumulative Dosis 100'000 I.E. (Anfangsdosis von 50'000 I.E., gefolgt von einer Dosis von 25'000 I.E. nach 4 und 8 Wochen).
- Gruppe 2 (n=50); Kumulative Dosis 200'000 I.E. (Anfangsdosis von 100'000 I.E., gefolgt von einer Dosis von 50'000 I.E. nach 4 und 8 Wochen).
- Gruppe 3 (n=50); Kumulative Dosis 400'000 I.E. (Anfangsdosis von 200'000 I.E., gefolgt von einer Dosis von 100'000 I.E. nach 4 und 8 Wochen).

Die Veränderung der Serumkonzentration von 25-Hydroxycholecalciferol (25-(OH)-D) zwischen Beginn und Ende der Studie nach 12 Wochen stellte den primären Endpunkt dar. Während die 25-(OH)-D-Ausgangswerte zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich waren (mittlerer Ausgangswert 13.53 ± 3.72 ng/ml; $p = 0.42$), wurde nach 12 Wochen ein signifikanter Anstieg ($p < 0.0001$) mit einer mittleren Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert von 7.72 ± 5.08 (Gruppe 1), 13.3 ± 5.88 (Gruppe 2) und 20.12 ± 7.79 ng/ml (Gruppe 3) erreicht. Nach acht Wochen wurde ein Plateau erreicht. Zwölf Wochen nach Einnahme der Anfangsdosis hatten 4% der Patienten in Gruppe 1 resp. 24% in Gruppe 2 resp. 64% der Gruppe 3 einen physiologischen Vitamin D3-Spiegel erreicht (d.h. ≥ 30 ng/ml bzw. 75 nmol/l). Der höchste gemessene Vitamin D3-Spiegel bei der Dosierung in Gruppe 3 lag bei 60 ng/ml (bzw. 150 nmol/l).

Sicherheit / Verträglichkeit

Laut Fachinformation entstehen unerwünschte Wirkungen in der Regel als Folge einer Überdosierung. Cholecalciferol (Vitamin D3) weist einen niedrigen therapeutischen Index auf. Bei gesunden Erwachsenen ist die in der Literatur beobachtete Toxizitätsschwelle häufig mit 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen von mehr als 100-150 ng/ml oder mit wiederholten täglichen Dosen von 40'000 I.E. (entsprechend 1'200'000 I.E. monatlich) über mehreren Monaten assoziiert. In der Studie 1 wurden in den drei Dosisgruppen keine Fälle von Hyperkalzämie oder Nephrolithiasis beobachtet und das Sicherheitsprofil zeigte generell keine dosisabhängige Wirkung.

Medizinische Leitlinien

Vitamin-D-Mangel: Datenlage, Sicherheit und Empfehlungen für die Schweizer Bevölkerung. Schweizerische Empfehlungen für die Einnahme von Vitamin D (März 2012, BAG):

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat 2012 Richtlinien zur Vitamin-D-Versorgung in der Bevölkerung definiert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die empfohlene tägliche Vitamin-D-Einnahme

Personen- gruppe	Schweizer Allgemeinbevölkerung	Personen mit schwerwiegendem Vitamin-D-Mangel (25(OH)D-Konzentrationen von < 25 nmol/l)	Beide Gruppen
	Empfohlene tägliche Zufuhr	Empfohlene tägliche Zufuhr	Tolerierbare Höchsteinnahme
Kinder / Jugendliche			
0-6 Monate	400 IE (10 µg)	400 - 1000 IE (10 - 25 µg)	1000 IE (25 µg)
6-12 Monate	400 IE (10 µg)	400 - 1000 IE (10 - 25 µg)	1500 IE (37.5 µg)
1-3 Jahre	600 IE (15 µg)	600 - 1000 IE (15 - 25 µg)	2500 IE (62.5 µg)
4-8 Jahre	600 IE (15 µg)	600 - 1000 IE (15 - 25 µg)	3000 IE (75 µg)
9-18 Jahre	600 IE (15 µg)	600 - 1000 IE (15 - 25 µg)	4000 IE (100 µg)
Erwachsene			
19-59 Jahre	600 IE (15 µg)	1500 - 2000 IE (37.5 - 50 µg)	4000 IE (100 µg)
> 60 Jahre	800 IE (20 µg)	1500 - 2000 IE (37.5 - 50 µg)	4000 IE (100 µg)
Schwangere/stillende Frauen			
	600 IE (15 µg)	1500 - 2000 IE (37.5 - 50 µg)	4000 IE (100 µg)

“We recommend screening for vitamin D deficiency only in individuals at high risk for severe vitamin D deficiency in order to assess their potential need for larger vitamin D doses to correct their deficiency [...]”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cholecalciferol wurde bereits bei Aufnahme von (133) VI-DE 3 Tropfen in die Spezialitätenliste (SL) am 15. März 1955 überprüft. Die Wirksamkeit wird somit als gegeben erachtet, da es sich bei VIFEROL D3 25'000 um ein Präparat mit bekanntem Wirkstoff handelt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Das BAG hält fest, dass die Vergütung der Vitamin D-Gabe durch die OKP auf die therapeutische Anwendung (bei manifesten Mangelzuständen) und die nach Artikel 126 KLV vorgesehene präventive Massnahme (Rachitis-Prophylaxe während des ersten Lebensjahres, vgl. Art. 126 KLV; Massnahme b) eingeschränkt ist. Die einzige Indikation von VIFEROL D3 25'000, die für eine Vergütung durch die OKP in Frage kommt ist demnach die folgende: «Therapie des Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.»

VIFEROL D3 25'000 wird als ölige Lösung zum Einnehmen mit Orangenaroma in Form einer Einzeldosis-Ampulle zu 1 ml angeboten. Eine Packung enthält 4 Ampullen. 1 ml Lösung (1 Ampulle) enthält 0.625 mg Cholecalciferol entsprechend 25'000 I.E. Vitamin D3. In der von der OKP vergüteten Indikation: «Therapie des schweren Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren» sind die Dosierungsanweisungen wie folgt:

Erwachsene:

Schwerer Vitamin D-Mangel (Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D <25 nmol/l bzw. < 10 ng/ml): 6 Ampullen der Lösung zum Einnehmen in einer Einzeldosis (entsprechend 150'000 IE Vitamin D3) als Anfangsdosis. Im Falle einer zu erwartenden schlechten Compliance eines Patienten muss die Einnahme unter der Aufsicht einer medizinischen Fachperson erfolgen. Nach der Anfangsbehandlung sollte eine Erhaltungstherapie in den üblichen Dosierungen zur Prophylaxe eines Vitamin D-Mangels eingeleitet werden.

Jugendliche (12-18 Jahre):

2 Ampullen der Lösung zum Einnehmen in einer Einzeldosis (entsprechend 50'000 IE Vitamin D3) als Anfangsdosis. Je nach Schweregrad des Vitamin D-Mangels und der Änderung des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels nach Einnahme der Anfangsdosis können 1 bis 2 zusätzliche Ampullen (entsprechend 25'000-50'000 IE Vitamin D3) wöchentlich verabreicht werden. Eine kumulierte Gesamtdosis von 100'000 IE sollte jedoch nur unter engmaschiger Überwachung der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D überschritten werden. Nach der Anfangsbehandlung sollte eine Erhaltungstherapie in den üblichen Dosierungen zur Prophylaxe eines Vitamin D-Mangels eingeleitet werden.

Medizinischer Bedarf

Es sind bereits mehrere flüssige Vitamin D Arzneimittel in der SL aufgeführt mit denen sowohl eine alkohol-basierte (VI-DE 3 Tropfen, VI-DE 3 MONATSDOSIS Lösung) als auch eine öl-basierte (VITAMIN D3 STREULI Tropfen, DIBASE 10'000 Lösung) Supplementierung möglich ist. Diverse Dosierungen zur Prophylaxe und Therapie können mit diesen Arzneimitteln abgedeckt werden. VIFEROL D3 25'000 bietet eine therapeutische Alternative für eine öl-basierte (Olivenöl) Supplementierung im Falle eines Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG sieht eine Limitation auf die OKP-relevante therapeutische Indikation vor. Zusätzlich soll die Vergütung durch die OKP auf den nachgewiesenen schweren Vitamin D-Mangel limitiert werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für VIFEROL D3 25'000:

Arzneimittel	Cholecalciferolum	Packung	FAP [Fr.]	Anzahl Einheit-En pro Packung	Preis pro Einheit [Fr.]
VI-DE 3 Tropfen	4500 I.E. pro ml (entspricht 45 Tropfen). 100 I.E./Tropfen	10 ml	2.50	45'000	0.00005556
TQV-Niveau					0.00005556
VIFEROL D3 25'000	25000 I.E. pro ml	4 Amp zu 1 ml	5.56	100'000	0.00005556

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 12. Oktober 2020, Preisen aus 4 Referenzländern (B, D, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

VIFEROL D3 25'000	APV (FAP)
4 Ampullen zu 1ml, Lösung zum Einnehmen, 0.625 mg/m	Fr. 6.36

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

VIFEROL D3 25'000	FAP	PP
4 Ampullen zu 1ml, Lösung zum Einnehmen, 0.625 mg/m	Fr. 5.96	Fr. 15.05

- mit einer Limitierung:
„Zur Therapie bei nachgewiesenem schwerem Vitamin D-Mangel (Serumkonzentration von 25-Hydroxycholecalciferol <25 nmol/l bzw. <10 ng/ml) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.“,
- ohne Auflagen.